



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
ISTITUTO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

(11) **CH** **701 478 B1**

(51) Int. Cl.: **A61K** **31/137** (2006.01)
A61P **3/04** (2006.01)

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**

(21) Numero della domanda:	00045/08	(73) Titolare/Titolari: Alpex Pharma SA, Via Cantonale 6805 Mezzovico (CH)
(22) Data di deposito:	11.01.2008	
(30) Priorità:	22.02.2007 US 60/902521	(72) Inventore/Inventori: Federico Stroppolo, 6974 Aldesago (CH) Ardalan Shahbaz, 6900 Massagno (CH)
(24) Brevetto rilasciato:	31.01.2011	
(45) Fascicolo del brevetto pubblicato:	31.01.2011	(74) Mandatario: Kemia SA, Via Senago 23 6915 Pambio-Noranco (CH)

(54) **FORMULAZIONI SOLIDE CONTENENTI FARMACI DIMAGRANTI**

(57) Viene descritta una compressa disgregabile oralmente che può essere masticata o disgregata per contatto con la saliva e che contiene farmaci dimagranti per il controllo del peso nell'uomo, in particolare in bambini e adolescenti.

Descrizione

Campo dell'invenzione

[0001] La presente invenzione si riferisce a formulazioni solide contenenti farmaci dimagranti per il controllo del peso nell'uomo, in particolar modo in bambini e adolescenti.

[0002] Le formulazioni dell'invenzione sono compresse disgregabili oralmente che possono essere masticate o disgregate per contatto con la saliva.

Stato dell'arte dell'invenzione

[0003] L'incidenza di persone sovrappeso negli USA ha raggiunto livelli allarmanti. Anche la percentuale di bambini e adolescenti che sono sovrappeso è triplicata negli ultimi tre decenni.

[0004] L'obesità si manifesta come conseguenza di un bilancio calorico positivo. Un approccio comportamentale globale comprendente un graduale aumento del consumo energetico dall'attività fisica e una dieta appropriata per diminuire l'apporto calorico dovrebbe essere il trattamento più efficiente dell'obesità.

[0005] Tuttavia, questo approccio ha una percentuale di successo relativamente bassa. Di conseguenza, sono state sviluppate forme alternative di trattamento, incluse chirurgia e/o medicina, nel tentativo di aumentare la probabilità di ottenere e mantenere la diminuzione di peso. In particolare, la farmacoterapia in combinazione con un intensivo trattamento comportamentale possono portare a diminuzioni clinicamente significative del peso corporeo in persone obese.

[0006] I farmaci dimagranti approvati dall'FDA sono fentermina, sibutramina, orlistat e dietilpropione. Tra questi, la fentermina è una delle più efficaci e sicure nel favorire la perdita di peso specialmente quando somministrata insieme a raccomandazioni per la dieta.

[0007] Fentermina è un'ammina simpaticomimetica che ha ricevuto l'approvazione dall'FDA per la prima volta nel 1959 come soppressore dell'appetito per il trattamento a breve termine della obesità esogena in pazienti con un indice di massa corporea iniziale $\# 30 \text{ kg/m}^2$ o $\# 27 \text{ kg/m}^2$, in presenza di altri fattori di rischio (ad esempio ipertensione, diabete, iperlipidemia).

[0008] Fentermina cloridrato ($\# \#$ -dimetilfenetilammina cloridrato) fu disponibile negli Stati Uniti nei primi anni settanta ed è attualmente venduta in diverse formulazioni quali compresse, compresse rivestite e capsule.

[0009] Compresse disgregabili oralmente (ODT) che si sciolgono in bocca per la somministrazione orale o sublinguale sono forme di dosaggio particolarmente utili per pazienti con problemi di deglutizione, per esempio i bambini.

[0010] In particolare, le compresse boccali sono da intendersi per la disgregazione in bocca; il paziente le pone nella cavità boccale sulla lingua o tra le guance e le gengive, consentendo così una lenta dissoluzione, che normalmente richiede 30–60 minuti (E. Rotteglia: «Compresse farmaceutiche» Società Editoriale Farmaceutica, Milan, Italy, 1966).

