

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102011901998228A1

Publication Date

20130521

Applicant

ABC FARMACEUTICI S.P.A.

Title

FORMULAZIONE FARMACEUTICA LIQUIDA PALATABILE, PER USO ORALE,
COMPREDENTE ACIDO URSODESOSSICOLICO ESTERE SOLFORICO.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Formulazione farmaceutica liquida palatabile, per uso orale, comprendente acido ursodesossicolico e estere solforico"

Di: ABC FARMACEUTICI S.p.A., nazionalità italiana,
Corso Vittorio Emanuele II, 72, 10121 TORINO

Inventori designati: Giovanni GIRAUDI, Alberto GIRAUDI

Depositata il: 21 Novembre 2011

DESCRIZIONE

La presente invenzione è relativa ad una nuova formulazione farmaceutica liquida esente da alcol, per uso orale, comprendente come agente attivo l'acido ursodesossicolico estere solforico ed è stata realizzata con lo scopo di fornire una formulazione palatabile, in grado di mascherare il sapore amaro dell'acido ursodesossicolico estere solforico.

Sfondo dell'invenzione

L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta il 7 β -epimero dell'acido chenodesossicolico ed è un acido biliare presente fisiologicamente nella bile umana, dove rappresenta una piccola percentuale degli acidi biliari totali. Si tratta di un acido biliare secondario, che si ottiene per metabolizza-

zione degli acidi biliari primari da parte dei batteri intestinali quando essi vengono secreti nel colon.

L'UDCA è in grado di aumentare nell'uomo la capacità solubilizzante della bile nei confronti del colesterolo trasformando la bile litogena in non litogena. I meccanismi attraverso cui tale effetto si realizza, sono molteplici:

- diminuzione della secrezione di colesterolo nella bile tramite una riduzione dell'assorbimento intestinale e della sintesi epatica del colesterolo stesso;
- aumento del pool complessivo degli acidi biliari favorenti la solubilizzazione micellare del colesterolo;
- formazione di una mesofase liquido-cristallina che permette una solubilizzazione non micellare del colesterolo superiore a quella ottenibile nella fase di equilibrio.

Il trattamento con UDCA determina pertanto la formazione di bile insatura in colesterolo e più ricca di sali biliari idonei alla sua solubilizzazione, favorendo anche un regolare flusso della bile e lo svuotamento della colecisti. L'UDCA viene utilizzato nel trattamento delle patologie coles-

tiche del fegato. Inoltre, mentre alcuni acidi biliari sono noti come promotori del tumore del colon (ad esempio acido desossicolico), altri acidi biliari, tra cui l'UDCA hanno mostrato proprietà chemioterapiche, probabilmente promuovendo la differenziazione e/o la senescenza cellulare nell'epitelio del colon.

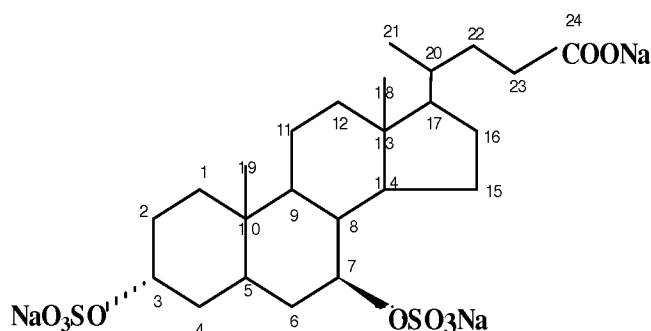
E' stato dimostrato che terapie a lungo termine risultano essere efficaci nel trattamento della cirrosi biliare primaria; inoltre trattamenti ad elevate dosi di UDCA si sono dimostrati efficaci e sicuri per il trattamento di uno svariato numero di patologie colestatiche epatiche, prevedendo la somministrazione fino a circa 1 g al giorno, implicando quindi numerose somministrazioni delle attuali forme solide in commercio.

Un limite però delle forme di dosaggio solide è la difficoltà di deglutizione che si può presentare in pazienti pediatrici, geriatrici o in pazienti variamente disabili.

