

# Препараты Нифуроксазида в Российской Федерации. Сообщение первое: номенклатура и химико-фармацевтические характеристики состава препаратов

\*В. И. КОЧЕРОВЕЦ, С. Г. МАРДАНЛЫ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Nifuroxazide Pharmaceutical Preparations in the Russian Federation. Publication One: Nomenclature, Chemical and Pharmaceutical Characteristics of the Preparations' Composition

\* VLADIMIR I. KOCHEROVETS, SEYFADDIN G. MARDANLY

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

### Резюме

Одним из наиболее используемых в отечественной медицинской практике антимикробных нитрофуранов является нифуроксазид, который отличают высокая терапевтическая эффективность, лекарственная безопасность и экономическая доступность при лечении острой бактериальной диареи, протекающей без ухудшения общего состояния, повышения температуры тела, интоксикации. В Российской Федерации (РФ) в гражданском обороте находятся лекарственные препараты нифуроксазида 19 отечественных и иностранных фармацевтических организаций. Целью настоящего исследования являлся анализ номенклатуры и химико-фармацевтических характеристик вспомогательных веществ (ВВ) в составе препаратов нифуроксазида, получивших государственную регистрацию в РФ. Проведено сравнительное изучение химико-фармацевтических характеристик ВВ 42 препаратов нифуроксазида в капсулах, таблетках и суспензии для приёма внутрь. Отмечен фармако-экономический статус и обозначены перспективы востребованности всех форм выпуска препаратов нифуроксазида в РФ. Показано, что имеются количественные и качественные различия в составе ВВ ряда препаратов нифуроксазида в форме капсул и суспензий.

**Ключевые слова:** нитрофураны; нифуроксазид; воспроизведенный лекарственный препарат; лекарственные формы; вспомогательные вещества

**Для цитирования:** Кочеровец В. И., Марданлы С. Г. Препараты нифуроксазида в Российской Федерации. Сообщение первое: номенклатура и химико-фармацевтические характеристики состава препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 90–98. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-90-98.

### Abstract

One of the most used antimicrobial nitrofurans in Russian medical practice is nifuroxazide, which is distinguished by high therapeutic efficacy, drug safety, as well as economic availability in the treatment of acute bacterial diarrhea without deterioration of the general condition, fever, and intoxication. In the Russian Federation (RF), nifuroxazide preparations in general circulation are supplied by 19 domestic and foreign pharmaceutical organizations. The aim of this study was to analyze the nomenclature, as well as chemical and pharmaceutical characteristics of excipients (EXs) in the composition of nifuroxazide preparations, which received state registration in the RF. A comparative study of the chemical and pharmaceutical characteristics of EXs of 42 nifuroxazide preparations in the form of capsules, tablets, and suspension for oral administration was carried out. The pharmaco-economic status is noted and the demand prospects for all forms of nifuroxazide preparations in the RF are outlined. Quantitative and qualitative differences in the composition of the EXs of a number of nifuroxazide preparations in the form of capsules and suspensions has been shown.

**Keywords:** nitorofurans; nifuroxazide; generic; dosage forms; excipients

**For citation:** Kocherovets V.I., Mardanly S.G. Nifuroxazide pharmaceutical preparations in the Russian Federation. Publication one: nomenclature, chemical and pharmaceutical characteristics of the preparations' composition. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 90–98. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-90-98.

© В. И. Кочеровец, С. Г. Марданлы, 2021

\*Адрес для корреспонденции: ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, ПМГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация, 119991. E-mail: kftif@mail.ru

© V. I. Kocherovets, S. G. Mardanly, 2021

\*Correspondence to: 8/2 Trubetskaya st., Sechenov University, Moscow, 119991 Russian Federation. E-mail: kftif@mail.ru

В 1990 г. в СССР впервые был зарегистрирован референтный, а затем в 1994 г. в Российской Федерации (РФ) оригинальный лекарственный препарат (ЛП) нифуроксазида [1–3]. Высокая эффективность, безопасность и экономическая доступность препаратов нифуроксазида способствовали широкому применению при лечении острых инфекционных диарей у взрослых и детей во многих странах Европы, Азии, Африки и Латинской Америки [4–8]. Большим практическим опытом применения нифуроксазида располагают медицинские специалисты стран бывшего СССР [9–13]. Наиболее активная работа по изучению применения препаратов нифуроксазида у пациентов с острыми кишечными инфекциями проводится отечественными исследователями в рамках многочисленных клинико-эпидемиологических работ [14–18].

На сегодня в РФ накоплен значительный опыт лекарственной терапии с применением препаратов нифуроксазида при острой и хронической инфекционной диарее [19, 20]. В большинстве исследований отмечена высокая эффективность и безопасность лекарственных препаратов, равно как и широкий спектр противомикробной активности. Они рекомендованы для «стартовой» и эмпирической терапии инфекционной диарее [12, 13, 21–25]. В РФ применение нифуроксазида регламентировано стандартом первичной медико-санитарной помощи детям при диарее и гастроэнтерите предположительно инфекционной этиологии лёгкой степени тяжести [26].

В то же время, обобщающих публикаций клинико-фармацевтической направленности в доступной нам литературе мы не обнаружили. Собственно, об этом косвенно свидетельствуют и данные информационного портала «selleckchem-

ical.com», где представлена динамика рецензируемых публикаций по нифуроксазиду в сравнении с азитромицином [27], одним из ведущих противодиарейных антибиотиков (табл. 1).

Цель исследования — комплексный анализ номенклатуры и химико-фармацевтических характеристик вспомогательных веществ (ВВ) в составе препаратов нифуроксазида, получивших государственную регистрацию в РФ.

## Структура продаж препаратов нифуроксазида в РФ

Известно, что объёмы и структура продаж безрецептурных препаратов убедительно свидетельствуют о «популярности» лекарственного средства у пациентов. Особенность процесса приобретения медикамента состоит в том, что, как правило, покупатель решает какому ЛП отдать предпочтение. Существенным подспорьем доступности препаратов нифуроксазида для врача и пациента при лечении острой бактериальной диарее является то обстоятельство, что они одни из немногих антимикробных средств, которые отпускаются безрецептурно. Актуальная структура продаж всех форм выпуска препаратов нифуроксазида, зарегистрированных в РФ, представлена в табл. 2.

