

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391752** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.22

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/28* (2006.01)  
*A61K 31/444* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.12.17

---

(54) **КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ЭДОКСАБАНА, НЕ СОДЕРЖАЩАЯ САХАРНЫХ СПИРТОВ**

---

(31) 20215680.8

(32) 2020.12.18

(33) EP

(86) PCT/EP2021/086507

(87) WO 2022/129535 2022.06.23

(71) Заявитель:  
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:

**Бариц Матей, Светиц Санди, Кораса  
Клемен, Хотко Анка, Целиц Тадея  
Бирса (SI)**

(74) Представитель:

**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,  
Алексеев В.В., Галухина Д.В. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к таблетке, содержащей эдоксабан, и к способу получения указанной таблетки. Таблетка содержит ядро и необязательно покрытие, инкапсулирующее указанное ядро, где ядро содержит эдоксабан, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; и один или более сахаридов, выбранных из глюкозы, фруктозы, дисахаридов, олигосахаридов и их смесей; где указанное ядро не содержит сахарного спирта.

**A1**

**202391752**

**202391752**

**A1**

## КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ЭДОКСАБАНА, НЕ СОДЕРЖАЩАЯ САХАРНЫХ СПИРТОВ

[0001] Приоритет испрашивается по Европейской патентной заявке № EP 20 215 680.8, поданной 18 декабря 2020 года.

[0002] Изобретение относится к таблетке, содержащей эдоксабан, и к способу получения указанной таблетки. Таблетка содержит ядро и необязательно покрытие, инкапсулирующее указанное ядро, где ядро содержит эдоксабан, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; и один или более сахаридов, выбранных из глюкозы, фруктозы, дисахаридов, олигосахаридов и их смесей; где указанное ядро не содержит сахарного спирта.

[0003] Эдоксабан представляет собой антикоагулянтное лекарственное средство и прямой ингибитор фактора Ха, пригодный, в частности, для предотвращения или лечения тромбоза глубоких вен, тромбоемболии легкого или сгустков крови у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

[0004] Таблетки с покрытием, содержащие эдоксабан, продаются под торговым названием Lixiana<sup>®</sup> (Ликсиана). Согласно экспертному отчету Европейского агентства по медицине (2015 г.), продукт представлен в виде таблеток с немедленным высвобождением, содержащих эквивалентные дозы, соответствующие 15 мг, 30 мг или 60 мг эдоксабана в форме тозилатной соли. Другими ингредиентами в ядре таблетки являются маннит, прежелатинизированный крахмал, кросповидон, гидроксипропилцеллюлоза и стеарат магния. Ядро покрывают пленочным покрытием, содержащим гипромеллозу (E464), макрогол 8000, диоксид титана (E171), тальк, пальмовый воск, оксид железа желтый (E172), оксид железа красный (E172). Производственный процесс состоит из четырех основных стадий: гранулирование в псевдооживленном слое; смешивание; таблетирование; нанесение пленочного покрытия. Таблетки изготовлены из обычного гранулята и количественно пропорциональны.

[0005] EP 2 140 867 раскрывает фармацевтические композиции, содержащие эдоксабан, его фармакологически приемлемую соль или гидрат любого из них, и одно или более соединений, выбранных из группы, состоящей из сахарного спирта и набухающей в воде добавки.

[0006] EP 2 444 087 относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей эдоксабан или его фармакологически приемлемую соль, или его сольват, где содержание эдоксабана составляет 0,5 мас.% или более и менее 15 мас.% относительно общей массы фармацевтической композиции.

[0007] EP 2 548 556 раскрывает способ получения фармацевтической композиции, содержащей эдоксабан, включающий стадию смешивания эдоксабана, или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата, одного или более эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из сахарного спирта и набухающей в воде добавки, разрыхлителя и связующего вещества, в условиях для поддержания максимального содержания воды в гранулах в процессе гранулирования на уровне 10 % или менее.

[0008] EP 2 548 879 относится к кристаллической форме моногидрата п-толуолсульфоната эдоксабана и способу ее получения.

[0009] EP 2 742 941 относится к фармацевтической композиции, содержащей эдоксабан, или его фармакологически приемлемую соль, или его сольват, и его кислоту или соль.

[0010] EP 3 177 290 раскрывает фармацевтическую композицию, содержащую эдоксабан или его фармацевтически приемлемую соль, водорастворимый полимер винилпирролидона, выбранный из группы, состоящей из повидона и коповидона, и эфир целлюлозы и не содержащую сахарный спирт.

[0011] EP 3 549 585 относится к перорально распадающейся таблетке, содержащей эдоксабан, его фармакологически приемлемую соль или его сольват, органическую кислоту, от 0,1 до 2,0 мас.% водорастворимого полимера и разрыхлитель.

[0012] WO 2013/026553 относится к композициям и лекарственным формам, содержащим эдоксабан и CO<sub>2</sub>-образующий агент, предпочтительно для немедленного высвобождения.

[0013] WO 2020/022824 раскрывает композицию, содержащую эдоксабан в качестве активного ингредиента и гороховый крахмал в качестве покрывающего агента.

[0014] WO 2021/123192 относится к твердым фармацевтическим препаратам, содержащим эдоксабан в качестве активного ингредиента, а именно к таблеткам, содержащим эдоксабан, первый разбавитель и второй разбавитель в своем составе, и к способу их получения.

[0015] EP 3 744 320 раскрывает комбинацию лактозы в качестве водорастворимого наполнителя и кросповидона и крахмалгликолята натрия в качестве разрыхлителей.

[0016] CN 103919746 относится к таблетке эдоксабана с замедленным высвобождением, состоящей из следующих компонентов, в массовых процентах: от 14 до 21 % гидрата п-толуолсульфоната эдоксабана, от 0 до 36 % гидроксипропилметилцеллюлозы, от 0 до 28 % карбомера, от 10 до 28 % лактозы, от 29 до 38 % разбавителя, от 0 до 3 % повидона и от 0,6 до 4 % смазывающего вещества.

[0017] CN 108743556 раскрывает таблетку эдоксабана, которая получена из

тозилата эдоксабана или его моногидрата, поверхностно-активного вещества, регулятора значения pH, усилителя растворения, наполнителя, разрыхлителя, покрывающего агента, смазывающего вещества и воды, где тозилат эдоксабана или его моногидрат, поверхностно-активное вещество, регулятор значения pH и усилитель растворения растворяют в водном растворе и проводят гранулирование для получения гранулированного продукта.

[0018] Композиции на основе эдоксабана из предшествующего уровня техники не являются удовлетворительными во всех отношениях, и существует потребность в улучшенных композициях на основе эдоксабана. Фармацевтические композиции предшествующего уровня техники для перорального введения, содержащие эдоксабан, имеют такую же скорость растворения и биодоступность, как и зарегистрированный продукт Lixiana<sup>®</sup>, но было бы желательно еще улучшить эти композиции в отношении нескольких аспектов.

[0019] Несмотря на положительные эффекты сахарных спиртов, их потребление часто связано с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и аномальным метеоризмом, которые отрицательно влияют на качество жизни и приводят к значительному экономическому бремени с точки зрения затрат на здравоохранение. Потребление полиолов типа пентита и гексита и дисахаридных полиолов может вызывать нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта по меньшей мере у субъектов, которые к ним не привыкли. Возникновение нарушений зависит от потребительских свойств и от молекулярного размера и конфигурации молекулы полиола (KK Mäkinen, Int J Dent. 2016: 5967907).

[0020] Задачей настоящего изобретения является обеспечение композиций на основе эдоксабана, имеющих преимущества перед композициями на основе эдоксабана из предшествующего уровня техники, и способов получения таких композиций. Композиции предпочтительно должны быть получены путем легкого процесса и воспроизводимым образом, при этом обладать хорошей текучестью и высокой однородностью содержания эдоксабана. Из-за непереносимости многими людьми сахарных спиртов, таких как сорбит, предпочтительно избегать использования сахарных спиртов. Кроме того, из-за непереносимости многими людьми лактозы предпочтительно избегать использования лактозы. Кроме того, композиция должна предпочтительно обеспечивать превосходную и независимую от pH скорость растворения и биодоступность эдоксабана, а также в то же время предпочтительно иметь превосходную стабильность при хранении.

[0021] Эта цель была достигнута объектом в соответствии с формулой изобретения.

[0022] Неожиданно было обнаружено, что могут быть получены таблетки,

содержащие эдоксабан, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, не содержащие сахарный спирт, не требующие использования водорастворимых винилпирролидонов и обеспечивающие удовлетворительные профили растворения. Кроме того, было неожиданно обнаружено, что механически стабильные таблетки, содержащие эдоксабан, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, которые не содержат лактозу, могут быть получены с использованием декстратов, то есть смеси глюкозы и мальтозы.

[0023] Первый аспект изобретения относится к таблетке, содержащей ядро и необязательно покрытие, инкапсулирующее указанное ядро, где ядро содержит или по существу состоит из следующего:

- эдоксабан, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,
  - один или более сахаридов, выбранных из глюкозы, фруктозы, дисахаридов, олигосахаридов и их смесей,
  - необязательно, одно или более связующих веществ;
  - необязательно, один или более разрыхлителей; и
  - необязательно, одно или более смазывающих веществ;
- где ядро не содержит сахарного спирта.

[0024] Если прямо не указано иное, все проценты представляют собой массовый процент. Если прямо не указано иное, все проценты относятся к общей массе таблетки согласно изобретению. Когда таблетка согласно изобретению покрыта, общая масса охватывает массу ядра и покрытия.

[0025] Если прямо не указано иное, «по существу состоит из» и «по существу состоящий из» означает, что присутствие другого материала или веществ составляет не более 5 мас.%, предпочтительно не более 2,5 мас.%, более предпочтительно не более 1,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 0,1 мас.%. Предпочтительно, «по существу состоит из» означает «состоит из», тогда как «по существу состоящий из» означает «состоящий из», соответственно.

[0026] Ядро таблетки согласно изобретению может содержать необязательные компоненты, а именно независимо друг от друга одно или более связующих веществ, один или более разрыхлителей и/или одно или более смазывающих веществ. Предпочтительно, ядро таблетки содержит все указанные компоненты. Ядро таблетки согласно изобретению может содержать дополнительные фармацевтические эксципиенты, которые известны специалисту в данной области техники, такие как носители, наполнители, разбавители, уплотняющие агенты, антиоксиданты, буферные агенты, хелатирующие агенты, усилители дисперсии, поверхностно-активные вещества,

красители, подсластители и тому подобное.

[0027] Подходящие эксципиенты известны специалисту в данной области техники и описаны, например, в P.J. Sheskey et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, 8th ed. 2017; SC Smolinske, CRC Handbook of food, drug, and cosmetic excipients, CRC Press, 1992.

[0028] Таблетка согласно изобретению содержит ядро и необязательно покрытие, инкапсулирующее указанное ядро. Когда таблетка согласно изобретению не содержит покрытия, таблетка согласно изобретению предпочтительно по существу состоит из ядра. Когда таблетка согласно изобретению содержит покрытие, таблетка согласно изобретению предпочтительно по существу состоит из ядра и покрытия.

[0029] Ядро таблетки согласно изобретению содержит один или более сахаридов, выбранных из глюкозы, фруктозы, дисахаридов, олигосахаридов.

[0030] Для целей настоящего описания дисахариды содержат 2 сахарных звена (независимо друг от друга в форме фуранозы или пиранозы), связанные друг с другом гликозидной связью. Предпочтительные гликозидные связи выбраны из альфа-1,4, бета-1,4, альфа-1,6 и бета-1,6.

[0031] Для целей описания олигосахариды содержат по меньшей мере 3 сахарных звена (независимо друг от друга в форме фуранозы или пиранозы), связанные друг с другом гликозидными связями. Предпочтительные гликозидные связи независимо друг от друга выбраны из альфа-1,4, бета-1,4, альфа-1,6 и бета-1,6. Предпочтительно олигосахариды содержат не более 10 сахарных звеньев; для целей описания такие сахариды, содержащие более 10 сахарных звеньев, называются полисахаридами.

[0032] Предпочтительно, один или более сахаридов согласно изобретению не содержат сахарных звеньев, за исключением глюкозы, фруктозы и/или галактозы.

[0033] Если прямо не указано иное, глюкоза, фруктоза и галактоза, а также их соответствующие звенья независимо друг от друга присутствуют в виде D-энантиомеров, то есть D-глюкозы, D-глюкозного звена, D-фруктозы, D-фруктозного звена, D-галактозы и D-галактозного звена, соответственно.

[0034] Ядро таблетки согласно изобретению не содержит сахарного спирта. Когда ядро покрыто, покрытие предпочтительно также не содержит сахарного спирта. Предпочтительно таблетка согласно изобретению не содержит сахарного спирта.

[0035] Сахарные спирты известны специалисту в данной области техники. Типичные представители включают, но не ограничиваются, маннит, эритрит, ксилит, сорбит, мальтит, инозит и лактит.

[0036] Предпочтительно, один или более сахаридов содержат или по существу

состоят из глюкозы (декстрозы), одного или более дисахаридов, одного или более олигосахаридов или их смесей.

[0037] В предпочтительных вариантах осуществления один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, одного или более дисахаридов, одного или более олигосахаридов или их смесей.

[0038] Предпочтительные сахараиды включают, но не ограничиваются, группу, состоящую из фруктозы, очищенной сахарозы, сахарозы, сферических гранул очищенной сахарозы, лактозы, безводной лактозы, декстратов, сферических гранул сахарозы-крахмала, полурасщепленного крахмала, глюкозы, гидрата глюкозы, пуллулана и  $\beta$ -циклодекстрина. Особенно предпочтительные сахараиды выбраны из лактозы, безводной лактозы и декстратов.

