

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 012**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2011 E 11196040 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2471520**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de levetiracetam**

30 Prioridad:

**30.12.2010 TR 201011148**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**08.09.2016**

73 Titular/es:

**SANOVEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM  
SİRKETİ (100.0%)**

**Istinye Mah., Balabandere Cad. No:14  
34460 Sarıyer/İstanbul, TR**

72 Inventor/es:

**CİFTER, ÜMIT;  
TÜRKYILMAZ, ALİ;  
YILDIRIM, EDİZ;  
ERDEM, YELDA y  
GÜRPINAR, HAKAN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 582 012 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

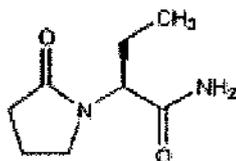
Composiciones farmacéuticas de levetiracetam

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a las composiciones de comprimidos farmacéuticos de levetiracetam. Además, la invención se refiere al procedimiento para fabricar las composiciones y a su uso para el tratamiento de la epilepsia.

**Antecedentes de la invención**

Levetiracetam es un antiepiléptico disponible como comprimidos de liberación inmediata y prolongada para administración oral. El nombre químico de levetiracetam, un único enantiómero, es (-)-(S)-a-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida y su estructura química se muestra en la fórmula I.



10

Fórmula I

Levetiracetam se comercializa bajo la marca comercial Keppra® y se administra por vía oral en una dosis terapéutica de 250 mg, 500 mg, 750 mg y 1000 mg.

15 Los comprimidos de Keppra contienen la cantidad autorizada de levetiracetam y los ingredientes inactivos contienen dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), talco, dióxido de titanio y agentes colorantes.

20 En el caso de levetiracetam, son deseables formas de dosificación alta de comprimidos, incluyendo dosis altas de levetiracetam, que, sin embargo, a menudo causan problemas, tales como mala compresibilidad, baja fluidez, adhesión y aglomeración del ingrediente activo, siendo los problemas más pronunciados con formas de dosificación de alta concentración (por ejemplo, comprimidos de 750, 1000 mg).

25 A fin de mantener el peso del comprimido en un intervalo bajo deseable, tal como, por ejemplo, en un intervalo de menos de aproximadamente 1500 mg, en vista de la situación de que los comprimidos relativamente más grandes son menos preferentes en términos de cumplimiento por parte del paciente, se debe controlar la cantidad de excipientes. Por otro lado, los excipientes son normalmente necesarios para lograr propiedades tecnológicas satisfactorias. En el caso de levetiracetam, especialmente cuando se usa en dosis altas, el logro de un buen equilibrio de propiedades tecnológicas, en particular, fluidez y compresibilidad apropiadas, y propiedades de producto, en particular, comportamiento en disolución, es problemático.

30 Se ha observado que la cantidad de levetiracetam en las formulaciones de comprimidos comprende generalmente aproximadamente un 85,0 % o más del peso del comprimido total. Por lo tanto, para obtener formulaciones de comprimidos deseables de levetiracetam en formas de dosificación apropiadas la cantidad de excipientes debe ser menor. Por otro lado, se observa que en la técnica anterior se han usado cantidades altas de aglutinantes para superar los problemas de fluidez y compresibilidad.

35 Por consiguiente, una forma de dosificación con características físicas apropiadas evita problemas futuros, tales como astillado o rotura durante el envasado y transporte y durante el volteo en la paila para recubrimiento con película. Si un comprimido es demasiado friable, se astilla o rompe durante el envasado y transporte. Se observa en la técnica anterior que, para incrementar la dureza y friabilidad de los comprimidos de levetiracetam, se incrementan la fuerza de compresión y la proporción de aglutinante, pero se ha descubierto en cada caso que no se pudo producir de una manera práctica un comprimido suficientemente duro y no friable.

