

МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЦЕФОТАКСИМА С БИОПОЛИМЕРОМ АЛЬГИНАТОМ НАТРИЯ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© Г. М. Миргалеев, С. В. Шилова*, В. П. Барабанов

Казанский национальный исследовательский технологический университет,
420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68

* E-mail: s_shilova74@mail.ru

Поступила в Редакцию 4 апреля 2023 г.
После доработки 23 октября 2023 г.
Принята к публикации 30 октября 2023 г.

Методами кондуктометрии, УФ- и ИК-спектроскопии изучено комплексообразование цефотаксима с анионным полисахаридом альгинатом натрия в водных средах с различным значением pH. Найдены составы комплексов и константы их устойчивости. Установлено, что при pH 2.0 состав комплекса цефотаксима с альгинатом соответствует молярному соотношению [цефотаксим]:[альгинат] = 4.0:1.0, при pH 5.6 — 2.3:1.0, и при pH 7.2 — 1.0:1.0. Наибольшей устойчивостью обладает комплекс цефотаксим–альгинат в сильнокислых средах.

Ключевые слова: *цефотаксим; альгинат натрия; комплексообразование; УФ-спектроскопия; ИК-спектроскопия; кондуктометрия*

DOI: 10.31857/S0044461823040047; EDN: OEGETA

Цефотаксим является полусинтетическим бета-лактамным антибиотиком, который по клинико-фармакологической классификации относится к цефалоспорином III поколения. Антимикробная активность цефалоспориновых антибиотиков обусловлена наличием в структуре их молекул дигидротиазолидинового кольца, соединенного с бета-лактамным кольцом.* Цефотаксим широко применяется в терапии большинства инфекционных заболеваний и занимает ведущее место в современной антибактериальной терапии в условиях стационара [1]. Применяемый парентеральный путь приема цефотаксима, несмотря на очевидные преимущества, имеет и ряд недостатков: необходимость наличия квалифицированного медицинского персонала для ведения

больного, требование к стерильности лекарственной формы, возможность анафилактического шока из-за быстрого нарастания концентрации антибиотика в плазме крови, болезненность инъекций и риск осложнений [2]. Попытки перейти от инъекционной к таблетированной или иной непарентеральной лекарственной форме приводили к потере лекарственной активности цефалоспоринов, так как, несмотря на хорошую растворимость в воде, при пероральном приеме наблюдалось ухудшение его фармакокинетических параметров из-за нестабильности в кислой среде желудка [3] и плохой проницаемости через мембрану слизистой оболочки кишечника [4]. Причиной снижения биодоступности цефотаксима является его присутствие в физиологических условиях желудочно-кишечного тракта в ионизированной форме [5].

В качестве пути повышения биодоступности антибиотиков, предназначенных для перорального при-

* Государственный реестр лекарственных средств.
<http://grls.rosminzdrav.ru>

ема, широкое применение получила их модификация полимерными соединениями, которые являются либо комплексообразователем (для уменьшения степени ионизации) [6], либо полимерным материалом капсулы (для защиты от воздействия HCl и пищеварительных ферментов) [7, 8]. Однако до сих пор непарентеральная лекарственная форма цефотаксима не разработана.

Полимерами, которые могут использоваться для получения нано- и микрокапсул, а также образовывать комплексы с цефотаксимом, являются производные альгиновой кислоты. Альгинаты, получаемые из бурых морских водорослей, являются биоразлагаемыми, нетоксичными полимерами с высокой биологической безопасностью. Наличие в структуре макромолекул альгината реакционно-активных карбоксильных групп определяет его полиэлектролитные свойства и способность к комплексообразованию с различными органическими и неорганическими соединениями в водных растворах с различным pH. Альгинаты обладают хорошими гелеобразующими свойствами в присутствии двухзарядных катионов (например, ионов кальция) и способностью встраивать кислотолабильные лекарственные средства в полимерную матрицу, образующуюся после сшивания [9–11].

Ранее нами были получены гелевые микросферы на основе альгината кальция для иммобилизации цефотаксима и показано, что на кинетику высвобождения лекарственного средства из микросфер в физиологический раствор оказывает влияние взаимодействие антибиотика с полимерной матрицей [12]. Поэтому неотъемлемой частью разработки новых лекарственных форм цефотаксима является проведение исследований комплексообразования между компонентами системы в растворах, так как именно механизм межмолекулярного взаимодействия лекарственного средства с полимерным модификатором определяет эффективность его инкапсулирования и фармакокинетические профили высвобождения в различных средах.

Цель работы — изучение межмолекулярного взаимодействия цефотаксима с альгинатом натрия в водных средах, имитирующих биологические жидкости в организме человека при пероральной доставке.

