

⑪



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑪ CH 673 394 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 31/19**Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein**

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

②① Numero della domanda: 2701/87

②② Data di deposito: 15.07.1987

③⑩ Priorità: 01.08.1986 IT 21358/86

②④ Brevetto rilasciato il: 15.03.1990

④⑤ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.03.1990⑦③ Titolare/Titolari:
Zambon S.p.A., Vicenza (IT)⑦② Inventore/Inventori:
Gazzaniga, Annibale, Rescaldina/Milano (IT)
Gianesello, Walter, Origlio
Stroppolo, Federico, Pregassona
Viganò, Luigi, Lugano⑦④ Mandatario:
Dr. Mario Pozzi, Lugano⑤④ **Composizione farmaceutica ad attività analgesica.**⑤⑦ Viene descritta una composizione farmaceutica costi-
tuita da:Ibuprofen 33 - 46 % in peso
L-arginina 34 - 51 % in peso
Sodio bicarbonato 9 - 29 % in pesoTale composizione serve per preparare forme farmaceuti-
che granulari solubili.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica ad attività analgesica adatta per preparare forme farmaceutiche con completa solubilità in acqua, costituita da:

Ibuprofen 33 - 46% in peso
L-arginina 34 - 51% in peso
sodio bicarbonato 9 - 29% in peso

il totale essendo il 100%, il rapporto in moli tra L-arginina ed Ibuprofen essendo compreso tra 1,1 e 1,5 e il rapporto in peso tra sodio bicarbonato ed Ibuprofen essendo compreso tra 0,25 e 0,75.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui il rapporto in moli tra L-arginina ed Ibuprofen è 1,2.

3. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui il rapporto in peso tra sodio bicarbonato ed Ibuprofen è 0,5.

4. Preparazione farmaceutica sotto forma di granulato contenente una composizione secondo la rivendicazione 1 ed eccipienti per uso farmaceutico adatti per la preparazione di formulati granulari solubili in acqua.

5. Preparazione farmaceutica sotto forma di granulato contenente per ogni singola dose una composizione secondo la rivendicazione 1 contenente un quantitativo di Ibuprofen pari a 100 mg, 200 mg, 400 mg o 600 mg.

6. Preparazione farmaceutica secondo la rivendicazione 4 in cui gli eccipienti adatti per la preparazione di formulati granulari e solubili in acqua sono scelti tra edulcoranti, dolcificanti, aromatizzanti ed eventualmente coloranti farmaceuticamente accettabili.

7. Preparazione farmaceutica secondo la rivendicazione 6 in cui l'edulcorante è scelto tra saccarosio, fruttosio, sorbitolo, lattosio e loro miscele.

8. Preparazione farmaceutica secondo la rivendicazione 6 in cui il dolcificante artificiale è scelto tra saccarina, ciclamati, aspartame e loro miscele.

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica ad attività analgesica e più in particolare riguarda una composizione farmaceutica per uso orale contenente come principio attivo l'Ibuprofen.

L'Ibuprofen [acido 2-(4-isobutil-fenil)-propionico] è un noto farmaco (Merck Index, 10^a edizione, n° 4797) utilizzato in terapia per le sue proprietà analgesiche ed antiinfiammatorie.

Questo farmaco viene usato in terapia principalmente in compresse, confetti o supposte e presenta, analogamente agli altri composti antiinfiammatori non steroidei, il fenomeno dell'irritazione gastrica dovuto sia ad un'azione sistemica sia ad una semplice azione diretta sulla mucosa gastrointestinale.

Nell'Ibuprofen l'azione sistemica sulla mucosa gastrica è un fenomeno di lieve entità. Somministrando il farmaco in forme farmaceutiche solide quali compresse e confetti si ha la comparsa di possibili fenomeni irritativi per azione diretta sulle mucose.

Somministrando il farmaco in sospensione acquosa i fenomeni irritativi si manifestano anche a livello della mucosa della cavità orale; inoltre la palatabilità è resa inaccettabile dal gusto molto sgradevole del farmaco. D'altra parte anche la somministrazione per via suppositoria provoca irritazione locale.