Структурный анализ годовых оборотов препаратов свидетельствует о востребованности всех зарегистрированных форм выпуска препаратов нифуроксазида. По-прежнему лидируют объёмы продаж капсул, которые составляют 86,5–93 млн штук. Вторую позицию занимают препараты, выпускаемые в форме суспензии для приёма внутрь. Объёмы выпуска составили 202,9–240 млн мл. В настоящее время таблетки

**Таблица 1.** Число научных публикаций по нифуроксазиду и азитромицину с 2015 по 2020 гг. [28]  
**Table 1.** The number of scientific publications on nifuroxazide and azithromycin from 2015 to 2020 [28]

Антимикробные препараты	Год публикации						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Всего
	Количество работ						
Нифуроксазид	7	3	11	8	13	6	48
Азитромицин	554	547	576	675	720	340	3412

**Таблица 2.** Структура продаж нифуроксазида в РФ в 2018/ 2021\*\* гг.  
**Table 2.** Structure of nifuroxazide sales in the Russian Federation in 2018/2021\*\*

Формы выпуска	Период, г.	Объём продаж, млн руб.	Количество выпускаемой продукции	
			млн штук	млн мл
Капсулы	2018	1430	93	
	2021*	1360	86,5	
Таблетки	2018	118	15	
	2021*	56	6,8	
Суспензия	2018	836		240
	2021*	744		202,9

**Примечание.** \* — июнь 2020 г. — май 2021 г.; # — IQVIA — информационно-технологическая компания в области здравоохранения.

**Note.** \* — June 2020 — May 2021; # — IQVIA is a healthcare IT company.

**Таблица 3. Юридические лица, на которые выданы регистрационные удостоверения лекарственных препаратов нифуроксазида [29]**

**Table 3. Legal entities which received registration certificates of nifuroxazide drugs [29]**

N п/п	Юридическое лицо <sup>#</sup>	Страна юридического лица	Дата регистрации препарата		
			лекарственная форма, дозировка		
			капсулы 100 и 200 мг	таблетки п/о 100 мг	суспензия для приема внутрь 200 мг/5 мл
1	ОАО «АВВА РУС»	Россия	06.03.2012		15.01.2018
2	АВВА Фармасьютикалс	Кипр	30.06.2021		04.06.2021
3	ООО «Атолл»	Россия	08.12.2016*		06.12.2016
4	АЛКАЛОИД АД Скопье	Республика Северная Македония	08.07.2019		18.05.2021
5	ОАО «БЗМП»	Республика Беларусь		20.02.2020	
6	Босналек АО	Босния и Герцеговина	31.10.2008		06.11.2008
7	АО «ВЕРТЕКС»	Россия	19.09.2017		
8	АО «Фармацевтическая лаборатория ГАЛЕНИКА	Марокко			21.04.2021
9	ОАО «Гедеон Рихтер»	Венгрия	29.12.2015*	03.03.2009	10.10.2008**
10	ООО «ИРИС»	Россия	16.06.2021*		29.04.2021
11	АО «КРКА, д.д., Ново место»	Словения	31.10.2018*		23.09.2020
12	ООО «Кронофарм	Россия	30.07.2015		24.04.2018
13	АО ФП «Оболенское» «А»	Россия	07.11.2016		19.07.2018
14	ООО «Озон»	Россия	12.01.2018		
15	ЗАО «ОХФК»	Россия	27.11.2015		02.11.2016
16	Санofi-Авентис Франс	Франция	12.08.2011*		
17	ЗАО «ЭКО-лаб»	Россия			23.05.2018
18	ООО «ЮжФарм»	Россия			23.12.2020
19	ООО «ЦФТ»	Россия	14.07.2021		

**Примечание.** <sup>#</sup> — Производители или обладатели регистрационных удостоверений. \* — только 200 мг; \*\* — 220 мг/5 мл. «А» — выпуск капсул АО «АЛИУМ» (Россия).

**Note.** <sup>#</sup> — Manufacturers or marketing authorization holders. \* — only 200 mg; \*\* — 220mg / 5 ml. «A» — production of capsules of JSC «ALIUM» (Russia).

оказались аутсайдерами рейтинга продаж, так как их показатель снизился почти на 55%. Это достаточно необычно, если учесть, что отпускная стоимость таблеток, покрытых плёночной оболочкой, почти в два раза дешевле капсулы нифуроксазида. Доза в 200 мг/5 мл жидкой формы оказалась дороже эквивалентных количеств твёрдых форм выпуска, т. е. капсул и таблеток.

## Номенклатура препаратов нифуроксазида

Углублённая и адресная оценка номенклатуры препаратов нифуроксазида невозможна без рассмотрения характеристик зарегистрированной в РФ фармацевтической продукции. В настоящее время в нашей стране имеют государственную регистрацию препараты нифуроксазида 19 производителей/заявителей [29]. Это продукция компаний из Республики Беларусь, Боснии и Герцеговины, Венгрии, Кипра, Марокко, Республики Северная Македония, Словении, Франции и одиннадцати отечественных предприятий (табл. 3).

Следует отметить, что только за последние два года (с июля 2019 по июль 2021 гг.) число организаций, зарегистрировавших различные формы выпуска препаратов нифуроксазида в РФ,

выросло почти на 40%. Среди новых юридических лиц четыре зарубежных и три российских фармацевтических компании. Соответственно, это АВВА Фармасьютикалс (Кипр), АЛКАЛОИД АД Скопье (Республика Северная Македония), ОАО «БЗМП» (Республика Беларусь), АО «Фармацевтическая лаборатория ГАЛЕНИКА (Марокко), ООО «ИРИС» (Россия), ООО «ЮжФарм» (Россия), ООО «ЦФТ» (Россия).

Лекарственные препараты нифуроксазида на отечественном фармацевтическом рынке представлены в форме капсул, таблеток и суспензии для приёма внутрь. Капсулы нифуроксазида для перорального приёма и суспензии для приёма внутрь выпускают более десятка зарубежных и отечественных компаний, и только два производителя освоили препараты нифуроксазида в таблетках, покрытых плёночной оболочкой (см. табл. 3).

