



(51) МПК

A61K 9/36 (2006.01)*A61K 31/513* (2006.01)*A61K 31/7036* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*A61P 31/04* (2006.01)ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010152092/15, 20.12.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.12.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 20.12.2010

(45) Опубликовано: 10.05.2012 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2275197 C2, 01.01.2000. EP 1250056 B1, 30.08.2006. RU 2399371 C2, 20.09.2010. ФЛИСЮК Е.В. Теоретические и экспериментальные основы процесса нанесения покрытий на твердые лекарственные формы. Автореф. дисс. докт. фарм. наук. - СПб., 2006, 418 с. ЧУЕШОВ В.И. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: МТК-Книга, Издательство НФАУ, т.2, 2002.

Адрес для переписки:

450077, г.Уфа, Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Шикова Юлия Витальевна (RU),
Лиходед Виталий Алексеевич (RU),
Плечев Владимир Вячеславович (RU),
Елова Елена Владимировна (RU),
Плечева Дина Владимировна (RU),
Шиков Николай Артемович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования "Башкирский государственный
медицинский университет Федерального
Агентства по здравоохранению и
социальному развитию" (RU),
Общество с ограниченной ответственностью
Научно-производственное Объединение
"Башбиомед" (RU)(54) ДРАЖЕ С ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ И НЕТИЛМИЦИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины. Предлагаемое лечебное средство в форме драже в качестве действующих веществ содержит оксиметилурацил и нетилмицин, в качестве вспомогательных веществ для покрытия ядра содержит крахмал картофельный 1500, аэросил, смесь 10% водного раствора картофельного крахмала, 3% водного раствора Коллидона 90F повидона и 5% спиртоацетонового раствора ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ) в соотношении 1:1:1 в качестве увлажнителя 1; 3% водный раствор Коллидона 90F повидона в

качестве увлажнителя 2; 5% спирто-ацетоновый раствор АФЦ в качестве увлажнителя 3; смесь 64% раствора сахарного сиропа и 1% водного раствора коллидона 25 в соотношении 5:1 в качестве увлажнителя 4 при определенном соотношении компонентов. Изобретение обеспечивает получение нового лекарственного средства, обладающего противовоспалительным и противомикробным действиями, с равномерным распределением и полной растворимостью в кишечнике через 2 часа, с ретард действием в течение 1 часа. 4 ил., 5 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/36 (2006.01)**A61K 31/513** (2006.01)**A61K 31/7036** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**A61P 31/04** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010152092/15, 20.12.2010**(24) Effective date for property rights:
20.12.2010

Priority:

(22) Date of filing: **20.12.2010**(45) Date of publication: **10.05.2012 Bull. 13**

Mail address:

**450077, g.Ufa, Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, patentnyj otel**

(72) Inventor(s):

**Shikova Julija Vital'evna (RU),
Likhoded Vitalij Alekseevich (RU),
Plechev Vladimir Vjacheslavovich (RU),
Elova Elena Vladimirovna (RU),
Plecheva Dina Vladimirovna (RU),
Shikov Nikolaj Artemovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovaniya
"Bashkirskij gosudarstvennyj meditsinskij
universitet Federal'nogo Agentstva po
zdravookhraneniu i sotsial'nomu razvitiju" (RU),
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
Nauchno-proizvodstvennoe Ob"edinenie
"Bashbiomed" (RU)**(54) **DRAGEE WITH OXIMETHYLURACYL AND NETYLMICINE FOR TREATMENT OF INFECTIOUS
INTESTINAL DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to field of medicine. Claimed medication in form of dragee as active substances contains oximethyluracyl and netylmicine, as auxiliary substances for core covering it contains potato starch 1500, aerocyl, mixture of 10% water solution of potato starch, 3% water solution of Kollidon 90F povidone and 5% alcohol-acetone solution of acetylphthalylcellulose (APC) in ratio 1:1:1 as moisturiser 1; 3% water

solution of Kollidone 90F povidone as moisturiser 2; 5% alcohol acetone APC solution as moisturiser 3; mixture of 64% of sugar syrup and 1% water solution of kollidone 25 in ratio 5:1 as moisturiser 4 with specified ratio of components.

EFFECT: invention ensures obtaining novel medication, possessing anti-inflammatory and antimicrobial activity, with even distribution and complete solubility in intestine in 2 hours, with retard action during 1 hour.

4 dwg, 5 ex

Предлагаемое изобретение относится к области медицины, а именно к фармации, и может быть использовано для лечения инфекционных воспалительных заболеваний кишечника.