Per superare gli inconvenienti fin qui illustrati bisognerebbe poter disporre di una soluzione acquosa di Ibuprofen.

Tuttavia il farmaco presenta una scarsissima solubilità in acqua ed anche molti suoi sali sono relativamente poco solubili e perciò poco adatti per l'utilizzazione in forme farmaceutiche solubili.

Il sale sodico di Ibuprofen è uno dei pochi sali con una buona solubilità in acqua ma è poco adatto per una formulazione orale in quanto dà soluzioni con un pH tale da provocare effetti a livello gastrointestinale.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato una composizione contenente Ibuprofen ed utilizzabile per preparare granulati che presentano una completa solubilità in acqua.

Tali composizioni consentono quindi la preparazione in modo rapido ed efficace di soluzioni acquose di Ibuprofen al momento dell'uso.

La composizione oggetto della presente invenzione è costituita da (percentuali in peso):

Ibuprofen 33 - 46%
L-Arginina 34 - 51%
Sodio bicarbonato 9 - 29%

Il totale essendo 100%

Il rapporto in moli tra arginina e Ibuprofen deve essere compreso tra 1,1 e 1,5, preferibilmente 1, 2.

Il rapporto in peso tra sodio bicarbonato e Ibuprofen è compreso tra 0,25 e 0,75, preferibilmente 0,5.

Esempi specifici di composizioni secondo la presente invenzione sono riportati nella seguente tabella 1.

TABELLA 1

Composizioni secondo la presente invenzione
(percentuali in peso)

	Ibu- profen	L-argi- nina	Sodio bi- carbonato	L-arginina/ Ibuprofen (in moli)	Sodio bi- carbonato/ Ibuprofen (in peso)
a	44,18	44,77	11,05	1,2	0,25
b	39,76	40,36	19,88	1,2	0,5
c	39,16	36,67	27,14	1,2	0,75
d	45,98	42,53	11,49	1,1	0,25
e	41,24	38,14	20,62	1,1	0,5
f	37,38	34,58	28,04	1,1	0,75
g	39,74	50,33	9,93	1,5	0,25
h	36,17	45,75	18,08	1,5	0,5
i	33,17	41,96	24,88	1,5	0,75

La completa solubilità in acqua delle composizioni oggetto della presente invenzione consente una facile assunzione ed un'ottima tollerabilità a livello della mucosa gastrica ed orale.

È importante sottolineare che l'uso del sale di arginina con Ibuprofen (Brevetto U.S. n° 4 279 926 - SPA) non è adatto nella preparazione di granulati perchè non si ottiene una completa solubilizzazione dell'Ibuprofen (vedi Esempio 13).

Inoltre, sorprendentemente, tali composizioni presentano un notevole aumento della velocità di assorbimento dell'Ibuprofen, rispetto alle altre forme farmaceutiche, con un conseguente più rapido instaurarsi dell'effetto analgesico. Questo effetto permane per un periodo di tempo sostanzialmente uguale a quello osservato in caso di assunzione di una compressa di Ibuprofen e di conseguenza l'azione analgesica ha una maggior durata.

L'uso delle composizioni secondo la presente invenzione determina anche una minor variazione della variabilità individuale nella cinetica di assorbimento.

Dalle composizioni oggetto della presente invenzione è possibile preparare granulati per aggiunta di usuali eccipienti per la granulazione e di altri eccipienti quali edulcoranti, dolcificanti artificiali, aromatizzanti ed eventuali coloranti.

Le forme farmaceutiche sotto forma di granulati preparate

dalle composizioni oggetto della presente invenzione costituiscono un ulteriore oggetto dell'invenzione.

Le suddette formulazioni sotto forma di granulato non alterano la solubilità in acqua delle composizioni da cui sono ottenute.