**Препараты нифуроксазида в форме капсул.** До последнего времени капсулы являлись ведущей формой выпуска препаратов нифуроксазида в РФ. Так, например, к середине 2019 г. капсулы поставляли 10 из 12 компаний, зарегистрировавшие препараты нифуроксазида в нашей стране. Они выпускались шестью отечественными и четырьмя зарубежными компаниями. При этом 70% из них включили в свою номенклатуру две дозировки: 100 мг и 200 мг.

В настоящее время число поставщиков капсульных препаратов увеличилось на 25% за счёт двух зарубежных и двух отечественных компаний. Среди производителей наблюдается тенденция оптимизировать номенклатуру капсульных препаратов за счёт выпуска только дозировки 200 мг. Это преимущественно компании из стран ЕС: Венгрии, Словении и Франции. В целом 2/3 компаний по-прежнему продолжают выпуск капсул 100 мг и 200 мг.

**Препараты нифуроксазида в форме таблеток.** Эта форма выпуска препаратов нифуроксазида по-прежнему не освоена отечественными производителями. На сегодня только две организации зарегистрировали в РФ таблетки, покрытые плёночной оболочкой, в дозировке 100 мг. Это белорусская и венгерская фармацевтические компании.

**Препараты нифуроксазида в форме суспензии** для приёма внутрь наиболее динамично растущее направление номенклатуры препаратов нифуроксазида в нашей стране. Если в 2019 г. эта форма входила в перечень продукции восьми компаний, то в настоящее время благодаря клинико-фармацевтической привлекательности, её зарегистрировали ещё шесть компаний, обеспечив рост показателя на 75%. Из 14 организаций, поставляющих в РФ препараты нифуроксазида в форме суспензии для приёма внутрь, шесть являются зарубежными. Отечественные производители представлены восьмью юридическими лицами. Рост в большей мере имел место за счёт иностранных фармацевтических компаний. Четыре организации против двух отечественных. Доминирующее положение занимает дозировка 200 мг в 5 мл суспензии. Недавно была введена в обращение зарубежным производителем новая дозировка суспензии для приёма внутрь (220 мг нифуроксазида в 5 мл), которая на 10% превышает содержание действующего вещества в сравнении с остальными зарегистрированными в РФ препаратами этой группы.

Современная номенклатура препаратов нифуроксазида для медицинского применения в РФ имеет свои особенности:

во-первых, в настоящее время очевиден практический паритет между производителями лекарственных препаратов нифуроксазида в форме капсул и суспензий для приёма внутрь. Таких организаций 15 и 14 с соответствующих сторон;

во-вторых, более 50% компаний выпускают одновременно две лекарственных формы нифуроксазида: капсулы и суспензии для перорального применения и 21 и 16%, соответственно, только капсулы или суспензии. Один производитель представляет исключительно препарат в форме таблеток, покрытых плёночной оболочкой. Также всего одна компания производит и по-

ставляет три лекарственных формы нифуроксазида: капсулы, суспензию и таблетки, покрытые плёночной оболочкой;

в-третьих, снизилось преобладание отечественных производителей, долевое участие которых с 75% уменьшилось до 58%, в то время как зарубежных, соответственно, выросло с 25 до 42%. При этом семь из восьми зарубежных фармацевтических компаний являлись европейскими;

в-четвертых, абсолютное число лекарственных препаратов нифуроксазида представлены генерическими версиями. Данный показатель соответствует уровню в 80–95%, который характерен в целом для всего лекарственного рынка Российской Федерации [30, 31].

Представленные данные свидетельствуют о растущем интересе отечественных и зарубежных фармацевтических компаний к освоению и продвижению лекарственных препаратов нифуроксазида в нашей стране. Более 70% препаратов нифуроксазида из списка Государственного реестра лекарственных средств РФ было зарегистрировано (перерегистрировано) в период с 2017 по 2021 гг. Наиболее динамично происходил процесс регистрации препаратов нифуроксазида в форме суспензии для приёма внутрь, что обеспечило существенный рост номенклатуры препаратов нифуроксазида в целом.

### **Химико-фармацевтические характеристики состава препаратов нифуроксазида**

Стабильное присутствие на отечественном фармацевтическом рынке качественных препаратов нифуроксазида невозможно без проведения регулярных сравнительных исследований, включающих применение современных клинико-фармакологических и клинико-фармацевтических методов. Это особенно актуально для многих воспроизведенных вариантов, доля которых в нашей стране составляет 80–95% [30]. Наличие многочисленных генерических версий и выбор оптимального варианта невозможен без оценки качества, эффективности и безопасности конкретного препарата нифуроксазида. Не последнюю роль при этом играет состав коммерческого лекарственного изделия. Как правило, это интеллектуальная собственность, права на которую имеют разработчик и производитель. Особенно ценными являются оптимально подобранные композиции вспомогательных веществ (ВВ), которые во многом определяют преимущества готового препарата. Известно, что это происходит в условиях сложных взаимосвязей с различными ВВ, оказывающими существенное влияние на биотрансформацию готового лекарственного препарата.

**Таблица 4. Состав препаратов нифуроксазида, зарегистрированных в РФ (капсулы и таблетки п/о) [35]**  
**Table 4. Composition of nifuroxazide preparations registered in the Russian Federation (capsules and film-coated tablets) [35]**

N п/п	Действующее вещество	Производители или обладатели регистрационных удостоверений																
		1	2	3	4	6	7	9	10	11	12	13	14	15	16	19	5	9
Формы выпуска		капсулы															таблетки	
Нифуроксазид, количество в мг		а	а	а	а	а	а	б	б	б	а	а	а	а	б	а	в	в
Вспомогательные вещества/наполнители																		
1	Сахароза	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-
2	Магния стеарат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	Крахмал кукурузный	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-
4	Крахмал кукурузный прежелатинизированный	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
5	Крахмал картофельный	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
6	Целлюлоза микрокристаллическая	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-
7	Лактитол	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Повидон К-25	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Натрия лаурилсульфат	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Кремния диоксид коллоидного	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
11	Кальция гидрофосфата дигидрат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
12	Маннитол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
13	Тальк	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
14	Желатин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Всего вспомогательных веществ		5	4	4	6	4	3	4	4	4	5	4	4	4	3	4	5	5
Температура хранения, °С		≤25							≤30							≤25	15-25	≤25
Срок годности препарата, лет		5	2	3	5	5	2	3	2	3	3	3	3	3	5	3	2	5

**Примечание.** 1 — ОАО «АВВА РУС»; 2 — АВВА Фармасьютикалс; 3 — ООО «Атолл»; 4 — АЛКАЛОИД АД Скопье; 5 — ОАО «БЗМП»; 6 — Босналек АО; 7 — АО «ВЕРТЕКС»; 9 — ОАО «Гедеон Рихтер»; 10 — ООО «ИРИС»; 11 — АО «КРКА, д.д., Ново место»; 12 — ООО «Кронофарм»; 13 — АО ФП «Оболenskое»; 14 — ООО «Озон»; 15 — ЗАО «ОХФК»; 16 — Санофи-Авентис Франс; 19 — ООО «ЦФТ».