In queste situazioni è preferibile ricorrere a forme di dosaggio liquide, che oltre ad aumentare la conformità, permettano la variabilità del dosaggio e la comoda somministrazione di elevate dosi.

Proprio con la finalità di produrre formulazio-

ni liquide, è stato sintetizzato il derivato solubile in acqua dell'UDCA: l'acido ursodesossicolico estere solforico ($C_{24}H_{37}O_{10} S_2Na_3$) o acido ursulcolico.



L'acido ursodesossicolico estere solforico, sale sodico è la forma solubile dell'acido ursodesossicolico, che ne rappresenta il principio attivo e che si ottiene per desolfatazione lungo il tratto intestinale, da parte degli enzimi pancreatici e della flora batterica intestinale.

Contrariamente a quanto accade per le forme solide nelle quali il gusto sgradevole del principio attivo può venire facilmente coperto mediante il rivestimento della forma di dosaggio o per inclusione di polveri all'interno di capsule di gelatina, nel caso delle forme di dosaggio liquide, come sciroppi o gocce, il mascheramento di sapori sgradevoli è più problematico.

Il più comune metodo per coprire il sapore sgradevole in una formulazione liquida è l'uso di dolcificanti e/o di aromi; in alternativa l'uso di aromi al mentolo o alla menta può "anestetizzare" il sapore sgradevole. Questi approcci in realtà non sono molto efficaci ed in genere un sistema aromatizzante usato per un principio attivo spesso non è applicabile ad un altro.

Inoltre, molti degli aromi commerciali per uso alimentare e farmaceutico idonei a mascherare il sapore sgradevole, sono per lo più formulati in solventi alcolici (alcol etilico), cosicché il loro impiego, nella quantità sufficiente a mascherare il sapore sgradevole, preclude l'ottenimento di formulazioni esenti da alcol.

Un metodo alternativo utilizzato è invece l'aggiunta di un agente viscosizzante alla formulazione liquida: l'aumento della viscosità riduce il contatto della sostanza dal gusto amaro con i recettori della lingua, presumibilmente rallentando il contatto della saliva con il liquido viscoso che porterebbe alla diluizione e dissoluzione del principio attivo; in tal modo si riesce così a mascherare il sapore sgradevole.

Questo approccio ha comunque solo un successo moderato dal momento che persiste il retrogusto amaro dato dalla difficoltà di "lavaggio" della formulazione viscosa dalla bocca.

Al fine del mascheramento del sapore sgradevole, è altresì noto l'impiego di sostanze capaci di formare un complesso molecolare con la sostanza responsabile del sapore.

Scopo primario dell'invenzione è quello di fornire una nuova formulazione farmaceutica palatabile liquida, per uso orale, preferibilmente esente da alcol etilico, idonea a mascherare il sapore amaro e sgradevole dell'acido ursodesossicolico estere solforico, evitando altresì situazioni organolettiche di retrogusto amaro.

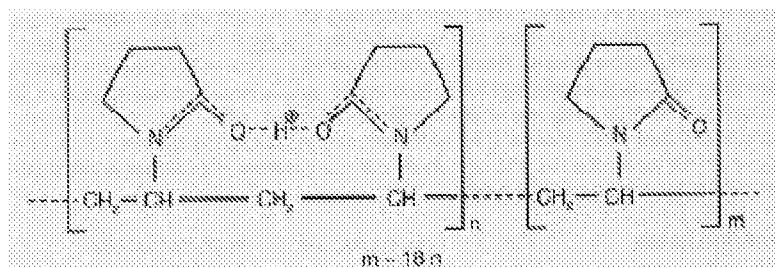
Sommario dell'invenzione

In vista dello scopo sopra citato, costituisce oggetto dell'invenzione una formulazione farmaceutica liquida acquosa, avente le caratteristiche definite nelle rivendicazioni che seguono.

In particolare, l'invenzione si fonda sulla selezione di uno specifico agente complessante polimerico, costituito dal polivinilpirrolidone che, quando formulato in composizioni liquide contenenti altresì un poliolo ed acido ursodesossicolico este-

re solforico come agente attivo, consegue lo scopo sopra citato.