[0011] Invece, le compresse sublinguali sono da porsi sotto la lingua, dove il principio attivo può essere direttamente assorbito attraverso la mucosa. Anche queste forme sono formulazioni a lenta disgregazione (E. Rotteglia, ibid. and S. Casadio, Tecnologia Farmaceutica II Ed., Cisalpina Goliardica, Milan, Italy).

[0012] Compresse disgregabili oralmente con questo tipo di rilascio prolungato sono difficilmente adatte per la formulazione di principi attivi, come analgesici o antinfiammatori, che devono avere un effetto immediato. Inoltre, a causa della lunga permanenza nella bocca, non sono sempre adatte per pazienti come bambini o anziani e per la somministrazione di principi attivi con un gusto sgradevole.

[0013] Le compresse sublinguali con una rapido profilo di dissoluzione possono essere preparate con la tecnica di liofilizzazione Zydis[®]. Zydis[®] è un marchio registrato della R.P. Scherer Company (Manufacturing Chemist, February 1990).

[0014] Tuttavia, tali formulazioni sono molto costose e richiedono tecnologie e metodiche sofisticate dal punto di vista produttivo. Questi prodotti sono sostanzialmente prodotti liofilizzati e la formulazione farmaceutica è quindi difficile da maneggiare (per la sua friabilità e fragilità) e richiede un particolare confezionamento. Un problema con le formulazioni in compresse sublinguali liofilizzate è l'impossibilità di effettuare alcuna copertura del gusto del principio attivo.

[0015] WO88/08 298 (Fuisz Technologies) descrive una composizione farmaceutica a dissoluzione rapida in cui il principio attivo è incluso in un veicolo idrosolubile ottenuto attraverso uno specifico processo di preparazione che richiede un particolare impianto costoso. Inoltre, le composizioni ottenute mostrano problemi di friabilità e devono sempre essere manipolate e confezionate con particolari precauzioni (uso di agenti disidratanti, confezionamenti a prova di umidità, ambiente di lavoro ad umidità controllata, ecc.)

[0016] EP-A-494 972 (Cima Labs Inc.) descrive compresse effervescenti adatte per la somministrazione orale diretta, per esempio senza un preventivo sviluppo dell'effervescenza in acqua, consistenti in microcapsule che contengono i principi attivi e un quantità di agente effervescente sufficiente per favorire il rilascio dei microgranuli quando ingeriti e per dare una sensazione di effervescenza quando poste in contatto con la mucosa della bocca del paziente.

[0017] Anche in questo caso, nonostante la presenza di quantità di agente effervescente inferiori alle formulazioni convenzionali (60% in peso sul totale della composizione) devono essere prese le tipiche precauzioni delle compresse effervescenti.

[0018] Ulteriori svantaggi sono la friabilità delle compresse e l'uso di microcapsule. Infatti, il metodo di preparazione descritto in EP-A-494 972 non prevede alcuna granulazione ad umido, ad esempio usando un solvente, bensì la miscelazione diretta della polvere e la sua successiva compressione. Tale metodo di preparazione fornisce compresse con valori di friabilità maggiori di quelli che prevedono la granulazione ad umido della miscela da comprimere.

Riassunto dell'invenzione

[0019] In un suo aspetto, la presente invenzione si riferisce a forme di dosaggio solide che contengono farmaci dimagranti per il controllo del peso nell'uomo, particolarmente in bambini e adolescenti.

[0020] In un suo ulteriore aspetto, la presente invenzione si riferisce a compresse disgregabili oralmente, contenenti farmaci dimagranti per il controllo del peso, che possono essere masticate o disgregate per contatto con la saliva.

