

## Нитрофураны для наружного применения (обзор)

А. В. Беляцкая<sup>1</sup>, И. М. Кашликова<sup>1\*</sup>, А. О. Елагина<sup>1</sup>, И. И. Краснюк (мл.)<sup>1</sup>, И. И. Краснюк<sup>1</sup>,  
О. И. Степанова<sup>1</sup>

1 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

\*Контактное лицо: Кашликова Ирина М. E-mail: irina.kashlikova@mail.ru

Статья получена: 14.02.2019. Статья принята к печати: 25.03.2019

### Резюме

**Введение.** В статье рассмотрены аспекты использования нитрофуранов для наружного применения (нитрофурала, фуразолидона и фуразидина). Проведен обзор современных исследований, посвященных разработке различных лекарственных средств, содержащих производные нитрофурана. Рассмотрены перспективы создания лекарственных форм фурацилина и фуразолидона, содержащих их твердые дисперсии с полимерами.

**Текст.** Группа нитрофуранов широко востребована на современном фармацевтическом рынке. Наиболее распространённые действующие вещества – фурацилин, фуразолидон и фуразидин представлены различными лекарственными формами как для внутреннего, так и для наружного применения. Все производные нитрофуранов имеют широкий спектр антимикробного действия и специфический механизм воздействия на бактериальные клетки. Низкий уровень развития устойчивости у микроорганизмов позволяет нитрофуранам уже многие десятилетия оставаться одной из эффективных химиотерапевтических групп антимикробных соединений. В обзоре рассмотрено большое количество современных разработок как российских, так и зарубежных авторов, посвященных использованию фурацилина, фурадонина и фуразидина для разработки состава новых лекарственных средств, в том числе комбинированных лекарственных препаратов, а также перспективных методов лечения. В настоящее время на базе Сеченовского университета активно ведутся исследования по повышению растворимости и скорости растворения нитрофуранов в воде с использованием метода твердых дисперсий. Также ведутся работы по разработке состава и технологии твердых (быстрорастворимых) ЛФ – гранул и таблеток, и мягких ЛФ – гелей, содержащих в качестве действующих веществ – фурацилин и фуразолидон.

**Заключение.** Несмотря на использование действующих веществ из группы нитрофурана в фармацевтической практике уже более полувека и их низкую растворимость в воде, исследования, посвященные разработке комплексных лекарственных средств для наружного применения и моно-препаратов нитрофуранов не утратили актуальности и активно ведутся по сей день.

**Ключевые слова:** нитрофураны, нитрофурал, фурацилин, фуразолидон, фуразидин, фурагин, твердые дисперсии.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Для цитирования:** Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Елагина А. О., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И. Нитрофураны для наружного применения. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2019; 8(2): 38–47.

## Nitrofurans for External Use (Review)

A. V. Beliatskaya<sup>1</sup>, I. M. Kashlikova<sup>1</sup>, A. O. Elagina<sup>1</sup>, I. I. Krasnyuk (jr.)<sup>1</sup>, I. I. Krasnyuk<sup>1</sup>, O. I. Stepanova<sup>1</sup>

1 – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

\*Corresponding author: Irina M. Kashlikova. E-mail: irina.kashlikova@mail.ru

Received: 14.02.2019. Accepted: 25.03.2019

### Abstract

**Introduction.** Aspects of the use of nitrofurans for external use (nitrofurazone, furazolidone and furazidin) are described in the article. Review of current research that is dedicated to development of drugs containing nitrofuran derivatives has been carried out. The prospects for creating dosage forms of furacillin and furazolidone containing their solid dispersions with polymers are considered.

**Text.** The group of nitrofurans is widely in demand in the modern pharmaceutical market. The most common active ingredients – furacillin, furazolidone and furazidin are represented by various dosage forms for both internal and external use. All nitrofuran derivatives have a wide spectrum of antimicrobial action and a specific mechanism of action on bacterial cells. The low level of development of antimicrobial resistance allows nitrofurans to remain one of the most effective chemotherapeutic groups of antimicrobial compounds for many decades. The review shows a numerous current developments carried out by both Russian and foreign authors about use of furacillin, furadonin and furazidin to develop the composition of new drugs, including combination drugs, as well as promising treatment methods. Currently, on the basis of Sechenov University, research is actively conducted to increase the solubility and dissolution rate of nitrofurans in water using the method of solid dispersions. Also, work is underway to develop the composition and technology of solid (instant) dosage forms granules and tablets, and soft dosage forms gels containing furacillin and furazolidone as active substances.

**Conclusion.** Despite the use of active substances from the nitrofuran group in pharmaceutical practice for more than half a century and their low solubility in water, research on the development of complex drugs for external use and mono-preparations of nitrofurans have not lost their relevance and are actively conducted to this day.

**Keywords:** nitrofurans, nitrofurazone, furacillin, furazolidone, furazidin, furagin, solid dispersion.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**For citation:** Beliatskaya A. V., Kashlikova I. M., Elagina A. O., Krasnyuk (Jr.) I. I., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I. Nitrofurans for external use. *Drug development & registration.* 2019; 8(2): 38–47.

## ВВЕДЕНИЕ

Препараты нитрофуранов – известные более 70 лет классические синтетические химиотерапевтические средства с широким антимикробным спектром действия. История клинического применения нитрофуранов или производных 5-нитрофурана начинается с 1943–1947 гг. после открытия М. Dodd и W. Stilman лечебного эффекта фурацилина, полученного в Англии при утилизации фурфурола [1]. Приоритет разработки оригинальных препаратов данного класса во многом принадлежит советским ученым, проводившим исследования в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР с 1943 г. вплоть до конца 1980-х годов, под руководством академика С. А. Гиллера. Первыми лекарственными препаратами (ЛП) группы нитрофуранов стали фурадонин (нитрофурантоин), синтезированный в США в 1952 г. и фурагин (фуразидин), синтезированный в Латвии в 1954 году [2]. Из многочисленных синтезированных в 50-е гг. XX века в Институте органического синтеза АН Латвии производных нитрофурана в качестве химиотерапевтических средств наиболее широко на данный момент применяются: фурацилин (нитрофурал), фурадонин (нитрофурантоин), фуразолидон и фурагин (фуразидин) [3].

Нитрофураны были получены из 2 замещенного фурана присоединением к нему нитрогруппы в пятом положении. По химическому строению они относятся к 5-нитро-2-фурфулиденгидрозомам или 5-нитро-2-фурил (β-акрилиден) гидрозомам [3, 4]. В зависимости от химического строения отдельные соединения этого ряда несколько различаются по спектру действия [4].

На сегодняшний день, несмотря на длительное применение производных нитрофурана в медицинской (с 1950-х) и ветеринарной практике (с 1994 г), данный класс веществ представлен ЛП как для внутреннего, так и наружного применения (таблица 1) [4, 5], а также выступает объектом большого количества новых исследований [1, 3, 6–44], что обусловлено широким спектром антимикробной активности соединений и специфическим механизмом действия.

**Таблица 1. Способ применения производных нитрофурана, зарегистрированных в РФ**

**Table 1. Method of administration of nitrofuran derivatives registered in the Russian Federation**

Для внутреннего применения	Для наружного применения
Фурадонин (нитрофурантоин) Эрсефурил (нифуроксазид)	Фурацилин (нитрофурал)
Для внутреннего и наружного применения	
Фуразолидон, Фурагин (фуразидин)	

Синтетические химиотерапевтические ЛП – производные нитрофурана – активны в отношении многих бактерий, устойчивых к антимикробным препаратам других классов химических веществ. Штаммы, резистентные к бета-лактамам, аминогликозидам, хло-

рамфениколу, фторхинолонам, тетрациклинам, сульфаниламидам, остаются чувствительными к нитрофуранам [45, 46].

