

ISSN 1561-8323 (print)

УДК 541.6:615:33: 541.49:541.183/183.7

Поступило в редакцию 13.03.2017

Received 13.03.2017

Т. А. Савицкая¹, Е. А. Шахно¹, Е. С. Фираго¹, Д. Д. Гриншпан², академик О. А. Ивашкевич¹¹*Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь*²*Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь*

ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ С СУЛЬФАТОМ АЦЕТАТОМ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

В настоящее время актуальна направленная модификация антибиотиков с целью создания кислоторезистентных лекарственных форм, пригодных для перорального применения. В настоящей работе были синтезированы полимерные комплексы цефалоспориновых антибиотиков третьего поколения цефтриаксона и цефотаксима с водорастворимым производным целлюлозы – сульфатом ацетатом в форме натриевой соли. Полученные комплексы охарактеризованы методами УФ- и ИК-спектроскопии. Путем иммобилизации комплекса на активированном угле получены кислотоустойчивые таблетированные лекарственные формы для перорального применения, которые могут быть предложены для проведения доклинических и клинических испытаний.

Ключевые слова: антибиотик, цефалоспорин, сульфатированный полисахарид, полимерный комплекс, таблетка, инъекция

**Tatsiana A. Savitskaya¹, Katsiaryna A. Shakhno¹, Alena S. Firaha¹, Dzmitry D. Grinshpan²,
Academician Oleg A. Ivashkevich¹**¹*Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus*²*Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus*

CELLULOSE SULFATE ACETATE POLYMER COMPLEXES OF CEPHALOSPORINS

The state-of-the-art in antibiotics modification is the development of acid resistant dosage forms for per oral treatment. This article is about the synthesis of complexes of ceftriaxone and cefotaxime, 3rd generation antibiotics of cephalosporines family, with new water-soluble cellulose derivative – acetate sulfate sodium salt. The composition of complexes was established by UV- and FTIR-spectroscopy. Stable in acid media tablet dosage form of antibiotics was prepared by the immobilization of complexes on activated carbon. Release of the major quantity of antibiotics was proved by HPLC method to be in alkaline media modeling the intestine.

Keywords: antibiotic, cephalosporin, sulfated polysaccharide, polymer complex, tablet, injection

Введение. Актуальность поиска путей повышения эффективности антибиотикотерапии обусловлена прогрессирующим ростом количества антибиотикорезистентных форм штаммов бактерий и расширением в связи с этим спектра побочных (в том числе токсических) эффектов, а также нестабильностью многих антибиотиков (АБ) в кислой среде. Такие антибиотики не принимают перорально, а вводят в организм внутривенно, внутримышечно (что крайне неудобно для пациента) или покрывают кислотоустойчивой оболочкой, которая обеспечивает высвобождение действующего вещества непосредственно в кишечнике. К сожалению, до сих пор не разработан новый подход к дизайну лекарственных форм кислотонеустойчивых антибиотиков, которые будут обеспечивать биодоступность при пероральном применении и сохранять высокую фармакологическую активность. В качестве основного метода модификации антибиотиков сегодня предлагается комплексообразование с полимерами, способное предотвратить их кислотный гидролиз и сохранить степень проникновения антибиотика в бактериальную клетку.

Выбранные нами в качестве объекта исследования цефалоспориновые антибиотики третьего поколения широкого спектра действия цефтриаксон (ЦЕФТР) и цефотаксим (ЦЕФОТ) применяются в антибактериальной терапии взрослых и детей только в парентеральной форме. Для создания пригодных к пероральному применению таблетированных форм предложены многокомпонентные композиции цефалоспоринов с каррагинаном, катионами металлов, аминокислотами и усилителями всасывания (липиды, олеиновые кислоты и др.) [1; 2]. Новые лекарственные формы

в виде комплексов ЦЕФТР с пектином [3], ЦЕФОТ с хитозаном [4] рекомендованы для применения в виде пленочных антибактериальных покрытий пролонгированного действия при лечении хирургических, ожоговых и вялотекущих ран различной этиологии. Комплексы ЦЕФТР и ЦЕФОТ с глицирризиновой кислотой и арабиногалактаном в виде наноаэрозолей предложены для интенсивной терапии заболеваний верхних дыхательных путей [5], конъюгаты ЦЕФТР с наночастицами золота для антибактериальной терапии против *Escherichia coli* [6]. К сожалению, все эти формы обладают значительно меньшей лекарственной активностью, чем инъекционные.

Цель работы – изучение физико-химических свойств комплексов ЦЕФТР и ЦЕФОТ с новым водорастворимым производным целлюлозы – сульфатом ацетатом в форме натриевой соли (Na-САЦ) и создание таблетированной лекарственной формы для перорального применения.

Материалы и методы исследования. В качестве ЦЕФТР и ЦЕФОТ использовали инъекционные формы их натриевых солей производства Борисовского завода медпрепаратов (Республика Беларусь) с содержанием действующего вещества в пересчете на антибиотик 99,8 и 99,9 мас. % соответственно. Сложный смешанный эфир целлюлозы (поли-(1 β →4)-(2-O-ацетил-6-сульфо-D-глюкопираноза) – Na-САЦ – был синтезирован в лаборатории растворов целлюлозы и продуктов их переработки НИИ ФХП БГУ [7] со следующими характеристиками: средневязкостная молекулярная масса $3,6 \cdot 10^4$ Да; рН 1 %-ного водного раствора 6,7; процентное содержание сульфатных и ацетатных групп 32,0 и 14,4 мас. % соответственно. В качестве составного повторяющегося звена полимера рассматривали целлобиозное звено. Молярная масса моль-звена составляла 287 г/моль.

Комплексы антибиотик–полимер получали путем смешения водных растворов исходных компонентов в молярных отношениях от 1 : 10 до 10 : 1. Для определения количественного состава комплексов использовали метод, основанный на установлении отношения изомолярных концентраций компонентов, соответствующего максимальному выходу образующегося комплексного соединения [8], который оценивали по величине оптической плотности при длине волны 250 нм. УФ-спектры записывали на спектрофотометре Metertech UV/VIS SP8001 (Тайвань) в интервале длин волн 200–700 нм в кварцевых кюветах толщиной 1 см и ИК-спектры на ИК-фурье-спектрофотометре Nicolet iS10 (США) при 46-кратном сканировании.

Характеристическую вязкость растворов определяли с помощью вискозиметра Уббелодде в водном растворе 0,2 М NaCl, который использовали для подавления эффекта полиэлектролитного набухания полимера.

Поверхностное натяжение водных растворов комплексов и индивидуальных компонентов определяли полустатическим методом отрыва кольца (метод Дю Нуи) на приборе «Процессор-тензиометр К100 МК2» фирмы «Krus» (Германия) со стандартным платиновым кольцом в автоматическом режиме с точностью $\pm 0,3$ мН/м. Обработку полученных результатов осуществляли с помощью программного обеспечения LabDes.

Для иммобилизации комплексов антибиотиков с Na-САЦ использовали активированные угли марок ОУ-А (РФ), АУТ-МИ (РБ) и Silicarbon (Германия). Иммобилизацию осуществляли путем смешения водных растворов компонентов с порошковым углем и получения влажной пасты, которую в дальнейшем гранулировали или таблетировали тритурационным методом на лабораторной установке с последующей сушкой при 298 К. Адсорбцию антибиотиков и их комплексов на углях изучали в статических условиях [9] из водных растворов с концентрациями в пересчете на антибиотик от 0,16 до 3,2 г/дм³. Остаточную концентрацию антибиотиков в растворе определяли спектрофотометрически при $\lambda = 240$ нм для ЦЕФТР и $\lambda = 230$ нм для ЦЕФОТ.

Релиз антибиотиков из полученных лекарственных форм в модельные биологические среды оценивали методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence с диодно-матричным детектором SPD-M20A (Япония). В качестве модели среды кишечника использовали фосфатный буфер (рН 7,5), желудка – 0,1М HCl (рН 1,0).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что продукты взаимодействия антибиотиков цефалоспоринов с Na-САЦ являются водорастворимыми при всех исследованных молярных отношениях, несмотря на более высокую степень их гидрофобности по сравнению с Na-САЦ. На гидрофобность комплексов указывает появление у них поверхностно-активных свойств по сравнению с поверхностно-инактивным Na-САЦ и индифферентными цефалоспоридами. Соответ-

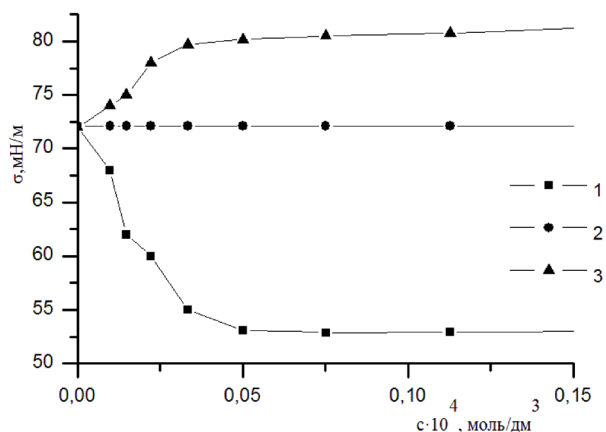


Рис. 1. Изотермы поверхностного натяжения растворов комплексов Na-САЦ с ЦЕФТР и индивидуальных компонентов в дистиллированной воде при 298 К: 1 – комплекс Na-САЦ-ЦЕФТР; 2 – ЦЕФТР; 3 – Na-САЦ

Fig. 1. Isotherms of the surface tension of the solutions of the complexes of Na-CAS and CEFTR and individual components in distilled water at 298 K: 1 – Na-CAS-CEFTR complex; 2 – CEFTR; 3 – Na-CAS

ной оптической плотности растворов комплексов от рассчитанной аддитивной величины) от соотношения компонентов был определен молярный состав комплексов, который соответствовал отношению Na-САЦ : антибиотик = 2 : 1.

Установленный состав комплексов подтвержден также данными зависимости характеристической вязкости растворов от молярного отношения Na-САЦ : антибиотик. Начиная с молярного отношения Na-САЦ : антибиотик, соответствующего составу комплекса 2 : 1, кривая выходит на плато и с увеличением количества добавленного антибиотика вязкость не изменяется, т. е. добавление антибиотика не меняет состав полученного комплекса (рис. 3).

Участие сульфатных групп Na-САЦ в образовании комплекса подтверждается смещением полосы 1223 см^{-1} до 1228 см^{-1} в спектре комплекса с ЦЕФТР и до 1241 см^{-1} в спектре комплекса с ЦЕФОТ. Такой батохромный сдвиг полосы $\nu_{\text{as}}(-\text{OSO}_3^-)$, соответствующей валентным колебаниям сульфатной группы, обусловлен заменой катиона натрия на катион с меньшей поляризующей способностью, в данном случае катион антибиотика. Интенсивная полоса при 1044 см^{-1} , характерная для $-\text{NH}_2$ -группы антибиотика, сдвигается до 1038 см^{-1} в растворе комплекса Na-САЦ–ЦЕФОТ. Смещение при этом полосы карбоксильной группы антибиотика от 1781 до 1723 см^{-1} указывает на ее участие в водородных связях, образующихся при комплексообразовании. На формирование системы новых водородных связей указывает и смещение полос для индивидуальных компонентов 3466 см^{-1} (Na-САЦ), 3249 см^{-1} (ЦЕФТР) и 3254 см^{-1} (ЦЕФОТ).

Для оценки степени связывания антибиотиков и их комплексов с Na-САЦ активированными углями с различными исходными структурными параметрами были построены изотермы адсорбции при 298 К. В таблице приведены характеристики углей и значения предельной гиббсовской адсорбции для антибиотиков и их комплексов с Na-САЦ.

ствующие изотермы поверхностного натяжения для растворов комплексов Na-САЦ с ЦЕФТР и индивидуальных компонентов представлены на рис. 1.

Для определения состава комплексов оказалось возможным применить метод изомольярных серий. Одним из условий его применения является отсутствие поглощения полимера в области длин волн, в которой поглощает антибиотик. Для УФ-спектров антибиотиков ЦЕФТР и ЦЕФОТ при pH 6,0 характерно наличие полос поглощения при 240 нм (ЦЕФТР) и 230 нм (ЦЕФОТ), принадлежащих тиазолильной группировке, и полос поглощения при 280 нм (ЦЕФТР) и 260 нм (ЦЕФОТ), вызванного присутствием в молекулах фрагмента 7-аминодезацетоксицефалоспоровановой кислоты. В этих областях спектров Na-САЦ не поглощает (рис. 2).

По положению максимума на зависимости ΔD (отклонения экспериментально определенной

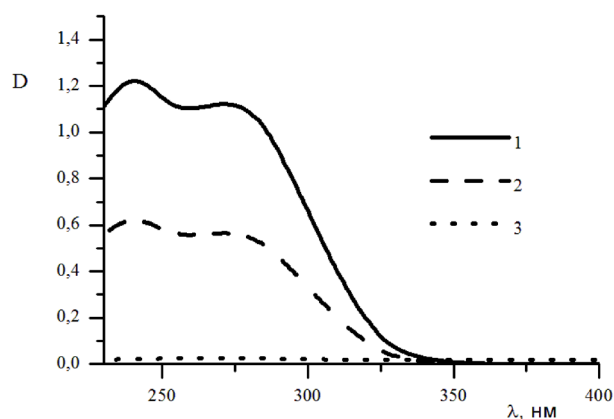


Рис. 2. УФ-спектры водных растворов комплекса Na-САЦ и ЦЕФТР (кривая 1), ЦЕФТР (кривая 2) и Na-САЦ (кривая 3)
Fig. 2. UV spectra of the water solutions of the Na-CAS and CEFTR complex (curve 1), CEFTR (curve 2) and Na-CAS (curve 3)

Как следует из данных таблицы, комплексы почти во всех случаях адсорбируются на углях лучше, чем антибиотики. При этом адсорбционная способность ОУ-А выше, чем углей Silicarbon и АУТ-МИ. Это может быть связано с наличием большего количества мезо- и макропор у ОУ-А. Так как размеры комплексов (Na-САЦ/ЦЕФТР – 2,2 нм, Na-САЦ/ЦЕФОТ – 2,4 нм) значительно превосходят размеры микропор (1,6 нм), то их сорбция возможна только в мезопорах.

При оценке десорбции ЦЕФТР из лекарственной формы методом ВЭЖХ в среды, моделирующие желудок и кишечник, был проведен эксперимент по последовательному пребыванию таблетки в среде 0,1М HCl с pH 1 (желудок) и буфере с pH 7,5 (кишечник) в течение 60 мин в каждой. В результате в кислой среде выделилось 22 мас. % антибиотика. При этом произошли его химические изменения, на что указывает появление новых пиков на хроматограмме по сравнению с исходной субстанцией. После переноса остатков таблетки из кислой среды в буфер с pH 7,5, оставшийся антибиотик перешел с угля в жидкую фазу в количестве 70 %, а его хроматограмма была идентична хроматограмме исходной субстанции (рис. 4). Этот факт указывает на то, что комплексообразование и иммобилизация на угле позволяют доставить основную часть антибиотика в тонкий кишечник в неизменном виде.

Структурно-адсорбционные характеристики углей различного происхождения по отношению к антибиотикам и их комплексам с Na-САЦ

Structural adsorption characteristics of different-origin coals in relation to antibiotics and their Na-CAC complexes

Уголь Coal	Объем пор, см ³ /г Pore volume, cm ³ /g			Γ_{∞} ЦЕФТР/Na-САЦ + ЦЕФТР, мг/г	Γ_{∞} ЦЕФОТ/Na-САЦ + ЦЕФОТ, мг/г
	$V_{\text{микро}}$	$V_{\text{мезо, макро}}$	$V_{\text{общ}}$		
ОУ-А	0,24	0,31	0,55	190/210	180/240
Silicarbon	0,22	0,25	0,47	90/110	100/110
АУТ-МИ	0,38	0,18	0,56	70/80	90/70

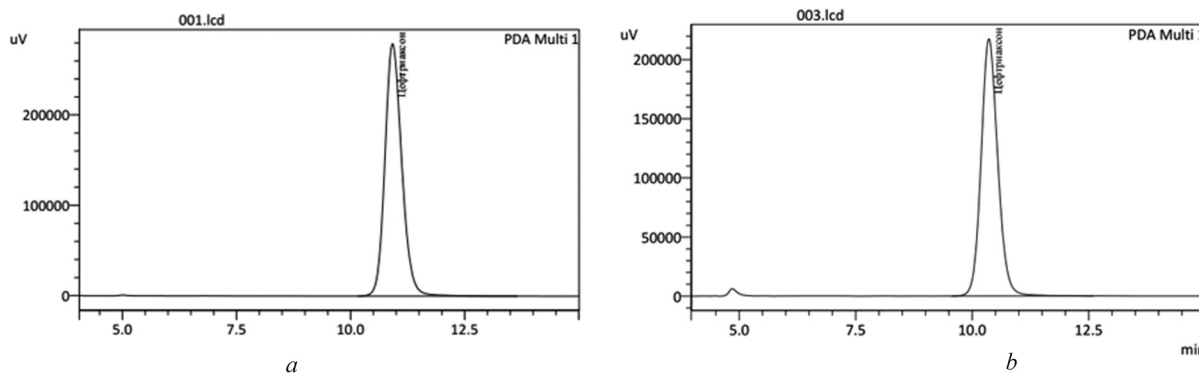


Рис. 4. Хроматограммы фильтрата суспензии таблеток ОУ-А-Na-САЦ – ЦЕФТР (b) и инъекционной субстанции ЦЕФТР (a) в среде буфера с pH 7,5

Fig. 4. Chromatograms of the suspension filtrate of tablets of OY-A-Na-CAS – CEFTR (b) and the injection substance CEFTR (a) in the buffer medium with pH 7.5

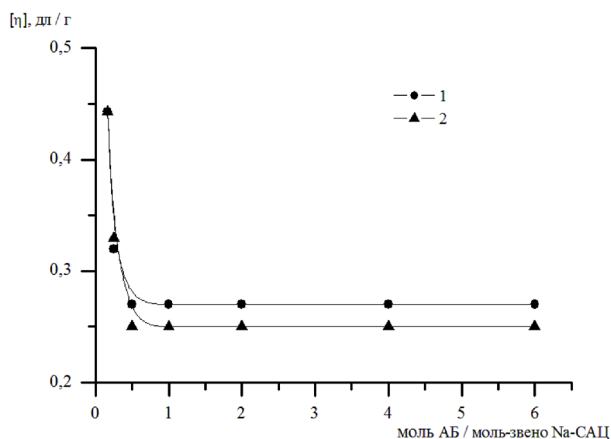


Рис. 3. Зависимость характеристической вязкости растворов комплексов от количества антибиотика (1 – ЦЕФТР; 2 – ЦЕФОТ) в расчете на моль-звено Na-САЦ в 0,2 М NaCl при 298 К

Fig. 3. Dependence of the characteristic viscosity of the complex solutions on the antibiotic amount (1 – CEFTR; 2 – CEFOT) in terms of mole-link of Na-CAS in 0.2 M of NaCl at 298 K

О высокой степени сохранения антибактериальной активности таблетированной лекарственной формы ЦЕФТР свидетельствуют и проведенные *in vitro* испытания на соответствие требованиям инструкции № 226-1200, утвержденной МЗ РБ 12.12.2008, «Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» методом серийных разведений в бульоне. Тестирование проводилось в щелочной среде, имитирующей среду кишечника. Было установлено, что новая комбинированная лекарственная форма на основе ЦЕФТР, Na-САЦ и АУ активна в отношении музейных культур *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *S. aureus*, являющихся возбудителями основных бактериальных инфекций. Таблетированная лекарственная форма (1 таблетка) массой 0,22 г, в которой содержится 0,075 г ЦЕФТР, действует эквивалентно инъекционной форме, в которой содержится существенно больше антибиотика (0,1 г).

Заключение. Антибиотики цефалоспоринового ряда третьего поколения ЦЕФТР и ЦЕФОТ взаимодействуют в водной среде с Na-САЦ с образованием полностью растворимых комплексов состава Na-САЦ : АБ = 2 : 1. Имобилизация этих комплексов на активированных углях позволила получить пероральную форму антибиотиков, которую можно рекомендовать для проведения доклинических и клинических испытаний. Результаты исследования методом ВЭЖХ показали, что полученная таблетированная форма ЦЕФТР и ЦЕФОТ может сохранять не менее 75 % активности антибиотика при прохождении желудка и основное всасывание будет происходить в тонком кишечнике в щелочной среде. Замена парентеральной формы на пероральную позволит сделать терапию более комфортной и существенно уменьшить количество случаев анафилактического шока, которые возможны при инъекционном введении антибиотиков, вследствие уменьшения генерализованного эффекта при пероральном приеме.

Список использованных источников

1. Pharmacokinetics of a new, orally available ceftriaxone formulation in physical complexation with a cationic analogue of bile acid in rats / L. Seulki [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol 50, N 5. – P. 1869–1871. doi.org/10.1128/aac.50.5.1869-1871.2006
2. Anaconda, J. R. Synthesis and antibacterial activity of ceftriaxone metal complexes / J. R. Anaconda, A. Rodriguez // *Transition Met. Chem.* – 2005. – Vol. 30, N 7. – P. 897–901. doi: 10.1007/s11243-005-6219-0
3. Badykova, L. A. Polymer composite films based on citrus pectin for controlled delivery of ceftriaxone / L. A. Badykova, A. A. Fatykhov, R. K. Mudarisova // *Russ. J. of Gen. Chem.* – 2014. – Vol. 84, N 10. – P. 2004–2008. doi: 10.1134/S1070363214100247
4. Исследование взаимодействия хитозана с цефотаксимом / Р. Х. Мударисова [и др.] // *Журн. прикл. химии.* – 2006. – Т. 79, № 7. – С. 1220–1222.
5. Наноаэрозоли в интенсивной терапии. Современные подходы к поиску эффективных средств адресной доставки лекарственных препаратов у критических пациентов / Н. П. Анисимов [и др.] // *Медицина и образование в Сибири.* – 2012. – № 6. – С. 40–41.
6. Abdulghani, A. J. Synthesis and antibacterial activity of ceftriaxone metal complexes / A. J. Abdulghani, S. K. Mohuee // *Iraqi J. of Sci.* – 2015. – Vol. 56, N 3. – P. 2425–2438.
7. Cellulose Acetate Sulfate as a Lyotropic Liquid Crystalline Polyelectrolyte: Synthesis, Properties, and Application / D. D. Grinshpan [et al.] // *Int. J. of Polym. Sci.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–17. doi: 10.1155/2010/831658
8. Костромина, Л. А. Химия координационных соединений / Л. А. Костромина, В. Н. Скумок, Н. А. Скорик. – М.: Высш. шк., 1990. – 432 с.
9. Воюцкий, С. С. Курс коллоидной химии / С. С. Воюцкий. – М: Химия, 1975. – 512 с.

