

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 084**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/222	(2006.01)		
A61K 31/225	(2006.01)		
A61K 31/265	(2006.01)		
A61K 31/27	(2006.01)		
C07C 69/96	(2006.01)		
C07C 219/04	(2006.01)		
C07C 271/44	(2006.01)		
C07C 271/52	(2006.01)		
C07C 211/63	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2010 PCT/US2010/047408**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2011 WO11026144**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2010 E 10755265 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2473475**

54 Título: **Uso de profármacos de cannabidiol en administración tópica y transdérmica con microagujas**

30 Prioridad:

31.08.2009 US 238524 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2017

73 Titular/es:

**ZYNERBA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
80 W. Lancaster Avenue Suite 300
Devon, PA 19333 , US**

72 Inventor/es:

**STINCHCOMB, AUDRA, LYNN;
BANKS, STAN, LEE;
GOLINSKI, MIROSLAW, JERZY;
HOWARD, JEFFREY, LYNN y
HAMMELL, DANA, CARMEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 635 084 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de profármacos de cannabidiol en administración tópica y transdérmica con microagujas

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º: 61/238.524, presentada el 31 de agosto de 2009.

10 **Campo**

En el presente documento se describen sistemas de administración de fármacos con microaguja que comprenden: una composición farmacéutica que comprende agentes farmacéuticamente activos (por ejemplo, profármacos de cannabidiol) y matrices de microagujas adecuadas para la administración local y sistémica a un mamífero, incluyendo administración transdérmica sistémica y administración tópica. También se describen en el presente documento métodos de uso de un sistema de administración de fármacos por vía tópica o transdérmica que comprende una composición farmacéutica, que comprende un cannabinoide (tal como profármacos de cannabidiol) y una matriz de microagujas en el tratamiento de una enfermedad sensible al tratamiento con cannabinoide.

20 **Antecedentes**

Actualmente se ha descubierto que una composición farmacéutica que comprende un cannabinoide, tal como cannabidiol o un profármaco cannabinoide, tal como un profármaco cannabidiol, puede administrarse por vía transdérmica a un mamífero en combinación con una matriz de microagujas para tratar una afección médica sensible a los cannabinoides, tales como trastornos por abuso de alcohol, dolor, inflamación y enfermedades pancreáticas, tales como cáncer de páncreas y pancreatitis, a través de sistemas de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica. Además, se ha descubierto que los sistemas de administración de fármacos por vía tópica o transdérmica que comprenden una composición farmacéutica, que comprende un cannabinoide o profármaco cannabinoide profármaco y un potenciador de la penetración (es decir, codisolvente), y una matriz de microagujas se pueden usar para tratar una afección médica sensible a cannabinoides, tales como trastornos por abuso de alcohol, dolor, inflamación y enfermedades pancreáticas, tales como cáncer de páncreas y pancreatitis. Además, se ha descubierto que los sistemas de administración de fármacos por vía tópica o transdérmica que comprenden una composición farmacéutica, que comprende un cannabinoide o profármaco cannabinoide, una matriz de microagujas y un inhibidor de COX, de manera que el tiempo durante el cual el poro creado por la microaguja permanecerá abierto se incrementa, puede administrarse a un mamífero. Los inhibidores de COX adecuados incluyen diclofenaco e ibuprofeno.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para su uso con un gel o hidrogel que contiene inhibidor de COX o que se ha incorporado opcionalmente en un parche. En una realización, el gel o hidrogel que contiene inhibidor de COX que se ha incorporado opcionalmente en un parche es distinto de la composición farmacéutica que contiene un cannabinoide o un profármaco de cannabinoide y se aplica a la superficie de la piel, ya sea antes, durante o después de tratar la piel con una matriz de microagujas. En otra realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden el cannabinoide o profármaco cannabinoide comprende adicionalmente un inhibidor de COX y se administra como un gel o hidrogel que se ha incorporado opcionalmente en un parche que se aplica a la superficie de la piel, ya sea antes, durante o después de tratar la piel con una matriz de microagujas.

Cannabinoides y cannabidiol

Recientemente se ha descubierto que los cannabinoides, incluyendo el cannabidiol ("CDB"), son útiles en el tratamiento de enfermedades pancreáticas. Por ejemplo, se ha descubierto que el cannabidiol es útil en el tratamiento de la pancreatitis aguda y crónica. La pancreatitis es ampliamente conocida como una enfermedad muy dolorosa y, finalmente, puede conducir a cáncer de páncreas. Se ha descubierto que el cannabidiol tiene actividad antiinflamatoria que se traduce en una disminución del dolor en los casos de pancreatitis. El cáncer de páncreas es el cuarto cáncer más mortal más frecuente en Estados Unidos y el quinto más prevalente en todo el mundo. Se ha descubierto que los cannabinoides, tales como tetrahidrocannabinol y el cannabinoide sintético WIN 55.212-2, inducen apoptosis de las células tumorales pancreáticas *in vitro* e *in vivo*. El cannabidiol tiene el mismo potencial de causar la misma cascada que da lugar a la muerte de células tumorales y disminuir la proliferación de la formación de tumores secundarios.

Además, la utilidad clínica de los cannabinoides, incluyendo el cannabidiol, para proporcionar analgesia y neuroprotección, reducir la inflamación, ayudar a aliviar las náuseas y los vómitos, así como tratar la epilepsia, trastornos de ansiedad y glaucoma, está bien reconocida. Además, también es bien conocido que el cannabidiol carece de los efectos psicoactivos que se ven en muchos de los otros cannabinoides, incluyendo Δ^9 -tetrahidrocannabinol, que está disponible actualmente en una forma de dosificación oral, que se vende con el nombre comercial Marinol®.

El dolor es el síntoma más frecuente y es un problema clínico frecuente al que se enfrentan todos los médicos. Millones de personas en Estados Unidos sufren dolor intenso que, según numerosos informes recientes, habitualmente no está bien tratado o lo está de manera inapropiada. De manera similar, millones de personas también sufren náuseas y/o vómitos frecuentes. Además, con demasiada frecuencia, muchos pacientes que sufren dolor crónico, subtratado o no rastreable sufren también falta de apetito, náuseas y/o vómitos frecuentes. Estos pacientes presentan un mayor reto clínico, ya que no pueden recibir dosis eficaces de analgésicos orales, de modo que el dolor no se alivia. Los cannabinoides, incluyendo el cannabidiol, son eficaces para aliviar el dolor. Además, los cannabinoides, incluyendo el cannabidiol, pueden reducir las náuseas y los vómitos de un paciente, independiente de cualquier alivio del dolor logrado. Por lo tanto, los cannabinoides son particularmente útiles en pacientes que experimentan náuseas y vómitos secundarios a dolor mal tratado o no tratado.

Un porcentaje notable de la población de Estados Unidos cumple los criterios de diagnóstico para los trastornos por abuso de alcohol ("AUD"). El consumo de cantidades excesivas de alcohol da como resultado un complejo conjunto de efectos farmacológicos que afectan directamente a la capacidad para tratar la afección. Estos efectos afectan directamente al cerebro e incluyen la neurodegeneración progresiva, deterioro de la función ejecutiva y la dependencia que conduce a efectos negativos inducidos por la abstinencia. Se sabe que los cannabinoides, incluyendo el cannabidiol, tienen efectos neuroprotectores, ansiolíticos y anticonvulsivos, que pueden ser eficaces en la prevención del daño cerebral adicional en personas con AUD, al tiempo que disminuyen de forma simultánea la frecuencia de las recaídas.

Los abusadores crónicos de cannabis pueden desarrollar dependencia y experimentar síntomas de abstinencia cuando intentan dejar de utilizar la droga. De manera colectiva, la dependencia del cannabis y la abstinencia se denominan en el presente documento trastornos por uso de cannabis. El experto en la técnica sabe que los cannabinoides, incluyendo el cannabidiol, son útiles en el tratamiento de los trastornos por uso de cannabis.

La distonía es un trastorno neurológico del movimiento, con muchas causas conocidas y caracterizado por contracciones musculares involuntarias continuas que causando fasciculaciones y movimientos repetitivos o posturas anormales. Se ha demostrado que los cannabinoides reducen las contracciones musculares características de este trastorno.

La patología etiológica de muchas enfermedades se refiere a los procesos inflamatorios que son regulados por el sistema inmunitario de un individuo. La inflamación puede ser resultado de (1) una respuesta inmune de otra manera apropiada a un traumatismo exterior, tal como el edema cerebral secundario a una lesión craneal cerrada; (2) una respuesta inmunitaria hiperactiva, tal como una reacción alérgica o dermatitis; o (3) una respuesta inmunitaria inadecuada, tales como ciertas formas de esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios intestinales y artritis. Independientemente de la causa subyacente de la inflamación, que es terapéuticamente deseable en estas circunstancias regular el sistema inmunológico y disminuir la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que los cannabinoides regulan diversas etapas de la respuesta inmunitaria y podrían mostrar algún beneficio terapéutico en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias, tal como artritis psoriásica.

La artritis reumatoide afecta a aproximadamente 0,5-1 % de la población de Estados Unidos, y las enfermedades autoinmunes, en general, afectan a más de 20 millones de estadounidenses. El dolor asociado con la artritis reumatoide a menudo puede ser incapacitante. Se ha descubierto que los cannabinoides son útiles como tratamiento complementario para la artritis reumatoide y el dolor articular secundario a otras enfermedades autoinmunes, tal como enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico.

Además, se han descubierto que los cannabinoides administrados por vía transdérmica son útiles para aliviar el dolor y otras afecciones asociadas con los tejidos más profundos, tales como nervios periféricos, músculos y tejidos sinoviales. Ejemplos de afecciones asociadas con los tejidos más profundos que responden a los cannabinoides incluyen: dolor neuropático periférico, incluyendo, pero sin limitación, el dolor neuropático periférico asociado con neuropatía diabética, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter; gota, condrocalcinosis, dolor articular secundario a dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones postoperatorias-neuropáticas, polimiositis, tenosinovitis aguda no específica, bursitis, epicondilitis, artrosis postraumática, artrosis, artrosis reumatoide, sinovitis y la artritis reumatoide juvenil. Cuando los cannabinoides se administran por vía transdérmica para tratar el dolor y otras afecciones asociadas con los tejidos más profundos, incluyendo el dolor neuropático periférico, puede ser útil disponer de tejido local significativo y niveles sistémicos de los cannabinoides.

Además de los beneficios terapéuticos analizados anteriormente, los cannabinoides, tales como cannabidiol y profármacos de cannabidiol, presentan diversos beneficios farmacológicos, incluyendo, aunque no de forma limitativa, antiinflamatorios, anticonvulsivo, antipsicótico, antioxidantes, neuroprotector, anticáncer, tales como melanoma, y efectos inmunomoduladores.

Teniendo en cuenta estos beneficios terapéuticos sistémicos, sería ventajoso desarrollar una composición en la que un cannabinoide, tales como cannabidiol o un profármaco de cannabidiol, se administra sistémicamente para conseguir concentraciones en plasma terapéuticamente eficaces en un paciente. Sin embargo, las formas de dosificación oral sólidas, incluyendo las que comprenden cannabidiol, deben superar varios obstáculos con el fin de

lograr una concentración sistémica terapéuticamente eficaz. En primer lugar, los cannabinoides son generalmente muy lipófilos. Por tanto, su solubilidad limitada en agua restringe la cantidad de cannabinoide disponible para la absorción en el tracto gastrointestinal. En segundo lugar, el cannabidiol, como con los otros cannabinoides, sufre un sustancial metabolismo de primer paso cuando se absorbe desde el tracto gastrointestinal humano. Finalmente, la biodisponibilidad oral de cualquier producto se disminuye aún más cuando un paciente sufre náuseas o vómitos, ya sea porque el paciente evita tomar sus medicamentos orales o la forma de dosificación oral no permanece en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo suficiente para liberar el toda la dosis y lograr una concentración terapéutica.

Por lo tanto, en vista de lo anterior, sería deseable administrar por vía sistémica cantidades terapéuticamente eficaces de un cannabinoide, tales como cannabidiol o un profármaco de cannabidiol, a un mamífero en necesidad del mismo para el tratamiento de una o más afecciones médicas sensibles a los cannabinoides, incluyendo cáncer de páncreas, pancreatitis, dolor, náuseas o estimulación del apetito, por una vía de administración que no depende de la absorción desde el tracto gastrointestinal del mamífero. Una ruta no oral de administración para la administración sistémica de cannabidiol es la administración transdérmica.

Además, la epidermis y la dermis de muchos mamíferos, tales como seres humanos y cobayas, contiene enzimas que son capaces de metabolizar los agentes farmacéuticos activos que pasan a través del estrato córneo. El proceso metabólico que se produce en la piel de mamíferos, tales como seres humanos, puede usarse para administrar cantidades farmacéuticamente eficaces de un cannabinoide, tales como cannabidiol, a la circulación sistémica de un mamífero en necesidad del mismo. En el presente documento se describen profármacos de cannabinoides, tales como profármacos de cannabidiol, y composiciones que comprenden profármacos de cannabinoides que se pueden administrar por vía transdérmica a un mamífero, tal como un ser humano, de modo que el producto metabólico que resulta del metabolismo en la piel es el cannabinoide que está disponible sistémicamente para el tratamiento de una afección médica sensible a cannabinoide, por ejemplo, enfermedades pancreáticas, tales como pancreatitis y cáncer de páncreas.

Desafortunadamente, debido a su naturaleza altamente lipofílica, el cannabidiol se absorbe mal a través de membranas tales como la piel de los mamíferos, incluyendo seres humanos. Por lo tanto, el éxito de la administración transdérmica de cantidades terapéuticamente eficaces de cannabidiol a un mamífero en necesidad del mismo dentro de un marco de tiempo razonable y sobre un área superficial adecuada ha sido sustancialmente limitado.

En el documento WO 2009/018389 se divulga la administración tópica o transdérmica de profármacos de cannabidiol para tratar y prevenir enfermedades y/o trastornos. Con el fin de ayudar a la administración transdérmica, se añaden potenciadores de la permeación.

Microagujas e inhibidores de COX

El aumento de la administración transdérmica de un agente farmacéutico activo mediante el uso de tratamiento con microagujas se ha convertido en un área importante de la investigación en el campo de la administración transdérmica de fármacos. Además, como alternativa, pueden usarse microagujas más cortas para administrar por vía tópica un agente farmacéutico activo para la administración local para el tratamiento de afecciones dérmicas. Además, se ha encontrado que una composición farmacéutica que comprende un cannabinoide o profármaco de cannabinoide y un potenciador de la penetración se puede administrar a un mamífero en combinación con una matriz de microagujas para tratar una afección médica sensible a los cannabinoides, incluyendo trastornos por abuso de alcohol y enfermedades pancreáticas, tales como cáncer de páncreas y pancreatitis. Para mejorar la administración transdérmica o tópica de cannabinoides cuando se administra en conjunción con microagujas, se han diseñado profármacos de cannabinoides (por ejemplo, profármacos de cannabidiol), que normalmente tienen una mayor solubilidad en agua que la molécula de cannabinoide original con el fin de tomar ventaja de los poros acuosos creados por el uso de microagujas.

Las microagujas generalmente se consideran estructuras que son entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 1000 μm de longitud capaces de perforar la capa más externa de la epidermis (estrato córneo) para crear aberturas a gran escala (en relación con el tamaño del agente farmacéutico activo a administrar allí a su través) o poros a través de los cuales se puede administrar uno o más ingredientes farmacéuticos activos. La profundidad de penetración de las microagujas es suficiente para mejorar la administración transdérmica de fármacos, pero no suficiente para estimular las terminaciones nerviosas. Por lo tanto, el uso de microagujas no produce dolor. Este aspecto, así como su uso económico y fácil, hace que un sistema que incorpora la tecnología de microagujas sea una alternativa atractiva para la administración transdérmica de fármacos.

Los agentes farmacéuticos activos que se van a administrar junto con la tecnología de microagujas a partir de grandes oligonucleótidos a la insulina y compuestos altamente solubles en agua. En comparación con otros métodos para alterar físicamente la estructura cutánea para ayudar a mejorar el transporte transdérmico, la administración de microagujas es una técnica relativamente simple. Las microagujas normalmente se micromecanizan para aumentar la permeabilidad y disminuir la sensación en la piel y vienen en diversas formas, tales como polímeros

biodegradables, silicio y acero inoxidable. Varios investigadores han estudiado los efectos de la piel tratada con microagujas sobre el aumento de la permeación de compuestos principalmente solubles en agua a través de poros acuosos creados por las microagujas. Se ha demostrado que el uso de microagujas puede mejorar la penetración de muchos compuestos, incluyendo los vectores de terapia génica no virales, desmopresina, insulina y naltrexona.

5 Además, se ha demostrado que la aplicación de microagujas no produce dolor en comparación con una aguja hipodérmica de calibre 26.

La eficacia de las microagujas es dependiente de la duración de tiempo que los poros creados por las microagujas permanecen en el estrato córneo permanecen suficientemente abiertos y "no curados." Durante este tiempo, la administración mejorada del agente farmacéutico activo puede continuar". Recientemente ha habido muchas determinaciones en el curso de la vida de los poros y la viabilidad a través de un número de experimentos que implican la pérdida de agua transepidérmica, la visualización microscópica y el análisis farmacocinético. La pérdida de agua transepidérmica ("TEWL") mide la velocidad a la que el agua se escapa de la piel. Los valores de TEWL se miden habitualmente en la piel dañada para determinar la pérdida de agua a través del tiempo como una función de reparación de la piel. Mediante el uso de un evaporímetro, un instrumento que mide la pérdida de agua, daños o cambios en la morfología de la piel puede determinarse mediante un aumento de la velocidad de pérdida de agua en comparación con la piel "normal". Ahora se ha demostrado que las lecturas de TEWL son una medición válida para observar el estado de la barrera de permeabilidad.

20 Se pueden usar recubrimientos oclusivos, tales como parches o hidrogeles (que se pueden incorporar opcionalmente en un parche), para mantener los poros creados por las microagujas. Cuando una matriz de microagujas se colocó sobre la piel y se retiró sin haber sido tratada con un parche oclusivo, la piel sanó rápidamente y las lecturas de TEWL volvieron a los niveles basales dentro de los 30 minutos. Por el contrario, se ha demostrado que bajo un entorno oclusivo, los poros creados por las microagujas permanecían abiertos durante al menos 48-72 horas. De forma análoga, la visualización microscópica después de la tinción ha revelado que los poros estaban presentes hasta 72 horas. En cobayas sin pelo tratados con hidrócloruro de 6-β-naltrexol, no se observó mejora significativa en la viabilidad de los poros creados por las microagujas durante 48 horas después de la exposición de microagujas y la oclusión, en comparación con la piel no tratada. También se ha demostrado que los niveles terapéuticos de naltrexona se lograron ($2,5 \pm 1,1$ ng/ml) cuando un gel de clorhidrato de naltrexona 16 % se administró a 6 voluntarios humanos sanos después del tratamiento previo de microagujas. Además, se ha observado que cuando se utiliza junto con microagujas, se lograron concentraciones de naltrexona de estado estacionario en un plazo de dos horas y se mantuvieron durante 48 horas. Estos resultados indican que la aplicación de microagujas a la piel proporciona una ruta de administración alternativa a la administración oral inyectable y pasiva tradicional.