[0039] В предпочтительных вариантах осуществления один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы.

[0040] В предпочтительных вариантах осуществления один или более сахаридов содержат или по существу состоят из одного или более дисахаридов. Предпочтительно, один или более дисахаридов содержат или по существу состоят из мальтозы, лактозы, сахарозы или их смесей. В предпочтительном варианте осуществления один или более дисахаридов содержат или состоят из мальтозы. В другом предпочтительном варианте осуществления один или более дисахаридов содержат или состоят из лактозы. Предпочтительно лактоза представляет собой безводную лактозу.

[0041] В предпочтительных вариантах осуществления один или более сахаридов содержат или состоят из одного или более олигосахаридов. Предпочтительно, один или более олигосахаридов содержат или состоят из полурасщепленного крахмала, мальтодекстрина, пуллулана,  $\beta$ -циклодекстрина или их смесей.

[0042] Предпочтительно массовое содержание одного или более сахаридов, предпочтительно (i) смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами, или (ii) лактозы, составляет по меньшей мере 10 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 35 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и, в частности, по меньшей мере 45 мас.%; в каждом случае относительно общей массы одного или более сахаридов и относительно общей массы таблетки.

[0043] Предпочтительно массовое содержание одного или более сахаридов, предпочтительно (i) смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более

олигосахаридами, или (ii) лактозы, составляет не более 90 мас.%, предпочтительно не более 85 мас.%, более предпочтительно не более 80 мас.%, еще более предпочтительно не более 75 мас.%, еще более предпочтительно не более 70 мас.%, еще более предпочтительно не более 65 мас.%, наиболее предпочтительно не более 60 мас.% и, в частности, не более 55 мас.%; в каждом случае относительно общей массы одного или более сахаридов и относительно общей массы таблетки.

[0044] Предпочтительно массовое содержание одного или более сахаридов, предпочтительно (i) смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами, или (ii) лактозы, находится в диапазоне от 0,1 до 80 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 70 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 60 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 50 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 40 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,1 до 30 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более сахаридов и относительно общей массы таблетки.

[0045] Предпочтительно массовое содержание одного или более сахаридов, предпочтительно (i) смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами, или (ii) лактозы, находится в диапазоне от 1,0 до 60 мас.%, предпочтительно от 1,0 до 50 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более сахаридов и относительно общей массы таблетки.

[0046] Предпочтительно массовое содержание одного или более сахаридов, предпочтительно (i) смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами, или (ii) лактозы, находится в диапазоне  $48 \pm 16$  мас.%, предпочтительно  $48 \pm 14$  мас.%, более предпочтительно  $48 \pm 12$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 10$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 8,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 6,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $48 \pm 4,0$  мас.% и, в частности,  $48 \pm 2,0$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более сахаридов и относительно общей массы таблетки.

[0047] В особенно предпочтительных вариантах осуществления один или более сахаридов содержит или по существу состоит из лактозы. Предпочтительно, один или более сахаридов по существу состоит из лактозы, и помимо лактозы ядро предпочтительно не содержит какой-либо другой моносахарид, дисахарид или олигосахарид.

[0048] Лактоза может присутствовать в форме моногидрата лактозы, кристаллического моногидрата альфа-лактозы, высушенной распылением лактозы или безводной лактозы. Предпочтительно лактоза представляет собой безводную лактозу.

[0049] В особенно предпочтительных вариантах осуществления один или более

сахаридов содержат или по существу состоят из смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами. Такие смеси являются коммерчески доступными и обычно называются «декстратами». Предпочтительно, один или более сахаридов по существу состоят из смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами, и помимо глюкозы, мальтозы и необязательно присутствующего одного или более олигосахаридов, ядро предпочтительно не содержит какой-либо другой моносахарид или какой-либо другой дисахарид.

[0050] Предпочтительно, ядро таблетки согласно изобретению не содержит лактозу; предпочтительно, таблетка согласно изобретению вообще не содержит лактозу.

[0051] Предпочтительно, смесь глюкозы, мальтозы и необязательно одного или более олигосахаридов содержит глюкозу в качестве преобладающего ингредиента, за которой следует мальтоза, тогда как необязательно присутствующий один или более олигосахаридов присутствует в сравнительно низком содержании. Предпочтительно общее содержание глюкозы и мальтозы составляет по меньшей мере 99 мас.% относительно общей массы смеси.

[0052] Для целей настоящего описания смесь представляет собой декстраты, т.е. представляет собой очищенную смесь сахаридов, полученную в результате контролируемого ферментативного гидролиза крахмала. Он может быть гидратированным или безводным. Его декстрозный эквивалент обычно составляет не менее 93,0 % и не более 99,0 % в пересчете на сухое вещество. В дополнение к декстрозе, декстраты обычно содержат 3-5 мас.% мальтозы и высших олиго- или полисахаридов.

[0053] В предпочтительных вариантах осуществления декстраты согласно изобретению содержат около 95 мас.% моногидрата глюкозы.

[0054] Предпочтительно, один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, где массовое содержание глюкозы составляет по меньшей мере 10 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 35 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и, в частности, по меньшей мере 45 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0055] Предпочтительно, один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, где массовое содержание глюкозы составляет не более 90 мас.%, предпочтительно не более 85 мас.%, более предпочтительно не более 80 мас.%, еще более предпочтительно не более 75 мас.%, еще более предпочтительно не более 70 мас.%, еще

более предпочтительно не более 65 мас.%, наиболее предпочтительно не более 60 мас.% и, в частности, не более 55 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0056] Предпочтительно, один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, где массовое содержание глюкозы находится в диапазоне от 0,1 до 80 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 70 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 60 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 50 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 40 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,1 до 30 мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0057] Предпочтительно, один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, и где массовое содержание глюкозы находится в диапазоне от 1,0 до 60 мас.%, предпочтительно от 1,0 до 50 мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0058] Предпочтительно, один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, и где массовое содержание глюкозы находится в диапазоне от  $48 \pm 16$  мас.%, предпочтительно  $48 \pm 14$  мас.%, более предпочтительно  $48 \pm 12$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 10$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 8,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 6,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $48 \pm 4,0$  мас.% и, в частности,  $48 \pm 2,0$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0059] Предпочтительно декстраты содержат мальтозу, при этом массовое содержание мальтозы предпочтительно составляет по меньшей мере 0,01 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,02 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,03 мас.%, еще более предпочтительно 0,04 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,05 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,06 мас.% и, в частности, по меньшей мере 0,07 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0060] Предпочтительно, один или более сахаридов содержат или по существу состоят из мальтозы, и где массовое содержание мальтозы составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,25 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,75 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,25 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 1,75 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0061] Предпочтительно, один или более сахаридов содержат или по существу состоят из мальтозы, и при этом массовое содержание мальтозы составляет по меньшей

мере 10 мас.%, предпочтительно не более 9,0 мас.%, более предпочтительно не более 8,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 5,5 мас.% и, в частности, не более 5,0 мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0062] Предпочтительно, один или более сахаридов содержат или по существу состоят из мальтозы, и где массовое содержание мальтозы находится в диапазоне  $4,0 \pm 3,2$  мас.%, предпочтительно  $4,0 \pm 2,8$  мас.%; более предпочтительно  $4,0 \pm 2,4$  мас.%, еще более предпочтительно  $4,0 \pm 2,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $4,0 \pm 1,6$  мас.%, еще более предпочтительно  $4,0 \pm 1,2$  мас.%, наиболее предпочтительно  $4,0 \pm 0,8$  мас.% и, в частности,  $4,0 \pm 0,4$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0063] Предпочтительно, один или более сахаридов, предпочтительно декстратов, содержат изомальтозу, при этом массовое содержание изомальтозы предпочтительно составляет по меньшей мере 0,01 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,02 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,03 мас.%, еще более предпочтительно 0,04 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,05 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,06 мас.% и, в частности, по меньшей мере 0,07 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0064] Предпочтительно, один или более сахаридов, предпочтительно декстратов, содержат мальтотриозу, при этом массовое содержание мальтотриозы предпочтительно составляет по меньшей мере 0,01 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,02 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,03 мас.%, еще более предпочтительно 0,04 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,05 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,06 мас.% и, в частности, по меньшей мере 0,07 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0065] Предпочтительно, один или более сахаридов, предпочтительно декстратов, содержат изомальтотриозу, при этом массовое содержание изомальтотриозы предпочтительно составляет по меньшей мере 0,01 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,02 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,03 мас.%, еще более предпочтительно 0,04 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,05 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,06 мас.% и, в частности, по меньшей мере 0,07 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

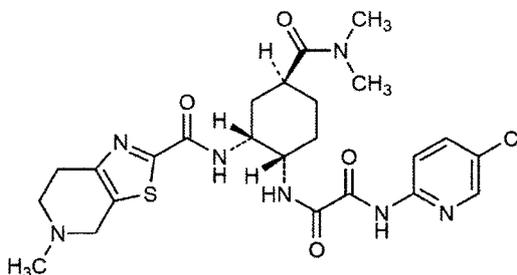
[0066] Предпочтительно, один или более сахаридов, предпочтительно декстратов, содержат панозу, при этом массовое содержание панозы предпочтительно составляет по меньшей мере 0,01 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,02 мас.%, еще более

предпочтительно по меньшей мере 0,03 мас.%, еще более предпочтительно 0,04 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,05 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,06 мас.% и, в частности, по меньшей мере 0,07 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0067] Предпочтительно, один или более сахаридов, предпочтительно декстратов, содержат мальтотетраозу, при этом массовое содержание мальтотетраозы предпочтительно составляет по меньшей мере 0,01 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,02 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,03 мас.%, еще более предпочтительно 0,04 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,05 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,06 мас.% и, в частности, по меньшей мере 0,07 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

[0068] Эдоксабан имеет химические названия N1-(5-хлор-2-пиридинил)-N2-[(1S,2R,4S)-4-[(диметиламино)карбонил]-2-[[[(4,5,6,7-тетрагидро-5-метилтиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)карбонил]амино]циклогексил]-этандиаמיד или альтернативно N-(5-хлорпиридин-2-ил)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(N,N-диметилкарбамоил)-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамидо)циклогексил]оксамид (CAS 480449-70-5, C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S).

[0069] Эдоксабан имеет следующую химическую структуру:



(WHO Drug Information, Vol. 22, No. 2, 2008, page 135).

[0070] Эдоксабан может быть в форме основания, или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата. Предпочтительно, эдоксабан, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват представляет собой тозилат эдоксабана, то есть 4-метилбензолсульфонат (1:1) (CAS 480449-71-6).

[0071] Предпочтительно тозилат эдоксабана представляет собой моногидрат тозилата эдоксабана.

[0072] Предпочтительно, моногидрат тозилата эдоксабана содержит или по существу состоит из полиморфной формы I, формы II или их смесей (см., например, EP 2 548 879 A1). Предпочтительно тозилат эдоксабана присутствует в форме I.

[0073] Эдоксабан может быть охарактеризован с помощью его порошковых

рентгеновских дифрактограмм (например, полученных с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO с использованием излучения CuK $\alpha$  1,541874 Å).

[0074] Полиморфная форма I моногидрата тозилата эдоксабана имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму в виде дифракционного угла ( $2\theta$  (°)) в порошковой рентгеновской дифракции, полученной с использованием лучей Cu-K $\alpha$ , и характеристических пиков при дифракционных углах ( $2\theta$  (°)) 5,38 $\pm$ 0,2, 8,08 $\pm$ 0,2, 10,8 $\pm$ 0,2, 13,5 $\pm$ 0,2, 15,0 $\pm$ 0,2, 16,9 $\pm$ 0,2, 17,6 $\pm$ 0,2, 20,5 $\pm$ 0,2, 21,1 $\pm$ 0,2, 22,7 $\pm$ 0,2, 23,5 $\pm$ 0,2, 26,0 $\pm$ 0,2, 27,3 $\pm$ 0,2, 27,6 $\pm$ 0,2 и 30,0 $\pm$ 0,2 (°). Кристаллы полиморфной формы I моногидрата тозилата эдоксабана могут быть получены способом, описанным, например, в WO 03/000657, WO 03/000680, WO 03/016302, WO 04/058715, WO 05/047296, WO 07/032498, WO 08/129846, WO 08/156159 и японского опубликованного патента № 2010-254615. Предпочтительно, полиморфная форма I моногидрата тозилата эдоксабана имеет любой признак, выбранный из группы, состоящей из следующих (i)-(iii):

(i) профиль ДТА (дифференциально-термический анализ), имеющий два эндотермических пика при температуре от приблизительно 250 до приблизительно 270 °C;

(ii) инфракрасный спектр поглощения, содержащий любую одну полосу поглощения, выбранную из группы, состоящей из 3344 $\pm$ 5, 1675 $\pm$ 2, 1614 $\pm$ 2, 1503 $\pm$ 2, 1222 $\pm$ 1, 1171 $\pm$ 1, 1033 $\pm$ 1, 1012 $\pm$ 1, 843 $\pm$ 1, 825 $\pm$ 1 и 802 $\pm$ 1 (см<sup>-1</sup>); и/или

(iii) температура плавления (разложения) от приблизительно 246 до приблизительно 250 °C.

[0075] Хотя предполагается, что таблетка согласно изобретению может содержать комбинации двух или более фармакологически активных ингредиентов друг с другом, эдоксабан, его физиологически приемлемая соль и/или сольват предпочтительно является одним, то есть единственным фармакологически активным ингредиентом, который содержится в таблетке согласно изобретению.

[0076] Предпочтительно эдоксабан, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват характеризуются средним размером частиц в диапазоне от 1 до 200 мкм, предпочтительно от 1 до 100 мкм, более предпочтительно от 1 до 50 мкм, еще более предпочтительно от 1 до 30 мкм.

[0077] Термин «средний размер частиц», используемый в настоящем документе, относится к среднему объемному диаметру частиц. Диаметр и средний объемный диаметр могут быть определены с помощью рассеяния лазерного излучения с использованием например, прибора Malvern-Mastersizer MS 2000, MS 3000 или эквивалента с установкой для «мокрого» диспергирования. Размеры частиц определены путем измерения углового рассеяния лазерного излучения, рассеянного однородной суспензией частиц. Частицы,

подлежащие измерению размера частиц, сначала суспендировали в соответствующем неполярном диспергирующем средстве, а затем подвергали определению размера в приборе Malvern Mastersizer. Предпочтительно размер частиц определяют в соответствии с Eur. Ph. 10.0, 2.9.31 «Particle size analysis by laser diffraction» («Анализ размера частиц с помощью лазерной дифракции»).

[0078] Альтернативно, «средний размер частиц» также может быть определен другими способами, то есть анализом изображений SEM (сканирующего электронного микроскопа). Процесс анализа изображения для определения распределения частиц по размерам по существу состоит из визуального подсчета всех кристаллов, появляющихся на изображении SEM, содержащем по меньшей мере 200 частиц. Размер, определенный для каждой частицы, соответствует наибольшему поперечному сечению указанной частицы.

[0079] Предпочтительно эдоксабан, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват содержатся в дозе по меньшей мере 10 мг; предпочтительно по меньшей мере 20 мг, более предпочтительно по меньшей мере 30 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 40 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 45 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 50 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 55 мг и, в частности, по меньшей мере 60 мг; в каждом случае выраженной в виде эквивалентной массы несольевой и несольватной формы эдоксабана.

[0080] Предпочтительно массовое содержание эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата составляет по меньшей мере 4,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 6,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 12 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 16 мас.% и, в частности, по меньшей мере 18 мас.%; в каждом случае относительно заданной массы эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и относительно общей массы таблетки.

[0081] Предпочтительно массовое содержание эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата составляет не более 55 мас.%, предпочтительно не более 50 мас.%, более предпочтительно не более 45 мас.%, еще более предпочтительно не более 40 мас.%, еще более предпочтительно не более 35 мас.%, еще более предпочтительно не более 30 мас.%, наиболее предпочтительно не более 25 мас.% и, в частности, не более 20 мас.%, в каждом случае относительно заданной массы эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и относительно общей массы таблетки.

[0082] Предпочтительно массовое содержание эдоксабана, его фармацевтически

приемлемой соли и/или сольвата находится в диапазоне  $19 \pm 16$  мас.%, предпочтительно  $19 \pm 14$  мас.%, более предпочтительно  $19 \pm 12$  мас.%, еще более предпочтительно  $19 \pm 10$  мас.%, еще более предпочтительно  $19 \pm 8,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $19 \pm 6,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $19 \pm 4,0$  мас.% и, в частности,  $48 \pm 2,0$  мас.%, в каждом случае относительно заданной массы эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и относительно общей массы таблетки.

[0083] Ядро таблетки согласно изобретению предпочтительно содержит одно или более связующих веществ.

[0084] Предпочтительно, одно или более связующих веществ содержат или состоят из следующего:

(i) целлюлоза или неионные простые эфиры целлюлозы; такие как кристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (например, 2208, 2906 или 2910);

(ii) сложные эфиры целлюлозы; такие как фталат ацетата целлюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы;

(iii) крахмал и производные крахмала, за исключением прежелатинизированного крахмала и крахмалгликолята натрия; такие как крахмал, мука, пшеничный крахмал, рисовый порошок, рисовый крахмал, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или гидроксипропилкрахмал;

(iv) камеди; такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, сложный эфир пропиленгликоля и альгиновой кислоты, агар, арабийская камедь, арабиногалактан, трагакантовая камедь, камедь рожкового дерева, сенегальская камедь, ксантановая камедь, пектин, желатин, очищенный желатин или гидролизованный порошок желатина;

(v) глицерин и полиэтиленгликоль; такие как концентрат глицерина или макрогол (например, 4000, 6000 или 20000);

(vi) кремнийсодержащие материалы; такие как водный диоксид кремния, высокодисперсный диоксид кремния, легкая безводная кремниевая кислота или синтетический силикат алюминия;

(vii) виниловые полимеры, кроме кросповидона; такие как карбоксилвиниловый полимер, поливинилацетат, повидон, коповидон, кополидон, высокомолекулярный поливинилпирролидон, поливиниловый спирт (полностью омыленный продукт), поливиниловый спирт (частично омыленный продукт), сополимер винилпирролидона и винилацетата или полиакрилат натрия;

(viii) полифосфат натрия;

или их смеси.

[0085] Предпочтительно, одно или более связующих веществ содержат или состоят из гидроксипропилцеллюлозы.

[0086] Предпочтительно массовое содержание одного или более связующих веществ составляет по меньшей мере 0,7 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,8 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,9 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,1 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,2 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,3 мас.% и, в частности, по меньшей мере 1,4 мас.%; в каждом случае относительно общей массы одного или более связующих веществ и относительно общей массы таблетки.

[0087] Предпочтительно массовое содержание одного или более связующих веществ составляет не более 8,0 мас.%, предпочтительно не более 7,0 мас.%, более предпочтительно не более 6,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 3,5 мас.% и, в частности, не более 3,0 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более связующих веществ и относительно общей массы таблетки.

[0088] Предпочтительно массовое содержание одного или более связующих веществ находится в диапазоне  $2,2 \pm 2,0$  мас.%, предпочтительно  $2,2 \pm 1,8$  мас.%, более предпочтительно  $2,2 \pm 1,6$  мас.%, еще более предпочтительно  $2,2 \pm 1,4$  мас.%, еще более предпочтительно  $2,2 \pm 1,2$  мас.%, еще более предпочтительно  $2,2 \pm 1,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $2,2 \pm 0,9$  мас.% и, в частности,  $2,2 \pm 0,8$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более связующих веществ и относительно общей массы таблетки.

[0089] Ядро таблетки согласно изобретению предпочтительно содержит один или более разрыхлителей.

[0090] Предпочтительно, один или более разрыхлителей содержат или состоят из прежелатинизированного крахмала, кросповидона, крахмалгликолята натрия, кармеллозы, кармеллозы натрия, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия или их смесей.

[0091] Предпочтительно, один или более разрыхлителей содержат или состоят из прежелатинизированного крахмала, кросповидона или их смеси.

[0092] Предпочтительно, один или более разрыхлителей содержат или состоят из смеси прежелатинизированного крахмала и кросповидона. Кросповидон набухает в воде, но не растворяется. Таким образом, кросповидон не является водорастворимым

винилпирролидоном. Это является отличием настоящего изобретения от описанного в EP 3 177 290 A1, которое требует использования водорастворимых винилпирролидонов.

[0093] Предпочтительно, относительное массовое отношение прежелатинизированного крахмала к кросповидону находится в диапазоне от 7:1 до 1:1; предпочтительно от 6:1 до 2:1, более предпочтительно от 5:1 до 3:1.

[0094] Предпочтительно массовое содержание одного или более разрыхлителей составляет по меньшей мере 10 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 12 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 14 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 22 мас.% и, в частности, по меньшей мере 24 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более разрыхлителей и относительно общей массы таблетки.

[0095] Предпочтительно массовое содержание одного или более разрыхлителей составляет не более 40 мас.%, предпочтительно не более 38 мас.%, более предпочтительно не более 36 мас.%, еще более предпочтительно не более 34 мас.%, еще более предпочтительно не более 32 мас.%, еще более предпочтительно не более 30 мас.%, наиболее предпочтительно не более 28 мас.% и, в частности, не более 26 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более разрыхлителей и относительно общей массы таблетки.

[0096] Предпочтительно массовое содержание одного или более разрыхлителей находится в диапазоне  $25 \pm 18$  мас.%, предпочтительно  $25 \pm 16$  мас.%, более предпочтительно  $25 \pm 14$  мас.%, еще более предпочтительно  $25 \pm 12$  мас.%, еще более предпочтительно  $25 \pm 10$  мас.%, еще более предпочтительно  $25 \pm 8,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $25 \pm 6,0$  мас.% и, в частности,  $25 \pm 4,0$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более разрыхлителей и относительно общей массы таблетки.

[0097] Ядро таблетки согласно изобретению предпочтительно содержит одно или более смазывающих веществ.

[0098] Предпочтительно, одно или более смазывающих веществ содержит или состоит из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилового спирта, полиоксилстеарата, карбоната кальция, оксида магния, талька, пчелиного воска, пальмового воска, гидроксида алюминия, фумаровой кислоты или их смесей, предпочтительно стеарата магния.

[0099] Предпочтительно массовое содержание одного или более смазывающих веществ составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно по меньшей мере

0,15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,2 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,6 мас.% и, в частности, по меньшей мере 0,7 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более смазывающих веществ и относительно общей массы таблетки.

[0100] Предпочтительно массовое содержание одного или более смазывающих веществ составляет не более 7,0 мас.%, предпочтительно не более 2,5 мас.%, более предпочтительно не более 2,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,8 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,6 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,4 мас.%, наиболее предпочтительно не более 1,2 мас.% и, в частности, не более 1,0 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более смазывающих веществ и относительно общей массы таблетки.

[0101] Предпочтительно массовое содержание одного или более смазывающих веществ находится в диапазоне  $0,8 \pm 0,7$  мас.%, предпочтительно  $0,8 \pm 0,6$  мас.%, более предпочтительно  $0,8 \pm 0,5$  мас.%, еще более предпочтительно  $0,8 \pm 0,4$  мас.%, еще более предпочтительно  $0,8 \pm 0,3$  мас.%, еще более предпочтительно  $0,8 \pm 0,2$  мас.%, наиболее предпочтительно  $0,8 \pm 0,15$  мас.% и, в частности,  $0,8 \pm 0,1$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более смазывающих веществ и относительно общей массы таблетки.

[0102] Предпочтительно таблетка согласно изобретению содержит покрытие, инкапсулирующее ядро, причем покрытие предпочтительно представляет собой нефункциональное покрытие.

[0103] Предпочтительно таблетка согласно изобретению содержит покрытие, инкапсулирующее ядро, причем покрытие содержит полиэтиленгликоль, гидроксипропилметилцеллюлозу, тальк или их смеси.

[0104] Предпочтительно таблетка согласно изобретению содержит покрытие, инкапсулирующее ядро, причем массовое содержание покрытия составляет по меньшей мере 1,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 4,5 мас.%, в каждом случае относительно общей массы покрытия и относительно общей массы таблетки.

[0105] Предпочтительно таблетка согласно изобретению содержит покрытие,

инкапсулирующее ядро, где массовое содержание покрытия составляет не более 8,5 мас.%, предпочтительно не более 8,0 мас.%, более предпочтительно не более 7,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 5,5 мас.% и, в частности, не более 5,0 мас.%, в каждом случае относительно общей массы покрытия и относительно общей массы таблетки.

[0106] Предпочтительно таблетка согласно изобретению содержит покрытие, инкапсулирующее ядро, где массовое содержание покрытия находится в диапазоне  $5,0 \pm 4,0$  мас.%, предпочтительно  $5,0 \pm 3,5$  мас.%, более предпочтительно  $5,0 \pm 3,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $5,0 \pm 2,5$  мас.%, еще более предпочтительно  $5,0 \pm 2,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $5,0 \pm 1,5$  мас.%, наиболее предпочтительно  $5,0 \pm 1,0$  мас.% и, в частности,  $5,0 \pm 0,5$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы покрытия и относительно общей массы таблетки.

[0107] Предпочтительно таблетка согласно изобретению имеет среднюю твердость по меньшей мере 80 Н; предпочтительно по меньшей мере 85 Н, более предпочтительно по меньшей мере 90 Н, еще более предпочтительно по меньшей мере 95 Н, еще более предпочтительно по меньшей мере 100 Н, наиболее предпочтительно по меньшей мере 105 Н и, в частности, по меньшей мере 110 Н.

[0108] Предпочтительно таблетка согласно изобретению представляет собой таблетку, полученную с применением влажного гранулирования.

[0109] Предпочтительно в условиях *in vitro* в соответствии с Европейской фармакопеей, лопастной способ, 50 об/мин, 37 °С, 900 мл фосфатного буферного раствора без фермента, рН 6,8, таблетка согласно изобретению демонстрирует средний процентный профиль растворения

- через 30 минут по меньшей мере 60%, предпочтительно по меньшей мере 70%, и

- через 60 минут по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 80%,

в каждом случае после начала испытания на растворение и в каждом случае относительно общего количества эдоксабана, которое первоначально содержалось в таблетке.

[0110] Предпочтительно в условиях *in vitro* в соответствии с Европейской фармакопеей, лопастной способ, 50 об/мин, 37 °С, 900 мл фосфатного буферного раствора без фермента, рН 6,8, таблетка согласно изобретению демонстрирует средний процентный профиль растворения через 45 минут по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%; более предпочтительно по меньшей мере 80%; в каждом случае после начала испытания на растворение и в каждом случае относительно общего количества

эдоксабана, которое первоначально содержалось в таблетке.

