



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 574**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06250301 .6**

96 Fecha de presentación : **20.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1683516**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas estables de zonisamida y procedimientos para su preparación.**

30 Prioridad: **21.01.2005 US 645030 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.08.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.08.2010

73 Titular/es: **Teva Pharmaceutical Industries Ltd.**
5 Basel Street, P.O. Box 3190
Petah Tiqva 49131, IL

72 Inventor/es: **Hrakovsky, Julia y**
Tenengauzer, Ruth

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 344 574 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

Formulaciones farmacéuticas estables de zonisamida y procedimientos para su preparación.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la forma de dosificación farmacéutica estable según la reivindicación 1 que comprende zonisamida como ingrediente activo. La invención se refiere asimismo al procedimiento según la reivindicación 10 y a la composición según la reivindicación 21.

10 Antecedentes de la invención

La zonisamida es conocida como una 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida o 3-(sulfamoilmetil)-1,2-bencisoxazol. Actualmente está disponible, en cápsulas, como agente antiepiléptico que presenta unos efectos anticonvulsivantes y antineurotóxicos.

El documento WO 02/31499 da a conocer una cápsula que comprende zonisamida.

Las cápsulas de zonisamida en la técnica anterior se pueden preparar mediante unos procedimientos convencionales de mezcla de los polvos de zonisamida y los excipientes farmacéuticos adecuados seguida del llenado de las cubiertas de las cápsulas de gelatina dura con los polvos mezclados para formar las cápsulas. Sin embargo, las cápsulas de zonisamida preparadas mediante el procedimiento de la técnica anterior presentan por lo menos dos inconvenientes. Primero, los polvos del interior de las cápsulas de zonisamida de la técnica anterior forman unos grumos durante el periodo de almacenamiento de las cápsulas. En segundo lugar, a consecuencia de la formación de grumos en los polvos, la tasa de liberación de zonisamida medida por unos estudios de disolución *in vitro* resulta reducida.

Existe una necesidad de mejorar la preparación de las cápsulas farmacéuticas que contienen zonisamida como ingrediente activo. La invención presente supera los problemas que se presentan en las cápsulas de zonisamida de la técnica anterior proporcionando unas cápsulas de zonisamida estables nuevas preparadas mediante un procedimiento ejemplificado por un procedimiento nuevo para la preparación de formulaciones farmacéuticas de zonisamida. Las cápsulas de zonisamida de la invención preparadas mediante los procedimientos nuevos o procedimientos similares son estables puesto que no se forman grumos con los ingredientes dentro de las cápsulas durante el almacenamiento, dando como resultado unas tasas de disolución estables.

35 Sumario de la invención

La invención presente se refiere a una composición farmacéutica estable nueva de zonisamida que comprende una cápsula que se llena con una mezcla íntima de la reivindicación 1. La invención proporciona también el procedimiento según la reivindicación 10 para la preparación de una cápsula farmacéutica estable nueva de zonisamida, cuyo procedimiento comprende:

- (i) a formación de una mezcla íntima de los componentes, comolienda, comicronización y/o cocompactación de los componentes, y/o someter los componentes a uno o más procedimientos intensos similares; y
- (ii) el llenado de la cápsula con una mezcla íntima para obtener una cápsula farmacéutica estable de zonisamida.

Alternativamente, en el procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica estable de zonisamida mediante la mezcla íntima, se mezclan uno o más excipientes farmacéuticos con la mezcla íntima formada en la etapa (i) para obtener una combinación y después las partes de la cápsula se llenan con la combinación de la etapa (ii), en la que el “uno o más excipientes farmacéuticos” son uno o más excipientes farmacéuticos iguales o diferentes de dicho por lo menos un excipiente farmacéutico utilizado en la etapa (i) para formar la mezcla íntima. Por ejemplo, el “uno o más excipientes farmacéuticos” puede ser un agente humectante farmacéuticamente aceptable utilizado en la mezcla íntima, o unos excipientes farmacéuticamente aceptables diferentes del agente humectante farmacéuticamente aceptable.