Il polivinilpirrolidone di formula:



(I)

è un noto agente polimerico complessante; la capacità complessante essendo presumibilmente dovuta alla possibilità di delocalizzazione degli elettroni del gruppo ammidico che rende la molecola in grado di formare complessi con sostanze attive.

Nel caso della formulazione secondo l'invenzione, l'impiego di polivinilpirrolidone in qualità di agente complessante ed altresì viscosizzante è in grado di mascherare in modo efficace il sapore sgradevole del principio attivo, presumibilmente interagendo con i gruppi responsabili del sapore che, si ritiene, siano costituiti dai gruppi solforici presenti nell'acido ursodesossicolico estere solforico in posizione 3 e 7.

La formulazione farmaceutica oggetto dell'invenzione è una formulazione liquida acquosa, in cui

il principio attivo sopra citato può essere presente in quantità tipicamente comprese tra 2% e 70% in peso, riferito al volume totale della formulazione. In particolare, tali formulazioni comprendono formulazioni di sciroppo, in cui il principio attivo è compreso preferibilmente tra 2% e 40% peso/volume, ovvero formulazioni concentrate in gocce, in cui il principio attivo è tipicamente presente in concentrazione da 20% a 70% peso/volume.

Preferibilmente, il polivinilpirrolidone, in qualità di agente complessante e viscosizzante, è utilizzato in tali formulazioni in quantità compresa tra 2% e 30% peso/volume, preferibilmente in quantità da 2 % a 15% peso/volume per le formulazioni di sciroppo e da 4% a 30% peso/volume nelle formulazioni concentrate in gocce.

Il polivinilpirrolidone, polimero sintetico avente struttura a catena lineare, è tipicamente ottenuto per polimerizzazione a radicali liberi del vinilpirrolidone in acqua o in isopropanolo. Nell'ambito dell'invenzione possono essere utilizzati tutti i grade di polivinilpirrolidone solubile in acqua, quali i prodotti disponibili in commercio con il marchio KOLLIDON®.

Il peso molecolare dei polivinilpirrolidoni

(noti anche con la denominazione povidone) solubili in acqua può ampiamente variare a partire dai valori di peso molecolare di 2.000-3.000 Dalton per KOLLIDON 12 PF, fino a 1.000.000-1.500.000 per KOLLIDON 90 F. Nell'ambito dell'invenzione, è preferito l'utilizzo di polivinilpirrolidone con un peso molecolare da circa 40.000 a circa 60.000, come ad esempio il prodotto KOLLIDON 30 con peso molecolare da 44.000 a 54.000 Dalton.

La formulazione acquosa oggetto dell'invenzione comprende inoltre l'associazione con l'agente attivo ed il polivinilpirrolidone ed un poliololo, preferibilmente scelto tra sorbitolo e maltitolo; tipicamente, il poliololo può essere utilizzato in quantità da 5% a 90% in peso, relativo al volume totale della composizione, preferibilmente in quantità da 20 % a 90% peso/volume per le formulazioni di sciroppo e da 5% a 30% peso/volume nelle formulazioni concentrate in gocce.

Preferibilmente, la formulazione liquida oggetto dell'invenzione contiene inoltre una quantità di dolcificante artificiale, preferibilmente in quantità compresa tra 0,005% e 5% peso/volume, relativo al volume totale della formulazione. Preferito è l'impiego di saccarina sodica tra 0,005% e 5% in

peso, riferito al volume totale della formulazione.

Preferibilmente, la formulazione è sugar-free. L'espressione "sugar-free" intende definire una formulazione senza una determinabile quantità di "zuccheri", mentre per "zuccheri" si intendono monosaccaridi e disaccaridi di origine naturale, comunemente definiti come saccaridi o zuccheri riducenti, come glucosio, fruttosio e saccarosio (anche se quest'ultimo non ha potere riducente).