«+» — наличие компонента в составе препарата; «-» — отсутствие компонента в препарате; «а» — капсулы 100 мг и 200 мг; «б» — капсулы 200 мг; «в» — таблетки 100 мг.

**Note.** 1 — AVVA RUS JSC; 2 — AVVA Pharmaceuticals; 3 — Atoll LLC; 4 — Alkaloid AD Skopje; 5 — BPMP «OJSC»; 6 — Bosnalijek JSC; 7 — JSC WERTEKS; 9 — Gedeon Richter Plc.; 10 — IRIS LLC; 11 — Krka, d. d., Novo mesto JSC; 12 — Kronopharm LLC; 13 — JSC PE «Obolenskoe»; 14 — Ozon LLC; 15 — OKHFК CJSC; 16 — Sanofi S.A.; 19 — CFT LLC.

«+» — presence of a component in the composition of the drug; «-» — absence of a component in the preparation; «а» — capsules 100 mg and 200 mg; «б» — capsules 200 mg; «в» — tablets 100 mg.

Природа и физико-химические свойства ВВ в составе препаратов могут влиять на фармакологические и фармакокинетические свойства ЛС. Нередко ВВ способны усиливать либо снижать фармакологическое действие ЛС под влиянием различных причин.

Правильный выбор ВВ позволяет снизить концентрацию активного ингредиента препарата при сохранении терапевтического эффекта и снижении риска побочных эффектов [31].

Несомненно, что это становится очевидным по результатам клинических, а для генериков, как правило, пострегистрационных наблюдений. Следовательно, поиск информативных критериев нормативного регулирования процедуры определения взаимозаменяемости медицинских лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ имеет важное прикладное значение [32–34].

При изучении химико-фармацевтических характеристик препаратов нифуроксазида необходимо учитывать не только степень идентичности активного вещества, но и состав препарата в целом. В составе лекарственного препарата (ЛП) по-

мимо активного вещества (АВ) допускается наличие неограниченного числа ВВ, которые определяются производителями и разработчиками ЛС.

**Активное вещество.** В качестве АВ в составе 42 изученных препаратов были использованы фармацевтические субстанции нифуроксазида исключительно зарубежного происхождения [29]. На две фармацевтические субстанции в форме порошка испанского и китайского происхождения, которые были включены в Государственный реестр лекарственных средств, соответственно, ещё в 2011 г. и 2014 г., имеется актуализированная нормативная документация (НД). Это НД под номером ФС 000924-101016 от 2016 г. на продукт компании Цзянсу Баоцзун энд Баода Фармахем Ко.Лтд (Китай) со сроком годности 3 года и НД под номером ФС 000207-050221 от 2021 г. на продукт компании Коприма С. Л. (Испания) со сроком годности 5 лет. Именно они указаны в качестве фармацевтических субстанций у абсолютного большинства зарегистрированных в РФ готовых лекарственных препаратов нифуроксазида. Исключение составляет только препарат из Франции, где использо-

Таблица 5. Состав препаратов нифуроксазида, зарегистрированных в РФ (суспензия) [35]

Table 5. Composition of nifuroxazide preparations registered in the Russian Federation (suspension) [35]

№ п/п	Действующее вещество	Производители или обладатели регистрационных удостоверений														
		1	2	3	4	6	8	9	10	11	12	13	17	18	15	
Нифуроксазид, количество в мг		а	а	а	а	а	с	с	с	а	а	а	а	а	а	
<b>Вспомогательные вещества/ наполнители</b>																
1	Сахароза	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	Мальтитол	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	Пропилпарагидроксibenзоат	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	Метилпарагидроксibenзоат (нипагин)	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
5	Лактулоза	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
6	Симетикон (эмульсия 30%)	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	
7	Карбомер (карбопол 947P)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
8	Лимонной кислоты моногидрат/безводная	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
9	Ароматизатор	б	б	б	б	б	-	б	б	б	б	б	д	б	б	
10	Апельсина масло	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	Глицерол 99,5%	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12	Сорбитол 70% некристаллический	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	Спирт этиловый/ (96)	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	
14	Повидон К-90	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
15	Камедь ксантановая	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16	Натрия гидроксид	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
17	Натрия цитрат дигидротат	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
18	Натрия бензоат	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
19	Натрия сахаринат	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20	Динатрия эдетат	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
21	Полисорбат 80	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
22	Вода очищенная	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Всего вспомогательных веществ		9	7	8	12	8	9	8	8	7	8	8	7	8	8	
Температура хранения в °С		≤25										15-25				
Срок годности препарата (год)		2	2	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	2	

**Примечание.** 1 — ОАО «АВВА РУС»; 2 — АВВА Фармасьютикалс; 3 — ООО «Атолл»; 4 — АЛКАЛОИД АД Скопье; 6 — Босналек АО; 8 — АО «Фармацевтическая лаборатория ГАЛЕНИКА»; 9 — ОАО «Гедеон Рихтер»; 10 — ООО «ИРИС»; 11 — АО «КРКА, д.д., Ново место»; 12 — ООО «Кронофарм»; 13 — АО ФП «Оболенское»; 15 — ЗАО «ОХФК»; 17 — ЗАО «ЭКО-лаб»; 18 — ООО «ЮжФарм».

«+» — наличие компонента в составе суспензии; «-» — отсутствие компонента в суспензии; «а» — 200 мг нифуроксазида в 5 мл суспензии; «с» — 220 мг нифуроксазида в 5 мл суспензии; «а» — апельсиновое; «б» — ароматизатор банановый; «д» — ароматизатор дыня.