La presente invención incluye una composición farmacéutica estable de zonisamida que puede estar en forma de una cápsula farmacéutica estable de zonisamida preparada mediante el procedimiento descrito en la solicitud presente de patente.

60 Descripción detallada de la invención

En la presente solicitud de patente, cuando una composición o formulación farmacéutica se describe como estable, el término “estable” significa que la composición o formulación farmacéutica presenta una tasa de disolución que no disminuye, cuando se somete a unas condiciones de almacenamiento aceleradas de una temperatura de 40°C con una humedad relativa del 75% durante 1, 2 y 3 meses, en más del 10%, preferentemente en más del 5%, de la tasa de disolución inicial. Preferentemente, los ingredientes sólidos en la composición o formulación farmacéutica “estable” de la invención no forman grumos cuando se someten a unas condiciones de almacenamiento aceleradas de una temperatura de 40°C con una humedad relativa del 75% durante 1, 2 y 3 meses.

En la presente invención la tasa de disolución se puede medir utilizando la metodología siguiente: Aparato USP II (pala), 75 rpm, 900 ml de agua a una temperatura de 37°C, tiempo de muestreo de 45 minutos y análisis con un detector UV a una longitud de onda de 284 nm.

Si la composición o formulación farmacéutica de la presente invención forma grumos durante el almacenamiento en unas condiciones aceleradas se determinará visualmente o mediante análisis por tamizado. Si la composición o formulación se somete a un análisis de tamizado, se llevará a cabo el procedimiento siguiente. Primero, para determinar si por lo menos el 99,5% de la composición o formulación puede pasar a través del tamiz con tamaño de malla más pequeño se determina con una muestra de la composición o formulación antes del almacenamiento a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75%. Se hace referencia al tamaño de malla más pequeño a continuación en la presente memoria como "tamaño de malla mínimo inicial". Otra muestra de la composición o formulación almacenada previamente a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% durante 1, 2 ó 3 meses se tamiza después con la malla el tamaño de malla mínimo inicial. Si más del 97%, preferentemente más del 99%, de la muestra que ha estado almacenada puede pasar a través del tamaño de malla mínima inicial, la composición o formulación se describe como libre de grumos.

En el procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica estable de zonisamida a través de la mezcla íntima, la cantidad eficaz de por lo menos un agente humectante farmacéuticamente aceptable en la mezcla íntima en la etapa (i) puede ser del 0,1% en peso hasta 10% en peso de la cantidad eficaz del por lo menos un deslizante farmacéuticamente aceptable es de 0,1% en peso hasta 10% en peso, cuando por lo menos el excipiente farmacéuticamente aceptable incluye uno o más deslizantes, y del 1% en peso hasta el 90% en peso de todos los hidratos de carbono combinados cuando por lo menos el excipiente farmacéuticamente aceptable incluye uno o más hidratos de carbono, en el que el % en peso se basa en el peso total de la mezcla íntima. Por ejemplo, cuando por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en la mezcla íntima comprende un agente humectante farmacéuticamente aceptable, el deslizante farmacéuticamente aceptable y el hidrato de carbono farmacéuticamente aceptable, la mezcla íntima puede contener, por ejemplo, además del polvo de zonisamida, del 0,1% en peso hasta el 10% en peso del agente humectante, del 0,1% en peso hasta el 10% del deslizante y del 1% en peso hasta el 90% en peso del hidrato de carbono.

El agente humectante farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar de entre sulfatos de alquilo, por ejemplo laurilsulfato sódico, estearilsulfato sódico, oleilsulfato sódico y cetilsulfato sódico, sulfonatos de arilaquilo, por ejemplo, dodecylbenceno sulfonato sódico y dialquilsulfosuccinatos sódicos, por ejemplo, bis-(2-etilhexil)sulfosuccinato sódico, y más preferentemente laurilsulfato sódico. Los ejemplos adicionales de agentes humectantes farmacéuticamente aceptables incluyen cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato sódico, poloxámero, ésteres de sorbitán y polisorbato. El deslizante farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar de entre talco, estearato cálcico, fosfato cálcico tribásico, silicato cálcico, celulosa en polvo, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, almidón y, preferentemente, dióxido de sílica coloidal. El hidrato de carbono farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar de entre sacarosa, manitol, sorbitol, lactosa y glucosa en forma sólida.