Esempi specifici di forme farmaceutiche secondo la presente invenzione sono i seguenti (percentuali in peso).

a) Ibuprofen	6,67%
L-arginina	6,17%
Sodio bicarbonato	3,33%
Dolcificanti	1,17%
Aromatizzanti	3,33%
Altri eccipienti	q.b. a 100%
b) Ibuprofen	6,67%
L-arginina	6,77%
Sodio bicarbonato	1,67%
Dolcificanti	1,17%
Aromatizzanti	3,33%
Altri eccipienti	q.b. a 100%
c) Ibuprofen	6,67%
L-arginina	8,43%
Sodio bicarbonato	5,00%
Dolcificanti	1,17%
Aromatizzanti	3,33%
Altri eccipienti	q.d. a 100%
d) Ibuprofen	13,33%
L-arginina	13,53%
Sodio bicarbonato	6,67%
Dolcificanti	1,50%
Aromatizzanti	4,83%
Altri eccipienti	q.b. a 100%
e) Ibuprofen	13,33%
L-arginina	16,87%
Sodio bicarbonato	6,67%
Dolcificanti	1,50%
Aromatizzanti	4,83%
Altri eccipienti	q.b. a 100%
f) Ibuprofen	13,33%
L-arginina	13,53%
Sodio bicarbonato	10,00%
Dolcificanti	1,50%
Aromatizzanti	4,83%
Altri eccipienti	q.b. a 100%
g) Ibuprofen	20,00%
L-arginina	25,30%
Sodio bicarbonato	10,00%
Dolcificanti	1,83%
Aromatizzanti	5,00%
Altri eccipienti	q.b. a 100%
h) Ibuprofen	20,00%
L-arginina	20,30%
Sodio bicarbonato	5,00%
Dolcificanti	1,83%
Aromatizzanti	5,00%
Altri eccipienti	q.b. a 100%

Le forme farmaceutiche oggetto della presente invenzione sono preparate sotto forma di granulato secondo tecniche convenzionali e ripartite in bustine.

Le singole bustine hanno un contenuto di granulato da 1200 mg a 3000 mg e contengono una quantità di Ibuprofen corrispondente ad una dose di 100 - 200 - 400 o 600 mg.

Tra gli eccipienti usati esempi di edulcoranti sono saccarosio, fruttosio, sorbitolo, lattosio e loro miscele, che possono fungere anche da diluenti.

Esempio di dolcificanti artificiali sono saccarina, ciclammati, aspartame e loro miscele.

Eventualmente possono essere impiegati anche coloranti farmaceuticamente accettabili.

L'aumento della velocità di assorbimento è stato evidenziato mediante una misura della concentrazioni plasmatiche nel tempo dopo assunzione di una soluzione di Ibuprofen ottenuta per diluizione in acqua di un granulato secondo la presente invenzione contenente 200 mg di principio attivo (vedi Esempio 11 e 12).

L'analisi della curve concentrazione plasmatica/tempo mostra una notevole anticipazione del tempo di picco ed un aumento della concentrazione plasmatica massima.

In particolare il tempo di picco passa dal valore di 1,5 - 2 ore per compresse commerciali contenenti Ibuprofen al valore di soli circa 15 minuti nel caso di assunzione della preparazione secondo la presente invenzione.

Contemporaneamente gli altri parametri farmacocinetici (AUC, volume apparente di distribuzione, clearance totale) rimangono sostanzialmente invariati (vedi Esempio 12). Tra questi il più importante è la non significativa differenza con i valori di letteratura del tempo di dimezzamento (Kenneth S. Albert, Charlene M. Gernaat, The American Journal of Medicine, 13-7-1984, pag. 40).

L'effetto analgesico delle composizioni oggetto della presente invenzione cessa dopo un numero di ore dall'assunzione sostanzialmente uguale a quello di forme farmaceutiche solide reperibili in commercio. Di conseguenza, poichè l'effetto analgesico si instaura prima, le composizioni oggetto della presente invenzione assicurano una maggior durata di tale effetto. Una caratteristica della presente invenzione è quindi costituita dal fatto che utilizzando le composizioni sopra descritte è possibile ottenere l'effetto terapeutico desiderato in pochi minuti e con una durata globale maggiore.

Appare evidente quanto ciò sia vantaggioso in una preparazione con effetto analgesico.

Allo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Esempio 1

Un granulato avente la composizione

Ibuprofen	80 g
L-arginina	74 g
Sodio bicarbonato	40 g

viene preparato secondo la seguente procedura.