35 Incluso con el uso de técnicas oclusivas (por ejemplo, un parche que puede tener, opcionalmente, un hidrogel incorporado en el mismo) junto con los poros generados por las microagujas, es, sin embargo, deseable para ampliar aún más la vida útil de los poros generados por las microagujas. Tal aumento en la duración de la apertura del poro puede corresponder a un aumento en el intervalo entre los que se administran dosis. Dicho de otro modo, mediante el aumento de la duración de la apertura de poros, es posible reducir la frecuencia con la que debe administrarse un activo. Las reducciones en la frecuencia de las dosis tienen un impacto positivo en la aceptación y conformidad del paciente. Por lo tanto, sería deseable mejorar aún más la viabilidad de los poros creados por microagujas con el fin de aumentar la velocidad, la duración y la extensión de la administración transdérmica de un agente farmacéutico activo.

45 Se ha descubierto que la velocidad y grado de absorción transdérmica de los cannabinoides se pueden mejorar mediante la administración de un cannabinoide (por ejemplo, cannabidiol) o un profármaco de cannabinoides (por ejemplo, un profármaco de cannabidiol) y, opcionalmente, un potenciador de la penetración o codisolvente y/o un inhibidor de COX, en composiciones farmacéuticas en combinación con matrices de microagujas. Además, se ha descubierto que, mediante la optimización de los excipientes de la composición, el cannabinoide o profármaco de 50 cannabinoide se pueden administrar, en combinación con una matriz de microagujas, según un régimen que fomenta el cumplimiento del paciente, mediante la reducción de frecuencia de la dosificación a una vez o dos veces al día o incluso una vez o dos veces semanalmente.

En consecuencia, se produciría en la materia un avance significativo con el desarrollo de un sistema de administración transdérmica de fármacos que comprende composiciones farmacéuticas, que comprenden un cannabinoide (por ejemplo, cannabidiol) o un profármaco de cannabinoides (por ejemplo, un profármaco de cannabidiol), y una matriz de microagujas en el tratamiento de afecciones sensibles a los cannabinoides. Un avance adicional sería el desarrollo de un sistema de administración transdérmica de fármacos que comprende una composición farmacéutica, que comprende un cannabinoide (por ejemplo, cannabidiol) o un profármaco de 60 cannabinoides (por ejemplo, un profármaco de cannabidiol) y una matriz de microagujas en el tratamiento de (i) la pancreatitis aguda; (ii) pancreatitis crónica; (iii) cáncer de páncreas; (iv) dolor; (v) inflamación o trastornos o (vi) trastornos por uso de alcohol

Administración tópica

65 Además de los beneficios de los cannabinoides se administra sistémicamente analizados anteriormente, se ha

descubierto que los cannabinoides, incluyendo el cannabidiol y los profármacos de cannabidiol, tienen beneficios localizados derivados de la administración tópica. Por ejemplo, se han descubierto que los cannabinoides administrados por vía tópica son útiles para aliviar el dolor y otras afecciones que se originan en o cerca de la piel, incluyendo, pero sin limitación, dolor asociado con la neuralgia postherpética, herpes zoster, quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras en la cavidad bucal, dolor postepisiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis de contacto, eccema, dermatitis herpetiforme ampollosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica, melanoma y artritis psoriásica. Además, También, se ha descubierto que la administración tópica de cannabinoides, incluyendo cannabidiol, puede inhibir el crecimiento de cabello.

Para lograr estos beneficios locales, puede ser ventajoso que el cannabinoide, (por ejemplo, cannabidiol) o un profármaco de cannabinoide (por ejemplo, un profármaco cannabidiol) penetre en el estrato córneo, pero no ser absorbido sistémicamente. En tal caso, el cannabinoide (por ejemplo, cannabidiol) o profármaco de cannabinoides (por ejemplo, un profármaco de cannabidiol) se concentraría en la piel y/o la unidad pilosebácea, maximizando de este modo su efecto local. No solo el efecto localizado aumenta el beneficio terapéutico potencial, sino que disminuye la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios asociados con la administración sistémica de cannabinoides, porque la cantidad de compuesto activo que circula en el paciente se reduce. El cannabinoide (por ejemplo, cannabidiol) o profármaco de cannabinoides (por ejemplo, un profármaco de cannabidiol) se pueden incorporar en una composición con un resto activo adicional que es capaz de mejorar el aspecto y/o la hidratación de la piel.

En consecuencia, se produciría en la materia un avance significativo con el desarrollo de un sistema de administración tópica de fármacos que comprende una composición farmacéutica, que comprende un cannabinoide (por ejemplo, cannabidiol) o un profármaco de cannabinoides (por ejemplo, un profármaco de cannabidiol) y una matriz de microagujas en el tratamiento de una afección sensible al tratamiento con cannabinoide.

Sumario

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En el presente documento se describen sistemas de administración de fármacos con microagujas adecuados para administración transdérmica y tópica, que comprende una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y una matriz de microagujas. En el presente documento también se describen métodos de uso de un sistema de administración de fármacos por vía tópica o transdérmica con microagujas para administrar composiciones farmacéuticas que comprenden un profármaco de cannabidiol y una matriz de microagujas en el tratamiento de enfermedades en mamíferos.

Algunas realizaciones alternativas también se incluye el uso de un hidrogel como parte del sistema de administración de fármacos.

Otras realizaciones, objetivos, características y ventajas se expondrán en la descripción detallada de las realizaciones siguientes y, en parte, serán obvios a partir de la descripción o se pueden conocer mediante la práctica de la invención reivindicada. Estos objetivos y ventajas serán realizarán y lograrán mediante los procedimientos y composiciones descritos y reivindicados en el presente documento. El sumario anterior se ha efectuado teniendo en cuenta que se debe considerar como una sinopsis breve y general de algunas de las realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona únicamente para el beneficio y conveniencia del lector y no pretende limitar de ninguna manera el alcance al que las reivindicaciones adjuntas tienen derecho legalmente.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el perfil de permeación acumulativa de CBD total (equivalentes totales de cannabidiol en forma de cannabidiol y/o los profármacos ALL00179 y ALL00180) de ALL00179 (n=5) en el 100 % de la solución donante de ddH₂O a través de la piel del cerdo de Yucatán tratado con microagujas.

Descripción

Aunque la presente invención puede encontrarse incorporada en diversas formas, la descripción siguiente de varias realizaciones se realiza sabiendo que la presente divulgación debe considerarse como ejemplo de la materia objeto reivindicada y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados en toda esta divulgación se proporcionan solo por conveniencia y no se deben interpretar que limitan las reivindicaciones en modo alguno. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado se pueden combinar con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado. Las realizaciones divulgadas en el presente documento son inclusivos y exclusivas de otras realizaciones.

Sistemas de administración de fármacos por vía transdérmica y tópica

Una realización descrita en el presente documento incluye sistemas de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas que comprende una matriz de microagujas y una composición farmacéutica, en los que la composición farmacéutica comprende un profármaco de cannabidiol. En una realización adicional, el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas comprende una matriz de microagujas y una composición farmacéutica, en el que la composición comprende un profármaco de cannabidiol y un inhibidor de COX. En una realización adicional más, el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas comprende una matriz de microagujas y una composición farmacéutica, en el que la composición comprende un profármaco de cannabidiol y un potenciador de la penetración o codisolvente. En una realización adicional más, el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas comprende una matriz de microagujas y una composición farmacéutica, en el que la composición comprende un profármaco de cannabidiol, un inhibidor de COX y un potenciador de la penetración o codisolvente.

En una realización descrita en el presente documento, el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas comprende una composición farmacéutica y una matriz de microagujas. En otra realización descrita en el presente documento, la administración del sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica significa que la composición farmacéutica se aplica o se administra a la piel de un mamífero en combinación con la matriz de microagujas. Tal como se usa en el presente documento "junto con" significa uso antes, uso después o uso de forma simultánea. Por ejemplo, la administración de un sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica que comprende una composición farmacéutica junto con una matriz de microagujas significa que la composición farmacéutica se puede administrar antes de la administración de la matriz de microagujas, después de la administración de la matriz de microagujas o simultáneamente con la administración de la matriz de microagujas.

En otra realización descrita en el presente documento, el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas descrito en el presente documento que comprende un profármaco de cannabidiol junto con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a un cannabinoide.

En otra realización descrita en el presente documento, el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas descrito en el presente documento comprende una composición farmacéutica que comprende un profármaco de cannabidiol incorporado en un hidrogel que se utiliza junto con una matriz de microagujas.

En otra realización descrita en el presente documento, el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas descrito en el presente documento que comprende un profármaco de cannabidiol incorporado en un hidrogel que se usa junto con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a un cannabinoide.

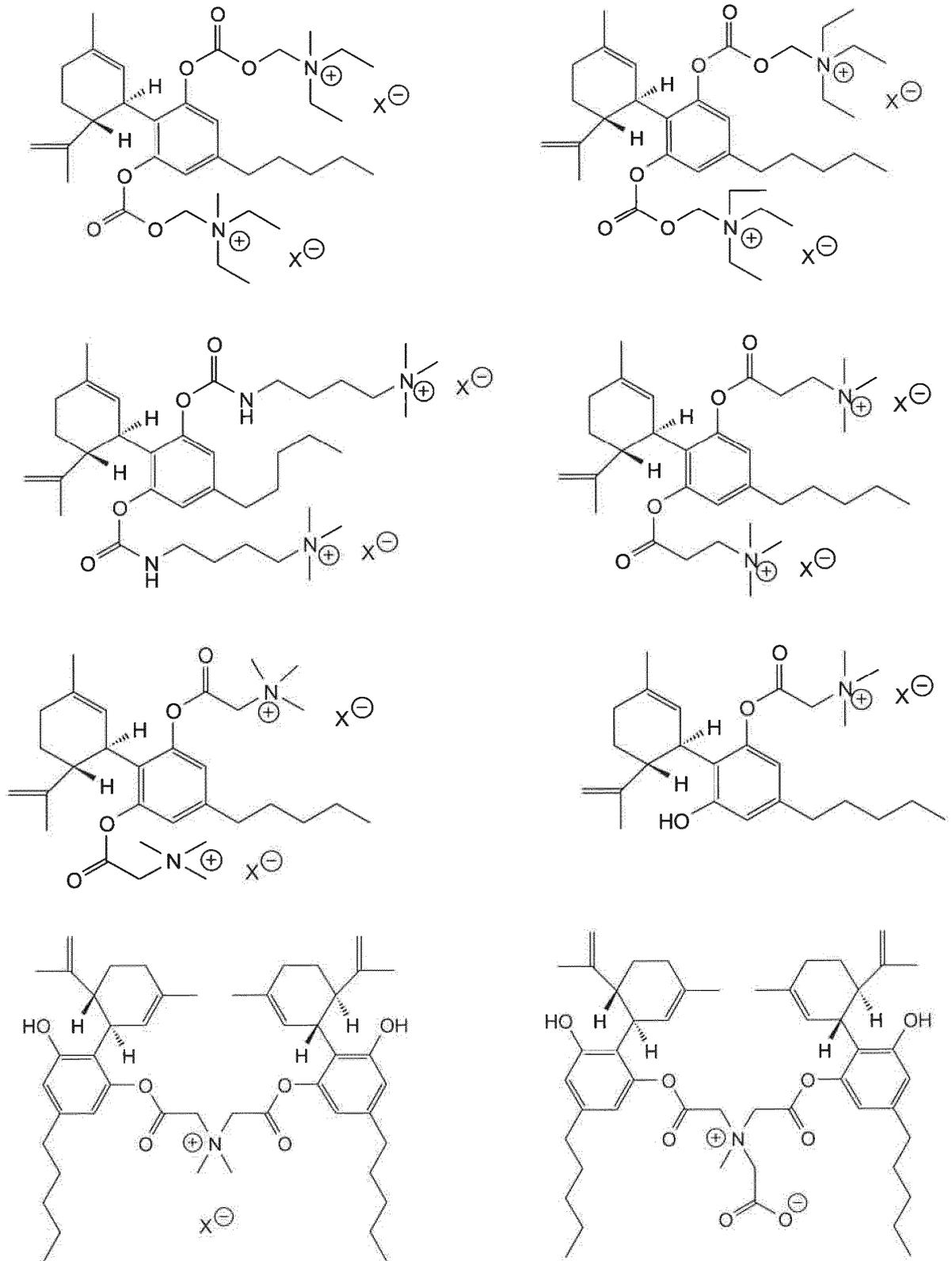
En otra realización, el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas consiste esencialmente en una matriz de microagujas y una composición farmacéutica, en el que la composición farmacéutica consiste esencialmente en un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, además consiste esencialmente en un inhibidor de COX y/o un potenciador de la penetración (es decir, un codisolvente).

En otra realización, el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas consiste en una matriz de microagujas y una composición farmacéutica, en el que la composición farmacéutica consiste en un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, además consiste en un inhibidor de COX y/o un potenciador de la penetración (es decir, un codisolvente).

Cannabinoides, Cannabidiol y profármacos de cannabidiol

Tal como se usa en el presente documento, "cannabinoide" incluye cualquier compuesto que interacciona con un receptor de cannabinoides y varios miméticos de cannabinoides, incluyendo, pero no limitado a, ciertos análogos de tetrahidropirano (por ejemplo, delta-9-tetrahidrocannabinol; delta-8-tetrahidrocannabinol, 6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol; 3-(1,1-dimetilheptil)-6,6a,7,8, 10,10a-hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona; (-)-(3S,4S)-7-hidroxi-delta-6-tetrahidrocannabinol-1,1-dimetilheptil; (+)-(3S,4S)-7-hidroxi-delta-6-tetrahidrocannabinol-1,1-dimetilheptil; 11-hidroxi-delta-9-tetrahidrocannabinol y ácido delta-8-tetrahidrocannabinol-11-oico); ciertos análogos de piperidina (por ejemplo, (-)-(6S,6aR,9R,10aR)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-6-metil-1-3-[(R)-1-metil-4-fenilbutoxi]-1,9-fenantridiendiol 1-acetato), ciertos análogos de aminoalquilindol (por ejemplo, (R)-(+H₂,3-dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-il]-1-naftalenil-metanona), ciertos análogos de anillo pirano abierto (por ejemplo, 2-[3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-bencenodiol y 4-(1,1-dimetilheptil)-2,3'-dihidroxi-6'alfa-(3-hidroxipropil)-1',-2',3',4',5',6'-hexahidrobifenil), y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, metabolitos (por ejemplo, metabolitos cutáneos), y precursores metabólicos (por ejemplo, profármacos) de los mismos.

- Tal como se usa en el presente documento, "cannabidiol" se refiere a cannabidiol; profármacos de cannabidiol; derivados farmacéuticamente aceptables de cannabidiol, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cannabidiol; y derivados de cannabidiol. Tal como se usa en el presente documento "profármaco de cannabidiol" significa un compuesto que sufre una conversión química, a través de un proceso metabólico o, de otro modo dentro del cuerpo del mamífero que recibe el compuesto en cannabidiol. El término "profármaco de cannabidiol" también incluye la base libre, el ácido libre, la sal, el éster, el hidrato, el anhidrato la amida, el enantiómero, el isómero, el tautómero, el polimorfo, o derivado de un compuesto que se somete a un producto químico conversión, a través de un proceso metabólico o, de otro modo dentro del cuerpo del mamífero que recibe el compuesto en cannabidiol.
- En una realización descrita en el presente documento, el cannabinoide, o mezcla de cannabinoides, se obtiene a partir del extracto de una fuente natural, tales como plantas del género *cannabis* (por ejemplo, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*). En una realización alternativa, el cannabinoide o mezcla de los cannabinoides es el resultado de reacciones químicas sintéticas. La síntesis de cannabidiol se puede encontrar en Petilka et al., Helv. Chim. Acta, 52:1102 (1969) y en Mechoulam et al., J. Am. Chem. Soc., 87:3273 (1965). En una realización adicional, el cannabinoide o mezcla de cannabinoides se obtiene a partir del extracto de una fuente natural, tal como plantas del género *cannabis* y no como resultado de reacciones químicas sintéticas. En otra realización más, el cannabinoide o mezcla de los cannabinoides es el resultado de reacciones químicas sintéticas y del extracto de una fuente natural, tales como plantas del género *cannabis*.
- Un cannabinoide puede estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero, tal como en forma de una base libre, ácido libre, sal, hidrato, anhidrato enantiómero, isómero, tautómero, polimorfo o similares, siempre que la forma del cannabinoide es terapéuticamente activa o sufre conversión dentro o fuera del cuerpo a una forma terapéuticamente activa del cannabinoide.
- Las "sales farmacéuticamente aceptables", o "sales", incluyen la sal de la molécula parental, tal como cannabidiol o un profármaco cannabinoide, adecuadas para la administración a un mamífero, e incluye los preparados a partir de los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, beta-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. La siguiente lista de sales farmacéuticamente aceptables no pretende ser exhaustiva sino meramente ilustrativa, dado que un experto en la materia apreciará que se pueden preparar otras sales farmacéuticamente aceptables de un cannabinoide y profármacos de un cannabinoide.
- En una realización, las sales de adición de ácido se preparan a partir de las formas de base libre utilizando metodologías convencionales que implican la reacción de la base libre con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados para preparar sales de adición de ácidos incluyen tanto ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares, como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. La siguiente lista de ácidos orgánicos e inorgánicos no pretende ser exhaustiva sino meramente ilustrativa, dado que un experto en la materia apreciará se pueden usar otros ácidos para crear sales farmacéuticamente aceptables de profármacos de cannabidiol. En aún otras realizaciones, las sales básicas son sales de metales alcalinos, por ejemplo, sal de sodio.
- En una realización adicional, el cannabinoide está sustancialmente libre de impurezas. Tal como se usa en el presente documento, "sustancialmente libre de impurezas" significará que las impurezas, incluyendo cualquier cannabinoide no destinado para administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz, están presentes en una cantidad en peso de la composición de menos de aproximadamente 10 %, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 4 %, menos de aproximadamente 3 %, menos de aproximadamente 2 %, menos de aproximadamente 1 %, o menos de aproximadamente 0,1 %.
- Tal como se usa en el presente documento "profármaco" se refiere a un compuesto que sufre una conversión química, a través de un proceso metabólico o, de otro modo dentro del cuerpo del mamífero que recibe el compuesto, en su forma activa que tiene efectos terapéuticos. Tal como se usa en el presente documento, los términos "cannabidiol" y "profármaco de cannabidiol" se utilizan indistintamente, de manera que cualquier realización en la que se utiliza cannabidiol, también se puede usar con uno o más profármacos de cannabidiol.
- Los profármacos de cannabidiol que llevan un sustituyente alquilamino o dialquilamino en la cadena lateral se usan en forma de sales de tetraalquilamonio. Por ejemplo, el éster de dialquilamino se puede usar en forma de éster de trialquilamonio. Estas entidades químicas distintas incluyen un contraión derivado de ácidos farmacéuticamente aceptables.
- El profármaco de cannabidiol se selecciona de un grupo que comprende:



5 y

en la que X⁻ es un contraión derivado de ácidos farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional, uno o más profármacos de cannabidiol se pueden usar con o en lugar de cannabidiol o otros cannabinoides en las composiciones farmacéuticas y sistemas de administración de fármacos descritos en el presente documento. En una realización adicional, un profármaco de cannabidiol se puede usar con o en lugar de cannabidiol o otros cannabinoides en el método de administración de cannabidiol a mamífero descrito en el presente documento.

