

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. September 2010 (23.09.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/105822 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/001690

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. März 2010 (17.03.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2009 013 613.4 17. März 2009 (17.03.2009) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **RATIOPHARM GMBH** [DE/DE]; Graf-Arco-
Strasse 3, 89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RIMKUS, Katrin**
[DE/DE]; Adelheidstrasse 25b, 80798 München (DE).
PÄTZ, Jana [DE/DE]; Schleifwiesen 3, 82272 Mooren-
weis (DE).

(74) Anwalt: **AECHTER, Bernd**; Ter Meer, Steinmeister &
Partner GbR, Mauerkircherstraße 45, 81679 München
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz
2 Buchstabe g)

(54) Title: DRY PROCESSING OF RETIGABINE

(54) Bezeichnung : TROCKENVERARBEITUNG VON RETIGABIN

(57) Abstract: The invention relates to dry processing methods for producing oral dosage forms, in particular tablets, containing retigabine and adhesion promoters. The invention further relates to compacted intermediates, containing retigabine and an adhesion promoter. Finally, the invention relates to single and multiple dose containers, preferably sachets and stick packs, containing the intermediate according to the present invention.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Trockenverfahren zur Herstellung von oralen Darreichungsformen, insbesondere Tabletten, enthaltend Retigabin und Adhäsionsverstärker. Ferner betrifft die Erfindung kompaktierte Intermediate, enthaltend Retigabin und einen Adhäsionsverstärker. Schließlich betrifft die Erfindung Ein- und Mehrdosenbehälter, bevorzugt Sachets und Stick-Packs, enthaltend das erfindungsgemäße Intermediat.

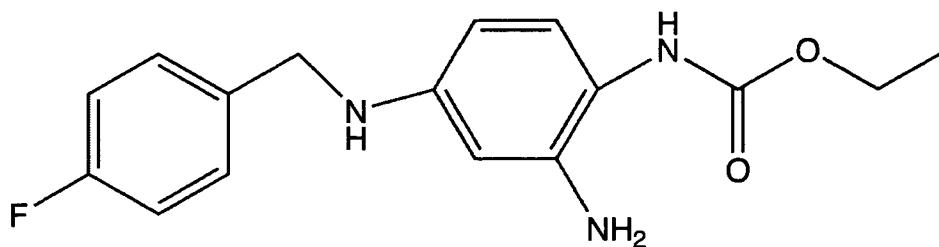


WO 2010/105822 A2

Trockenverarbeitung von Retigabin

Die Erfindung betrifft Trockenverfahren zur Herstellung von oralen Darreichungsformen, insbesondere Tabletten, enthaltend Retigabin und Adhäsions-
5 verstärker. Ferner betrifft die Erfindung kompaktierte Intermediate enthaltend Retigabin und einen Adhäsionsverstärker.

Der IUPAC-Name von Retigabin [INN] ist 2-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-1-ethoxycarbonyl-aminobenzen. Die chemische Struktur von Retigabin wird in
10 nachstehender Formel (1) dargestellt:



(1) Retigabin

15 Synthesewege für Retigabin und seine Verwendung als Antiepileptikum wurden in EP 0 554 543 beschrieben. Aus WO 01/22953 A2 ist zudem die Verwendung von Retigabin zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes bekannt.

20 Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und betrifft etwa bis zu 1 % der Bevölkerung. Während ein Großteil der Epilepsiepatienten mit derzeit auf dem Markt verfügbaren Antikonvulsiva behandelt werden kann, sind etwa 30% der Patienten pharmakoresistent. Daher ist es notwendig, neue Antikonvulsiva mit innovativen Wirkmechanismen zu entwickeln. Retigabin, eine antikonvulsive Substanz, erfüllt als Kaliumkanalöffner diese Kriterien. Jedoch sind im Fachgebiet
25 noch keine pharmazeutischen Darreichungsformen bekannt, die eine vorteilhafte, orale Verabreichung von Retigabin in hohen Dosen, insbesondere zur Behandlung der Epilepsie, erlauben.

30 WO 02/80898 A2 schlägt vor, Retigabin in Form von Hartgelatinekapseln, enthaltend 50, 100 und 200 mg Wirkstoff, zu formulieren. Hartgelatinekapseln werden von Patienten häufig als unangenehm zum Einnehmen empfunden. Insbesondere ist es problematisch, mit dieser Methode einen hohen Wirkstoffgehalt (z.B. 70 %) in der Kapsel zu verwirklichen. Es hat sich ferner gezeigt, dass Kapseln, die mittels Feuchtgranulierung von Retigabin hergestellt werden, im Hinblick auf ihre
35 pharmakokinetischen Eigenschaften nicht optimal sind.

In WO 01/66081 A2 werden zudem Retigabin-Formulierungen vorgeschlagen, die durch Schmelzgranulation hergestellt wurden, wobei eine Zusammensetzung bestehend ausschließlich aus Retigabin und Saccharosefettsäureester verwendet wurde. Die Verwendung von größeren Mengen Saccharosefettsäureester ist jedoch
5 aufgrund der Emulgatorwirkung häufig unerwünscht. Zudem ermöglichen die vorgeschlagenen Formulierungen lediglich eine verzögerte Freisetzung.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, die vorstehend genannten Nachteile zu überwinden.

10 Eine Aufgabe der Erfindung war es, eine für den Patienten angenehme Darreichungsform bereit zu stellen, die es ermöglicht, auch Wirkstoffmengen von deutlich mehr als 200 mg vorteilhaft zu verabreichen.

15 Es soll der Wirkstoff in einer Form bereitgestellt werden, der – gegebenenfalls trotz Mikronisierung - eine gute Fließfähigkeit aufweist und eine gute Verpressung ermöglicht. Die resultierenden Tabletten sollen eine hohe Härte und eine niedrige Friabilität aufweisen.

20 Insbesondere war es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Retigabin enthaltenden Tabletten bereit zu stellen, die eine vorteilhafte Lackierbarkeit zeigen. Bei der Lackierung der erfindungsgemäßen Tabletten soll es zu keinen "Abplatzern" kommen.

25 Ebenfalls sollte eine Granulatformulierung von Retigabin bereitgestellt werden, die vorteilhaft zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden kann. Die Granulate sollen gut fließen, sich während der Lagerung nicht entmischen und eine exakte Dosierung aus Ein- und Mehrdosenbehältnissen ermöglichen.

30 Die Erfinder der vorliegenden Anmeldung waren bei der Entwicklung von Retigabin-Formulierungen weiterhin mit der Tatsache konfrontiert, dass kristallines Retigabin in verschiedenen polymorphen Formen existieren kann. Wie in WO 98/31663 beschrieben, sind diese Polymorphe jedoch häufig nicht stabil, sondern neigen dazu sich in andere polymorphe Formen umzuwandeln. Beispielsweise kann die häufig
35 verwendete Retigabin Form A bei Wärmeinwirkung sich in Form B umwandeln. Die polymorphen Formen A, B und C weisen jedoch ein unterschiedliches Löslichkeitsprofil auf.

