

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045652**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.13

(21) Номер заявки
202092062

(22) Дата подачи заявки
2019.03.21

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ,
СОДЕРЖАЩЕЙ БРЕКСПИПРАЗОЛ, И ПРИМЕНЕНИЕ УКАЗАННЫХ СПОСОБОВ
ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ
БРЕКСПИПРАЗОЛ**

(31) **18461541.7**

(32) **2018.03.26**

(33) **EP**

(43) **2020.11.03**

(86) **PCT/EP2019/057016**

(87) **WO 2019/185432 2019.10.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДАМЕД ФАРМА С.А. (PL)

(72) Изобретатель:
**Гарбера Камиль, Вос-Латоси
Катажина (PL)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) CN-A-105412036
EP-A1-2767285
US-B2-9241876

(57) Настоящее изобретение относится к способу изготовления фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, в котором получают раствор, состоящий из связующего вещества, брекспипразола и поверхностно-активного вещества в системе растворителей, и осуществляют влажную грануляцию носителя с раствором, при этом влажная грануляция представляет собой грануляцию в псевдооживленном слое. Настоящее изобретение также относится к способу изготовления фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, в котором получают раствор, состоящий из связующего вещества и брекспипразола в системе растворителей, и осуществляют влажную грануляцию носителя с раствором, при этом влажная грануляция представляет собой грануляцию в псевдооживленном слое и к применению указанного способа влажной грануляции при получении фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол.

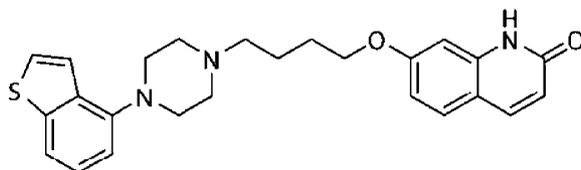
B1

045652

**045652
B1**

Настоящее изобретение относится к способу изготовления фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, и к применению указанного способа при получении фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол.

Брекспипразол (7-[4-(4-бензо[*b*]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он), доступный на рынке под торговым названием Rexulti(R), представляет собой относительно новый частичный агонист дофаминовых рецепторов D2 и серотониновых рецепторов 1A, описанный как модулятор серотонин-дофаминовой активности (SDAM), и сильный антагонист серотониновых рецепторов 2A, норадренергических рецепторов альфа-1В и -2С. Брекспипразол был одобрен для лечения шизофрении и в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства (MDD). Брекспипразол был впервые раскрыт в публикации РСТ WO 2006112464 и характеризуется следующей структурой:



Брекспипразол характеризуется низкой растворимостью в воде; следовательно, для улучшения его растворимости следует принимать особые меры. В целом, способы для повышения растворимости малорастворимых соединений известны из уровня техники. Например, один такой способ заключается в тщательном подборе вспомогательных веществ путем включения солюбилизаторов, а другой предусматривает снижение гранулометрического состава малорастворимого соединения до диапазона от нескольких микрометров до нескольких десятков микрометров.

Для такого снижения требуется специальное оборудование, такое как мельницы или распылительные сушилки. Малорастворимые соединения могут подвергаться разложению в условиях способа снижения гранулометрического состава, а также такая отдельная стадия способа может обуславливать потерю веса.

Было несколько попыток решения проблемы низкой растворимости брекспипразола.

Заявка на европейский патент EP 2767285 (Ostuka) относится к таблетке, содержащей брекспипразол в качестве активного ингредиента. Таблетка также включает лактозу, кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу или подобное вспомогательное вещество, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кроскармеллозу натрия, карбоксиметилкрахмал натрия или подобный разрыхлитель и гидроксипропилцеллюлозу или подобное связующее вещество. Таблетка характеризуется подходящими характеристиками распадаемости и демонстрирует допустимые результаты в испытаниях растворения. Способ получения таблетки предусматривает гранулирование смеси, содержащей брекспипразол, вспомогательное вещество (а), связующее вещество (b) и разрыхлитель (с), и дополнительное их смешивание со смазывающим веществом (d). В данном способе в способе грануляции брекспипразол остается в виде твердого вещества.

Заявка на патент Китая CN 105412036 относится к таблетке, которая распадается в полости рта, содержащей брекспипразол, при этом улучшение растворения обеспечивают путем уменьшения размера частиц действующего вещества до менее 10 мкм в ходе способа совместного измельчения с использованием лактозы. Уменьшение размера частиц является распространенной и общеизвестной методикой, применяемой для улучшения растворения. Более того, известно, что данный метод, заключающийся в уменьшении размера частиц, влияет на стабильность конечного продукта. Приложение дополнительного механического усилия в отношении активного ингредиента может ускорять термическое и химическое разложение действующего вещества. Кроме того, способы совместного измельчения характеризуются склонностью к образованию неоднородных смесей активных ингредиентов и вспомогательных веществ. Часто данная проблема решается путем включения дополнительной технологической операции, которая обеспечивает получение однородного конечного продукта. Способ, описанный в приведенной заявке на патент Китая, предусматривает после совместного измельчения с лактозой стадию влажной грануляции, что дополнительно повышает его общую сложность и стоимость.

В свою очередь, заявка на европейский патент EP 2797631 (Otsuka) относится к фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол и замещенный бета-циклодекстрин. Бета-циклодекстрины улучшают растворимость малорастворимых веществ путем образования комплекса включения, который демонстрирует высокую растворимость в воде.

К сожалению, для разработки композиции с подходящими характеристиками растворимости важным является не только тщательный подбор вспомогательных веществ, связующих веществ, разрыхлителей и других ингредиентов, обычно применяемых в фармацевтических композициях. Гранулометрический состав брекспипразола также играет ключевую роль: он сильно влияет на профиль растворения фармацевтических композиций, содержащих брекспипразол, и, следовательно, вызывает проблемы в отношении разработки фармацевтического состава с указанным профилем растворения.

Следовательно, желательно разработать фармацевтическую композицию, содержащую брекспипра-

зол, которая обеспечит высокую растворимость и исключит влияние гранулометрического состава брекспипразола на растворение.

Данная цель достигается с помощью фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, который предусматривает следующие стадии:

а) получение раствора, состоящего из связующего вещества, брекспипразола и поверхностно-активного вещества в системе растворителей;

б) осуществление влажной грануляции носителя с раствором, полученным на стадии а);

при этом влажная грануляция представляет собой грануляцию в псевдооживленном слое.

Предпочтительно система растворителей состоит из смеси ацетона, этанола и воды. Более предпочтительно ацетон, этанол и воду применяют в массовом соотношении 7,7:1:1. Предпочтительно носитель выбран из группы, состоящей из моногидрата лактозы, алюмосиликата магния, микрокристаллической целлюлозы, изомальта, маннита, двухосновного фосфата кальция, или их смеси, и представляет собой пеллеты.

Предпочтительно поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 80, полоксамера 188, сорбитанмоноолеата, полисорбата 60 или полиэтиленгликоля.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, который предусматривает следующие стадии:

а) получение раствора, состоящего из связующего вещества и брекспипразола в системе растворителей;

б) осуществление влажной грануляции носителя с раствором, полученным на стадии а);

при этом влажная грануляция представляет собой грануляцию в псевдооживленном слое.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к применению способа влажной грануляции с использованием раствора брекспипразола в качестве гранулирующей жидкости при получении фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, где влажная грануляция представляет собой грануляцию в псевдооживленном слое. Такой подход обеспечивает полное исключение влияния гранулометрического состава брекспипразола на профиль растворения брекспипразола. Контролировать процесс растворения брекспипразола можно посредством изменения количества носителя.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению или стандартную лекарственную форму, полученную с применением композиции или гранулята по настоящему изобретению, можно применять для любого терапевтического лечения шизофрении, а также в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства (MDD).

Хотя настоящее изобретение было описано в отношении его конкретных вариантов осуществления, некоторые модификации и эквиваленты будут очевидны специалистам в данной области техники, и предполагается, что они включены в объем настоящего изобретения.

Примеры.

Пример 1. Получение фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

Все примеры получали в соответствии со следующим способом. Брекспипразол, применяемый в исследовании, обладал следующими характеристиками D [об., 0,5] 209,3, D [об., 0,9] 313,4 мкм.

Предложенный способ изготовления предусматривал следующие стадии.

- 1) Получение подходящей смеси растворителей и ее нагревание до не более 50°C.
- 2) Добавление и растворение связующего вещества и поверхностно-активного вещества/солюбилизатора при непрерывном перемешивании.
- 3) Добавление АРІ и перемешивание до получения прозрачного желтоватого раствора.
- 4) Распыление раствора АРІ на носитель и высушивание материала.
- 5) Добавление ингредиентов внегранулярной фазы.
- 6) Получение конечной лекарственной формы с помощью способа таблетирования или инкапсулирования.

В качестве стадии грануляции применяли грануляцию в псевдооживленном слое.

Ключевой стадией способа изготовления являлось получение раствора. Это предусматривало смесь органических растворителей (ацетона, этанола) и воды в подходящем массовом соотношении 7,7:1:1. Каждый отдельный грамм активного соединения должен был растворяться в 252 г полученной смеси, тем не менее растворимость не была определена точно, и все еще возможно улучшить концентрацию АРІ в растворе.

После получения раствора АРІ полученную смесь распыляли на частицы носителя/разбавителя внутригранулярной фазы. Предпочтительно распыление (грануляцию) проводили с помощью способа грануляции с распылением на псевдооживленный слой. Температура продукта во время способа не должна была превышать 35°C. Как только грануляция была завершена, материал высушивали до содержания влаги 2% вес./вес.

Последняя стадия представляла собой таблетирование или инкапсулирование с необязательным предварительным добавлением ингредиентов внегранулярной фазы. Таблетирование или инкапсулирование могли осуществлять с применением стандартных процедур в области фармацевтических составов.

Примеры композиций приведены далее.

Пример 1			Дозировка 0,25 мг		Дозировка 4,0 мг	
Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	0,25	0,25	4,00	4,0
	Полисорбат 80	Поверхностно-активное вещество	4,00	4,0	4,00	4,0
	Сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля	Связующее вещество/ солюбилизатор	1,20	1,2	1,20	1,2
	Моногидрат лактозы	Носитель/ разбавитель	68,55	68,6	64,80	64,8
	Алюмосиликат магния	Носитель/ разбавитель	10,00	10,0	10,00	10,0
ExG	Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	10,00	10,0	10,00	10,0
	Кросповидон	Разрыхлитель	5,00	5,0	5,00	5,0
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,00	1,0	1,00	1,0
	Всего		100,0	100,0	100,0	100,0

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы, UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 2 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4	4
	Полоксамер 188	Солюбилизатор	2	2
	Повидон К25	Связующее вещество	5	5
	Микрокристаллическая целлюлоза	Носитель	83	83
ExG	Кросповидон	Разрыхлитель	5	5
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	1	1
	Всего		100	100

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы, UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 3 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4	4
	Сорбитанмоноолеат	Солюбилизатор	3	3
	HPMC	Связующее вещество	6	6
	Изомальт	Носитель	60	60
ExG	Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	20	20
	Крахмалгликолят натрия	Разрыхлитель	5	5
	Стеаратфумарат натрия	Смазывающее вещество	2	2
	Всего		100	100

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы, UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 4 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брексипразол	Действующее вещество	4	4
	Полисорбат 60	Солюбилизатор	2	2
	НПС	Связующее вещество	3,5	3,5
	Маннит	Носитель	72,5	72,5
ExG	Моногидрат лактозы	Разбавитель	10	10
	Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	6	6
	Стеаратфумарат натрия	Смазывающее вещество	2	2
	Всего		100	100

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы, UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 5 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брексипразол	Действующее вещество	4	4
	Полоксамер 188	Солюбилизатор	4	4
	Аравийская камедь	Связующее вещество	4	4
	Сахарные пеллеты	Носитель	64	64
ExG	Кросповидон	Разрыхлитель	3	3
	Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	20	20
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	1	1
	Всего		100	100

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы, UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 6 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брексипразол	Действующее вещество	4	4
	Полиэтиленгликоль	Солюбилизатор	3,5	3,5
	Аравийская камедь	Связующее вещество	3,5	3,5
	Двухосновный фосфат кальция	Носитель	50	50
ExG	Кросповидон	Разрыхлитель	5	5
	Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	32	32
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	2	2
	Всего		100	100

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы, UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 7 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брексипразол	Действующее вещество	4,4	4,0
	Полисорбат 80	Солюбилизатор	1,1	1,0
	Сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля	Связующее вещество	4,5	4,0
	Алюмосиликат магния	Носитель	60,0	54,0
	Кросповидон	Разрыхлитель	3,0	2,7
ExG	Кросповидон	Разрыхлитель	3,0	2,7
	Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	23,0	20,7
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,0	0,9
	Всего		100	90

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы, UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 8 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4	4
	НПС	Связующее вещество	3,5	3,5
	Микрокристаллическая целлюлоза	Носитель	74,5	74,5
EXG	Моногидрат лактозы	Разбавитель	10	10
	Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	6	6
	Стеаратфумарат натрия	Смазывающее вещество	2	2
	Всего		100	100

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы, UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 9 Капсула	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4	4
	Полисорбат 80	Солубилизатор	4	4
	Повидон	Связующее вещество	4	4
	Пеллеты из микрокристаллической целлюлозы	Носитель	88	88
Заполнитель капсулы	Всего		100	100

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы, UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 2. Профили растворения для примеров 1 и 7. Данные растворения.

Испытания растворения проводили в ацетатном буфере с pH 4,5, 900 мл, в аппарате с лопастной мешалкой, 50 об/мин, с применением Rexulti 4 мг, партия № BPS00116, в примере 1 и примере 7.

Время [мин.]	Rexulti 4 мг, партия № BPS00116		Пример 1 (Дозировка 4 мг)		Пример 7	
	Среднее значение	RSD	Среднее значение	RSD	Среднее значение	RSD
5	56,0	9,8	65,5	4,3	80,5	2,9
10	74,7	6,3	86,3	1,2	88,2	2,1
15	84,2	5,1	93,6	1,9	92,2	2,8
20	89,3	3,7	95,6	1,1	96,1	2,0
30	92,6	3,0	99,6	1,8	97,7	3,1

Сравнение профилей растворения для Rexulti 4 мг, партия № BPS00116, а также примеров 1 и 7 с дозировкой 4 мг представлено на фиг. 1.

Результаты растворения демонстрировали надлежащую скорость растворения, сравнимую и даже большую, чем у контрольного лекарственного препарата. Пример 7 продемонстрировал более быстрое высвобождение лекарственного средства, чем пример 1, из-за большей площади поверхности носителя. Носитель, который применяли в примере 7, представлял собой алюмосиликат магния (Neusilin(R)), который характеризовался очень большой площадью поверхности. В примере 1 в качестве основы применяли смешанный носитель, состоящий из алюмосиликата магния и моногидрата лактозы в приблизительном весовом соотношении 1:7. Введение такого большого количества моногидрата лактозы с малой площадью поверхности приводило к более низкому профилю растворения. Таким образом, путем конкретного подбора носителей с учетом их площадей поверхности было возможно очень точно контролировать профили растворения и при необходимости их регулировать.

Дополнительно следует отметить, что растворение в примере 1 и 7 (растворение 99,6% и 97,7% после 30 мин. соответственно) было лучше, чем в примере из CN 105412036 (более 85%, но не более 90%, исходя из фиг. 1 CN 105412036).

Представленная технология представляла собой вызывающее интерес усовершенствование способов изготовления, описанных в EP 2767285 A1. Большое преимущество фармацевтической композиции по настоящему изобретению заключается в способности к исключению влияния гранулометрического состава брекспипразола за счет растворения брекспипразола в подходящей системе растворителей и распыления его на частицы носителя. Брекспипразол, который применяли для получения таблеток в примере 1 и примере 7, относился к крупной фракции с гранулометрическим составом, представленным ниже.

PSD	D [об., 0,1]	D [об., 0,5]	D [об., 0,9]
Брекспипразол (партия: 85.164.s.3)	108,8 мкм	209,3 мкм	313,4 мкм

Как дополнительный довод в пользу фармацевтической композиции по настоящему изобретению, получали контрольные таблетки для демонстрации их эффективности с различным гранулометрическим составом брекспипразола. Партию брекспипразола 185.164.S.3 измельчали с получением двух гранулометрических составов. Образец 1 характеризовался D09 около 100 мкм, а образец 2 характеризовался D09 около 30 мкм. Таблетки получали в соответствии с технологией, описанной в EP 2767285 A1, с применением данных двух образцов брекспипразола. Результаты в виде профиля растворения явно демонстрировали, что контрольные таблетки являются чувствительными к гранулометрическому составу брекспипразола, и их растворимость сильно зависит от гранулометрического состава. В отличие от них, таблетки, полученные из фармацевтической композиции по настоящему изобретению, с брекспипразолом, характеризующимся D09 вплоть до 300 мкм, показали профиль растворения, сравнимый с таковым у Rexulti.

Компоненты*	Образец 1 (100 мкм)		Образец 2 (30 мкм)	
	%	мг/табл.	%	мг/табл.
Брекспипразол (D09, 100 мкм)	4,45	4,0	-	-
Брекспипразол (D09, 30 мкм)	-	-	4,45	4,0
Моногидрат лактозы	49,33	44,4	49,33	44,4
Кукурузный крахмал	22,22	20,0	22,22	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза MCC 301	11,11	10,0	11,11	10,0
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения L-NPC (LH 11)	11,11	10,0	11,11	10,0
Гидроксипропилцеллюлоза NPC EF	1,11	1,0	1,11	1,0
Стеарат магния	0,67	0,6	0,67	0,6
*Предполагалось, что такой качественный и количественный состав соответствовал таковому у Rexulti.				

Пример 3. Данные стабильности.

Испытания в отношении стабильности проводили для таблеток из примера 1 (4 мг), упакованных в контурную ячейковую упаковку из ПВХ. Контурную ячейковую упаковку помещали в камеры для испытания стабильности в условиях технологических испытаний (40°C, отн. влажн. 75%). Таблетки анализировали с помощью HPLC через 1, 2 и 3 месяца и сравнивали с начальной точкой.

Результаты в начальной точке	Сумма примесей
Пример 1	0,14
таблетка Rexulti TM 4 мг (рынок США, партия № BPS00115A)	0,36*
*В соответствии с IP.com, номер: IPCOM000245389D	

	Пример 1			
	Начало	1 месяц, 40°C, отн. влажн. 75%	2 месяц, 40°C, отн. влажн. 75%	3 месяц, 40°C, отн. влажн. 75%
Сумма примесей	0,14	0,24	0,15	<LOQ

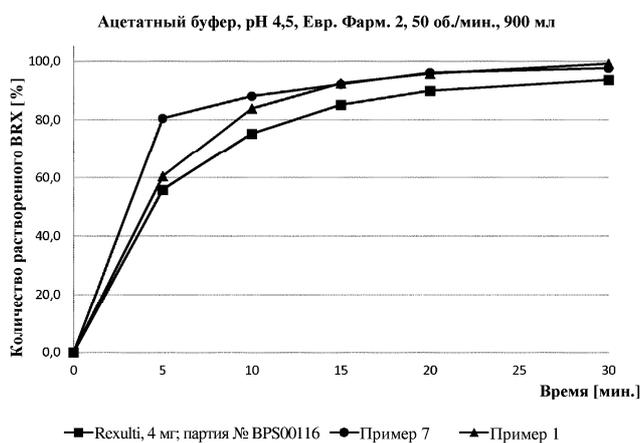
Следовательно, фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением обеспечивали не только большую скорость растворения, сравнимую с растворами, раскрытыми в предыдущих исследованиях, но также значительную стабильность даже после 3 месяцев в условиях технологических испытаний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

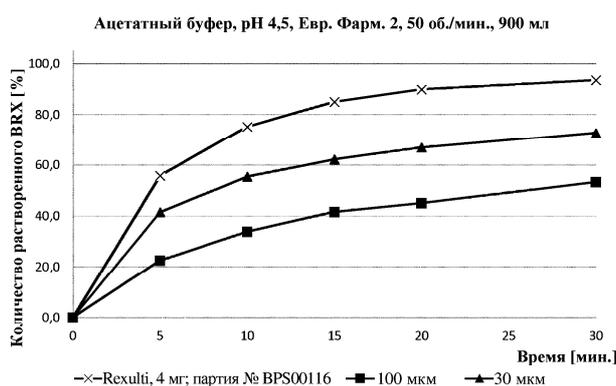
1. Способ изготовления фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, предусматривающий следующие стадии:

а) получение раствора, состоящего из связующего вещества, брекспипразола и поверхностно-активного вещества в системе растворителей;

- b) осуществление влажной грануляции носителя с раствором, полученным на стадии а); при этом влажная грануляция представляет собой грануляцию в псевдооживленном слое.
2. Способ по п.1, где система растворителей состоит из смеси ацетона, этанола и воды.
 3. Способ по п.2, где ацетон, этанол и воду применяют в массовом соотношении 7.7:1:1.
 4. Способ по любому из пп.1-3, где носитель выбран из группы, состоящей из моногидрата лактозы, алюмосиликата магния, микрокристаллической целлюлозы, изомальта, маннита, двухосновного фосфата кальция, или их смеси, и представляет собой пеллеты.
 5. Способ по любому из пп.1-4, где связующее вещество выбрано из группы, состоящей из сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы или аравийской камеди.
 6. Способ по любому из пп.1-5, где поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 80, полоксамера 188, сорбитанмоноолеата, полисорбата 60 или полиэтиленгликоля.
 7. Способ изготовления фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, предусматривающий следующие стадии:
 - a) получение раствора, состоящего из связующего вещества и брекспипразола в системе растворителей;
 - b) осуществление влажной грануляции носителя с раствором, полученным на стадии а); при этом влажная грануляция представляет собой грануляцию в псевдооживленном слое.
 8. Применение способа влажной грануляции с использованием раствора брекспипразола в качестве гранулирующей жидкости при получении фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, где влажная грануляция представляет собой грануляцию в псевдооживленном слое.



Фиг. 1



Фиг. 2