Известно рентгеноконтрастное диагностическое средство, применяемое для рентгеноскопии - «Рентгеноконтрастная диагностическая система с бария сульфатом» (Уразлина О.И. «Разработка и исследование рентгеноконтрастных и лечебно-диагностических систем с левомецетином, используемых при стенозах тонкого кишечника» Дисс. ... канд. фарм. наук. Уфа, 1998, С.78-82), при следующих соотношениях ингредиентов: бария сульфат для рентгеноскопии до 2,0; спиртоацетоновый раствор АФЦ - 5%; раствор НМПЭ в гексане 10% 1-3 слоя; медицинский клей «Сульфакрилат» 1-2 слоя.

Наиболее близким аналогом изобретения по составу и достигаемому результату является рентгеноконтрастное диагностическое средство, применяемое для рентгеноскопии - «Лекарственная рентгеноконтрастная диагностическая система с бария сульфатом и оксиметилурацилом в форме сферы», содержащее оксиметилурацил - 0,25 г на одну сферу, бария сульфат для рентгеноскопии и картофельный крахмал (4:1) или (6:1) до массы сферы 2,0; спиртоацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы - 5%; раствор НМПЭ в гексане 10% - 1-3 слоя; медицинский клей «Сульфакрилат» - 1-2 слоя (патент РФ №2275197, 2006 г.). Использование изобретения позволяет оказывать лечебное воздействие при диагностике кишечника с заданной повременной распадаемостью и контролируемым высвобождением действующих веществ, повышает удобство и гигиеничность.

Однако данное средство имеет следующие недостатки. Средство способно выявить стенозированные участки тонкого кишечника и оказывать лечебное воздействие на участок кишечника только за счет оксиметилурацила, не обеспечивая при этом одновременно противомикробное и противовоспалительное, стимулирующее регенерацию тканей и пролонгированное (ретард) действие, распадается в кишечнике через 2, 4, 6 часов.

Задачей изобретения является расширение арсенала средств для лечения инфекционных заболеваний кишечника.

Технический результат при использовании изобретения - получение нового лекарственного средства отечественного производства в форме драже, содержащего оксиметилурацил и нетилмицин, обладающего противовоспалительным и противомикробным действиями, с равномерным распределением в кишечнике, контролируемым высвобождением действующих веществ в течение 1 часа, удобным в использовании, с эффектом пролонгации (ретард), обеспечивающего полное растворение драже с оксиметилурацилом и нетилмицином через 2 часа.

Указанный технический результат достигается тем, что лечебное средство в форме драже с растворимостью в кишечнике через 2 часа, с ретард действием в течение 1 часа характеризуется тем, что оно состоит из ядра, представляющего собой сахарную крупку, на которое нанесены последовательно слои крахмала картофельного 1500 с раствором 10% водного раствора картофельного крахмала, 3% водного раствора Коллидона 90F повидона и 5% спиртоацетонового раствора ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ) в соотношении 1:1:1 в качестве увлажнителя 1 до диаметра драже 3 мм, слой нетилмицина и 2-3 слоя увлажнителя 1 до диаметра 4 мм, слой крахмала картофельного 1500 и аэросила с увлажнителем 1 до диаметра 6 мм, слой оксиметилурацила (измельченный и просеянный через сито №61) с

увлажнителем 1 до диаметра 7 мм, 2-3 слоя раствора 3% Коллидона 90F повидона в качестве увлажнителя 2, 2 слоя нетилмицина с увлажнителем 1, слой увлажнителя 2, слой оксиметилурацила с увлажнителем 1 до диаметра 7,5 мм, слой крахмала картофельного 1500 и аэросила до диаметра 8,5 мм, 2-3 слоя раствора АФЦ 5% в качестве увлажнителя 3, 2-3 слоя 64% раствора сахарного сиропа и 1% водного раствора коллидона 25 в соотношении 5:1 в качестве увлажнителя 4 до диаметра 8,5-9 мм при следующем соотношении компонентов, на 1 драже:

Оксиметилурацил	0,250 г
Нетилмицин	0,200 г
Аэросил А-380	0,0030 г
Крахмал картофельный 1500	До массы 0,52-0,55 г

Изобретение иллюстрируется следующими фигурами: на фиг.1 изображена структурная схема драже с оксиметилурацилом и нетилмицином; на фиг.2 - фото драже с оксиметилурацилом и нетилмицином; на фиг.3 - кинетика высвобождения оксиметилурацила и нетилмицина из драже по примеру 1; на фиг.4 - кинетика высвобождения оксиметилурацила и нетилмицина из драже по примеру 2.