40 Das unterschiedliche Löslichkeitsprofil führt beim Patienten zu einem unerwünscht ungleichmäßigen Anfluten des Wirkstoffs. Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, stabile Retigabin-Intermediate bereit zu stellen, die zu einer Darreichungsform

verarbeitet werden können, die eine möglichst gleichmäßige Anflutung beim Patienten ermöglicht. Sowohl interindividuelle als auch intraindividuelle Abweichungen sollen weitgehend vermieden werden.

- 5 Weiterhin sollen Darreichungsformen von Retigabin bereitgestellt werden, die eine gute Löslichkeit und Bioverfügbarkeit bei zeitgleich guter Lagerstabilität gewährleisten.

- 10 Alle der vorstehend genannten Aufgaben sollen insbesondere für einen hohen Wirkstoffgehalt (*drug load*) gelöst werden.

Die Aufgaben konnten unerwartet durch Trockenverarbeitung von Retigabin zusammen mit einem Adhäsionsverstärker gelöst werden.

- 15 Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von oralen Darreichungsformen, insbesondere Tabletten enthaltend Retigabin und Adhäsionsverstärker, wobei die oralen Darreichungsformen, insbesondere die Tabletten mittels Trockenkompaktierung oder mittels Direktverpressung hergestellt werden. Ferner sind Gegenstand der Erfindung Tabletten, die nach den nachstehend
20 beschriebenen Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlich sind.

- Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Intermediat, erhältlich durch gemeinsames Trockenkompaktieren von Retigabin mit einem Adhäsionsverstärker.
25

Schließlich sind Gegenstand der Erfindung Ein- und Mehrdosenbehältnisse, bevorzugt Sachets und Stick-Packs, die das erfindungsgemäße Intermediat enthalten.

- Im Rahmen dieser Erfindung umfasst der Begriff "Retigabin" 2-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-1-ethoxycarbonyl-aminobenzen gemäß vorstehender Formel (1).
30 Zudem umfasst der Begriff "Retigabin" alle pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Solvate davon.

- Bei den Salzen kann es sich um Säureadditionssalze handeln. Beispiele für geeignete
35 Salze sind Hydrochloride (Monohydrochlorid, Dihydrochlorid), Carbonate, Hydrogencarbonate, Acetate, Lactate, Butyrate, Propionate, Sulfate, Methansulfonate, Citrate, Tartrate, Nitrate, Sulfonate, Oxalate und/oder Succinate. Bevorzugt wird Retigabin in Form der freien Base oder in Form von Dihydrochlorid verwendet.

Retigabin kann im Rahmen dieser Erfindung sowohl in amorpher als auch in kristalliner Form eingesetzt werden. Ebenfalls kann Retigabin in Form einer festen Lösung eingesetzt werden.

- 5 Kristallines Retigabin kann gemäß WO 98/31663 in drei verschiedenen polymorphen Formen vorliegen (polymorphe Formen A, B und C). Bevorzugt wird im Rahmen dieser Erfindung im Falle von kristallinem Retigabin die polymorphe Form A verwendet.

Bei dem Adhäsionsverstärker handelt es sich im Allgemeinen um einen Stoff, welcher
10 geeignet ist, Retigabin in kompaktierter oder komprimierter Form zu stabilisieren. Durch den Zusatz des Adhäsionsverstärkers kommt es üblicherweise zu einer Vergrößerung der interpartikulären Oberflächen, an denen sich (z.B. beim Verpressvorgang) Bindungen ausbilden können. Weiterhin zeichnen sich Adhäsionsverstärker dadurch aus, dass Sie die Plastizität der Tablettiermischung
15 erhöhen, so dass bei der Verpressung feste Tabletten entstehen.

In einer möglichen Ausführungsform handelt es sich bei dem Adhäsionsverstärker um ein Polymer. Ferner umfasst der Begriff "Adhäsionsverstärker" auch Stoffe, die sich polymerähnlich verhalten. Beispiele hierfür sind Fette und Wachse, jedoch keine
20 Saccharosefettsäureester. Weiterhin umfasst der Adhäsionsverstärker feste, nicht-polymere Verbindungen, die bevorzugt polare Seitengruppen aufweisen. Beispiele hierfür sind Zuckeralkohole oder Disaccharide.

Bei dem im Rahmen dieser Erfindung verwendeten Adhäsionsverstärker handelt es
25 sich bevorzugt um ein Polymer, das eine Glasübergangstemperatur (Tg) von größer 15 °C, mehr bevorzugt von 40 °C bis 150 °C, insbesondere von 50 °C bis 100 °C aufweist.

Als "Glasübergangstemperatur" (Tg) bezeichnet man die Temperatur, bei der amorphe
30 oder teilkristalline Polymere vom festen Zustand in den flüssigen Zustand übergehen. Dabei tritt eine deutliche Änderung physikalischer Kenngrößen, z. B. der Härte und der Elastizität, ein. Unterhalb der Tg ist ein Polymer üblicherweise glasartig und hart, oberhalb der Tg geht es in einen gummiartigen bis zähflüssigen Zustand über. Die Bestimmung der Glasübergangstemperatur erfolgt im Rahmen dieser Erfindung
35 mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC). Hierzu kann z. B. ein Gerät von Mettler Toledo DSC 1 eingesetzt werden. Es wird mit einer Heizrate von 1-20 °C/min, bevorzugt 5-15 °C/min bzw. mit einer Kühlrate von 5-25, bevorzugt 10-20 °C/min gearbeitet.

40 Ferner weist das als Adhäsionsverstärker verwendbare Polymer bevorzugt ein gewichtsmittleres oder zahlenmittleres Molekulargewicht von 1.000 bis

500.000 g/mol, mehr bevorzugt von 2.000 bis 90.000 g/mol, auf. Wird das zur Herstellung des Intermediats verwendete Polymer in Wasser in einer Menge von 2 Gew.-% gelöst, so zeigt die resultierende Lösung bevorzugt eine Viskosität von 0,1 bis 8 mPa*s, mehr bevorzugt von 0,3 bis 7 mPa*s, insbesondere von 0,5 bis 4 mPa*s, gemessen bei 25 °C, und bevorzugt gemäß Ph. Eur., 6. Auflage, Kapitel 2.2.10, bestimmt.

Bevorzugt werden zur Herstellung des Intermediats hydrophile Polymere verwendet. Darunter sind Polymere zu verstehen, die hydrophile Gruppen aufweisen. Beispiele für geeignete hydrophile Gruppen sind Hydroxy, Alkoxy, Acrylat, Methacrylat, Sulfonat, Carboxylat und quartäre Ammoniumgruppen.

Das erfindungsgemäße Intermediat kann beispielsweise folgende Polymere als Adhäsionsverstärker umfassen: Polysaccharide, wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Carboxymethylcellulose (CMC, insbesondere Natrium- und Calciumsalze), Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC); mikrokristalline Cellulose, siliziummodifizierte mikrokristalline Cellulose (z.B. Prosolv®), Guar-Mehl, Alginsäure und/oder Alginat; synthetische Polymere wie Polyvinylpyrrolidon (Povidon), Polyvinylacetat (PVAC), Polyvinylalkohol (PVA), Polymere der Acrylsäure und deren Salze, Polyacrylamid, Polymethacrylate, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF), Polyalkylenglykole, wie Polypropylenglykol oder bevorzugt Polyethylenglykol, Co-blockpolymere des Polyethylenglykols, insbesondere Co-blockpolymere aus Polyethylenglykol und Polypropylenglykol (Pluronic®, BASF) sowie Gemische aus den genannten Polymeren. Weiterhin können Stärke, Stärkederivate, behandelte Stärke und vorgelatinierte Stärke als Adhäsionsverstärker verwendet werden.