5

En una realización, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden un profármaco de cannabidiol en una cantidad total en peso de la composición de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 95 %. Por ejemplo, la cantidad de un profármaco de cannabidiol, en peso de la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente 0,1 %, aproximadamente un 0,2 %, aproximadamente un 0,3 %, aproximadamente un 0,4 %, aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,6 %, aproximadamente un 0,7 %, aproximadamente un 0,8 %, aproximadamente un 0,9 %, aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 1,1 %, aproximadamente un 1,2 %, aproximadamente un 1,3 %, aproximadamente un 1,4 %, aproximadamente un 1,5 %, aproximadamente un 1,6 %, aproximadamente un 1,7 %, aproximadamente un 1,8 %, aproximadamente un 1,9 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 2,1 %, aproximadamente un 2,2 %, aproximadamente un 2,3 %, aproximadamente un 2,4 %, aproximadamente un 2,5 %, aproximadamente un 2,6 %, aproximadamente un 2,7 %, aproximadamente un 2,8 %, aproximadamente un 2,9 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 3,1 %, aproximadamente un 3,2 %, aproximadamente un 3,3 %, aproximadamente un 3,4 %, aproximadamente un 3,5 %, aproximadamente un 3,6 %, aproximadamente un 3,7 %, aproximadamente un 3,8 %, aproximadamente un 3,9 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 4,1 %, aproximadamente un 4,2 %, aproximadamente un 4,3 %, aproximadamente un 4,4 %, aproximadamente un 4,5 %, aproximadamente un 4,6 %, aproximadamente un 4,7 %, aproximadamente un 4,8 %, aproximadamente un 4,9 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 5,1 %, aproximadamente un 5,2 %, aproximadamente un 5,3 %, aproximadamente un 5,4 %, aproximadamente un 5,5 %, aproximadamente un 5,6 %, aproximadamente un 5,7 %, aproximadamente un 5,8 %, aproximadamente un 5,9 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 6,1 %, aproximadamente un 6,2 %, aproximadamente un 6,3 %, aproximadamente un 6,4 %, aproximadamente un 6,5 %, aproximadamente un 6,6 %, aproximadamente un 6,7 %, aproximadamente un 6,8 %, aproximadamente un 6,9 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 7,1 %, aproximadamente un 7,2 %, aproximadamente un 7,3 %, aproximadamente un 7,4 %, aproximadamente un 7,5 %, aproximadamente un 7,6 %, aproximadamente un 7,7 %, aproximadamente un 7,8 %, aproximadamente un 7,9 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 8,1 %, aproximadamente un 8,2 %, aproximadamente un 8,3 %, aproximadamente un 8,4 %, aproximadamente un 8,5 %, aproximadamente un 8,6 %, aproximadamente un 8,7 %, aproximadamente un 8,8 %, aproximadamente un 8,9 %, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 9,1 %, aproximadamente un 9,2 %, aproximadamente un 9,3 %, aproximadamente un 9,4 %, aproximadamente un 9,5 %, aproximadamente un 9,6 %, aproximadamente un 9,7 %, aproximadamente un 9,8 %, aproximadamente un 9,9 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 11 %, aproximadamente un 12 %, aproximadamente un 13 %, aproximadamente un 14 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 16 %, aproximadamente un 17 %, aproximadamente un 18 %, aproximadamente un 19 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 55 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 95 %.

10

15

20

25

30

35

40

De manera ilustrativa, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden una cantidad total de un profármaco de cannabidiol en peso de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %; de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 6 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 8 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 9 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 6 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 8 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 6 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 6 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 6 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 6 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 6 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 4 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 4 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 %, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %.

45

50

55

60

65

En una realización alternativa, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden comprender un profármaco de cannabidiol que puede incorporarse en un hidrogel. Opcionalmente, un potenciador de la penetración (es decir, codisolvente) o inhibidor de COX también se pueden incorporar en el hidrogel. El cannabinoide o profármaco del mismo comprende aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3,1 %, aproximadamente 3,2 %, aproximadamente 3,3 %, aproximadamente 3,4 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 3,6 %, aproximadamente 3,7 %, aproximadamente 3,8 %, aproximadamente 3,9 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 4,1 %, aproximadamente 4,2 %, aproximadamente 4,3 %, aproximadamente 4,4 %, aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 4,6 %, aproximadamente 4,7 %, aproximadamente 4,8 %, aproximadamente 4,9 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 5,1 %, aproximadamente 5,2 %, aproximadamente 5,3 %, aproximadamente 5,4 %, aproximadamente 5,5 %, aproximadamente 5,6 %, aproximadamente 5,7 %, aproximadamente 5,8 %, aproximadamente 5,9 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 6,1 %, aproximadamente 6,2 %, aproximadamente 6,3 %, aproximadamente 6,4 %, aproximadamente 6,5 %, aproximadamente 6,6 %, aproximadamente 6,7 %, aproximadamente 6,8 %, aproximadamente 6,9 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 7,1 %, aproximadamente 7,2 %, aproximadamente 7,3 %, aproximadamente 7,4 %, aproximadamente 7,5 %, aproximadamente 7,6 %, aproximadamente 7,7 %, aproximadamente 7,8 %, aproximadamente 7,9 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 8,1 %, aproximadamente 8,2 %, aproximadamente 8,3 %, aproximadamente 8,4 %, aproximadamente 8,5 %, aproximadamente 8,6 %, aproximadamente 8,7 %, aproximadamente 8,8 %, aproximadamente 8,9 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 9,1 %, aproximadamente 9,2 %, aproximadamente 9,3 %, aproximadamente 9,4 %, aproximadamente 9,5 %, aproximadamente 9,6 %, aproximadamente 9,7 %, aproximadamente 9,8 %, aproximadamente 9,9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 31 %, aproximadamente 32 %, aproximadamente 33 %, aproximadamente 34 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 36 %, aproximadamente 37 %, aproximadamente 38 %, aproximadamente 39 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 95 % en peso del hidrogel.

Matrices de microagujas

Tal como se usa en el presente documento, el término "viabilidad de poro" se refiere a los poros, agujeros o canales creados por la entrada de una o más microagujas en la piel de un mamífero en necesidad de administración transdérmica de un agente farmacéutico activo y la cantidad de tiempo que los poros resultantes permanecen suficientemente abiertos o "sin curar", permitiendo de este modo la administración transdérmica de un agente farmacéutico activo por vía sistémica o local, por lo que el intervalo de dosificación entre los tratamientos de microagujas puede extenderse.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "microagujas" o "matriz de microagujas" se refiere a cualquier aparato, construcción, equipo, implementación, material, medio o mecanismo usado para crear vías de transporte a escala de micrómetros en la epidermis de un mamífero. Tal como se usa en el presente documento, los términos "microagujas" y "matriz de microagujas" son intercambiables.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento y opcionalmente incorporados en un hidrogel son adecuadas para su uso en un sistema de administración de fármacos por vía tópica o transdérmica junto con microagujas que crean las vías de transporte a escala de micrómetros. Las microagujas proporcionan un medio mínimamente invasivo para el transporte de moléculas en y/o a través de la piel para la administración local o sistémica de un agente farmacéutico activo. Los canales o poros creados por una matriz de microagujas son extremadamente pequeños a nivel clínico. Sin embargo, debido a que los canales o poros son órdenes de magnitud más grandes que incluso las macromoléculas, se ha demostrado que tales canales o poros aumentan significativamente la permeabilidad de la piel.

Las microagujas pueden ser sólidas o huecas y están hechas de muchos materiales biocompatibles,

incluyendo silicio, polímeros biodegradables y acero inoxidable. Las microagujas sólidas pueden usarse para crear canales o poros en la piel, seguido de la aplicación de un parche transdérmico a la superficie de la piel. Como alternativa, las microagujas sólidas pueden recubrirse primero con un agente farmacéutico activo y, después, se insertan en la piel. Las microagujas huecas también se pueden utilizar para facilitar la permeación activa a través del agujero en la microaguja y en la piel. Véase, *por ejemplo*, Prausnitz, Microneedles for transdermal drug delivery, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 56:581-587 (2004), para una revisión de algunas de las tecnologías de microagujas adecuadas para su uso con las diversas realizaciones de la invención reivindicada descritas en el presente documento.

En numerosos estudios se ha demostrado que las microagujas sólidas pueden aumentar la permeabilidad de la piel hasta cuatro órdenes de magnitud para los compuestos de tamaño variable desde moléculas pequeñas a proteínas a nanopartículas. Henry et al., Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery, *J. Pharm. Sci.* 922-925 (1998); McAllister et al., Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies, *Proc. Nat'l Acad. Sci.* 13755-13760 (2003); Lin et al., Transdermal delivery of antisense oligonucleotides with microprojection patch (Macroflux) technology, *Pharm. Res.* 1787-1793 (2001); y Cormier et al., Transdermal delivery of desmopressin using a coated microneedle array patch system, *J. Control. Release.* 503-511 (2004). Hollow microneedles have also been shown to deliver macromolecules such as insulin. Véase McAllister, *Proc. Nat'l Acad. Sci.* 13755-13760; Martanto et al., Transdermal delivery of insulin using microneedles in vivo, *Pharm. Res.* 947-952 (2004). La inserción de microagujas en voluntarios humanos dio como resultado una sensación descrita como similar a una superficie lisa aplicada a la piel o la "sensación de un trozo de cinta" aplicado a la piel. Kaushik et al., Lack of pain associated with microfabricated microneedles, *Anesth. & Analg.* 502-504 (2001).

Los conjuntos de microagujas adecuados para su uso con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden encontrarse en las referencias anteriores, así como en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º. 11/812,249, publicada como US 2008 hasta 0008745 A1 el 10 de enero de 2008.

En una realización, pueden fabricarse parches adhesivos de microagujas sólidas para su inserción en la piel. En otra realización, se pueden cortar geometrías de microagujas fijas en láminas de acero inoxidable de 75 µm de espesor (Trinity Brand Industries, SS 304; McMaster-Carr, Atlanta, GA, USA) utilizando un láser de infrarrojos (Resonetics Maestro, Nashua, NH, USA) y a continuación, se puede doblar manualmente perpendicular al plano de su sustrato metálico. Para una mejor inserción y adherencia de los parches en la piel, las matrices de microagujas se pueden montar en parches adhesivos. El adhesivo serviría para mantener las microagujas firmemente contra la piel mediante la compensación de la falta de correspondencia mecánica entre el tejido de la piel flexible y el sustrato de microagujas rígido. Los parches de microagujas se pueden montar en una campana de flujo laminar para su limpieza y, a continuación, se esterilizan usando óxido de etileno (AN 74j, Andersen Sterilizers, Haw River, NC, EE.UU.) antes de usar.

En otra realización, las matrices de microagujas pueden fabricarse para producir parches que contienen 50 microagujas dispuestas en una matriz de 5 x 10 microagujas. En una realización, las microagujas individuales adecuadas pueden tener una longitud de aproximadamente 620 µm, una anchura de aproximadamente 160 µm y menos de aproximadamente 1 µm de radio de curvatura en la punta.

Composiciones farmacéuticas

Tal como se usa en el presente documento, "composición farmacéutica" incluye cualquier ungüento, crema, solución, suspensión, loción, pasta, gel, hidrogel, pulverizador, espuma, que puede crearse o formarse y usarse para administrar un profármaco de cannabidiol) a un mamífero, solo o junto con microagujas.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "gel" o "de tipo gel" se pueden utilizar indistintamente.

El término "excipiente" en el presente documento significa cualquier sustancia, no en sí un agente terapéutico, que puede usarse en una composición para administración de un agente terapéutico activo a un sujeto o combinarse con un agente terapéutico activo (por ejemplo, para crear una composición farmacéutica) para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición (por ejemplo, la formación de un hidrogel que después se puede incorporar, opcionalmente, en un parche). Los excipientes incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, aglutinantes, disgregantes, potenciadores del sabor, disolventes, agentes espesantes o gelificantes (y cualquier agentes neutralizantes, si es necesario), potenciadores de la penetración, agente solubilizantes, agentes humectantes, antioxidantes, lubricantes, emolientes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un olor, fragancias o sabor desagradables, sustancias añadidas para mejorar el aspecto o la textura de la composición y las sustancias utilizadas para formar hidrogeles. Cualquiera de tales excipientes se pueden utilizar en cualquier forma de dosificación según la presente divulgación. No se pretende que las clases precedentes de excipientes sean exhaustivas, sino meramente ilustrativas, dado que un experto en la técnica reconocería que los tipos y combinaciones de excipientes adicionales podrían utilizarse para lograr los objetivos deseados para la administración del un profármaco de cannabidiol.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para administración

transdérmica o tópica. En una realización, el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas comprende una matriz de microagujas y una composición farmacéutica, en el que la composición farmacéutica comprende un profármaco de cannabidiol que se ha incorporado opcionalmente en un hidrogel. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica puede comprender un inhibidor de COX que se ha incorporado opcionalmente en un hidrogel. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica puede comprender además opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como disolventes, codisolventes, agentes espesantes, neutralizantes, agentes solubilizantes, agentes humectantes, potenciadores de la penetración, lubricantes, emolientes, antioxidantes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un olor, fragancias o sabores desagradables, y sustancias añadidas para mejorar el aspecto o textura de la composición. En una realización adicional, la composición farmacéutica puede ser parte de, o estar incorporada en, un hidrogel.

Inhibidores de COX

Se ha descubierto que se pueden administrar ciertos compuestos a mamíferos para prevenir o reducir la biosíntesis de prostaglandinas en mamíferos mediante la inhibición de la producción de prostaglandina G/H sintasa, también conocida como ciclooxigenasa o COX. Hay dos formas de ciclooxigenasa, la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibidor de COX" incluye los compuestos que (i) inhiben principal o exclusivamente la enzima COX-1; (ii) inhiben principal o exclusivamente la enzima COX-2; y (iii) los compuestos que inhiben ambas enzimas COX-1 y COX-2 (es decir, inhibidores no específicos). COX-1, COX-2 y los inhibidores no específicos de COX son cada uno adecuados para su uso en las composiciones, sistemas de administración de fármacos y métodos descritos en el presente documento.

Los ejemplos de inhibidores de COX adecuados para su uso en las diversas realizaciones descritas en el presente documento incluyen: aspirina, diflunisal, olsalazina, salsalato, sulfasalazina, acetaminofén, indometacina, sulindac, etodolaco, ácido mefenámico, meclofenamato, ácido flufenámico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, nabumetona, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, valdecoxib, nimesulida, mofezolac, SC-560, FR122047 y DuP-697. Otros inhibidores de COX se pueden encontrar en el Índice Merck, Decimotercera Ed., The Physicians Desk Reference, 58ª Ed., y Goodman y Gilmans, "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ª ed.

Las formas farmacéuticamente aceptables de un inhibidor de COX incluyen las que son adecuadas para administración transdérmica o tópica a un mamífero. Los inhibidores de COX descritos en el presente documento pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero, tal como en forma de una base libre, ácido libre, sal, éster, hidrato, anhidrato enantiómero, isómero, tautómero, polimorfo, derivado o similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de un inhibidor de COX incluyen sales adecuadas para la administración a un mamífero e incluye los preparados a partir de los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, beta-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. La siguiente lista de sales farmacéuticamente aceptables no pretende ser exhaustiva sino meramente ilustrativa, dado que un experto en la materia apreciará que se pueden preparar otras sales farmacéuticamente aceptables de un inhibidor de COX.

En una realización, se pueden preparar sales de adición de ácido a partir de las formas de base libre mediante la reacción de la base libre con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados para preparar sales de adición de ácidos de inhibidores de COX incluyen tanto ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares, como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clohídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. La siguiente lista de ácidos orgánicos e inorgánicos no pretende ser exhaustiva sino meramente ilustrativa, dado que un experto en la materia apreciará se pueden usar otros ácidos para crear sales farmacéuticamente aceptables de un inhibidor de la COX. En otras realizaciones, una sal de adición de ácidos se convierte de nuevo en la base libre mediante tratamiento con una base adecuada. En otras realizaciones adicionales, las sales básicas son sales de metales alcalinos, por ejemplo, sal de sodio.

Una realización descrita en el presente documento es un sistema de administración de fármacos por vía transdérmica o tópica con microagujas, que incluye una composición farmacéutica que comprende un profármaco de cannabidiol y un primer inhibidor de COX, y una matriz de microagujas que está dispuesta para penetrar en la piel de un mamífero que necesite la administración transdérmica o tópica del cannabinoide para el tratamiento de una afección médica. En otras realizaciones, el inhibidor de COX es un inhibidor de COX-1. En una realización adicional, el inhibidor de COX es un inhibidor de COX-2. En otra realización, el inhibidor de COX es un inhibidor tanto de COX-1 como de COX-2 (es decir, un inhibidor no específico de COX). En una realización adicional, el inhibidor de COX puede estar en cualquier forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, ésteres, profármacos, etc.). El uso de un inhibidor de COX junto con microagujas se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos. n.

12/325.919.

Potenciadores de la penetración y codisolventes

5 En una realización, la composición farmacéutica puede comprender uno o más agentes potenciadores de la penetración o codisolventes para la administración tópica o transdérmica. Un potenciador de la penetración es un excipiente que ayuda a la difusión del principio activo a través del estrato córneo. Muchos potenciadores de la penetración también funcionan como codisolventes o que se cree que aumentar la actividad termodinámica o la solubilidad del cannabinoide en la composición y potencian la administración de fármacos a través de los orificios o
10 poros creados por las microagujas. Los potenciadores de la penetración también se conocen como aceleradores, adyuvantes o estimulantes de la sorción. Un potenciador de la penetración adecuado para su uso en las composiciones farmacéuticas y métodos descritos en el presente documento debe: (i) ser altamente potente, con un mecanismo de acción específico; (ii) presentan un inicio rápido tras la administración; (iii) tienen una duración de la acción predecible; (iv) tienen únicamente efectos no permanentes o reversibles sobre la piel; (v) son estables químicamente; (vi) no tienen efectos farmacológicos o estos son mínimos; (vii) sin física y químicamente compatibles con otros componentes de la composición; (viii) son inoloros; (ix) son incoloros; (x) son hipoalergénicos; (xi) no son irritantes; (xii) no son fototóxicos; (xiii) no son comedogénicos; (xiv) tienen un parámetro de solubilidad que se aproxima a la de la piel ($10,5 \text{ cal/cm}^3$); (xv) están fácilmente disponibles; (xvi) son económicos; y (xvii) pueden formularse en composiciones farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un agente farmacéutico
20 activo.