La composición farmacéutica estable de zonisamida en forma de una cápsula preparada según el procedimiento descrito en la solicitud de patente presente puede contener 25, 50 ó 100 mg de zonisamida por cápsula.

Uno de los objetivos de la presente invención consiste en proporcionar una formulación farmacéutica sólida, por ejemplo en forma de cápsulas, que libera desde el 60% hasta el 100% de zonisamida como el ingrediente activo en 45 minutos en la liberación en un medio acuoso. La tasa de liberación de la formulación farmacéutica se mantiene durante la vida útil de la formulación.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una forma de dosificación sólida de zonisamida que comprende la mezcla íntima según la reivindicación 1, en la cual la mezcla íntima comprende un polvo sólido de zonisamida y por lo menos un agente humectante farmacéuticamente aceptable, en el que la forma de dosificación sólida es estable de modo que la tasa de disolución medida a un tiempo de muestreo de 45 minutos, de la forma de dosificación sólida no disminuye en más del 10% de su tasa de disolución inicial durante el almacenamiento a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% durante hasta tres meses, cuando se ensaya por los parámetros descritos en la memoria presente. Preferentemente, la forma de dosificación sólida es también estable puesto que no se forma grumos al almacenarla a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75% durante hasta tres meses.

En la presente solicitud de patente, el término "mezcla íntima" hace referencia a una mezcla íntima que las mezclas de polvo normales, por ejemplo, mezclas de polvo preparadas mediante mezcla seca o mezcla de polvo de zonisamida con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "mezcla íntima" se refiere a una mezcla de componentes más estrechamente unidos. La mezcla íntima se puede obtener por comolienda, comicronización y/o cocompactación de los componentes y procedimientos intensos de forma similar.

Sin estar vinculados a ninguna hipótesis sobre cómo se realiza la presente invención, se cree que la mezcla íntima puede hacer que la formulación o composición farmacéutica estable de zonisamida resulte estable porque por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en la mezcla íntima evita que los polvos de zonisamida se adhieran entre sí para formar los grumos a lo largo del tiempo con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que recubre el polvo de zonisamida y la separación del polvo de zonisamida uno del otro. Al evitar la formación de

ES 2 344 574 T3

grumos durante el tiempo de almacenamiento, la tasa de disolución de la composición o formulación farmacéutica de zonisamida preparada a partir de la mezcla íntima de la zonisamida se puede mantener a un valor que no cambia más del 10% con el tiempo a lo largo del almacenamiento incluso hasta tres meses a unas condiciones aceleradas.

- 5 Algunas de las formas de realización de la presente invención se ilustran con los ejemplos de funcionamiento siguientes, que presentan fines demostrativos. Un experto en la materia puede poner en práctica la invención dentro del alcance de los ejemplos de funcionamiento basados en las descripciones en la solicitud de patente presente.

10 Ejemplos

Ejemplo comparativo 1-3

- 15 Los lotes siguientes de una composición farmacéutica que contiene zonisamida se preparan mediante un procedimiento de mezcla seca. Los ingredientes de la Parte I se mezclan durante 15 minutos para formar una mezcla inicial. La Parte II de los ingredientes se añade a la mezcla inicial y la mezcla final se encapsula en unas cápsulas. Los ingredientes en la Parte I y los ingredientes de la Parte II utilizados se presentan en la Tabla 1.

20 TABLA 1

25	<u>Ingrediente</u>	<u>Ej. Comp. 1</u>	<u>Ej. Comp. 1</u>	<u>Ej. Comp. 1</u>
		<u>K-33094*</u>	<u>K-33395*</u>	<u>K-33396*</u>
		<u>(mg/cápsula)</u>	<u>(mg/cápsula)</u>	<u>(mg/cápsula)</u>
30	Parte I:			
	Zonisamida	100,0	100,0	100,0
35	Celulosa microcristalina	170,0	170,0	140,0
	Dióxido de silicio coloidal	1,5	1,5	1,5
	Laurilsulfato sódico	1,5	1,5	1,5
40	Parte II:			
	Celulosa microcristalina	55,5	55,5	45,5
45	Dióxido de silicio coloidal	1,5	1,5	1,5
	Aceite vegetal hidrogenado	10,0	10,0	10,0
		340,0	340,0	300,0
50	Total			
	Cápsula núm.	Nº 1	Nº 0	Nº 0
55	* número de lote			

60 Ejemplo de funcionamiento 1

- Los ingredientes de la parte I de la Tabla 2 se granulan utilizando agua purificada como líquido para la granulación. El granulado se seca, se muele y se mezcla con el ingrediente de la Parte II. La mezcla final se encapsula en cápsulas. Los ingredientes de la parte I y la parte II utilizados se presentan en la Tabla 2.

65

ES 2 344 574 T3

TABLA 2

	<u>Ingrediente</u>	<i>K-34327*</i> <u>(mg/cápsula)</u>
5	Parte I:	
10	Zonisamida	207,9
	Celulosa microcristalina	100,0
	Laurilsulfato sódico	1,5
15	Crospovidona	20,0
	Povidona	5,0
20	Parte II:	
	Aceite vegetal hidrogenado	5,6
		340,0
25	Total	
	Cápsula núm.	Nº 0
30	* número de lote	

Ejemplo de trabajo 2

La preparación de la cápsula de zonisamida por mezcla seca utilizando una mezcla íntima.

Los materiales de la Parte I se mezclan a través de un granulador oscilante Frewitt, de 0,8 mm se mezcla con los materiales de la Parte II y se encapsulan en las cápsulas. Los materiales de la parte I y II se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

	<u>Ingrediente</u>	<i>K-34393*</i> <u>(mg/cápsula)</u>
45	Parte I:	
	Zonisamida	100,0
50	Dióxido de silicio coloidal	3,0
	Laurilsulfato sódico	3,0
55	Parte II:	
	Celulosa microcristalina	224,0
60	Aceite vegetal hidrogenado	10,0
	Total	340,0
65	Cápsula núm.	Nº 0
	* número de lote	

ES 2 344 574 T3

Propiedades de las cápsulas de zonisamida de los ejemplos comparativos y de los ejemplos de funcionamiento

Se lleva a cabo un ensayo de estabilidad con las muestras de los ejemplos comparativos 1-3 (cada lote en la Tabla 1) inicialmente después de que se preparen y después de varios tiempos de almacenamiento a unas condiciones aceleradas, es decir, temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75% durante 1 ó 2 meses. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

El procedimiento de disolución: aparato USP II (pala), 75 rpm, 900 ml de agua a una temperatura de 37°C, tiempo de muestreo 45 minutos, análisis utilizando un detector UV a una longitud de onda de 284 nm.

TABLA 4

<u>Lote nº</u>	<u>Inicial</u>	<u>1 mes 40°C/H.R. 75%</u>	<u>2 meses 40°C/H.R. 75%</u>
<i>K-33094</i>	Media 94%	Media 74%	Media 91%
	Mín. * 88%	Mín. * 45%	Mín. * 80%
<i>K-33395</i>		Media 80%	Media 76%
		Mín. * 55%	Mín. * 51%
<i>K-33396</i>		Media 91%	Media 86%
		Mín. * 87%	Mín. * 60%

* Mínimo

Los resultados de estabilidad generados en las cápsulas de zonisamida de los ejemplos comparativos 1-3 demuestran una reducción en las tasas de disolución al almacenar en unas condiciones aceleradas. Las inspecciones visuales de las cápsulas de zonisamida de los Ejemplos comparativos 1-3 indican que estas cápsulas contienen grumos de ingredientes.