Лекарственная устойчивость микроорганизмов к нитрофурановым соединениям связана со специфичностью механизма действия последних. Его связывают с несколькими факторами. Во-первых, являясь акцепторами электронов у кислорода и влияя на активность ферментов цепи переноса электронов, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий и ингибируют цикл трикарбоновых кислот. Во-вторых, микробные флавопротеины восстанавливают 5-нитрогруппу нитрофуранов, при этом образующиеся высокореактивные аминопроизводные изменяют конформацию белков, в том числе рибосомальных, и других макромолекул, вызывая нарушение синтеза ДНК и РНК, и, в конечном счете, гибель бактериальных клеток. При приеме внутрь, в результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния пациента возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. При этом действуют нитрофураны направленно в отношении микробной клетки, не влияя на клетки организма человека [5, 47, 48].

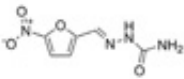
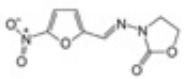

Из-за специфичности механизма действия устойчивость к нитрофуранам у микроорганизмов развивается медленно и не достигает высокой степени [5].

Таким образом, нитрофураны для приема внутрь и для наружного применения являются немногочисленной, но перспективной группой антибактериальных препаратов, с учетом возрастающего уровня резистентности многих штаммов бактерий. Особый интерес в разработке новых ЛП представляют нитрофураны для наружного применения – фурацилин, фуразолидон и фуразидин (таблица 2) из-за практически полного отсутствия как системных, так и местных побочных эффектов [5].

Высокая специфичность механизма действия, широкий спектр антимикробной активности и низкая резистентность микроорганизмов к действию нитрофуранов обуславливает обширный перечень показаний к их применению. За счет различий в химической структуре спектр активности нитрофуранов для наружного применения несколько различается (таблица 3), также присутствуют и отличия в механизме действия. Помимо всех эффектов, характерных для группы нитрофуранов, фурацилин увеличивает поглотительную способность ретикулоэндотелиальной системы, усиливает фагоцитоз [48]. Фуразолидон угнетает биохимические процессы микроорганизмов, в результате чего происходит разрушение их оболочки или цитоплазматической мембраны. Помимо этого, препарат стимулирует иммунитет: повышает фагоцитарную активность лейкоцитов и титра комплемента, ингибирует MAO [5, 47].

Таблица 2. Свойства нитрофуранов для наружного применения

Table 2. Properties of nitrofurans for external use

Действующее вещество (ДВ)	Физико-химические свойства
<p>Фурацилин (Нитрофура́л)</p>  <p>2-[[5-Нитро-2-фуранил)метилен] гидразинкарбоксамид</p>	<p>Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса, <math>T_{пл}</math> = 230–236 °С. Очень мало растворим в воде (1:4200), мало растворим в спирте (1:1500), практически нерастворим в эфире, растворим в щелочах [49, 50].</p>
<p>Фуразолидон (Фуразолидон)</p>  <p>3-(5-нитро-2-фуранил) метилен-амино-2-оксазолидинон</p>	<p>Желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок, без запаха, не гигроскопичен; мало растворим в диметилформамиде, очень мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в воде и спирте 96%. <math>T_{пл}</math> = 253–258 °С (с разложением) [49, 51].</p>
<p>Фурагин (Фуразидин)</p>  <p>1-[[3-(5-Нитро-2-фуранил)-2-пропенилиден] амино]-2,4-имидазолидиндион</p>	<p>Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горький на вкус. Очень мало растворим в воде и этаноле, трудно растворим в диметилформамиде, мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в хлороформе и бензоле [5, 47].</p>

Фурацилин применяется наружно, в виде промышленно произведенных растворов: водного 0,02% (1:5000) или 0,066% (1:1500) спиртового (70% этанол). При гнойных ранах, пролежнях, язвах, ожогах, для

подготовки гранулирующей поверхности к пересадкам кожи и к наложению вторичного шва орошают рану водным раствором нитрофура́ла и накладывают влажные повязки. При остеомиелите после операции промывают полость водным раствором нитрофура́ла и накладывают влажную повязку. При эмпиеме плевры отсасывают гной и промывают плевральную полость с последующим введением в полость 20–100 мл водного раствора нитрофура́ла. Также возможно приготовление водных растворов нитрофура́ла с концентрацией 0,02% в домашних условиях путем растворения таблеток при кипячении, или путем растворения шипучих (быстрорастворимых) таблеток. Фурацилиновую мазь применяют наружно, накладывая тонкий слой мази на поврежденные участки кожи 2–3 раза в сутки [5, 47].

Наружно фуразолидон применяется в виде растворов, получаемых путем растворения таблеток при нагревании в воде. Таблетки фуразолидона 50 мг назначают внутрь, после еды. При лечении паратифа, дизентерии, пищевых токсикоинфекций взрослым – по 100–150 мг 4 раза в сутки на протяжении 5–10 дней, либо циклами по 3–6 дней (интервалы – 3–4 дня). При лечении лямблиоза взрослым – по 100 мг 4 раза в день, детям от 3 лет – в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (на 3–4 приема). ЛП не рекомендуется назначать более 10 дней. Для взрослых: высшая разовая доза – 200 мг, суточная – 800 мг. Лекарственные формы (ЛФ) для перорального приема должны проглатываться целиком во время или после еды, их необходимо запивать водой (объем жидкости должен быть не менее 100 мл) [4, 5, 47, 53].

Таблица 3. Спектры антибактериальной активности нитрофуранов для наружного применения

Table 3. Spectra of antibacterial activity nitrofurans for external use

ДВ	Спектр активности	Показания к применению
Фурацилин	Грамположительная и грамотрицательная флора, в том числе <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Shigella boydii</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Salmonella</i> spp. Подавляет жизнедеятельность грибковой флоры [4, 5, 47, 53].	Для наружного применения: лечение и предупреждение гнойно-воспалительных процессов, в том числе гнойные раны, пролежни, ожоги II-III степени, блефарит, конъюнктивит, фурункул наружного слухового прохода; остеомиелит, эмпиема околоносовых пазух, плевры (промывание полостей); острый наружный и средний отит, ангина, стоматит, гингивит; мелкие повреждения кожи (в том числе ссадины, царапины, трещины, порезы) [2, 4, 5, 45–47, 53].
Фуразолидон	Грамположительные кокки ( <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.), грамотрицательные палочки ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.), простейшие (лямблии, трихомонады). Из возбудителей кишечных инфекций наиболее чувствительны возбудители дизентерии, брюшного тифа и паратифов. Наиболее чувствительны к фуразолидону <i>Shigella dysenteriae</i> spp., <i>Shigella flexneri</i> spp., <i>Shigella boydii</i> spp., <i>Shigella sonnei</i> spp., <i>Salmonella typhi</i> , <i>Salmonella paratyphi</i> . Слабо влияет на возбудителей гнойной и анаэробной инфекций. Не действует на анаэробные микроорганизмы, синегнойную палочку [4, 5, 47, 53].	Для наружного применения: инфицированные раны и ожоги [4, 5, 47, 53].  Для приема внутрь: дизентерия, паратифы, пищевые токсикоинфекции, трихомониаз (при неэффективности нитроимидазолов), шигеллез, лямблиоз [2, 4, 5, 53].
Фуразидин	Грамположительные кокки ( <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.), грамотрицательные палочки ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.), простейшие (лямблии). Мало чувствительны – <i>Enterococcus</i> spp. Устойчивы – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , большинство штаммов <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp [4, 5, 47, 52].	Для местного и наружного применения: инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки, инфицированные раны (ссадины, царапины, небольшие порезы и расчесы, трещины, легкие ожоги и др.) [5].  Для приема внутрь – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит), инфекции женских половых органов, профилактика инфекций при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации [2, 4, 5, 47, 53].

Фурасол (активное вещество фуразидин калия) применяется местно, наружно. Раствор готовят непосредственно перед применением. Местно, при комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и ротоглотки: содержимое пакетика растворяют в 200 мл горячей кипяченой воды и теплый раствор используют для полоскания полости рта и ротоглотки 2–3 раза в день, а также для промывания небольших инфицированных ран 1–2 раза в день. Продолжительность лечения 3–5 дней [4, 53].