40 Otro problema de la técnica anterior es la formulación de ingredientes activos altamente solubles, tales como levetiracetam, en formas de dosificación alta. Los procedimientos de granulación por vía seca son difícilmente aplicables en dicho caso, debido a que no es fácil lograr una dureza adecuada, de esta manera, los comprimidos se vuelven friables y presentan malas características de unión. Por lo tanto, el procesamiento del comprimido está altamente influenciado por el ingrediente activo, levetiracetam. Por ejemplo, los procedimientos de granulación por vía seca o compresión directa son difícilmente aplicables con este compuesto, debido a que no es fácil lograr la dureza adecuada y los comprimidos resultantes son friables y presentan malas características de unión y compresibilidad y, como resultado de estas malas propiedades, el comprimido puede volverse inestable durante el tiempo de conservación. Por lo tanto, la granulación de cualquier clase debe implicar un agente de granulación por vía húmeda,

45

5 tal como agua, pero el principio activo, levetiracetam, es higroscópico y, por ejemplo, es muy soluble en agua. Cuando se pulveriza demasiada agua, la combinación se puede coagular y volverse muy pastosa. Entonces este material pastoso procede a gránulos duros. Después de la etapa de secado, estos gránulos pueden pesar mucho y pueden ser muy duros, de modo que puede ser difícil comprimirlos. Incluso si se usa un agente de granulación por vía húmeda alternativo, tal como alcohol, y los gránulos no se vuelven tan drásticamente pastosos como se observa con agua, el secado todavía es un problema en tanto que la pasta permanece dura y pesada y no se puede comprimir en un peso de comprimido adecuado.

10 Por consiguiente, el procedimiento de granulación por vía húmeda aplica mejores características de unión a la formulación, pero las etapas y el medio de granulación se tienen que elegir cuidadosamente, así como los excipientes usados para lograr las características físicas apropiadas del comprimido.

15 En la técnica anterior, hay muchas patentes que incluyen formulaciones de levetiracetam, tales como el documento WO 2007/012439, que divulga una composición farmacéutica que comprende levetiracetam y de un 2,0 a un 9,0 % en peso de disgregante, un 0,0 a un 3,0 % en peso de deslizante, un 0,5 a un 6,0 % en peso de aglutinante y un 0,0 a un 1,0 % en peso de lubricante, con respecto al peso total de la composición farmacéutica, así como un procedimiento para la preparación de la misma. La presente solicitud de patente permanece en silencio acerca de los problemas de la técnica anterior mencionados anteriormente y no se sugiere ninguna mejora para superar los problemas indicados.

20 Por lo tanto, existe una necesidad de mejorar las características farmacotécnicas y fisicoquímicas, en relación con la estabilidad durante el almacenamiento y el procedimiento para fabricar dichas composiciones de comprimidos farmacéuticos de levetiracetam de acuerdo con las formulaciones usadas actualmente.

#### 20 **Sumario de la invención**

Por lo tanto, el objeto principal de la presente invención es proporcionar composiciones de comprimidos farmacéuticos mejoradas y novedosas de levetiracetam para su administración oral que contengan una alta porción de levetiracetam como ingrediente activo, que superen los problemas descritos anteriormente en la técnica anterior y tengan ventajas aditivas frente a ellas.

25 Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación mejorada con características físicas apropiadas que tenga una dureza y friabilidad suficientes con tiempo de disgregación, propiedades de lubricación y propiedades de flujo satisfactorios.

Otro objeto de la presente invención es obtener composiciones de comprimidos farmacéuticos estables de levetiracetam durante el tiempo de conservación.

30 Otro objeto de la presente invención es obtener mejores fluidez y compresibilidad de levetiracetam durante el procedimiento de fabricación sin usar aglutinantes adicionales.

Un objeto adicional de la presente invención es formular el ingrediente activo, altamente soluble, levetiracetam, en formas de dosificación alta mediante el procedimiento de granulación por vía húmeda.

35 Además, otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de dosificación sólida para su administración oral que contenga levetiracetam como ingrediente activo, en una concentración alta, que se pueda preparar en formas de dosificación de diferente concentración ajustando proporcionalmente las cantidades de los excipientes y el ingrediente activo, proporcionando así excelentes características farmacotécnicas y fisicoquímicas, en relación con su estabilidad durante el almacenamiento, sin afectar al perfil de disolución y biodisponibilidad del ingrediente activo.

40 Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un procedimiento, particularmente un procedimiento de granulación por vía húmeda, para la preparación de una formulación de dosificación sólida estable que contenga una alta porción de levetiracetam como ingrediente activo, mejorando así las características farmacotécnicas y fisicoquímicas de la composición.

45 En un modo de realización preferente de acuerdo con la presente invención, se obtiene dicha novedad con la composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam que comprende

- a. croscarmelosa de sodio,
- b. polivinilpirrolidona,
- c. dióxido de silicio coloidal
- d. estearato de magnesio
- 50 e. recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico) y goma xantana.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la proporción en peso de poli(alcohol vinílico) con respecto a goma xantana es de 100:1 a 1:100 (p/p).

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, el recubrimiento está exento de hidroxipropilmetilcelulosa.

- 5 De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, dicha composición no comprende aglutinantes adicionales que se seleccionen del grupo que comprende polietilenglicoles, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol y sorbitol y sus mezclas.

10 De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la cantidad de croscarmelosa de sodio es desde un 4,0 a un 10 %, preferentemente desde un 5,0 a un 8 %, más preferentemente desde un 5,50 a un 7,0 % en peso de la composición total.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la cantidad de polivinilpirrolidona es desde un 0,10 a un 5,0 %, preferentemente desde un 1,0 a un 3,0 % en peso de la composición total.

15 De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la cantidad de dióxido de silicio coloidal es desde un 0,01 a un 3,0 %, preferentemente desde un 0,10 a un 1,0 %, más preferentemente desde un 0,10 a un 0,50 % en peso de la composición total.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la cantidad de estearato de magnesio es desde un 0,10 a un 2,0 %, preferentemente desde un 0,50 a un 1,0 % en peso de la composición total.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la cantidad de levetiracetam es desde un 50,0 a un 95,0 %, preferentemente desde un 60,0 a un 95,0 % en peso de la composición total.

20 De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la cantidad de recubrimiento es desde un 1,0 a un 10,0 %, preferentemente desde un 1,50 a un 5,0 %, más preferentemente desde un 2,0 a un 3,0 % en peso de la composición total.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, el recubrimiento comprende adicionalmente lecitina, dióxido de titanio y agentes colorantes.

25 En un modo de realización preferente adicional de la presente invención, la composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam comprende

- a. de un 5,50 a un 7,0 % (p/p) de croscarmelosa de sodio,
- b. de un 1,0 a un 3,0 % (p/p) de polivinilpirrolidona,
- c. de un 0,10 a un 0,50 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal,
- 30 d. de un 0,50 a un 1,0 % (p/p) de estearato de magnesio,
- e. de un 2,0 a un 3,0 % (p/p) de recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico) y goma xantana,

con respecto al peso total de la composición.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la composición se administra por vía oral.

35 De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la dureza del comprimido está entre 100 N y 300 N.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la friabilidad del comprimido es menos de un 1,0 %, preferentemente menos de un 0,50 %.

40 Otro modo de realización preferente de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con la presente invención, que comprende las siguientes etapas:

- (a) cargar levetiracetam y croscarmelosa de sodio en un secador de lecho fluido,
- (b) granular la mezcla con solución de granulación que comprende una mezcla de 44,0:56,0 % de alcohol etílico:agua con polivinilpirrolidona en un secador de lecho fluido,
- (c) moler los gránulos y tamizar los gránulos secos,
- 45 (d) mezclar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, y combinarlos,

- (e) comprimir la mezcla de combinación para formar comprimidos,
- (f) recubrir dichos comprimidos.

Las ventajas y modos de realización adicionales de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

## 5 Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona la composición de comprimido farmacéutico mejorada empleando excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados y el recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico) y goma xantana, además, se obtienen propiedades farmacotécnicas y fisicoquímicas adecuadas para la formulación de comprimidos con granulación por vía húmeda.

- 10 Las propiedades farmacotécnicas de los comprimidos farmacéuticos incluyen friabilidad, dureza y fluidez de los gránulos. Algunos de los problemas que se experimentan al producir comprimidos que comprenden ingredientes activos de solubilidad alta en dosis altas son la fricción y el choque que muy a menudo provocan que los comprimidos se astillen o rompan.

- 15 La friabilidad de los comprimidos se define de acuerdo con la farmacopea EP, los comprimidos farmacéuticos deben tener una friabilidad que no supere el 1 %, con un índice de Carr desde 1-25, preferentemente desde 1-15. La prueba de friabilidad está estrechamente relacionada con la dureza de los comprimidos y está diseñada para evaluar la capacidad del comprimido para soportar la abrasión durante el envasado y la manipulación.

- 20 La dureza de los comprimidos constituye otra propiedad farmacotécnica importante durante la fabricación de comprimidos. La dureza de los comprimidos se asocia con varias propiedades de los comprimidos, incluyendo densidad y porosidad. La dureza se incrementa generalmente con el almacenamiento normal de los comprimidos, y depende de la forma, propiedades químicas, así como la presión aplicada durante la compresión. Si un comprimido es demasiado duro, entonces puede que no se disgregue en el periodo de tiempo requerido para satisfacer las especificaciones de disolución. Por el contrario, si un comprimido es demasiado blando, entonces puede que no pueda soportar la manipulación durante el procesamiento posterior, tal como el recubrimiento o el envasado.

- 25 Otra propiedad importante significativa que determina la propiedad farmacotécnica de comprimidos es la propiedad de flujo o fluidez. La propiedad de flujo o fluidez es una característica requerida a fin de producir comprimidos de un peso consistente y concentración uniforme. Esto significa que es deseable una buena fluidez para la uniformidad de contenido y menos variación de peso en los comprimidos finales. Además de esto, se requiere compresibilidad para formar una masa compacta, intacta y estable cuando se aplica presión. Se pueden obtener formulaciones farmacéuticas con características de compresibilidad y propiedad de flujo aceptables para gránulos incorporando excipientes adecuados. La propiedad de flujo de los gránulos de comprimidos se define por medio del término conocido como "índice de compresibilidad de Carr".

- 30 Además, otra propiedad de importancia significativa durante la evaluación de los comprimidos es la disolución de los comprimidos. La velocidad de disolución del fármaco a partir de las partículas primarias del comprimido constituye el factor importante en la absorción del fármaco y para muchas formulaciones es la etapa limitante de la velocidad. Por lo tanto, la velocidad de disolución es una indicación de la disponibilidad del ingrediente activo a partir del comprimido, especialmente si está recubierto.

- 35 Como ya se ha mencionado, levetiracetam tiene solubilidad alta y su tendencia se vuelve más fuerte cuando se formula y mezcla con excipientes. Por lo tanto, la selección de los excipientes tiene una importancia en la presente invención.

Se ha descubierto sorprendentemente que los objetos de la presente invención mencionados anteriormente se logran empleando la composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam que comprende croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y un recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico), preferentemente parcialmente hidrolizado, y goma xantana.

- 45 Más específicamente, se ha descubierto que el recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico) y goma xantana mejora las propiedades farmacotécnicas de los comprimidos. Las propiedades de potenciador adhesivo y emulsionante de la goma xantana al combinarse con las propiedades del poli(alcohol vinílico), tal como la propiedad de barrera a humedad alta, tienen un efecto sinérgico sobre la disolución y la estabilidad de las composiciones de comprimidos de levetiracetam. Especialmente, cuando la proporción en peso de poli(alcohol vinílico) con respecto a goma xantana es de 100:1 a 1:100 (p/p) se obtienen mejores resultados. De acuerdo con otro modo de realización de la presente invención, el recubrimiento está exento de hidroxipropilmetilcelulosa. El recubrimiento comprende adicionalmente lecitina, dióxido de titanio y agentes colorantes, tales como quinolina, colorantes FD&C, índigo carmín, amarillo anaranjado.

- 55 Además, otra propiedad de importancia significativa durante la evaluación de los comprimidos es obtener mejor fluidez y compresibilidad de levetiracetam durante el procedimiento de fabricación. Se ha proporcionado sin usar aglutinantes

adicionales. La cantidad levetiracetam en formulaciones de comprimidos generalmente comprende aproximadamente un 85,0 % o más del peso del comprimido total. Por lo tanto, para obtener formulaciones de comprimidos deseables de levetiracetam en formas de dosificación apropiadas la cantidad de excipientes debe ser menor.

5 De acuerdo con un modo de realización de la presente invención, se sometió a prueba la composición de comprimido farmacéutico de la presente invención para determinar su perfil de disolución en 900 ml de agua a 37 °C usando un procedimiento de pala de la USP y levetiracetam se disuelve más de un 85,0 % en 30 min, preferentemente se disuelve más de un 85,0 % en 15 min.

10 Otro modo de realización de la presente invención es el uso del procedimiento de granulación por vía húmeda para la preparación de composiciones de comprimidos farmacéuticos de levetiracetam, que comprende: cargar levetiracetam y croscarmelosa de sodio en el secador de lecho fluido, preparar la solución de aglutinante disolviendo polivinilpirrolidona K-30 en una mezcla de alcohol etílico y agua purificada (44 %:56 %) durante 10 minutos, pulverizar la solución de aglutinante sobre la mezcla en polvo a fin hacer la granulación, secar el gránulo hasta que se obtenga la pérdida deseada en el valor de secado en el secador de lecho fluido con una temperatura de secado de  $55 \pm 2$  °C, añadir dióxido de silicio coloidal a la mezcla de gránulos y moler a través de un tamiz de tamaño 1,0 mm a velocidad alta, mezclar el gránulo molido durante 15 min, añadir estearato de magnesio, mezclar durante 5 min, comprimir la mezcla de combinación para formar comprimidos y recubrir dichos comprimidos.

15 La presente invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Aunque el ejemplo no pretende limitar el alcance de la presente invención, se debe considerar en vista de la descripción detallada anteriormente. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los procedimientos, sin apartarse del alcance de la invención.

**Ejemplo 1**

La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam que consiste en

- un 88,3 % (p/p) de levetiracetam,
- un 6,0 % (p/p) de croscarmelosa de sodio,
- 25 un 1,78 % (p/p) de polivinilpirrolidona K-30
- un 0,35 % de dióxido de silicio coloidal
- un 0,71 % (p/p) de estearato de magnesio,
- un 2,86 % (p/p) de recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, goma xantana, lecitina, dióxido de titanio y agentes colorantes,
- 30 con respecto al peso total del comprimido.

**Ejemplo 2**

La composición farmacéutica de la presente invención se sometió a prueba para determinar su perfil de disolución (se usa el ejemplo 1, se someten a prueba 12 comprimidos y se registra su valor promedio) en 900 ml de agua a 37 °C usando un procedimiento de pala de la USP que gira a 50 rpm. Los resultados se muestran en la tabla 1.