Varias clases de compuestos químicos, con diferentes mecanismos de acción, se pueden usar como potenciadores de la penetración. A continuación se presentan ejemplos no limitantes de agentes potenciadores de la penetración, muchos de los cuales son también codisolventes adecuados. Los sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y decilmethylsulfóxido, se pueden utilizar como agentes potenciadores de la penetración. El dimetilsulfóxido potencia la penetración en parte aumentando la fluidez de los lípidos y estimulando el reparto de los medicamentos. Por el contrario, el decilmethylsulfóxido potencia la penetración mediante reacción con las proteínas en la piel que cambian la conformación de las proteínas, lo que da como resultado la creación de canales acuosos.
25

30 Otra clase de una penetración potenciadores de la penetración son alcanonas, tales como N-heptano, N-octano, N-nonano, N-decano, N-undecano, N-dodecano, N-tridecano, N-tetradecano y N-hexadecano. Se cree que las alcanonas potencian la penetración de un agente activo mediante la alteración del estrato córneo. Una clase adicional de potenciadores de la penetración son alcoholes alcanoles, tales como etanol, propanol, butanol, 2-butanol, pentanol, 2-pentanol, hexanol, octanol, nonanol, decanol y alcohol bencílico. Los alcoholes alcanoles de bajo peso molecular, es decir, aquellos con 6 o menos átomos de carbono, pueden potenciar la penetración en parte, en parte actuando como agentes solubilizantes, mientras que los alcoholes más hidrófobos pueden aumentar la difusión a través de la extracción de los lípidos del estrato córneo. Una clase adicional de potenciadores de la penetración son los alcoholes grasos, tales como alcohol oleílico, alcohol caprílico, alcohol decílico, alcohol laurílico, alcohol 2-laurílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico, alcohol linoleico y alcohol linoléico. Los polioles, incluyendo propilenglicol, polietilenglicol, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, propanodiol, butanodiol, pentanodiol, hexanotriol, monolaurato de propilenglicol y éter monometílico de dietilenglicol (transcutol) también pueden potenciar la penetración. Algunos polioles, tales como propilenglicol, pueden funcionar como un potenciador de la penetración por solvatación de alfa-kertina y ocupando los sitios de los enlaces de hidrógeno, reduciendo de este modo la cantidad de unión activa a los tejidos.
45

Otra clase de potenciadores de la penetración son las amidas, incluyendo urea, dimetilacetamida, dietiltoluidamida, dimetilformamida, dimetiloctamida, dimetildecamida y urea cíclica biodegradable (por ejemplo, 1-alquil-4-imidazolin-2-ona). Las amidas tienen diversos mecanismos de potenciar la penetración. Por ejemplo, algunas amidas, tales como la urea, aumentan la hidratación del estrato córneo, actúan como queratolítico y crean canales de difusión hidrófilos. Por el contrario, otras amidas, tales como dimetilacetamida y dimetilformamida, aumentan el paso a la queratina a concentraciones bajas, al tiempo que aumenta la fluidez de los lípidos y rompen el empaquetado de los lípidos a concentraciones más altas. Otra clase de agentes potenciadores de la penetración son los derivados de pirrolidona, tales como 1-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, 1-lauril-2-pirrolidona, 1-metil-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-hexil-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-lauril-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-metil-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, 1-hexil-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, 1-lauril-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, N-metil-pirrolidona, N-ciclohexilpirrolidona, N-dimetilaminopropil-pirrolidona, N-cocoalquilpirrolidona y N-tallowalquilpirrolidona, así como derivados de pirrolidona biodegradables, incluyendo los ésteres de ácido graso de N-(2-hidroxiethyl)-2-pirrolidona. En parte, los derivados de pirrolidona potencian la penetración a través de interacciones con la queratina en el estrato córneo y los lípidos en la estructura de la piel. Una clase adicional de potenciadores de la penetración son las amidas cíclicas, incluyendo 1-dodecilazacicloheptano-2-ona ("Azona"), 1-geranilazacicloheptan-2-ona, 1-farnesilazacicloheptan-2-ona, 1-geranilgeranilazacicloheptan-2-ona, 1-(3,7-dimetiloctil)-azacicloheptan-2-ona, 1-(3, 7, 11-trimetildodecil)azacicloheptan-2-ona, 1-geranilazaciclohexan-2-ona, 1-geranilazaciclopentan-2, 5-diona y 1-farnesilazaciclopentan-2-ona. Las amidas cíclicas, tales como Azona, potencian la penetración de activos en parte afectando a la estructura de los lípidos el estrato córneo, aumentando el reparto e incrementando la fluidez de la membrana. Las clases adicionales de potenciadores de la penetración incluyen dietanolamina, trietanolamina y hexametilénlauramida y sus derivados.
65

Los potenciadores de la penetración adicionales incluyen ácidos grasos lineales, tales como ácido octanoico, ácido linoleico, ácido valérico, ácido heptanoico, ácido pelagónico, ácido caproico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico y ácido caprílico. Los ácidos grasos lineales potencian la penetración en parte a través de la perturbación selectiva de las bicapas lipídicas intercelulares. Además, algunos ácidos grasos lineales, tales como ácido oleico, potencian la penetración mediante la disminución de las temperaturas de transición de fase del lípido, lo que aumenta la libertad de movimientos o la fluidez de los lípidos. Los ácidos grasos ramificados, incluyendo ácido isovalérico, ácido neopentanoico, ácido neoheptanoico, ácido neonanoico, ácido trimetilhexanoico, ácido neodecanoico y ácido isoesteárico, son una clase adicional de potenciadores de la penetración. Una clase adicional de potenciadores de la penetración son ésteres de ácidos grasos alifáticos, tales como oleato de etilo, n-butirato de isopropilo, n-hexanoato de isopropilo, n-decanoato de isopropilo, miristato de isopropilo ("IPM"), palmitato de isopropilo y miristato de octildodecilo. Los ésteres de ácidos grasos alifáticos potencian la penetración aumentando la capacidad de difusión en el estrato córneo y/o el coeficiente de reparto. Además, ciertos ésteres de ácidos grasos alifáticos, tales como IPM, potencian la penetración actuando directamente sobre el estrato córneo y atravesando las bicapas de los liposomas, aumentando de este modo la fluidez. Los ésteres de ácidos grasos de alquilo, tales como acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de metilo, valerato de metilo, propionato de metilo, sebacato de dietilo, oleato de etilo, estearato de butilo y laurato de metilo, pueden actuar como potenciadores de la penetración. Los ésteres de ácidos grasos de alquilo potencian la penetración en parte por el aumento de la fluidez de los lípidos.

Una clase adicional de potenciadores de la penetración son los tensioactivos aniónicos, incluyendo laurato de sodio, lauril sulfato de sodio y octilsulfato de sodio. Los tensioactivos aniónicos potencian la penetración de agentes activos mediante la alteración de la función de barrera del estrato córneo y permitiendo la eliminación de los agentes solubles en agua que normalmente actúan como plastificantes. Una clase adicional de potenciadores de la penetración son los tensioactivos catiónicos, tales como bromuro de cetiltrimetilamonio, tetradeciltrimetilamonio, bromuro de octiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, cloruro de octadeciltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de dodeciltrimetilamonio y cloruro de hexadeciltrimetilamonio. Los tensioactivos catiónicos potencian la penetración mediante la adsorción e interacción con, interfases de las membranas biológicas, lo que da como resultado daños en la piel. Una clase adicional de potenciadores de la penetración son los tensioactivos zwitteriónicos, tales como sulfonato de hexadeciltrimetilamonio, oleilbetaína, cocamidopropil hidroxisultaina y cocamidopropil betaína. Los tensioactivos no iónicos, incluyendo Polyxamer (231, 182, 184), polisorbato (20, 60), Brij (30, 93, 96, 99), Span (20, 40, 60, 80, 85), Tween (20, 40, 60, 80), Myrj (45, 51, 52) y Miglyol 840, son otra clase adicional de agentes potenciadores de la penetración. Los tensioactivos no iónicos potencian la penetración en parte emulsionando el sebo y aumentando la actividad termodinámica o la solubilidad del agente activo.

Otra clase de potenciador de la penetración aumenta la actividad termodinámica o la solubilidad del agente activo, que incluyen, pero sin limitación, n-octanol, oleato de sodio, D-limoneno, monooleína, cineol, oleato de oleílo y miristato de isopropilo.

Otros potenciadores de la penetración son las sales biliares, tales como colato de sodio, sales de sodio de ácido taurocólico, ácidos glicólicos y ácidos desoxicólicos. También se ha descubierto que la lecitina tiene características potenciadoras de la penetración. Una clase adicional de potenciadores de la penetración son los terpenos, que incluyen hidrocarburos, tales como d-limoneno, alfa-pineno y betacareno; alcoholes, tales como, alfa-terpineol, terpinen-4-ol y carvol; cetonas, tales como ascarvona, pulegona, piperitona y mentona; óxidos, tales como óxido de ciclohexeno, óxido de limoneno, óxido de alfa-pineno, óxido de ciclopenteno y 1,8-cineola; y aceites tales como ylang ylang, anís, quenopodio y eucaliptus. Los terpenos potencian la penetración, en parte rompiendo la bicapa lipídica intercelular para aumentar la capacidad de difusión del agente activo y abriendo vías polares dentro y a través del estrato córneo. Los ácidos orgánicos, tales como ácido salicílico y salicilatos (incluyendo derivados de metilglicol, etilglicol y propilglicol), ácido cítrico y ácido succínico, son potenciadores de la penetración. Otra clase de potenciadores de la penetración son las ciclodextrinas, incluyendo 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y 2, 6-dimetil-beta-ciclodextrina. Las ciclodextrinas potencian la penetración de los agentes activos mediante la formación de complejos de inclusión con agentes activos lipófilos y el aumento de su solubilidad en soluciones acuosas.

Los potenciadores de la penetración adicionales incluyen, pero sin limitaciones: éster de alquil-2-(N,N-amino disustituido)-alcanoato (NexAct®); 2-(n-nonil)-1,3-dioxolano (SEPA®); ésteres de di(alquilo inferior) de diácidos (por ejemplo, adipato de diisopropilo); ácidos grasos: de monoglicéridos (por ejemplo, monolaurato de glicerilo); alcohol tetrahidrofurfurílico; 2-(2-etoxietoxi)etanol, éteres de alquilarilo de óxido de polietileno; éteres de monometilo de óxido de polietileno; éteres de dimetilo de óxido de polietileno; éster acetoacético; macroglicérido de oleílo; macroglicérido de caprilocaproilo; triglicérido de polioxietileno-6-caprílico; glicérido de polioxietileno; PPG-5 ceteth-20; laurilmacroglicérido de ácido oleico. También se pueden encontrar potenciadores de la penetración adecuados para su uso en la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 10/032.163.

En una realización, el potenciador de penetración sería (i) uno o más codisolventes que aumentan la solubilidad del fármaco de cannabinoide pero no aumentan la viscosidad y/o (ii) los compuestos que aumentan el flujo de sangre al lugar de tratamiento con las microagujas (vasodilatadores).

Los codisolventes incluyen los potenciadores de la penetración como se ha descrito anteriormente. Además, entre

los codisolventes adecuados para su uso se incluyen, pero sin limitación, tensioactivos que se pueden encontrar en la patente de Estados Unidos. N.º US 6.248.363.

El(los) agente(s) potenciador(es) de la penetración (s) y el(los) codisolvente(s) está(n) presente(s) en una cantidad suficiente para proporcionar el nivel deseado de transporte del fármaco a través del estrato córneo y la epidermis o para aumentar la actividad termodinámica o la solubilidad de el cannabinoide. De manera ilustrativa, uno o más potenciadores de la penetración y/o codisolventes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1,0 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,1 %, aproximadamente 3,2 %, aproximadamente 3,3 %, aproximadamente 3,4 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 3,6 %, aproximadamente 3,7 %, aproximadamente 3,8 %, aproximadamente 3,9 %, aproximadamente 4,0 %, aproximadamente 4,1 %, aproximadamente 4,2 %, aproximadamente 4,3 %, aproximadamente 4,4 %, aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 4,6 %, aproximadamente 4,7 %, aproximadamente 4,8 %, aproximadamente 4,9 %, aproximadamente 5,0 %, aproximadamente 5,1 %, aproximadamente 5,2 %, aproximadamente 5,3 %, aproximadamente 5,4 %, aproximadamente 5,5 %, aproximadamente 5,6 %, aproximadamente 5,7 %, aproximadamente 5,8 %, aproximadamente 5,9 %, aproximadamente 6,0 %, aproximadamente 6,1 %, aproximadamente 6,2 %, aproximadamente 6,3 %, aproximadamente 6,4 %, aproximadamente 6,5 %, aproximadamente 6,6 %, aproximadamente 6,7 %, aproximadamente 6,8 %, aproximadamente 6,9 %, aproximadamente 7,0 %, aproximadamente 7,1 %, aproximadamente 7,2 %, aproximadamente 7,3 %, aproximadamente 7,4 %, aproximadamente 7,5 %, aproximadamente 7,6 %, aproximadamente 7,7 %, aproximadamente 7,8 %, aproximadamente 7,9 %, aproximadamente 8,0 %, aproximadamente 8,1 %, aproximadamente 8,2 %, aproximadamente 8,3 %, aproximadamente 8,4 %, aproximadamente 8,5 %, aproximadamente 8,6 %, aproximadamente 8,7 %, aproximadamente 8,8 %, aproximadamente 8,9 %, aproximadamente 9,0 %, aproximadamente 9,1 %, aproximadamente 9,2 %, aproximadamente 9,3 %, aproximadamente 9,4 %, aproximadamente 9,5 %, aproximadamente 9,6 %, aproximadamente 9,7 %, aproximadamente 9,8 %, aproximadamente 9,9 % o aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 31 %, aproximadamente 32 %, aproximadamente 33 %, aproximadamente 34 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 36 %, aproximadamente 37 %, aproximadamente 38 %, aproximadamente 39 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 51 %, aproximadamente 52 %, aproximadamente 53 %, aproximadamente 54 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 56 %, aproximadamente 57 %, aproximadamente 58 %, aproximadamente 59 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %, aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 % o aproximadamente 95 %,

Como ilustración adicional, uno o más potenciadores de la penetración y/o codisolventes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 %; de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 35 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 45 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 55 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 65 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 %, de

aproximadamente 30 % a aproximadamente 45 %, de aproximadamente 35 % a aproximadamente 45 %, de
aproximadamente 40 % a aproximadamente 45 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, de
aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, de
aproximadamente 15 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %, de
5 aproximadamente 25 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, de
aproximadamente 35 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 35 %, de
aproximadamente 5 % a aproximadamente 35 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 %, de
aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 35 %, de
aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 35 %, de
10 aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 %, de
aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 %, de
aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 30 %, de
aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, de
aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 %, de
15 aproximadamente 20 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, de
aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, de
aproximadamente 15 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de
aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 %, de
aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, de
20 aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 10 %, de
aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 6 % a aproximadamente 10 %, de
aproximadamente 7 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 8 % a aproximadamente 10 %, de
aproximadamente 9 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 9 %, de
aproximadamente 2 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 9 %, de
25 aproximadamente 4 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 9 %, de
aproximadamente 6 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 9 %, de
aproximadamente 8 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 8 %, de
aproximadamente 2 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 8 %, de
aproximadamente 4 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 8 %, de
30 aproximadamente 6 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 8 %, de
aproximadamente 1 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 7 %, de
aproximadamente 3 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 7 %, de
aproximadamente 5 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 6 % a aproximadamente 7 %, de
aproximadamente 1 % a aproximadamente 6 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 %, de
35 aproximadamente 3 % a aproximadamente 6 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 %, de
aproximadamente 5 % a aproximadamente 6 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de
aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 %, de
aproximadamente 4 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4 %, de
aproximadamente 2 % a aproximadamente 4 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 4 %, de
40 aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 %, o de
aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %,

En una realización alternativa, el porcentaje en peso o el intervalo del porcentaje en peso del potenciador de la penetración (es decir, el codisolvente) se determina como un porcentaje del peso total del hidrogel.

45

Agentes espesantes o gelificantes y excipientes relacionados

En una realización, la composición farmacéutica puede comprender un agente espesante o gelificante adecuado para su uso en las composiciones y métodos descritos en el presente documento para aumentar la viscosidad de la composición. Ejemplos no limitantes de agentes espesantes (también conocidos como agentes gelificantes), que pueden usarse para crear la composición o estar presentes en la composición en el presente documento incluyen polímeros aniónicos neutralizados o carbómeros neutralizados, tales como ácido poliacrílico (CARBOPOL® de Noveon, Inc., Cleveland, Ohio) (véase información en <http://www.nuven.com>), carboxipolimetileno carboximetilcelulosa y similares, incluidos los derivados de polímeros de Carbopol®, tal como Carbopol® Ultrez 10, 50 Carbopol® 940, Carbopol® 941, Carbopol® 954, Carbopol® 980, Carbopol® 981, Carbopol® ETD 2001, Carbopol® EZ-2 y Carbopol® EZ-3. Tal como se usa en el presente documento, un "carbómero neutralizado" es un polímero sintético de alto peso molecular, compuesto principalmente por un ácido poliacrílico neutralizado. Además, cuando se añade una base para neutralizar una solución de carbómero, la viscosidad de la solución aumenta. También son adecuados otros agentes espesantes poliméricos conocidos, tales como emulsionantes poliméricos Pemulen®, 55 policarbófilos Noveon® y Klucel®. En general se pueden encontrar agentes espesantes adicionales, potenciadores y adyuvantes en The Science and Practice of Pharmacy, así como en the Handbook of Pharmaceutical Excipients, de Remington, Arthur H. Kibbe ed. 2000. Los agentes espesantes o agentes gelificantes están presentes en una cantidad suficiente para proporcionar las propiedades reológicas deseadas de la composición, que incluyen tener una viscosidad suficiente para formar un gel o una composición similar a un gel que se puede aplicar a la piel de un mamífero.

65

De manera ilustrativa, uno o más agentes espesantes o agentes gelificantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,25 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,75 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,25 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,75 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,25 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,75 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,25 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 3,75 %, aproximadamente 4,0 %, aproximadamente 4,25 %, aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 4,75 %, aproximadamente 5,0 %, aproximadamente 5,25 %, aproximadamente 5,5 %, aproximadamente 5,75 %, aproximadamente 6,0 %, aproximadamente 6,25 %, aproximadamente 6,5 %, aproximadamente 6,75 %, aproximadamente 7,0 %, aproximadamente 7,25 %, aproximadamente 7,5 %, aproximadamente 7,75 %, aproximadamente 8,0 %, aproximadamente 8,25 %, aproximadamente 8,5 %, aproximadamente 8,75 %, aproximadamente 9,0 %, aproximadamente 9,25 %, aproximadamente 9,5 %, aproximadamente 9,75 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 11,5 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 12,5 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 13,5 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 14,5 % o aproximadamente 15 %. Como ilustración adicional, uno o más agentes espesantes o agentes gelificantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15,0 %; de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5,0 %; o de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 3,0 %.