Фурагин (фуразидин) таблетки 0,05 г применяется внутрь, после еды, запивая большим количеством жидкости, по 0,1–0,2 г 2–3 раза в сутки. Курс лечения – 7–10 дней (в зависимости от тяжести заболевания и функционального состояния почек). При необходимости курс лечения повторяют через 10–15 дней [2, 5, 47].

Нитрофураны практически не оказывает побочных реакций при наружном применении, обычно хорошо переносятся, кроме очень редко проявляю-

щихся аллергических реакций. В отдельных случаях возможно развитие дерматитов.

При приеме внутрь возможны диспепсические явления (снижение аппетита, тошнота, рвота), аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия и зуд кожи), нарушение функций печени, ЦНС (головная боль, головокружение, полиневрит) [5].

На сегодняшний день в России, зарегистрированы следующие ЛФ нитрофуранов, используемых для наружного применения (таблица 4).

На российском фармацевтическом рынке также присутствуют комбинированные ЛП, содержащие нитрофураол. Поликомпонентная мазь Фастин, содержащая фурацилин в концентрации 2%, синтомицин и анестезин, применяется при лечении ожогов I–III степени и различных гнойных ран. Альгипор – лиофилизированный гель, содержащий фурацилин, альгинат натрия и глюконат кальция, оказывающий антимикробное, адсорбирующее, ранозаживляющее действие. ОАО «Лужский завод «Белкозин» (Россия) производит губку гемостатическую коллагеновую, в

Таблица 4. ЛФ нитрофуранов и их производители на российском фармацевтическом рынке

Table 4. LF nitrofurans and their manufacturers in the Russian pharmaceutical market

МНН	Форма выпуска	Торговое наименование, производители
Нитрофураол	Таблетки для приготовления раствора для наружного применения, 0,02 г	Фурацилин: ЗАО «ПФК «Обновление»; ООО «ЮжФарм»; ООО «Квадрат-С»; ЗАО «Филевское оптово-розничное предприятие»; ОАО «Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод»; ОАО «Авексима»; АО «Татхимфармпрепараты»; ОАО «Ирбитский химфармзавод»; ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия Фурацилин-ЛекТ: ОАО «Тюменский химико-фармацевтический завод».
	Раствор для местного и наружного применения 0,02%	Фурацилин: ПАО «Биосинтез»; ОАО «Самарамедпром»; ОАО «Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод»; ОАО «Авексима»; ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»; ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика»; ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика»; ООО «Акафарм»; ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия; СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь; Фурацилин-СФ: ООО «Сфера-Фарм».
	Раствор для наружного применения (спиртовой)	Фурацилина раствор спиртовой 1:1500: ООО «Тульская фармацевтическая фабрика».
	Таблетки шипучие для приготовления раствора для местного и наружного применения, 0,02 г	Фурацилин Авексима: ОАО «Авексима», Россия.
	Мазь для наружного применения 0,2%	Фурацилиновая мазь 0,2%: ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика», Россия.
Фуразолидон	Таблетки 0,05 г	Фуразолидон: ООО «ФармТехнологии»; ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ»; ОАО «Авексима»; ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод» Россия; ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь.
Фуразидин	Порошок для приготовления раствора для местного и наружного применения 0,1 г	Фурасол: АО «Олайнфарм», Латвия [5, 53].
	Таблетки для приема внутрь 0,025 г; 0,05 г	Фурагин-ЛекТ: ОАО «Тюменский химико-фармацевтический завод»; Фурагин: ООО «Озон»; ЗАО «ФП «Оболенское»; Россия; АО «Олайнфарм», Латвия; Фурагин-СЗ: ЗАО «Северная звезда», Урофурагин: АО «Адамед Консьюмер Хелскеа», Польша.
	Капсулы для приема внутрь 0,05 г	Фурагин-Активур: ЗАО «ФП «Оболенское», Россия; Фурамаг: АО «Олайнфарм», Латвия.



состав которой входят борная кислота, нитрофурал, коллаген [54].

ООО «ЭСКО-ФАРМ» выпускает гигиенические средства «Фурацилин Виалайн спрей» (45 мл) и «Фурацилин Виалайн готовое полоскание» (200 мл), содержащие в своем составе нитрофурал, жидкий экстракт чабреца и дубровника, использующиеся для гигиены и профилактики заболеваний полости рта.

Одной из особенностей препаратов нитрофуранового ряда, ограничивающих их применение в виде ЛФ для наружного применения является очень малая (нитрофурал, фуразидин) или практически не растворимость (фуразолидон) в воде. Для фуразидина проблема растворимости в воде была решена путем создания солевой формы. Однако повышение растворимости фурацилина и фуразолидона остается актуальной задачей. Работы по увеличению растворимости, улучшению активности, фармакокинетических характеристик и показателей безопасности нитрофуранов велись со дня появления их первых представителей [2].

За последние годы опубликован ряд работ, посвященный повышению растворимости фурацилина в воде [6, 7, 14], также в научной литературе описано большое количество примеров использования фурацилина как в составе однокомпонентных, так и комплексных ЛП, в том числе при разработке мягких ЛФ для наружного применения.

В ряде работ фурацилин используется как действующее вещество (ДВ) в мягких ЛФ – мазях и гелях, используемых для лечения различных бактериальных, грибковых заболеваний кожи человека и животных. Патент RU2618087 описывает способ получения мази на основе растительного сырья для лечения ожогов с введением фурацилина в концентрации 0,06%, обладающей повышенным противовоспалительным, регенерирующим, антиоксидантным и антимикробным действием [8].

«Антимикробная композиция для лечения ран и ожогов» в изобретении RU2481834 выполнена в виде геля и содержит биокомплекс метронидазола с цинком, биокомплекс фурацилина (в концентрации 0,01–0,02%) с медью, тримекаин, витамины (витамин А, витамин Е, витамин РР, витамин С или их смесь), димексид, гидрогель метилкремниевой кислоты, гидрофильную основу и воду. В качестве гидрофильной основы используются водорастворимые производные целлюлозы [9].

Т. Ф. Маринина, Л. А. Логвинова, Л. Н. Савченко, С. В. Шабалин и др. предлагают введение фурацилина в ферментативно очищающую мазь, применяемую в стоматологии и содержащую дополнительно левомецетин, химотрипсин, сок каланхоэ, полиэтиленгликоль и глицерин, как один из способов лечения заболеваний парадонта и слизистой оболочки рта [10].

В патенте RU2445075 предлагается способ комплексного лечения абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области у детей мазью с фурацилином (0,02%),

лидокаином и дибунолом. В качестве мазевой основы выступает сополимер стирола с малеиновым ангидридом, лутрол F-127, и вода очищенная. Использование изобретения сокращает сроки очищения за счет выраженного и пролонгированного лечебного действия: дренирующего, противовирусного, противомикробного, противовоспалительного, анестезирующего и др. [11].

В изобретении RU2218167 раскрывается способ получения средства для лечения инфицированных ран, содержащего мед пчелиный, фурацилин (0,04–0,041%), метилурацил, цитрат натрия трехзамещенный, кислоту янтарную, фосфаден, масло облепиховое, винилин, ПВП. Результатом является повышение эффективности композиции [12].

Авторами Е. Л. Атьковой и М. В. Сидоровой описан «Способ консервативного лечения дакриостеноза» и приведен состав глазного геля, содержащего фурацилин в концентрации, соответствующей его низкой растворимости в воде (1:4200). В основе предлагаемого способа лежит идея использовать способность глазного геля на основе фурацилина оказывать многогранное действие на слизистую оболочку слезоотводящих путей. Результат лечения достигается за счет высокой вязкости и структурированности гелевой структуры по сравнению с растворами, обеспечивающей длительное механическое воздействие, способствующее расширению слезоотводящих путей [13].