References

1. Lee S., Kim S. K., Lee D. Y., Chae S. Y., Byun Y. Pharmacokinetics of a new, orally available ceftriaxone formulation in physical complexation with a cationic analogue of bile acid in rats. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2006, vol. 50, no. 5, pp. 1869–1871. doi.org/10.1128/aac.50.5.1869-1871.2006
2. Anaconda J. R., Rodriguez A. Synthesis and antibacterial activity of ceftriaxone metal complexes. *Transition Metal Chemistry*, 2005, vol. 30, no. 7, pp. 897–901. doi: 10.1007/s11243-005-6219-0
3. Badykova L. A., Fatykhov A. A., Mudarisova R. K. Polymer composite films based on citrus pectin for controlled delivery of ceftriaxone. *Russian Journal of General Chemistry*, 2014, vol. 84, no. 10, pp. 2004–2008. doi.org/10.1134/s1070363214100247
4. Mudarisova R. H., Kulish E. I., Zinatullin P. M., Tamindarova N. E., Kolesov S. V., Hunafin S. N., Monakov Yu. G. Interaction of chitosan with Cefotaxime. *Journal of Applied Chemistry*, 2006, vol. 79, no. 7, pp. 1210–1212. doi.org/10.1134/s1070427206070354

5. Anisimov M. P., Vereschagin E. I., Vasilev S. V., Dushkin A. V., Polyakov N. E. Nanoaerosols in intensive therapy. Modern approaches to effective means of address delivery of medicines to critical patients. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* [Medicine and Education in Siberia], 2012, no. 6, pp. 40–50 (in Russian).

6. Abdulghani A. J., Mohuee S. K., Rodriguez A. Synthesis of gold nanoparticles using ceftriaxone sodium as a reducing and stabilizing agent. *Iraqi Journal of Science*, 2015, vol. 56, no. 3, pp. 2425–2438.

7. Grinshpan D. D., Savitskaya T. A., Tsygankova N. G., Makarevich S. E., Tretsiakova S. M., Nevar T. N. Cellulose Acetate Sulfate as a Lyotropic Liquid Crystalline Polyelectrolyte: Synthesis, Properties, and Application. *International Journal of Polymer Science*, 2010, vol. 2010, pp. 1–17. doi: 10.1155/2010/831658

8. Kostromina L. A., Skumok V. N., Skorik N. A. *Chemistry of coordinadination compounds*. Moscow, Vysshaya shkola Publ., 1990. 432 p.

9. Voyutskiy S. S. *Colloidal chemistry*. Moscow, Himiya Publ., 1975. 512 p.

Информация об авторах

Савицкая Татьяна Александровна – канд. хим. наук, доцент, профессор кафедры. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: savitskaya@bsu.by.

Шахно Екатерина Александровна – аспирант. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: millona@mail.ru.

Фираго Елена Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: e.s.firago@gmail.com.

Гриншпан Дмитрий Давидович – д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией. Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: grinshpan@bsu.by.

Ивашкевич Олег Анатольевич – академик, д-р хим. наук, профессор, первый проректор. Белорусский государственный университет (ул. Бобруйская, 5, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ivashkevicho@bsu.by.

Для цитирования

Полимерные комплексы цефалоспориновых антибиотиков с сульфатом ацетатом целлюлозы / Т. А. Савицкая [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2017. – Т. 61, № 3. – С. 58–63.

Information about the authors

Savitskaya Tatsiana Aleksandrovna – Ph. D. (Chemistry), Assistant professor, Professor of the Department. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: savitskaya@bsu.by.

Shakhno Katsiaryna Aleksandrovna – Postgraduate student. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: millona@mail.ru.

Firaha Alena Sergeevna – Junior researcher. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: e.s.firago@gmail.com.

Hrynshpan Dzmitry Davidovich – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: grinshpan@bsu.by.

Ivashkevich Oleg Anatol'evich – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, First Vice-rector. Belarusian State University (5, Bobruiskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ivashkevicho@bsu.by.

For citation

Savitskaya T. A., Shakhno K. A., Firaha A. S., Grinshpan D. D., Ivashkevich O. A. Cellulose sulfate acetate polymer complexes of cephalosporins. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi* [Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus], 2017, vol. 61, no. 3, pp. 58–63 (in Russian).