

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 871 026**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2016** **PCT/EP2016/074600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017** **WO17064192**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2016** **E 16798643 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021** **EP 3362054**

54 Título: **Composiciones de pregabalina**

30 Prioridad:

14.10.2015 EP 15382504

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

28.10.2021

73 Titular/es:

LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona, ES

72 Inventor/es:

RUIZ AMENOS, ANNA;
UBEDA PEREZ, CARMEN y
DIEZ MARTIN, IGNACIO

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 871 026 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

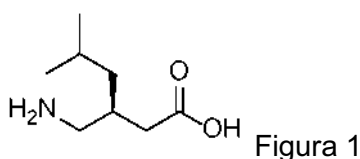
Composiciones de pregabalina

Campo de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, que comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un valor D(50) de 100 µm a 420 µm y/o D(90) de 300 µm a 850 µm, con buen perfil de disolución y buena estabilidad. La invención también abarca un proceso para preparar la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata por compresión directa.

Antecedentes de la invención

La pregabalina, descrita químicamente como ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metil-1-hexanoico y representada en la Figura 1, es un análogo del ácido γ-aminobutírico o (S)-3-isobutilo (GABA). La pregabalina se comercializa como cápsulas duras de liberación inmediata, bajo la marca Lyrica® de Pfizer, para el tratamiento del dolor neuropático, la epilepsia y el trastorno de ansiedad generalizada (GAD).



Se conoce que la pregabalina es químicamente inestable durante la síntesis y/o formulación y/o almacenamiento. Un problema significativo de la pregabalina es la formación de impurezas tóxicas tales como la correspondiente lactama cíclica 4-isobutil-pirrolidin-2-ona formada a partir de la ciclación del γ-aminoácido. En las formulaciones, muchos excipientes tienden a reaccionar con la pregabalina para formar la lactama correspondiente si hay agua y/o disolventes orgánicos presentes en el proceso de formulación de fabricación. Además, las impurezas y/o residuos comunes presentes en los excipientes pueden interactuar con la pregabalina lo que produce más impurezas.

El documento WO2002/078747 describe una composición en forma de un comprimido que comprende conjugados de pregabalina-lactosa sintetizados previamente, lactosa, almidón de maíz y estearato de magnesio preparados mediante métodos de granulación en húmedo. De acuerdo con Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, vol. 28, 2002, páginas 917-924, estos conjugados de pregabalina se consideran, de hecho, productos de degradación. Por lo tanto, es conveniente proporcionar composiciones farmacéuticas que tengan un bajo porcentaje de productos de degradación que no comprendan excipientes formadores de conjugados de pregabalina.

El documento EP1077691 se refiere a comprimidos, polvos y gránulos que comprenden gabapentina y/o pregabalina que contienen un humectante como estabilizador. Particularmente, el documento EP1077691 también describe composiciones en polvo y gránulos preparadas mediante granulación en húmedo que comprenden pregabalina, un humectante tal como polietilenglicol o butilenglicol e hidroxipropilcelulosa como agente auxiliar. Los polvos y gránulos que contienen estos humectantes mostraron un contenido más bajo de la impureza de lactama en comparación con los polvos y gránulos que comprenden pregabalina y el derivado de celulosa en condiciones de almacenamiento a 60 °C después de 4 semanas.

El documento EP1077692 describe composiciones que comprenden pregabalina, un α-aminoácido y un agente auxiliar. El α-aminoácido se usa como estabilizador en la composición ya que evita la ciclación de la pregabalina durante el proceso de granulación en húmedo y/o en seco y el almacenamiento. Específicamente, se describen polvos compactados que comprenden pregabalina y L-leucina (α-aminoácido), que muestran una reducción en el contenido de la impureza de lactama en comparación con muestras que contienen estearato de magnesio o talco en lugar del α-aminoácido. De acuerdo con el documento EP1077692, el α-aminoácido se considera esencial para la fabricación de composiciones de pregabalina que tienen un bajo contenido de impureza de lactama. También se describe que el α-aminoácido tiene un mejor efecto lubricante que el estearato de magnesio.

La pregabalina tiene propiedades de compresión muy deficientes, lo que dificulta la fabricación de composiciones farmacéuticas mediante un proceso de compresión directa como se indica en los documentos EP1077691 y EP1077692. Por tanto, la granulación fue el método de elección para proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden pregabalina y un estabilizador tal como un humectante o un α-aminoácido con el propósito de fabricar composiciones farmacéuticas que comprenden pregabalina con un bajo contenido de impureza de lactama. El documento WO2008/128775 describe composiciones que comprenden pregabalina esencialmente libre de sacáridos y no comprenden más aminoácidos, aparte de la pregabalina. De acuerdo con el documento WO2008/128775, los sacáridos, tales como la celulosa microcristalina, pueden conducir a la formación de conjugados de pregabalina no deseados. Además, particularmente, el documento WO2008/128775 describe comprimidos que comprenden pregabalina con un tamaño de partícula de D(50) de 5 µm, fosfato de hidrógeno cálcico (como relleno), kolidon (como desintegrante), talco y estearato de magnesio (como lubricantes) preparados por compresión directa (ver el

ejemplo 3b). Sin embargo, no se describen datos de estabilidad de la composición ni datos relacionados con el perfil de disolución de estos comprimidos. El documento WO2008/128775 también cita que se puede usar pregabalina que tiene diferentes intervalos de distribución de tamaño de partículas para preparar composiciones de pregabalina tales como comprimidos, cápsulas o polvos. Los intervalos de tamaño de partícula descritos varían desde un D(50) menos de 250 μm , preferentemente de 10 a 150 μm , otro intervalo tiene un D(50) de 0,01 a 50 μm , preferentemente de 2 a 5 μm ; un intervalo adicional que tiene un D(50) por encima de 5 μm ; y una D(50) de más de 250 μm a 1,3 mm.

Es particularmente conveniente proporcionar una composición adecuada para liberación inmediata que sea estable en la medida en que tenga una cantidad muy baja de impurezas y/o productos de degradación, particularmente de la lactama tóxica después de las condiciones de almacenamiento y que tenga un buen perfil de disolución y biodisponibilidad. Además, el objetivo de la presente invención es proporcionar una composición que tenga buenas propiedades químicas y mecánicas tales como buena uniformidad, friabilidad, dureza (resistente al aplastamiento) y tiempo de desintegración.

Breve descripción de la invención

Dentro del contexto de esta solicitud de patente, la expresión "pregabalina" comprende el isómero-S, el isómero-R y/o una mezcla de isómeros R/S. En una modalidad preferida, "pregabalina" consiste en (S)-pregabalina.

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente una composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, que comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un D(50) de 100 μm a 420 μm y/o D(90) de 300 μm a 850 μm , con buen perfil de disolución y buena estabilidad.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos para liberación inmediata, que comprende partículas de pregabalina caracterizadas por tener una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 μm a 420 μm y/o un D(90) de 300 μm a 850 μm , ambos medidos en volumen, al menos un relleno y al menos un lubricante, en donde la composición farmacéutica sólida se prepara por compresión directa y en donde el relleno es un derivado de celulosa. Preferentemente, el lubricante no es un α -aminoácido.

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto por compresión directa.

Definiciones

El término "distribución del tamaño de partícula" (PSD) como se usa en la presente descripción se refiere a los porcentajes relativos en volumen de cada una de las fracciones de tamaño diferente de una materia particulada. Las distribuciones de tamaño de partículas de la presente solicitud se pueden medir mediante el uso de un equipo de difracción de luz láser, como Malvern Mastersizer® 2000. El tamaño de las partículas se determina por medición de la distribución angular de la luz láser dispersada por una suspensión homogénea de partículas. La distribución de tamaño se determina a partir de los datos de dispersión de la luz mediante el uso de la teoría de la dispersión de la luz desarrollada por Gustav Mie. Otros tipos de equipos también son adecuados para determinar la distribución del tamaño de partículas. Los resultados de la difracción de luz láser se pueden expresar mediante valores de tamaño de partícula medianos D(90) y/o D(50), que se basan en una distribución de volumen. El D(50) es el tamaño en micras que divide la distribución con la mitad por encima y la mitad por debajo de este diámetro. El término "Dx", como se usa en la presente descripción, significa que el x % de las partículas en una composición (basado en el volumen) tienen un diámetro igual o inferior a un valor D especificado. Por tanto, un D(90) de 300 μm significa que el 90 % en volumen de las partículas tienen un diámetro igual o inferior a 300 μm . Además mediante el uso del valor D(90) como referencia de medición para determinar el tamaño de partícula, también se usa D(50) para tal propósito. Asimismo, un D(50) de 150 μm significa que el 50 % en volumen de las partículas tienen un diámetro igual o inferior a 150 μm .

El término "uniformidad de dosificación", como se usa en la presente descripción, se refiere al grado de uniformidad en la cantidad de sustancia activa entre las unidades de dosificación; que define las unidades de dosificación como formas de dosificación que contienen una dosis única o una parte de una dosis del principio activo en cada unidad de dosificación. La uniformidad de dosificación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención puede demostrarse por medio de la realización de la prueba de uniformidad de contenido, como se establece en la Farmacopea Europea 8.5 (2.9.40, monografía). Como se define en la presente descripción, los requisitos para la uniformidad de dosificación se cumplen si el valor de aceptación (AV) de las unidades de dosificación es menor o igual a 15. El valor de aceptación (AV) es una cifra que caracteriza la uniformidad de dosificación. El valor de aceptación se calcula de acuerdo con la Farmacopea Europea 8.5 (2.9.40, monografía).

El término "fluidez", como se usa en la presente descripción, se refiere a la capacidad de los sólidos divididos (por ejemplo, polvos y gránulos) para fluir verticalmente en condiciones definidas. Como se indica en la Farmacopea

Europea 8.5 (2.9.16, monografía), la fluidez se determina por medición del tiempo necesario para que una muestra de prueba fluya fuera de un embudo, que puede tener un ángulo y/o diámetro de orificio diferente de acuerdo con las propiedades de flujo material a ensayar. Los diámetros de orificio típicos del embudo son 10 mm, 15 mm y 25 mm. La fluidez se expresa en segundos y décimas de segundo, referida a 100 g de muestra.

5 El término "friabilidad" se refiere a un índice que proporciona una medida de la capacidad de un comprimido para resistir tanto los golpes como la abrasión sin desmoronarse cuando se manipula durante la fabricación, el envasado, el envío y el uso por parte del consumidor. La friabilidad de los comprimidos se realiza de acuerdo con el equipo y método descritos en la Farmacopea Europea 8.5 (2.9.7, monografía).

10 El término "sacárido" debe entenderse comúnmente como un azúcar con una estructura de hidroxialdehído o hidroxiketona. El término "sacárido" comprende en general monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. El término "monosacárido" comprende las pentosas arabinosa, ribosa, xilosa y las hexosas glucosa, manosa, galactosa y fructosa. El término "disacárido" comprende sacarosa, trehalosa, lactosa y maltosa. El término "polisacárido" comprende almidón, glucógeno y celulosa y éteres de celulosa tales como, por ejemplo, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa.

15 El término "relleno" como se usa en la presente descripción se define como un agente capaz de aumentar el volumen de una composición farmacéutica sólida y puede hacer que una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición sea más fácil de manipular por un paciente y/o un cuidador. El término "lubricante", como se usa en la presente descripción, se define como un agente capaz de disminuir la adhesión de un polvo a los punzones y la fricción entre las partículas.

Descripción detallada de la invención

25 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente una composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, que comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un D(50) de 100 μm a 420 μm y/o un D(90) de 300 μm a 850 μm , ambos medidos en volumen, al menos un relleno y al menos un lubricante, en donde los comprimidos se preparan por compresión directa, y donde el relleno es un derivado de celulosa.

30 El valor D(50) está preferentemente en el intervalo de 120 a 400 μm . El valor D(90) está preferentemente en el intervalo de 320 a 800 μm .

35 En una modalidad, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un D(50) de 100 a 420 μm .

En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un D(90) de 300 μm a 850 μm .

40 En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un D(50) de 100 a 420 μm y un D(90) de 300 μm a 850 μm .

45 En una modalidad, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un D(50) de 120 a 400 μm .

En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un D(90) de 320 μm a 800 μm .

50 En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un D(50) de 120 a 400 μm y un D(90) de 320 μm a 800 μm .

55 En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un D(50) de 100 a 420 μm y un D(90) de 320 μm a 800 μm .

60 En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, comprende partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula específica con un D(50) de 120 a 400 μm y un D(90) de 300 μm a 850 μm .

La composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata de la presente invención tiene una buena dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y una buena uniformidad del contenido así como también un buen perfil de disolución y un bajo contenido de impurezas y sustancias relacionadas.

65 Las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos de liberación inmediata del primer aspecto no

requieren el uso de estabilizadores descritos en la técnica para la estabilización. La reducción del número de excipientes usados puede reducir las etapas y los costos del proceso de formulación de fabricación. Además, las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos de liberación inmediata del primer aspecto preparadas por compresión directa proporcionan composiciones que tienen buenos perfiles de disolución y una baja concentración de impurezas y sustancias relacionadas, en comparación con los métodos de granulación.

De acuerdo con el primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, que comprende:

- i. partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 µm a 420 µm,
- ii. al menos un relleno, y
- iii. al menos un lubricante;

en donde los comprimidos se preparan por compresión directa y en donde el relleno es un derivado de celulosa.

De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona una composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata, que comprende:

- i. partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 120 µm a 400 µm,
- ii. al menos un relleno, y
- iii. al menos un lubricante;

en donde los comprimidos se preparan por compresión directa y en donde el relleno es un derivado de celulosa.

En una modalidad, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto se refiere a comprimidos de liberación inmediata que comprenden:

- i. partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 µm a 420 µm y/o un D(90) de 300 µm a 850 µm,
- ii. al menos un relleno, y
- iii. al menos un lubricante;

en donde los comprimidos se preparan por compresión directa y en donde el relleno es un derivado de celulosa.

En una modalidad, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto se refiere a comprimidos de liberación inmediata que comprenden:

- i. partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 120 µm a 400 µm y/o un D(90) de 320 µm a 800 µm,
- ii. al menos un relleno, y
- iii. al menos un lubricante;

en donde los comprimidos se preparan por compresión directa y en donde el relleno es un derivado de celulosa.

Los rellenos (ii) son derivados de celulosa, tales como polvo de celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa.

Preferentemente, el relleno es un derivado de celulosa seleccionado de metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos; con mayor preferencia, el relleno es celulosa microcristalina, ya que se reduce el contenido de impurezas y sustancias relacionadas y se mejora el perfil de disolución y la compactabilidad de la composición. Preferentemente, el comprimido del primer aspecto no contiene lactosa ni fosfato alcalinotérrico.

Preferentemente, el relleno (ii) se puede caracterizar por tener una distribución de tamaño de partícula de D(50) por debajo de 200 µm. Con mayor preferencia, el relleno (ii) puede caracterizarse por tener una distribución de tamaño de partícula de D(50) por debajo de 150 µm. El relleno (ii) del primer aspecto puede estar presente en una cantidad de 45 % a 80 % en peso con relación al peso total de la composición. Preferentemente, el relleno puede estar presente en una cantidad de 45 % a 70 % en peso con relación al peso total de la composición, ya que mejora la compactabilidad de la composición.

En una modalidad, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto se refiere a comprimidos de liberación inmediata que comprenden:

- i. partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 µm a 420 µm y/o un D(90) de 300 µm a 850 µm,
- ii. al menos un relleno, en donde el relleno es un derivado de celulosa

iii. al menos un lubricante;

en donde los comprimidos se preparan por compresión directa, preferentemente el comprimido no contiene lactosa.

5 En una modalidad, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto se refiere a comprimidos de liberación inmediata que comprenden:

- i. partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 µm a 420 µm y/o un D(90) de 300 µm a 850 µm,
- 10 ii. al menos un relleno, en donde el relleno es un derivado de celulosa que se selecciona de metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos.
- iii. al menos un lubricante;

15 en donde los comprimidos se preparan por compresión directa, preferentemente el comprimido no contiene lactosa.

En una modalidad, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto se refiere a comprimidos de liberación inmediata que comprenden:

- 20 i. partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 µm a 420 µm y/o un D(90) de 300 µm a 850 µm,
- ii. al menos un relleno, en donde el relleno es un derivado de celulosa caracterizado por tener una distribución de tamaño de partícula de D(50) por debajo de 200 µm.
- 25 iii. al menos un lubricante;

en donde los comprimidos se preparan por compresión directa, preferentemente el comprimido no contiene lactosa.

En una modalidad, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto se refiere a comprimidos de liberación inmediata que comprenden:

- 30 i. partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 µm a 420 µm y/o un D(90) de 300 µm a 850 µm,
- ii. al menos un relleno, en donde el relleno es un derivado de celulosa y está presente en una cantidad de 45 % a 80 %, preferentemente del 45 al 70 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 35 iii. al menos un lubricante;

en donde los comprimidos se preparan por compresión directa, preferentemente el comprimido no contiene lactosa.

40 Los lubricantes adecuados (iii) del primer aspecto son lubricantes de estearato alcalino tales como estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de zinc, estearilfumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de sacarosa, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de sodio, talco y mezclas de los mismos. Preferentemente, el lubricante es estearato alcalino que se selecciona de estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de zinc, preferentemente el lubricante es estearato de magnesio. Preferentemente, el lubricante no es un α-aminoácido. El lubricante puede estar presente en una cantidad del 0,1 % al 5 % en peso con relación al peso total de la composición. Preferentemente, los lubricantes están presentes en una cantidad del 0,1 % al 2 % del peso total de la composición.

50 Las partículas de pregabalina adecuadas (i) del primer aspecto están en forma sólida cristalina. Preferentemente, la forma sólida cristalina de las partículas de pregabalina (i) corresponde a la forma sólida cristalina I como se describe en el documento US2006/270871, caracterizada por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) con los siguientes valores de grados dos theta característicos en 9,5, 16,62, 18,18, 18,32, 19,06, 19,74, 22,14 y 35,62 6 0,2.

55 Ventajosamente, se prepararon comprimidos preparados por compresión directa con una alta carga del principio activo, pregabalina, lo que permitió la fabricación de comprimidos más fáciles de tragar. Las partículas de pregabalina adecuadas (i) del primer aspecto pueden estar presentes en una cantidad de 15 % a 50 % en peso con relación al peso total de los comprimidos. Preferentemente, las partículas de pregabalina (i) del primer aspecto pueden estar presentes en una cantidad de 25 % a 45 % en peso con relación al peso total de los comprimidos.

60 En una modalidad, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto se refiere a comprimidos de liberación inmediata que comprenden:

- i. partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 µm a 420 µm y/o un D(90) de 300 µm a 850 µm,
- 65 ii. al menos un relleno, en donde el relleno es un derivado de celulosa y está presente en una cantidad de 45 % a 80 %, preferentemente de 45 a 70 % en peso con relación al peso total de la composición,

iii. al menos un lubricante; en donde el lubricante es un estearato alcalino seleccionado entre estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de zinc, con mayor preferencia estearato de magnesio;

5 en donde los comprimidos se preparan por compresión directa. Preferentemente, el comprimido no contiene lactosa y no contiene α -aminoácido.

En una modalidad particular, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto se refiere a comprimidos de liberación inmediata que comprenden:

- 10 i. de 15 % a 50 % en peso de partículas de pregabalina caracterizadas por tener una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 μ m a 420 μ m y/o un D(90) de 300 μ m a 850 μ m,
ii. de 45 % a 80 % en peso de al menos un relleno, y
iii. de 0,1 % a 5 % en peso de al menos un lubricante,

15 en donde el porcentaje en peso es con relación al peso total de la composición y en donde los comprimidos de liberación inmediata se preparan por compresión directa, y en donde el relleno es un derivado de celulosa.

Preferentemente, el comprimido no contiene lactosa y no contiene α -aminoácido.

20 En una modalidad particular, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto se refiere a comprimidos de liberación inmediata que comprenden:

- 25 i. de 25 % a 45 % en peso de partículas de pregabalina caracterizadas por tener una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 μ m a 420 μ m y/o un D(90) de 300 μ m a 850 μ m,
ii. de 45 % a 70 % en peso de al menos un relleno, y
iii. de 0,1 % a 5 % en peso de al menos un lubricante,

30 en donde el porcentaje en peso es con relación al peso total de la composición y en donde los comprimidos de liberación inmediata se preparan por compresión directa, y en donde el relleno es un derivado de celulosa.

Preferentemente, el comprimido no contiene lactosa y no contiene α -aminoácido.

En una modalidad más particular, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el primer aspecto se refiere a comprimidos de liberación inmediata, que comprenden:

- 35 i. de 25 % a 45 % en peso de partículas de pregabalina caracterizadas por tener una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 μ m a 420 μ m y/o D(90) de 300 μ m a 850 μ m,
ii. de 45 % a 70 % en peso de al menos un relleno, y
40 iii. de 0,1 % a 2 % en peso de al menos un lubricante,

en donde el porcentaje en peso es con relación al peso total de la composición y en donde los comprimidos de liberación inmediata se preparan por compresión directa y en donde el relleno es un derivado de celulosa y en donde el lubricante no es un α -aminoácido.

45 Preferentemente, el comprimido no contiene lactosa y no contiene α -aminoácido.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos de liberación inmediata preparadas por compresión directa que comprenden partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) inferior a 100 μ m y/o un D(90) inferior a 300 μ m proporcionaron comprimidos con problemas de adherencia, lo que llevó a que la composición se adhiriera a los punzones durante el proceso de compresión y da como resultado comprimidos que tienen muy poca uniformidad. Además, las partículas de pregabalina que tenían una distribución de tamaño de partícula con un D(50) inferior a 100 μ m y/o un D(90) inferior a 300 μ m también mostraron problemas de adherencia, mala uniformidad y muy baja fluidez. Estos resultados son sorprendentes porque cuando se usan procesos de compresión directa generalmente los ingredientes activos empleados tienen una distribución de tamaño de partícula con un D(90) por debajo de 70 μ m y/o un D(50) por debajo de 35 con el fin de prevenir y evitar problemas de segregación y uniformidad de contenido cuando se mezcla con excipientes. Sorprendentemente, los inventores también han descubierto que las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos de liberación inmediata preparadas por compresión directa que comprenden partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 a 420 μ m y/o un D(90) de 300 a 850 μ m, proporcionan comprimidos con buena uniformidad para todas las formas de dosificación, buena friabilidad y buena dureza. Además, estas composiciones farmacéuticas sólidas muestran buenos perfiles de disolución y una baja concentración de impurezas y sustancias relacionadas.

65 Además, las composiciones preparadas por compresión directa en forma de comprimidos de liberación inmediata que comprenden partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) superior a 420 y/o un D(90) superior a 850 μ m proporcionaron comprimidos con problemas de uniformidad de contenido.

Las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos de liberación inmediata de acuerdo con el primer aspecto son adecuadas para preparar diversas formas de dosificación, incluyendo 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg y 300 mg, lo que proporciona un buen contenido de uniformidad para todas las dosis.

Las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos de liberación inmediata de acuerdo con el primer aspecto muestran una friabilidad mejorada, con menos del 1 %. Preferentemente, la composición farmacéutica sólida del primer aspecto tiene una friabilidad inferior al 0,3 %. Con mayor preferencia, la composición farmacéutica sólida del primer aspecto tiene una friabilidad inferior al 0,1 %.

Las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos de liberación inmediata del primer aspecto muestran un perfil de disolución mejorado y también una estabilidad de almacenamiento excelente con una cantidad baja de impurezas y sustancias relacionadas durante un período de almacenamiento de 3 meses. Las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos de liberación inmediata del primer aspecto muestran además un perfil de disolución mejorado y también una excelente estabilidad al almacenamiento a largo plazo con una baja cantidad de impurezas y sustancias relacionadas durante un período de almacenamiento de 3 a 12 meses (ver los Ejemplos 6 - 10). Preferentemente, la composición farmacéutica sólida de la presente invención contiene menos del 0,15 % en peso de la impureza de lactama, con mayor preferencia menos del 0,10 % en peso de la impureza de lactama, con mayor preferencia menos del 0,05 % de la impureza de lactama. Además, las composiciones farmacéuticas sólidas del primer aspecto contienen menos del 0,20 % en peso del total de productos de degradación, basado en el peso total de la composición, preferentemente menos del 0,15 % en peso del total de productos de degradación, basado en el peso total de la composición, con mayor preferencia menos del 0,10 % en peso de los productos de degradación totales, basado en el peso total de la composición.

Los comprimidos de acuerdo con el primer aspecto se pueden recubrir con un polímero funcional que actúa como agente filmógeno. El polímero funcional puede ser cualquier polímero adecuado para recubrimiento de película.

El segundo aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata de acuerdo con el primer aspecto por compresión directa, que comprende al menos las siguientes etapas:

- a) Proporcionar partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 a 420 μm y/o un D(90) de 300 μm a 850 μm y al menos un relleno, en donde el relleno es un derivado de celulosa;
- b) Mezclar los ingredientes de la etapa a) en un mezclador adecuado para lograr una mezcla homogénea;
- c) Mezclar la mezcla de la etapa b) con al menos un lubricante, hasta obtener un polvo homogéneo;
- d) Comprimir la mezcla de polvo de la etapa c) en comprimidos;
- e) Opcionalmente, recubrir los comprimidos de la etapa d), con un polímero funcional que actúa como agente filmógeno.

Un polímero funcional puede ser cualquier polímero adecuado para recubrimiento de película.

Preferentemente, las partículas de pregabalina de la etapa a) tienen un D(50) de 120 a 400 μm y/o un D(90) de 320 μm a 800 μm .

Todos los ingredientes tales como pregabalina, el relleno y el lubricante que se comprimen de acuerdo con el segundo aspecto pueden tamizarse adecuadamente a través de tamices apropiados para reducir o evitar la formación de aglomerados antes de las etapas de mezcla a) y/o b). Los ingredientes se pueden tamizar mediante el uso de una malla adecuada, que tenga un tamaño de malla de 2,5 mm a 0,20 mm.

Ventajosamente, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata obtenida de acuerdo con el segundo aspecto muestra un contenido muy bajo de impurezas totales y sustancias relacionadas así como un bajo contenido de la impureza de lactama tóxica.

Ventajosamente, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata obtenida de acuerdo con el segundo aspecto presenta un contenido muy bajo de productos de degradación total de preferentemente menos del 0,10 % en peso, basado en el contenido total de la composición y un contenido bajo de la impureza de lactama tóxica de preferentemente menos del 0,10 % en peso, basado en el contenido total de la composición después de 3 y 6 meses de almacenamiento a una temperatura de 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR) (ver los Ejemplos 6, 7, y 9). Además, la composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata obtenida de acuerdo con el segundo aspecto muestra un contenido muy bajo de productos de degradación totales preferentemente menos del 0,10 % en peso, basado en el contenido total de la composición y un contenido bajo de la impureza de lactama tóxica preferentemente menos del 0,10 % en peso, basado en el contenido total de la composición después de 3, 6, 9 y 12 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR) (ver los Ejemplos 8 y 10).

Los inventores han descubierto que se genera un mayor contenido de impurezas cuando las composiciones

farmacéuticas sólidas se preparan mediante un proceso de granulación, particularmente granulación en húmedo en comparación con el proceso de compresión directa.

EXPERIMENTOS

Métodos generales

Distribución del tamaño de partículas (PSD)

- La determinación del tamaño de partícula por difracción de luz láser se realiza mediante el uso de un analizador de partículas Malvern Mastersizer 2000.

Parámetros del método:

- Unidad de manipulación de muestras: Hydro 2000SM(A)
 Partícula RI: 1,520
 Nombre del dispersante: Heptano + 0,2 % Span 20
 Dispersante RI: 1,390
 Partícula RI: 1,520
 Modelo de análisis: Propósito general
 Intervalo de resultado: 0,02 μm a 2000 μm
 Límites de oscurecimiento: 10 - 20 %
 Reactivos: Heptano. Dilución de 0,2 % de Span 20 en heptano

Preparación de muestras

Transferir aproximadamente 100 mg de muestra a un pequeño mortero, añadir aproximadamente 1 mL de heptano + 0,2 % Span 20 y humedecerlo con la ayuda de una espátula.

Ejecución

- Enjuagar el accesorio Hydro 2000SM con heptano al menos 2 veces. Realizar una alineación automática y una vez que la alineación visualizada sea estable, obtener una lectura en blanco con heptano y corregir. Colocar una cantidad adecuada de muestra, con la ayuda de una pipeta, para obtener un buen oscurecimiento (entre 10 - 20%). Tan pronto como se alcance el oscurecimiento deseado, realizar la medición de la muestra, analizar los datos y visualizar el resultado.

Ejemplos

- Ejemplo 1. Composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata que contienen (S)-pregabalina que tiene un D(50): 137 μm y un D(90): 351 μm

Componente	Función	Cantidad (mg por comprimido)				Porcentaje (% p/p)
(S)-Pregabalina	Ingrediente activo	25,00	75,00	150,00	300,00	39,68
Celulosa microcristalina	Relleno	37,37	112,11	224,22	448,44	59,32
Estearato de magnesio	Lubricante	0,63	1,89	3,78	7,56	1,00
Peso total por comprimido		63,00	189,00	378,00	756,00	100,00

Ejemplo 2. Composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos de liberación inmediata que contienen (S)-pregabalina con un D(50): 261 μm y un D(90): 471 μm .

Componente	Función	Cantidad (mg por comprimido)				Porcentaje (% p/p)
(S)-Pregabalina	Ingrediente activo	25,00	75,00	150,00	300,00	39,68
Celulosa microcristalina	Relleno	37,37	112,11	224,22	448,44	59,32
Estearato de magnesio	Lubricante	0,63	1,89	3,78	7,56	1,00
Peso total por comprimido		63,00	189,00	378,00	756,00	100,00

El proceso de fabricación general por compresión directa es el siguiente:

- a) Las partículas de (S)-pregabalina y la celulosa microcristalina se pesan y se tamizan a través de una malla

adecuada.

b) Tanto la pregabalina como la celulosa microcristalina se mezclan en un mezclador adecuado para lograr una mezcla homogénea.

c) Después de pesar y tamizar el estearato de magnesio a través de una malla adecuada, se incorpora a la mezcla homogénea obtenida en el etapa b). Dicha mezcla se mezcla hasta obtener una mezcla homogénea.

d) Comprimir la mezcla de polvo obtenida en la etapa c) en una máquina de fabricación de comprimidos equipada con los punzones adecuados.

Ejemplo 3. Comprimido de liberación inmediata que contiene 300 mg de (S)-pregabalina que tiene una PSD con un D(90) de 351 μ m

Se mezclaron partículas de (S)-pregabalina (dosis de 300 mg) que tenían una PSD con un D(90) de 351 μ m y D(50) 137 μ m con celulosa microcristalina Avicel® PH-102 (448,44 mg) durante 30 minutos en una mezclador de difusión. A continuación, se añadió estearato de magnesio (7,56 mg) a la mezcla que se mezcló adicionalmente durante 5 minutos. La mezcla obtenida se comprimió en una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria con punzones de 20 mm x 8 mm. Los resultados del comprimido de liberación inmediata preparado se muestran a continuación.

PARÁMETRO	RESULTADO
Tiempo de desintegración (min)	0,3
Friabilidad (%)	< 0,1
Dureza (N)	123
Ensayo (%)	100,1
Uniformidad de las unidades de dosificación	AV = 3,3
Compuesto de lactama (%)	< 0,1
Cualquier producto de degradación no especificado (%)	$\leq$ 0,1
Productos de degradación totales (%)	< 0,1

En los presentes ejemplos, el porcentaje de friabilidad es el porcentaje de pérdida de peso después de la prueba de friabilidad de acuerdo con el equipo y método descritos en la Farm. Eur. 2.9.7. El porcentaje de ensayo es el porcentaje de pregabalina en peso presente en la forma de dosificación de comprimido determinado por HPLC. Todos los demás porcentajes son en peso.

Ejemplo 4. Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1. Comprimido de liberación inmediata con (S)-pregabalina que tiene una PSD con un D(90) de 794 μ m.

Se mezclaron partículas de (S)-pregabalina que tenían una PSD con un D(90) de 794 μ m (300 mg) y D(50) 382 μ m con celulosa microcristalina Avicel® PH-102 (448,44 mg) durante 30 minutos en un mezclador de difusión. A continuación, se añadió estearato de magnesio (7,56 mg) a la mezcla que se mezcló adicionalmente durante 5 minutos. La mezcla obtenida se comprimió en una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria con punzones de 20 mm x 8 mm. Los resultados del comprimido de liberación inmediata preparado se muestran a continuación.

PARÁMETRO	RESULTADO
Tiempo de desintegración (min)	0,2
Friabilidad (%)	0,1
Dureza (N)	149
Ensayo (%)	99,7
Uniformidad de las unidades de dosificación	AV = 1,2
Compuesto de lactama (%)	< 0,1
Cualquier producto de degradación no especificado (%)	$\leq$ 0,1
Productos de degradación totales (%)	< 0,1

Ejemplo 5. Perfil de disolución

- 5 Datos del perfil de disolución para comprimidos de (S)-pregabalina de la presente invención y las cápsulas comerciales Lyrica®. Condiciones: 900 ml de HCl 0,1 M, paleta de 50 rpm.

10		Cápsulas de LYRICA®		Composición del comprimido del Ejemplo 3		Composición del comprimido del Ejemplo 4	
	Dosis (mg)	300		300		300	
15	Tiempo (s)	% De liberación de fármaco	RSD	% De liberación de fármaco	RSD	% De liberación de fármaco	RSD
	0	0	0	0	0	0	0
	10	89	7,3	97	3,2	102	1,7
20	15	94	5,5	99	2,8	103	1,6
	20	96	4,5	100	2,5	104	1,2
	30	99	2,7	101	2,2	104	1,3
25	RSD: Desviación estándar relativa						

Ejemplo 6. Experimentos de estabilidad

- 30 A continuación, se muestran los datos de estabilidad de los comprimidos de pregabalina de 300 mg preparados como el Ejemplo 2, envasados en un blíster de Aluminio-Aluminio, en condiciones de estabilidad a 40 °C/75 % de HR después de un período de 1 mes, 2 meses y 3 meses.

35	PARÁMETRO	RESULTADOS		
		1 mes	2 meses	3 meses
	Tiempo de desintegración (min)	0,2	0,2	0,2
40	Dureza (N)	118	120	117
	Ensayo (%)	99,1	100,8	99,1
45	Compuesto de lactama (%)	< 0,1	< 0,1	0,1
	Cualquier producto de degradación no especificado (%)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
50	Productos de degradación totales (%)	< 0,1	< 0,1	0,1

Ejemplo 7. Experimentos de estabilidad

- 55 Los datos de estabilidad de los comprimidos de pregabalina de 300 mg preparados como el Ejemplo 4, envasados en un blíster de Aluminio-Aluminio, en condiciones de estabilidad a 40 °C/75 % de HR se muestran a continuación.

PARÁMETRO	RESULTADOS		
	0 mes	3 meses	6 meses
Tiempo de desintegración (min)	0,2	0,2	0,2
Dureza (N)	149	136	135
Ensayo (%)	99,7	101,2	101,6
Compuesto de lactama (%)	< 0,1	0,1	0,1
Cualquier producto de degradación no especificado (%)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
Productos de degradación totales (%)	< 0,1	0,1	0,1

Ejemplo 8. Experimentos de estabilidad

Los datos de estabilidad de los comprimidos de pregabalina de 300 mg preparados como el Ejemplo 4, envasados en un blíster de Aluminio-Aluminio, en condiciones de estabilidad a 25 °C/60 % de HR se muestran a continuación.

PARÁMETRO	RESULTADOS				
	0 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Tiempo de desintegración (min)	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2
Dureza (N)	149	149	146	143	141
Ensayo (%)	99,7	101,3	102,1	101,3	102,2
Compuesto de lactama (%)	< 0,1	< 0,1	0,1	0,1	0,1
Cualquier producto de degradación no especificado (%)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
Productos de degradación totales (%)	< 0,1	< 0,1	0,1	0,1	0,1

Ejemplo 9. Experimentos de estabilidad

Los datos de estabilidad de los comprimidos de pregabalina de 25 mg preparados como el Ejemplo 2, envasados en un blíster de Aluminio-Aluminio, en condiciones de estabilidad a 40 °C/75 % de HR se muestran a continuación.

PARÁMETRO	RESULTADOS		
	0 mes	3 meses	6 meses
Tiempo de desintegración (min)	0,1	0,1	0,1
Dureza (N)	45	42	43
Ensayo (%)	98,0	99,8	100,7
Compuesto de lactama (%)	< 0,1	0,1	0,1
Cualquier producto de degradación no especificado (%)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
Productos de degradación totales (%)	< 0,1	0,1	0,1

Ejemplo 10. Experimentos de estabilidad

- 5 Los datos de estabilidad de los comprimidos de pregabalina de 25 mg preparados como el Ejemplo 2, envasados en un blíster de Aluminio-Aluminio, en condiciones de estabilidad a 25 °C/60 % de HR se muestran a continuación.

10	PARÁMETRO	RESULTADOS				
		0 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
	Tiempo de desintegración (min)	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2
	Dureza (N)	45	44	43	42	39
15	Ensayo (%)	98,0	100,3	99,1	101,3	99,8
	Compuesto de lactama (%)	< 0,1	< 0,1	0,1	0,1	0,1
20	Cualquier producto de degradación no especificado (%)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Productos de degradación totales (%)	< 0,1	< 0,1	0,1	0,1	0,1

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida en forma de comprimido de liberación inmediata, que comprende:
 - i. partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 μm a 420 μm , y/o partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(90) de 300 μm a 850 μm , ambos medidos en volumen,
 - ii. al menos un relleno, y
 - iii. al menos un lubricante,
 en donde el comprimido de liberación inmediata se prepara por compresión directa, y en donde el relleno (ii) es un derivado de celulosa.
2. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas de pregabalina (i) se caracterizan porque tienen una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 120 μm a 400 μm .
3. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de pregabalina (i) se caracterizan porque tienen una distribución de tamaño de partícula con D(90) de 320 μm a 800 μm .
4. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el derivado de celulosa se caracteriza porque tiene una distribución de tamaño de partículas de D(50) por debajo de 200 μm .
5. Composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el derivado de celulosa se selecciona de metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos, preferentemente el derivado de celulosa es celulosa microcristalina.
6. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el lubricante (iii) es un estearato alcalino.
7. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el estearato alcalino se selecciona de estearato de magnesio, estearato de calcio y mezclas de los mismos, preferentemente el estearato alcalino es estearato de magnesio.
8. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el relleno (ii) está presente en una cantidad de 45 % a 80 % en peso, basado en el peso total de la composición, preferentemente en una cantidad de 45 % a 70 %, basado en el peso total de la composición.
9. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de pregabalina (i) están presentes en una cantidad de 15 % a 50 % en peso, basado en el peso total de la composición, preferentemente de 25 % a 45 % en peso, basado en el peso total de la composición.
10. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
 - i. de 15 % a 50 % en peso de partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 μm a 420 μm , y/o partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(90) de 300 μm a 850 μm , ambos medidos en volumen,
 - ii. de 45 % a 80 % en peso de al menos un relleno y
 - iii. de 0,1 % a 5 % en peso de al menos un lubricante,
 en donde el porcentaje en peso es con relación al peso total de la composición y en donde el comprimido de liberación inmediata se prepara por compresión directa, y en donde el relleno (ii) es un derivado de celulosa.
11. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
 - i. de 25 % a 45 % en peso de partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 μm a 420 μm , y/o partículas de pregabalina con una distribución de tamaño de partícula con un D(90) de 300 μm a 850 μm , ambos medidos en volumen,
 - ii. de 45 % a 70 % en peso de al menos un relleno y
 - iii. de 0,1 % a 5 % en peso de al menos un lubricante,
 en donde el porcentaje en peso es con relación al peso total de la composición y en donde el comprimido de liberación inmediata se prepara por compresión directa, y en donde el relleno (ii) es un derivado de celulosa.
12. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los comprimidos están recubiertos con un polímero funcional, que actúa como agente filmógeno.

13. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el contenido de productos de degradación es menos del 0,20 % en peso, preferentemente menos del 0,10 % en peso basado en el peso total de la composición.
- 5 14. Un proceso para preparar la composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos las siguientes etapas:
 - a) Proporcionar partículas de pregabalina que tengan una distribución de tamaño de partícula con un D(50) de 100 a 420 μm y/o un D(90) de 300 μm a 850 μm , ambos medidos en volumen, y al menos un relleno, en donde el relleno (ii) es un derivado de celulosa;
 - 10 b) Mezclar los ingredientes de la etapa a) en un mezclador adecuado para lograr una mezcla homogénea; y
 - c) Mezclar la mezcla de la etapa b) con al menos un lubricante, hasta obtener un polvo homogéneo;
 - d) Comprimir la mezcla de polvo de la etapa c) en comprimidos
 - e) Opcionalmente, recubrir los comprimidos de la etapa d), con un polímero funcional que actúa como agente filmógeno.
- 15 15. Un proceso de preparación de acuerdo con la reivindicación 14, en donde las partículas de pregabalina de la etapa a) tienen un D(50) de 120 a 400 μm y/o un D(90) de 320 μm a 800 μm .