En otra realización, la composición farmacéutica contiene un precursor de agente espesante polímero aniónico, tales como carbómero, que se ha combinado con un neutralizante en una cantidad suficiente para formar una composición de gel o similar a un gel con una viscosidad superior a 1000 cps según lo medido por un viscosímetro Brookfield RV DVII + con husillo CPE-52, un par mayor que 10 % y la temperatura se mantuvo a 25 °C.

En una realización adicional más, la composición farmacéutica contiene un precursor de agente espesante polímero aniónico, tales como carbómero, que se ha combinado con un neutralizante seleccionado del grupo que consiste en: hidróxido sódico, hidróxido amónico, hidróxido potásico, arginina, aminometilpropanol, tetrahidroxipropil etilendiamina, trietanolamina ("TEA"), trometamina, PEG-15 cocamina, diisopropanolamina y triisopropanolamina o combinaciones de los mismos en una cantidad suficiente para neutralizar el precursor de agente espesante de polímero aniónico para formar una composición de gel o similar a un gel en el curso de formación de la composición. Los agentes neutralizantes adecuados y su uso con precursores de agentes espesantes de polímero aniónico seleccionados se describen en "Neutralizing Carbopol® and Pemulen® Polymers in Aqueous and Hydroalcoholic Systems," Commercial Brochure TDS-237 (Octubre de 1998) de Noveon Inc. of Cleveland, Ohio.

En una realización adicional más, la composición farmacéutica contiene un precursor de agente espesante polímero aniónico, tales como carbómero, que se ha combinado con un neutralizante que es una solución acuosa de hidróxido sódico, tal como hidróxido sódico 0,01 N, 0,02 N, 0,025 N, 0,05 N, 0,075 N, 0,1 N o hidróxido sódico 1,5 N o hidróxido sódico 2,0 N o cualquier otra solución acuosa de fuerza conveniente en una cantidad suficiente para neutralizar adecuadamente el ácido poliacrílico y formar una composición de gel o similar a gel. En una realización, la composición se preparó utilizando de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 10,0 % de hidróxido sódico 0,025N. En consecuencia, se pueden usar las realizaciones que emplean cualquier porcentaje de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 10,0 % de NaOH 0,025 N, tales como, por ejemplo, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 % o 10 % de NaOH 0,025 N.

En una realización, la viscosidad de una composición farmacéutica descrita en el presente documento es de aproximadamente 1.000 cps a aproximadamente 100.000 cps. En consecuencia, a viscosidad de las composiciones descritas y divulgadas en el presente documento puede ser cualquier cantidad desde aproximadamente 1.000 cps a aproximadamente 100.000 cps, tales como, por ejemplo, aproximadamente 1.000, aproximadamente 2.000, aproximadamente 3.000, aproximadamente 4.000, aproximadamente 5.000, aproximadamente 6.000, aproximadamente 7.000, aproximadamente 8.000, aproximadamente 9.000, aproximadamente 10.000, aproximadamente 11.000, aproximadamente 12.000, aproximadamente 13.000, aproximadamente 14.000, aproximadamente 15.000, aproximadamente 16.000, aproximadamente 17.000, aproximadamente 18.000, aproximadamente 19.000, aproximadamente 20.000, aproximadamente 21.000, aproximadamente 22.000, aproximadamente 23.000, aproximadamente 24.000, aproximadamente 25.000, aproximadamente 26.000, aproximadamente 27.000, aproximadamente 28.000, aproximadamente 29.000, aproximadamente 30.000, aproximadamente 31.000, aproximadamente 32.000, aproximadamente 33.000, aproximadamente 34.000, aproximadamente 35.000, aproximadamente 36.000, aproximadamente 37.000, aproximadamente 38.000, aproximadamente 39.000, aproximadamente 40.000, aproximadamente 41.000, aproximadamente 42.000, aproximadamente 43.000, aproximadamente 44.000, aproximadamente 45.000, aproximadamente 46.000, aproximadamente 47.000, aproximadamente 48.000, aproximadamente 49.000, aproximadamente 50.000, aproximadamente 51.000, aproximadamente 52.000, aproximadamente 53.000, aproximadamente 54.000, aproximadamente 55.000, aproximadamente 56.000, aproximadamente 57.000, aproximadamente 58.000, aproximadamente 59.000, aproximadamente 60.000, aproximadamente 61.000, aproximadamente 62.000, aproximadamente 63.000, aproximadamente 64.000, aproximadamente 65.000, aproximadamente 66.000, aproximadamente 67.000, aproximadamente 68.000, aproximadamente 69.000, aproximadamente 70.000, aproximadamente 71.000, aproximadamente 72.000, aproximadamente 73.000, aproximadamente 74.000, aproximadamente 75.000, aproximadamente 76.000, aproximadamente 77.000, aproximadamente 78.000,

aproximadamente 79.000, aproximadamente 80.000, aproximadamente 81.000, aproximadamente 82.000,
aproximadamente 83.000, aproximadamente 84.000, aproximadamente 85.000, aproximadamente 86.000,
aproximadamente 87.000, aproximadamente 88.000, aproximadamente 89.000, aproximadamente 90.000,
aproximadamente 91.000, aproximadamente 92.000, aproximadamente 93.000, aproximadamente 94.000,
5 aproximadamente 95.000, aproximadamente 96.000, aproximadamente 97.000, aproximadamente 98.000,
aproximadamente 99.000, aproximadamente 100.000 cps.

En una realización, opcionalmente se usa un agente neutralizante para ayudar en la formación de una composición farmacéutica. Entre los agentes neutralizantes adecuados se incluyen hidróxido sódico (por ejemplo, como una
10 mezcla acuosa), hidróxido potásico (por ejemplo, como una mezcla acuosa), hidróxido amónico (por ejemplo, como una mezcla acuosa), trietanolamina, trometamina (2-amino 2-hidroximetil-1,3 propanodiol), aminometilpropanol (AMP), tetrahidroxipropilendiamina, diisopropanolamina, Ethomeen C-25 (Armac Industrial Division), di-2 (etilhexi)amina (BASF-Wyandotte Corp., Intermediate Chemicals Division), triamilamina, Jeffamine D-1000 (Jefferson Chemical Co.), b-Dimetilaminopropionitrilo (American Cyanamid Co.), Armeen CD (Armac Industrial Division),
15 Alamine 7D (Henkel Corporation), dodecilamina y morfolina. El agente neutralizante está presente en una cantidad suficiente para aumentar la viscosidad y formar una composición de gel o similar a gel que es adecuada para el contacto con la piel de un mamífero. De manera ilustrativa, uno o más agentes neutralizantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,001 %, aproximadamente 0,0015 %, aproximadamente 0,01 %, aproximadamente 0,015 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1,0 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,1 %, aproximadamente 3,2 %, aproximadamente 3,3 %, aproximadamente 3,4 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 3,6 %, aproximadamente 3,7 %, aproximadamente 3,8 %, aproximadamente 3,9 %, aproximadamente 4,0 %, aproximadamente 4,1 %, aproximadamente 4,2 %, aproximadamente 4,3 %, aproximadamente 4,4 %, aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 4,6 %, aproximadamente 4,7 %, aproximadamente 4,8 %, aproximadamente 4,9 %, aproximadamente 5,0 %, aproximadamente 5,1 %, aproximadamente 5,2 %, aproximadamente 5,3 %, aproximadamente 5,4 %, aproximadamente 5,5 %, aproximadamente 5,6 %, aproximadamente 5,7 %, aproximadamente 5,8 %, aproximadamente 5,9 %, aproximadamente 6,0 %, aproximadamente 6,1 %, aproximadamente 6,2 %, aproximadamente 6,3 %, aproximadamente 6,4 %, aproximadamente 6,5 %, aproximadamente 6,6 %, aproximadamente 6,7 %, aproximadamente 6,8 %, aproximadamente 6,9 %, aproximadamente 7,0 %. Como ilustración adicional, uno o más agentes neutralizantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 7,0 % o de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 5,0 %.

40 En una realización, se usa una solución de hidróxido sódico, tales como, por ejemplo, 0,01 N, 0,02 N, 0,025 N, 0,05 N, 0,075 N, una solución de hidróxido sódico 0,1 N, una solución de hidróxido sódico 0,2 N, una solución de hidróxido sódico 0,5 N, una solución de hidróxido sódico 1,0 N, una solución de hidróxido sódico 1,5 N, una solución de hidróxido sódico 2,0 N, una solución de hidróxido sódico 10,0 N o cualquier otra solución adecuada para proporcionar una cantidad suficiente del hidróxido sódico acuoso para formar la composición de gel o similar a gel deseada. En una realización, la composición farmacéuticamente aceptable es el resultado de la combinación de un agente gelificante con un agente neutralizante, tal como de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (peso/peso) de hidróxido sódico 0,025 N, mientras que en otra realización se usa aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % (peso/peso) de hidróxido sódico 0,25 N. Por supuesto, se pueden usar otros agentes neutralizantes adecuados, así como otras concentraciones y cantidades de hidróxido sódico acuoso, siempre que hay una cantidad suficiente de iones OH⁻ para ayudar a la formación de una composición de gel o similar a un gel.

Excipientes adicionales

55 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden, opcionalmente, uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Entre los ejemplos no limitantes de tensioactivos que se pueden usar como agentes humectantes en las composiciones de la divulgación se incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, sulfosuccinato sódico de dioctilo; éteres de alquilfenilpolioxietileno, por ejemplo, nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9; poloxámeros (copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno); glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo monoglicéridos y diglicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno (8) (por ejemplo, Labrasol™ de Gattefossé), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino de polioxietileno (40) hidrogenado; éteres alquílicos de polioxietileno, por ejemplo éter cetoestearílico de polioxietileno (20); ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo, estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitán de polioxietileno, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween™ 80 de ICI); ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, por ejemplo, laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglycol™ de Gattefossé); laurilsulfato sódico,

ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo ácido oleico, oleato sódico y trietanolamina oleato; ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo, monoestearato de glicerilo; ésteres de sorbitán (por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán); tiloxapol y mezclas de los mismos. Dichos agentes humectantes, si están presentes, constituyen, en total, de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 10 % o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % del peso total de la composición. De manera ilustrativa, uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,25 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,75 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,25 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,75 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,25 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,75 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,25 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 3,75 %, aproximadamente 4,0 %, aproximadamente 4,25 %, aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 4,75 %, aproximadamente 5,0 %, aproximadamente 5,25 %, aproximadamente 5,5 %, aproximadamente 5,75 %, aproximadamente 6,0 %, aproximadamente 6,25 %, aproximadamente 6,5 %, aproximadamente 6,75 %, aproximadamente 7,0 %, aproximadamente 7,25 %, aproximadamente 7,5 %, aproximadamente 7,75 %, aproximadamente 8,0 %, aproximadamente 8,25 %, aproximadamente 8,5 %, aproximadamente 8,75 %, aproximadamente 9,0 %, aproximadamente 9,25 %, aproximadamente 9,5 %, aproximadamente 9,75 % o aproximadamente 10 %.

Tal como se usa en el presente documento, un "agente de solubilidad" o "agente solubilizante" es cualquier excipiente que se añade a una composición farmacéutica para aumentar la solubilidad de un soluto.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden, opcionalmente, uno o más agentes lubricantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo un antiadherente y/o un deslizante. Entre dichos lubricantes se incluyen, por separado o en combinación, behapato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales de los mismos, incluyendo estearatos de magnesio (estearato de magnesio), de calcio y de sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; polietilenglicol ("PEG") (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; laurilsulfato sódico; y laurilsulfato de magnesio. Dichos lubricantes, si están presentes, constituyen de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % o de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 %, del peso total de la composición. De manera ilustrativa, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1,0 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,1 %, aproximadamente 3,2 %, aproximadamente 3,3 %, aproximadamente 3,4 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 3,6 %, aproximadamente 3,7 %, aproximadamente 3,8 %, aproximadamente 3,9 %, aproximadamente 4,0 %, aproximadamente 4,1 %, aproximadamente 4,2 %, aproximadamente 4,3 %, aproximadamente 4,4 %, aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 4,6 %, aproximadamente 4,7 %, aproximadamente 4,8 %, aproximadamente 4,9 %, aproximadamente 5,0 %, aproximadamente 5,1 %, aproximadamente 5,2 %, aproximadamente 5,3 %, aproximadamente 5,4 %, aproximadamente 5,5 %, aproximadamente 5,6 %, aproximadamente 5,7 %, aproximadamente 5,8 %, aproximadamente 5,9 %, aproximadamente 6,0 %, aproximadamente 6,1 %, aproximadamente 6,2 %, aproximadamente 6,3 %, aproximadamente 6,4 %, aproximadamente 6,5 %, aproximadamente 6,6 %, aproximadamente 6,7 %, aproximadamente 6,8 %, aproximadamente 6,9 %, aproximadamente 7,0 %, aproximadamente 7,1 %, aproximadamente 7,2 %, aproximadamente 7,3 %, aproximadamente 7,4 %, aproximadamente 7,5 %, aproximadamente 7,6 %, aproximadamente 7,7 %, aproximadamente 7,8 %, aproximadamente 7,9 %, aproximadamente 8,0 %, aproximadamente 8,1 %, aproximadamente 8,2 %, aproximadamente 8,3 %, aproximadamente 8,4 %, aproximadamente 8,5 %, aproximadamente 8,6 %, aproximadamente 8,7 %, aproximadamente 8,8 %, aproximadamente 8,9 %, aproximadamente 9,0 %, aproximadamente 9,1 %, aproximadamente 9,2 %, aproximadamente 9,3 %, aproximadamente 9,4 %, aproximadamente 9,5 %, aproximadamente 9,6 %, aproximadamente 9,7 %, aproximadamente 9,8 %, aproximadamente 9,9 % o aproximadamente 10 %.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden, opcionalmente, un emoliente. Entre los emolientes ilustrativos se incluyen aceite mineral, mezclas de aceite mineral y alcoholes de lanolina, alcohol cetílico, alcohol de cetosteárico, vaselina, vaselina y alcoholes de lanolina, ésteres cetílicos de cera, colesterol, glicerina, monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lecitina, caproato de alilo, extracto de *Althea officinalis*, alcohol araquidílico, argobase EUC, butilenglicol, dicaprilato/dicaprato, goma arábica, alantoina, carragenano, cetil dimeticona, ciclometicona, succinato de dietilo, behenato de dihidroabietilo, adipato de dioctilo, laurato de etilo, palmitato de etilo, estearato de etilo, laurato de isoamilo, octanoato, PEG-75, lanolina, laurato de sorbitán, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, almendra

superrefinada, sésamo superrefinado, soja superrefinada, palmitato de octilo, triglicérido caprílico/cáprico y cocoato de glicerilo. Un emoliente, si está presente, está presente en las composiciones descritas en el presente documento en una cantidad en peso de la composición de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 25 % o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % De manera ilustrativa, uno o más emolientes están presentes en una cantidad total de aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 % o aproximadamente 30 %, en peso.

En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un antioxidante. Entre los ejemplos de antioxidantes se incluyen ácido cítrico, hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, glutatión, retinol, α -tocoferol, β -caroteno, α -caroteno, ubiquinona, hidroxianisol butilado, ácido etilendiaminotetraacético, selenio, cinc, lignano, ácido úrico, ácido lipoico y N-acetilcisteína. Un antioxidante, si está presente, está presente en las composiciones descritas en el presente documento en la cantidad de aproximadamente menos de 1 % en peso. De manera ilustrativa, uno o más antioxidantes están presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,025 %, aproximadamente 0,05 %, aproximadamente 0,075 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,125 %, aproximadamente 0,15 %, aproximadamente 0,175 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,225 %, aproximadamente 0,25 %, aproximadamente 0,275 %, aproximadamente 0,3 %, 0,325 %, aproximadamente 0,35 %, aproximadamente 0,375 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,425 %, aproximadamente 0,45 %, aproximadamente 0,475 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,525 %, aproximadamente 0,55 %, aproximadamente 0,575 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,625 %, aproximadamente 0,65 %, aproximadamente 0,675 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,725 %, aproximadamente 0,75 %, aproximadamente 0,775 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,825 %, aproximadamente 0,85 %, aproximadamente 0,875 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 0,925 %, aproximadamente 0,95 %, aproximadamente 0,975 % o aproximadamente 1,0 %, en peso. Como ilustración adicional, uno o más antioxidantes están presentes en la cantidad total en peso de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1,0 %; de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 % o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,2 %.

En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un conservante antimicrobiano. Entre los conservantes antimicrobianos ilustrativos se incluyen ácidos, incluyendo, pero sin limitación, ácido benzoico, ácido fenólico, ácido sórbico, alcoholes, cloruro de bencetonio, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparaben, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol fenilético, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, propionato de sodio o timerosal. El conservante antimicrobiano, si está presente, está presente en una cantidad en peso de la composición de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 3 % o de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 2 %, por ejemplo, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,2 %, aproximadamente 3,4 %, aproximadamente 3,6 %, aproximadamente 3,8 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 4,2 %, aproximadamente 4,4 %, aproximadamente 4,6 %, aproximadamente 4,8 % o aproximadamente 5 %,

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden, opcionalmente, uno o más agentes emulsionantes. La expresión "agente emulsionante" se refiere a un agente capaz de disminuir la tensión superficial entre una fase no polar y polar e incluye agentes autoemulsionantes. Los agentes emulsionantes adecuados pueden venir de cualquier clase de agentes emulsionantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo los hidratos de carbono, proteínas, alcoholes de alto peso molecular, agentes humectantes, ceras y sólidos finamente divididos. El agente emulsionante opcional, si está presente, está presente en una cantidad total de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición. De manera ilustrativa, uno o más agentes emulsionantes están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 % o aproximadamente 25 %,

En otra realización, la composición farmacéutica comprende, opcionalmente, un disolvente miscible en agua, tal

como propilenglicol. Un disolvente miscible en agua adecuado se refiere a cualquier disolvente que es aceptable para su uso en una composición farmacéutica y que es miscible en agua. Si está presente, el disolvente miscible en agua está presente en una composición en una cantidad total de aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 75 %, de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 50%,
 5 de aproximadamente 4 % a aproximadamente 40 % o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % en peso de la composición. En una realización adicional, el disolvente miscible en agua está presente en una composición en una cantidad total de aproximadamente 1 % a aproximadamente 99 %, en peso de la composición. por ejemplo, aproximadamente 1 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 99 %.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender opcionalmente, uno o más alcoholes. En una realización adicional, el alcohol es un alcohol inferior. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "alcohol inferior", sola o en combinación, significa un resto de alcohol de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. En una realización, el alcohol inferior contiene de uno a aproximadamente cuatro átomos de carbono y, en otra realización, el alcohol inferior contiene dos o tres átomos de carbono. Ejemplos de tales restos de alcohol incluyen metanol, etanol, etanol USP (es decir, 95 % (v/v). n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol y terc-butanol. Tal como se usa en el presente documento, el término "etanol" se refiere a C₂H₅OH. Se puede utilizar como alcohol deshidratado USP, alcohol USP o en cualquier forma habitual, incluyendo en combinación con diversas cantidades de agua. Si está presente, el alcohol está presente en una cantidad suficiente para formar una composición que es adecuada para el contacto con un mamífero. De manera ilustrativa, uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 31 %, aproximadamente 32 %, aproximadamente 33 %, aproximadamente 34 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 36 %, aproximadamente el 37 %, aproximadamente 38 %, aproximadamente 39 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 51 %, aproximadamente 52 %, aproximadamente 53 %, aproximadamente 54 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 56 %, aproximadamente 57 %, aproximadamente 58 %, aproximadamente 59 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %, aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 % o aproximadamente 98 %, Como ilustración adicional, uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 1 % a aproximadamente 98 %; de aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 35 % a aproximadamente 70 %, o de aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %.