Несмотря на почти 70 лет прошедшие с момента разработки фуразолидона советскими учеными в 50-х годах XX столетия данное вещество относится к ДВ, не потерявшим актуальности и по сей день. В научной литературе за последние годы встречается большое количество запатентованных составов и технологий, включающих в качестве ДВ фуразолидон.

В патенте CN103536592A предложен «Метронидазол-фуразолидоновый вагинальный саморазвертывающийся суппозиторий, способ его получения и способ обнаружения». Изобретение представляет собой полый двухслойный суппозиторий, который содержит быстро высвобождающуюся часть и часть с медленным высвобождением, выполненный из лекарственной матрицы, содержащей ДВ и основной матрицы, а также расширяющегося носителя. В качестве ДВ суппозитории содержат метронидазол и фуразолидон, а также квасцы, борнеол и ладан. Средство предотвращает вытекание лекарственной жидкости и обладает высокой стабильностью, эффектом быстрого и пролонгированного ингибирования бактерий, что способствует предотвращению вторичной инфекции и повышению эффективности лечения [15].

В патенте RU2354385C2 описывается ряд ЛФ для лечения кандидозных вульвовагинитов: пессарии, мягкие желатиновые капсулы, мазь, крем, гель, суспензия, таблетки и вагинальные суппозитории, в которых активными компонентами являются фуразолидон, обладающий антимикотическим действием, и пребиотик. В группе пациенток, получавших лечение этими препа-

ратами не зарегистрировано побочных эффектов. После проведенного курса лечения в течение 6 месяцев рецидива кандидозной вагинальной инфекции зарегистрировано не было [16].

В патенте RU2667974C2 упоминается возможность создания перспективной ЛФ – гидрогеля комплексного соединения фуразолидона с кобальтом – эффективной для лечения инфицированных ран в хирургии [17].

В патенте CN102302448A описан способ получения наноземлюльсии фуразолидона типа масло в воде. В состав препарата входят: фуразолидон, суфрактант, масло, вода и поверхностно-активные вещества. Технология повышает растворимость, стабильность и биодоступность фуразолидона, замедляет время его метаболизма *in vivo* [18].

Также существует большое количество исследований, посвященных пероральному применению фуразолидона, обусловленных его антипротозойной и антибактериальной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Так ряд авторов рекомендует использовать схемы лечения с фуразолидоном при повышенной резистентности *H. pylori* к препаратом первой и второй линии [19]. Невысокая стоимость препарата обуславливает его широкое применение в странах с низким доходом населения. А медленное развитие резистентности является большим преимуществом, так, в Китае была выявлена резистентность к фуразолидону на уровне 8,7%, что послужило причиной активного изучения и разработки ЛП на основе фуразолидона [20–22].

Разработан ряд ЛФ фуразолидона для перорального применения: таблетки [23], таблетки с пролонгированным высвобождением [24], капсулы с кишечнорастворимым покрытием, повышающим бактериологический эффект вследствие повышения терапевтической концентрации в кишечнике [25]. Разработано средство, обеспечивающее «сопутствующее и контролируемое высвобождение» фуразолидона и висмута (III), включенных в сшитый гидрогель альгинат-карбоксиметилцеллюлозы натрия [26].

Предложены мукоадгезивные липосомальные системы доставки фуразолидона, действующие локально в желудке и позволяющие избежать побочных эффектов [27]. Полное уничтожение *H. pylori* было достигнуто через 2,5 часа после применения липосом состава фуразолидона с N-ацетилцистеином [28].

Проводятся исследования эффективности и безопасности применения различных схем лечения с фуразолидоном. Установлено, что комплекс с куркумином может быть перспективным средством для снижения его токсичности. Доказано, что куркумин ослабляет фуразолидон-индуцированное повреждение ДНК и апоптоз в клетках гепатоцитов L02 человека путем ингибирования продукции АФК и митохондриального пути [29]. Результаты подобных исследований подтверждают, что куркумин может предотвращать фуразолидон-индуцированную цитотоксичность и остановку S-фазы [30, 31].

Весьма активно ведутся разработки ЛП с фуразолидоном в области ветеринарии. В патенте RU2085207C1 описано изготовление суппозиторий, которые включают фуразолидон, диметилсульфоксид, карбахоллин, противовоспалительное вещество на растительной основе и в качестве наполнителя – полиэтиленоксид. Внутриматочное средство используется как для профилактики, так и для лечения эндометрита у коров. Оно обладает наряду с противомикробным действием высокой противовоспалительной активностью, что приводит к сокращению срока излечения животных и уменьшению расхода препарата [32].

Разработан комбинированный препарат для лечения желудочно-кишечных болезней телят, протекающих с признаками диареи [33].

Фурагин (фуразидин) является одним из самых популярных нитрофуранов и широко используется в ряде изобретений в качестве ДВ для лечения кровоточащих травматических повреждений, плоских гранулирующих вялотекущих ран в стадии регенерации, ожогов II и IIIa степеней, трофических язв, пролежней при заживлении донорских участков, а также в качестве косметических средств в виде масок для лица, компрессов после косметических процедур и т.д.

Разработана композиция для лечения ран [34], изготовленная на основе природных биополимеров и представляющая собой полиэлектролитный белково-полисахаридный комплекс, ковалентно сшитый полифункциональными эпоксисоединениями с добавлением различных ДВ, например, фуразидина. Изделие на основе композиции может быть выполнено в виде коллоидного раствора, гидрогеля, пленки, губки, порошка, косметической маски, косметического компресса.

Изделия проявляют хорошо выраженное гемостатическое действие, ускоряют процессы регенерации и эпителизации, хорошо абсорбируют экссудат, сохраняя целостность после абсорбции, обеспечивают пролонгированный выход в рану иммобилизованных препаратов, снимают болевые ощущения, обладают антимикробной активностью, способны к биодеградации, поддерживают поступление кислорода в область раны, являются барьером для проникновения микробов, не токсичны, сокращают время лечения и просты в использовании. При использовании в качестве масок в косметологии изделия имеют отличную гидратирующую способность, легко и полно удаляются.

Высокая растворимость в воде калиевой соли фуразидина, открывает широкие возможности применения этого ДВ в различных ЛФ. Особенно часто как противомикробное средство фурагин используют в перевязочных средствах.

Повязка для закрытия и лечения ожогов описана в патенте RU2275179C2. В повязке текстильным носителем ДВ лечебного слоя может являться перфорированное хлопчатобумажное трикотажное полотно или сетка, где перфорация полотна выполнена в виде сквозных каналов, суммарная площадь отверстий,

которых составляет от 20% до 40% общей площади. Лечебный слой пропитан водным раствором полиэтиленгликолей и в качестве ДВ антисептического и анестезирующего действия может содержать: хлоргексидин, фурагин, йодопирон, повидон йода, хинозол или диоксидин. Поверх лечебного слоя расположен сорбционный слой, выполненный из нетканого полотна, который обеспечивает сорбционную способность повязки не менее 10 г/г [35].

Салфетка для лечения ран используется в лечебно-профилактических целях для лечения лучевых реакций при проведении курса радиотерапии. Содержит лено-вискозный носитель с нанесенным полимером – альгинатом натрия и введенным в него ДВ. В качестве ДВ могут быть нанесены такие малорастворимые препараты, как фурагин, метронидазол, 5-фторурацил, мексидол, а также биологически активные вещества – прополис, экстракты облепихи и черники [36].

Еще одно изобретение относится к получению биополимерных волокон из хитозана методом электроформования и нетканого волокнисто-пористого материала на их основе для получения полотна биомедицинского назначения в качестве биологической повязки для лечения ран. В качестве противомикробного ДВ используются фурагин и др. [37].

Предлагаемое патентом RU2626671C2 лекарственное средство (ЛС) выполнено в виде порошка и содержит азотосодержащее ДВ, генерирующее монооксид азота в пораженной ткани, например, фурагин или его калиевую соль, и дополнительно цитохром С, аскорбиновую кислоту или натрия аскорбат, цинка оксид, и вспомогательные вещества. Оксид азота оказывает опосредованное благоприятное действие на раневую и воспалительный процесс, усиливая секрецию цитокинов, индуцируя фагоцитоз бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами, способствуя эндотелиальной релаксации и агрегации тромбоцитов. Таким образом высокая эффективность при лечении долго незаживающих поражений мягких тканей организма обусловлена высокой генерацией монооксида азота в пораженной ткани и его антиоксидантной, антимикробной и особенно вазодилаторной активности за счет совместного введения в состав ДВ. А также противовоспалительным, абсорбирующим и подсушивающим действием за счет введения в состав цинка оксида [38].

Представленное в патенте RU2247580C2 изобретение предназначено для первичной обработки ран и представляет собой многослойный материал из гидрофильного текстильного материала, покрытого по меньшей мере двумя слоями биосовместимого и биоразлагаемого полимера с иммобилизованными ЛС. Слой расположенный на текстильном материале содержит антимикробное средство (фуразидин) и другие дополнительные, а наружный слой, обращенный к ране – анестезирующее и антимикробное, возможно гемолитическое ЛС. Наложение повязки снимает болевой синдром, ускоряет процесс заживления и сокра-

щает время лечения благодаря атравматической смене условий лечения без замены повязок [39].

Предложено средство для местного консервативного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Предлагаемое средство содержит в качестве гидрофильной мукоадгезивной основы кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель, и слабнокислый водный раствор хитозана, а в качестве ДВ используют фурагин и анестезин. Способ лечения предполагает нанесение средства на пораженные участки поверхности слизистой оболочки путем аппликации. Средство обладает выраженной ранозаживляющей и регенерирующей активностью, может применяться как в качестве самостоятельного ЛС, так и в комплексной терапии при всех формах красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта [40].

Мазь для лечения ран, содержит в качестве активного компонента масло семян тыквы и основу, из полиэтиленгликоля-1500 или его смеси с полиэтиленгликолем-400, а в качестве ДВ антимикробный агент: димексид, фурагин, хлоргексидин или их смеси. Заявленное средство снижает число гнойных осложнений огнестрельных ран, ускоряет очищение и заживления раны и заполнение ее грануляционной тканью [41].

Известен биоразлагаемый шовный хирургический материал с покрытием, где ядро нити представлено полиамидной крученой или плетеной нитью, а пленочное покрытие является оболочкой из биоразлагаемого полимера, представляющей собой полимолочную кислоту, содержащую ДВ – фурагин [42].

Также фурагин востребован в медицине и ветеринарии для лечения бактериальных вагинальных инфекций [43]. Предложено лечебно-профилактическое средство для телят, содержащее сульфадимезин, фурагин, рибофлавин, глюкозу и белотин. Средство позволяет при лечении ликвидировать патологический процесс и восстановить защитные силы организма, а при профилактике повысить неспецифическую резистентность организма [44].

Несмотря на то, что история использования нитрофуранов для наружного применения насчитывает более полувека, ДВ этой группы до сих пор находят широкое применение в лечении различных заболеваний благодаря широкому спектру действия и низкой резистентности микроорганизмов. Однако низкая растворимость фурацилина и фуразолидона значительно ограничивает возможности применения как существующих ЛС для наружного применения (таблеток), так и возможности разработки новых ЛП. Для фуразидина проблема низкой растворимости была решена путем создания солевой формы, растворимой в воде.

Одним из эффективных приемов повышения растворимости ДВ является метод получения твердых дисперсий (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ДВ и носителя, представляющие собой высоко диспергированную твердую фазу ДВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [55].



В связи с этим на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) проводятся исследования, посвященные возможности получения ТД фурацилина и фуразолидона с полимерами для повышения их растворимости с целью дальнейшей разработки твердых (быстрорастворимых) и мягких (гелей) ЛФ.

Так, в изобретении RU2578456 раскрыт способ получения быстрорастворимых ЛФ фурацилина с повышенной фармацевтической биодоступностью. За счет образования ТД с поливинилпирролидоном-10000 достигается увеличение растворимости ДВ в воде в 2 раза по сравнению с исходным ДВ, а также увеличение скорости растворения вещества. Таким образом решается проблема низкой растворимости ДВ в воде. Изобретение дает возможность получения быстрорастворимых таблеток и гранул фурацилина [6, 7, 14, 55].

Повышение растворимости нитрофураля в воде дает возможность введения фурацилина в мягкие водорастворимые ЛФ. В настоящее время ведутся исследования по разработке состава и технологии гелей с ТД фурацилина. Получены стабильные составы с концентрацией ДВ 0,02% и 0,04%, проведена оценка качества разработанных составов по критериям нормативной документации, исследована их стабильность в процессе хранения, определен срок годности и условия хранения разработанных составов гелей фурацилина. Подана заявка на изобретение «Состав геля фурацилина (варианты) и способ его получения (варианты)».

Также ведутся работы по повышению растворимости и скорости растворения в воде ещё одного представителя группы нитрофуранов – фуразолидона методом ТД с использованием поливинилпирролидонов с различной молекулярной массой и полиэтиленгликолей с различной степенью полимеризации. На основе полученных ТД фуразолидона ведется разработка состава и технологии твердых (быстрорастворимых) ЛФ – гранул и таблеток, а также мягкой ЛФ – гелей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка твердых (быстрорастворимых) и мягких (гелей) ЛФ производных нитрофурана (фурацилина и фуразолидона) с применением метода твердых дисперсий для повышения их растворимости является актуальной проблемой современной фармацевтической науки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dann O., Moller E. F. Bacteriostatically action nitro compounds of thiophens and furans. *Chemische Berichte*. 1947; 23–36.
2. Голуб А. В. Нитрофураны в терапии неосложненных инфекций мочевых путей. *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология*. 2010; 3.
3. Закиревский В. В., Лелеко С. Н. Загрязненность мясного сырья нитрофуранами один из индикаторов небезопасности пищевой продукции для потребителей. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2012; 3(44): 96–99.

4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: *Новая Волна*. 2016; 1216.
5. Регистр лекарственных средств России: РЛС. Available at: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_332.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_332.htm) (accessed 16.01.2019).
6. Никулина О. И., Краснюк И. И., Беляцкая А. В. и др. Изучение высвобождения фурацилина из твердых дисперсий. *Химико-фармацевтический журнал*. 2012; 46(12): 49–52.
7. Степанова О. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И. (мл) и др. Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина. *Фармация*. 2015; 3: 36–39.
8. Патент RU2618087. Противоожоговое средство на основе настоя листьев осины обыкновенной, цветков календулы лекарственной, ромашки лекарственной / Д. А. Арешидзе, М. А. Козлова, И. А. Сёмин; патентообладатель ГОУ ВПО Московский государственный областной университет. – Заявл. 12.02.2016; опублик. 02.05.2017.
9. Патент RU2481834. Антимикробная композиция для лечения ожогов и ран / Л. П. Лазурина, А. А. Краснов, А. С. Самофалов, В. О. Устименко и др.; патентообладатель Лазурина Л. П. – Заявл. 31.08.2011; опублик. 20.05.2013.
10. Патент RU2151593. Способ лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта / Т. Ф. Маринина, Л. А. Логвинова, Л. Н. Савченко, С. В. Шабалин и др.; патентообладатель Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – Заявл. 25.06.1999; опублик. 27.06.2000.
11. Патент RU2445075. Способ комплексного лечения абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области у детей мазью с фурацилином, лидокаином и дибунолом / Ю. В. Шикова, В. А. Лиходед, С. В. Чуйкин, Т. А. Хасанов, Д. Г. Шайбаков; патентообладатель Хасанов Т. А. – Заявл. 10.02.2011; опублик. 20.03.2012.
12. Патент RU2218167. Способ получения композиционного средства – мази «СВФ» / В.Ф. Старцев, Н.И. Старцева, В.В. Старцев; патентообладатель Старцева Н.И. – Заявл. 03.09.2001; опублик. 10.12.2003.
13. Патент RU2473335. Способ консервативного лечения дакристоноза / Е. Л. Атькова, М. В. Сидорова; патентообладатель ФГБУ «НИИГБ «РАМНО». – Заявл. 22.02.2012; опублик. 27.01.2013.
14. Патент RU2578456. Способ получения быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина (варианты) / И. И. Краснюк (мл.), О. И. Степанова, А. В. Беляцкая, И. И. Краснюк и др.; патентообладатель ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России. – Заявл. 29.12.2014; опублик. 27.03.2016.
15. Patent CN 103536592. Metronidazole-furazolidone vaginal expandable suppository and its preparation method and detection method / Qiu Xueliang, Qiu Mingshi; original assignee Harbin Otto Pharmaceutical Co; QIU MINGSHI. – App. 11.10.2013; Pub. 08.04.2015.
16. Патент RU 2354385. Фармкомпозиция для лечения кандидозных вульвовагинитов / А. В. Диковский, О. В. Дорожко, Б. А. Рудой; патентообладатель А. В. Диковский. – Заявл. 14.02.2007; опублик. 10.05.2009.
17. Патент RU 2667974. Фармацевтическая комбинированная композиция для местного и наружного применения на основе диоксида / Е. В. Межбурд, Л. А. Блатун, М. У. Аринбасаров, В. И. Коган; патентообладатель ЗАО «БИС». – Заявл. 11.10.2016; опублик. 25.09.2018.
18. Patent CN 102302448. Oil-in-water furazolidone nano emulsion antibacterial medicament and preparation method thereof / B. Song, W. Ouyang, S. Ouyang; original assignee NWAUFU. – App. 25.08.2011; Pub. 04.01.2012.
19. Pellicano R., Zagari R.M., Zhang S. et al. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of Helicobacter pylori infection in the year 2018. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018; 64(3): 310–321.
20. Su Z., Xu H., Zhang C. et al. Mutations in Helicobacter pylori porD and oorD genes may contribute to furazolidone resistance // *Croat Med J*. 2006; 47(3): 410–415.
21. Xie Y., Zhang Z., Hong J. et al. Furazolidone-containing triple and quadruple eradication therapy for initial treatment for Helicobacter pylori infection: A multicenter randomized controlled trial in China. *Helicobacter*. 2018; 23.
22. Zhuge L., Wang Y., Wu S. et al. Furazolidone treatment for Helicobacter Pylori infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2014; 20(2).
23. Patent CN 103271887. Furazolidone tablet preparation method / Y. Mei, J. Li, G. Zhu, F. Chun; original assignee Kunming Zhenhua Pharmaceutical Factory Co. – App. 07.0.2013; Pub. 05.11.2014.
24. Patent CN 104523636. The method of preparing a slow-release tablets and furazolidone / Y. Mei, J. Li; original assignee Kunming Zhenhua Pharmaceutical Factory Co. – App. 25.12.2014; Pub. 18.07.2017.
25. Patent CN 104352478. A method of preparing formulation furazolidone / Y. Mei, J. Li, J. Zhang, G. Zhu; original assignee



- Kunming Zhenhua Pharmaceutical Factory Co. – App. 18.11.2014; Pub. 22.02.2017.
26. Silva KMMN, de Carvalho DÉL, Valente VMM et al. Concomitant and controlled release of furazolidone and bismuth (III) incorporated in a cross-linked sodium alginate-carboxymethyl cellulose hydrogel. *Int J Biol Macromol.* 2018; 17. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.136.
27. Alam M. I., Paget T., Elkordy A. A. Formulation and advantages of furazolidone in liposomal drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci.* 2016;10. Doi: 10.1016/j.ejps.2016.01.017.
28. Alam M. I., Irfan M. Formulation and advantages of furazolidone in spray dried and liposomal drug delivery systems. *University of Sunderland.* 2017; 18. ISNI: 0000 0004 6499 741X.
29. Dai C., Li D., Gong L. Curcumin Ameliorates Furazolidone-Induced DNA Damage and Apoptosis in Human Hepatocyte L02 Cells by Inhibiting ROS Production and Mitochondrial Pathway. *Molecules.* 2016; 21(8): 1061.
30. Dai C., Lei L., Li B. et al. Involvement of the activation of Nrf2/HO-1, p38 MAPK signaling pathways and endoplasmic reticulum stress in furazolidone induced cytotoxicity and S phase arrest in human hepatocyte L02 cells: modulation of curcumin. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.* 2015: 29(10).
31. Deng S., Tang S., Dai C. P21Waf1/Cip1 plays a critical role in furazolidone-induced apoptosis in HepG2 cells through influencing the caspase-3 activation and ROS generation. *Food and Chemical Toxicology.* 2016; 1: 88.
32. Патент RU 2085207. Средство для лечения эндометрита у коров / А. А. Сайко, А. М. Бескровный, И. П. Котляренко, А. Д. Солдатов, Л. А. Ковпак; патентообладатель АО «БИОМОС». – Заявл. 15.02.1995; опубл. 27.07.1997.
33. Патент RU 2552755. Комбинированный препарат для лечения острых желудочно-кишечных болезней телят, протекающих с признаками диареи / С. Ш. Абдулмагомедов, Р. А. Нуралинов, А. Ю. Алиев, Р. М. Бакриева; патентообладатель ГНУ «Прикаспийский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт РАСН». – Заявл. 02.07.2013; опубл. 10.06.2015.
34. Патент RU 2467767. Композиция для лечения ран и изделия на ее основе / Л. И. Аванесова, В. В. Бояринцев, С. В. Добыш, А. В. Дружков, А. В. Костин, В. Б. Назаров, А. С. Самойлов, Э. В. Фрончек, В. В. Хван; патентообладатель Э. В. Фрончек. – Заявл. 10.05.2011; опубл. 27.11.2012.
35. Патент RU 2275179. Повязка для закрытия и лечения ожогов / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, Т. С. Васильева, М. Г. Крутиков, О. А. Субботко; патентообладатель А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, Т. С. Васильева, М. Г. Крутиков, О. А. Субботко. – Заявл. 22.07.2004; опубл. 27.04.2006.
36. Патент RU 2483755. Салфетка для лечения ран / Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина, М. И. Валуева, Г. Е. Кричевский; патентообладатель ООО «КОЛТЕКС». – Заявл. 26.04.2012; опубл. 10.06.2013.
37. Патент RU 2468129. Биополимерное волокно, состав формовочного раствора для его получения, способ приготовления формовочного раствора, полотно биомедицинского назначения, способ его модификации, биологическая повязка и способ лечения ран / А. Б. Шиповская, Н. В. Островский, Ю. Е. Сальковский, Е. В. Козырева, Ю. А. Дмитриев, И. Б. Белянина, В. В. Березяк, О. И. Александрова, И. В. Кириллова, Д. В. Перминов; патентообладатель СГУ им. Н. Г. Чернышевского, Д. В. Перминов. – Заявл. 30.12.2010; опубл. 10.07.2012.
38. Патент RU 2626671. Лекарственное средство для лечения поражений мягких тканей организма / Н. Б. Мельникова, В. М. Коробко; патентообладатель ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России. – Заявл. 05.08.2015; опубл. 31.07.2017.
39. Патент RU 2247580. Многослойный материал пролонгированного лечебного действия / С. Н. Болдырев; патентообладатель С. Н. Болдырев. – Заявл. 04.03.2003; опубл. 10.03.2005.
40. Патент RU 2583945. Средство для местного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и способ лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / П. Б. Жвотяк, С. С. Григорьев, Т. Г. Хонина, Е. В. Шадрина, О. Н. Чупахин, Л. П. Ларионов, Г. И. Ронь, Н. Д. Чернышева, Н. А. Попова; патентообладатель ИОС УрО РАН. – Заявл. 13.05.2015; опубл. 10.05.2016.
41. Патент RU 2432156. Мазь для лечения ран / В. Ю. Михалев; патентообладатель ООО «САЛЕН». – Заявл. 19.04.2010; опубл. 27.10.2011.
42. Патент RU 115663. Биоразлагаемый шовный хирургический материал с покрытием / С. В. Шкуренко, Е. В. Монахова, В. Е. Рыкалина, А. Г. Петров, Д. В. Боровиков, Е. М. Мохов, А. Н. Сергеев, А. В. Жеребченко; патентообладатель МИНПРОМТОРГ РОССИИ. – Заявл. 01.11.2011; опубл. 10.05.2012.
43. Patent EP 3388063. Treatment of a bacterial vaginal infection / S. Berdzik-Kalarus; original assignee ADAMED SP ZOO. – App. 14.04.2017; Pub. 17.10.2017.
44. Патент RU 2165252. Лечебно-профилактическое средство для телят / П. Н. Сисягин, Р. Е. Ким, З. Я. Косорлукова, Г. Р. Реджепова, Г. В. Зоткин, И. В. Убитина; патентообладатель Научно-исследовательский ветеринарный институт Нечерноземной зоны РФ. – Заявл. 29.11.1999; опубл. 20.04.2001.
45. Перепанова Т. С., Хазан П. Л. Применение нитрофуранов при инфекции мочевых путей. *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология.* 2007: 4.
46. Новиков О. О. Формирование новых подходов к анализу и дальнейшему использованию лекарственных средств группы 5-нитрофурана: дис. д. ф. н. М., 2002: 354.
47. Vidal. Справочник лекарственных средств. 2016. Available at: <https://www.vidal.ru> (accessed 23.01.2019).
48. Глущенко Н. Н., Плетенева Т. В., Попков В. А. Фармацевтическая химия: учебник. — М.: Академия. 2004: 382.
49. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М., 2018: 7019.
50. European Pharmacopoeia. 8<sup>th</sup> ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2014; 2: 2569.
51. United States Pharmacopoeia 40-NF35. 4346 p.
52. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Available at: <http://www.antibiotic.ru/ab/063-64.shtml> (accessed 23.01.2019).
53. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (accessed 26.01.2019).
54. Кухтенко Г. П., Кухтенко А. С., Капсаламова Э. Н. и др. Разработка состава и технологии противогрибковой мягкой лекарственной формы. *Медицина.* 2014; 1: 6–9.
55. Краснюк И. И. (мл.), Беляцкая А. В., Краснюк И. И. и др. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации. *Фармация.* 2016; 6: 7–11.