El contenido en agua de las cápsulas de zonisamida del ejemplo comparativo 1 se determinan mediante el procedimiento de Karl Fisher. Los resultados de Karl Fisher muestran que el contenido en agua de las cápsulas de zonisamida se mantiene al mismo nivel durante el almacenamiento a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75%, o a una temperatura de 25°C y una humedad relativa del 60% (Tabla 5).

TABLA 5

Resultados de Karl Fisher

<u>Lote nº</u>	<u>Inicial</u>	<u>1 mes. 40°C,</u>	<u>2 meses 40°C,</u>	<u>3 meses 40°C,</u>	<u>3 meses 25°C,</u>
		<u>H.R. 75%</u>	<u>H.R. 75%</u>	<u>H.R. 75%</u>	<u>H.R. 60%</u>
<i>K-33094</i>	3,4	3,6 %	4,0 %	4,0 %	3,7 %

Se lleva a cabo un ensayo de estabilidad con las muestras de los ejemplos de funcionamiento 1 y 2 (cada lote en las Tablas 2 y 3) inicialmente después de que se preparen y a varios tiempos después de almacenarlos a unas condiciones aceleradas, es decir, temperatura 40°C y humedad relativa 75%, durante 1, 2 ó 3 meses. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Procedimiento de disolución: aparato USP II (pala), 75 rpm, 900 ml de agua a una temperatura de 37°C, tiempo de muestreo 45 minutos, análisis utilizando un detector UV a una longitud de onda de 284 nm.

ES 2 344 574 T3

TABLA 6

	<u>Lote nº</u>	<u>Inicial</u>	1 mes 40°C <u>H.R. 75%</u>	2 meses 40°C <u>H.R. 75%</u>	3 meses 40°C <u>H.R. 75%</u>
5					
10	<i>K-34327</i>	Media 95% Mín. * 90%	Media 88% Mín. * 78%	Media 94% Mín. * 91%	Media 96% Mín. * 92%
15	<i>K-34393</i>	Media 93% Mín. * 90%	Media 96% Mín. * 93%	Media 97% Mín. * 95%	Media 94% Mín. * 90%
20	* Mínimo				