[0111] Предпочтительно в условиях *in vitro* в соответствии с Европейской фармакопеей, лопастной способ, 50 об/мин, 37 °С, 900 мл уксусно-кислого натрий-ацетатного буфера, рН 4,5, таблетка согласно изобретению демонстрирует средний процентный профиль растворения через 30 минут по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%; и в каждом случае после начала испытания на растворение и в каждом случае относительно общего количества эдоксабана, которое первоначально содержалось в таблетке.

[0112] Предпочтительно в условиях *in vitro* в соответствии с Европейской фармакопеей, лопастной способ, 50 об/мин, 37 °С, 900 мл уксусно-кислого натрий-ацетатного буфера, рН 4,5, таблетка согласно изобретению демонстрирует средний процентный профиль растворения через 30 минут по меньшей мере 85%, предпочтительно через 15 минут по меньшей мере 85%; в каждом случае после начала испытания на растворение и в каждом случае относительно общего количества эдоксабана, которое первоначально содержалось в таблетке.

[0113] Предпочтительно таблетки согласно изобретению распадаются в течение 12 минут, предпочтительно в течение 10 минут, более предпочтительно в течение 8, еще более предпочтительно в течение 6 минут, когда время распад определяется в соответствии с Ph. Eur. 10.0, 2.9.1 «Disintegration of tablets and capsules» («Распад таблеток и капсул»), Испытание А, с диском, в очищенной воде, 750 мл, при 37 °С.

[0114] Предпочтительно таблетки согласно изобретению распадаются в течение 20 минут, предпочтительно в течение 15 минут, более предпочтительно в течение 12, когда время распада определяется в соответствии с Ph. Eur. 10.0, 2.9.1 «Disintegration of tablets and capsules», Испытание А, без диска, в очищенной воде, 750 мл, с тем отличием, что температуру измеряют при 25 °С.

[0115] Предпочтительно, таблетка согласно изобретению имеет общую массу в диапазоне 420±375 мг, предпочтительно 420±350 мг, более предпочтительно 420±300 мг, еще более предпочтительно 420±250 мг, еще более предпочтительно 420±200 мг, еще более предпочтительно 420±150 мг, наиболее предпочтительно 420±100 мг и, в частности, 420±50 мг.

[0116] Форма таблетки согласно изобретению конкретно не ограничена и может быть круглой или продолговатой. Предпочтительно таблетка согласно изобретению представляет собой круглую таблетку.

[0117] Размер таблетки согласно изобретению конкретно не ограничен. Предпочтительно, таблетка согласно изобретению имеет диаметр в диапазоне 11±4,0 мм;

предпочтительно  $11 \pm 3,0$  мм, более предпочтительно  $11 \pm 2,0$  мм, наиболее предпочтительно  $11 \pm 1,0$  мм.

[0118] Толщина таблетки согласно изобретению конкретно не ограничена. Предпочтительно толщина таблетки согласно изобретению находится в диапазоне  $4,5 \pm 2,0$  мм, предпочтительно  $4,5 \pm 1,0$  мм, более предпочтительно  $4,5 \pm 0,5$  мм.

[0119] Полиморфная форма активного вещества не изменяется в композиции при хранении при  $45\text{ }^\circ\text{C}/75\%$  ОВ (относительная влажность) в течение по меньшей мере 3 месяцев, предпочтительно 6 месяцев, более предпочтительно 12 месяцев.

[0120] Таблетка согласно изобретению пригодна для предотвращения и/или лечения заболевания, расстройства или состояния, которое можно предотвратить и/или лечить путем ингибирования активированного фактора свертывания крови X (FXa).

[0121] Таким образом, другой аспект изобретения относится к таблетке согласно изобретению, как описано выше, используемой для предотвращения и/или лечения заболевания, расстройства или состояния, которое можно предотвратить и/или лечить путем ингибирования активированного фактора свертывания крови X (FXa). Другой аспект изобретения относится к применению эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для изготовления таблетки согласно изобретению, как описано выше, для предотвращения и/или лечения заболевания, расстройства или состояния, которое можно предотвратить и/или лечить путем ингибирования активированного фактора свертывания крови X (FXa). Другой аспект изобретения относится к способу предотвращения и/или лечения заболевания, расстройства или состояния, которое можно предотвратить и/или лечить путем ингибирования активированного фактора свертывания крови X (FXa), включающему введение таблетки согласно изобретению, как описано выше, нуждающемуся в этом субъекту.

[0122] Предпочтительно таблетку согласно изобретению вводят перорально один раз в сутки или два раза в сутки.

[0123] Предпочтительно таблетка согласно изобретению используется в качестве антикоагулянта для предотвращения и/или лечения тромбоза, тромботических заболеваний или эмболии.

[0124] Предпочтительно таблетка согласно изобретению используется для предотвращения и/или лечения церебрального инфаркта, церебральной эмболии, инфаркта легкого, эмболии легкого, инфаркта миокарда, стенокардии, тромба и/или эмболии, сопровождающей неклапанную фибрилляцию предсердий, тромбоза глубоких вен, тромбоза глубоких вен после операции, тромбоза после замены протезного клапана/сустава, тромбоза эмболии после тотального эндопротезирования тазобедренного

сустава, тромбоэмболии после тотального эндопротезирования коленного сустава, тромбоэмболии после операции для лечения перелома тазобедренного сустава, тромбоза и/или реокклюзии после реваскуляризации, болезни Бюргера, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, синдрома системного воспалительного ответа, синдрома полиорганной недостаточности, тромбоза во время экстракорпорального кровообращения или свертывания крови во время забора крови.

[0125] Предпочтительно таблетка согласно изобретению используется для предотвращения инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более факторами риска; предпочтительно выбранными из застойной сердечной недостаточности, гипертензии, возраста 75 лет или старше, сахарного диабета, предшествующего инсульта и транзиторной ишемической атаки.

[0126] Предпочтительно таблетка согласно изобретению используется для лечения тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легкого или для предотвращения рецидивирующего тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легкого у взрослых.

[0127] Предпочтительно таблетка согласно изобретению используется для предотвращения инсульта и/или системной эмболии, где одну или более таблеток, содержащих общую дозу 60 мг, выраженную в виде эквивалентной массы несолевой и несольватной формы эдоксабана, вводят один раз в сутки.

[0128] Предпочтительно таблетка согласно изобретению используется для лечения венозной тромбоэмболии, включая тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболию легкого, или для предотвращения рецидивирующей венозной тромбоэмболии, где после первоначального применения гепарина одну или более таблеток, содержащих общую дозу 60 мг, выраженную в виде эквивалентной массы несолевой и несольватной формы эдоксабана, вводят один раз в сутки.

[0129] Предпочтительно таблетка согласно изобретению используется для предотвращения или лечения неклапанной фибрилляции предсердий и/или венозной тромбоэмболии, где одну или более таблеток, содержащих общую дозу 30 мг Ликсиана, выраженную в виде эквивалентной массы несолевой и несольватной формы эдоксабана, вводят один раз в сутки пациентам с одним или более из следующих клинических факторов:

- А) умеренное или тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина: 15-50 мл/мин);
- В) низкая масса тела 60 кг или менее;
- С) одновременное применение одного или более из следующих ингибиторов Р-

гликопротеина (P-gp): циклоспорин, дронедарон, эритромицин, кетоконазол.

[0130] Субъектами, подлежащими лечению таблеткой согласно изобретению, предпочтительно являются животные, более предпочтительно люди, еще более предпочтительно взрослые.

[0131] Другой аспект изобретения относится к способу получения таблетки согласно изобретению, как описано выше, предпочтительно включающему влажное гранулирование.

[0132] Предпочтительно влажное гранулирование включает водную среду.

[0133] Предпочтительно, гранулирование включает гранулирование с высоким усилием сдвига (смешивающее гранулирование).

[0134] Гранулирование с высоким усилием сдвига представляет собой технологию, известную специалисту в данной области техники, и отличается от других способов гранулирования, таких как гранулирование в барабане, гранулирование в чаше и гранулирование в псевдооживленном слое, более высоким усилием сдвига, прикладываемым к материалу.

[0135] Предпочтительно способ согласно изобретению включает гранулирование с высоким усилием сдвига с помощью грануляторов с высоким усилием сдвига. Гранулирование с высоким усилием сдвига может включать гранулирование с высокоскоростным перемешиванием. Предпочтительно перемешивание осуществляют путем перемешивающих лопастей, которые гранулируют смесь путем замешивания.

[0136] В предпочтительном варианте осуществления гранулирование с высоким усилием сдвига осуществляют с помощью горизонтального гранулятора с высоким усилием сдвига. В другом предпочтительном варианте осуществления гранулирование с высоким усилием сдвига осуществляют с помощью вертикального гранулятора с высоким усилием сдвига.

[0137] В грануляторах с высоким усилием сдвига согласно изобретению используется лопастная вращающаяся мешалка для энергичного перемешивания порошка и получения гранул высокой плотности. Предпочтительно лопастная вращающаяся мешалка вращается со скоростью в диапазоне от 100 до 1500 об/мин. Предпочтительно гранулятор с высоким усилием сдвига дополнительно оснащен вторичной меньшей лопастной вращающейся мешалкой, иногда называемой «измельчитель», которая предпочтительно вращается с более высокой скоростью, предпочтительно в диапазоне от 1000 до 2000 об/мин. Предпочтительно, гранулятор с высоким усилием сдвига оснащен подающим блоком, который позволяет распылять жидкость на гранулируемый материал.

[0138] Предпочтительно, гранулы получают с помощью гранулятора с высоким

усилием сдвига в условиях, поддерживающих содержание воды в гранулах во время гранулирования выше 10 %. Это является отличием настоящего изобретения от описанного в EP 2 548 556, который требует, чтобы максимальное содержание воды в гранулах во время гранулирования поддерживалось на уровне 10 % или менее.

[0139] В предпочтительных вариантах осуществления способ согласно изобретению включает стадии

(a) обеспечение композиции, содержащей

- эдоксабан, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват,
- один или более сахаридов, выбранных из глюкозы, фруктозы, дисахаридов, олигосахаридов и их смесей,

- необязательно, одно или более связующих веществ и

- необязательно, один или более разрыхлителей;

(b) обеспечение гранулирующей жидкости, содержащей растворитель и необязательно одно или более связующих веществ;

(c) смешивание композиции, обеспеченной на стадии (a), с помощью смесительного устройства с получением смеси для гранулирования;

(d) влажное гранулирование смеси для гранулирования, полученной на стадии (c), с помощью гранулирующего устройства при добавлении гранулирующей жидкости, обеспеченной на стадии (b), и необязательно растворителя с получением влажных гранул;

(e) сушка влажных гранул, полученных на стадии (d), с помощью осушителя с получением высушенных гранул;

(f) необязательно смешивание высушенных гранул с одним или более смазывающими веществами с получением смазанных высушенных гранул;

(g) прессование высушенных гранул, полученных на стадии (e), или смазанных высушенных гранул, полученных на стадии (f), с помощью устройства для таблетирования с получением ядер таблеток; и

(h) необязательно нанесение покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (g), с помощью устройства для нанесения покрытия.

[0140] На стадии (a) способа согласно изобретению обеспечивается композиция, которая содержит следующее:

- эдоксабан, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

- один или более сахаридов, выбранных из глюкозы, фруктозы, дисахаридов, олигосахаридов и их смесей,

- необязательно, одно или более связующих веществ и

- необязательно, один или более разрыхлителей.

[0141] Предпочтительно все ингредиенты взвешивают и объединяют друг с другом.

[0142] На стадии (b) способа согласно изобретению обеспечивается гранулирующая жидкость, которая содержит растворитель и необязательно одно или более связующих веществ.

[0143] Предпочтительно, на стадии (b) растворитель представляет собой водную жидкость, предпочтительно воду.

[0144] На стадии (c) способа согласно изобретению композицию, обеспеченную на стадии (a), смешивают с помощью смесительного устройства с получением смеси для гранулирования.

[0145] Предпочтительно, на стадии (c) смесительное устройство представляет собой смеситель с высоким усилием сдвига.

[0146] Предпочтительно, смесительное устройство на стадии (c) и гранулирующее устройство на стадии (d) представляют собой одно и то же устройство.

[0147] На стадии (d) способа согласно изобретению смесь для гранулирования, полученную на стадии (c), подвергают влажному гранулированию с помощью гранулирующего устройства при добавлении гранулирующей жидкости, полученной на стадии (b), и необязательно растворителя с получением влажных гранул.

[0148] Предпочтительно, на стадии (d) количество добавленной гранулирующей жидкости и необязательного растворителя является таким, что потеря при сушке влажных гранул составляет более 10 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 17,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 22,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 27,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 30 мас.%; в каждом случае измеренная после нагревания 2 г образца влажных гранул при 85 °C с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя до постоянства массы.

[0149] Предпочтительно гранулирующая жидкость содержит воду. Предпочтительно содержание воды (%) в гранулах во время гранулирования является сравнительно высоким. Для целей настоящего описания «содержание воды (%) в гранулах во время гранулирования» относится к значению содержания воды (мас.%) смеси и/или гранул (включая смесь в начале гранулирования), полученных в результате смешивания эдоксабана и т.д., эксципиента и других подходящих добавок до завершения гранулирования. В этом контексте «содержание воды (%) в гранулах» представляет собой значение, измеренное методом потери при сушке. Например, содержание воды (%) в гранулах может быть рассчитано путем испарения воды из собранных гранул путем

нагревания и определения доли количества воды, испаряемой этим нагреванием, до 2 г собранных гранул. Например, когда собранные гранулы представляют собой  $m$  (г) и становятся  $n$  (г) при нагревании, вода представляет собой  $m-n$  (г), и содержание воды (%) в гранулах может быть рассчитано в соответствии с  $(m-n)/m \times 100$ .