## REFERENCES

1. Dann O., Moller E. F. Bacteriostatically action nitro compounds of thiophens and furans. *Chemische Berichte.* 1947; 23–36 (In Germany).
2. Golub A.V. Nitrofurans in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology.* 2010; 3 (In Russ.).
3. Zakirevsky V. V., Leleko S. N. Contamination of raw meat with nitrofurans is one of the indicators of the insecurity of food products for consumers. *Preventive and Clinical Medicine.* 2012; 3(44): 96–99 (In Russ.).
4. Mashkovsky M. D. Medicines. 16+ ed., rev., corr. and add. – M.: *The New Wave.* 2016: 1216. (In Russ.).
5. Register of medicines of Russia: RLS. Available at: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_332.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_332.htm) (accessed 16.01.2019) (In Russ.).
6. Nikulina O. I., Krasnyuk I. I., Belyatskaya A. V. et al. Study of furacilin release from solid dispersions. *Chemical Pharmaceutical Journal.* 2012; 46(12): 49–52 (In Russ.).
7. Stepanova O. I., Belyatskaya A. V., Krasnyuk I. I. (Jr.) et al. Development of the composition and technology of instant dosage forms of furacilin. *Pharmacy.* 2015; 3: 36–39 (In Russ.).
8. Patent RU2618087. Antiburn agent based on infusion of aspen leaves of ordinary, calendula flowers, chamomile / Areshidze D. A., Kozlova M. A., Semin I. A.; patent holder Sechenov University. – Appl. 12.02.2016; publ. 02.05.2017. (In Russ.).
9. Patent RU 2481834. Antimicrobial composition for the treatment of burns and wounds / Lazurin L. P., Krasnov A. A., Samofalov A. S., Ustimenko V. O. et al.; Patent holder Lazurin L.P. – Appl. 31.08.2011; publ. 20.05.2013 (In Russ.).
10. Patent RU 2151593. A method for the treatment of periodontal diseases and oral mucosa / Marinina T. F., Logvinova L. A., Savchenko L. N., Shabalin S. V. et al.; Patent holder Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy. – Appl. 25.06.1999; publ. 27.06.2000 (In Russ.).
11. Patent RU 2445075. The method of complex treatment of abscesses and phlegmon of the maxillofacial area in children with ointment with furacilin, lidocaine and dibunol / Shikova Yu. V., Lihoded V. A., Chuiquin S. V., Khasanov T. A., Shaybakov D. G.; Patent owner Khasanov T. A. – Appl. 10.02.2011; publ. 20.03.2012 (In Russ.).
12. Patent RU2218167. The method of obtaining a composite tool – ointment «SVF» / Startsev V. F., Startseva N. I., Elders V. V.; Patent holder Startseva N. I. – Appl. 03.09.2001; publ. 10.12.2003 (In Russ.).