Экспериментальная часть

В работе применяли образец альгината натрия с молекулярной массой $M = 1.08 \cdot 10^5$ (Molecularmeal). Лекарственное средство цефотаксим использовали в виде натриевой соли ($[6R-[6\alpha,7\beta(Z)]]-3-[(\text{ацетилокси})-$

метил]-7-[[2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]-окт-2-ен-2-карбоновой кислоты). Цефотаксим применяли без дополнительной очистки в виде лекарственного препарата Лифоран (АО «Фармасинтез») в форме порошка для приготовления раствора для инъекций. При приготовлении растворов использовали бидистиллированную воду, которую получали на установке Бидистиллятор стеклянный БС (ПАО «Химлаборприбор»). Чистоту воды контролировали по величине удельной электропроводности, которая составляла $1.0\text{--}3.0 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$.

Комплексы цефотаксима с альгинатом получали смешением растворов исходных компонентов концентрацией 10^{-3} М . Состав полученных смесей выражали в виде соотношения концентраций [цефотаксим]:[альгинат] (моль:моль) и изменяли его от 1:9 до 9:1. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (pH 5.6), водный раствор 0.1 М HCl (pH 2.0) и 0.2 М фосфатно-солевой буферный раствор (pH 7.2). Полученные смеси интенсивно перемешивали на магнитной мешалке 1 ч и выдерживали в течение 1 сут при комнатной температуре.

Спектрофотометрические измерения в УФ-области проводили на сканирующем двухлучевом спектрофотометре Lambda 35 (Perkin Elmer Instrumental) в кварцевых кюветах объемом 3 см^3 . Кювету сравнения заполняли дистиллированной водой. В предварительных исследованиях было установлено, что зависимость оптической плотности от концентрации цефотаксима описывается законом Бугера–Ламберта–Бера при длине волны 262 нм в интервале концентраций $10\text{--}50 \text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$. Молярный коэффициент экстинкции для цефотаксима в воде составил $1.44 \cdot 10^4 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$, в 0.1 М HCl — $2.28 \cdot 10^4$, в фосфатно-солевом буфере — $1.82 \cdot 10^4$.

Состав комплексов цефотаксим–альгинат определяли методом изомолярных серий Остромысленского–Жоба [13] и методом молярных отношений.* Для изучения комплексообразования методом изомолярных серий готовили растворы антибиотика и полимера с исходными концентрациями 10^{-4} М . Растворы обоих компонентов смешивали в соотношениях от 1:9 до 9:1, сохраняя при этом общий объем раствора 10 мл и общую концентрацию 10^{-4} М .

При исследовании комплексообразования методом молярных отношений также использовали растворы

* Ельчищева Ю. Б. Спектрофотометрические методы анализа: учебное пособие. Пермь: ПГНИУ, 2023. С. 106–119.

цефотаксима и альгината с исходными концентрациями 10^{-4} М. В 10 мерных колб наливали по 2 мл раствора альгината натрия и от 0.5 до 8 мл цефотаксима, затем доводили объем смеси водой до 10 мл. В соответствии с методом молярных отношений при постоянной концентрации альгината и переменной концентрации цефотаксима спектральные изменения для раствора лекарственного средства описывали уравнением

$$\frac{[Alg]}{A - A_0} = \frac{1}{\varepsilon - \varepsilon_0} + \frac{1}{(\varepsilon - \varepsilon_0)\beta_k[ЦФТ]}, \quad (1)$$

где A и A_0 — оптические плотности растворов в присутствии и в отсутствие альгината; $[Alg]$ — начальная концентрация раствора альгината натрия (М); $[ЦФТ]$ — концентрация цефотаксима (М); ε и ε_0 — молярные коэффициенты экстинкции комплекса и цефотаксима соответственно; β_k — константа устойчивости комплекса (M^{-1}).

Константу устойчивости комплекса β_k определяли способом Клотца* из зависимости $[Alg-Na]/(A-A_0)$ от $1/[ЦФТ]$ по тангенсу угла наклона.

Удельную электропроводность воды и смешанных водных растворов альгината натрия с лекарственным средством измеряли с помощью кондуктометра SevenCompact S230 (Mettler Toledo). ζ -Потенциал и размер частиц комплексов определяли методом динамического рассеяния света на анализаторе размера частиц серии Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments Ltd), оснащенный гелий-неоновым лазером (633 нм, 4 мВт). Определение ζ -потенциала проводили методом электрофоретического рассеяния света с применением технологии МЗ-PALS (использование быстро и медленно переменного электрического поля наряду с фазовым и частотным анализом рассеянного света).