[0150] Предпочтительно, на стадии (d) растворитель представляет собой водосодержащую жидкость, предпочтительно воду.

[0151] Предпочтительно, на стадии (d) гранулирующее устройство представляет собой гранулятор с высоким усилием сдвига, как определено выше.

[0152] Предпочтительно на стадии (d) добавление осуществляют путем распыления гранулирующей жидкости, обеспеченной на стадии (b), и необязательно растворителя на смесь для гранулирования.

[0153] Предпочтительно на стадии (d) к смеси для гранулирования сначала добавляют гранулирующую жидкость с последующим добавлением растворителя.

[0154] На стадии (e) способа согласно изобретению влажные гранулы, полученные на стадии (d), сушат с помощью осушителя с получением высушенных гранул.

[0155] Предпочтительно на стадии (e) сушку проводят таким образом, чтобы после сушки дополнительная потеря при сушке высушенных гранул составляла не более 12 мас.%, предпочтительно не более 11 мас.%, более предпочтительно не более 10 мас.%, еще более предпочтительно не более 9,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 8,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,5 мас.%, наиболее предпочтительно не более 7,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 6,5 мас.%; в каждом случае измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при 85 °C с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя до постоянства массы.

[0156] Предпочтительно на стадии (e) сушку проводят таким образом, чтобы после сушки дополнительная потеря при сушке высушенных гранул составляла по меньшей мере 0,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 6,0 мас.%, в каждом случае измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при 85 °C с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя до постоянства массы.

[0157] На необязательной стадии (f) способа согласно изобретению высушенные гранулы смешивают с одним или более смазывающими веществами с получением смазанных высушенных гранул.

[0158] На стадии (g) способа согласно изобретению высушенные гранулы, полученные на стадии (e), или смазанные высушенные гранулы, полученные на стадии (f), прессуют с помощью устройства для таблетирования с получением ядра таблеток.

[0159] Предпочтительно, на стадии (g) прессование осуществляют при давлении по меньшей мере 5 кН, предпочтительно по меньшей мере 6 кН, более предпочтительно по меньшей мере 7 кН.

[0160] На необязательной стадии (h) способа согласно изобретению ядра таблеток, полученные на стадии (g), покрывают с помощью устройства для нанесения покрытия. Предпочтительно раствор или суспензию для покрытия распыляют на ядра таблеток и сушат. Предпочтительно раствор или суспензия для покрытия являются водными.

[0161] Другой аспект изобретения относится к таблетке, получаемой способом согласно изобретению, как описано выше.

[0162] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны толковаться как ограничивающие его объем.

Примеры 1 и 2:

[0163] Эдоксабан охарактеризован с помощью его порошковых рентгеновских дифрактограмм (полученных с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO с использованием излучения CuK $\alpha$  1,541874 Å). Полиморфная форма эдоксабана, используемая в примерах 1 и 2, характеризовалась порошковой рентгеновской дифрактограммой и соответствовала форме I согласно EP 2 548 879 B1.

[0164] Изображения SEM эдоксабана, как использован в примерах 1 и 2, получали под высоким вакуумом на сканирующем электронном микроскопе CarlZeiss Ultra Plus. Ускоряющее напряжение составляло 1-2 кВ, а рабочее расстояние составляло 2,1-5,3 мм. Изображение SEM продукта показано на Фигуре 1.

[0165] Таблетки получали путем влажного гранулирования из следующих композиций:

		Пример 1			Пример 2		
		мг	г	мас.%	мг	г	мас.%
Фаза гранулирования (гранулирование с высоким усилием сдвига)	Моногидрат тозилата эдоксабана (эквивалентно 60 мг)	80,8	161,6	19,24	80,8	161,6	19,24

	свободного основания)						
	Кристаллическая лактоза 200 меш	198,4	396,8	47,24	-	-	-
	Декстраты	-	-	-	204,5	409	48,69
	Прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)	84	168	20,00	84	168	20,00
	Поливинилпирролидон CL	21,4	42,8	5,10	21,4	42,8	5,10
	Гидроксипропилцеллюлоза	12,2	24,4	2,90	6,1	12,2	1,45
	Очищенная вода	160	320		160	320	
	Очищенная вода для промывки	10	20		10	20	
	Стеарат магния	3,2	6,4	0,76	3,2	6,4	0,76
Масса таблетки без покрытия		400	800	95,24	400	800	95,24
Фаза нанесения покрытия	TiO <sub>2</sub>	1,1942	2,3884	0,28	1,1942	2,3884	0,28
	HPMC (гидроксипропилметилцеллюлоза) 6SP	11,942	23,884	2,84	11,942	23,884	2,84
	Макрогол 8000 (порошок)	2,388	4,776	0,57	2,388	4,776	0,57
	Очищенная вода	150	300		150	300	
	Тальк	4,18	8,36	1,00	4,18	8,36	1,00
	Оксид железа	0,2958	0,5916	0,07	0,2958	0,5916	0,07

	желтый						
Масса покрытия		20	40	4,76	20	40	4,76
Общая масса таблетки с покрытием		420	840	100	420	840	100

[0166] Ингредиенты фазы гранулирования, как показано в приведенной выше таблице, за исключением гидроксипропилцеллюлозы и стеарата магния, смешивали в течение 2 минут. Затем смесь гранулировали в течение приблизительно 9 минут с использованием смесителя с высоким усилием сдвига при распылении на него водного раствора гидроксипропилцеллюлозы. Кроме того, на нее распыляли очищенную воду для промывки системы распыления, так что потеря при сушке влажных гранул составляла  $30 \pm 2$  мас.% для примера 1 (с лактозой) и  $33 \pm 2$  для примера 2 (с декстратами), измеренная после нагревания 2 г образца влажных гранул при  $85^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения из галогенного излучателя.

[0167] Затем влажные гранулы сушили при температуре воздуха на входе  $65^\circ\text{C}$  до тех пор, пока температура гранулята не достигала  $41^\circ\text{C}$ , так что потеря при сушке высушенных гранул составляла от 1 до 3 мас.% для Примера 1 и от 6 до 8 мас.% для Примера 2, измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при  $85^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения из галогенного излучателя.

[0168] Полученные таким образом влажные гранулы смешивали со стеаратом магния и прессовали в таблетки (круглые, диаметром 11 мм, давление прессования: приблизительно 11 кН) с использованием машины для таблетирования (Kilian Pressima). Таким образом, были получены таблетки без покрытия, имеющие среднюю твердость 111 Н.

[0169] Дополнительно ингредиенты фазы нанесения покрытия, как показано в приведенной выше таблице, смешивали с водой с получением водной суспензии. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, получали с использованием водной суспензии и дражировочного котла (Glatt GC II).

[0170] Таблетки подвергали воздействию  $40^\circ\text{C}/75\%$  ОВ. Полиморфную форму I эдоксабана (соответствующую форме I согласно EP 2 548 879 B1) определяли в таблетках через 0, 1 месяц и 3 месяца. Полиморфная форма не менялась.

[0171] Полученные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, подвергали испытанию на растворение в фосфатном буфере с pH 6,8.

[0172] Полученные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, дополнительно подвергали испытанию на распад в соответствии с Ph. Eur. 10.0, 2.9.1 «Disintegration of tablets and capsules», Испытание А, без диска, в очищенной воде, 750 мл, с тем отличием,

что температуру измеряли при 25 °С. Таблетки согласно примерам 1 и 2 распались за 12 минут по сравнению с эталонным продуктом Ликсиана, который распадается только через 40 минут.

Примеры 3 и 4:

[0173] Таким же образом, как и для Примера 1 выше, были получены Примеры 3 и 4, имеющие следующие составы:

		Пример 3			Пример 4		
		мг	г	мас.%	мг	г	мас.%
Фаза гранулирования (гранулирование с высоким усилием сдвига)	Моногидрат тозаилата эдоксабана (эквивалентно 60 мг свободного основания)	80,8	161,6	19,24	80,8	161,6	19,24
	Кристаллическая лактоза 200 меш	156,4	312,8	36,37	219,4	438,8	52,24
	Декстраты	-	-	-	-	-	-
	Прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)	126,0	252,0	29,30	63,0	126,0	15,00
	Поливинилпирролидон CL	21,4	42,8	5,10	21,4	42,8	5,10
	Гидроксипропилцеллюлоза	12,2	24,4	2,90	12,2	24,4	2,90
	Очищенная вода	160	320		160	320	
	Очищенная вода для промывки	10	20		10	20	
	Стеарат магния	3,2	6,4	0,76	3,2	6,4	0,76
Масса таблетки без покрытия		400	800	95,24	400	800	95,24
Фаза нанесения покрытия	TiO <sub>2</sub>	1,1942	2,3884	0,28	1,1942	2,3884	0,28
	HPMC 6SP	11,942	23,884	2,84	11,942	23,884	2,84
	Макрогол 8000 (порошок)	2,388	4,776	0,57	2,388	4,776	0,57
	Очищенная вода	150	300		150	300	
	Тальк	4,18	8,36	1,00	4,18	8,36	1,00
	Оксид железа желтый	0,2958	0,5916	0,07	0,2958	0,5916	0,07
Масса покрытия		20	40	4,76	20	40	4,76
Общая масса таблетки с покрытием		420	840	100	420	840	100

Примеры 5, 6 и 7:

[0174] Таким же образом, как и в примерах 1, 3 и 4 выше, были получены примеры 5, 6 и 7, за исключением того, что все ингредиенты (включая гидроксипропилцеллюлозу)

фазы гранулирования, как показано в приведенных выше таблицах для примеров 1, 3 и 4, за исключением стеарата магния, смешивали в течение 2 минут. Затем смесь гранулировали в течение приблизительно 6 минут с использованием смесителя с высоким усилием сдвига при распылении на нее общего количества очищенной воды, так что потеря при сушке влажных гранул составляла  $30 \pm 2$  %, измеренная после нагревания 2 г образца влажных гранул при  $85$  °C с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

Примеры 8 и 9:

		Пример 8			Пример 9		
		мг	г	мас.%	мг	г	мас.%
Фаза гранулирования (гранулирование с высоким усилием сдвига)	Моногидрат тозилата эдоксабана (эквивалентно 60 мг свободного основания)	80,8	161,6	18,79	80,8	161,6	18,79
	Лактоза кристаллическая 200 меш	172,4	344,8	40,09	-	-	-
	Декстраты	-	-	-	204,5	409,0	47,6
	Прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)	80,0	160,0	18,60	84	168	19,50
	Поливинилпирролидон CL	21,4	42,8	4,98	21,4	42,8	5,0
	Гидроксипропилцеллюлоза	12,2	24,4	2,84	6,1	12,2	1,4
	Очищенная вода	160	320		160	320	
	Очищенная вода для промывки	10	20		10	20	
	Прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)	30,0	60,0	6,98	-	-	-
	Магния стеарат	3,2	6,4	0,74	3,2	6,4	0,7
Масса таблетки без покрытия		400	800	93,02	400	800	93,02
Фаза нанесения покрытия	TiO <sub>2</sub>	1,7913	3,5826	0,42	1,7913	3,5826	0,42
	НРМС 6CP	17,9130	35,8260	4,17	17,9130	35,8260	4,17
	Макрогол 8000 (порошок)	3,5820	7,1640	0,83	3,5820	7,1640	0,83
	Очищенная вода	190,0	380		190,0	380	
	Тальк	6,2700	12,5400	1,46	6,2700	12,5400	1,46
	Оксид железа желтый	0,4437	0,8874	0,10	0,4437	0,8874	0,10

Масса покрытия	30	60	6,98	30	60	6,98
Общая масса таблетки с покрытием	430	860	100	430	860	100

[0175] Пример 8 - Ингредиенты фазы гранулирования, как показано в приведенной выше таблице для примера 8, за исключением гидроксипропилцеллюлозы, стеарата магния и части прежелатинизированного крахмала, смешивали в течение 2 минут. Затем смесь гранулировали в течение приблизительно 9 минут с использованием смесителя с высоким усилием сдвига при распылении на нее водного раствора гидроксипропилцеллюлозы. Кроме того, на нее распыляли очищенную воду для промывки системы распыления, так что потеря при сушке влажных гранул составляла  $30 \pm 2$  мас.%, измеренная после нагревания 2 г образца влажных гранул при  $85\text{ }^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0176] Затем влажные гранулы сушили при температуре воздуха на входе  $65\text{ }^\circ\text{C}$  до тех пор, пока температура гранулята не достигала  $41\text{ }^\circ\text{C}$ , так что потеря при сушке высушенных гранул составляла от 1 до 3 %, измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при  $85\text{ }^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0177] Полученные таким образом влажные гранулы смешивали со второй частью прежелатинизированного крахмала и дополнительно со стеаратом магния и прессовали в таблетки (круглые, диаметром 11 мм, давление прессования: приблизительно 11 кН) с использованием устройства для таблетирования (Kilian Pressima). Таким образом, были получены таблетки без покрытия, имеющие среднюю твердость 111 Н.