Предлагаемые драже предназначены для лечения в месте локализации, так как одновременно высвобождают два действующих вещества оксиметилурацил и нетилмицин. Драже содержат действующее вещество нетилмицин, обладающий широким спектром действия в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* sp., *Proteus* spp. (индолположительные и индолотрицательные), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Neisseria gonorrhoeae* и некоторых грамположительных микроорганизмов, в частности *Staphylococcus* spp. (штаммов, продуцирующих и не продуцирующих пенициллиназу, а также пенициллинрезистентных штаммов); и оксиметилурацил, обладающий противовоспалительным, иммуномодулирующим и ускоряющим регенерацию действием; обеспечивает пролонгированное действие лекарственного комплекса за счет поверхностно-активных свойств. В целом драже, содержащие оксиметилурацил и нетилмицин, предназначены для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний кишечника с ретард-действием, обладают механизмом высвобождения оксиметилурацила и нетилмицина отсрочено до 2 часов прохождения по тонкому кишечнику и затем равномерно продленным - в течение 1 часа, поскольку время высвобождения действующих веществ запрограммировано. В данном случае драже многослойны: слои действующих веществ чередуются со слоями экспериментально подобранных вспомогательных веществ, которые препятствуют высвобождению оксиметилурацила и нетилмицина до своего разрушения под действием различных факторов в желудочно-кишечном тракте, а именно pH, ферментного состава и температуры. Контролируемое высвобождение действующих веществ обусловлено многослойностью драже, то есть удлиняется время их поступления в биофазу, в свою очередь, контролируемое высвобождение напрямую зависит от количества высвободившихся действующих веществ - оксиметилурацила и нетилмицина и от параметров, влияющих на процесс высвобождения.

Все компоненты, входящие в состав комплексных драже, разрешены для

медицинского применения. Оксиметилурацил (ВФС 42-2730-96). Нетилмицин П-8-242 №009143 17.02.97. Коллидон F90 повидон (НД 42-8482-98) применяется в качестве пролонгирующего и пленкообразующего вещества (производство немецкой фирмой BASF). Коллидон F90 образует матрицу, как гидрофильный компонент регулирует высвобождение лекарственных веществ, улучшает биодоступность действующих веществ. Коллидон 25 (НД 42-8482-98) применяется в качестве пленкообразующего вещества (производство немецкой фирмой BASF). Коллидон 25 применяется в качестве покрытия драже. Аэросил А-380 (ГОСТ 14922-77) хорошо смешивается с водой и органическими жидкостями, применяется в качестве загустителя, гигроскопичен и при хранении легко поглощает (адсорбирует) влагу, в качестве носителей активных веществ (медицина, парфюмерия). Сахар (ГОСТ 21-94). Ацетилфталилцеллюлоза (ФС 42-1263-79). Ацетон (ГОСТ 2603). Спирт этиловый 95% (ФС 42-3072-94). Крахмал картофельный (ГОСТ 7699).

В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что АФЦ, коллидон F90 и крахмал картофельный благодаря повышенной адгезии к поверхностям обеспечивают надежную фиксацию слоев крахмала картофельного (до массы 0,52-0,55 г) и аэросила (0,003 г), а 3% водный раствор коллидона 90F повидона регулирует, обеспечивает пролонгированное ретард высвобождение, улучшает биодоступность оксиметилурацила и нетилмицина, которые впоследствии накатываются и принимают вид драже, 5% раствор АФЦ обеспечивает кишечнорастворимое покрытие. Сочетание сахарного сиропа 64% и коллидона 25 (5:1) обеспечивает глянцевое прочное сахарное покрытие (коллидон 25 препятствует растрескиванию сахарного покрытия в драже с потерей влаги при высушивании). Придание формы драже с ретард высвобождением обеспечивает удобство и гигиеничность применения, стойкость при хранении. Вышеперечисленные компоненты в приведенных соотношениях позволяют получить новый состав лекарственной формы, обладающей стабильностью и регулируемой заданной временной распадаемостью через 2 часа с контролируемым ретард высвобождением в течение 1 часа оксиметилурацила и нетилмицина, обладающих противовоспалительным действием в тонком кишечнике, антимикробным, иммуномодулирующим и ускоряющим регенерацию действием.

Получают предлагаемые комплексные драже следующим образом.

1 стадия. Нарращивание слоя крахмала картофельного с раствором увлажнителя 1: АФЦ 5%, 3% раствор коллидона 90F, крахмал картофельный 10% в соотношении (1:1:1) на сахарную крупку (ядра) до диаметра драже 3 мм в дражировочном котле. Загрузка 25 ядер, скорость вращения 72 об/мин, угол наклона 90°, принудительная подача теплого воздуха для подсушивания. Ядра равномерно увлажняют заранее приготовленным раствором связывающего вещества - увлажнителя 1.

2 стадия. Нанесение 1 слоя нетилмицина (100 мг на 1 драже) и, увлажняя 2-3 раза увлажнителем 1, диаметр 4 мм, драже подсушивают.

3 стадия. Накатка слоя крахмала картофельного и аэросила с увлажнителем 1, после чего драже подсушивают, диаметр 6 мм.