**Note.** 1 — AVVA RUS JSC; 2 — AVVA Pharmaceuticals; 3 — Atoll LLC; 4 — Alkaloid AD Skopje; 6 — Bosnalijek JSC; 8 — JSC Pharmaceutical laboratory GALENIKA; 9 — Gedeon Richter Plc.; 10 — IRIS LLC; 11 — Krka, d. d., Novo mesto JSC; 12 — Kronopharm LLC; 13 — JSC PE «Obolenskoe»; 15 — OKHFК CJSC; 16 — Sanofi S.A.; 17 — EKO-Lab CJSC; 18 — YuzhFarm LLC.

«+» — presence of a component in the suspension; «-» — absence of a component in suspension; «а» — 200 mg of nifuroxazide in 5 ml of suspension; «с» — 220 mg of nifuroxazide in 5 ml of suspension; «а» — orange flavor; «б» — banana flavor; «д» — melon flavor.

вана субстанция французского производства (Делфарм Дижон, Булонь-Бийанкур) и препараты из Боснии и Герцеговины, где наряду с испанской субстанцией предусмотрено применение продукта Глобал Кальциум Прайвет Лимитед (Индия). Очевидно, что при всех равных химико-фармацевтических характеристиках субстанций нифуроксазида, вариант с более продолжительным сроком годности может быть предпочтительнее для разработчиков и производителей готовых лекарственных препаратов. Так же следует учитывать и ценовые особенности фармацевтических субстанций азиатского происхождения в адрес, которых высказываются критические замечания [30].

**Вспомогательные вещества.** Базовый перечень ВВ, включённых в состав 42 коммерческих препаратов нифуроксазида различных форм выпуска для приёма внутрь, представлен в табл. 4, 5.

Количество наименований ВВ в составе препаратов нифуроксазида в форме капсул и таблеток п/о составило 14 позиций. Диапазон присутствия ВВ в одном препарате колебался от 3 до 6 наименований. Две трети препаратов в своём составе имело 4 вещества. Все без исключения содержали магния стеарат. Почти 85% капсульных препаратов содержали сахарозу, в 70–74% целлюлозу микрокристаллическую и крахмал кукурузный в качестве наполнителя. Таким образом, «стандартная» 4-компонентная композиция из ВВ в составе капсул включала магния стеарат, сахарозу, целлюлозу микрокристаллическую и крахмал кукурузный. В единичных случаях присутствовали лактитол, повидон К-25, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, кальция гидрофосфат дигидрат, маннитол и тальк. Примечательно, что именно 6-компонент-

**Таблица 6. Содержание базовых вспомогательных веществ в препаратах нифуроксазида (капсулы, суспензия) для приёма внутрь, зарегистрированных в РФ\***

**Table 6. Content of basic excipients in nifuroxazide preparations (capsules, suspension) for oral administration, registered in the Russian Federation\***

Вспомогательные вещества	Содержание веществ в препарате (в мг)**			
	мин./макс. количество	капсулы		суспензия 200 мг/5 мл
		100 мг	200 мг	
Крахмал кукурузный	17,5–88,0	17,5–44,0	68,0–88,0	
Магния стеарат	0,9–8,0	0,9–4,0	1,8–8,0	
Сахароза	35,0–до 630	35,0 — до 460	71 — до 630	893,84–1100#
Целлюлоза микро-кристаллическая	4,5–86,0	4,5–43,0	9,0–86,0	
Метилпарагидрокси-бензоат (нипагин)				5–5,5
Карбомер (карбопол 947Р)				9–12,52
Лимонной кислоты моногидрат/безводная				0,001–0,83
Натрия гидроксид				1,25–2,2
Вода очищенная				до 5 мл

**Примечание.\*** — диапазон содержания вспомогательных веществ 32 препаратов нифуроксазида, зарегистрированных в РФ (на август 2021 г.). **\*\*** — без учёта ингредиентов оболочек капсул и ароматизаторов; **#** — суспензия 220 мг в 5 мл.

**Note.\*** — The range of excipients of 32 nifuroxazide preparations registered in the Russian Federation (as of August 2021). **\*\*** — Excluding the ingredients of capsule shells and flavorings; **#** — suspension 220 mg in 5 ml.

ный вариант с повидоном К-25, натрия лаурилсульфатом, кремния диоксидом коллоидным и 5-компонентный с кальция гидрофосфатом дигидрата, маннитолом и тальком не содержали сахарозу. Составы ВВ этих двух «безсахарозных» композиций можно признать оригинальными, так как они расширяют круг пациентов, принимающих препараты нифуроксазида в капсулах. Наличие лактитола (ранее лактулозы) в количестве 300 мг в одной капсуле нифуроксазида является уникальным фактом в мировой фармацевтической практике [29].

Перечень ВВ двух препаратов нифуроксазида в форме таблеток, покрытых плёночной оболочкой, полностью идентичен и включает пять наименований без учёта компонентов оболочки (см. табл. 4). Здесь присутствуют желатин, крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат и тальк. Многокомпонентный состав оболочки таблеток представлен веществом Опадрай 11 85Е, которое состоит из поливинилового спирта, полиэтиленгликоля/макрогола 3350, жёлтого хинолинового (Е 104), талька, титана диоксида, индигокармина (Е 132).

Количество наименований ВВ в составе препаратов нифуроксазида в форме суспензии составило 22 позиции. Диапазон присутствия ВВ в одном препарате колебался от 7 до 12 наименований. Около 60% препаратов в своем составе имели 7 веществ. Все без исключения содержали лимонную кислоту безводную, ароматизатор и воду. Почти 93% препаратов в форме суспензии включали метилпарагидроксибензоат (нипагин) и карбомер (карбопол 947Р). В 86% случаев в качестве наполнителя присутствовали натрия гидроксид и сахароза. Таким образом, «стандартный» семикомпонентный состав ВВ в суспензии

включал сахарозу, метилпарагидроксибензоат (нипагин), карбомер (карбопол 947Р), натрия гидроксид, лимонную кислоту безводную, ароматизатор и воду. В единичных случаях в препаратах присутствовали натрия бензоат, натрия сахаринат, динатрия эдетат, глицерол 99,5%, сорбитол 70% некристаллический, мальтитол, пропилпарагидроксибензоат, лактулоза, полисорбат 80, камедь ксантановая, повидон К-90, апельсина масло.