Le polveri sono setacciate separatamente su rete (1,07 mm luce netta) e poi poste in un granulatore e miscelate a secco per 10'. La miscela viene granulata con acqua a 90°C. Dopo parziale essiccamento il granulato umido viene trasferito in un essiccatore a letto statico.

Al termine dell'essiccazione il granulato viene passato in un vibrovaglio su rete con 0,8 mm luce netta.

Questo granulato, dopo aggiunta di saccarosio (952 g), saccarina sodica (6 g), aspartame (8 g), aroma menta (40 g) e successiva miscelazione, viene ripartito in 400 bustine da 3000 mg ciascuna.

Esempio 2

Un granulato avente la composizione

Ibuprofen	80 g
L-arginina	74 g
sodio bicarbonato	40 g
saccarosio	952 g
saccarina sodica	6 g
aspartame	8 g
aroma menta	40 g

viene preparato secondo la seguente procedura.

Ibuprofen ed L-arginina sono setacciati su rete (1,07 mm luce netta) e poi posti in un granulatore. Vengono miscelati per 10' a secco e quindi granulati con acqua a 90°C. Dopo parziale essiccamento il granulato umido viene trasferito in un essiccatore a letto statico. Al termine dell'essiccazione il granulato viene passato in un vibrovaglio su rete con 0,8 mm luce netta.

A questo granulato vengono aggiunti il sodio bicarbonato e i restanti eccipienti dopo essere stati setacciati su rete con 1,07 mm luce netta.

Il tutto viene miscelato a secco per 30'.

Il granulato così ottenuto viene ripartito in 400 bustine da 3000 mg ciascuna.

Esempio 3

Operando in maniera analoga a quella descritta nell'esempio 2 viene preparato un granulato avente la seguente composizione:

Ibuprofen	160 g
L-arginina	148 g
sodio bicarbonato	80 g
saccarosio	736 g
saccarina sodica	8 g
aspartame	10 g
aroma menta	40 g
aroma vaniglia	18 g

Il granulato così ottenuto viene ripartito in 400 bustine del peso di 3000 mg ciascuna.

Esempio 4

Operando in maniera analoga a quella descritta nell'esempio 2 viene preparato un granulato avente la seguente composizione:

Ibuprofen	240 g
L-arginina	222 g
sodio bicarbonato	120 g
saccarosio	536 g
saccarina sodica	10 g
aspartame	12 g
aroma menta	54 g
aroma anice	6 g

Il granulato così ottenuto viene ripartito in 400 bustine del peso di 3000 mg ciascuna.

Esempio 5

Operando in maniera analoga a quella descritta nell'esempio 2 viene preparato un granulato avente la seguente composizione:

Ibuprofen	80 g
L-arginina	74 g
sodio bicarbonato	40 g
sorbitolo	228 g
saccarina sodica	6 g
aspartame	12 g
aroma menta	40 g

Il granulato così ottenuto viene ripartito in 400 bustine del peso di 1200 mg ciascuna.

Esempio 6

Operando in maniera analoga a quella descritta nell'esempio 2 viene preparato un granulato avente la seguente composizione:

Ibuprofen	80 g
L-arginina	81,2 g
sodio bicarbonato	40 g
saccarosio	944,8 g
saccarina sodica	6 g
aspartame	8 g
aroma menta	40 g

Il granulato così ottenuto viene ripartito in 400 bustine del peso di 3000 mg ciascuna.

Esempio 7

Operando in maniera analoga a quella descritta nell'esempio 2 viene preparato un granulato avente la seguente composizione:

Ibuprofen	80 g
L-arginina	101,2 g
sodio bicarbonato	40 g
saccarosio	924,8 g
saccarina sodica	6 g
aspartame	8 g
aroma menta	40 g

Il granulato così ottenuto viene ripartito in 400 bustine del peso di 3000 mg ciascuna.