4 стадия. Далее наносят 1-й слой оксиметилурацила (150 мг на 1 драже оксиметилурацил предварительно измельченный и просеянный через сито №61) с увлажнителем 1 и периодически подсушивают теплым воздухом, диаметр драже 7 мм.

5 стадия. Далее наносят слой раствора коллидона 90F повидона - 3% - 2-3 слоя (увлажнитель 2).

6 стадия. Нанесение 2 слоя нетилмицина (100 мг на 1 драже) с увлажнителем 1 - 2-3

раза, после чего драже подсушивают.

7 стадия. Покрывают слоем увлажнителя 2 и далее наносят 2-й слой оксиметилурацила (100 мг на 1 драже) с увлажнителем 1, диаметр 7,5 мм.

Подсушенные драже стандартизировали путем отсеивания от пыли и взвешивания, загружали в дражировочный котел для продолжения технологического процесса. На увлажненные драже в несколько приемов наносили порошок оксиметилурацила при периодическом подсушивании теплым воздухом.

8 стадия. Нанесение слоя наполнителя - крахмала картофельного и аэросила до диаметра драже 8,5 мм, драже периодически подсушивают теплым воздухом.

9 стадия. Нанесение слоев раствора АФЦ 5% - 2-3 слоя (увлажнитель 3), драже подсушивают.

10 стадия. Нанесение слоя сахарного покрытия с раствором коллидона 25 1% (увлажнитель 4) - 2-3 слоя, драже подсушивают, диаметр драже 8,5-9 мм.

11 стадия. Оценку качества полученных драже с оксиметилурацилом и нетилмицином проводят по следующим показателям: внешний вид, подлинность и количественное содержание оксиметилурацила и нетилмицина в драже, средняя масса, диаметр, целостность и прочность, время их распадаемости в искусственных пищеварительных соках, а также скорость высвобождения оксиметилурацила и нетилмицина из лекарственной формы. В многослойной лекарственной форме слои действующих веществ чередуются со слоями вспомогательных веществ, которые препятствуют высвобождению оксиметилурацила и нетилмицина под действием факторов ЖКТ, создавая при этом заданное и контролируемое высвобождение с эффектом пролонгации. Готовую продукцию упаковывают в банки из стекла НС-1 с натягиваемой укупорочной крышкой. Банки упаковывают в групповую или транспортную тару в соответствии с ГОСТ 17768-90, ОСТ 64-071-89 и РД 00001910-6-92.

Полученные драже правильной шарообразной формы, диаметром 7,5-8,5 мм, с гладкой и ровной поверхностью однородного белого цвета или со слегка желтоватым оттенком, именуемые в дальнейших исследованиях драже «Иммурег-нетилмицин» (Фиг.1, фиг.2).

Пример 1. Состав на 1 драже массой 0,52-0,55 г: оксиметилурацил - 0,25; нетилмицин - 0,2; аэросил 0,003; картофельный крахмал; увлажнитель 1: 10% раствор картофельного крахмала; 3% водный раствор Коллидона 90F повидона; спирто-ацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы 5% (1:1:1) - 10-15 слоев; увлажнитель 2: 3% водный раствор Коллидона 90F повидона - 2-3 слоя; увлажнитель 3: спиртоацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы 5% - 2-3 слоя; увлажнитель 4: раствор сахарного сиропа 64%; раствор коллидона 25 1% (5:1) 2-3 слоя. Драже растворяются через 2 часа, высвобождение оксиметилурацила и нетилмицина пролонгировано - ретард - в течение 1 часа (Фиг.3).

Пример 2. Состав на 1 драже массой 0,52-0,55 г: оксиметилурацил - 0,25; нетилмицин - 0,2; аэросил 0,003; картофельный крахмал; увлажнитель 1: 10% раствор картофельного крахмала; 3% водный раствор Коллидона 90F повидона; (1:1) - 10-15 слоев; увлажнитель 2: 3% водный раствор Коллидона 90F повидона - 2-3 слоя; увлажнитель 4: раствор сахарного сиропа 64%; раствор коллидона 25 1% (5:1) 2-3 слоя. Изготавливают драже аналогичным образом, но отсутствует кишечнорастворимое покрытие. Драже растворяется через 15 минут, драже не растворяется в кишечнике, а растворяется в желудке (Фиг.4).