[0021] In una sua realizzazione preferita, la presente invenzione si riferisce a compresse disgregabili oralmente contenenti fentermina o un suo sale farmaceuticamente accettabile in miscela con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

[0022] In una sua ulteriore realizzazione preferita, la presente invenzione si riferisce a compresse disgregabili oralmente contenenti fentermina cloridrato in miscela con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

Descrizione dettagliata delle realizzazioni dell'invenzione

[0023] La presente invenzione si riferisce a forme di dosaggio solide, in particolare compresse disgregabili oralmente, contenenti farmaci dimagranti per il controllo del peso nell'uomo, specialmente in bambini e adolescenti.

[0024] I farmaci dimagranti utili nella presente invenzione sono fentermina, sibutramina, orlistat, dietilpropione e loro sali farmaceuticamente accettabili.

[0025] I farmaci dimagranti utili nella presente invenzione possono essere eventualmente usati in associazione con altri principi attivi.

[0026] Compresse disgregabili oralmente contenenti fentermina o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono una realizzazione preferita della presente invenzione e ancor più preferite sono compresse disgregabili oralmente contenenti fentermina cloridrato.

[0027] Preferibilmente le forme di dosaggio solide della presente invenzione contengono fentermina o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una quantità da 2,5 mg a 40 mg per dose.

[0028] Più preferibilmente le forme di dosaggio solide della presente invenzione contengono fentermina cloridrato in una quantità da 2,5 mg a 40 mg per dose, ancor più preferibilmente in quantità da 8 mg a 37,5 mg per dose, e ancor più preferibilmente da 18 mg a 36 mg per dose.

[0029] Compresse disgregabili oralmente contenenti fentermina cloridrato in quantità di 8 mg, 15 mg, 18 mg, 22,5 mg, 27 mg, 30 mg, 36 mg o 37,5 mg sono una realizzazione particolarmente preferita della presente invenzione.

[0030] Le forme di dosaggio solide della presente invenzione contengono il principio attivo in miscela con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

[0031] La scelta del veicolo farmaceuticamente accettabile adatto dovrebbe tenere in considerazione diversi fattori non solo solitamente legati alla formulazione di una compressa disgregabile oralmente ma anche legati al trattamento terapeutico per cui deve essere usata la formulazione e alla popolazione di pazienti che assumeranno la formulazione.

[0032] Infatti, compresse disgregabili oralmente contenenti farmaci dimagranti dovrebbero avere un gusto gradevole per tutto il periodo di disgregazione nella bocca, un tempo di disgregazione relativamente breve e dovrebbero evitare la presenza di qualsiasi componente che potrebbe influire negativamente sul regime dietetico spesso associato alla farmacoterapia dell'obesità.

[0033] Veicoli farmaceuticamente accettabili utili per le compresse disgregabili oralmente secondo la presente invenzione comprendono uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili quali diluenti, leganti, disgreganti, acidificanti, dolcificanti, lubrificanti, aromatizzanti, ecc.

[0034] Esempi specifici di diluenti preferiti secondo la presente invenzione sono i polialcoli, quali mannitolo, sorbitolo, lattosio, lattitolo, xilitolo, eritriolo, maltitolo e loro miscele.

[0035] Mannitolo, lattosio e loro miscele sono diluenti particolarmente preferiti secondo la presente invenzione.

[0036] Il diluente è usato in una quantità dal 50% al 95%, preferibilmente dal 60% al 90%, del peso totale della compressa disgregabile oralmente secondo la presente invenzione.

[0037] Esempi specifici di leganti preferiti sono polivinilpirrolidone (PVP), carbossimetilcellulosa sodica, cellulosa microcristallina e loro miscele.

CH 701 478 B1

[0038] In una realizzazione preferita della presente invenzione, viene usato PVP come legante.

[0039] La quantità di legante è solitamente dallo 0,5% al 5%, preferibilmente dallo 0,8% al 2%, del peso totale della compressa disgregabile oralmente secondo la presente invenzione.

[0040] Esempi specifici di disgreganti secondo la presente invenzione sono amido di mais, sodio amido glicolato, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, carbossimetilcellulosa sodica o calcica, crospovidone e loro miscele. Amido di mais e crospovidone sono i disgreganti preferiti secondo la presente invenzione.