En una realización adicional, el agua se añade por separado a la composición farmacéutica. La cantidad de agua añadida por separado a una composición farmacéutica que es exclusiva de la cantidad de agua presente independientemente en la composición de cualquier otro componente (por ejemplo, alcohol, agente neutralizante). El agua está presente en una cantidad suficiente para formar una composición que es adecuada para administrar a un mamífero. De manera ilustrativa, se puede añadir agua por separado en peso en una cantidad de aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 31 %, aproximadamente 32 %, aproximadamente 33 %, aproximadamente 34 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 36 %, aproximadamente 37 %, aproximadamente 38 %, aproximadamente 39 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 51 %, aproximadamente 52 %, aproximadamente 53 %, aproximadamente 54 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 56 %, aproximadamente 57 %, aproximadamente 58 %, aproximadamente 59 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %, aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, o aproximadamente 98 %.

aproximadamente 31 %, aproximadamente 32 %, aproximadamente 33 %, aproximadamente 34 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 36 %, aproximadamente 37 %, aproximadamente 38 %, aproximadamente 39 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, 5 aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 51 %, aproximadamente 52 %, aproximadamente 53 %, aproximadamente 54 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 56 %, aproximadamente 57 %, aproximadamente 58 %, aproximadamente 59 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, 10 aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %, aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, 15 aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 % o aproximadamente 98 %, Como ilustración adicional, se puede añadir agua por separado en peso en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 98 %; de aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %; de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %; de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %; de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %; o de aproximadamente 25 % a aproximadamente 30 %.

En una realización adicional, el agua se añade por separado a la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para alcanzar el eso deseado de la composición farmacéutica. En una realización adicional, el agua se añade por separado en una cantidad suficiente para obtener 100 % en peso de la composición.

En una realización, el pH de la composición farmacéutica es adecuado para la administración a un mamífero, En una realización adicional, el pH de la composición farmacéutica es adecuado para la administración a la piel de un mamífero. En realizaciones adicionales, el pH de la composición farmacéutica es adecuado para la administración bucal, sublingual, inyección, rectal, vaginal, ocular, nasal u oral a un mamífero. En una realización, el pH de la composición farmacéutica es de aproximadamente 3, aproximadamente 3,1, aproximadamente 3,2, aproximadamente 3,3, aproximadamente 3,4, aproximadamente 3,5, aproximadamente 3,6, aproximadamente 3,7, aproximadamente 3,8, aproximadamente 3,9, aproximadamente 4, aproximadamente 4,1, aproximadamente 4,2, aproximadamente 4,3, aproximadamente 4,4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 4,6, aproximadamente 4,7, 35 aproximadamente 4,8, aproximadamente 4,9, aproximadamente 5, aproximadamente 5,1, aproximadamente 5,2, aproximadamente 5,3, aproximadamente 5,4, aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,7, aproximadamente 5,8, aproximadamente 5,9, aproximadamente 6, aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,9, aproximadamente 7, aproximadamente 7,1, aproximadamente 7,2, 40 aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,6, aproximadamente 7,7, aproximadamente 7,8, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8, aproximadamente 8,1, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,3, aproximadamente 8,4, aproximadamente 8,5, aproximadamente 8,6, aproximadamente 8,7, aproximadamente 8,8, aproximadamente 8,9, aproximadamente 9, aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,2, aproximadamente 9,3, aproximadamente 9,4, aproximadamente 9,5, aproximadamente 9,6, aproximadamente 9,7, 45 aproximadamente 9,8, de aproximadamente 9,9 o aproximadamente 10. De manera ilustrativa, el pH de las formulaciones puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 10, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

Usos terapéuticos

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz", como se usa el presente documento, se refiere a una cantidad de compuesto o agente que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica y/o profiláctica requerida o deseada, tal como el contexto de tratamiento en particular puede requerir.

Se entenderá que una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz de un fármaco para un sujeto depende, entre otras cosas, del peso corporal del sujeto, así como de otros factores conocidos por un experto en la materia. En el presente documento, un "sujeto" al que se puede administrar un agente o composición terapéutica incluye mamíferos, tales como un sujeto humano de cualquier sexo y de cualquier edad, y también incluye cualquier animal no humano, particularmente un animal doméstico o de compañía; ilustrativamente un gato, un perro o un caballo, así como animales de laboratorio, tales como cobayas.

Los términos "tratar", "tratado", "que trata" y "tratamiento" han de entenderse en sentido amplio en referencia a cualquier respuesta, o la anticipación de la misma, a una afección médica en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye, pero no se limitan a:

i. prevención de la aparición de la afección médica en un sujeto, que puede o no puede estar predispuesto a la afección, pero al que todavía no se le ha diagnosticado la afección y, por consiguiente, el tratamiento constituye un tratamiento profiláctico para la afección médica;

5 ii. inhibición de la afección médica, por ejemplo, detener, ralentizar o retrasar el comienzo, desarrollo o progresión de la afección médica; o

iii. alivio de la afección médica, por ejemplo, provocar la regresión de la afección médica o reducir los síntomas de la afección médica.

10 En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de profármaco de cannabidiol se administra para el tratamiento de trastornos por abuso de alcohol y/o enfermedades del páncreas, tales como pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica o cáncer de páncreas.

15 En otras realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de cannabidiol para el tratamiento de trastornos por abuso de alcohol y/o una afección médica seleccionada de entre el grupo que consiste en: náuseas, vómitos, dolor, síndrome consuntivo, síndrome consuntivo por VIH, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, trastornos por abuso de alcohol, distonía, esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios intestinales, artritis, dermatitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anti-inflamatorios, anticonvulsivo, antipsicótico, antioxidantes, neuroprotector, anticáncer, efectos inmunomoduladores, dolor neuropático periférico, dolor neuropático asociado con la neuralgia postherpética, neuropatía diabética, herpes zoster, quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras en la cavidad bucal, dolor postepisiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis de contacto, eccema, dermatitis herpetiforme ampollosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor articular secundario a dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones postoperatorias-neuropáticas, polimiositis, tenosinovitis aguda no específica, bursitis, epicondilitis, artrosis postraumática, artrosis, artritis reumatoide, sinovitis, artritis reumatoide juvenil e inhibición del crecimiento del cabello.

30 En una realización adicional, se usan geles de cannabinoides, incluyendo hidrogeles (que se pueden incorporar opcionalmente en un sistema de parche) y geles hidroalcohólicos, descritos en el presente documento junto con microagujas y son adecuados para su uso para el alivio del dolor de la artrosis de las articulaciones, como las manos, los pies, los tobillos, las muñecas, los hombros, la espalda, los codos y las rodillas, así como el dolor agudo debido a esguinces, torceduras leves y contusiones.

35 En una realización, la composición farmacéutica que contiene un profármaco de cannabidiol se administra con el uso de microagujas una vez al día a un sujeto en necesidad del mismo. En una realización adicional, la composición farmacéutica que contiene un profármaco de cannabidiol se administra con el uso de microagujas dos veces al día a un sujeto en necesidad del mismo. En una realización adicional, la composición farmacéutica se administra con el uso de microagujas más dos veces al día, tal como tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho veces al día o una vez, dos veces, tres, cuatro, cinco o más veces a la semana. En una realización adicional, la composición farmacéutica se administra semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas, cada cinco semanas o cada seis semanas.

Formas de dosificación farmacéutica

45 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se utilizan en una "cantidad farmacológicamente eficaz". Una "cantidad farmacológicamente eficaz" es la cantidad del agente farmacéutico activo en la composición que es suficiente para administrar una cantidad terapéutica del agente activo durante el intervalo de dosificación en la que la composición farmacéutica se administra.

50 En una realización, la cantidad de la composición farmacéutica (por ejemplo, el peso total del hidrogel) administrada para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del cannabinoide, tal como cannabidiol o un profármaco de cannabidiol, es de aproximadamente 0,01 g, aproximadamente 0,05 g, aproximadamente 0,1 g, aproximadamente 0,2 g, aproximadamente 0,3 g, aproximadamente 0,4 g, aproximadamente 0,5 g, aproximadamente 0,6 g, aproximadamente 0,7 g, aproximadamente 0,8 g, aproximadamente 0,9 g, aproximadamente 1 g, aproximadamente 1,1 g, aproximadamente 1,2 g, aproximadamente 1,3 g, aproximadamente 1,4 g, aproximadamente 1,5 g, aproximadamente 1,6 g, aproximadamente 1,7 g, aproximadamente 1,8 g, aproximadamente 1,9 g, aproximadamente 2 g, aproximadamente 2,1 g, aproximadamente 2,2 g, aproximadamente 2,3 g, aproximadamente 2,4 g, aproximadamente 2,5 g, aproximadamente 2,6 g, aproximadamente 2,7 g, aproximadamente 2,8 g, aproximadamente 2,9 g, aproximadamente 3 g, aproximadamente 3,1 g, aproximadamente 3,2 g, aproximadamente 3,3 g, aproximadamente 3,4 g, aproximadamente 3,5 g, aproximadamente 3,6 g, aproximadamente 3,7 g, aproximadamente 3,8 g, aproximadamente 3,9 g, aproximadamente 4 g, aproximadamente 4,1 g, aproximadamente 4,2 g, aproximadamente 4,3 g, aproximadamente 4,4 g, aproximadamente 4,5 g, aproximadamente 4,6 g, aproximadamente 4,7 g, aproximadamente 4,8 g, aproximadamente 4,9 g, aproximadamente 5 g, aproximadamente 5,1 g, aproximadamente 5,2 g, aproximadamente 5,3 g, aproximadamente 5,4 g, aproximadamente 5,5 g, aproximadamente 5,6 g, aproximadamente 5,7 g, aproximadamente 5,8 g, aproximadamente 5,9 g, aproximadamente 6 g, aproximadamente 6,1 g, aproximadamente 6,2 g, aproximadamente 6,3 g, aproximadamente

6,4 g, aproximadamente 6,5 g, aproximadamente 6,6 g, aproximadamente 6,7 g, aproximadamente 6,8 g, aproximadamente 6,9 g, aproximadamente 7 g, aproximadamente 7,1 g, aproximadamente 7,2 g, aproximadamente 7,3 g, aproximadamente 7,4 g, aproximadamente 7,5 g, aproximadamente 7,6 g, aproximadamente 7,7 g, aproximadamente 7,8 g, aproximadamente 7,9 g, aproximadamente 8 g, aproximadamente 8,1 g, aproximadamente 8,2 g, aproximadamente 8,3 g, aproximadamente 8,4 g, aproximadamente 8,5 g, aproximadamente 8,6 g, aproximadamente 8,7 g, aproximadamente 8,8 g, aproximadamente 8,9 g, aproximadamente 9 g, aproximadamente 9,1 g, aproximadamente 9,2 g, aproximadamente 9,3 g, aproximadamente 9,4 g, aproximadamente 9,5 g, aproximadamente 9,6 g, aproximadamente 9,7 g, aproximadamente 9,8 g, aproximadamente 9,9 g o aproximadamente 10 g.

De manera ilustrativa, la cantidad de la composición farmacéutica administrada para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de cannabidiol es de aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 6 g, de aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 4 g o de aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 2 g,

En una realización, una sola unidad de dosificación de cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende una cantidad terapéuticamente eficaz y/o una cantidad terapéuticamente eficaz y/o profilácticamente eficaz de un profármaco de cannabidiol.

En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para administración transdérmica, junto con una matriz de microagujas, que comprende el sistema de administración de fármacos por vía transdérmica con microagujas. En otra realización, los sistemas de administración de fármacos por vía transdérmica con microagujas están adaptados para su administración en y/o alrededor del abdomen, la espalda, el pecho, las piernas, los brazos, el cuero cabelludo u otra superficie adecuada de la piel, y pueden incluir composiciones en las que el cannabinoide o profármaco de cannabinoide se administra en parches (que, opcionalmente, pueden contener un hidrogel), pomadas, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, hidrogeles (que se pueden incorporar opcionalmente en un parche), pulverizadores, espumas o aceites. En otra realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un cannabinoide, tal como cannabidiol o un profármaco de cannabidiol, en una composición farmacéutica de gel o similar a gel, que se pueden administrar por vía transdérmica, junto con una matriz de microagujas, como parte de un sistema de administración de fármacos por vía transdérmica con microagujas.

En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para administración tópica, junto con una matriz de microagujas, que comprenden el sistema de administración de fármacos por vía tópica con microagujas. En otra realización, los sistemas de administración de fármacos por vía tópica con microagujas están adaptados para su administración en y/o alrededor del abdomen, la espalda, el pecho, las piernas, los brazos, el cuero cabelludo u otra superficie adecuada de la piel y pueden incluir composiciones en las que un cannabinoide, tal como cannabidiol o un profármaco de cannabidiol, se administra en parches (que opcionalmente pueden contener un hidrogel), pomadas, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, hidrogeles (que se pueden incorporar opcionalmente en un parche), pulverizadores, espumas o aceites. En otra realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un cannabinoide, tales como cannabidiol o un profármaco de cannabidiol, en una composición farmacéutica de gel o similar a gel, que se pueden administrar por vía transdérmica, junto con una matriz de microagujas, como parte de un sistema de administración de fármacos por vía tópica con microagujas.

En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran mediante un sistema de administración transdérmica modulado por la membrana usado junto con una matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos de microagujas." En una realización del sistema de administración de fármacos con microagujas, este sistema de administración transdérmica modulado por la membrana comprende un depósito que contiene un cannabinoide (por ejemplo, cannabidiol) o un profármaco de cannabinoide (por ejemplo, un profármaco de cannabidio) para su administración transdérmica al paciente puede estar encapsulado en un compartimento poco profundo moldeado a partir de un refuerzo impermeable al fármaco y una membrana polimérica de control de la velocidad a través de la cual pasa el cannabinoide de una forma controlada junto con una matriz de microagujas. En otra realización, la superficie externa de la membrana tiene una capa delgada de un polímero adhesivo hipoalergénico compatible con el fármaco (por ejemplo, adhesivo de silicona o poliácrlato) que se aplica para alcanzar un contacto estrecho con la piel de un mamífero.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran mediante un sistema transdérmico controlado por difusión del adhesivo usado junto con una matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos con microagujas." En estas realizaciones, la composición farmacéutica actúa como depósito dispersando directamente un cannabinoide (por ejemplo, cannabidiol) o un profármaco de cannabinoide (por ejemplo, un profármaco de cannabidiol) para administrar en un polímero adhesivo y, después, extendiendo el adhesivo medicado sobre una lámina plana de membrana de refuerzo impermeable al fármaco para formar una capa de depósito del agente farmacéutico activo. Opcionalmente, las capas adicionales de polímero adhesivo de control de la velocidad no

medicado con un espesor constante se colocan encima de la capa del depósito del fármaco para producir un sistema de administración de fármaco controlado por difusión del adhesivo. El sistema de administración transdérmica controlada por difusión del adhesivo se aplica al área deseada de la piel de un mamífero en combinación con una matriz de microagujas.

5 En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran mediante los sistemas de tipo dispersión en la matriz junto con matrices de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos con microagujas." El sistema de tipo dispersión comprende un depósito que contiene un profármaco de cannabidiol que se puede formar dispersando de forma homogénea el cannabinoide o profármaco de cannabinoide en una matriz polimérica hidrófila o lipófila. El polímero medicado se moldea después en un disco medicado con un área de superficie definida y un espesor controlado que se pega sobre una placa base oclusiva en un compartimento fabricado por un refuerzo impermeable al fármaco. El polímero adhesivo se extiende a lo largo de la circunferencia para formar una tira de borde adhesivo alrededor del disco medicado. A continuación, el sistema de tipo dispersión resultante se aplica a la zona deseada de la piel junto con una matriz de microagujas.

20 En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran mediante sistemas de microdepósito junto con matrices de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos con microagujas." El sistema de microdepósito comprende un depósito de fármaco que se forma, en primer lugar, suspendiendo partículas de un profármaco de cannabidiol en una solución acuosa de polímero solubles en agua y, después, dispersándolo de forma homogénea en un polímero lipófilo mediante fuerza mecánica de alta cizalladura para formar un gran número de depósitos de esferas microscópicas no lixiviables del cannabinoide o profármaco de cannabinoide. Esta dispersión inestable se estabiliza rápidamente mediante reticulación inmediata del polímero, que produce un disco de polímero medicado con un área de superficie constante y un espesor fijo. Se produce un sistema de microdepósito en el que el disco medicado se coloca en el centro y queda rodado por un borde adhesivo. El sistema de microdepósito resultante se aplica a continuación al área deseada de la piel junto con una matriz de microagujas.

30 En otra realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran mediante una capa monolítica, que comprende un profármaco de cannabidiol y un adhesivo, junto con una matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos con microagujas." El cannabinoide se puede mezclar con un adhesivo (por ejemplo, de tipo silicona, disponible en Dow Corning y otros fabricantes) en un disolvente (por ejemplo, cloruro de metileno o acetato de etilo). A continuación, se extruiría esta mezcla resultante sobre una película de refuerzo de poliéster hasta un espesor uniforme de aproximadamente 100 micrómetros o más con un aplicador de película húmeda de precisión. Se deja que el disolvente se evapore en un horno de secado y el "parche" resultante se recorta al tamaño adecuado. Se producirán varias composiciones de parche hasta obtener la velocidad de flujo en equilibrio y las propiedades adhesivas deseadas. Se pueden probar diferentes adhesivos, así como variar la cantidad de adhesivo en la composición (Nalluri, Milligan et al. 2005). Se han obtenido resultados adecuados produciendo parches monolíticos con DURO-TAK 387-2051, que es un adhesivo de acrilato-acetato de vinilo no curable sensible a la presión de la National Starch Chemical Company. Opcionalmente, se pueden incorporar diferentes disolventes (por ejemplo, miristato de isopropilo, propilenglicol) en la composición en un intento de optimizar la velocidad de administración del agente farmacéutico activo. En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran mediante el sistema de depósito unto con una matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos con microagujas." El profármacos de cannabidiol y cualquier excipiente se pudieron formular en un gel y sellar entre una capa despegable y un material de refuerzo impermeable, tal como poliéster u otro material adecuado conocido por un experto en la técnica. Se ha descubierto que las membranas de acetato de etilvinilo con adhesivos acrílicos son adecuadas. En cada una de las realizaciones anteriores, el parche se aplica a continuación al área deseada de la piel junto con una matriz de microagujas.