Пример 3. Состав на 1 драже массой 0,52-0,55 г: оксиметилурацил - 0,25;

нетилмицин - 0,2; аэросил 0,003; картофельный крахмал; увлажнитель 1: 10% раствор картофельного крахмала; спиртоацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы 5% (1:1) - 10-15 слоев; увлажнитель 3: спиртоацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы 5% - 2-3 слоя; увлажнитель 4: раствор сахарного сиропа 64%; раствор коллидона 25 1% (5:1) 2-3 слоя. Изготавливают драже аналогичным образом, но отсутствует 3% водный раствор Коллидона 90F повидона. Драже растворяется через 1,5 часа, высвобождение оксиметилурацила и нетилмицина начинается через 1 час после попадания в кишечник и продолжается в течение 30 минут, однако раннее растворение драже (через 1,5 часа) не позволяет достичь местного лечебного действия оксиметилурацила и нетилмицина при терапии органов брюшной полости через 2 часа.

Пример 4. Состав на 1 драже массой 0,52-0,55 г: оксиметилурацил - 0,25; нетилмицин - 0,2; аэросил 0,003; картофельный крахмал; увлажнитель 1: 10% раствор картофельного крахмала; 3% водный раствор Коллидона 90F повидона; спиртоацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы 5% (1:1:1) - 10-15 слоев; увлажнитель 2: 3% водный раствор Коллидона 90F повидона - 2-3 слоя; увлажнитель 3: спиртоацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы 5% - 2-3 слоя; увлажнитель 4: раствор сахарного сиропа 64% 2-3 слоя. Драже растворяются через 2 часа, высвобождение оксиметилурацила и нетилмицина пролонгировано - ретард - в течение 1 часа. Изготавливают драже аналогичным образом, но покрытие производят сахарным сиропом 64% без раствора коллидона 25 1%, в результате чего при высушивании драже отмечены трещины на их поверхности, что объясняется потерей влаги в процессе сушки, появляются кристаллы сахара и неравномерное покрытие. Растворимость драже через 2 часа, высвобождение оксиметилурацила и нетилмицина пролонгировано, в течение 1 часа.

Пример 5. Состав на 1 драже массой 0,52-0,55 г: оксиметилурацил - 0,25; нетилмицин - 0,2; аэросил 0,003; картофельный крахмал; увлажнитель 1: 3% водный раствор Коллидона 90F повидона; спиртоацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы 5% (1:1) - 10-15 слоев; увлажнитель 2: 3% водный раствор Коллидона 90F повидона - 2-3 слоя; увлажнитель 3: спиртоацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы 5% - 2-3 слоя; увлажнитель 4: раствор сахарного сиропа 64%; раствор коллидона 25 1% (5:1) 2-3 слоя. Изготавливают драже аналогичным образом, но отмечены затруднения при насаивании действующих и вспомогательных веществ, неудовлетворительная адгезия. Драже неудовлетворительно растворяется, полное растворение через 1,5-2 часа.

Из приведенных примеров видно, что оптимальным с точки зрения растворимости и эффективности лечения является состав комплексных драже, описанный в примере 1.