Las inspecciones visuales de las cápsulas de zonisamida de los ejemplos de funcionamiento 1 y 2 no muestran presencia de grumos. Las cápsulas de zonisamida también se comprueban para ver si son estables. Los resultados de la disolución demuestran que las cápsulas de zonisamida de los Ejemplos de funcionamiento 1 (K-34327) y 2 (K-34393) son estables.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de dosificación farmacéutica estable que comprende, en una mezcla íntima, zonisamida en partículas sólidas y por lo menos un agente humectante farmacéuticamente aceptable que se selecciona de entre sulfatos de alquilo, sulfonatos de alquilarilo, sulfosuccinatos de dialquil sódico, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato sódico, poloxámero, ésteres de sorbitán y polisorbato.
- 10 2. Forma de dosificación farmacéutica estable según la reivindicación 1, en la que dicho por lo menos un agente humectante farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo constituido por laurilsulfato sódico, estearilsulfato sódico, oleilsulfato sódico, cetilsulfato sódico, dodecylbenceno sulfonato sódico, bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato sódico, poloxámero, ésteres de sorbitán y polisorbato.
- 15 3. Forma de dosificación farmacéutica estable según la reivindicación 2, en la que dicho por lo menos un agente humectante farmacéuticamente aceptable comprende laurilsulfato sódico.
- 20 4. Forma de dosificación farmacéutica estable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprenden por lo menos otro excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre deslizantes farmacéuticamente aceptables, hidratos de carbono farmacéuticamente aceptables y la combinación de dos o más de los mismos.
- 25 5. Forma de dosificación farmacéutica estable según la reivindicación 4, en la que dicho por lo menos un deslizante farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre talco, estearato cálcico, fosfato cálcico tribásico, silicato cálcico, celulosa en polvo, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, almidón y dióxido de silicio coloidal.
6. Forma de dosificación farmacéutica estable según la reivindicación 5, en la que dicho por lo menos un deslizante farmacéuticamente aceptable comprende dióxido de silicio coloidal.
- 30 7. Forma de dosificación farmacéutica estable según la reivindicación 4, en la que dicho por lo menos un hidrato de carbono farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre sacarosa, glucosa, lactosa, manitol y sorbitol.
8. Forma de dosificación farmacéutica estable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que no se forman grumos en la forma de dosificación durante el almacenamiento a 40°C y una humedad relativa del 75% hasta durante tres meses.
- 35 9. Forma de dosificación farmacéutica estable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la tasa de disolución de la zonisamida a partir de la forma de dosificación sólida, medida utilizando el aparato USP II (pala), a 75 rpm, 900 ml de agua a 37°C durante 45 minutos utilizando un detector UV a 284 nm, no aumenta más de 10%, preferentemente no más de 5%, de su tasa de disolución inicial durante el almacenamiento a 40°C y una humedad relativa de 75% hasta tres meses.
- 40 10. Procedimiento para la preparación de una cápsula farmacéutica de zonisamida estable, que comprende:
 - 45 (i) formar una mezcla íntima de los componentes, en el que los componentes comprenden polvo de zonisamida y una cantidad eficaz de por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que comprende un agente humectante seleccionado de entre sulfatos de alquilo, sulfonatos de alquilarilo, sulfosuccinatos de dialquilo sódico, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato sódico, poloxámero, ésteres de sorbitán y polisorbato; y
 - 50 (ii) llenar las cubiertas de cápsula con una mezcla íntima para obtener una cápsula farmacéutica estable de zonisamida.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en la que dicho por lo menos un agente humectante se selecciona de entre el grupo constituido por laurilsulfato sódico, estearilsulfato sódico, oleilsulfato sódico, cetilsulfato sódico, dodecylbenceno sulfonato sódico, bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato sódico, poloxámero, ésteres de sorbitán y polisorbato.
- 55 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho por lo menos un agente humectante farmacéuticamente aceptable comprende laurilsulfato sódico.
- 60 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende por lo menos otro excipiente farmacéuticamente aceptable en la etapa (i) seleccionado de entre hidratos de carbono farmacéuticamente aceptables, deslizantes farmacéuticamente aceptables y las combinaciones de dos o más de los mismos.
- 65 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que la cantidad eficaz de por lo menos un agente humectante farmacéuticamente aceptable es 0,1% en peso hasta 10% en peso, la cantidad eficaz de dicho por lo menos un deslizante farmacéuticamente aceptable es 0,1% en peso hasta 10% en peso, cuando dicho por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable incluye uno o más deslizantes, y 1% en peso hasta 90% en peso de uno o

ES 2 344 574 T3

más hidratos de carbono combinados cuando dicho por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable incluye uno o más hidratos de carbono, en el que el % en peso se basa en el peso total de la mezcla íntima.

5 15. Procedimiento según la reivindicación 13 ó 14, en el que por lo menos un deslizante farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre talco, estearato cálcico, fosfato cálcico tribásico, silicato cálcico, celulosa en polvo, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, almidón y dióxido de silicio coloidal.

10 16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho por lo menos un deslizante farmacéuticamente aceptable comprende dióxido de silicio coloidal.

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales se mezclan con la mezcla íntima entre la etapa (i) y la etapa (ii) para obtener una combinación, en el que en la etapa (ii) las cubiertas de la cápsula se llenan con la combinación para formar la cápsula.

15 18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que dichos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales son uno o más excipientes farmacéuticos diferentes de por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable incluido en la mezcla íntima de la etapa (i).

20 19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que dichos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de entre diluyentes, aglutinantes y disgregantes farmacéuticamente aceptables.

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 19, en el que la mezcla íntima se forma por compresión, comolienda, comicronización y/o cocompactación de los componentes.

25 21. Composición farmacéutica de zonisamida estable preparada mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 20.

30

35

40

45

50

55

60

65