[0041] La quantità preferita di disgregante è dal 4% al 10% del peso totale della compressa secondo l'invenzione. Più preferibilmente la quantità di disgregante è dal 5% all'8% del peso totale della compressa secondo la presente invenzione.

[0042] Acidificanti utili nelle compresse disgregabili oralmente secondo la presente invenzione includono acido citrico, acido fumarico, acido malico, acido tartarico e loro miscele.

[0043] L'acidificante preferito è l'acido citrico, essendo ancor più preferito l'uso di acido citrico in una quantità dal 2% al 8% del peso totale della compressa disgregabile oralmente della presente invenzione.

[0044] Dolcificanti utili nella formulazione della presente invenzione sono dolcificanti artificiali quali aspartame, saccarina, sucralosio e loro miscele. Aspartame e sucralosio sono i dolcificanti preferiti nella formulazione della presente invenzione.

[0045] La quantità di dolcificante è preferibilmente dallo 0,5% al 5%, preferibilmente dallo 0,8% al 2%, del peso totale della compressa disgregabile oralmente secondo la presente invenzione.

[0046] Esempi specifici di lubrificanti che possono essere usati nella formulazione secondo la presente invenzione sono calcio stearato, magnesio stearato, magnesio trisilicato, sodio stearil fumarato, acido stearico, zinco stearato e loro miscele.

[0047] Magnesio stearato è il lubrificante preferibilmente usato secondo la presente invenzione. La quantità di magnesio stearato è generalmente dallo 0,1% all'1,0%, preferibilmente dallo 0,5% allo 0,8% del peso totale della compressa.

[0048] Gli aromatizzanti sono scelti tra aromi sintetici o naturali, estratti da piante o fiori, oli essenziali quali oli di cinnamomo, menta, aglio, anice, eucalipto, timo, cedro, camomilla, essenze di frutta quali mela, pesca, fragola, lampone, arancia, albicocca, ciliegia, susina, ananas o loro miscele.

[0049] La quantità di aromatizzante può variare in funzione dell'aroma scelto e dell'effetto organolettico desiderato. Di solito, la quantità di aromatizzante è tra lo 0,5% ed il 3,0% del peso totale della compressa.

[0050] L'aroma menta è l'aromatizzante preferibilmente usato nella compressa disgregabile oralmente secondo la presente invenzione per il suo effetto anestetico e mascherante del gusto in basse quantità, per esempio 0,5–1,0% del peso totale della compressa.

[0051] Le compresse disgregabili oralmente secondo la presente invenzione possono eventualmente contenere uno o più coloranti farmaceuticamente accettabili, preferibilmente dallo 0,01% allo 0,5% del peso totale della compressa.

[0052] Una realizzazione particolarmente preferita della presente invenzione è una compressa disgregabile oralmente con la seguente composizione:

fentermina HCl	2–5% p/p
mannitolo	20–45% p/p
aspartame	0,5–5% p/p
amido di mais	4–10% p/p
acido citrico	2–5% p/p
lattosio	25–65% p/p
PVP	0,5–5% p/p
magnesio stearato	0,1–1% p/p
aroma	0,5–3% p/p
il totale essendo 100%	

[0053] Un'altra realizzazione particolarmente preferita della presente invenzione è una compressa disgregabile oralmente con la seguente composizione:

fentermina HCl	2–5% p/p
----------------	----------

CH 701 478 B1

mannitolo	60–90% p/p
sucralosio	0,5–5% p/p
crospovidone	4–10% p/p
acido citrico	2–8% p/p
PVP	0,5–5% p/p
magnesio stearato	0,1–1% p/p
aroma	0,5–3% p/p
colorante	0,01–0,5% p/p

il totale essendo 100%

[0054] Le compresse disgregabili oralmente secondo la presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche di formulazione convenzionali, quali setacciamento, granulazione, essiccamento, miscelazione e compressione.

[0055] In una realizzazione pratica preferita, il processo di preparazione della forma di dosaggio solida secondo la presente invenzione è il seguente.

[0056] Il principio attivo, il diluente, il dolcificante, il disgregante e l'acidificante sono granulati in un adatto granulatore a letto fluido con una soluzione acquosa contenente il legante. L'aromatizzante e il lubrificante sono aggiunti alla fase esterna e la miscela ottenuta viene miscelata in un adatto miscelatore. La miscela è quindi compressa in una comprimitrice con punzoni della forma desiderata ottenendo compresse disgregabili oralmente del dosaggio prescelto secondo la presente invenzione.

[0057] Le compresse disgregabili oralmente della presente invenzione hanno preferibilmente forma toroidale o rotonda con un diametro da 10 mm a 16 mm, un peso totale da 200 mg a 1000 mg e un dosaggio da 2 mg a 40 mg, preferibilmente da 8 mg a 37,5 mg, ancor più preferibilmente di 15 mg, 18 mg, 27 mg, 30 mg e 36 mg.

[0058] Le compresse disgregabili oralmente secondo la presente invenzione sono stabili, facili da somministrare perché richiedono solo di essere masticate o disgregate per contatto con la saliva ed il tempo di disgregazione è relativamente veloce (di solito circa 15 minuti o meno).

[0059] La compressa dell'invenzione può essere presa senza acqua senza problemi di deglutizione perché il farmaco è ingerito sotto forma di soluzione o sospensione e il gusto sgradevole del principio attivo è efficacemente mascherato durante tutta la fase di deglutizione.

[0060] Le proprietà vantaggiose delle compresse disgregabili oralmente della presente invenzione le rendono particolarmente confacenti ai bisogni dei pazienti soprappeso, specialmente dei bambini e degli adolescenti.

[0061] Gli esempi seguenti illustrano meglio la presente invenzione senza tuttavia limitarla.

Esempio 1

Preparazione di una compressa disgregabile oralmente contenente fentermina cloridrato

[0062] Fentermina cloridrato (fornita da Siegfried, NJ-US; analisi Alpex n. RM008/04), mannitolo (fornito da Roquette Frères, Lestrem – Francia analisi Alpex n. RM004/04), aspartame (fornito da Ajinomoto – Gravelines – Francia; analisi Alpex n. 2204MP), acido citrico (fornito da DSM, Basilea – Svizzera; analisi Alpex n. RM005/04), lattosio in polvere DCI 21 (DMV-Northenhardenberg – Germania; analisi Alpex n. RM009/04) e amido di mais (fornito da Roquette Frères, Francia; analisi Alpex n. RM002/04) sono stati setacciati e granulati con una soluzione acquosa di Kollidon K30 (fornito da BASF, Germania; analisi Alpex n. RM007/04) usando un granulatore a letto fluido Aeromatic Strea-1. Aroma menta (fornito da Firmenich Svizzera; analisi Alpex n. RM006/04) e magnesio stearato (fornito da Faci – Genova, Italia; analisi Alpex n. RM003/04) sono stati aggiunti alla fase esterna e la miscela è stata miscelata per 10 minuti a 20 rpm con un miscelatore cubico Erweka. La miscela è stata quindi compressa con una comprimitrice a singolo punzone Ronchi CT20 in compresse a forma toroidale, diametro 16 mm, aventi la seguente composizione:

Fentermina HCl	37,5 mg
Mannitolo	250,0 mg
Aspartame	10,0 mg
Amido di mais	60,0 mg

CH 701 478 B1

Acido citrico	40,0 mg
Lattosio	579,5 mg
PVP K30	10,0 mg
Magnesio stearato	8,0 mg
Aroma menta	5,0 mg
PESO TOTALE	1000,0 mg

Esempio 2

[0063] Seguendo la procedura descritta nell'esempio 1, sono state preparate compresse disgregabili oralmente, di forma toroidale, diametro 14 mm, aventi la seguente composizione:

Fentermina HCl	36,00 mg
Mannitolo	240,00 mg
Aspartame	9,60 mg
Amido di mais	57,60 mg
Acido citrico	38,40 mg
Lattosio	556,32 mg
PVP K30	9,60 mg
Magnesio stearato	7,68 mg
Aroma menta	4,80 mg
PESO TOTALE	960,00 mg

Esempio 3

[0064] Seguendo la procedura descritta nell'esempio 1, sono state preparate compresse disgregabili oralmente, di forma toroidale, diametro 15 mm, aventi la seguente composizione:

Fentermina HCl	27,00 mg
Mannitolo	180,00 mg
Aspartame	7,20 mg
Amido di mais	43,20 mg
Acido citrico	28,80 mg
Lattosio	417,24 mg
PVP K30	7,20 mg
Magnesio stearato	5,76 mg
Aroma menta	3,60 mg
PESO TOTALE	720,00 mg

ESEMPIO 4

[0065] Seguendo la procedura descritta nell'esempio 1, sono state preparate compresse disgregabili oralmente, di forma toroidale, diametro 14 mm, aventi la seguente composizione:

CH 701 478 B1

Fentermina HCl	22,5 mg
Mannitolo	150,0 mg
Aspartame	6,0 mg
Amido di mais	36,0 mg
Acido citrico	24,0 mg
Lattosio	347,7 mg
PVP K30	6,0 mg
Magnesio stearato	4,8 mg
Aroma menta	3,0 mg
PESO TOTALE	600,0 mg

Esempio 5

[0066] Seguendo la procedura descritta nell'esempio 1, sono state preparate compresse disgregabili oralmente, di forma toroidale, diametro 13 mm, aventi la seguente composizione:

Fentermina HCl	18,00 mg
Mannitolo	120,00 mg
Aspartame	4,80 mg
Amido di mais	28,80 mg
Acido citrico	19,20 mg
Lattosio	278,16 mg
PVP K30	4,80 mg
Magnesio stearato	3,84 mg
Aroma menta	2,40 mg
PESO TOTALE	480,00 mg

Esempio 6

[0067] Seguendo la procedura descritta nell'esempio 1, sono state preparate compresse disgregabili oralmente, di forma toroidale, diametro 10 mm, aventi la seguente composizione:

Fentermina HCl	8,00 mg
Mannitolo	53,33 mg
Aspartame	2,13 mg
Amido di mais	12,80 mg
Acido citrico	8,53 mg
Lattosio	123,63 mg
PVP K30	2,13 mg
Magnesio stearato	1,71 mg
Aroma menta	1,07 mg

CH 701 478 B1

PESO TOTALE 213,33 mg

Esempio 7

[0068] Seguendo la procedura descritta nell'esempio 1, sono state preparate compresse disgregabili oralmente, di forma rotonda marchiata, diametro 14 mm, aventi la seguente composizione:

Fentermina HCl	37,500 mg
Mannitolo polvere	410,000 mg
Sucralosio	5,500 mg
Acido citrico polvere	40,000 mg
Povidone CL	30,000 mg
PVP K30	6,000 mg
Magnesio stearato	6,000 mg
Mannitolo pregranulato	59,880 mg
Aroma menta piperita	5,000 mg
Blu FD&C#1	0,120 mg
PESO TOTALE	600,000 mg

Esempio 8

[0069] Seguendo la procedura descritta nell'esempio 1, sono state preparate compresse disgregabili oralmente, di forma rotonda marchiata, diametro 14 mm, aventi la seguente composizione:

Fentermina HCl	30,000 mg
Mannitolo polvere	456,300 mg
Sucralosio	5,500 mg
Acido citrico polvere	40,000 mg
Povidone CL	30,000 mg
PVP K30	6,000 mg
Magnesio stearato	6,000 mg
Mannitolo pregranulato	120,000 mg
Aroma menta piperita	5,000 mg
Giallo FD&C#5	1,200 mg
PESO TOTALE	600,000 mg

Esempio 9

[0070] Seguendo la procedura descritta nell'esempio 1, sono state preparate compresse disgregabili oralmente, di forma rotonda marchiata, diametro 10 mm, aventi la seguente composizione:

Fentermina HCl	15,000 mg
Mannitolo polvere	178,150 mg
Sucralosio	2,750 mg

CH 701 478 B1

Acido citrico polvere	20,000 mg
Povidone CL	15,000 mg
PVP K30	3,000 mg
Magnesio stearato	3,000 mg
Mannitolo pregranulato	59,880 mg
Aroma menta piperita	2,500 mg
Giallo FD&C#5	0,600 mg
Blu FD&C#1	0,120 mg
PESO TOTALE	300,000 mg

Esempio 10

Determinazione delle caratteristiche chimico-fisiche di compresse disgregabili oralmente contenenti fentermina cloridrato

[0071] Compresse disgregabili oralmente contenenti fentermina cloridrato in diversi dosaggi, preparate secondo la procedura descritta nell'esempio 1 sono state analizzate e i risultati analitici sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1

[0072] Valori chimico-fisici di compresse disgregabili oralmente contenenti fentermina cloridrato a diversi dosaggi

Dosaggio (mg/compressa)	37,5	36,0	27,0	22,5	18,0	8,0
Diametro compressa	16	16	15	14	13	10
aspetto	Compresse bianche toroidali					
Tempo di disgregazione in vitro	NMT 15 minuti					
Peso medio (AW) (mg)	950–1050	912–1008	684–756	570–630	456–504	203–224
Uniformità di peso	Non più di 2/20 compresse = $AW \pm 5\%$ Nessun die 20/20 compresse = $AW \pm 5\%$					
Durezza (Kp)	2–10					
Spessore (mm)	4,4–5,6	4,3–5,5	4,0–5,6	3,2–4,4	3,2–5,6	2,3–3,5
Umidità (KF)	Non più di 1,0% p/p					
Test di dissoluzione	NTL 90% dopo 10 minuti					
Identificazione di fentermina HCl	Positivo					
Saggio di fentermina HCl (mg/compressa)	33,75–41,25	32,4–39,6	24,3–29,7	20,25–24,75	16,2–19,8	7,2–8,8
Uniformità di contenuto della compressa	(90,0–110,0% del dichiarato)					
Impurezze relative e degradanti	A 2-metil-1-fenil-2-propanolo				NMT 0,5%	
	B benzil alcol				NMT 0,5%	

CH 701 478 B1

	C 3,4-diidro-3,3-dimetisequinolone	NMT 0,5%
	D 2-metil-1-fenil-1-propene	NMT 0,5%
	Ogni impurezza individuale sconosciuta	NMT 0,2%
	Impurezze totali	NMT 1,0%
Limiti microbici	Conta microbica aerobica totale	< 10 ³ UFC/g
	E. coli	< 10 ² UFC/g
	Conta di muffe e lieviti	asserti/10 g