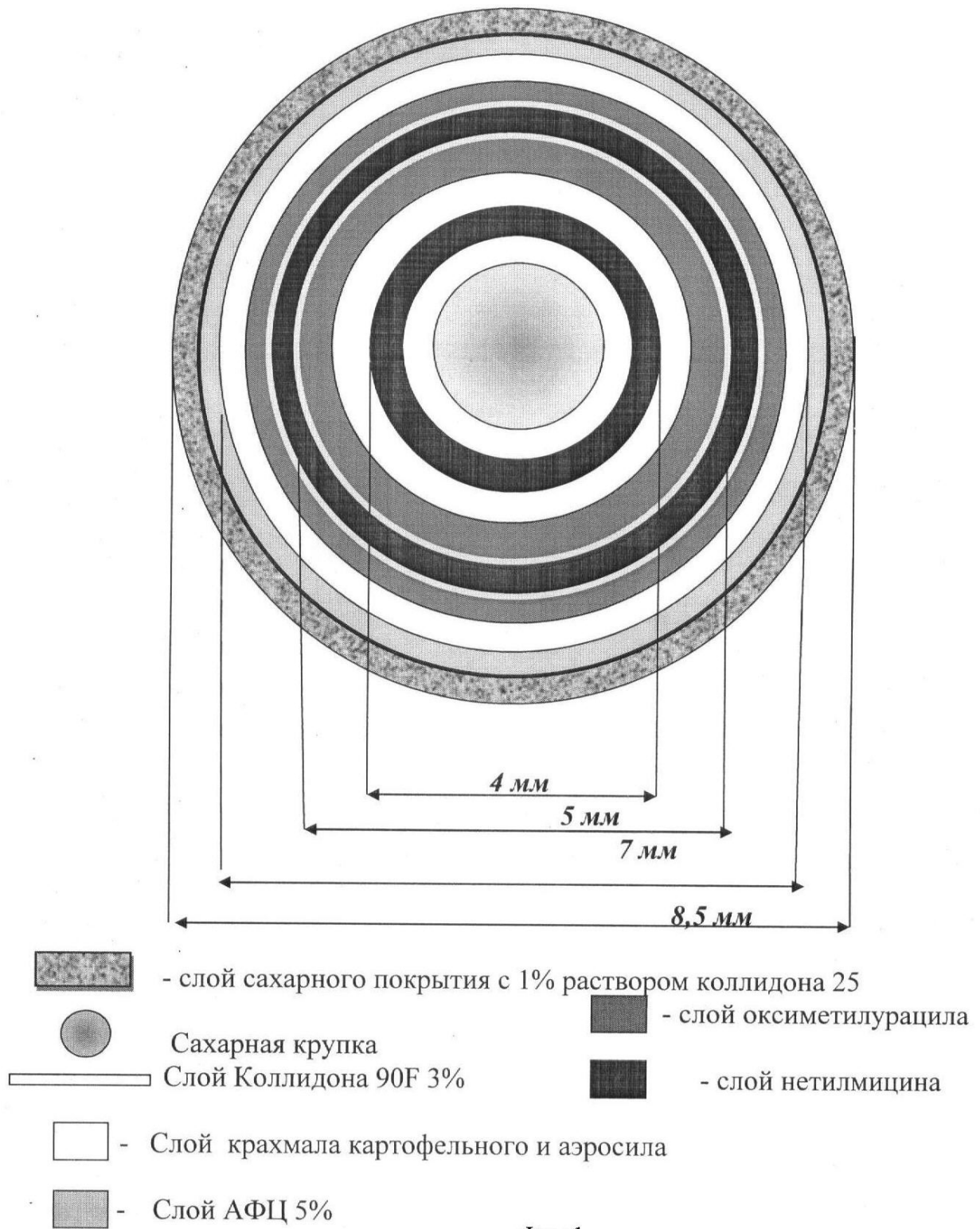
Клинические испытания показали, что количество используемого препарата при данном соотношении компонентов, и пролонгированное высвобождение оксиметилурацила и нетилмицина одинаково у исследуемых больных. Это дает возможность врачу, в практической медицине - в абдоминальной хирургии, в зависимости от формы и тяжести заболевания, рекомендовать больным индивидуально, необходимое количество комплексных драже с контролируемым временем растворения для самостоятельного лечения кишечника, что делает заявляемые драже перспективной лекарственной формой в практической хирургии. После проведения полномасштабных клинических испытаний и разработки методик контроля качества разработанных драже планируется оформление фармакопейной

статьи.