Примечательно, что четыре компании включили в качестве ВВ симетикон (эмульсия 30%). Это известное ветрогонное лекарственное средство, обладающее поверхностно-активными свойствами, с эффектом пеногасителя. Применяется в основном как самостоятельное лекарственное средство у детей и взрослых [29].

Только у двух из 14 препаратов в составе ВВ отсутствовала сахароза. Эти «безсахарозные» композиции можно признать оригинальными, не только с учётом максимального числа ВВ (9 и 12 наименований), но и в связи с возможностью расширить круг принимающих препараты нифуроксазида в суспензии, за счёт пациентов с дефицитом сахаразы. Отсутствие в составе ВВ одного из препаратов метилпарагидроксибензоата, способного вызывать аллергические реакции, также можно оценить позитивно.

Наличие лактулозы в количестве 300 мг в одной из суспензий нифуроксазида является уникальным фактом мировой фармацевтической практики [29].

Относительно ВВ, включённых в состав препаратов нифуроксазида, зарегистрированных в Российской Федерации, можно наблюдать как совпадения, так и различия по качественным и количественным характеристикам (табл. 4–6)

Особенно заметны различия в диапазоне содержания ВВ в составе препаратов в форме капсул. По отдельным ингредиентам очевидны существенные различия в диапазоне абсолютных показателей. Например, по содержанию сахарозы и целлюлозы микрокристаллической эти показатели были наиболее контрастными. Содержание базовых ВВ, за исключением сахарозы, в составе препаратов в форме суспензии имели несущественные количественные различия.

Исчерпывающие исследования влияния ВВ на абсорбцию нифуроксазида, в отличие от нитрофуранов системного действия, отсутствуют. Известно, что после перорального применения препаратов нифуроксазида активное вещество

практически не всасывается из пищеварительного тракта и свое антибактериальное действие оказывает исключительно в просвете кишечника. Нифуроксазид выводится кишечником: 20% в неизменном виде, а остальное количество нифуроксазида — химически изменённым [34].

## Заключение

Представленные материалы свидетельствуют, что перечень и диапазон количественного содержания ВВ у большинства воспроизведенных ЛП нифуроксазида во многом аналогичен, что важно для процедуры взаимозаменяемости [31–33, 36].

## Литература/References

1. Государственный Реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Официальное издание на 1 июля 1994 г. М.: 1994; 512. [Gosudarstvennyj Reestr lekarstvennykh sredstv i izdelij meditsinskogo naznacheniya. Ofitsial'noe izdanie na 1 iyulya 1994 g. Moscow: 1994; 512. (in Russian)]
2. Государственный Реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Официальное издание на 1 августа 1996 г. М.: 1996; 608. [Gosudarstvennyj Reestr lekarstvennykh sredstv i izdelij meditsinskogo naznacheniya. Ofitsial'noe izdanie na 1 avgusta 1996 g. Moscow: 1996; 608. (in Russian)]
3. Государственный Реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Официальное издание на 1 января 2000 г. М.: 2000; 1202. [Gosudarstvennyj Reestr lekarstvennykh sredstv i izdelij meditsinskogo naznacheniya. Ofitsial'noe izdanie na 1 yanvarya 2000 g. Moscow: 2000; 1202. (in Russian)]
4. Bredoux P Le traitement des diarrheas Du nourrisson et de L'enfant de Nifuroxazide. L'Hospital. Information Therapeutics. 1970; 1: 1.
5. Santiago T, Ranoa C. P, Chan E. G., Tejada E. Lourdes nifuroxazide (Ercefuryl) plus oral rehydration solution versus oral rehydration alone in hospitalized pediatric gastroenteritis. *Phil J Microbiol Infect Dis*. 1985; 14 (2): 76–79.
6. Bourée P, Chaput J. C., Krainik F., Michel H., Trépo C. Double-blind controlled study of the efficacy of nifuroxazide versus placebo in the treatment of acute diarrhea in adults. *Gastroenterol Clin Biol*. 1989 May; 13 (5): 469–72. PMID: 2666238 Clinical Trial. French.
7. Bulbulović-Telalović S. Efekti djelovanja nifuroksazida (Ercefuryl), trimetoprim sulfametoksazola i baktisuptila u akutnih dijareja [Effects of nifuroxazide (Ercefuryl), trimetoprim-sulfamethoxazole and baktisubtil in acute diarrhea]. *Med Arh*. 1991; 45(3-4): 105-7. Croatian. PMID: 1366328.
8. Begović B., Ahmedagic S., Calkic L., Vehabović M., Kovacevic S.B., Catic T., Mehic M. Open clinical trial on using nifuroxazide compared to probiotics in treating acute diarrhoeas in adults. *Mater Sociomed*. 2016 Dec; 28 (6): 454–458. doi: 10.5455/msm.2016.28.454-458.
9. Мулладжанова К.А. Применение нифуроксазида в комплексном лечении диарей у детей до 1 года. Актуальная инфектология. 2014; 3 (4): 69–70. [Mulladzhanova K.A. Primenenie nifuroksazida v kompleksnom lechenii diarei u detej do 1 goda. Aktual'naya Infektologiya. 2014; 3 (4): 69–70. (in Russian)]
10. Даминова М.Н., Ахмедова Ш.У., Шерматова З.А., Даминова К.М., Локтева Л.М. Антибактериальная терапия при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста. *Sciences of Europe*. 2016; 3 (3): 27–9. [Daminova M.N., Akhmedova Sh.U., Shermatova Z.A., Daminova K.M., Lokteva L.M. Antibakterial'naya terapiya pri ostrykh kishechnykh infektsiyakh u detej rannego vozrasta. Sciences of Europe. 2016; 3 (3): 27–9. (in Russian)]
11. Абатуров А.Е. Применение нифуроксазида в педиатрической практике. *Здоровье ребенка*. 2008; 3: 67–69 <http://www.mif-ua.com/archive/article/5859> доступ 25.8.21. [Abaturov A.E. Primenenie nifuroksazida v pediatricheskoj praktike. *Zdorov'e Rebenka*. 2008; 3: 67–69 <http://www.mif-ua.com/archive/article/5859> dostup 25.8.21. (in Russian)]
12. Демьяненко Д. Применение нифуроксазида для лечения острых кишечных инфекций бактериальной этиологии. *Здоровье Украины*. 27.03.2015. <https://www.health-ua.com/article/16587-primenenie-nifuroksazida-dlya-lecheniya-ostrykh-kishechnykh-infektsij-bakterij> доступ 25.8.21. [Dem'yanenko D. Primenenie nifuroksazida dlya lecheniya ostrykh kishechnykh infektsij bakterial'noj etiologii. *Zdorov'e Ukrainy*. 27.03.2015. <https://www.health-ua.com/article/16587-primenenie-nifuroksazida-dlya-lecheniya-ostrykh-kishechnykh-infektsij-bakterij> dostup 25.8.21.]