Rivendicazioni

1. Una compressa disgregabile oralmente contenente almeno un farmaco dimagrante per il controllo del peso in miscela con un veicolante farmaceuticamente accettabile.
2. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 1 in cui il farmaco dimagrante è fentermina o un suo sale farmaceuticamente accettabile.
3. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 2 in cui il farmaco è presente in una quantità da 2,5 mg a 40 mg per dose.
4. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 2 in cui il farmaco dimagrante è fentermina cloridrato.
5. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 4 contenente fentermina cloridrato in una quantità da 8 mg a 37,5 mg per dose.
6. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 5 in cui fentermina cloridrato è presente in una quantità di 8 mg, 15 mg, 18,0 mg, 22,5 mg, 27 mg, 30 mg, 36,0 mg o 37,5 mg.
7. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 1 in cui il veicolo farmaceuticamente accettabile comprende uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili scelti tra diluenti, leganti, disgreganti, acidificanti, dolcificanti, lubrificanti ed aromatizzanti.
8. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 in cui il diluente è un polialcol scelto tra mannitolo, sorbitolo, lattosio, lattitolo, xilitolo, eritritolo, maltitolo e loro miscele.
9. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 in cui il diluente è in una quantità dal 50% al 95% del peso totale della compressa.
10. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 9 in cui il diluente è in una quantità dal 60% al 90% del peso totale della compressa.
11. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 in cui il diluente comprende mannitolo, lattosio o loro miscele.
12. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 in cui il legante è scelto tra polivinilpirrolidone, sodio carbossimetilcellulosa, cellulosa microcristallina e loro miscele.
13. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 12 in cui la quantità di legante è dallo 0,5% al 5% del peso totale della compressa.
14. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 13 in cui la quantità di legante è dallo 0,8% al 2% del peso totale della compressa.
15. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 12 in cui il legante comprende polivinilpirrolidone.
16. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 in cui il disgregante è scelto tra amido di mais, sodio amido glicolato, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, carbossimetilcellulosa sodica o calcica, crospovidone e loro miscele.
17. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 16 in cui la quantità di disgregante è dal 4% al 10% del peso totale della compressa.
18. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 17 in cui la quantità di disgregante è dal 5% all'8% del peso totale della compressa.
19. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 16 in cui il disgregante comprende amido di mais o crospovidone.

CH 701 478 B1

20. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 in cui l'acidificante è scelto tra acido citrico, acido fumarico, acido malico, acido tartarico e loro miscele.
21. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 20 in cui l'acidificante comprende acido citrico.
22. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 21 in cui la quantità di acidificante è dal 2% all'8% del peso totale della compressa.
23. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 in cui il dolcificante è un dolcificante artificiale scelto tra aspartame, saccarina, sucralosio e loro miscele.
24. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 23 in cui la quantità di dolcificante è dallo 0,5% al 5% del peso totale della compressa.
25. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 24 in cui la quantità di dolcificante è dallo 0,8% al 2% del peso totale della compressa.
26. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 23 in cui il dolcificante comprende aspartame o sucralosio.
27. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 in cui il lubrificante è scelto tra calcio stearato, magnesio stearato, magnesio trisilicato, sodio stearyl fumarato, acido stearico, zinco stearato e loro miscele.
28. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 27 in cui il lubrificante comprende magnesio stearato.
29. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 28 in cui la quantità di magnesio stearato è dallo 0,1% all'1,0% del peso totale della compressa.
30. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 28 in cui la quantità di magnesio stearato è dallo 0,5% all'1,0% del peso totale della compressa.
31. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 in cui l'aromatizzante è scelto tra aromi sintetici o naturali, estratti da piante o fiori, oli essenziali quali oli di cinnamomo, menta, aglio, anice, eucalipto, timo, cedro, camomilla, essenze di frutta quali mela, pesca, fragola, lampone, arancia, albicocca, ciliegia, prugna, ananas o loro miscele.
32. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 31 in cui la quantità di aromatizzante è dallo 0,5% al 3,0% del peso totale della compressa.
33. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 31 in cui l'aromatizzante comprende aroma menta.
34. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 31 in cui la quantità di aromatizzante è dallo 0,5% all'1,0% del peso totale della compressa.
35. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 che comprende:

fentermina HCl	2–5% p/p
mannitolo	20–45% p/p
aspartame	0,5–5% p/p
amido di mais	4–10% p/p
acido citrico	2–5% p/p
lattosio	25–65% p/p
PVP	0,5–5% p/p
magnesio stearato	0,1–1% p/p
aroma	0,5–3% p/p

il totale essendo 100%

36. Una compressa disgregabile oralmente secondo la rivendicazione 7 che comprende:

fentermina HCl	2–5% p/p
mannitolo	60–90% p/p

CH 701 478 B1

sucralosio	0,5–5% p/p
crospovidone	4–10% p/p
acido citrico	2–8% p/p
PVP	0,5–5% p/p
magnesio stearato	0,1–1% p/p
aroma	0,5–3% p/p
colorante	0,01–0,5% p/p
il totale essendo 100%	