Esempio 8

Operando in maniera analoga a quella descritta nell'esempio 2 viene preparato un granulato avente la seguente composizione:

Ibuprofen	80 g
L-arginina	74 g
sodio bicarbonato	20 g
saccarosio	970 g
saccarina sodica	6 g
aspartame	8 g
aroma menta	30 g
aroma anice	12 g

Il granulato così ottenuto viene ripartito in 400 bustine del peso di 3000 mg ciascuna.

Esempio 9

Operando in maniera analoga a quella descritta nell'esempio 2 viene preparato un granulato avente la seguente composizione:

Ibuprofen	80 g
L-arginina	74 g
sodio bicarbonato	60 g
saccarosio	932 g
saccarina sodica	6 g
aspartame	8 g
aroma menta	40 g

Il granulato così ottenuto viene ripartito in 400 bustine del peso di 3000 mg ciascuna.

Esempio 10

Operando in maniera analoga a quella descritta nell'esempio 2 viene preparato un granulato avente la seguente composizione:

Ibuprofen	40 g
L-arginina	37 g
sodio bicarbonato	20 g
saccarosio	346 g
saccarina sodica	6 g
aspartame	11 g
aroma menta	20 g

Il granulato così ottenuto viene ripartito in 400 bustine del peso di 1200 mg ciascuna.

Esempio 11

Soluzioni acquose del granulato descritto nell'esempio 2, contenenti 200 mg di Ibuprofen, sono state somministrate in un'unica dose orale, a 10 pazienti volontari, apparentemente in buona salute, di età media 37,3 anni.

Prelievi di sangue sono stati effettuati prima della somministrazione e dopo 15', 30', 60', 240' e 480' dalla somministrazione.

La determinazione analitica dell'Ibuprofen nei campioni di sangue è stata effettuata utilizzando il metodo HPLC secondo le modalità ora descritte.

Condizioni cromatografiche:

Cromatografo: JASCO BIP-1 con rivelatore UV UVIDEC 100-V

Fase mobile: CH₃CN - tetrabutylammoniodrossido 0,005 M (corretto a pH 7 con H₃PO₄) (38:62)

Flusso: 2 ml/min.

Lunghezza d'onda: 225 nm

Standard interno: soluzione in acetonitrile di etil-p.idrossibenzoato 0,0048 M.

A 0,1 ml di plasma sono aggiunti 5 µl di standard interno. Si mescola e si aggiunge 1 ml di fase mobile.

Si estrae e si lascia riposare per 30'. Si centrifuga a 4000 giri/minuto e si passa su filtro da 0,45 µm.

20 µl di filtrato vengono iniettati nel cromatografo.

I tempi di ritenzione sono:

Standard interno - R_t = 4,5 minuti

Ibuprofen R_t = 5,5 minuti

I risultati ottenuti sono riportati nella seguente tabella.

TABELLA 2

Concentrazione plasmatica media di Ibuprofen dopo trattamento orale con soluzione di granulato ottenuto dalle composizioni oggetto della presente invenzione. Dose somministrata: 200 mg di sostanza attiva

minuti dopo il trattamento	concentrazione plasmatica media di Ibuprofen (µg/ml)
15	29,2
30	22,5
60	16,7
240	4,8
480	1,2

Esempio 12

L'esperimento descritto nell'esempio 11 è stato ripetuto per confrontare l'aumento della velocità di assorbimento delle composizioni secondo la presente invenzione rispetto a compresse di Ibuprofen in commercio.

Soluzioni acquose (100 ml) del granulato descritto nell'esempio 2 contenente 200 mg di Ibuprofen (trattamento A) e compresse di Ibuprofen in commercio contenenti la stessa quantità di principio attivo (trattamento B) sono state somministrate in una singola dose orale a 12 soggetti di età media 33,5 anni.

Ogni soggetto appariva in buona salute, in particolare per quel che riguarda le funzioni renali, epatiche ed ematopoietiche.

Per l'esperimento è stato adottato un metodo «cross-over»:

ogni soggetto ha ricevuto entrambe le preparazioni in due sessioni di trattamento condotte a due settimane di distanza, con un ordine di somministrazione casuale.

Durante ognuna delle due sessioni sono stati prelevati (al mattino) campioni basali di sangue per ogni soggetto, prima della somministrazione orale della preparazione A o B. Successivamente sono stati prelevati campioni di sangue anche a 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240 e 360 minuti dopo il trattamento.