13. Никулина А.А., Кривуша Е.Л., Гирина И.А. Нифуроксазид — стартовый кишечный антисептик при ОКИ. *Здоровье ребенка*. 2018; 13 (5). <http://www.mif-ua.com/archive/article/4643>. доступ 25.8.21. [Nikulina A.A., Krivusha E.L., Girina I.A. Nifuroksazid — startovoy kishechnyj antiseptik pri OKI. *Zdorov'e Rebenka*. 2018; 13 (5). <http://www.mif-ua.com/archive/article/4643>. dostup 25.8.21. (in Russian)]
14. Горелов А. В., Усенко Д. В., Каджаева Э. П., Ардатская М. Д. Оценка клинической эффективности энтерофурила в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей и его влияния на микробиоценоз кишечника. *Инфекционные болезни*. 2006; 4 (3): 47–50. [Gorelov A. V., Usenko D. V., Kadzhaeva E. P., Ardatskaya M. D. Otsenka klinicheskoy effektivnosti enterofurila v kompleksnoy terapii ostrykh kishechnykh infektsij u detej i ego vliyaniya na mikrobiotsenoz kishechnika. *Infektsionnye Bolezni*. 2006; 4 (3): 47–50. (in Russian)]
15. Каджиева Э. П., Усенко Д. В., Горелов А. В., Ардатская М. Д. Современные нитрофураны в лечении кишечных инфекций у детей. *Фарматека*. 2007; 13: 79–82. [Kadzhieva E. P., Usenko D. V., Gorelov A. V., Ardatskaya M. D. Sovremennyye nitrofurany v lechenii kishechnykh infektsij u detej. *Farmateka*. 2007; 13: 79–82.
16. Плоскирева А. А., Горелов А. В., Усенко Д. В., Бондарева А. В., Тхакушинова Н. Х., Улукханова Л. У. Эффективность этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на современном этапе. *Инфекционные болезни*. 2011; 9 (4): 79–83. [Ploskireva A. A., Gorelov A. V., Usenko D. V., Bondareva A. V., Tkhakushinova N. Kh., Ulukhanova L. U. Effektivnost' etiotropnoy terapii bakterial'nykh ostrykh kishechnykh infektsij u detej na sovremennom etape. *Infektsionnye Bolezni*. 2011; 9 (4): 79–83. (in Russian)]
17. Кладова О.В. Применение препарата нифуроксазида в педиатрической практике. *Педиатрия*. 2012; 3: 78–79. [Kladova O.V. Primenenie preparata nifuroksazida v pediatricheskoj praktike. *Pediatriya*. 2012; 3: 78–79. (in Russian)]
18. Бехтерева М.К., Волохова О.А., Вахнина А.В. Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей. *Лечащий врач*. 2013; 8: 31–35. [Bekhtereva M.K., Volokhova O.A., Vakhnina A.V. Antibakterial'naya terapiya infektsionnykh diarei u detej. *Lechashchij Vrach*. 2013; 8: 31–35. (in Russian)]
19. Горелов А.В., Николаева С.В., Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А., Михайлова Е.В., Ситников И.Г., Тхакушинова Н.Х., Дондурей Е.В., Краснова Е.И. Эффективность применения нифуроксазида при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2018; 16 (2): 18–26. doi: 10.20953/1729-9225-2018-2-18-26. [Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Ploskireva A.A., Ruzhentsova T.A., Mikhailova E.V., Simikov I.G., Tkhakushinova N.Kh., Dondurey E.V., Krasnova E.I. Effektivnost' primeniya nifuroksazida pri ostrykh kishechnykh infektsiyakh bakterial'noj etiologii u detej. *Infektsionnye Bolezni*. 2018; 16 (2): 18–26. doi: 10.20953/1729-9225-2018-2-18-26. (in Russian)]
20. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А. Нифуроксазид в терапии острых кишечных инфекций у детей: результаты мета-анализа. *Инфекционные болезни*. 2020; 18 (2): 88–96. doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-88-96. [Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhlyayev P.V., Garbuzov A.A. Nifuroksazid v terapii ostrykh kishechnykh infektsij u detej: rezul'taty meta-analiza. *Infektsionnye Bolezni*. 2020; 18 (2): 88–96. doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-88-96. (in Russian)]
21. Горелов А. В., Милютина Л. Н., Усенко Д. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. М.: 2006; 49. [Gorelov A. V., Milyutina L. N., Usenko D. V. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrykh kishechnykh infektsij u detej. Moscow: 2006; 49. (in Russian)]
22. Ловердо Р.Г., Штокалов К.Г., Поплавская В.В., Новиков В.А. Стартовая антибактериальная терапия при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 13 (4): 10–14. [Loverdo R.G., Shtokalov K.G., Poplavskaya V.V., Novikov V.A. Startovaya antibakterial'naya terapiya pri ostrykh kishechnykh infektsiyakh u detej rannego vozrasta *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 13 (4): 10–14. (in Russian)]