[0178] Пример 9 - Ингредиенты фазы гранулирования, как показано в приведенной выше таблице для примера 9, за исключением гидроксипропилцеллюлозы и стеарата магния, смешивали в течение 2 минут. Затем смесь гранулировали в течение приблизительно 9 минут с использованием смесителя с высоким усилием сдвига при распылении на нее водного раствора гидроксипропилцеллюлозы. Кроме того, на нее распыляли очищенную воду для промывки системы распыления, так что потеря при сушке влажных гранул составляла  $33 \pm 2$  для измерения после нагревания 2 г образца влажных гранул при  $85\text{ }^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0179] Затем влажные гранулы сушили при температуре воздуха на входе  $65\text{ }^\circ\text{C}$  до тех пор, пока температура гранулята не достигала  $41\text{ }^\circ\text{C}$ , так что потеря при сушке высушенных гранул составляла от 6 до 8 мас.%, измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при  $85\text{ }^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения от

галогенного излучателя.

[0180] Полученные таким образом влажные гранулы смешивали со стеаратом магния и прессовали в таблетки (круглые, диаметром 11 мм, давление прессования: приблизительно 11 кН) с использованием устройства для таблетирования (Kilian Pressima). Таким образом, были получены таблетки без покрытия, имеющие среднюю твердость 111 Н.

Примеры 10 и 11:

		Пример 10			Пример 11		
		мг	г	мас.%	мг	г	мас.%
Фаза гранулирования (гранулирование с высоким усилием сдвига)	Моногидрат тозилата эдоксабана (эквивалентно 60 мг свободного основания)	80,8	707,0	19,24	80,8	161,6	19,24
	Кристаллическая лактоза 200 меш	-	-	-	-	-	-
	Декстраты	154,4	1351,0	36,76	154,4	308,8	36,76
	Прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)	120,0	1050,0	28,57	120,0	240,0	28,57
	Поливинилпирролидон CL	21,6	189,0	5,14	21,6	43,2	5,14
	Гидроксипропилцеллюлоза	12,0	105,0	2,86	12,0	24,0	2,86
	Очищенная вода	105	919		140	280,0	
	Очищенная вода для промывки	5,7	50		10	20,0	
	Поливинилпирролидон CL	8,0	70,0	1,90	8,0	16,0	1,90
	Стеарат магния	3,2	28,0	0,76	3,2	6,4	0,76
Масса таблетки без покрытия		400	3500	95,24	400	800	95,24
Фаза нанесения покрытия	TiO <sub>2</sub>	1,1942	10,45	0,28	1,1942	2,39	0,28
	HPMC 6SP	11,942	104,49	2,84	11,942	23,88	2,84
	Макрогол 8000 (порошок)	2,388	20,90	0,57	2,388	4,78	0,57
	Очищенная вода	150	1312,5		150	300,0	
	Тальк	4,18	36,58	1,00	4,18	8,36	1,00
	Оксид железа желтый	0,2958	2,59	0,07	0,2958	0,59	0,07
Масса покрытия		20	175,0	4,76	20	40,0	4,76

Общая масса таблетки с покрытием	420	3675,0	100	420	840	100
----------------------------------	-----	--------	-----	-----	-----	-----

[0181] Пример 10 - Ингредиенты фазы гранулирования, как показано в приведенной выше таблице для примера 10, за исключением гидроксипропилцеллюлозы, стеарата магния и части поливинилпирролидона CL, смешивали в течение 2 минут. Затем смесь гранулировали в течение приблизительно 9 минут с использованием смесителя с высоким усилием сдвига при распылении на нее водного раствора гидроксипропилцеллюлозы. Кроме того, на нее распыляли очищенную воду для промывки системы распыления, так что потеря при сушке влажных гранул составляла  $27 \pm 2$  мас.%, измеренная после нагревания 2 г образца влажных гранул при  $85^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0182] Затем влажные гранулы сушили при температуре воздуха на входе  $65^\circ\text{C}$  до тех пор, пока температура гранулята не достигала  $34^\circ\text{C}$ , так что потеря при сушке высушенных гранул составляла от 5 до 7 %, измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при  $85^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0183] Полученные таким образом влажные гранулы смешивали со второй частью поливинилпирролидона CL и дополнительно со стеаратом магния и прессовали в таблетки (круглые, диаметром 10 мм, давление прессования: приблизительно 10 кН) с использованием устройства для таблетирования (Kilian КТР). Таким образом, были получены таблетки без покрытия, имеющие среднюю твердость 114 Н.

[0184] Дополнительно ингредиенты фазы нанесения покрытия, как показано в приведенной выше таблице, смешивали с водой с получением водной суспензии. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, получали с использованием водной суспензии и дражировочного котла (Ima Perfima Lab).

[0185] Пример 11 - Ингредиенты фазы гранулирования, как показано в приведенной выше таблице для примера 11, за исключением гидроксипропилцеллюлозы, стеарата магния и части поливинилпирролидона CL, смешивали в течение 2 минут. Затем смесь гранулировали в течение приблизительно 8 минут с использованием смесителя с высоким усилием сдвига при распылении на нее водного раствора гидроксипропилцеллюлозы. Кроме того, на нее распыляли очищенную воду для промывки системы распыления, так что потеря при сушке влажных гранул составляла  $30 \pm 2$  мас.%, измеренная после нагревания 2 г образца влажных гранул при  $85^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0186] Затем влажные гранулы сушили при температуре воздуха на входе  $65^\circ\text{C}$  до

тех пор, пока температура гранулята не достигала 34 °С, так что потеря при сушке высушенных гранул составляла от 5 до 7 %, измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при 85 °С с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0187] Полученные таким образом влажные гранулы смешивали со второй частью поливинилпирролидона CL и дополнительно со стеаратом магния и прессовали в таблетки (круглые, диаметром 10 мм, давление прессования: приблизительно 11 кН) с использованием устройства для таблетирования (Kilian Pressima). Таким образом, были получены таблетки без покрытия, имеющие среднюю твердость 116 Н.

[0188] Дополнительно ингредиенты фазы нанесения покрытия, как показано в приведенной выше таблице, смешивали с водой с получением водной суспензии. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, получали с использованием водной суспензии и дражировочного котла (Glatt GC II).

Примеры 12 и 13:

		Пример 12			Пример 13		
		мг	г	мас.%	мг	г	мас.%
Фаза гранулирования (гранулирование с высоким усилием сдвига)	Моногидрат тозаилата эдоксана (эквивалентно 60 мг свободного основания)	80,80	707,00	19,24	80,80	161,60	19,24
	Кристаллическая лактоза 200 меш	-	-	-	-	-	-
	Декстраты	158,40	1386,00	37,71	168,40	336,80	40,10
	Прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)	120,00	1050,00	28,57	120,00	240,00	28,57
	Поливинилпирролидон CL	21,60	189,00	5,14	21,60	43,20	5,14
	Гидроксипропилцеллюлоза	8,00	70,00	1,90	6,00	12,00	1,43
	Очищенная вода	100,00	875,00		120,00	240,00	
	Очищенная вода для промывки	5,70	49,88		10,00	20,00	
	Поливинилпирролидон CL	8,00	70,00	1,90	-	-	-
	Стеарат магния	3,20	28,00	0,76	3,20	6,40	0,76
Масса таблетки без покрытия		400	3500	95,24	400	800	95,24

Фаза нанесения покрытия	TiO <sub>2</sub>	1,1942	10,45	0,28	-	-	-
	HPMC 6SP	11,942	104,49	2,84	13,100	26,20	3,12
	Макрогол 8000 (порошок)	2,388	20,90	0,57	2,388	4,78	0,57
	Очищенная вода	150	1312,5		150	300,0	
	Тальк	4,18	36,58	1,00	4,18	8,36	1,00
	Оксид железа желтый	0,2958	2,59	0,07	0,2958	0,59	0,07
Масса покрытия		20	175,0	4,76	20	40,0	4,76
Общая масса таблетки с покрытием		420	3675	100	420	840	100

[0189] Пример 12 - Ингредиенты фазы гранулирования, как показано в приведенной выше таблице для примера 12, за исключением гидроксипропилцеллюлозы, стеарата магния и части поливинилпирролидона CL, смешивали в течение 2 минут. Затем смесь гранулировали в течение приблизительно 9 минут с использованием смесителя с высоким усилием сдвига при распылении на нее водного раствора гидроксипропилцеллюлозы. Кроме того, на нее распыляли очищенную воду для промывки системы распыления, так что потеря при сушке влажных гранул составляла 27±2 мас.%, измеренная после нагревания 2 г образца влажных гранул при 85 °C с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0190] Затем влажные гранулы сушили при температуре воздуха на входе 65 °C до тех пор, пока температура гранулята не достигала 36 °C, так что потеря при сушке высушенных гранул составляла от 5 до 7 %, измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при 85 °C с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0191] Полученные таким образом влажные гранулы смешивали со второй частью поливинилпирролидона CL и дополнительно со стеаратом магния и прессовали в таблетки (круглые, диаметром 10 мм, давление прессования: приблизительно 11 кН) с использованием устройства для таблетирования (Kilian КТР). Таким образом, были получены таблетки без покрытия, имеющие среднюю твердость 109 Н.

[0192] Дополнительно ингредиенты фазы нанесения покрытия, как показано в приведенной выше таблице, смешивали с водой с получением водной суспензии. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, получали с использованием водной суспензии и дражировочного котла (Ima Perfima Lab).

[0193] Пример 13 - Ингредиенты фазы гранулирования, как показано в приведенной выше таблице для примера 13, за исключением гидроксипропилцеллюлозы и стеарата магния, смешивали в течение 2 минут. Затем смесь гранулировали в течение

приблизительно 9 минут с использованием смесителя с высоким усилием сдвига при распылении на нее водного раствора гидроксипропилцеллюлозы. Кроме того, на нее распыляли очищенную воду для промывки системы распыления, так что потеря при сушке влажных гранул составляла  $29 \pm 2$  мас.%, измеренная после нагревания 2 г образца влажных гранул при  $85\text{ }^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0194] Затем влажные гранулы сушили при температуре воздуха на входе  $65\text{ }^\circ\text{C}$  до тех пор, пока температура гранулята не достигала  $35\text{ }^\circ\text{C}$ , так что потеря при сушке высушенных гранул составляла от 5 до 7 %, измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при  $85\text{ }^\circ\text{C}$  с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0195] Полученные таким образом влажные гранулы смешивали со стеаратом магния и прессовали в таблетки (круглые, диаметром 10 мм, давление прессования: приблизительно 12 кН) с использованием устройства для таблетирования (Kilian Pressima). Таким образом, были получены таблетки без покрытия, имеющие среднюю твердость 110 Н.

[0196] Дополнительно ингредиенты фазы нанесения покрытия, как показано в приведенной выше таблице, смешивали с водой с получением водной суспензии. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, получали с использованием водной суспензии и дражировочного котла (Glatt GC II).

Пример 14:

		Пример 14		
		мг	г	мас.%
Фаза гранулирования (гранулирование с высоким усилием сдвига)	Моногидрат тозаилата эдоксабана (эквивалентно 60 мг свободного основания)	80,80	161,60	19,24
	Кристаллическая лактоза 200 меш	0,00	0,00	0,00
	Декстраты	174,00	348,00	41,43
	Прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)	120,00	240,00	28,57
	Поливинилпирролидон CL	10,00	20,00	2,38
	Гидроксипропилцеллюлоза	12,00	24,00	2,86

	Очищенная вода	110,00	220,00	
	Очищенная вода для промывки	10,00	20,00	
	Поливинилпирролидон CL	-	-	-
	Стеарат магния	3,20	6,40	0,76
Масса таблетки без покрытия		400	800	95,24
Фаза нанесения покрытия	TiO <sub>2</sub>	1,19	2,39	0,28
	НРМС 6CP	11,94	23,88	2,84
	Макрогол 8000 (порошок)	2,39	4,78	0,57
	Очищенная вода	150	300,0	
	Тальк	4,18	8,36	1,00
	Оксид железа желтый	0,2958	0,59	0,07
Масса покрытия		20	40,0	4,76
Общая масса таблетки с покрытием		420	840	100

[0197] Пример 14 - Ингредиенты фазы гранулирования, как показано в приведенной выше таблице для примера 14, за исключением гидроксипропилцеллюлозы и стеарата магния, смешивали в течение 2 минут. Затем смесь гранулировали в течение приблизительно 9 минут с использованием смесителя с высоким усилием сдвига при распылении на нее водного раствора гидроксипропилцеллюлозы. Кроме того, на нее распыляли очищенную воду для промывки системы распыления, так что потеря при сушке влажных гранул составляла  $29 \pm 2$  мас.%, измеренная после нагревания 2 г образца влажных гранул при 85 °С с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0198] Затем влажные гранулы сушили при температуре воздуха на входе 65 °С до тех пор, пока температура гранулята не достигала 35 °С, так что потеря при сушке высушенных гранул составляла от 5 до 7 %, измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при 85 °С с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя.

[0199] Полученные таким образом влажные гранулы смешивали со стеаратом магния и прессовали в таблетки (круглые, диаметром 10 мм, давление прессования: приблизительно 11 кН) с использованием устройства для таблетирования (Kilian Pressima). Таким образом, были получены таблетки без покрытия, имеющие среднюю твердость 105 Н.

[0200] Дополнительно ингредиенты фазы нанесения покрытия, как показано в приведенной выше таблице, смешивали с водой с получением водной суспензии.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, получали с использованием водной суспензии и дражировочного котла (Glatt GC II).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таблетка, содержащая ядро и необязательно покрытие, инкапсулирующее указанное ядро, где ядро содержит или по существу состоит из следующего:

- эдоксабан, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,
- один или более сахаридов, выбранных из глюкозы, фруктозы, дисахаридов, олигосахаридов и их смесей,
- необязательно, одно или более связующих веществ;
- необязательно, один или более разрыхлителей; и
- необязательно, одно или более смазывающих веществ;

где ядро не содержит сахарного спирта.

2. Таблетка по п. 1, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, одного или более дисахаридов, одного или более олигосахаридов или их смесей, предпочтительно смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами; предпочтительно декстратов.

3. Таблетка по п. 1 или п. 2, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы.

4. Таблетка по любому из пп. 1-3, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из одного или более дисахаридов.

5. Таблетка по п. 4, где один или более дисахаридов содержат или по существу состоят из мальтозы, лактозы, сахарозы или их смесей.

6. Таблетка по п. 5, где один или более дисахаридов содержат или состоят из мальтозы.

7. Таблетка по п. 5, где один или более дисахаридов содержат или состоят из лактозы.

8. Таблетка по п. 7, где лактоза представляет собой безводную лактозу.

9. Таблетка по любому из пп. 1-8, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами; помимо глюкозы, мальтозы и необязательно присутствующего одного или более олигосахаридов ядро предпочтительно не содержит какой-либо другой моносахарид или какой-либо другой дисахарид.

10. Таблетка по любому из пп. 1-9, где один или более сахаридов содержат или состоят из одного или более олигосахаридов.

11. Таблетка по п. 10, где один или более олигосахаридов содержат или состоят из полурасщепленного крахмала, мальтодекстрина, пуллулана,  $\beta$ -циклодекстрина или их

смесей.

12. Таблетка по любому из пп. 1-11, где массовое содержание одного или более сахаридов, предпочтительно

(i) смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами, или

(ii) лактозы,

составляет по меньшей мере 10 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 35 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и, в частности, по меньшей мере 45 мас.%; в каждом случае относительно общей массы одного или более сахаридов и относительно общей массы таблетки.

13. Таблетка по любому из пп. 1-12, где массовое содержание одного или более сахаридов, предпочтительно

(i) смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами, или

(ii) лактозы,

составляет не более 90 мас.%, предпочтительно не более 85 мас.%, более предпочтительно не более 80 мас.%, еще более предпочтительно не более 75 мас.%, еще более предпочтительно не более 70 мас.%, еще более предпочтительно не более 65 мас.%, наиболее предпочтительно не более 60 мас.% и, в частности, не более 55 мас.%; в каждом случае относительно общей массы одного или более сахаридов и относительно общей массы таблетки.

14. Таблетка по любому из пп. 1-13, где массовое содержание одного или более сахаридов, предпочтительно

(i) смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами, или

(ii) лактозы,

находится в диапазоне от 0,1 до 80 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 70 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 60 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 50 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 40 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,1 до 30 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более сахаридов и относительно общей массы таблетки.

15. Таблетка по любому из пп. 1-14, где массовое содержание одного или более

сахаридов, предпочтительно

(i) смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами, или

(ii) лактозы,

находится в диапазоне от 1,0 до 60 мас.%, предпочтительно от 1,0 до 50 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более сахаридов и относительно общей массы таблетки.

16. Таблетка по любому из пп. 1-15, где массовое содержание одного или более сахаридов, предпочтительно

(i) смеси глюкозы и мальтозы, необязательно вместе с одним или более олигосахаридами, или

(ii) лактозы,

находится в диапазоне  $48 \pm 16$  мас.%, предпочтительно  $48 \pm 14$  мас.%, более предпочтительно  $48 \pm 12$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 10$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 8,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 6,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $48 \pm 4,0$  мас.% и, в частности,  $48 \pm 2,0$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более сахаридов и относительно общей массы таблетки.

17. Таблетка по любому из пп. 1-16, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, и где массовое содержание глюкозы составляет по меньшей мере 10 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 35 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и, в частности, по меньшей мере 45 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

18. Таблетка по любому из пп. 1-17, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, и где массовое содержание глюкозы составляет не более 90 мас.%, предпочтительно не более 85 мас.%, более предпочтительно не более 80 мас.%, еще более предпочтительно не более 75 мас.%, еще более предпочтительно не более 70 мас.%, еще более предпочтительно не более 65 мас.%, наиболее предпочтительно не более 60 мас.% и, в частности, не более 55 мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

19. Таблетка по любому из пп. 1-18, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, и где массовое содержание глюкозы находится в

диапазоне от 0,1 до 80 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 70 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 60 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 50 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 40 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,1 до 30 мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

20. Таблетка по любому из пп. 1-19, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, и где массовое содержание глюкозы находится в диапазоне от 1,0 до 60 мас.%, предпочтительно от 1,0 до 50 мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

21. Таблетка по любому из пп. 1-20, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из глюкозы, и где массовое содержание глюкозы находится в диапазоне  $48 \pm 16$  мас.%, предпочтительно  $48 \pm 14$  мас.%, более предпочтительно  $48 \pm 12$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 10$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 8,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $48 \pm 6,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $48 \pm 4,0$  мас.% и, в частности,  $48 \pm 2,0$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

22. Таблетка по любому из пп. 1-21, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из мальтозы, и где массовое содержание мальтозы составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,25 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,75 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,25 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 1,75 мас.%; в каждом случае относительно общей массы таблетки.

23. Таблетка по любому из пп. 1-22, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из мальтозы, и где массовое содержание мальтозы составляет не более 10 мас.%, предпочтительно не более 9,0 мас.%, более предпочтительно не более 8,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 5,5 мас.% и, в частности, не более 5,0 мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

24. Таблетка по любому из пп. 1-23, где один или более сахаридов содержат или по существу состоят из мальтозы, и где массовое содержание мальтозы находится в диапазоне  $4,0 \pm 3,2$  мас.%, предпочтительно  $4,0 \pm 2,8$  мас.%, более предпочтительно  $4,0 \pm 2,4$  мас.%, еще более предпочтительно  $4,0 \pm 2,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $4,0 \pm 1,6$  мас.%, еще более предпочтительно  $4,0 \pm 1,2$  мас.%, наиболее предпочтительно

4,0±0,8 мас.% и, в частности, 4,0±0,4 мас.%, в каждом случае относительно общей массы таблетки.

25. Таблетка по любому из пп. 1-24, где эдоксабан, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват представляет собой тозилат эдоксабана.

26. Таблетка по п. 25, где тозилат эдоксабана представляет собой моногидрат тозилата эдоксабана.

27. Таблетка по п. 26, где моногидрат тозилата эдоксабана содержит или по существу состоит из полиморфной формы I.

28. Таблетка по любому из пп. 1-27, где эдоксабан, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват характеризуется средним размером частиц в диапазоне от 1 до 200 мкм, предпочтительно от 1 до 100 мкм.

29. Таблетка по любому из пп. 1-28, где эдоксабан, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват содержатся в дозе по меньшей мере 10 мг; предпочтительно по меньшей мере 20 мг, более предпочтительно по меньшей мере 30 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 40 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 45 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 50 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 55 мг и, в частности, по меньшей мере 60 мг; в каждом случае выраженной в виде эквивалентной массы несолевой и несольватной формы эдоксабана.

30. Таблетка по любому из пп. 1-29, где массовое содержание эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата составляет по меньшей мере 4,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 6,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 12 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 16 мас.% и, в частности, по меньшей мере 18 мас.%; в каждом случае относительно заданной массы эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и относительно общей массы таблетки.

31. Таблетка по любому из пп. 1-30, где массовое содержание эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата составляет не более 55 мас.%, предпочтительно не более 50 мас.%, более предпочтительно не более 45 мас.%, еще более предпочтительно не более 40 мас.%, еще более предпочтительно не более 35 мас.%, еще более предпочтительно не более 30 мас.%, наиболее предпочтительно не более 25 мас.% и, в частности, не более 20 мас.%, в каждом случае относительно заданной массы эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и относительно общей массы таблетки.

32. Таблетка по любому из пп. 1-31, где массовое содержание эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата находится в диапазоне  $19 \pm 16$  мас.%, предпочтительно  $19 \pm 14$  мас.%, более предпочтительно  $19 \pm 12$  мас.%, еще более предпочтительно  $19 \pm 10$  мас.%, еще более предпочтительно  $19 \pm 8,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $19 \pm 6,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $19 \pm 4,0$  мас.% и, в частности,  $48 \pm 2,0$  мас.%, в каждом случае относительно заданной массы эдоксабана, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и относительно общей массы таблетки.

33. Таблетка по любому из пп. 1-32, где одно или более связующих веществ содержат или состоят из следующего:

(i) целлюлоза или неионные простые эфиры целлюлозы; такие как кристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (например, 2208, 2906 или 2910);

(ii) сложные эфиры целлюлозы; такие как фталат ацетата целлюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы;

(iii) крахмал и производные крахмала, за исключением прежелатинизированного крахмала и крахмалгликолята натрия; такие как крахмал, мука, пшеничный крахмал, рисовый порошок, рисовый крахмал, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или гидроксипропилкрахмал;

(iv) камеди; такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, сложный эфир пропиленгликоля и альгиновой кислоты, агар, аравийская камедь, арабиногалактан, трагакантовая камедь, камедь рожкового дерева, сенегальская камедь, ксантановая камедь, пектин, желатин, очищенный желатин или гидролизованный порошок желатина;

(v) глицерин и полиэтиленгликоль; такие как концентрат глицерина или макрогол (например, 4000, 6000 или 20000);

(vi) кремнийсодержащие материалы; такие как водный диоксид кремния, высокодисперсный диоксид кремния, легкая безводная кремниевая кислота или синтетический силикат алюминия;

(vii) виниловые полимеры, за исключением кросповидона; такие как карбоксилвиниловый полимер, поливинилацетат, повидон, коповидон, кополидон, высокомолекулярный поливинилпирролидон, поливиниловый спирт (полностью омыленный продукт), поливиниловый спирт (частично омыленный продукт), сополимер винилпирролидона и винилацетата или полиакрилат натрия;

(viii) полифосфат натрия; или их смеси.

34. Таблетка по любому из пп. 1-33, где одно или более связующих веществ

содержат или состоят из гидроксипропилцеллюлозы.

35. Таблетка по любому из пп. 1-34, где массовое содержание одного или более связующих веществ составляет по меньшей мере 0,7 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,8 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,9 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,1 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,2 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,3 мас.% и, в частности, по меньшей мере 1,4 мас.%; в каждом случае относительно общей массы одного или более связующих веществ и относительно общей массы таблетки.

36. Таблетка по любому из пп. 1-35, где массовое содержание одного или более связующих веществ составляет не более 8,0 мас.%, предпочтительно не более 7,0 мас.%, более предпочтительно не более 6,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 3,5 мас.% и, в частности, не более 3,0 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более связующих веществ и относительно общей массы таблетки.

37. Таблетка по любому из пп. 1-36, где массовое содержание одного или более связующих веществ находится в диапазоне  $2,2 \pm 2,0$  мас.%, предпочтительно  $2,2 \pm 1,8$  мас.%, более предпочтительно  $2,2 \pm 1,6$  мас.%, еще более предпочтительно  $2,2 \pm 1,4$  мас.%, еще более предпочтительно  $2,2 \pm 1,2$  мас.%, еще более предпочтительно  $2,2 \pm 1,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $2,2 \pm 0,9$  мас.% и, в частности,  $2,2 \pm 0,8$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более связующих веществ и относительно общей массы таблетки.

38. Таблетка по любому из пп. 1-37, где один или более разрыхлителей содержат или состоят из прежелатинизированного крахмала, кросповидона, крахмалгликолята натрия, кармеллозы, кармеллозы натрия, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия или их смесей.

39. Таблетка по любому из пп. 1-38, где один или более разрыхлителей содержат или состоят из прежелатинизированного крахмала, кросповидона или их смеси.

40. Таблетка по любому из пп. 1-39, где один или более разрыхлителей содержат или состоят из смеси прежелатинизированного крахмала, кросповидона.

41. Таблетка по п. 40, где относительное массовое отношение прежелатинизированного крахмала к кросповидону находится в диапазоне от 7:1 до 1:1, предпочтительно от 6:1 до 2:1, более предпочтительно от 5:1 до 3:1.

42. Таблетка по любому из пп. 1-41, где массовое содержание одного или более

разрыхлителей составляет по меньшей мере 10 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 12 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 14 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 22 мас.% и, в частности, по меньшей мере 24 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более разрыхлителей и относительно общей массы таблетки.

43. Таблетка по любому из пп. 1-42, где массовое содержание одного или более разрыхлителей составляет не более 40 мас.%, предпочтительно не более 38 мас.%, более предпочтительно не более 36 мас.%, еще более предпочтительно не более 34 мас.%, еще более предпочтительно не более 32 мас.%, еще более предпочтительно не более 30 мас.%, наиболее предпочтительно не более 28 мас.% и, в частности, не более 26 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более разрыхлителей и относительно общей массы таблетки.

44. Таблетка по любому из пп. 1-43, где массовое содержание одного или более разрыхлителей находится в диапазоне  $25 \pm 18$  мас.%, предпочтительно  $25 \pm 16$  мас.%, более предпочтительно  $25 \pm 14$  мас.%, еще более предпочтительно  $25 \pm 12$  мас.%, еще более предпочтительно  $25 \pm 10$  мас.%, еще более предпочтительно  $25 \pm 8,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $25 \pm 6,0$  мас.% и, в частности,  $25 \pm 4,0$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более разрыхлителей и относительно общей массы таблетки.

45. Таблетка по любому из пп. 1-44, где одно или более смазывающих веществ содержат или состоят из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилового спирта, полиоксилстеарата, карбоната кальция, оксида магния, талька, пчелиного воска, пальмового воска, гидроксида алюминия, фумаровой кислоты или их смесей, предпочтительно стеарата магния.

46. Таблетка по любому из пп. 1-45, где массовое содержание одного или более смазывающих веществ составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,2 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,6 мас.% и, в частности, по меньшей мере 0,7 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более смазывающих веществ и относительно общей массы таблетки.

47. Таблетка по любому из пп. 1-46, где массовое содержание одного или более

смазывающих веществ составляет не более 7,0 мас.%, предпочтительно не более 2,5 мас.%, более предпочтительно не более 2,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,8 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,6 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,4 мас.%, наиболее предпочтительно не более 1,2 мас.% и, в частности, не более 1,0 мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более смазывающих веществ и относительно общей массы таблетки.

48. Таблетка по любому из пп. 1-47, где массовое содержание одного или более смазывающих веществ находится в диапазоне  $0,8 \pm 0,7$  мас.%, предпочтительно  $0,8 \pm 0,6$  мас.%, более предпочтительно  $0,8 \pm 0,5$  мас.%, еще более предпочтительно  $0,8 \pm 0,4$  мас.%, еще более предпочтительно  $0,8 \pm 0,3$  мас.%, еще более предпочтительно  $0,8 \pm 0,2$  мас.%, наиболее предпочтительно  $0,8 \pm 0,15$  мас.% и, в частности,  $0,8 \pm 0,1$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы одного или более смазывающих веществ и относительно общей массы таблетки.

49. Таблетка по любому из пп. 1-48, содержащая покрытие, инкапсулирующее ядро, где указанное покрытие представляет собой нефункциональное покрытие.

50. Таблетка по любому из пп. 1-49, содержащая покрытие, инкапсулирующее ядро, где указанное покрытие содержит полиэтиленгликоль, гидроксипропилметилцеллюлозу, тальк или их смеси, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу и/или тальк; более предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу и тальк.

51. Таблетка по любому из пп. 1-50, содержащая покрытие, инкапсулирующее ядро, где массовое содержание покрытия составляет по меньшей мере 1,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 4,5 мас.%, в каждом случае относительно общей массы покрытия и относительно общей массы таблетки.

52. Таблетка по любому из пп. 1-51, содержащая покрытие, инкапсулирующее ядро, где массовое содержание покрытия составляет не более 8,5 мас.%, предпочтительно не более 8,0 мас.%, более предпочтительно не более 7,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 5,5 мас.% и, в частности, не более 5,0 мас.%, в каждом случае относительно общей массы покрытия и относительно общей массы таблетки.

53. Таблетка по любому из пп. 1-52, содержащая покрытие, инкапсулирующее ядро, где массовое содержание покрытия находится в диапазоне  $5,0 \pm 4,0$  мас.%, предпочтительно  $5,0 \pm 3,5$  мас.%, более предпочтительно  $5,0 \pm 3,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $5,0 \pm 2,5$  мас.%, еще более предпочтительно  $5,0 \pm 2,0$  мас.%, еще более предпочтительно  $5,0 \pm 1,5$  мас.%, наиболее предпочтительно  $5,0 \pm 1,0$  мас.% и, в частности,  $5,0 \pm 0,5$  мас.%, в каждом случае относительно общей массы покрытия и относительно общей массы таблетки.

54. Таблетка по любому из пп. 1-53, имеющая среднюю твердость по меньшей мере 80 Н; предпочтительно по меньшей мере 85 Н, более предпочтительно по меньшей мере 90 Н, еще более предпочтительно по меньшей мере 95 Н, еще более предпочтительно по меньшей мере 100 Н, наиболее предпочтительно по меньшей мере 105 Н и, в частности, по меньшей мере 110 Н.

55. Таблетка по любому из пп. 1-54, полученная с применением влажного гранулирования.

56. Таблетка по любому из пп. 1-55, где в условиях *in vitro* в соответствии с Европейской фармакопеей, лопастной способ, 50 об/мин, 37 °С, 900 мл фосфатного буферного раствора без фермента, рН 6,8, таблетка демонстрирует средний процентный профиль растворения:

- через 30 минут по меньшей мере 60%, предпочтительно по меньшей мере 70%, и

- через 60 минут по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 80%,

в каждом случае после начала испытания на растворение и в каждом случае относительно общего количества эдоксабана, которое первоначально содержалось в таблетке.

57. Таблетка по любому из пп. 1-56, где в условиях *in vitro* в соответствии с Европейской фармакопеей, лопастной способ, 50 об/мин, 37 °С, 900 мл фосфатного буферного раствора без фермента, рН 6,8, таблетка демонстрирует средний процентный профиль растворения через 45 минут по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%; более предпочтительно по меньшей мере 80%; в каждом случае после начала испытания на растворение и в каждом случае относительно общего количества эдоксабана, которое первоначально содержалось в таблетке.

58. Таблетка по любому из пп. 1-57, где в условиях *in vitro* в соответствии с Европейской фармакопеей, лопастной способ, 50 об/мин, 37 °С, 900 мл уксуснокислого натрий-ацетатного буфера, рН 4,5, таблетка демонстрирует средний процентный профиль растворения через 30 минут по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%; и в каждом случае после начала испытания на растворение и в каждом случае

относительно общего количества эдоксабана, которое первоначально содержалось в таблетке.

59. Таблетка по любому из пп. 1-58, где в условиях *in vitro* в соответствии с Европейской фармакопеей, лопастной способ, 50 об/мин, 37 °С, 900 мл уксуснокислого натрий-ацетатного буфера, рН 4,5, таблетка демонстрирует средний процентный профиль растворения через 30 минут по меньшей мере 85%, предпочтительно через 15 минут по меньшей мере 85%; в каждом случае после начала испытания на растворение и в каждом случае относительно общего количества эдоксабана, которое первоначально содержалось в таблетке.

60. Таблетка по любому из пп. 1-59, представляющая собой круглую таблетку.

61. Таблетка по любому из пп. 1-60, имеющая диаметр в диапазоне  $11 \pm 4,0$  мм; предпочтительно  $11 \pm 3,0$  мм, более предпочтительно  $11 \pm 2,0$  мм, наиболее предпочтительно  $11 \pm 1,0$  мм.

62. Таблетка по любому из пп. 1-61, используемая для предотвращения и/или лечения заболевания, расстройства или состояния, которое можно предотвратить и/или лечить путем ингибирования активированного фактора свертывания крови X (FXa).

63. Таблетка по п. 62, которую вводят перорально один раз в сутки или два раза в сутки.

64. Таблетка по п. 62 или п. 53, используемая в качестве антикоагулянта для предотвращения и/или лечения тромбоза, тромботических заболеваний или эмболии.

65. Таблетка по любому из пп. 62-64, используемая для предотвращения и/или лечения церебрального инфаркта, церебральной эмболии, инфаркта легкого, эмболии легкого, инфаркта миокарда, стенокардии, тромба и/или эмболии, сопровождающей неклапанную фибрилляцию предсердий, тромбоза глубоких вен, тромбоза глубоких вен после операции, тромбоза после замены протезного клапана/сустава, тромбоэмболии после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, тромбоэмболии после тотального эндопротезирования коленного сустава, тромбоэмболии после операции для лечения перелома тазобедренного сустава, тромбоза и/или реокклюзии после реваскуляризации, болезни Бюргера, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, синдрома системного воспалительного ответа, синдрома полиорганной недостаточности, тромбоза во время экстракорпорального кровообращения или свертывания крови во время забора крови.

66. Таблетка по любому из пп. 62-65, используемая для предотвращения инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более факторами риска; предпочтительно выбранными из

застойной сердечной недостаточности, гипертензии, возраста 75 лет или старше, сахарного диабета, предшествующего инсульта и транзиторной ишемической атаки.

67. Таблетка по любому из пп. 62-66, используемая для лечения тромбоза глубоких вен и/или тромбоземболии легкого или для предотвращения рецидивирующего тромбоза глубоких вен и/или тромбоземболии легкого у взрослых.

68. Таблетка по любому из пп. 62-67, используемая для предотвращения инсульта и/или системной эмболии, где одну или более таблеток, содержащих общую дозу 60 мг, выраженную в виде эквивалентной массы несолевой и несольватной формы эдоксабана, вводят один раз в сутки.

69. Таблетка по любому из пп. 62-68, используемая для лечения венозной тромбоземболии, включая тромбоз глубоких вен и/или тромбоземболию легкого, или для предотвращения рецидивирующей венозной тромбоземболии, где после первоначального применения гепарина одну или более таблеток, содержащих общую дозу 60 мг, выраженную в виде эквивалентной массы несолевой и несольватной формы эдоксабана, вводят один раз в сутки.

70. Таблетка по любому из пп. 62-69, используемая для предотвращения или лечения неклапанной фибрилляции предсердий и/или венозной тромбоземболии, где одну или более таблеток, содержащих общую дозу 30 мг Ликсиана, выраженную в виде эквивалентной массы несолевой и несольватной формы эдоксабана, вводят один раз в сутки пациентам с одним или более из следующих клинических факторов: А) умеренное или тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина: 15-50 мл/мин); В) низкая масса тела 60 кг или менее; С) одновременное применение одного или более из следующих ингибиторов Р-гликопротеина (P-gp): циклоспорин, дронедазон, эритромицин, кетоконазол.

71. Способ получения таблетки по любому из 1-70, включающий влажное гранулирование.

72. Способ по п. 71, где влажное гранулирование включает водную среду.

73. Способ по п. 71 или п. 72, где гранулирование включает гранулирование с высоким усилием сдвига.

74. Способ по любому из пп. 71-73, включающий стадии:

(а) обеспечение композиции, содержащей:

- эдоксабан, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват,
- один или более сахаридов, выбранных из глюкозы, фруктозы, дисахаридов, олигосахаридов и их смесей, и
- необязательно, один или более разрыхлителей;

(b) обеспечение гранулирующей жидкости, содержащей растворитель и необязательно одно или более связующих веществ;

(c) смешивание композиции, обеспеченной на стадии (a), с помощью смесительного устройства с получением смеси для гранулирования;

(d) влажное гранулирование смеси для гранулирования, полученной на стадии (c), с помощью гранулирующего устройства при добавлении гранулирующей жидкости, обеспеченной на стадии (b), и необязательно растворителя с получением влажных гранул;

(e) сушка влажных гранул, полученных на стадии (d), с помощью осушителя с получением высушенных гранул;

(f) необязательно смешивание высушенных гранул с одним или более смазывающими веществами с получением смазанных высушенных гранул;

(g) прессование высушенных гранул, полученных на стадии (e), или смазанных высушенных гранул, полученных на стадии (f), с помощью устройства для таблетирования с получением ядер таблеток; и

(h) необязательно нанесение покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (g), с помощью устройства для нанесения покрытия.

75. Способ по п. 74, где на стадии (d) количество добавленной гранулирующей жидкости и необязательного растворителя является таким, что потеря при сушке влажных гранул составляет более 10 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 17,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 22,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 27,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 30 мас.%; в каждом случае измеренная после нагревания 2 г образца влажных гранул при 85 °C с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя до постоянства массы.

76. Способ по п. 74 или п. 75, где на стадии (e) сушку осуществляют таким образом, что после сушки дополнительная потеря при сушке высушенных гранул составляет не более 12 мас.%, предпочтительно не более 11 мас.%, более предпочтительно не более 10 мас.%, еще более предпочтительно не более 9,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 8,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,5 мас.%, наиболее предпочтительно не более 7,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 6,5 мас.%; в каждом случае измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при 85 °C с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя до постоянства массы.

77. Способ по любому из пп. 74-76, где на стадии (e) сушку осуществляют

таким образом, что после сушки дополнительная потеря при сушке высушенных гранул составляет по меньшей мере 0,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 6,0 мас.%; в каждом случае измеренная после нагревания 2 г образца высушенных гранул при 85 °С с использованием поглощения ИК-излучения от галогенного излучателя до постоянства массы.

78. Способ по любому из пп. 74-77, где на стадии (b) растворитель представляет собой водосодержащую жидкость, предпочтительно воду.

79. Способ по любому из пп. 74-78, где на стадии (d) растворитель представляет собой водосодержащую жидкость, предпочтительно воду.

80. Способ по любому из пп. 74-79, где на стадии (c) смесительное устройство представляет собой смеситель с высоким усилием сдвига.

81. Способ по любому из пп. 74-80, где на стадии (d) гранулирующее устройство представляет собой гранулятор с высоким усилием сдвига.

82. Способ по любому из пп. 74-81, где смесительное устройство на стадии (c) и гранулирующее устройство на стадии (d) представляют собой одно и то же устройство.

83. Способ по любому из пп. 74-82, где на стадии (d) добавление осуществляют путем распыления гранулирующей жидкости, обеспеченной на стадии (b), и необязательно растворителя на смесь для гранулирования.

84. Способ по любому из пп. 74-83, где на стадии (d) к смеси для гранулирования сначала добавляют гранулирующую жидкость с последующим добавлением растворителя.

85. Способ по любому из пп. 74-84, где на стадии (g) прессование осуществляют при давлении по меньшей мере 8 кН, предпочтительно по меньшей мере 9 кН, более предпочтительно по меньшей мере 10 кН.

86. Таблетка, получаемая способом по любому из пп. 74-85.



ФИГУРА 1