ИК-спектры исходных образцов альгината, цефотаксима и продуктов их взаимодействия получали на Фурье-спектрометре ALPHA-T S/N 102706 (Bruker) в спектральном диапазоне $4000-375$ cm^{-1} с разрешением 4 cm^{-1} . Образцы измельчали до тонких порошков, тщательно перемешивали с KBr и спрессовывали в тонкую пластину. Отнесение характеристических полос проводили по справочным материалам.**

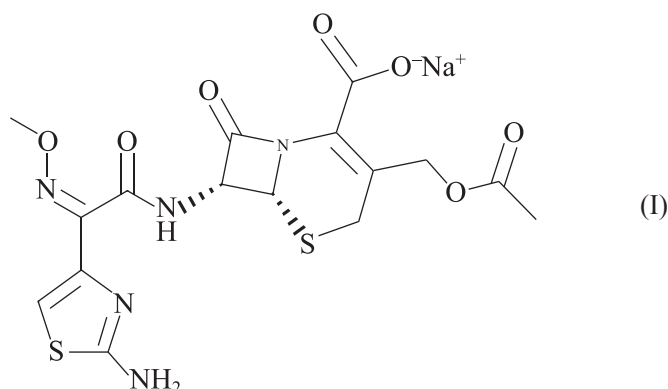
* Ельчищева Ю. Б. Спектрофотометрические методы анализа: учебное пособие. Пермь: ПГНИУ, 2023. С. 106–119.

** Тарасевич Б. Н. ИК-спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. М.: МГУ, 2012. С. 14–27.

Обсуждение результатов

Цефотаксим по химической природе относится к соединениям амфотерного типа с карбоксильными и аминотиазольными группами, кислотно-основные взаимодействия которых зависят от pH раствора (I).

Структурная формула цефотаксима



Натриевая соль цефотаксима хорошо растворима в воде и диссоциирует с образованием аниона. При переходе из нейтральной среды в кислую наблюдается последовательное протонирование аминотиазольной и карбоксильной групп с образованием биполярного иона и катиона [14]. Появление разных ионных форм цефотаксима в водном растворе при изменении кислотности среды отражается в его спектральных характеристиках (рис. 1). При pH 2.0 (рис. 1, кривая 1) в спектре цефотаксима обнаруживается один пик при 262 нм, что соответствует поглощению протонированного слабоосновного атома азота тиазольного

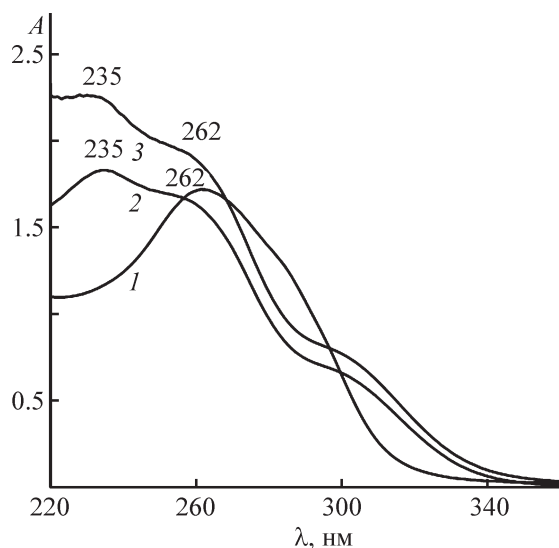


Рис. 1. Спектры поглощения растворов цефотаксима ($c = 50$ $\mu g \cdot ml^{-1}$) при pH 2.0 (1), 5.6 (2) и 7.2 (3).

цикла. Это отвечает существованию цефотаксима в сильнокислой среде в виде катиона. В слабокислой среде (рН 5.6, рис. 1, кривая 2) в спектре появляются два плеча при длинах волн 235 и 262 нм, отражающие поглощение двух групп антибиотика — карбоксильной и аминотиазольной. Это подтверждает, что при данном значении рН цефотаксим находится в растворе в виде цвиттер-иона. При повышении рН до 7.2 (рис. 1, кривая 3) отмечается уширение максимумов поглощения при длинах волн 235 и 262 нм с уменьшением их интенсивности, что связано с присутствием цефотаксима в растворе преимущественно в анионной форме.

В водных средах возникает возможность ионного взаимодействия протонированной аминотиазольной группы цефотаксима с карбоксильными группами альгината. Согласно результатам исследования комплексообразования цефотаксима с солевыми формами сульфата ацетата целлюлозы [15], карбоксильные группы антибиотика во взаимодействии с полимером не участвуют. Рис. 2 демонстрирует влияние комплексообразования цефотаксима с альгинатом на вид электронного спектра раствора антибиотика при рН 5.6. При добавлении в раствор цефотаксима полимера, который сам в данной области не поглощает (рис. 2, кривая 1), в УФ-спектрах лекарственного средства сохраняются характерные для него полосы поглощения (рис. 2, кривая 3). Вместе с тем по сравнению со спектром индивидуального цефотаксима (рис. 2, кривая 2) отмечается гиперхромный эффект, что свидетельствует о взаимодействии цефотаксима

с альгинатом. Изменения в спектрах комплекса цефотаксим–альгинат при рН 2.0 и 7.2 также соответствуют изменению спектра самого антибиотика при данных значениях рН.

Состав образованных комплексов цефотаксим–альгинат определяли методом изомолярных серий (рис. 3). В кислых средах (рис. 3, кривые 1, 2) изомолярная кривая имеет несимметричный вид и более крутой наклон в области высоких концентраций цефотаксима, что свидетельствует о нестехиометричном составе комплексов. Наличие размытого максимума на изомолярных кривых растворов комплексов с рН 5.6 и 7.2 (рис. 3, кривые 2, 3) свидетельствует об образовании в системе неустойчивого комплекса, который в значительной мере распадается на исходные компоненты, или нескольких близких по оптическим свойствам устойчивых комплексов [13]. Состав комплексов при рН 2.0 соответствует молярному соотношению [цефотаксим]:[альгинат] = 4.0:1.0, при рН 5.6 — 2.3:1.0, при рН 7.2 — 1.0:1.0. Нестехиометричность составов комплекса в кислых средах свидетельствует о наличии не вовлеченных в процесс комплексообразования групп цефотаксима. Схожий результат был получен при изучении комплексообразования цефотаксима с хитозаном в водных растворах уксусной кислоты [16]. Уменьшение рН среды с ростом концентрации кислоты в растворе приводило к значительному снижению содержания цефотаксима в продукте реакции, что объяснено авторами работы увеличением степени протонирования аминогрупп хитозана в данных условиях.

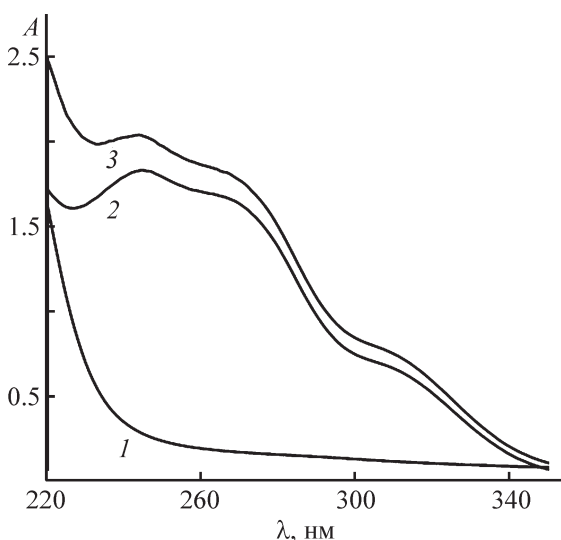


Рис. 2. Спектры поглощения растворов альгината натрия (1), цефотаксима (2) и комплекса цефотаксим–альгинат (3) при рН 5.6 ($c_{\text{ЦФТ}} = 50 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$, $[\text{цефотаксим}] : [\text{альгинат}] = 1$).

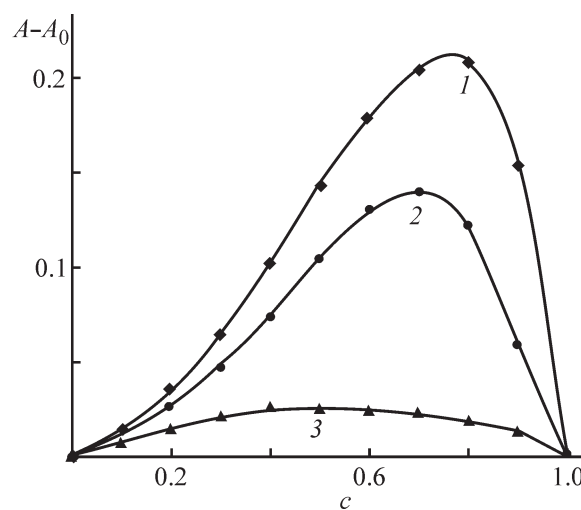


Рис. 3. Изомолярные кривые для системы цефотаксим–альгинат при рН 2.0 (1), 5.6 (2) и 7.2 (3) ($c = \frac{[\text{цефотаксим}]}{[\text{цефотаксим}] + [\text{альгинат}]}$; $\lambda = 262 \text{ нм}$).

Константа устойчивости комплекса цефотаксим–альгинат β_k , найденная методом мольных отношений, в сильнокислой среде составила $6.5 \cdot 10^6$ л·моль⁻¹, в слабокислой — $4.0 \cdot 10^5$ л·моль⁻¹, в нейтральной — $2.1 \cdot 10^5$ л·моль⁻¹. Константа устойчивости комплексов в слабокислой и нейтральной средах $\beta_k < 10^6$, что характеризует их как комплексы низкой устойчивости и согласуется с формой изомольных кривых. Следует отметить, что самой большой устойчивостью обладает комплекс, образованный в сильнокислой среде.

По изменению электропроводности смешанных растворов цефотаксима и альгината можно судить о характере межмолекулярного взаимодействия в системе (рис. 4). Во всех исследованных средах наблюдается уменьшение электропроводности растворов при смешении компонентов, что свидетельствует об электростатическом характере их взаимодействия. На изотермах электропроводности смесей антибиотика и полиэлектролита имеются перегибы, соответствующие образованию комплексов определенного состава с максимальным количеством ионных связей. Данный состав близок к стехиометрическому соотношению компонентов. Наибольшее изменение удельной электропроводности в процессе комплексообразования цефотаксима с альгинатом отмечается для сильнокислой среды (рис. 4, кривая 1), в которой складываются наиболее благоприятные условия для электростатического взаимодействия катионов цефотаксима и макроаниона альгината.

Значения ζ -потенциала при отношении концентраций $[\text{цефотаксим}]:[\text{альгинат}] = 0$ характеризуют отрицательный заряд макромолекул альгината в отсутствие цефотаксима (см. таблицу). Обращает на себя внимание, что в сильнокислой среде ζ -потенциал макроиона значительно меньше, чем при pH 5.6, что обусловлено протонированием карбоксильных групп альгината. Введение цефотаксима в раствор альгината при pH 2.0 приводит к снижению ζ -потенциала за счет компенсации зарядов противоположно заряженных функциональных групп полимера и ан-

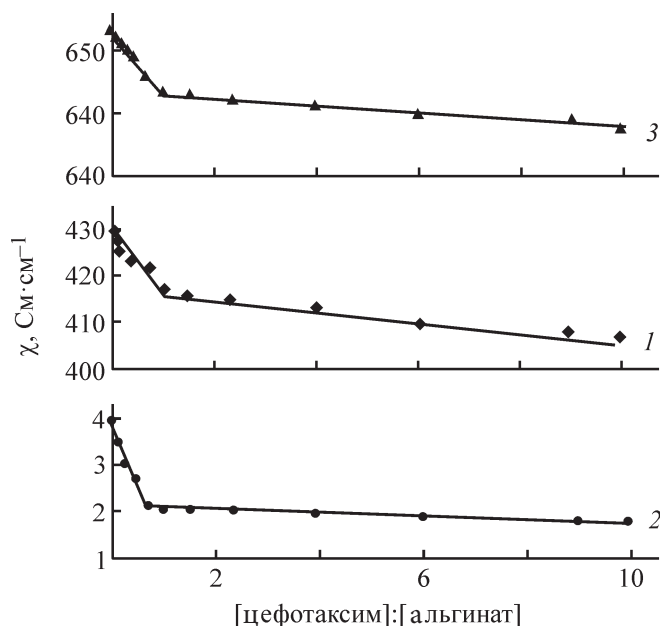


Рис. 4. Зависимость удельной электропроводности смесей цефотаксима и альгината от состава $[\text{цефотаксим}]:[\text{альгинат}]$ при pH 2.0 (1), 5.6 (2) и 7.2 (3).

тибиотика. В сильнокислой среде полная нейтрализация карбоксильных групп альгината катионами цефотаксима и последующая инверсия знака ζ -потенциала частиц комплексов наблюдается при очень малом содержании антибиотика ($[\text{цефотаксим}]:[\text{альгинат}] = 0.11$).

В слабокислой среде наблюдается иная зависимость — при введении в раствор анионного полиэлектролита цефотаксима отмечается нарастание отрицательных значений ζ -потенциала частиц. При pH 5.6, как отмечалось выше, цефотаксим находится в растворе в виде цвиттер-иона, и не вовлеченные в процесс комплексообразования карбоксильные группы цефотаксима, по-видимому, вносят свой вклад в отрицательный заряд частиц комплекса. Наличие одноименных зарядов на полимерной цепи альгината и молекуле цефотаксима затрудняет его диффузию в

Характеристики комплексов цефотаксим–альгинат

Отношение концентраций $[\text{цефотаксим}]:[\text{альгинат}]$, моль:моль	pH 2.0		pH 5.6	
	ζ -потенциал, мВ	размер d , нм	ζ -потенциал, мВ	размер d , нм
0	-5.4	912.6	-17.7	454.8
0.11	2.3	878.3	-19.5	514.6
0.43	6.2	730.5	-25.4	585.7
1.0	9.8	681.4	-27.6	676.5
1.5	15.4	520.5	-31.1	732.2
4	18.7	368.2	-31.4	768.3

микрообъем макромолекулярного клубка для образования солевых связей между карбоксильными группами полимера и протонированной аминотиазольной группой антибиотика.

Электростатическое взаимодействие альгината с молекулами цефотаксима сопровождается гидрофобизацией отдельных участков макромолекулярных цепей альгината, что приводит к изменению размера частиц в системе. В средах с высокой кислотностью размер частиц комплекса меньше, чем в растворе исходного полимера. Нарастание положительного заряда частиц комплекса с ростом содержания цефотаксима способствует улучшению коллоидной стабильности системы и приводит к дезагрегированию частиц. При pH 5.6, наоборот, отмечается процесс агрегации частиц комплекса с ростом концентрации цефотаксима в системе.

Для подтверждения комплексообразования антибиотика с полимером проведено исследование структуры комплекса методом ИК-спектроскопии (рис. 5). В спектре цефотаксима (рис. 5, кривая 1) валентные колебания N—H-связей проявляются в виде полосы поглощения при 3344 см^{-1} . Полоса поглощения 1535 см^{-1} связана с колебаниями C=N-связи. Характерные для валентных колебаний карбонила C=O (β -лактама), C=O (Амид I), C=O (анион карбоновой кислоты) полосы поглощения отмечаются при 1765 , 1652 , 1610 см^{-1} соответственно. В спектре альгината натрия (рис. 5, кривая 2) наблюдаются интенсивные валентные асимметричные (1612 см^{-1}) и симметричные колебания (1416 см^{-1}) карбоксилат-аниона и другие присущие полисахаридам полосы поглощения: $\nu_{\text{O—H}}$, $\nu_{\text{N—H}}$ (полоса поглощения $3700\text{--}3000\text{ см}^{-1}$ с максимумом при 3427 см^{-1}), $\nu_{\text{C—H}}$ (полоса поглощения $3000\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ с максимумом при 2932 см^{-1}), $\nu_{\text{C—C}}$, $\nu_{\text{C—O}}$ пиранозных колец (полоса поглощения $1200\text{--}1000\text{ см}^{-1}$). Положение полос поглощения индивидуальных образцов цефотаксима и альгината натрия согласуется с литературными данными [10, 17].

В спектре комплекса (рис. 5, кривая 3) появляется полоса поглощения при 1769 см^{-1} , характерная для колебаний связей карбонила C=O в β -лактамной группировке антибиотика, что свидетельствует о присутствии цефотаксима в продукте его взаимодействия с альгинатом. Участие карбоксильных групп альгината в образовании комплекса также подтверждается данными ИК-спектроскопии. В спектре комплекса наблюдается смещение полос их асимметричных и симметричных валентных колебаний относительно положения полос в спектре индивидуального полимера (имеют место сдвиги $1612 \rightarrow 1628\text{ см}^{-1}$,

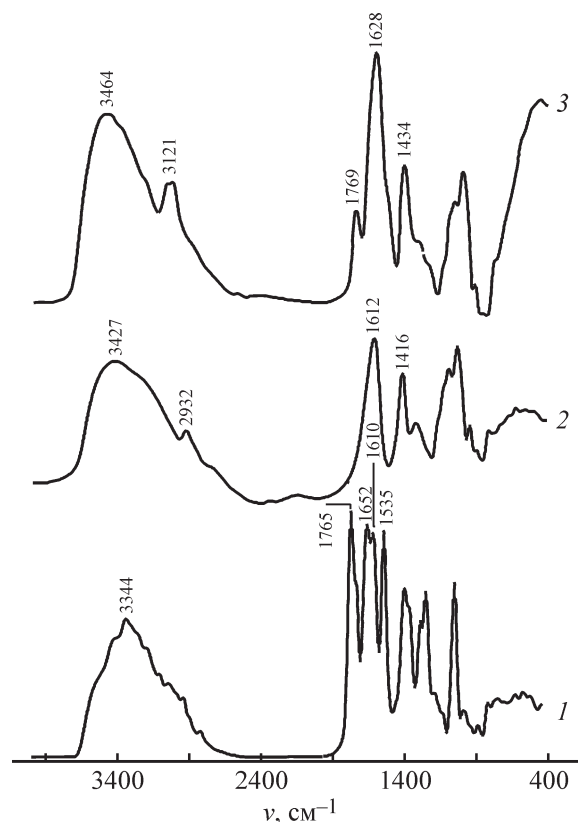


Рис. 5. ИК-спектры цефотаксима (1), альгината (2) и комплекса цефотаксим–альгинат (3), выделенного из водного раствора при pH 2.0.

$1416 \rightarrow 1434\text{ см}^{-1}$). Отмеченные батохромные сдвиги, по-видимому, вызваны заменой катиона Na^+ на катион цефотаксима. Кроме того, в спектре комплекса наблюдается сдвиг полос поглощения в области валентных колебаний O—H- и N—H-связей и увеличение их интенсивности, что может свидетельствовать об образовании водородных связей между гидроксильными группами альгината и амидной группой цефотаксима. К выводу о возможности связывания цефотаксима полисахаридами посредством водородных связей пришли и авторы работы [16], исследовавшие взаимодействие данного лекарственного средства с пленками и наночастицами хитозана.

Таким образом, в водных средах при различных pH молекулы антибиотика цефотаксима взаимодействуют с макромолекулами альгината с образованием полимерных комплексов. Самой высокой устойчивостью характеризуется комплекс цефотаксим–альгинат, образованный в сильнокислой среде. Альгинат натрия можно рассматривать как перспективный биосовместимый комплексообразователь при получении кислотонерастворимой пероральной лекарственной формы антибиотика цефотаксима.

Выводы

Установлено, что в сильноокислой среде состав комплекса цефотаксим–альгинат отвечает молярному соотношению [цефотаксим]:[альгинат], равному 4.0:1.0, в слабоокислой — 2.3:1.0 и нейтральной среде — 1.0:1.0. Показано, что при pH 2.0 образуется комплекс средней устойчивости с константой $\beta_k = 6.5 \cdot 10^6 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1}$. В водных растворах с pH 5.6 и 7.2 формируются неустойчивые комплексы цефотаксим–альгинат.

Финансирование работы

Исследование проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Наноматериалы и нанотехнологии» Казанского национального исследовательского технологического университета при финансовой поддержке проекта Минобрнауки России в рамках гранта № 075-15-2021-699.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Миргалеев Григорий Маратович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6524-7926>

Шилова Светлана Владимировна, д.х.н., доцент, профессор кафедры физической и коллоидной химии Казанского национального исследовательского технологического университета

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0887-8251>

Барабанов Вильям Петрович, д.х.н., проф., профессор кафедры физической и коллоидной химии Казанского национального исследовательского технологического университета

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1498-5122>

Список литературы

- [1] Яковлев В. П., Яковлев С. В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.: ЛитТерра, 2007. 784 с.
- [2] Ling S. S. N., Magosso E., Khan N. A. C., Yuen K. H., Barker S. A. Enhanced oral bioavailability and intestinal lymphatic transport of a hydrophilic drug using liposomes // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2006. V. 32. N 3. P. 335–345. <https://doi.org/10.1080/03639040500519102>
- [3] Pat. 11938638 USA (publ. 2007). Oral dosage form of ceftriaxone and methods of use.
- [4] Golocorbin-Kon S., Mikov M., Arafat M., Lepojevic Z., Mikov I., Sahman-Zaimovic M., Tomic Z. Cefotaxime pharmacokinetics after oral application in the form of 3 α ,7 α -dihydroxy-12-keto-5 β -cholanate microvesicles in rat // *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet.* 2009. V. 34. P. 31–36. <https://doi.org/10.1007/BF03191381>
- [5] Pat. 6248360B1 USA (publ. 2000). Complexes to improve oral absorption of poorly absorbable antibiotics.
- [6] Patel N., Lalwani D., Gollmer S., Injeti E., Sari Y., Nessamony J. Development and evaluation of a calcium alginate based oral ceftriaxone sodium formulation // *Prog. Biomater.* 2016. V. 5. N 2. P. 117–133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27525203>
- [7] Dyab A. K., Mohamed M. A., Meligi N. M., Mohamed S. K. Encapsulation of erythromycin and bacitracin antibiotics into natural sporopollenin microcapsules: Antibacterial, cytotoxicity, in vitro and in vivo release studies for enhanced bioavailability // *RSC Advances*. 2018. V. 8. N 58. P. 33432–33444. <https://doi.org/10.1039/C8RA05499A>
- [8] Patra J. K., Das G., Fraceto L. F., Campos E. V. R., Rodriguez-Torres M. D. P., Acosta-Torres L. S., Shin H. S. Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects // *J. Nanobiotechnology*. 2018. V. 16. N 1. P. 1–33. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>
- [9] Kajjari P. B., Manjeshwar L. S., Aminabhavi T. M. Novel pH- and temperature-responsive blend hydrogel microspheres of sodium alginate and PNIPAAm-g-GG for controlled release of isoniazid // *AAPS PharmSciTech*. 2012. V. 13. N 4. P. 1147–1157. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22956057>
- [10] Григорьев Д., Мусабеков К. Б., Мусабеков Н. К., Кусаинова Ж. Ж. Иммобилизация противоопухолевого препарата циклофосфамида в альгинате кальция // *Высокомолекуляр. соединения*. 2017. Т. 59А. № 4. С. 341–349 [Grigor'ev D., Musabekov K. B., Musabekov N. K., Kusainova Z. Z. The immobilization of antineoplastic drug cyclophosphamide in calcium alginate // *Polym. Sci. Ser. A*. 2017. V. 59. N 4. P. 506–514. <https://doi.org/10.7868/S2308112017040022>].
- [11] Teng K., An Q., Chen Y., Zhang Y., Zhao Y. Recent development of alginate-based materials and their versatile functions in biomedicine, flexible electronics, and environmental uses // *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2021. V. 7. N 4. P. 1302–1337. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00116>
- [12] Шилова С. В., Миргалеев Г. М., Барабанов В. П. Микросферы альгината кальция, модифицированные хитозаном, для иммобилизации цефотаксима // *ЖПХ*. 2022. Т. 95. № 3. С. 353–359. <https://www.elibrary.ru/dfcixe>