35 **Tabla 1**

Tiempo (min)	Levetiracetam (%)
5	35
10	63
15	87
20	93
30	100
45	101

**Ejemplo 3**

40 La composición farmacéutica del ejemplo 1 también se somete a prueba de acuerdo con su "compresibilidad de Carr", según se muestra en la tabla 2. Los índices de fluidez habituales son el índice de Carr. El incremento en la densidad aparente de un polvo está relacionado con la cohesividad de un polvo. De modo que la medida de la densidad

aparente de un polvo es esencial para definir las características de flujo. El índice de Carr da la orientación de la fluidez del polvo. Es más deseable un índice de Carr más bajo de excipientes para un flujo de polvo aceptable. A continuación, se muestra la clasificación del índice de Carr y la fluidez del polvo (de acuerdo con la farmacopea europea 7.0);

<u>Índice de Carr</u> (índice de compresibilidad)	(%) <u>carácter de flujo</u>
1-10	Excelente
11-15	Bueno
16-20	Normal
21-25	Pasable
26-31	Malo
32-37	Muy malo
>38	Muy, muy malo

5 **Tabla 2**

<b>Ejemplo</b>	<b>1</b>
<b>Compresibilidad de Carr (%)</b>	9,5

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam que comprende
  - a. de un 4,0 a un 10,0 % (p/p) de croscarmelosa de sodio,
  - b. de un 0,10 a un 5,0 % (p/p) de polivinilpirrolidona,
  - 5 c. de un 0,01 a un 3,0 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal,
  - d. de un 0,10 a un 2,0 % (p/p) de estearato de magnesio,
  - e. de un 1,0 a un 10,0 % (p/p) de recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico) y goma xantana.
2. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción en peso de poli(alcohol vinílico) con respecto a goma xantana es de 100:1 a 1:100 (p/p).
- 10 3. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en la que el recubrimiento está exento de hidroxipropilmetilcelulosa.
4. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición no comprende aglutinantes adicionales que se seleccionan del grupo que comprende polietilenglicoles, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol y sorbitol y sus mezclas.
- 15 5. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad de croscarmelosa de sodio es desde un 5,0 a un 8,0 %, preferentemente desde un 5,50 a un 7,0 % en peso de la composición total.
6. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad de polivinilpirrolidona es desde un 1,0 a un 3,0 % en peso de la composición total.
- 20 7. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es desde un 0,10 a un 1,0 %, más preferentemente desde un 0,10 a un 0,50 % en peso de la composición total.
8. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad de estearato de magnesio es desde un 0,50 a un 1,0 % en peso de la composición total.
- 25 9. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad de levetiracetam es desde un 50,0 a un 95,0 %, preferentemente desde un 60,0 a un 95,0 % en peso de la composición total.
10. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de recubrimiento es desde un 1,50 a un 5,0 %, más preferentemente desde un 2,0 a un 3,0 % en peso de la composición total.
- 30 11. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el recubrimiento comprende adicionalmente lecitina, dióxido de titanio y agentes colorantes.
12. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende
  - 35 a. de un 5,50 a un 7,0 % (p/p) de croscarmelosa de sodio,
  - b. de un 1,0 a un 3,0 % (p/p) de polivinilpirrolidona,
  - c. de un 0,10 a un 0,50 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal,
  - d. de un 0,50 a un 1,0 % (p/p) de estearato de magnesio,
  - e. de un 2,0 a un 3,0 % (p/p) de recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico) y goma xantana,
- 40 con respecto al peso total de la composición.
13. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición se administra por vía oral.
14. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la dureza del comprimido está entre 100 N y 300 N.

15. La composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la friabilidad del comprimido es menos de un 1,0 %, preferentemente es menos de un 0,50 %.

16. Un procedimiento de granulación por vía húmeda para preparar la composición de comprimido farmacéutico de levetiracetam de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las siguientes etapas:

- 5 (a) cargar levetiracetam y croscarmelosa de sodio en un secador de lecho fluido,
- (b) granular la mezcla con solución de granulación que comprende una mezcla de 44,0:56,0 % de alcohol etílico:agua con polivinilpirrolidona en un secador de lecho fluido,
- (c) moler los gránulos y tamizar los gránulos secos,
- (d) mezclar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, y combinarlos,
- 10 (e) comprimir la mezcla de combinación para formar comprimidos,
- (f) recubrir dichos comprimidos.