In particolare, è stato osservato che la combinazione del polivinilpirrolidone con un poliolo riesce, sorprendentemente, ad isolare l'acido urso-desossicolico estere solforico dal contatto con le papille gustative; inoltre, il polivinilpirrolidone è in grado di complessare a livello molecolare il principio attivo, conferendo alla formulazione una buona palatabilità ed eliminando anche il retrogusto amaro che la rendono idonea all'uso in età pediatrica.

Inoltre, e particolarmente in vista dell'applicazione per uso pediatrico, la formulazione liquida oggetto dell'invenzione è preferibilmente priva di alcol etilico e di eccipienti contenenti alcol.

La formulazione liquida può tuttavia contenere altri additivi farmaceuticamente accettabili, con-

venzionalmente noti a persone esperte nel settore, come conservanti, antiossidanti, agenti tamponanti, stabilizzanti, coloranti ed aromi.

Esempi preferiti di conservanti antiossidanti sono acido sorbico, sodio e potassio sorbato, metile-propile- o etile-paraidrossibenzoato, sodio deidroacetato, acido ascorbico, sodio potassio ascorbato, acido gallico e sodio potassio gallato o una miscela di questi. La miscela di metile-paraidrossibenzoato e sodio deidroacetato è particolarmente preferita.

La formulazione liquida può inoltre comprendere agenti aromatizzanti, naturali o di origine sintetica, quali in particolare aromi di fragola, limone, crema olandese, amarena, mandarino, pesca, o una miscela di questi.

Le quantità degli eccipienti sopra citati sono in genere tra 0,01% e 5% peso/volume relativo al volume totale della formulazione.

Le prove sperimentali che seguono sono riferite a due tipologie di formulazione liquido, oggetto dell'invenzione, costituite da sciroppo e gocce.

Esperimento 1 - Sciroppo

La strategia per mascherare il gusto amaro del principio attivo ha previsto uno studio iniziale

utilizzando differenti aromi.

Le diverse formulazioni di sciroppo sono state preparate nel seguente modo: il principio attivo acido ursodesossicolico estere solforico è stato aggiunto al sorbitolo liquido sotto costante agitazione, scaldando leggermente per favorire la solubilizzazione del principio attivo.

A solubilizzazione avvenuta, si aggiunge il conservante acido deidroacetico sale sodico.

A parte, si prepara una soluzione acquosa a caldo del metile p-idrossibenzoato; questa viene quindi aggiunta a caldo alla soluzione madre di sorbitolo sotto costante agitazione.

Si lascia raffreddare e successivamente si aggiunge la saccarina sodica e l'aroma scelto.

Tabella 1 URSOBIL sciroppo 50mg/ml: variazione di aromi (formulazione comparativa)

Composizione	Prova - A
	(formulazione non brevettata) g/100 ml
Acido ursodesossicolico estere solforico	5,0
Sorbitolo liquido 70%	75,0
Metile p-idrossibenzoato	0,160
Acido deidroacetico, sale sodico	0,040
Saccarina sodica	0,100
Aromi *	0,050

Acqua depurata	q.b. 100 ml
pH	7,10 - 7,30
DENSITA' (g/ml)	1,18 - 1,20

* Aroma caramello, aroma crème caramel, aroma amarena liquido ed in polvere, aroma lampone.

L'aggiunta di un semplice aroma, in ognuna delle formulazioni testate preparate secondo quanto riportato in tabella, si è rivelata insufficiente dal momento che i diversi aromi riuscivano soltanto a coprire in parte il gusto dell'acido ursodesossicolico estere solforico, lasciando comunque un marcato retrogusto amaro.

L'interesse è stato quindi rivolto verso la ricerca di un polimero che avesse azione viscosizzante.

Le diverse formulazioni di sciroppo sono state preparate secondo la metodica sopraindicata aggiungendo però prima della saccarina e dell'aroma la soluzione del polimero scelto, secondo le quantità indicate in tabella.

Il polimero è stato solubilizzato o disperso in acqua ad una concentrazione pari al 25% prima dell'aggiunta nella soluzione madre.