55 Las composiciones de parche adhesivo se pueden preparar de modo que contengan diferentes cargas de una composición farmacéutica que comprende un de cannabidiol para su administración por vía transdérmica mediante el uso de adhesivos DURO-TAK (National Starch and Chemical Company, EE.UU.). Las cantidades apropiadas de adhesivo y fármaco se pueden someter a ultrasonidos durante diez minutos, verter sobre el revestimiento desplegable (9742 Scotchpak, 3M, St. Paul, MN) con un aplicador de película húmeda (Paul N. Gardner Company, Inc., Pompano Beach, FL) fijado a un espesor de 40 mil se mantiene a temperatura ambiente durante una hora y, después, a 70 °C en un horno durante diez minutos (para eliminar cualquier disolvente residual). A continuación, los parches se cubren con la membrana de refuerzo (CoTran 9722, 3M, St. Paul, MN), se cortan en tamaños adecuados y, después, se pueden almacenar en un desecador para su posterior estudio. Los parches resultantes se aplican a continuación al área deseada de la piel junto con una matriz de microagujas.

65 En realizaciones adicionales, se pueden usar una combinación de dos o más adhesivos, tal como DURO-TAK 900A y un adhesivo de silicona, tal como uno producido por DOW, en una relación de 1:99 a 99:1 con el fin de optimizar las velocidades de liberación y la solubilidad del fármaco.

En realizaciones adicionales, se pueden usar adhesivos adicionales que son adecuados para la preparación de sistemas de administración transdérmica en parches, tales como parches que incluyen poliisobutilenos, acrilatos, silicona y combinaciones de los anteriores. Se pueden encontrar adhesivos adicionales en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 11/860.432, publicada como US 2008/0076789 el 27 de marzo de 2008.

5 En otra realización ilustrativa, el parche transdérmico que incorpora un profármaco de cannabidiol se aplica a la zona deseada de la piel junto con una matriz de microagujas y puede controlar la liberación del agente farmacéutico activo de tal manera que la administración transdérmica del agente farmacéutico activo al sujeto es sustancialmente uniforme y sostenida durante un periodo de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 10 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 96 horas, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días o aproximadamente 7 días. En una realización alternativa, el parche incorpora además un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX e incluye, opcionalmente, un hidrogel. Dicho parche transdérmico, que puede usarse en la práctica de los métodos descritos en el presente documento, puede tomar la forma de un cuerpo oclusivo. En la práctica, el cuerpo oclusivo, que incluye la composición farmacéutica que comprende un inhibidor de COX, un potenciador de la penetración y un profármaco de cannabidiol se aplica a la zona deseada de la piel junto con una matriz de microagujas para administrar por vía transdérmica o tópica el agente farmacéutico activo.

20 En otra realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran mediante un hidrogel junto con matrices de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos con microagujas." En una realización, el hidrogel se recorta a un tamaño y forma apropiados y se dejó equilibrar con una solución de carga que contiene cannabinoide o profármaco de cannabinoide. En una realización, la solución de carga comprende un profármaco de cannabidiol, polietilenglicol, etanol, alcohol bencílico y agua. En otra realización, el hidrogel comprende un profármaco de cannabidiol. El hidrogel se aplicaría a continuación al área deseada de la piel junto con una matriz de microagujas. Opcionalmente, el hidrogel se puede incorporar en un parche que puede aplicarse al área deseada de la piel junto con una matriz de microagujas. Entre los ejemplos de hidrogeles adecuados se incluyen AquaSite® (Derma Science, Inc., Princeton, NJ), AquaFlo® Hydrogel Wound Dressing (The Kendall Company, Mansfield, MA), AquaClear® 30 (Hartmann-Conco Inc., Rock Hill, SC) y 3M™ Tegaderm™ Hydrocolloid Dressing (3M, St. Paul, MN).

Un "hidrogel" (también conocido como gel acuoso) es un gel de polímero hidrocoloidal que comprende un polímero hidrófilo formador de gel natural o sintético disperso en agua. Entre los polímeros hidrófilos se incluyen gomas naturales, tales como goma karaya, goma guar, goma garrofín, goma arábica, goma de tragacanto, agar, ácido alginico, carragenano u otros polisacáridos; polisacáridos modificados sintéticamente, tales como carboximetilcelulosa, carboxipropilcelulosa y maltodextrina; y polímeros sintéticos, tales como poli(acrilamida, poli(ácido acrílico), amina policuaternaria y polisulfonato. Los hidrogeles son muy absorbentes, flexibles y similares al tejido natural.

40 Una realización descrita en el presente documento emplea un paquete que tiene un revestimiento de polietileno compatible con una composición farmacéutica que comprende un profármaco de cannabidiol. El paquete puede contener una dosis unitaria o múltiples dosis.

45 Ejemplos

Los ejemplos que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones son solo para fines ilustrativos.

Ejemplo 1

50 Una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX, se administra a través de un sistema de administración transdérmica modulado por la membrana junto con la matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos de microagujas." El depósito de la composición se encapsula en un compartimento poco profundo moldeado a partir de un soporte impermeable al fármaco y una 55 membrana polimérica de control de la velocidad a través de la que pasa el profármaco de cannabidiol de una manera controlada. La superficie externa de la membrana tiene una capa delgada de un polímero adhesivo hipoalérgico compatible con el fármaco (por ejemplo, adhesivo de silicona, poliisobutileno o poli(acrilato)) que se aplica para lograr un contacto íntimo del sistema transdérmico con la piel de un mamífero en combinación con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la terapia con cannabinoides, 60 tales como pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas, dolor, inflamación o trastornos o trastornos por abuso de alcohol.

Ejemplo 2

65 Una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX, se administra a través de un sistema de administración transdérmica

controlado por difusión de adhesivo junto con la matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos de microagujas." La composición farmacéutica se formula para que actúe como un polímero adhesivo que contiene un profármaco de cannabidiol. La composición adhesiva medicinal se extendió sobre una lámina plana de membrana de soporte impermeable a fármacos y forma una capa fina de depósito de agente farmacéutico activo. A continuación, la composición farmacéutica se administra a la piel de un mamífero en combinación con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la terapia con cannabinoides, tales como pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas, dolor, inflamación o trastornos o trastornos por abuso de alcohol.

10 Ejemplo 3

Una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX, se administra a través de un sistema de administración transdérmica controlado por difusión de adhesivo junto con la matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos de microagujas." Al menos una capa de un polímero adhesivo no medicinal que controla la velocidad, con un espesor constante, se coloca en la parte superior de la composición farmacéutica para producir un sistema de administración de fármacos controlada por difusión del adhesivo. El sistema de administración transdérmica controlada por difusión del adhesivo se aplica al área deseada de la piel de un mamífero en combinación con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la terapia con cannabinoides, tales como pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas, dolor, inflamación o trastornos o trastornos por abuso de alcohol.

Ejemplo 4

Una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX, se administra a través de un sistema de tipo dispersión en la matriz junto con la matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos de microagujas." La composición se forma dispersando homogéneamente un profármaco e cannabidiol en una matriz polimérica. A continuación, la composición de polímero medicinal se moldea en un disco con un área de superficie definida y un espesor controlado. Después, el disco se pega sobre una placa de base oclusiva en un compartimiento fabricado a partir de un soporte impermeable al medicamento. Un polímero adhesivo se extiende a lo largo de la circunferencia del disco composición para formar una tira de borde adhesivo alrededor del disco. El sistema transdérmico de tipo dispersión resultante se aplica luego a la zona deseada de la piel de un mamífero en combinación con una matriz de microagujas para tratar una enfermedad o afección sensible a terapia con cannabinoides tales como pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas, dolor, inflamación o trastornos o trastornos por abuso de alcohol.

Ejemplo 5

Una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX, se administra a través de sistemas de microdepósitos junto con la matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos de microagujas." El depósito de la composición se forma suspendiendo primero partículas de cannabidiol o profármaco cannabidiol en una solución acuosa de polímero soluble en agua. A continuación, la suspensión se dispersa homogéneamente en un polímero lipófilo por fuerza mecánica de alta cizalladura para formar un gran número de depósitos esféricos microscópicos. Esta dispersión inestable se estabiliza rápidamente mediante reticulación inmediata del polímero, que produce un disco de polímero medicado con un área de superficie constante y un espesor fijo. El disco medicado se coloca en el centro y queda rodeado de un borde adhesivo. El sistema de administración transdérmica controlada resultante se aplica al área deseada de la piel de un mamífero en combinación con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la terapia con cannabinoides, tales como pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas, dolor, inflamación o trastornos o trastornos por abuso de alcohol.

Ejemplo 6

Una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX, se administra mediante una capa monolítica y un adhesivo, en combinación con una matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos de microagujas." La composición se mezcla con un adhesivo (por ejemplo, de tipo silicona, disponible en Dow Corning y otros fabricantes) en un disolvente (por ejemplo, cloruro de metileno o acetato de etilo). A continuación, esta mezcla resultante se extruye sobre una película de refuerzo de poliéster a un espesor uniforme de aproximadamente 100 micrómetros o mayor con un aplicador de película húmeda de precisión. Se deja que el disolvente se evapore en un horno de secado y el "parche" resultante se recorta al tamaño adecuado. A continuación, la composición farmacéutica se administra a la piel de un mamífero en combinación con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la terapia con cannabinoides, tal como pancreatitis, cáncer de páncreas, dolor, inflamación o trastornos o trastornos por abuso de alcohol.

Ejemplo 7

Una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX, se administra como parche depósito junto con la matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos de microagujas." La composición es un gel que se sella entre una capa despegable y un material de soporte tal como poliéster. A continuación, el parche se administra en el área deseada de la piel de un mamífero en combinación con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la terapia con cannabinoides, tales como pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas, dolor, inflamación o trastornos o trastornos por abuso de alcohol.

Ejemplo 8

Una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX en una composición en gel, se administra junto con una matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos con microagujas." La composición de gel se prepara y se almacena en un paquete que tiene un revestimiento de polietileno compatible con la composición farmacéutica. El paquete puede contener una dosis unitaria o múltiples dosis. La composición se administra mediante la apertura del paquete, extrayendo una dosis de la composición y aplicándola a la piel de un mamífero junto con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la terapia con cannabinoides, tales como pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas, dolor, inflamación o trastornos o trastornos por abuso de alcohol. En una realización, la piel tratada se tapa con un vendaje oclusivo para uso prolongado. En otra realización, la piel tratada se tapa con un vendaje oclusivo para uso a corto plazo.

Ejemplo 9

Una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX en una composición en gel, se administra junto con una matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos de microagujas." La composición en gel se prepara y se almacena en un recipiente rígido para múltiples dosis (por ejemplo, con una bomba manual) que tiene un inserto del paquete de papel de aluminio más grande. El paquete más grande comprende un revestimiento de polietileno. A continuación, la composición se administra a la piel de un mamífero junto con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la terapia con cannabinoides, tales como pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas, dolor, inflamación o trastornos o trastornos por abuso de alcohol. En una realización, la piel tratada se tapa con un vendaje oclusivo para uso prolongado. En otra realización, la piel tratada se tapa con un vendaje oclusivo para uso a corto plazo.

Ejemplo 10

Una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de cannabidiol y, opcionalmente, un potenciador de la penetración y/o un inhibidor de COX en un hidrogel, se administra junto con una matriz de microagujas. Juntos, la composición farmacéutica y la matriz de microagujas comprenden un "sistema de administración de fármacos de microagujas." El hidrogel que comprende el profármaco de cannabidiol se aplica al área deseada de la piel del mamífero junto con una matriz de microagujas para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la terapia con cannabinoides, tales como pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas, dolor, inflamación o trastornos o trastornos por abuso de alcohol. En una realización, la piel tratada se tapa con un vendaje oclusivo para uso prolongado. En otra realización, la piel tratada se tapa con un vendaje oclusivo para uso a corto plazo.

Ejemplo 11

Resultados de permeación en solución para un profármaco de cannabidiol con microagujas

a) síntesis de un profármaco de cannabidiol (ALL00179)

Se convirtió betaína anhidra en el cloruro de acilo usando cloruro de tionilo. Se combinaron cannabidiol (CBD) (273,23 mg, 0,00087 mol), trietilamina (263,6 mg, 0,00261 mol) y la betaína convertida (374,2 mg, 0,00218 mol) en 5 ml de diclorometano seco en argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (TA) durante dos horas. A la mezcla de reacción se añadieron trietilamina adicional (175,7mg, 0,00174 mol) y cloruro de betaína acilo (149,7 mg, 0,00087 mol) lavando con argón. La mezclase agitó durante otra hora a TA.

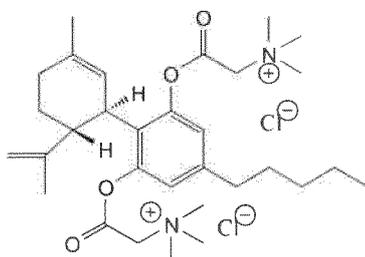
La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía 50 ml de cada uno de acetonitrilo y agua saturada con cloruro de sodio. Los contenidos del matraz se agitaron bien y se dejó separar las capas. Se recogió la capa de acetonitrilo y la mayoría del agua residual se eliminó mediante agitación durante una hora con sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se retiró mediante filtración y el acetonitrilo se transfirió a un matraz de

fondo redondo. El volumen de acetonitrilo se redujo mediante evaporación rotatoria hasta que quedó una pequeña cantidad de agua. El agua restante se transfirió a un matraz Erlenmeyer que contenía acetonitrilo y, de nuevo, el agua residual se eliminó con sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró de nuevo y se recogió el filtrado en un matraz de fondo redondo. El acetonitrilo se eliminó completamente mediante evaporación rotatoria y alto vacío. El polvo marrón obtenido se transfirió a un vial, se selló y se almacenó a -20 °C.

ALL00179 se analizó mediante LC/MS usando electropulverización en el modo de iones positivos. El espectro de masas del compuesto se observó del siguiente modo: $m/z = 513,426$ (M^+ , sin contraiones de cloruro, abundancia del 6 %), $m/z = 414,358$ (M^+ - una cadena de betaína, sin contraion de cloruro, 8 %), $m/z = 257,357$ (90 %), $m/z = 223,363$, (100 %)

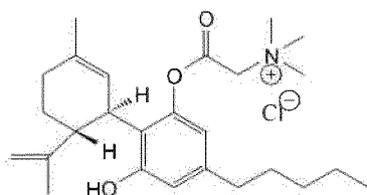
Para ALL00179, la RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) fue del siguiente modo: $\delta = 7,04$ (2H, s, ArH); 5,16 (1H, s, H-2); 4,70-4,84 (4H, m, CH_2CO_2); 3,56-3,65 (1H, m, H-3); 3,42 (18H, s), $N(CH_3)_3$; 2,60-2,70 (1H, m). 2,60-2,66 (2H, m, bencílico CH_2); 2,32-2,44 (1H, m). 2,04-2,13 (1H, m). 1,79-1,88 (2H, m). 1,70 (3H, s a), 7-Me); 1,59-1,68 (2H, m); 1,56 (3H, s), 10-Me); 0,90 (3H, t, $J=7,0$, CH_2CH_3).

De manera ilustrativa, la estructura molecular de ALL00179 como se muestra a continuación:

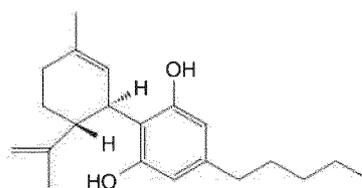


b) Estabilidad del profármaco de cannabidiol

Se realizó la estabilidad del profármaco en plasma humano para controlar la conversión de ALL00179 en la forma mono-sustituida, ALL00180 y CBD. Las estructuras moleculares de ALL00180 y CBD son como se muestra a continuación:



ALL00180



CBD

Tabla 1. Peso molecular del cannabidiol y profármacos de cannabidiol

Compuesto cannabidiol	Peso molecular 314,4
ALL00179	585,65
ALL00180	450,05

Se introdujo ALL00179 en 100 % de solución donante de ddH_2O para comprobar la estabilidad química. La pureza inicial de ALL00179 fue del 94,7 % de ALL00179, 5,3 % de ALL00180 y 0 % de CBD. Tras 72 horas en ddH_2O a TA, se determinó que el nivel de pureza era 86,8 % de ALL00179, 13,2 % de ALL00180 y 0 % de CBD.

Tabla 2. Estabilidad de ALL00179 en plasma humano

Porcentaje de profármaco y CBD en tiempo (min)							
Profármaco	0*	5	10	20	30	60	120
CBD	4,7	30,2	55,1	77,1	89,4	97,6	100

ALL00179	9,2	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ALL00180	86,1	66,8	44,9	22,9	10,6	2,4	0,0
*Punto de tiempo 0 requerido aproximadamente 1 minuto de mezcla y tiempo de retirada tras la adición de ALL00179 al plasma humano y antes e introducir la muestra en acetonitrilo para la extracción y análisis. Se demostró que la solución contaminante contenía al menos un 88 % de ALL00179. ALL00179 se hidrolizó rápidamente en la forma profármaco monosustituída, ALL0180, que se hidrolizó después a CBD							

c) Estudio de difusión

5 El propósito del estudio de difusión fue determinar si la piel tratada con microaguja (MN) permitiría la rápida penetración de un profármaco soluble en agua de CBD (ALL00179) en comparación con CDB.

10 En resumen, se usó piel de espesor completo de cerdo de Yucatán (YP) para realizar los estudios con microagujas. El espesor promedio de la piel YP fue de aproximadamente 1,0 ± 0,1 mm. Se usó un sistema de celdas de difusión de flujo continuo PermeGear (In-Line, Hellertown, PA) para los estudios de penetración en la piel. Se realizaron cien inserciones de microagujas en la piel antes de montar en la celda de difusión de flujo continuo mediante el tratamiento de la piel 20 veces con una matriz que contiene 5 microagujas. Cada celda se cargó con 250 µl de cualquiera de CDB 318 mM (n = 4) o ALL00179 (n = 5) y se ocluyó con tapones de caucho. Se usó etanol al diez por ciento como solución receptora. Las muestras se recogieron a intervalos de seis horas para un total de 48 horas. (Véase en la Figura 1 el perfil de penetración).