La determinazione analitica dell'Ibuprofen nei campioni di sangue è stata effettuata seguendo il metodo HPLC descritto nell'esempio 11.

I risultati ottenuti sono stati riportati nella seguente tabella.

TABELLA 3

Concentrazione plasmatica media di Ibuprofen dopo trattamento orale con soluzione del granulato secondo la presente invenzione (trattamento A) e dopo trattamento orale con compresse di Ibuprofen in commercio (trattamento B).

Dose somministrata: 200 mg di principio attivo.

Trattamento	Concentrazione plasmatica di Ibuprofen (µg/ml)							
	tempo dopo il trattamento (minuti)							
	5	10	15	30	60	120	240	360
A	11,9	21,0	23,3	21,5	16,7	11,0	5,4	2,9
B	0,9	0,6	1,8	8,1	12,6	12,3	7,9	4,5

Parametri di biodisponibilità:

Sono stati calcolati i seguenti parametri.

— L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica di Ibuprofen dal tempo «zero» al tempo di 360 minuti (AUC_{0-360}), espressa come $\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$, è stata calcolata secondo il metodo della «regola del trapezio» (Gibaldi M. and Perrier D., «Pharmacokinetics», pag. 293 - 296, Marcel Dekker Inc., New York 1975).

— L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica di Ibuprofen dal tempo «zero» a «infinito» (AUC_{tot}) è stata calcolata con la seguente formula:

$$AUC_{0 \rightarrow 360} + AUC_{360 \rightarrow \infty}$$

in cui

$$AUC_{360 \rightarrow \infty} = \frac{\text{conc. 360 min.}}{K_e^a}$$

^{a)} K_e = costante di diminuzione.

— Il tempo di picco medio espresso in minuti è stato ottenuto dalla media dei tempi di picco individuali.

— Il picco plasmatico medio (C max) espresso in µg/ml è stato calcolato dalla media dei singoli valori di picco delle concentrazioni.

— «Lag time» (minuti): è l'intervallo intercorso tra la somministrazione del farmaco e l'inizio dell'assorbimento.

I valori dei parametri di biodisponibilità sopra indicati sono riportati nella seguente tabella.

TABELLA 4

Parametri farmacocinetici ottenuti dopo trattamento orale con soluzione di granulato di Ibuprofen (trattamento A) e con compresse di Ibuprofen in commercio (trattamento B).

Dose somministrata: 200 mg di principio attivo.

Parametro analizzato	Tratta- mento A	Tratta- mento B
AUC oss ($\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$)	3413,2	3094,2
AUC tot ($\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$)	4020,6	4094,5
Tempo di picco (min.)	16,9	90
Concentrazione plasmatica C max ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	25,7	16,3
«Lag time» (min.)	1,6	8,12

Esempio 13

Operando secondo la procedura descritta nell'esempio 2 è stato preparato un granulato avente la seguente composizione (Riferimento B):

2-(4-isobutil-fenil)-propionato di arginina (*)	1106,7 mg
sodio bicarbonato	300,0 mg
saccarosio	1388,3 mg

saccarina sodica	25,0 mg
aspartame	30,0 mg
aroma menta	135,0 mg
aroma anice	15,0 mg

⁵ (*) Sale di Ibuprofen con arginina corrispondente a 600 mg di Ibuprofen.

¹⁰ Il granulato corrispondente a 600 mg di Ibuprofen (Composizione A) preparato come descritto nell'esempio 4 e il Riferimento B sono stati posti in 100 ml di acqua alla temperatura di 20°C.

Dopo dissoluzione del granulato è stata valutata la presenza e la quantità di precipitato (Ibuprofen).

¹⁵ La Composizione A ha formato una soluzione limpida e non è stato osservato alcun precipitato.

Per il Riferimento B è stata osservata la formazione di cristalli insolubili di Ibuprofen sulla superficie dell'acqua.

²⁰ La presenza di Ibuprofen indisciolto rende inaccettabile la preparazione sia per il gusto sia per la tollerabilità locale.