Tabella 2 URSOBIL sciroppo 50mg/ml: variazione di polimeri

Composizione	Prova - B (formulazione comparativa) g/100 ml	Prova -C (formulazione comparativa) g/100 ml	Prova -D (formulazione comparativa) g/100 ml	Prova -E (formulazione invenzione) g/100 ml
Acido ursodesossico- lico estere solforico	5,0	5,0	5,0	5,0
Sorbitolo liquido 70%	75,0	75,0	75,0	75,0
Metile p-idrossiben- zoato	0,160	0,160	0,160	0,160
Acido deidroacetico, sale sodico	0,040	0,040	0,040	0,040
Saccarina sodica	0,100	0,200	0,100	0,100
Gomma arabica	4,0	-	-	-
Amido di mais	-	4,0	-	-
Carbossimetilcellulo- sa sodica	-	-	4,0	-
Polivinilpirrolidone (KOLLIDON 30)	-	-	-	4,0
Aroma amarena polvere	0,050	0,050	0,050	0,050
Acqua depurata	q.b. 100 ml	q.b. 100 ml	q.b. 100 ml	q.b. 100 ml
Aspetto	limpido	sospensione tor- bida	leggermente o- palescente	limpido
Sapore	Retrogusto amaro	-	Retrogusto ama- ro	Retrogusto amaro assente

Tra le formulazioni preparate, escludendo quella con amido di mais a causa della presenza di solido sospeso che la rende quindi inadeguata, l'unica capace di coprire il gusto amaro del principio attivo è quella a base di PVP. Tale azione "taste masking" è correlata alle proprietà viscosizzanti

ma principalmente alla proprietà complessante nei confronti dell'acido ursodesossicolico estere solforico che non viene invece espletata dagli altri due polimeri.

Esperimento 2 - Gocce

In base a quanto osservato nello studio della formulazione sciroppo, la capacità complessante e viscosizzante del polivinilpirrolidone è in grado di coprire il gusto amaro del principio attivo rendendo la formulazione gradevole dal punto di vista organolettico.

Al fine di valutare l'efficacia del polimero su una soluzione più concentrata di principio attivo sono state studiate due diverse formulazioni contenenti rispettivamente il 4% e l'8% di polivinilpirrolidone e confrontate con la formulazione priva di polimero.

La preparazione dell'URSOBIL gocce ha previsto la solubilizzazione dei conservanti, metile p-idrossibenzoato e acido deidroacetico sale sodico, della saccarina sodica e del principio attivo, l'acido ursodesossicolico estere solforico, in acqua ad 80°C sotto costante agitazione.

Nel caso delle formulazioni B e C riportate nella tabella sottostante, il polivinilpirrolidone

è stato aggiunto a caldo, secondo le quantità riportate.

A seguito del raffreddamento fino a temperatura ambiente, vengono infine addizionati il lycasin (maltitolo liquido) e l'aroma crema olandese; si porta quindi a volume con acqua depurata.

Tabella 3: URSOBIL gocce 400mg/ml

Composizione	Prova -A (formulazione comparativa) g/100 ml	Prova -B (formulazione comparativa) g/100 ml	Prova -C (formulazione invenzione) g/100 ml
Acido ursodesossicolico estere solforico	40,0	40,0	40,0
Lycasin (maltitolo liquido)	5,0	5,0	5,0
Saccarina sodica	0,200	0,200	0,200
Metile p-idrossibenzoato	0,100	0,100	0,100
Acido deidroacetico, sale sodico	0,100	0,100	0,100
Polivinilpirrolidone (KOLLIDON 30)	-	4,0	8,0
Aroma crema olandese	0,200	0,200	0.,
Acqua depurata	q.b. 100 ml	q.b. 100 ml	q.b. 100 ml
Aspetto	limpido	limpido	limpido
Sapore	Amaro	Retrogusto amaro assente	Retrogusto amaro assente

Dall'analisi organolettica risulta che l'azione "taste masking" del PVP risulta essere efficace già

ad un quantitativo pari al 4% anche nel caso della formulazione in gocce più concentrata, probabilmente a causa dell'elevata costante di complessazione tipica delle sostanze attive.

RIVENDICAZIONI

1. Formulazione farmaceutica liquida, per uso orale, comprendente una soluzione acquosa di acido ursodesossicolico estere solforico in associazione con polivinilpirrolidone solubile in acqua ed almeno un poliolio farmaceuticamente accettabile.
2. Formulazione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, contenente acido ursodesossicolico estere solforico in quantità compresa tra 2% e 70% peso/volume, riferito al volume totale della formulazione.
3. Formulazione farmaceutica secondo le rivendicazioni 1 o 2, comprendente polivinilpirrolidone in quantità compresa tra 2% e 30% peso/volume.
4. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 3, comprendente polivinilpirrolidone con peso molecolare compreso tra 40.000 e 60.000 Dalton, particolarmente tra 44.000 e 54.000 Dalton.
5. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto poliolio è scelto tra maltitolo, sorbitolo e loro miscele.
6. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto po-

liolo è presente in quantità tra 5% e 90% peso/volume.

7. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente inoltre un dolcificante artificiale in quantità tra 0,005% e 5% peso/volume, riferito al peso della formulazione.

8. Formulazione farmaceutica secondo la rivendicazione 7, in cui detto dolcificante artificiale è saccarina sodica.

9. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, esente da alcol etilico.

10. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, esente da zuccheri.

11. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente inoltre un additivo farmaceuticamente accettabile scelto tra conservanti, antiossidanti, sistemi tampone, stabilizzanti, coloranti, aromatizzanti e loro miscele.

12. Formulazione farmaceutica secondo la rivendicazione 11, in cui detto additivo farmaceuticamente accettabile è presente in quantità compresa tra

0,01% e 5% peso/volume.

13. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in forma di sciroppo, comprendente da 2% a 40% in peso di acido ursodesossicolico estere solforico, in combinazione con polivinilpirrolidone in quantità da 2% a 15% peso/volume.

14. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 12, in forma di concentrato acquoso, comprendente da 20% a 70% peso/volume di acido ursodesossicolico estere solforico ed in associazione con polivinilpirrolidone in quantità compresa tra 4% e 30% peso/volume.

CLAIMS

1. Liquid pharmaceutical formulation for oral use, comprising an aqueous solution of the sulfuric ester of ursodeoxycholic acid in combination with water-soluble polyvinylpyrrolidone and at least one pharmaceutically acceptable polyol.
2. Pharmaceutical formulation according to claim 1, containing the sulfuric ester of ursodeoxycholic acid in an amount of between 2% and 70% weight/volume, referred to the total volume of the formulation.
3. Pharmaceutical formulation according to claims 1 or 2, comprising polyvinylpyrrolidone in an amount between 2% and 30% weight/volume.
4. Pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 3, comprising polyvinylpyrrolidone with a molecular weight between 40,000 and 60,000 Daltons, particularly between 44,000 and 54,000 Daltons.
5. Pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims, wherein said polyol is selected from maltitol, sorbitol and mixtures thereof.
6. Pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims, wherein said polyol is

present in an amount between 5% and 90% weight/volume.

7. Pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims, also comprising an artificial sweetener in an amount of between 0.005% and 5% weight/volume, referred to the weight of the formulation.

8. Pharmaceutical formulation according to claim 7, wherein said artificial sweetener is sodium saccharin.

9. Pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims, free from ethyl alcohol.

10. Pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims, free from sugars.

11. Pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims, also comprising an pharmaceutically acceptable additive selected from preservatives, antioxidants, buffer systems, stabilizers, dyes, flavorings, and mixtures thereof.

12. Pharmaceutical formulation according to claim 11, wherein said pharmaceutically acceptable additive is present in an amount between 0.01% and 5% weight/volume.

13. Pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims, in the form of syrup, containing from 2% to 40% by weight of the sulfuric ester of ursodeoxycholic acid, in combination with polyvinylpyrrolidone in an amount from 2 to 15% weight/volume.

14. Pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 12, in the form of aqueous concentrate, comprising 20% to 70% weight/volume of the sulfuric ester of ursodeoxycholic acid in combination with polyvinylpyrrolidone in an amount between 4% and 30% weight/volume.