13. Patent RU2473335. The method of conservative treatment of dacryostenosis / Atkova E. L., Sidorov M. V.; Patent holder FSBS RIED – Appl. 22.02.2012; publ. 27.01.2013 (In Russ.).
14. Patent RU 2578456. A method of obtaining instant furacilina dosage forms (options) / Krasnyuk I. I. (Jr.), Stepanova O. I., Belyatskaya A. V., Krasnyuk I. I. et al.; Patent holder Sechenov University. – Appl. 29.12.2014; publ. 27.03.2016 (In Russ.).
15. Patent CN 103536592. Metronidazole-furazolidone vaginal expandable suppository and its preparation method and detection method / QiuXueliang, QiuMingshi; original assignee Harbin Otto Pharmaceutical Co; QIU MINGSHI. – App. 11.10.2013; Pub. 08.04.2015 (In China).
16. Patent RU 2354385. Pharm composition for the treatment of vulvovaginal candidiasis / Dikovskiy A. V., Dorozhko O. V., Ore B. A.; Patent holder Dikovskiy A. V. – Appl. 14.02.2007; publ. 10.05.2009 (In Russ.).
17. Patent RU 2667974. Pharmaceutical combined composition for local and external use based on dioxidine / Mezhburd E. V., Blatun L. A., Arinbasarov M. U., Kogan V. I.; Patent holder ZAO «BIS». – Appl. 11.10.2016; publ. 25.09.2018 (In Russ.).
18. Patent CN 102302448. Oil-in-water furazolidonenano emulsion antibacterial medicament and preparation method thereof / Song B., Ouyang W., Ouyang S.; original assignee NWFU. – App. 25.08.2011; Pub. 04.01.2012 (In China).
19. Pellicano R., Zagari R.M., Zhang S. et al. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the year 2018. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018; 64(3): 310–321 (In Italy).
20. Su Z., Xu H., Zhang C. et al. Mutations in *Helicobacter pylori* *porD* and *oorD* genes may contribute to furazolidone resistance. *Croat Med J.* 2006; 47(3): 410–415 (In China).
21. Xie Y., Zhang Z., Hong J. et al. Furazolidone-containing triple and quadruple eradication therapy for initial treatment for *Helicobacter pylori* infection: A multicenter randomized controlled trial in China. *Helicobacter.* 2018; 23 (In China).
22. Zhuge L., Wang Y., Wu S. et al. Furazolidone treatment for *Helicobacter Pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2014; 20(2) (In China).
23. Patent CN 103271887. Furazolidone tablet preparation method / Mei Y., Li J., Zhu G., Chun F.; original assignee Kunming Zhenhua Pharmaceutical Factory Co. – App. 07.0.2013; Pub. 05.11.2014 (In China).
24. Patent CN 104523636. The method of preparing a slow-release tablets and furazolidone / Mei Y., Li J.; original assignee Kunming Zhenhua Pharmaceutical Factory Co. – App. 25.12.2014; Pub. 18.07.2017 (In China).
25. Patent CN 104352478. A method of preparing formulation furazolidone / Mei Y., Li J., Zhang J., Zhu G.; original assignee Kunming Zhenhua Pharmaceutical Factory Co. – App. 18.11.2014; Pub. 22.02.2017 (In China).
26. Silva KMMN, de Carvalho DEL, Valente VMM et al. Concomitant and controlled release of furazolidone and bismuth (III) incorporated in a cross-linked sodium alginate-carboxymethyl cellulose hydrogel. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018; 17. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.136. (In Brasil).
27. Alam M. I., Paget T., Elkordy A. A. Formulation and advantages of furazolidone in liposomal drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci.* 2016; 10. Doi: 10.1016/j.ejps.2016.01.017. (In Brit.).
28. Alam M. I., Irfan M. Formulation and advantages of furazolidone in spray dried and liposomal drug delivery systems. *University of Sunderland.* 2017; 18. ISBN: 0000 0004 6499 741X. (In Brit.).
29. Dai C., Li D., Gong L. Curcumin Ameliorates Furazolidone-Induced DNA Damage and Apoptosis in Human Hepatocyte L02 Cells by Inhibiting ROS Production and Mitochondrial Pathway. *Molecules.* 2016; 21(8): 1061. (In China).
30. Dai C., Lei L., Li B. et al. Involvement of the activation of Nrf2/HO-1, p38 MAPK signaling pathways and endoplasmic reticulum stress in furazolidone induced cytotoxicity and S phase arrest in human hepatocyte L02 cells: modulation of curcumin. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.* 2015; 29(10). (In China).
31. Deng S., Tang S., Dai C. P21/Waf1/Cip1 plays a critical role in furazolidone-induced apoptosis in HepG2 cells through influencing the caspase-3 activation and ROS generation // *Food and Chemical Toxicology.* 2016; 1: 88. (In China).
32. Patent RU 2085207. Agent for the treatment of endometritis in cows / Saiko A. A., Bloodless A. M., Kotlyarenko I. P., Soldatov A. D., Kovpak L. A.; Patent holder AO«BIOMOS». – Appl. 15.02.1995; publ. 27.07.1997 (In Russ.).
33. Patent RU 2552755. Combined medication for the treatment of acute gastrointestinal diseases of calves with diarrhea / Abdulmagomedov S. S., Nuratinov R. A., Aliyev A. Y., Bakriev R. M.; Patent holder Pre-Caspian Regional Veterinary Research Institute PACN.– Appl. 02.07.2013; publ. 10.06.2015 (In Russ.).
34. Patent RU 2467767. Composition for the treatment of wounds and products based on it / Avanesova L. I., Boyarintsev V. V., Dobish S. V., Druzhkov A. V., Kostin A. V., Nazarov V. B., Samoilov A. S., Fronchek E. V., Hwang V. V.; Patent holder Fronchek E. V. – Appl. 10.05.2011; publ. 27.11.2012 (In Russ.).
35. Patent RU 2275179. Bandage for the closure and treatment of burns / Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E., Vasiliev T. S., Krutikov M. G., Subbotko O. A.; Patent holder Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E., Vasiliev T. S., Krutikov M. G., Subbotko O. A. – Appl. 22.07.2004; publ. 27.04.2006 (In Russ.).
36. Patent RU 2483755. Napkin for the treatment of wounds / Oltarzhovskaya N.D., Korovin M.A., Valuev M.I., Krichevsky G.E.; Patent holder OOO «KOLETEX». – Appl. 26.04.2012; publ. 10.06.2013. (In Russ.).
37. Patent RU 2468129. Biopolymer fiber, the composition of the molding solution for its production, the method of preparation of the molding solution, the cloth for biomedical purposes, the method of its modification, the biological dressing and the method of treatment of wounds / Shipovskaya A. B., Ostrovskiy N. V., Salkovskiy Yu. E., Kozyreva E. V., Dmitriev Yu. A., Belyanin I. B., Bereziak V. V., Alexandrova O. I., Kirillova I. V., Perminov D. V.; Patent holder SSU named Chernyshevskiy N.G. in Perminov.– Appl. 30.12.2010; publ. 10.07.2012 (In Russ.).
38. Patent RU 2626671. Drug for the treatment of lesions of the soft tissues of the body / Melnikova N. B., Korobko V. M.; Patent holder FSBEI HE PRMU MOH Russia. – Appl. 05.08.2015; publ. 31.07.2017 (In Russ.).
39. Patent RU 2247580. Multiple material of prolonged therapeutic action / Boldyrev S. N.; Patent holder Boldyrev S. N. – Appl. 04.03.2003; publ. 10.03.2005 (In Russ.).
40. Patent RU 2583945. Means for local treatment of lichen planus of the oral mucosa, and a method of treating planus oral mucosa / Zhovtyak P. B., Grigoriev S. S., Khonina T. G., Shadrina E. V., Chupakhin O. N., Larionov L. P., Rogn G. I., Chernysheva N. D., Popova N. A.; Patent holder IOS UrB RAS. – Appl. 13.05.2015; publ. 10.05.2016 (In Russ.).
41. Patent RU 2432156. Ointment for the treatment of wounds / Mikhalev V. Yu.; Patent owner OOO «SALEN» – Appl. 19.04.2010; publ. 27.10.2011 (In Russ.).
42. Patent RU 115663. Biodegradable surgical coated material / Shkurenko S. V., Monakhov E. V., Rykalina V. E., Petrov A. G., Borovikov D. V., Mokhov E. M., Sergeev A. N., Zherebchenko A. V.; Patent holder THE MINISTRY OF INDUSTRY AND TRADE RUSSIA. – Appl. 01.11.2011; publ. 10.05.2012 (In Russ.).
43. Patent EP 3388063. Treatment of a bacterial vaginal infection / S. Berdzik-Kalarus; original assignee ADAMED SP ZOO. – App. 14.04.2017; Pub. 17.10.2017 (In Europe).
44. Patent RU 2165252. Therapeutic and preventive agent for calves / Cesagen P. N., Kim R. E., Kosorukova Z. Y., Redzhepova G. R., Zotkin G. V., Ulitina I. V.; GNU NIVI NZ RUSSIA. – Appl. 29.11.1999; publ. 20.04.2001 (In Russ.).
45. Perepanova T. S., Hazan P. L. the use of nitrofurans in urinary tract infections. *Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology.* 2007; 4 (In Russ.).
46. Novikov O. O. Formation of new approaches to the analysis and further use of drugs of 5-nitrofurans group: dis. d. p. s. M, 2002: 354 (In Russ.).
47. Vidal. Reference book of medicines. 2016. Availableat: <https://www.vidal.ru> (accessed 23.01.2019) (In Russ.).
48. Glushchenko N. N., Pleteneva T. V., Popkov V. A. Pharmaceutical chemistry: textbook. — M.: *Academy*, 2004: 382. (In Russ.).
49. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. T. 3. M., 2018: 7019. (In Russ.).
50. European Pharmacopoeia. 8<sup>th</sup> ed. – Strasbourg: Council of Europe. 2014; 2: 2569. (In Europe).
51. United States Pharmacopoeia 40-NF35. 4346 p. (In USA).
52. Practical guide to anti-infectious chemotherapy. Available at: <http://www.antibiotic.ru/ab/063-64.shtml> (accessed 23.01.2019) (In Russ.).
53. State Register of Medicinal Remedies. Availableat: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (accessed 26.01.2019) (In Russ.).
54. Kuhtenko G. P., Kuhtenko A. S., Kapalamula E. N. etc. Development of composition and technology of antifungal soft medicinal forms. *Medicine.* 2014; 1: 6–9. (In Ukraine).
55. Krasnyuk I. I. (Jr.), Belyatskaya A. V., Krasnyuk I. I. et al. Prospects of application of solid dispersions with polyvinylpyrrolidone in medicine and pharmacy. *Pharmacy.* 2016; 6: 7–11 (In Russ.).