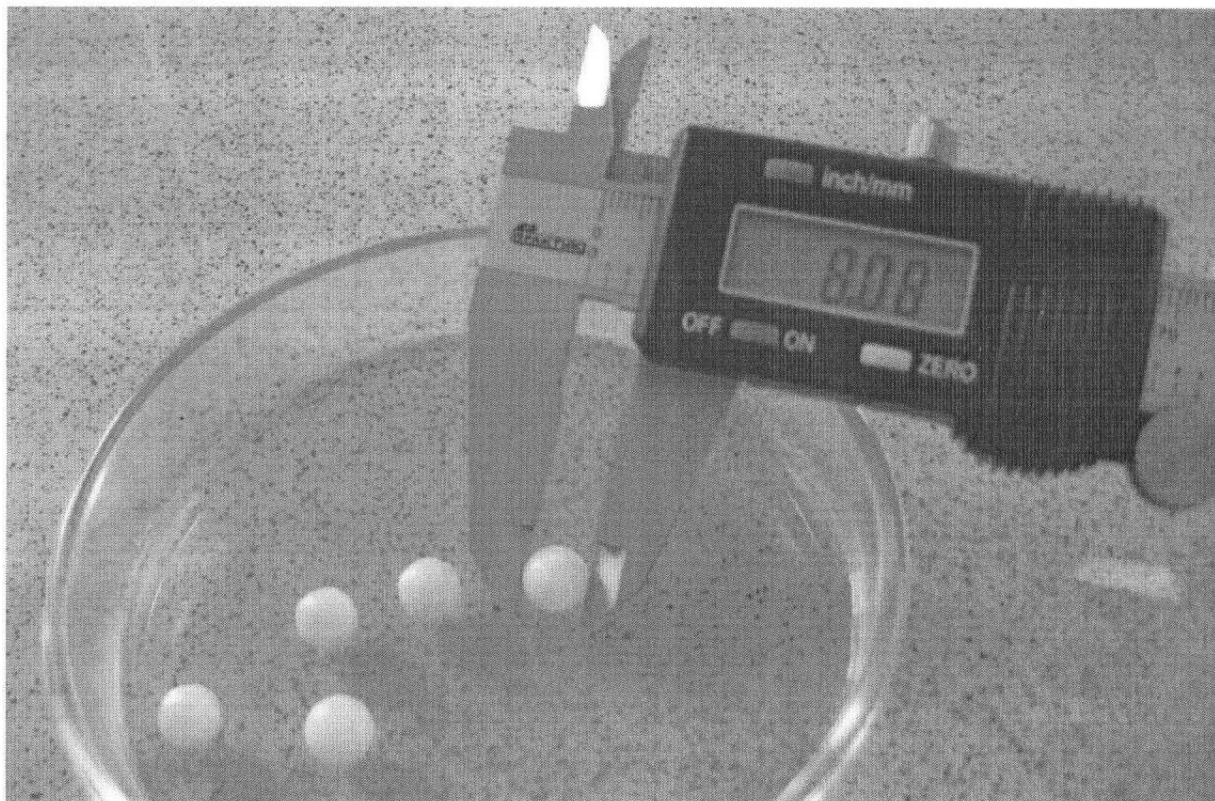
Формула изобретения

Лечебное средство в форме драже с растворимостью в кишечнике через 2 ч, с ретард действием в течение 1 ч, характеризующееся тем, что оно состоит из ядра, представляющего собой сахарную крупку, на которое нанесены последовательно слои крахмала картофельного 1500 со смесью 10%-ного водного раствора картофельного крахмала, 3%-ного водного раствора Коллидона 90F повидона и 5%-ного спирто-ацетонового раствора ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ) в соотношении 1:1:1 в качестве увлажнителя 1 до диаметра драже 3 мм, слой нетилмицина и 2-3 слоя увлажнителя 1 до диаметра 4 мм, слой крахмала картофельного 1500 и аэросила с увлажнителем 1 до диаметра 6 мм, слой оксиметилурацила (измельченный и просеянный через сито №61) с увлажнителем 1 до диаметра 7 мм, 2-3 слоя раствора 3%-ного Коллидона 90F повидона в качестве увлажнителя 2, 2 слоя нетилмицина с увлажнителем 1, слой увлажнителя 2, слой оксиметилурацила с увлажнителем 1 до диаметра 7,5 мм, слой крахмала картофельного 1500 и аэросила до диаметра 8,5 мм, 2-3 слоя раствора АФЦ 5%-ного в качестве увлажнителя 3, 2-3 слоя 64%-ного раствора сахарного сиропа и 1%-ного водного раствора коллидона 25 в соотношении 5:1 в качестве увлажнителя 4 до диаметра драже 8,5-9 мм при следующем соотношении компонентов, на 1 драже:

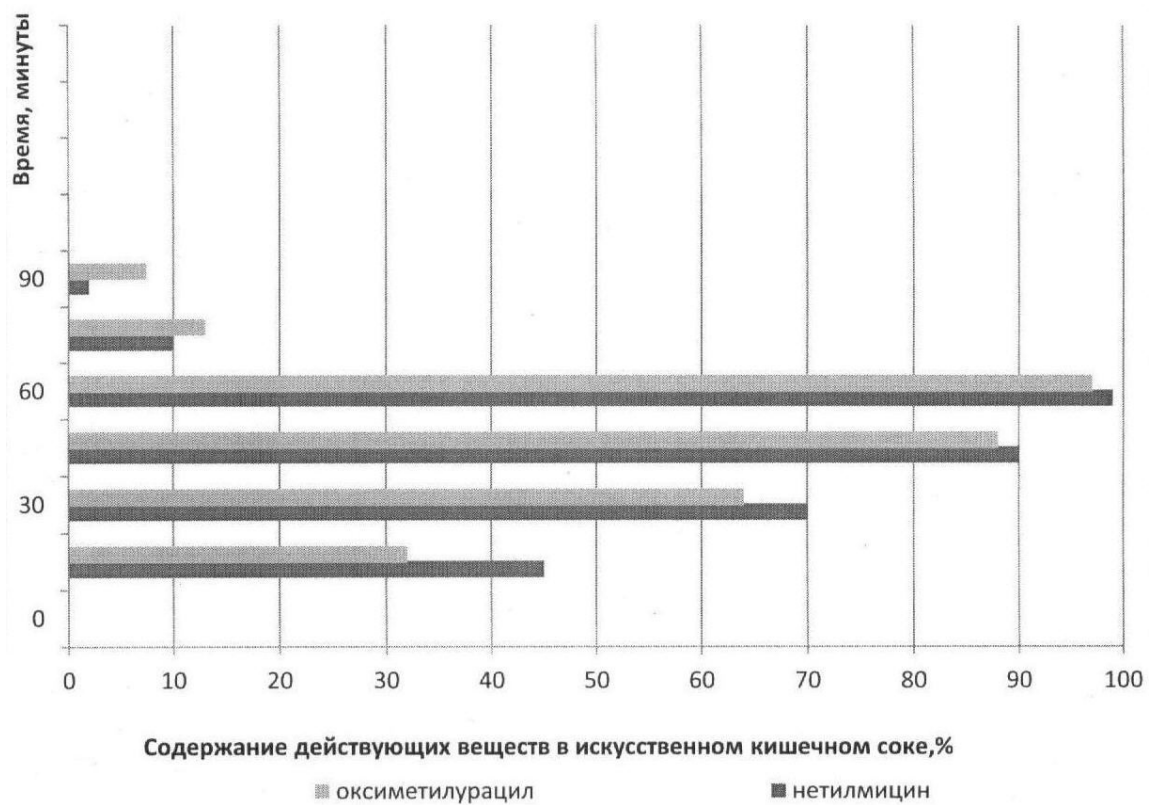
Оксиметилурацил	0,250 г
Нетилмицин	0,200 г
Аэросил А-380	0,0030 г
Крахмал картофельный 1500	До массы 0,52-0,55 г