- [Shilova S. V., Mirgaleev G. M., Barabanov V. P. Chitosan-modified calcium alginate microspheres for cefotaxime immobilization // *Russ. J. Appl. Chem.* 2022. V. 95. N 3. P. 401–407. <https://doi.org/10.31857/S0044461822030070>].
- [13] Zhou N., He C. X. An improved method of isomolar series by dual-wavelength spectrophotometry // *Microchimica Acta*. 1993. V. 111. N 4. P. 183–191. <https://doi.org/10.1007/BF01245305>
- [14] Алексеев В. Г., Воробьев Н. В., Якубович Ю. Я. Кислотно-основные равновесия в растворах цефотаксима и цефтриаксона // *ЖФХ*. 2006. Т. 80. № 9. С. 1615–1619. <https://www.elibrary.ru/hvkcenv> [Alekseev V. G., Vorob'ev N. V., Yakubovich Yu. Ya. Acid-base equilibria in solutions of cephotaxime and cephtriaxone // *Russ. J. Phys. Chem.* 2006. V. 80. N 9. P. 1428–1432. <https://doi.org/10.1134/S0036024406090123>].
- [15] Савицкая Т. А., Шахно Е. А., Гриншпан Д. Д., Ивашкевич О. А. Растворимые полимерные комплексы цефтриаксона и цефотаксима с солевыми формами сульфата ацетата целлюлозы и их адсорбция на угольных сорбентах // *Высокомолекуляр. соединения*. 2019. Т. 61А. № 3. С. 209–221. <https://doi.org/10.1134/S230811201903012X> <https://www.elibrary.ru/uxzmmi>
- [Savitskaya T. A., Ivashkevich O. A., Shakhno E. A., Grinshpan D. D. Soluble polymer complexes of ceftriaxone and cefotaxime with cellulose sulfate acetate salt forms and their adsorption on carbon sorbents // *Polym. Sci. Ser. A*. 2019. V. 61. N 3. P. 274–286. <https://doi.org/10.1134/S0965545X1903012X>].
- [16] Мударисова Р. Х., Кулиш Е. И., Зинатуллин Р. М., Таминдарова Н. Э., Колесов С. В., Хунафин С. Н., Монакова Ю. Б. Исследование взаимодействия хитозана с цефотаксимом // *ЖПХ*. 2006. Т. 79. № 7. С. 1220–1222. <https://www.elibrary.ru/huzsdv> [Mudarisova R. Kh., Kulish E. I., Zinatullin R. M., Tamindarova N. E., Kolesov S. V., Khunafin S. N., Monakova Y. B. Interaction of chitosan with cefotaxime // *Russ. J. Appl. Chem.* 2006. V. 79. N 7. P. 1210–1212. <https://doi.org/10.1134/S1070427206070354>].
- [17] Li Z., Wang X., Zhang X., Yang Y., Duan J. A high-efficiency and plane-enhanced chitosan film for cefotaxime adsorption compared with chitosan particles in water // *Chem. Eng. J.* 2021. V. 413. ID 127494. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127494>
-