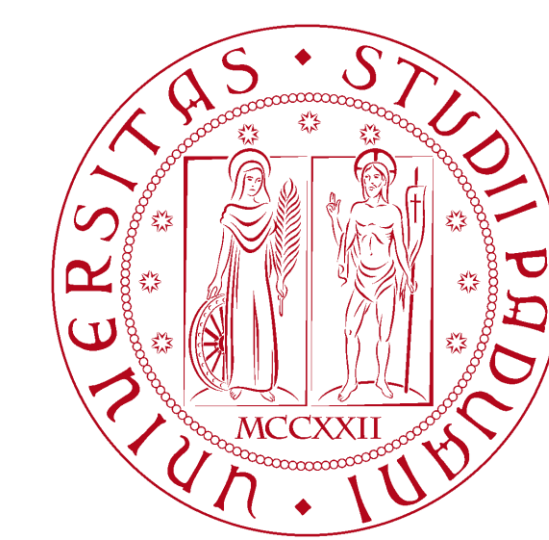


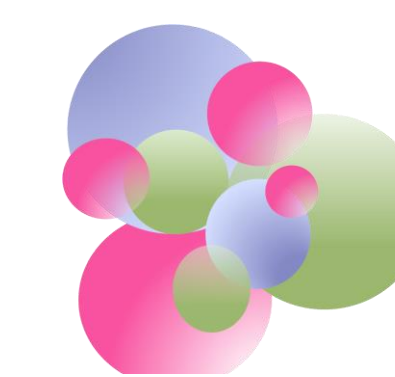
# SVILUPPO DI SISTEMI VESCICOLARI PER LA VEICOLAZIONE TRANSDERMICA DI CANNABINOIDI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

E. Vettorato, D. Zanin, G. Marzaro, M. Dal Zotto, E. Franceschinis, N. Realdon.

Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Via Marzolo 5 – 3531 Padova



Pharmaceutical  
Technology  
Group

## INTRODUZIONE

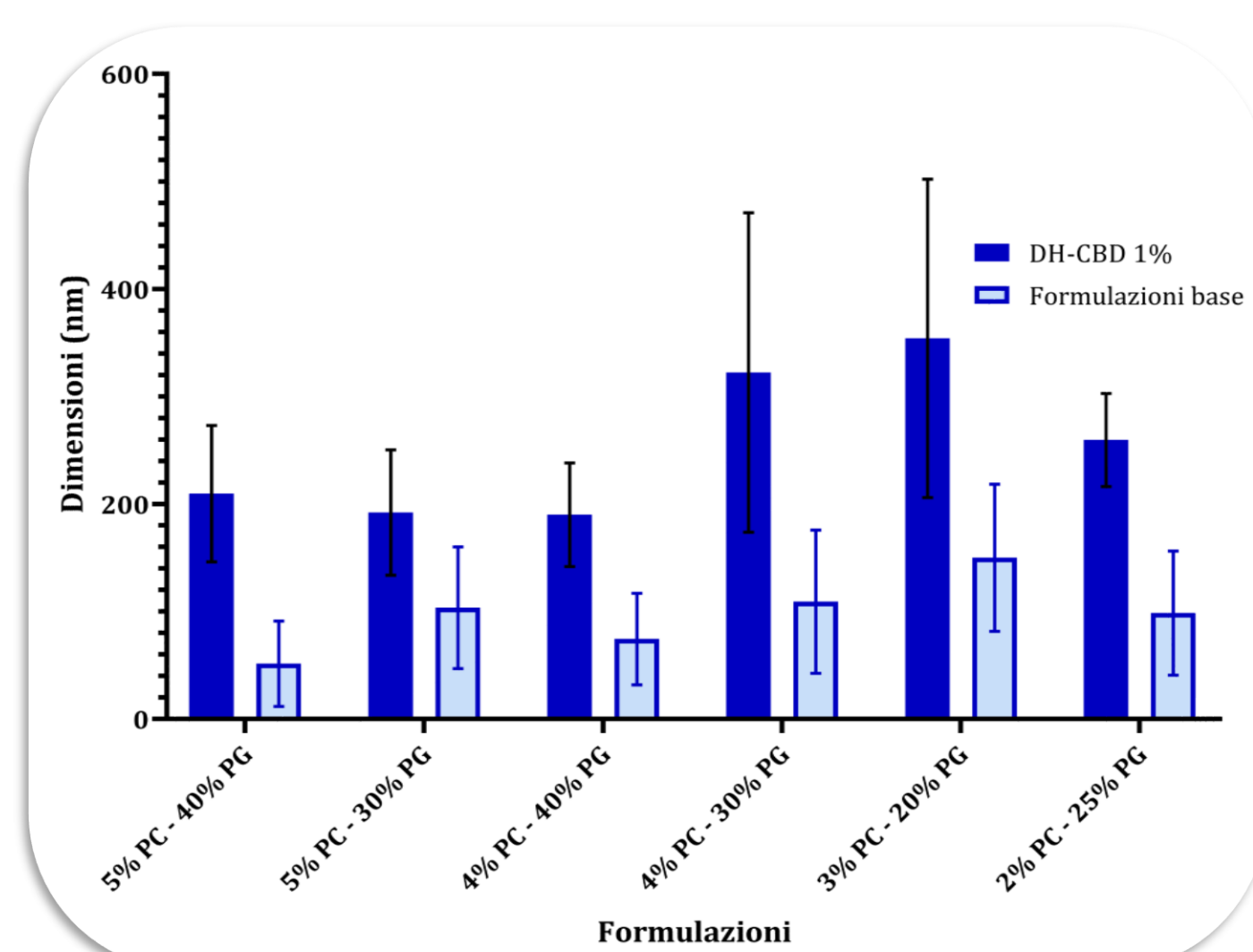
Negli ultimi anni, la cannabis terapeutica ed i cannabinoidi hanno suscitato un forte interesse nella comunità scientifica. Il dibattito sulla loro efficacia e sicurezza è ancora aperto, poiché gli studi finora disponibili non sono in grado di sostenere sufficienti risposte, data l'impossibilità di standardizzare la dose somministrata tra diversi studi clinici.<sup>1</sup> Una delle vie di somministrazione che garantirebbe un rilascio continuo del principio attivo, sarebbe la via transdermica. Vescicole deformabili contenenti etanolo sono risultate molto promettenti per la veicolazione transdermica di molecole lipofile<sup>2</sup>. Nuovi sistemi vescicolari contenenti cannabidiolo e suoi derivati ottenuti per sintesi farmaceutica sono attualmente in studio nei laboratori del Dipartimento di Scienze del Farmaco, presso l'Università degli Studi di Padova.

Lo sviluppo tecnologico di queste vescicole, costituite da fosfatidilcolina (PC), un core idroetanolico e disperse in un mezzo acquoso, è avvenuto sfruttando un metodo di produzione semplice e riproducibile. Sono state ottenute due tipologie diverse di questi sistemi aggiungendoli di **glicole propilenico (PG)** oppure **acido oleico (OA)**.

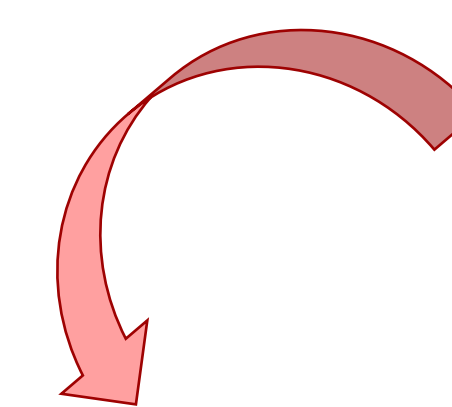
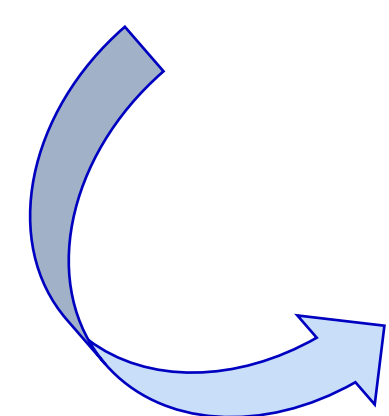
Mantenendo la concentrazione minima di etanolo per la formulazione di vescicole (20% in peso sul totale<sup>2</sup>), è stato studiato il comportamento dei primi sistemi con aggiunta di PG dal 20 al 50%. La concentrazione di PC è variata dal 2 al 5% in peso sul totale della preparazione.

Sistemi	Etanolo	PC	PG	Rapporti OA:PC
Con PG	20%	2-5%	10-50%	-
Con OA	20-40%	2-4%	-	1:1, 1:3, 1:5

Tab 1 e Fig 1: In tabella sono riportate le composizioni di tutte le formulazioni studiate, sia in presenza di PG, che di OA. In figura 1, invece, sono riportate le dimensioni dei sistemi più stabili aventi PG, per aggiunta di una molecola modello (desossi-CBD, DH-CBD)



L'aumento di PG dal 25 al 40%, a parità di concentrazione di PC, ha portato ad una riduzione delle dimensioni da  $329.4 \pm 76.5$  a  $179.4 \pm 71.6$  nm. Includendo una molecola modello (Desossi-CBD, DHCBD) le dimensioni sono aumentate, ma risultano ancora idonee per una veicolazione transdermica.



I sistemi contenenti acido oleico sono stati sviluppati con diversi rapporti in peso tra la quantità di fosfatidilcolina e di OA: 5:1, 3:1 e 1:1 tra PC ed OA<sup>3</sup>. La concentrazione di etanolo è variata dal 20 al 40% in peso sul totale per ogni rapporto PC:OA.

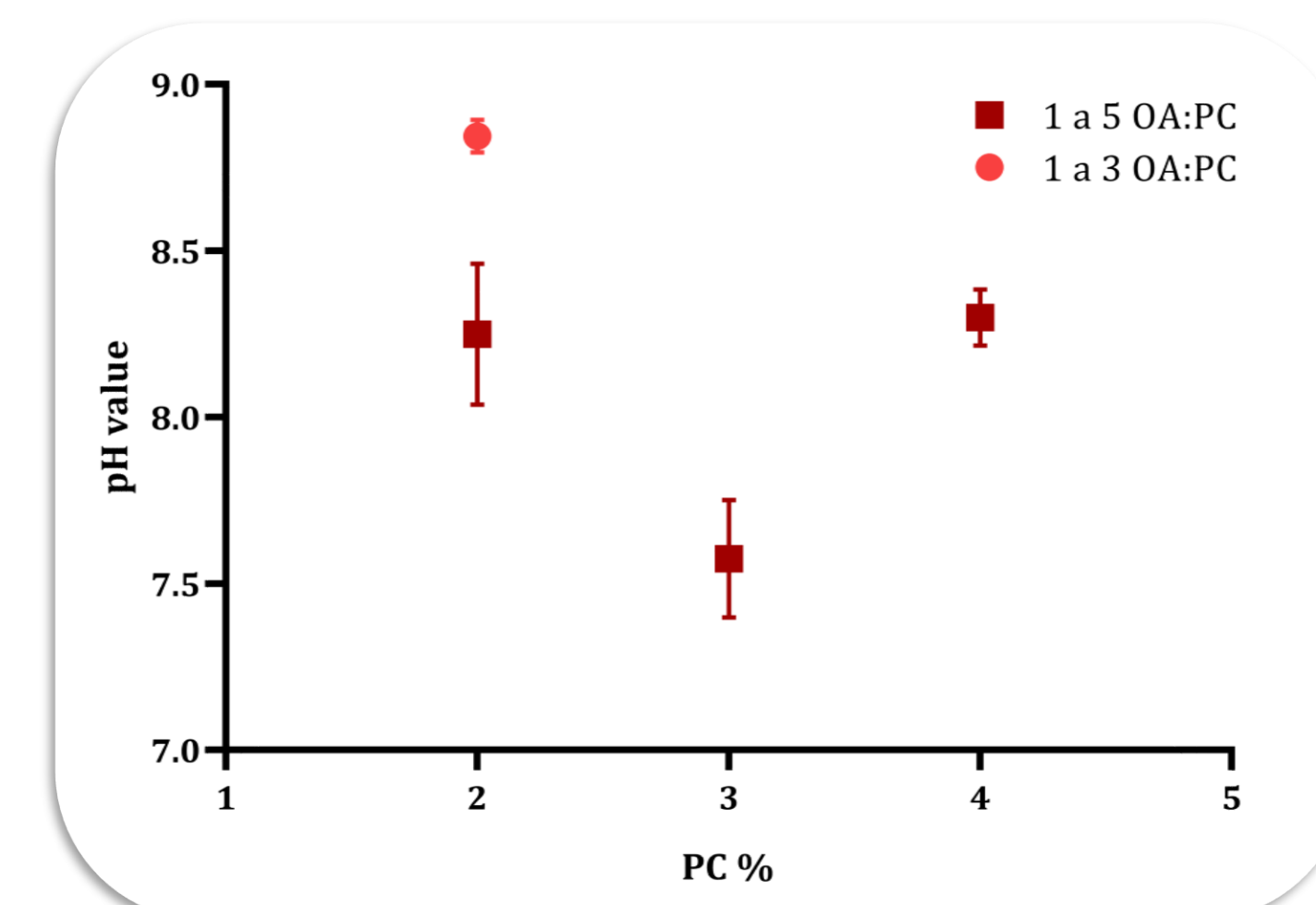
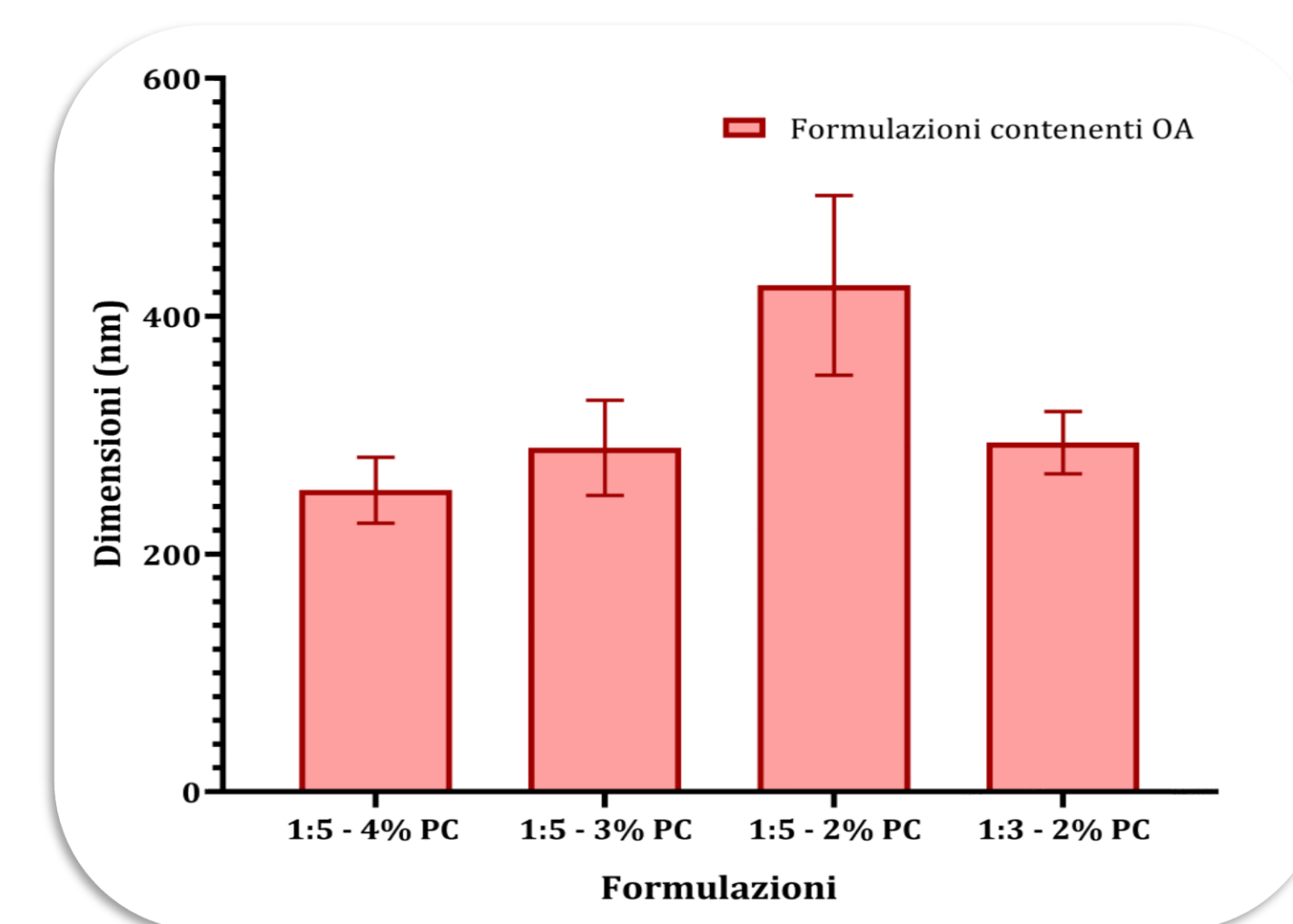


Fig. 2 e 3: Valori di pH (sopra) e dimensioni delle vescicole più stabili ottenute per aggiunta di acido oleico, a diversi rapporti tra PC e OA, in presenza del 30 o 40% di etanolo.



I sistemi contenenti OA sono risultati stabili e di dimensioni ottimali con un rapporto di 1:5 tra OA e PC, ed etanolo pari al 30% sul peso totale. Le dimensioni si sono ridotte all'aumentare della concentrazione di PC. Le preparazioni hanno mostrato un pH leggermente basico, in accordo con il pH di formazione delle vescicole in presenza di OA<sup>4</sup>.

## CONCLUSIONI

Sono stati sviluppati sistemi vescicolari contenenti glicole propilenico o acido oleico aventi stabilità e dimensioni compatibili con la veicolazione transdermica di principi attivi. È stata attentamente valutata l'influenza di ogni costituente sulla formulazione, in termini di stabilità, dimensioni ed eventualmente pH. Ulteriori studi di efficienza di intrappolamento, rilascio e permeazione dei cannabinoidi da queste vescicole verranno effettuati per identificare le condizioni ottimali di formulazione.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Abrams D I, The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. Eur J Intern Med, 2018; 49: 7-11.
- 2) Toutou E, Dayan N, Bergelson L, Godin B, Eliaz M, Ethosomes – novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. J Control Release, 2001; 65: 403-18.
- 3) Talló K, Moner V, De Cabo M, Cócera M, López O, Vesicular nanostructures composed of oleic acid and phosphatidylcholine: effect of pH and molar ratio. Chem Phys Lipids, 2018; 213: 96-101.
- 4) Morigaki K, Walde P, Fatty acid vesicles. Curr Opin Colloid Interface Sci, 2007; 12: 75-80.



59 SIMPOSIO AFI  
RIMINI 5-6-7  
GIUGNO 2019



Associazione Farmaceutica Italiana