15

Tabla 3: Condiciones de HPLC de CBD y los profármacos de CBD ALL00179 y ALL00180, para estudios de difusión *in vitro* con microagujas y estudios de estabilidad en plasma

Columna	Columna Brownlee® C ₁₈ de fase inversa Spheri VL, 5 µm, (4,6 x 220 mm) con una columna Brownlee® C ₁₈ de fase inversa, 5 µm, (3,2 x 150 mm)
Fase móvil:	85:15 de acetonitrilo:0,05 % de ácido trifluoroacético pH 3 con trietilamina, con 5 % de acetonitrilo,
Caudal	1,5 ml/min
Longitud de onda	210 nm
Volumen de inyección	100 µl (muestras de difusión y patrones respectivos) 20 µl (muestras de piel, muestras de donante y patrones respectivos)
Tiempo de recorrido	9,5 min
Tiempos de retención	Cannabidiol (CBD)= 3,6 min ALL00179 = 8,2 min ALL00180 = 5,6 min

20 **Tabla 4. Datos de penetración para cannabidiol (n=4) and CBD total de ALL00179 (n=5) en una solución donante de 100 % de ddH₂O a través de piel e cerdo de Yucatán tras el tratamiento con microagujas.**

Compuesto	48 h conc. en la piel (µmol/g)	48 h amt. acumulada (nmol)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de retardo (h)
Cannabidiol (CBD) (tratado con MN)	0,12 ± 0,09	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	ND
CBD total* de ALL00179 (tratado con MN)	2,4 ± 2,8	3110,7 ± 686,0	63,2 ± 11,4	2,5 ± 3,0
* CBD total= equivalentes totales de cannabidiol administrados en forma de cannabidiol y/o profármacos ALL00179 y ALL00180				

25 Como se puede ver en la tabla anterior, los valores de penetración acumulada y de flujo altos se alcanzaron usando una forma soluble en agua de CBD (ALL00179). De forma análoga, se observaron tiempos de retardo cortos a lo largo del estudio para la piel tratada con ALL00179. En estudios previos se demostró que la penetración de ALL00179 y CBD a través de piel intacta (no tratada con MN, solución donante de 100 % DE ddH₂O) daba flujo y el fármaco e detectó en la piel en cantidades muy pequeñas (0,09 ± 0,03 µmol/g equivalentes de CBD de piel para ALL00179 y ninguno para CBD). En este estudio, la cantidad total de CBD administrada desde una solución donante que contiene de 25 mg ALL00179 fue de 0,2 ± 0,1 mg equivalentes totales de CBD en la piel y de 1,0 ± 0,2 mg de

equivalentes totales de CBD en la solución receptora tras 48 horas. Esto representa aproximadamente el 48 % del ALL00179 total en la solución donante. El análisis de las soluciones donantes al final del estudio mostró 84,3 ± 2,6 % de ALL00179, 15,7 ± 2,6 % de ALL00180 y 0 % de CBD.

5 Como comparación, la permeación desde un sistema de gel optimizado de cannabidiol (2,5 % p/p) a través de piel humana sometida a dermatoma intacta, administrado cada 12 horas, dio un flujo de 5,2 nmol/cm²/h. El flujo total de CBD desde ALL00179 después del tratamiento con MN de la piel de cerdo de Yucatán de espesor completo fue 63,2 ± 11,4 nmol/cm²/h, lo que da lugar a una multiplicación del flujo por 12,2.

10 El uso de los términos “un” y “una/uno” y “el/la” y referencias similares en el contexto de esta divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) se deberá interpretar que abarca tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra forma en el presente documento o que, de otro modo, claramente se contradiga en el contexto. Todos los métodos y etapas individuales de cada método descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado o simultáneamente, a menos que se indique lo contrario o que, de otro modo, claramente se contradiga en el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, tales como, preferente, preferentemente) proporcionados en el presente documento, está destinado simplemente a ilustrar más el contenido de la divulgación y no plantea una limitación del alcance, o intervalo de equivalentes, al que pertenecen las reivindicaciones adjuntas. No debe construirse en ningún lenguaje como indicativo de un elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente divulgación.

20 En el presente documento se describen realizaciones alternativas de la divulgación reivindicada, que incluyen el mejor modo conocido por los inventores para practicar la invención reclamada. De entre éstas, las variaciones de las realizaciones divulgadas se harán aparentes para los expertos habituales en la técnica al leer la divulgación precedente. Los inventores esperan que los expertos habituales empleen dichas variaciones como apropiadas (por ejemplo, alterando o combinando características o realizaciones) y los inventores planean que la invención se practique de otra forma a la descrita específicamente en el presente documento.

30 El uso de valores numéricos individuales se enuncia como aproximaciones como si los valores fueran precedidos por la palabra "alrededor de " o "aproximadamente". De manera similar, los valores numéricos en los diferentes intervalos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente de otra forma, se enuncian como aproximaciones como si los valores mínimos y máximos dentro de los intervalos enunciados fueran precedidos ambos por la palabra "alrededor de " o "aproximadamente". De este modo, pueden usarse variaciones por encima y por debajo de los intervalos enunciados para conseguir sustancialmente los mismos resultados que los valores de dentro de los intervalos. Como se usa en el presente documento, las expresiones "alrededor de" y "aproximadamente" cuando se refieren a un valor numérico tienen sus significados totales y habituales para un experto habitual en la técnica para el que está más relacionado el tema de la materia divulgado importante para el ámbito o elemento o en cuestión. El grado de ampliación a partir del límite numérico estricto depende de muchos factores. Por ejemplo, varios de los factores que pueden considerarse incluyen la criticidad el elemento y/o el efecto que una cantidad de variación dada tendrá en el funcionamiento de la materia de estudio reivindicada, así como otras consideraciones conocidas para los expertos en la técnica. Como se usa en el presente documento, el uso de cantidades discrepantes de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no pretende limitar cómo servirá el uso de las palabras "alrededor de" o "aproximadamente" para ampliar un valor numérico o intervalo concreto. Por lo tanto, como aspecto general, "alrededor de" o "aproximadamente" amplían el valor numérico. Además, la divulgación de los intervalos está prevista como un intervalo continuo que incluye todos los valores entre los valores mínimo y máximo mas la ampliación del intervalo permitida por el uso del término "alrededor de" o "aproximadamente". Por lo tanto, la lectura de los intervalos de valores del presente documento está destinada simplemente para servir como un método taquigráfico para referirse de forma individual a cada valor separado que esté dentro del intervalo, A menos que se indique lo contrario en el presente documento, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara de forma individual en el presente documento.

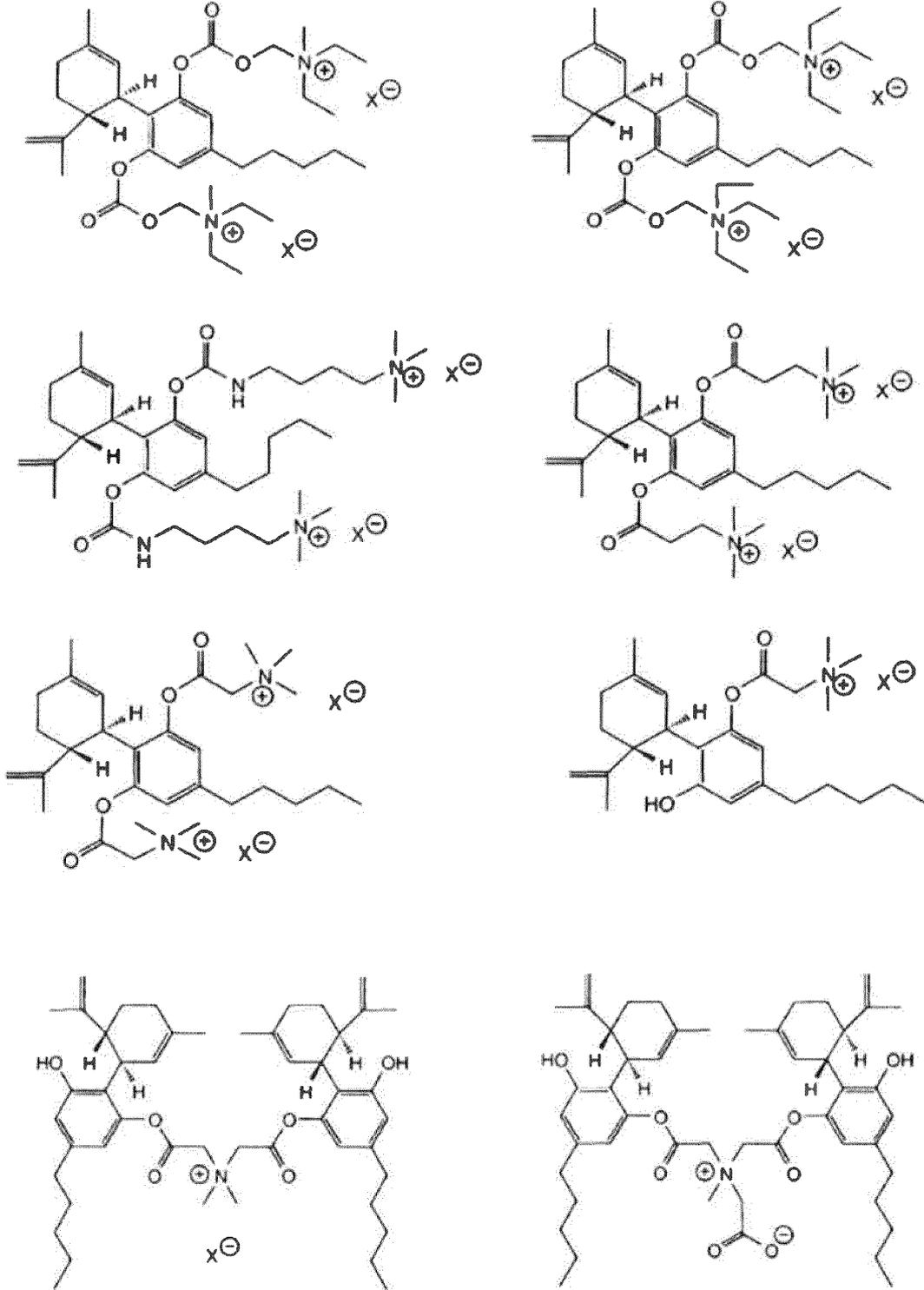
50 Debe entenderse que puede cualquier intervalo, cociente e intervalo de cocientes que pueda derivar de cualquiera de los datos desvelados en el presente documento representan más realizaciones de la presente divulgación y están incluidas como parte de las divulgaciones como si se hubieran expuesto de forma explícita. Esto incluye los intervalos que puedan formarse que incluyan o no incluyan un límite finito superior y/o inferior. En consecuencia, un experto en la técnica más estrechamente relacionada con un intervalo, cociente o intervalo de cocientes apreciará que dichos valores pueden derivar de forma ambigua de los datos presentados en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración de fármacos con microagujas para la administración transdérmica o tópica de un profármaco de cannabidiol a un mamífero, que comprende:

5

a) una composición farmacéutica que comprende un profármaco de cannabidiol que tiene las fórmulas:



10

en las que X⁻ es un contraion derivado de ácidos farmacéuticamente aceptables, y
 b) una matriz de microagujas,

en donde la composición farmacéutica es para administración a la piel del mamífero junto con la matriz de microagujas, antes de la administración de la matriz de microagujas, después de la administración de la matriz de microagujas o simultáneamente con la administración de la matriz de microagujas.

- 5 2. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en el que el profármaco de cannabidiol está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % (p/p), de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 40 % p/p), de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 % o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % (p/p) de la composición farmacéutica.
- 10 3. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica se encuentra en forma de un hidrogel, preferentemente en el que el hidrogel se incorpora en un parche de tipo matriz o de tipo depósito.
- 15 4. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica además comprende un inhibidor de COX seleccionado de entre el grupo que consiste en: aspirina, diclofenaco, diflunisal, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, olsalazina, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulfasalazina, sulindac, tolmetina, mofezolac, SC-560, FR 122047, etodolaco, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib y etoricoxib.
- 20 5. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica además comprende un potenciador de la penetración seleccionado de entre el grupo que consiste en: ácido isoesteárico, ácido octanoico, ácido oleico, alcohol oleílico, alcohol laurílico, oleato de etilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo, laurato de metilo, adipato de diisopropilo, monolaurato de glicerilo, éter de polietilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicol, propilenglicol, 2-(2-etoxietoxi)etanol, éter monoetílico de dietilenglicol, éteres de alquilarilo de óxido de polietileno, éteres de monometilo de óxido de polietileno, éteres de dimetilo de óxido de polietileno, dimetilsulfóxido, glicerol, éster acetoacético, N-alquilpirrolidona terpenos, n-octanol, oleato de sodio, D-limoneno, monooleína, cineol, oleato de oleílo, etanol, propanol, butanol, 2-butanol, pentanol, 2-pentanol, hexanol, octanol, nonanol, decanol, alcohol bencílico, Polyxamer 231, Polyxamer 182, Polyxamer 184, polisorbato 20, polisorbato 60, Brij 30, Brij 93, Brij 96, Brij 99, Span 20, Span 40, Span 60, Span 80, Span 85, Tween 20 Tween 40
- 25 Tween 60 Tween 80 Myrj 45, Myrj 51, Myrj 52 y Miglyol 840, preferentemente, en el que el potenciador de la penetración está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 40 % (p/p), de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 30 % p/p), de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % (p/p) o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de la composición farmacéutica.
- 30 6. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica además comprende un alcohol inferior seleccionado de entre el grupo que consiste en: etanol e isopropanol.
- 35 7. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica administra una cantidad terapéuticamente eficaz del profármaco de cannabidiol durante un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en: aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 96 horas, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días o aproximadamente 7 días.
- 40 8. Un sistema de administración de fármacos con microagujas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para el tratamiento de una patología, en donde la patología se selecciona de entre el grupo que consiste en: pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, cáncer de páncreas, náuseas, vómitos, dolor, síndrome consuntivo, síndrome consuntivo por VIH, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, trastornos por abuso de alcohol, distonía, esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios intestinales, artritis, dermatitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, melanoma, dolor neuropático periférico, dolor neuropático asociado a la neuralgia postherpética, neuropatía diabética, herpes zoster, quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras en la cavidad bucal, dolor postepisiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis de contacto, eccema, dermatitis herpetiforme ampollosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor
- 45 articular secundario a dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones postoperatorias-neuropáticas, polmiositis, tenosinovitis aguda no específica, bursitis, epicondilitis, artrosis postraumática, artrosis, artritis reumatoide, sinovitis, artritis reumatoide juvenil e inhibición del crecimiento del cabello.
- 50 9. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica comprende
- 55 (i) de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 40 % del profármaco de cannabidiol;
- (ii) de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % de uno o más codisolventes;
- (iii) de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 95 % de un alcohol inferior; y
- 60 (iv) agua en cantidad suficiente para llevar la composición a un total del 100 % (p/p).
- 65

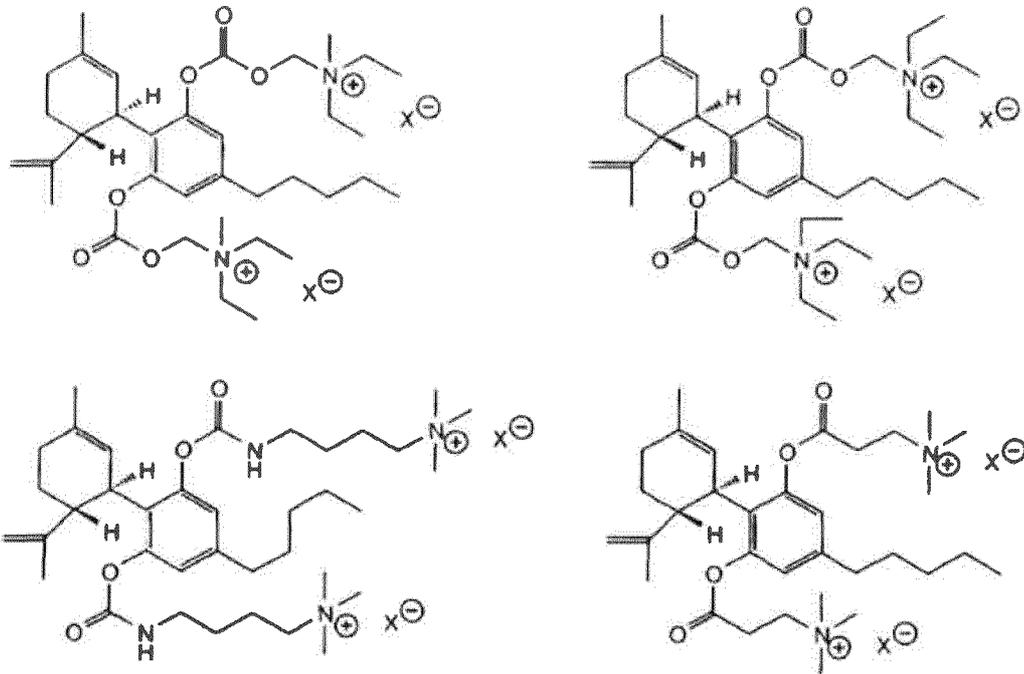
10. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 9, en el que el profármaco de cannabidiol está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 % (p/p) o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % (p/p) de la composición farmacéutica.

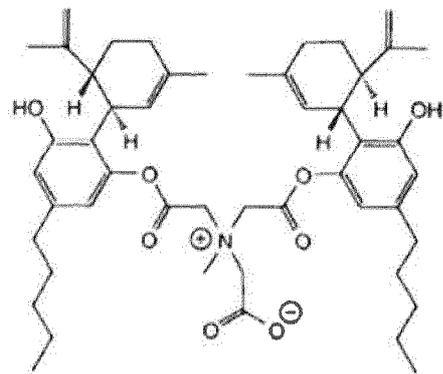
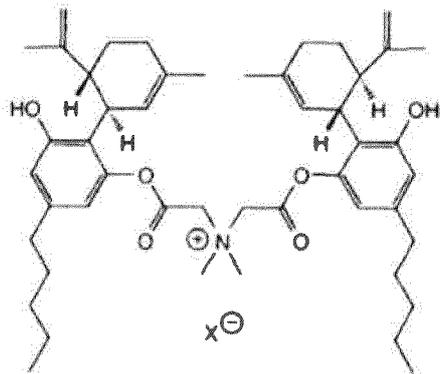
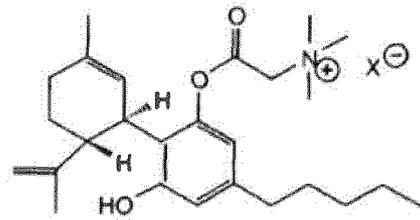
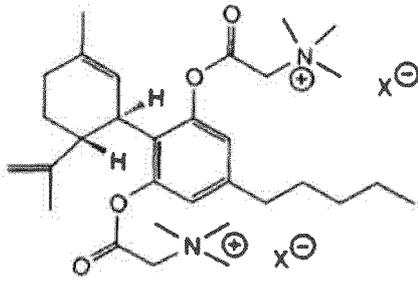
5 11. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 9, en la que cada uno de los codisolventes se selecciona del grupo que consiste en: etanol, alcohol bencílico y mezclas de los anteriores.

10 12. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 9, en el que la composición farmacéutica se encuentra en forma de un hidrogel, preferentemente en donde el hidrogel se incorpora en un parche de tipo matriz o de tipo depósito.

15 13. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 9, en el que la composición farmacéutica además comprende un inhibidor de COX seleccionado de entre el grupo que consiste en: un inhibidor no específico de COX, un inhibidor de COX-1 y un inhibidor de COX-2.

14. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





y
en el que X^- es un contraion derivado de ácidos farmacéuticamente aceptables.

5

FIGURA 1