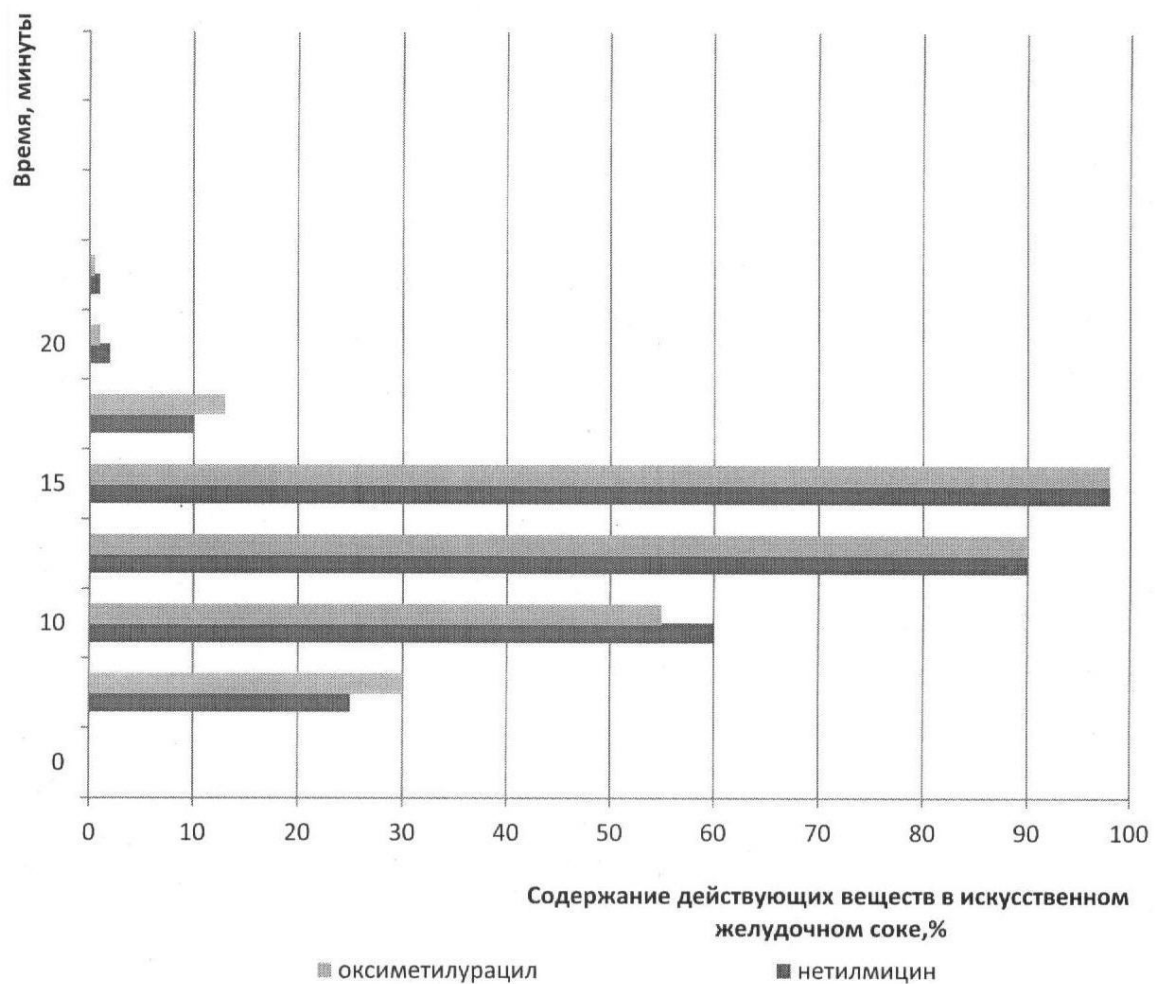
Фиг. 1



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4