Als Adhäsionsverstärker besonders bevorzugt verwendet werden Polyvinylpyrrolidon, bevorzugt mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht von 10.000 bis 60.000 g/mol, insbesondere 12.000 bis 40.000 g/mol, Copolymer aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, insbesondere mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht von 40.000 bis 70.000 g/mol und/oder Polyethylenglykol, insbesondere mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht von 2.000 bis 10.000 g/mol, sowie HPMC, insbesondere mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht von 20.000 bis 90.000 g/mol und/oder bevorzugt einem Anteil von Methylgruppen von 10 bis 35 % und einem Anteil an Hydroxygruppen von 1 bis 35 %. Ferner kann bevorzugt mikrokristalline Cellulose verwendet werden, insbesondere solche mit einer spezifischen Oberfläche von 0,7 – 1,4 m²/g. Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgte mittels Gasadsorptionsmethode nach Brunauer, Emmet und

Teller. Schließlich wird bevorzugt vorgelatinierte Stärke verwendet, insbesondere in Formulierungen mit einem Wirkstoffgehalt von mehr als 70 Gew.-%.

Ferner umfasst der Adhäsionsverstärker auch feste, nicht-polymere Verbindungen, die bevorzugt polare Seitengruppen aufweisen. Beispiele hierfür sind Zuckeralkohole oder Disaccharide. Beispiele für geeignete Zuckeralkohole und/oder Disaccharide sind Lactose, Mannitol, Sorbitol, Xylitol, Isomalt, Glucose, Fructose, Maltose und Gemische daraus. Der Begriff Zuckeralkohole umfasst hier auch Monosaccharide. Insbesondere werden Lactose und Mannitol als Adhäsionsverstärker verwendet.

Weiterhin sind Gemische der genannten Adhäsionsverstärker möglich.

In bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden Retigabin und Adhäsionsverstärker in einer Menge verwendet, wobei das Gewichtsverhältnis von Retigabin zu Adhäsionsverstärker 20 : 1 bis 1 : 10, mehr bevorzugt 10 : 1 bis 1 : 5, noch mehr bevorzugt 5 : 1 bis 1 : 2, insbesondere 4 : 1 bis 2 : 1 beträgt.

Es ist vorteilhaft, wenn der Adhäsionsverstärker in partikulärer Form eingesetzt wird und eine volumenmittlere Teilchengröße (D50) des Adhäsionsverstärkers weniger als 500 μm , bevorzugt 5 bis 200 μm , beträgt.

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird Retigabin in mikronisierter Form verwendet.

Der Begriff "mikronisiertes Retigabin" bezieht sich im Rahmen dieser Erfindung auf partikuläres Retigabin, das im Allgemeinen einen mittleren Teilchendurchmesser von 0,1 bis 200 μm , bevorzugt von 0,5 bis 100 μm , mehr bevorzugt von 1 bis 50 μm , besonders bevorzugt 1,5 bis 25 μm und insbesondere von 2 bis 10 μm , aufweist.

Der Ausdruck "mittlerer Teilchendurchmesser" bezieht sich im Rahmen dieser Erfindung stets auf den D50-Wert des volumenmittleren Teilchendurchmessers, der mittels Laserdiffraktometrie bestimmt wurde. Insbesondere wurde zur Bestimmung ein Mastersizer 2000 von Malvern Instruments verwendet (Nassmessung, mit Ultraschall 60 sek, 2000 rpm, wobei die Auswertung nach dem Fraunhofer Modell erfolgt und bevorzugt ein Dispergiermittel verwendet wird, in dem sich die zu messende Substanz bei 20 °C nicht löst. Der mittlere Teilchendurchmesser, der auch als D50-Wert der integralen Volumenverteilung bezeichnet wird, wird im Rahmen dieser Erfindung als der Teilchendurchmesser definiert, bei dem 50 Volumen-% der Teilchen einen kleineren Durchmesser haben als der Durchmesser, der dem D50-Wert entspricht. Ebenso haben dann 50 Volumen-% der Teilchen einen größeren Durchmesser als der

D50-Wert. Die Ausdrücke "mittlere Teilchengröße" und "mittlerer Teilchendurchmesser" werden in Rahmen dieser Anmeldung synonym verwendet.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann im Allgemeinen in zwei Ausführungsformen durchgeführt werden, nämlich als Trockengranulierverfahren und als Direktkompressionsverfahren. Beide Ausführungsformen werden in Abwesenheit von Lösungsmittel durchgeführt.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft daher ein Trockengranulier-Verfahren umfassend die Schritte

- (a) Vermischen von Retigabin mit einem Adhäsionsverstärker und gegebenenfalls weiteren pharmazeutischen Hilfsstoffen;
- (b) Kompaktierung zu einer Schülpe;
- (c) Granulierung der Schülpe;
- (d) Kompression der resultierenden Granulate zu Tabletten, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer pharmazeutischer Hilfsstoffe; und
- (e) gegebenenfalls Befilmung der Tabletten.

Im Schritt (a) werden Retigabin und Adhäsionsverstärker, sowie gegebenenfalls weitere (nachstehend beschriebene) pharmazeutische Hilfsstoffe, vermischt. Die Vermischung kann in üblichen Mischern erfolgen. Beispielsweise kann die Vermischung in Zwangsmischern oder Freifallmischern erfolgen, z.B. mittels Turbula T 10B (Bachofen AG, Schweiz). Alternativ ist es möglich, dass das Retigabin zunächst nur mit einem Teil der Hilfsstoffe (z.B. 50 bis 95 %) vor der Kompaktierung (b) vermischt wird und dass der verbleibende Teil der Hilfsstoffe nach dem Granulierschritt (c) zugegeben wird. Im Falle der Mehrfachkompaktierung sollte das Zumischen der Hilfsstoffe bevorzugt vor dem ersten Kompaktierschritt, zwischen mehreren Kompaktierschritten oder nach dem letzten Granulierschritt erfolgen.

Die Mischbedingungen in Schritt (a) und/oder die Kompaktierbedingungen in Schritt (b) werden üblicherweise so gewählt, dass mindestens 30 % der Oberfläche der resultierenden Retigabin-Teilchen mit Adhäsionsverstärker bedeckt sind, mehr bevorzugt mindestens 50 % der Oberfläche, besonders bevorzugt mindestens 70 % der Oberfläche, insbesondere mindestens 90 % der Oberfläche.

Im Schritt (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das Gemisch aus Schritt (a) zu einer Schülpe kompaktiert. Hierbei handelt es sich um eine Trockenkompaktierung, d.h. die Kompaktierung erfolgt bevorzugt in Abwesenheit von Lösungsmitteln, insbesondere in Abwesenheit von organischen Lösungsmitteln.

Die Kompaktierung wird bevorzugt in einem Walzengranulator durchgeführt.

Die Walzkraft beträgt üblicherweise 5 bis 70 kN/cm, bevorzugt 10 bis 60 kN/cm, mehr bevorzugt 15 bis 50 kN/cm.

Die Spaltbreite des Walzgranulators beträgt beispielsweise 0,8 bis 5 mm, bevorzugt 1 bis 4 mm, mehr bevorzugt 1,5 bis 3 mm, insbesondere 1,8 bis 2,8 mm.

- 5 Die verwendete Kompaktiervorrichtung weist bevorzugt eine Kühlvorrichtung auf. Insbesondere wird derart gekühlt, dass die Temperatur des Kompaktats 50 °C, insbesondere 40 °C nicht überschreitet.

Im Schritt (c) des Verfahrens wird die Schülpe granuliert. Die Granulierung kann mit im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen. Beispielsweise erfolgt die
10 Granulierung mit dem Gerät Comill® U5 (Quadro Engineering, USA).

In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Granulierungsbedingungen so gewählt, dass die resultierenden Teilchen (Granulate) eine volumenmittlere Teilchengröße ((D₅₀)-Wert) von 50 bis 800 µm aufweisen, mehr bevorzugt von 100 bis 750 µm, noch mehr bevorzugt 150 bis 500 µm, insbesondere von 200 bis 450 µm.

- 15 Weiterhin können die Granulierungsbedingungen so gewählt werden, dass nicht mehr als 55 % der Teilchen eine Größe von kleiner 200 µm aufweisen oder der mittleren Teilchendurchmesser (D50) zwischen 100 und 450 µm liegt.

Weiterhin werden die Granulierbedingungen bevorzugt so gewählt, dass die resultierenden Granulate eine Schüttdichte von 0,2 bis 0,85 g/ml, mehr bevorzugt 0,3
20 bis 0,8 g/ml, insbesondere 0,4 bis 0,7 g/ml, aufweisen. Der Hausner-Faktor liegt üblicherweise im Bereich von 1,02 bis 1,3, mehr bevorzugt von 1,04 bis 1,20 und insbesondere von 1,04 bis 1,15. Unter "Hausner-Faktor" wird hierbei das Verhältnis von Stampfdichte zu Schüttdichte verstanden.

In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Granulierung in einer Siebmühle. In
25 diesem Fall beträgt die Maschenweite des Siebeinsatzes üblicherweise 0,1 bis 5 mm, bevorzugt 0,5 bis 3 mm, mehr bevorzugt 0,75 bis 2 mm, insbesondere 0,8 bis 1,8 mm.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Verfahren derart angepasst, dass eine Mehrfachkompaktierung erfolgt, wobei das aus Schritt (c) resultierende Granulat einmal oder mehrmals zur Kompaktierung (b) rückgeführt wird. Bevorzugt wird das Granulat
30 aus Schritt (c) 1 bis 5 mal rückgeführt, insbesondere 2 bis 3 mal.

Die aus Schritt (c) resultierenden Granulate können zu pharmazeutischen Darreichungsformen verarbeitet werden. Hierzu wird das Granulat beispielsweise in Sachets oder Kapseln gefüllt. Gegenstand der Erfindung sind daher auch Kapseln und

Sachets, enthaltend eine granuliert pharmazeutische Zusammensetzung, die nach dem erfindungsgemäßen Trockengranuliertverfahren erhältlich ist.

Bevorzugt wird das aus Schritt (c) resultierende Granulat zu Tabletten verpresst (= Schritt (d) des erfindungsgemäßen Verfahrens).

- 5 Im Schritt (d) erfolgt eine Kompression zu Tabletten. Die Kompression kann mit im Stand der Technik bekannten Tablettiermaschinen erfolgen. Die Kompression erfolgt bevorzugt in Abwesenheit von Lösungsmitteln.

- 10 Beispiele für geeignete Tablettiermaschinen sind Exzenterpressen oder Rundlaufpressen. Beispielsweise kann eine Fette 102i (Fette GmbH, Germany) verwendet werden. Im Falle von Rundlaufpressen wird üblicherweise eine Presskraft von 2 bis 40 kN, bevorzugt von 2,5 bis 35 kN, angewandt.

- 15 Im Schritt (d) des Verfahrens können optional den Granulaten aus Schritt (c) pharmazeutische Hilfsstoffe zugegeben werden. Die Mengen an Hilfsstoffen, die in Schritt (d) zugesetzt werden, hängen üblicherweise von der Art der herzustellenden Tablette ab und von der Menge an Hilfsstoffen, die bereits in den Schritten (a) oder (b) zugesetzt wurde.

- 20 Im optionalen Schritt (e) des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die Tabletten aus Schritt (d) befilmt. Hierbei können die im Stand der Technik üblichen Verfahren zur Befilmung von Tabletten Anwendung finden.

Für die Befilmung werden bevorzugt makromolekulare Stoffe verwendet, beispielsweise modifizierte Cellulosen, Polymethacrylate, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetatphthalat, Zein und/oder Schellack oder natürliche Gummi, wie z.B. Carrageenan.

- 25 Bevorzugt verwendet wird HPMC, insbesondere HPMC mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht von 10.000 bis 150.000 g/mol und/oder einem durchschnittlichen Substitutionsgrad an $-OCH_3$ -Gruppen von 1,2 bis 2,0.

Die Schichtdicke des Überzugs beträgt bevorzugt 2 bis 100 μm , insbesondere 5 bis 50 μm .

- 30 Neben dem vorstehend beschriebenen Trockenkompaktier- und Granuliertverfahren ist ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ein kompaktiertes Intermediat, enthaltend Retigabin. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Intermediat, erhältlich durch gemeinsames Trockenkompaktieren von Retigabin mit einem Adhäsionsverstärker.

Bezüglich der Eigenschaften des zu verwendenden Retigabins und des zu verwendenden Adhäsionsverstärkers wird auf vorstehende Erläuterungen verwiesen. Das erfindungsgemäße Intermediat kann durch die Schritte (a) und (b) des vorstehend erläuterten erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellt werden.

5

Die Kompaktierungsbedingungen zur Herstellung des erfindungsgemäßen Intermediats werden üblicherweise so gewählt, dass das erfindungsgemäße Intermediat in Form eines Kompaktats (Schülpe) vorliegt, wobei die Dichte des Intermediats 0,8 bis 1,3 g/cm³, bevorzugt 0,9 bis 1,20 g/cm³, insbesondere 1,01 bis 1,15 g/cm³ beträgt.

10

Der Ausdruck "Dichte" bezieht sich hierbei bevorzugt auf die "Reindichte" (d.h. nicht auf die Schüttdichte oder Stampfdichte). Die Reindichte kann mit einem Gaspyknometer bestimmt werden. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Gaspyknometer um ein Helium-Pyknometer, insbesondere wird das Gerät AccuPyc 1340 Helium Pyknometer des Herstellers Micromeritics, Deutschland, verwendet.

15

Es ist bevorzugt, dass Art und Menge des Adhäsionsverstärkers so gewählt werden, dass das resultierende Intermediat eine Glasübergangstemperatur (T_g) von mehr als 20 °C aufweist, bevorzugt > 30 °C.

20

Es ist bevorzugt, dass Art und Menge des Adhäsionsverstärkers so gewählt werden, dass das resultierende Intermediat lagerstabil ist. Unter "lagerstabil" wird verstanden, dass im erfindungsgemäßen Intermediat nach 3 Jahren Lagerung bei 25 °C und 50 % relativer Luftfeuchte der Anteil an kristallinem Retigabin – bezogen auf die Gesamtmenge an Retigabin – maximal 60 Gew.-%, bevorzugt maximal 30 Gew.-%, mehr bevorzugt maximal 15 Gew.-%, insbesondere maximal 5 Gew.-%, beträgt.

25

Alle vorstehenden Ausführungen zum erfindungsgemäßen Intermediat finden auch für das in Schritt (b) resultierende Verfahrensprodukt Anwendung.

30

Die erfindungsgemäßen Intermediate können (wie vorstehend unter Schritt (c) des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben) zerkleinert, z.B. granuliert werden. Üblicherweise liegen die erfindungsgemäßen Intermediate in partikulärer Form vor und weisen einen mittleren Teilchendurchmesser (D₅₀) von 1 bis 750 µm, bevorzugt von 1 bis 350 µm, je nach Herstellverfahren, auf.

35

Das erfindungsgemäße Intermediat wird üblicherweise zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung verwendet. Hierzu wird in einer Ausführungsform das Intermediat – gegebenenfalls zusammen mit weiteren Hilfsstoffen (siehe nachstehende Erläuterungen) - in Ein- und Mehrdosenbehältnisse, bevorzugt Sachets und Stick-

40

Packs, gefüllt. Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch Ein- und Mehrdosenbehältnisse, bevorzugt Sachets und Stick-Packs, enthaltend das erfindungsgemäße Granulat.

- 5 Bevorzugt wird in einer weiteren Ausführungsform das erfindungsgemäße Intermediat jedoch – wie vorstehend in Schritt (d) des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben – zu Tabletten verpresst.

10 Im Falle der Direktkompression werden lediglich die Schritte (a) und (d) und gegebenenfalls (e) des vorstehend beschriebenen Verfahrens durchgeführt. Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren, umfassend die Schritte

- (a) Vermischen von Retigabin mit einem Adhäsionsverstärker und
gegebenenfalls weiteren pharmazeutischen Hilfsstoffen; und
15 (d) Direktkompression der resultierenden Mischung zu Tabletten, sowie
(e) gegebenenfalls Befilmung der Tabletten.

Grundsätzlich finden auch für die Direktkompression vorstehend gemachte
20 Erläuterungen zu den Schritten (a), (d) und (e) Anwendung.

20 In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt im Falle der Direktkompression in Schritt (a) ein gemeinsames Vermahlen von Retigabin und Adhäsionsverstärker. Gegebenenfalls können weitere pharmazeutische Hilfsstoffe zugegeben werden.

25 Die Mahlbedingungen werden üblicherweise so gewählt, dass mindestens 30 % der Oberfläche der resultierenden Retigabin-Teilchen mit Adhäsionsverstärker bedeckt sind, mehr bevorzugt mindestens 50 % der Oberfläche, besonders bevorzugt mindestens 70 % der Oberfläche, insbesondere mindestens 90 % der Oberfläche.

30 Das Mahlen erfolgt im Allgemeinen in üblichen Mahlvorrichtungen, beispielsweise in einer Kugelmühle, Luftstrahlmühle, Stiftmühle, Sichtermühle, Schlagkreuzmühle, Scheibenmühle, Mörsermühle, Rotormühle. Die Mahlzeit beträgt üblicherweise 0,5 Minuten bis 1 Stunde, bevorzugt 2 Minuten bis 50 Minuten, mehr bevorzugt 5 Minuten bis 30 Minuten.

35 Es ist im Falle der Direktkompression bevorzugt, dass in Schritt (d) ein Gemisch eingesetzt wird, wobei die Teilchengröße von Wirkstoff und Hilfsstoffen aufeinander abgestimmt ist. Bevorzugt werden Retigabin, Adhäsionsverstärker und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe in partikulärer Form mit einer mittleren
40 Teilchengröße (D50) von 35 bis 250 μm , mehr bevorzugt von 50 bis 200 μm , insbesondere von 70 bis 150 μm eingesetzt.

Sowohl im Falle der Trockengranulation als auch im Falle der Direktverpressung können neben Retigabin und Adhäsionsverstärker noch weitere pharmazeutische Hilfsstoffe eingesetzt werden. Hierbei handelt es sich um die dem Fachmann bekannten Hilfsstoffe, insbesondere solche, die im Europäischen Arzneibuch beschrieben sind. Gleiches gilt für die Verwendung des erfindungsgemäßen Intermediats zur Abfüllung in Ein- und Mehrdosenbehältnissen.

Beispiele für verwendete Hilfsstoffe sind Sprengmittel, Trennmittel, Emulgatoren, Pseudo-Emulgatoren, Füllstoffe, Zusätze zur Verbesserung der Pulverfließfähigkeit, Gleitmittel, Netzmittel, Gelbildner und/oder Schmiermittel. Gegebenenfalls können noch weitere Hilfsstoffe verwendet werden.

Als Sprengmittel werden im Allgemeinen Stoffe bezeichnet, die den Zerfall einer Darreichungsform, insbesondere einer Tablette, nach Einbringen in Wasser beschleunigen. Geeignete Sprengmittel sind z.B. organische Sprengmittel wie Carrageenan, Croscarmellose und Crospovidon. Ebenfalls verwendet werden alkalische Sprengmittel. Unter alkalischen Sprengmitteln sind Sprengmittel zu verstehen, die beim Lösen in Wasser einen pH-Wert von mehr als 7,0 erzeugen.

Bevorzugt können anorganische alkalische Sprengmittel verwendet werden, insbesondere Salze von Alkali- und Erdalkalimetallen. Bevorzugt sind hier Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium zu nennen. Als Anionen sind Carbonat, Hydrogencarbonat, Phosphat, Hydrogenphosphat und Dihydrogenphosphat bevorzugt. Beispiele sind Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydrogenphosphat, Calciumhydrogencarbonat und dergleichen.

Die erfindungsgemäße Formulierung enthält gegebenenfalls Füllstoffe. Unter Füllstoffen sind im Allgemeinen Stoffe zu verstehen, die zur Bildung des Tablettenkörpers bei Tabletten mit geringen Wirkstoffmengen (z.B. kleiner 70 Gew.-%) dienen. Das heißt, Füllstoffe erzeugen durch "Strecken" der Wirkstoffe eine ausreichende Tablettiermasse. Füllstoffe dienen üblicherweise also dazu, eine geeignete Tablettengröße zu erhalten.

Beispiele für bevorzugte Füllstoffe sind Talkum, Calciumphosphat, Saccharose, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid, Maltodextrin, Calciumsulfat, Dextrate, Dextrin, Dextrose, hydrogeniertes Pflanzenöl, Kaolin, Natriumchlorid, und/oder Kaliumchlorid.

Füllstoffe werden im vorliegenden Fall üblicherweise in einer geringen Menge verwendet, da ein hoher Wirkstoffgehalt erwünscht ist. Beispielsweise können die

Füllstoffe in einer Menge von 0 bis 20 Gew.-%, mehr bevorzugt von 0 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung verwendet werden.

Ein Beispiel für einen Zusatz zur Verbesserung der Pulverfließfähigkeit ist disperses Siliciumdioxid, z.B. bekannt unter dem Handelsnamen Aerosil®.

Zusätze zur Verbesserung der Pulverfließfähigkeit werden üblicherweise in einer Menge von 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, verwendet.

10 Ferner können Schmiermittel verwendet werden. Schmiermittel dienen im Allgemeinen zur Verringerung der Gleitreibung. Insbesondere soll die Gleitreibung vermindert werden, die beim Tablettieren einerseits zwischen den sich in der Matrizenbohrung auf und ab bewegendenden Stempeln und der Matrizenwand sowie andererseits zwischen Tablettensteg und Matrizenwand, besteht. Geeignete Schmiermittel stellen z.B.

15 Stearinsäure, Adipinsäure, Natriumstearyl fumarat und/oder Magnesiumstearat dar.

Schmiermittel werden üblicherweise in einer Menge von 0,1 bis 5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, verwendet.

20 Es liegt in der Natur von pharmazeutischen Hilfsstoffen, dass diese teilweise mehrere Funktionen in einer pharmazeutischen Formulierung wahrnehmen. Im Rahmen dieser Erfindung gilt zur unzweideutigen Abgrenzung daher bevorzugt die Fiktion, dass ein Stoff, der als ein bestimmter Hilfsstoff verwendet wird, nicht zeitgleich auch als weiterer pharmazeutischer Hilfsstoff eingesetzt wird.

25 Das Verhältnis Wirkstoff zu Hilfsstoffen wird bevorzugt so gewählt, dass die aus dem erfindungsgemäßen Verfahren resultierende Formulierungen (d.h. beispielsweise die erfindungsgemäßen Tabletten)

35 35 bis 90 Gew.-%, mehr bevorzugt 55 bis 85 Gew.-%, insbesondere 60 bis 80 Gew.-% Retigabin und

10 bis 65 Gew.-%, mehr bevorzugt 15 bis 45 Gew.-%, insbesondere 20 bis 40 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten.

Bei diesen Angaben wird die Menge an Adhäsionsverstärker, die im

35 erfindungsgemäßen Verfahren bzw. zur Herstellung des erfindungsgemäßen Intermediats verwendet wurde, als Hilfsstoff gerechnet. Das heißt, die Menge an Wirkstoff bezieht sich auf die Menge an Retigabin, die in der Formulierung enthalten ist.

40 Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Formulierungen (d.h. die erfindungsgemäßen Tabletten oder das erfindungsgemäße Granulat, welches aus

Schritt (c) des erfindungsgemäßen Verfahrens resultiert und in z.B. Stick-Packs oder Sachets gefüllt werden kann) sowohl als Darreichungsform mit sofortiger Freisetzung (*immediate release* oder kurz "IR") als auch als Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung (*modified release* oder kurz "MR") dienen zu können.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform für eine IR-Formulierung, insbesondere in Form einer peroralen Tablette, wird eine relativ hohe Menge an Sprengmittel verwendet. In dieser bevorzugten Ausführungsform enthält deshalb die erfindungsgemäße pharmazeutische Formulierung

10 1 bis 30 Gew.-%, mehr bevorzugt 3 bis 15 Gew.-%, insbesondere 5 bis 12 Gew.-% Sprengmittel, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

In einer bevorzugten Ausführungsform für eine MR-Formulierung, insbesondere in Form einer peroralen Tablette, wird eine relativ geringe Menge an Sprengmittel verwendet. In dieser bevorzugten Ausführungsform enthält deshalb die erfindungsgemäße pharmazeutische Formulierung

15 0,1 bis 10 Gew.-%, mehr bevorzugt 0,5 bis 8 Gew.-%, insbesondere 1 bis 5 Gew.-% Sprengmittel, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

20 Im Falle der MR-Formulierung ist Croscarmellose oder Crospovidon als Sprengmittel bevorzugt. Im Falle der IR-Formulierung sind alkalische Sprengmittel bevorzugt.

Ferner können für die MR-Formulierung die üblichen Retardierungstechniken verwendet werden.

25

Die vorstehend genannten pharmazeutischen Hilfsstoffe können in den beiden bevorzugten Ausführungsformen (Trockengranulation und Direktverpressung) eingesetzt werden. Die Tablettierbedingungen werden in beiden Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens ferner bevorzugt so gewählt, dass die resultierenden Tabletten ein Verhältnis von Tablettenhöhe zu Gewicht von 0,005 bis

30 0,3 mm/mg, besonders bevorzugt 0,05 bis 0,2 mm/mg, aufweisen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird bevorzugt so ausgeführt, dass die erfindungsgemäße Tablette Retigabin in einer Menge von mehr als 200 mg bis

35 1000 mg, mehr bevorzugt von 250 mg bis 900 mg, insbesondere 300 mg bis 600 mg enthält. Gegenstand der Erfindung sind somit Tabletten, enthaltend 300 mg, 400 mg, 450 mg, 600 mg oder 900 mg Retigabin.

Ferner weisen die resultierenden Tabletten bevorzugt eine Härte von 50 bis 300 N, besonders bevorzugt von 80 bis 250 N, insbesondere 100 bis 220 N auf. Die Härte wird gemäß Ph.Eur. 6.0, Abschnitt 2.9.8, bestimmt.

40

Zudem zeigen die resultierenden Tabletten bevorzugt eine Friabilität von kleiner 3 %, besonders bevorzugt von kleiner 2 %, insbesondere kleiner 1 %, auf. Die Friabilität wird gemäß Ph.Eur. 6.0, Abschnitt 2.9.7, bestimmt.

5 Schließlich weisen die erfindungsgemäßen Tabletten üblicherweise eine Gleichförmigkeit des Gehalts (*Content Uniformity*) von 95 bis 105 %, bevorzugt von 98 bis 102 %, insbesondere von 99 bis 101 % vom durchschnittlichen Gehalt, auf. (Das heißt, sämtliche Tabletten haben einen Wirkstoffgehalt zwischen 95 und 105 %, bevorzugt zwischen 98 und 102 %, insbesondere zwischen 99 und 101 % des durchschnittlichen Wirkstoffgehalts.) Die "*Content Uniformity*" wird gemäß Ph.
10 Eur.6.0, Abschnitt 2.9.6, bestimmt.

Das Freisetzungsprofil der erfindungsgemäßen Tabletten weist im Falle einer IR-Formulierung gemäß USP-Methode nach 10 Minuten üblicherweise einen freigesetzten
15 Gehalt von mindestens 30 %, bevorzugt mindestens 60 %, insbesondere mindestens 90 %, auf.

Das Freisetzungsprofil der erfindungsgemäßen Tabletten weist im Falle einer MR-Formulierung gemäß USP-Methode nach 60 Minuten üblicherweise einen freigesetzten
20 Gehalt von 10, bevorzugt 20, insbesondere 30%, auf.

Die vorstehenden Angaben zu Härte, Friabilität, *Content Uniformity* und Freisetzungsprofil beziehen sich hierbei bevorzugt auf die unbefilmte Tablette für eine IR-Formulierung. Für eine *modified release* Tablette bezieht sich das
25 Freisetzungsprofil auf die Gesamtformulierung.

Bei den durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Tabletten kann es sich um Tabletten, die unzerkaut geschluckt werden (unbefilmt oder bevorzugt befilmt), handeln. Ebenfalls kann es sich um Disperstabletten handeln. Unter "Disperstablette"
30 wird hierbei eine Tablette zur Herstellung einer wässrigen Suspension zum Einnehmen verstanden.

Im Falle von Tabletten, die unzerkaut geschluckt werden ist es, wie vorstehend unter Schritt (e) erläutert, bevorzugt, dass diese mit einer Filmschicht überzogen werden. Die vorstehend genannten Verhältnisse von Wirkstoff zu Hilfsstoff beziehen sich jedoch auf
35 die unlackierte Tablette.

Für Sachets werden üblicherweise folgende Hilfsstoffe verwendet:

Das vorher beschriebene Granulat (Intermediat) wird in einer bevorzugten Ausführungsform nach der Trockenverarbeitung noch zusätzlich mit einem oder

mehreren Aromastoffen, z.B. Pfefferminzaroma, versetzt. Der Anteil an Aromastoff beträgt üblicherweise 0,1 - 10 Gew.-%, bevorzugt 2 - 4 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung. Im Rahmen dieser Anmeldung ist der Begriff "Aromastoffe" wie in der Richtlinie des Rates 88/388/EWG vom 22. Juni 1988 definiert zu verstehen. Anstelle des Pfefferminzaromas kann auch auf andere Geschmacksrichtungen wie Spearmint, Zitrone oder ähnliches zurückgegriffen werden.

Zudem wird das Intermediat in einer bevorzugten Ausführungsform mit einem Süßungsmittel versetzt, wobei das Süßungsmittel bevorzugt in einer Menge von 0,1 bis 4, mehr bevorzugt 1 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung verwendet wird. Beispielsweise eignet sich hierfür besonders Sachharin-Natrium, z.B. in einer Konzentration von 1-3 Gew. Auch kann z.B. Aspartam in einer Konzentration von 2 - 4 Gew.-% eingesetzt werden. Ansonsten können auch andere gängige Süßstoffe verwendet werden.

Die Sachetformulierung kann zudem einen Brausekörper enthalten, der aus einer Mischung von Citronensäure und Natriumhydrogencarbonat, beispielsweise im Verhältnis 1:2, besteht und bevorzugt 5 bis 15 Gew.-%, z.B. etwa 10 Gew.-%, an der Gesamtmenge ausmacht.

Wie vorstehend erläutert, ist Gegenstand der Erfindung nicht nur das erfindungsgemäße Verfahren, sondern auch die mit diesem Verfahren hergestellten Tabletten. Es wurde ferner gefunden, dass die mit diesem Verfahren hergestellten Tabletten bevorzugt eine bimodale Porengrößenverteilung aufweisen. Gegenstand der Erfindung sind somit Tabletten, enthaltend Retigabin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und Adhäsionsverstärker sowie gegebenenfalls pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, wobei die Tabletten eine bimodale Porengrößenverteilung aufweisen.

Diese erfindungsgemäße Tablette entsteht, wenn das Granulat aus Verfahrensschritt (c) komprimiert wird. Dieses Komprimat besteht aus Feststoff und Poren. Die Porenstruktur kann durch Bestimmung der Porengrößenverteilung näher charakterisiert werden.

Die Porengrößenverteilung wurde mittels Quecksilberporosimetrie bestimmt. Quecksilberporosimetriemessungen erfolgten mit dem Porosimeter "Poresizer" der Firma Micromeritics, Norcross, USA. Die Porengrößen wurden hierbei unter Annahme einer Oberflächenspannung von Quecksilber von 485 mN/m berechnet. Aus dem kumulativen Porenvolumen wurde die Porengrößenverteilung als Summenverteilung beziehungsweise Anteil der Porenfraktionen in Prozent errechnet. Der durchschnittliche Porendurchmesser (4V/A) wurde aus dem gesamten spezifischen

Quecksilberintrusionsvolumen ($V_{ges_{int}}$) und der gesamten Porenfläche ($A_{ges_{por}}$) nach folgender Gleichung ermittelt.

$$4V/A = \frac{4 \cdot V_{ges_{int}} \left[\frac{ml}{g} \right]}{A_{ges_{por}} \left[\frac{m^2}{g} \right]}$$

Unter "bimodaler Porengrößenverteilung" wird verstanden, dass die Porengrößenverteilung zwei Maxima aufweist. Die zwei Maxima sind nicht notwendigerweise durch ein Minimum getrennt, sondern es wird auch eine Kopf-Schulter-Formation als bimodal im Sinne der Erfindung angesehen.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen werden bevorzugt zur Behandlung von Epilepsie und neuropathischem Schmerz verwendet. Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von trockenkompaktierten Retigabin zur Behandlung von Epilepsie und neuropathischem Schmerz.

Die Erfindung soll anhand der nachfolgenden Beispiele veranschaulicht werden.

BEISPIELE

In allen Beispielen wird Retigabin bevorzugt als Retigabin-Dihydrochlorid eingesetzt, wobei die angegebene Menge sich auf die Menge an Retigabin in Form der freien Base bezieht. Das heißt, die Angabe 300 mg Retigabin entspricht etwa 372 mg Retigabin-Dihydrochlorid.

Beispiel 1a: Direktverpressung von Retigabin (IR)

Retigabin	400 mg
Lactose Monohydrat	200 mg
Mikrokristalline Cellulose	45 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Siliciumdioxid	1 mg
Croscarmellose	5 mg

Retigabin wurde zusammen mit Lactose 10 min im Freifallmischer (Turbula) vorgemischt. Anschließend wurden alle weiteren Bestandteile bis auf Magnesiumstearat ergänzt und weitere 30 min gemischt. Nach Zusatz von Magnesiumstearat wurde nochmals 2 min nachgemischt. Die Fertigmischung wurde auf einer Rundläuferpresse mit Stempeln, die folgende Eigenschaften haben: 10 mm

rund biconvex, verpresst. Die Tabletten wiesen eine Härte von ca. 110 N auf. Anschließend konnten die Tabletten optional mit einem Coating versetzt werden.

Zur Befilmung wurde Hypromellose (Pharmacoat 603) und Polyethylenglykol 6000 mit Wasser angesetzt, und nach dem Auflösen mit separat angesetzter Suspension aus Titandioxid und Eisenoxid in Wasser vereinigt. Die Tablettenkerne wurden mit der resultierenden Suspension im Lochtrommelcoater überzogen.

Beispiel 1b:

Beispiel 1a wurde wiederholt, wobei 10 mg Magnesiumstearat verwendet wurden.

Beispiel 2a: Trockengranulation von Retigabin und Kompression zu Tabletten (IR)

Retigabin	300 mg
Povidon VA64	300 mg
Prosolv® (Si-modifizierte mikrokrist. Cellulose)	80 mg
Natriumbicarbonat	40 mg
Magnesiumstearat	4 mg
Siliciumdioxid	4 mg

Retigabin wurde zusammen mit Povidon VA64, Natriumbicarbonat und 50 Gew.-% von Prosolv®, Magnesiumstearat und Siliziumdioxid vorgemischt und anschließend kompaktiert (Walzkraft 30 kN/cm, Spaltbreite 2 mm). Das resultierende Intermediat wurde mittels einer Siebmühle (1,0 mm) granuliert und mit dem verbleibenden Prosolv®, Magnesiumstearat und Siliziumdioxid zu Tabletten verpresst.

Die resultierenden Tabletten konnten (wie unter Beispiel 1a beschrieben) befilmt werden.

Beispiel 2b:

Beispiel 2a wurde wiederholt, wobei 8 mg Magnesiumstearat verwendet wurden.

Beispiel 3a: Direktverpressung von Retigabin (SR)

Retigabin	600 mg
Pharmacoat® 603 (retardierende Hydroxypropylmethylcellulose)	300 mg
Prosolv®	50 mg
Talkum	4 mg
Magnesiumstearat	4 mg

Retigabin wurde mit Hydroxypropylmethylcellulose und Prosolv® gemischt (Turbula T10B, 30 Minuten). Magnesiumstearat und Talkum wurden zu der Mischung zugegeben und alles zusammen wurde weitere 3 Minuten gemischt.

- 5 Die fertige Mischung wird zu Tabletten verpresst. Hierzu wird eine Exenterpresse, Korsch EK0 verwendet mit einer Presskraft von 10 kN.

Beispiel 3b:

- 10 Beispiel 3a wurde wiederholt, wobei 8 mg Magnesiumstearat verwendet wurden.

Beispiel 4a: Direktverpressung von Retigabin (IR)

Retigabin	900 mg
Vogelatinisierte Stärke	200 mg
Magnesiumstearat	5 mg

- 15 Der Wirkstoff wurde zusammen mit der Stärke 20 Minuten im Freifallmischer (Turbula W10B) gemischt und anschließend wurde das Magnesiumstearat zugefügt.

Die fertige Mischung wurde nochmals 3 Minuten gemischt und danach auf einer Exenterpresse verpresst (Korsch, EK0).

Beispiel 4b:

- 20 Beispiel 4a wurde wiederholt, wurde 10 mg Magnesiumstearat verwendet wurden.

Beispiel 5: Sachet enthaltend trockengranuliertes Intermediat

Retigabin	900 mg
Microkristalline Cellulose	200 mg
25 Polyvinylpyrrolidon	100 mg
Sachharin-Natrium	150 mg
Pfefferminzaroma	40 mg
Citronensäure	50 mg
Natriumbicarbonat	100 mg

30

Retigabin wurde mit Natriumbicarbonat, microkristalliner Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Citronensäure und Pfefferminzaroma gemischt und anschließend kompaktiert (40 kN, 2 mm). Das Kompaktat wurde über ein Sieb der Korngröße 0,8 mm gesiebt mit einhergehender Zerkleinerung (Comill® U5). Das erhaltene
35 Granulat wurde in Sachets abgefüllt.

Beispiel 6: Brausetablette

	Retigabin	900 mg
	Microkristalline Cellulose	200 mg
5	Polyvinylpyrrolidon	200 mg
	Pfefferminzaroma	40 mg
	Citronensäure	50 mg
	Natriumbicarbonat	100 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
10	Aerosil®	3 mg

Die Bestandteile, außer dem Schmiermittel, wurden trocken gemischt (Turbula W 10B) und gesiebt (710 μ m). Das Magnesiumstearat wurde zugegeben und die fertige Mischung wurde zu einer Brausetablette verpresst.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von oralen Darreichungsformen, insbesondere Tabletten, enthaltend Retigabin und Adhäsionsverstärker, wobei die
5 Darreichungsformen mittels Trockenkompaktierung oder mittels Direktverpressung hergestellt werden.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, umfassend die Schritte
 - (a) Vermischen von Retigabin mit einem Adhäsionsverstärker und
10 gegebenenfalls weiteren pharmazeutischen Hilfsstoffen;
 - (b) Kompaktierung zu einer Schülpe;
 - (c) Granulierung der Schülpe;
 - (d) Kompression der resultierenden Granulate zu Tabletten, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer pharmazeutischer Hilfsstoffe; und
15 (e) gegebenenfalls Befilmung der Tabletten.
3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Kompaktierung (b) in einem Walzenkompaktierer durchgeführt wird und die Walzkraft 5 bis 70 kN/cm, bevorzugt 10 bis 50 kN/cm, beträgt.
20
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Granulierungsbedingungen im Schritt (c) so gewählt werden, dass nicht mehr als 55 % der Teilchen eine Größe von kleiner 200 μm aufweisen oder der mittlere Teilchendurchmesser (D50) zwischen 100 und 450 μm liegt.
25
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, umfassend die Schritte
 - (a) Vermischen von Retigabin mit einem Adhäsionsverstärker und
gegebenenfalls weiteren pharmazeutischen Hilfsstoffen; und
(d) Direktkompression der resultierenden Mischung zu Tabletten, sowie
30 (e) gegebenenfalls Befilmung der Tabletten.
6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei in Schritt (a) ein gemeinsames Vermahlen von Retigabin und Adhäsionsverstärker erfolgt.
- 35 7. Verfahren gemäß Anspruch 5 oder 6, wobei in Schritt (d) ein Gemisch aus Retigabin, Adhäsionsverstärker und gegebenenfalls weiteren pharmazeutischen Hilfsstoffen mit einer mittleren Teilchengröße (D50) von 50 bis 250 μm eingesetzt wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei Retigabin in einer Menge
40 von 55 bis 90 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht aller eingesetzten Stoffe, verwendet wird.

9. Tabletten, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Tabletten gemäß Anspruch 9 mit einer Friabilität von kleiner 3 %, mit einer Gleichförmigkeit des Gehalts von 95 bis 105 % und mit einer Härte von 50 bis 250 N, wobei die Tabletten 250 bis 900 mg Retigabin enthalten.
11. Intermediat, erhältlich durch gemeinsames Trockenkompaktieren von Retigabin mit einem Adhäsionsverstärker.
12. Intermediat nach Anspruch 10, wobei die Dichte des Intermediats 0,8 bis 1,3 g/cm³, bevorzugt 0,9 bis 1,20 g/cm³ beträgt.
13. Intermediat nach Anspruch 10 oder 11, wobei als Adhäsionsverstärker ein Polymer mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht von weniger als 90.000 g/mol und einer Glasübergangstemperatur (T_g) von größer 20 °C nach zweimaligem Aufheizen eingesetzt oder ein Zuckeralkohol eingesetzt wird.
14. Intermediat nach einem der Ansprüche 10 bis 13, wobei das Gewichtsverhältnis von Retigabin zu Adhäsionsverstärker 5:1 bis 1:2 beträgt.
15. Sachet oder Stick-Pack, enthaltend ein Intermediat gemäß einem der Ansprüche 11 bis 14.
16. Verwendung von trockenkompaktiertem Retigabin zur Behandlung von Epilepsie und neuropathischem Schmerz.