- диатрии. 2009; 3: 59–65. [Loverdo R.G., Shtokalov K.G., Poplavskaya V.V., Novikov V.A. Startovaya antibakterial'naya terapiya pri ostrykh kishchnykh infektsiyakh u detej rannogo vozrasta Rossijskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2009; 3: 59–65. (in Russian)]
23. Новокшионов А. А., Мазанкова Л. Н., Учайкин В. Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей в зависимости от типа диареи. Лечение и профилактика. 2013; 4 (8): 62–73. [Novokshonov A. A., Mazankova L.N., Uchajkin V. F. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu OKI u detej v zavisimosti ot tipa diarei. Lechenie i Profilaktika. 2013; 4 (8): 62–73. (in Russian)]
  24. Плоскирева А. А., Горелов А. В. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей. Лечащий врач. 2016; 03: 18. <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436428>. доступ 25.8.21. [Ploskireva A. A., Gorelov A. V. Algoritm terapii ostrykh kishchnykh infektsij u detej. Lechashshchij Vrach. 2016; 03: 18. <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436428>. dostup 25.8.21. (in Russian)]
  25. Бехтерева М. К. Инфекционные диареи у детей: тактика диагностики и терапии. В кн.; Болезни кишечника у детей. Под общ. ред. С. В. Бельмера, А. Ю. Разумовского, А. И. Хавкина. Том 2. М.: ИД «Медпрактика», 2018; 372–383. [Bekhtereva M.K. Infektsionnye diarei u detej: takтика diagnostiki i terapii. V kn.; Bolezni kishchnika u detej: takтика diagnostiki i terapii. V kn.; Bolezni kishchnika u detej. Pod obshch. red. S.V.Bel'mera, A.Jyu.Razumovskogo, A.I.Khavkina. Tom 2. Moscow: ID «Medpraktika», 2018; 372–383. (in Russian)]
  26. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. N 714н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при диарее и гастроэнтерите предположительно инфекционной этиологии лёгкой степени тяжести» «Российской газете» от 10 июня 2013 г. N 123/1 (специальный выпуск) (опубликован от 15 февраля 2013 г.) <http://ivo.garant.ru/#/document/70321112/paragraph/1:0> [Приказ Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 9 noyabrya 2012 g. N 714n «Ob utverzhdenii standarta pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi detyam pri diaree i gastroenterite predpolozhitel'no infektsionnoj etiologii legkoj stepeni tyazhesti» «Rossijskoj gazete» ot 10 iyunya 2013 g. N 123/1 (spetsial'nyj vypusk) (opublikovan ot 15 fevralya 2013 g.) <http://ivo.garant.ru/#/document/70321112/paragraph/1:0>. (in Russian)]
  27. Connor B. A. Travelers' Diarrhea <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellow-book/2020/preparing-international-travelers/travelers-diarrhea>. доступ 4/8/21.
  28. <https://www.selleckchem.com/search.html?searchDTO.searchParam=Nifuroxazide&sp=Nifuroxazide> доступ 17.10.19 и 12.08.21
  29. Государственный реестр лекарственных средств 2021. <http://grls.rosminzdrav.ru> доступ 10.8.2021. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv 2021. <http://grls.rosminzdrav.ru> dostup 10.8.2021.
  30. Соколов А. В., Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К., Нечаева Е. Б., Милкина С. Е. Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2012; 1: 43–49. [Sokolov A.V., Belousov Yu.B., Zyryanov S.K., Nechaeva E.B., Milkina S.E. Puti obespecheniya kachestva i bezopasnosti genericheskikh lekarstvennykh preparatov. Farmakokinetika i Farmakodinamika. 2012; 1: 43–49. (in Russian)]
  31. Кочеровец В. И., Буянтян Н. Д., Олефир Ю. В., Аляутдин Р. Н., Романов Б. К., Прокофьев А. Б. Критерии взаимозаменяемости медицинских препаратов левофлоксацина в Российской Федерации. Химико-фармацевтический журнал. 2016; 50 (10): 41–46. [Kocherovets V.I., Buniatyay N.D., Olefir Yu. V., Alyautdin R. N., Romanov B. K., Prokofev A. B. Kriterii vzaimozamenyaemosti meditsinskikh preparatov levofloksatsina v Rossijskoj Federatsii. Khimiko-Farmatsevticheskij Zhurnal. 2016; 50 (10): 41–46. (in Russian)]
  32. Романов Б. К., Буянтян Н. Д., Олефир Ю. В. и др. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015; 2: 3–8. [Romanov B. K., Buniatyay N. D., Olefir Yu. V. i dr. Rekomendatsii po poriyadku opredeleniya vzaimozamenyaemosti lekarstvennykh preparatov. Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy Sredstv Meditsinskogo Primeneniya. 2015; 2: 3–8. (in Russian)]
  33. Романов Б. К., Сакаева И. В., Буянтян Н. Д. и др. Алгоритм оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Российский медицинский журнал. 2015; 5: 43–46. [Romanov B. K., Sakaeva I. V., Buniatyay N. D. i dr. Algoritm otsenki vzaimozamenyaemosti lekarstvennykh preparatov. Rossijskij Meditsinskij Zhurnal. 2015; 5: 43–46. (in Russian)]
  34. Государственный реестр лекарственных средств. Т. II. Типовые клинико-фармакологические статьи. Официальное издание по состоянию на 1 апреля 2008 г. М.: 2008; 1208. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. T. II. Tipovye kliniko-farmakologicheskie stat'i. Ofitsial'noe izdanie po sostoyaniyu na 1 aprelya 2008 g.) Moscow: 2008; 1208. (in Russian)]
  35. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%9d%d0%b8%d1%84%d1%83%d1%80%d0%be%d0%ba%d1%81%d0%b0%d0%b7%d0%b8%d0%b4&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> доступ 11.08.21.
  36. Кочеровец В. И. Актуальные вопросы теории и практики применения топических препаратов метронидазола в дерматологии. Антибиотики и химиотер. 2019; 64 (7–8): 38–43. [Kocherovets V.I. Aktual'nye voprosy teorii i praktiki primeneniya topicheskikh preparatov metronidazola v dermatologii. Antibiotiki i Khimioter. 2019; 64 (7–8): 38–43. (in Russian)]

## Информация об авторах

*Кочеровец Владимир Иванович* — д. м. н., профессор; профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии ИПО ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

*Марданлы Сейфаддин Гашимович* — д. м. н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, профессор кафедры эпидемиологии ДПО ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова; профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГТГУ; Москва; Директор по науке, президент компании ЗАО «ЭКОлаб», Электрогорск, Российская Федерация

## About the authors

*Vladimir I. Kocherovets* — D. Sc. in medicine, Professor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

*Seyfaddin G. Mardarly* — D. Sc. in medicine, Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation