

УДК 547.562.1+615

ПОЛУЧЕНИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОДОРАСТВОРИМОГО КОМПЛЕКСА ПРОИЗВОДНОГО ГОССИПОЛА

© *К.Ж. Режепов^{1*}, Х.Л. Зияев¹, Ш.Б. Алимбаева²*

¹ *Институт биоорганической химии имени А.С. Садыкова АН РУз,
ул. Мирзо Улугбека, 83, Ташкент, 100125 (Республика Узбекистан),
e-mail: r_k_zh@bk.ru*

² *Национальный университет Узбекистана, Университетская ул., 4,
Ташкент, 100174 (Республика Узбекистан)*

Статья посвящена изучению процесса получения нового водорастворимого комплекса иминоперионового госсипола, его физико-химических и структурных параметров. Для получения комплекса иминоперионового госсипола был выбран N-поливинилпирролидон (N-PVP, М.м. 8000) медицинского назначения. При проведении исследования апробировали методы получения нескольких комплексов, которые предложены в классической литературе и информационных ресурсах. Для получения комплекса использовали следующий метод: иминоперионовый госсипол смешивали с полимером при комнатной температуре в течение 24 ч в системе растворителей (ацетон : вода). Таким образом, получили водорастворимый комплекс госсипола с N-PVP, который был очищен и высушен. Выход конечного продукта составил 75.35%.

Для исследования спектральных свойств полученных веществ использованы современные приборы УФ- и ИК-спектроскопии. Результаты были проанализированы и сопоставлены с данными представленными в научной литературе. Предложена предполагаемая структура полученного водорастворимого супрамолекулярного комплекса.

Ключевые слова: госсипол, N-поливинилпирролидон, водорастворимый комплекс, УФ- и ИК-спектроскопия, структура.

Введение

Госсипол-7,7'-бис(1-формил-2,3,8-тригидрокси-4-изопропил-6-метил-нафталин) является реакционноспособным соединением благодаря наличию шести фенольных и двух альдегидных групп [1–8] (рис. 1).

Известно, что госсипол – один из немногочисленных соединений растительного происхождения, обладающий противовирусной и интерферон-индуцирующей активностью. Сам госсипол и его производные обладают широким спектром физиологической активности. Некоторые из них широко используются в медицинской практике в качестве препаратов противовирусного (3%-ный линимент госсипола), антигерпетического (3%-ная мазь мегосина), иммуносупрессивного действия (таблетки Батридена) [9–16]. Вышесказанное свидетельствует о целесообразности поиска новых физиологически активных веществ среди соединений, синтезированных на основе госсипола.

Уникальность молекулы госсипола определяется его структурой и, в первую очередь, набором и специфическим расположением протондонорных и протонакцепторных заместителей, делающих возможными прототропные переходы и, в силу этого, наличие его разных таутомерных форм [11].

Режепов Куралбай Жадигерович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений, e-mail: r_k_zh@bk.ru

Зияев Хайрулла Лутфуллаевич – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений, e-mail: r_k_zh@bk.ru

Алимбаева Шайрин Бекнияз кизи – магистрант, e-mail: r_k_zh@mail.ru

Как уже отмечалось выше, на основе нескольких производных госсипола разработано и внедрено в практику здравоохранения несколько препаратов. Однако некоторым недостатком самого госсипола и препаратов на его основе является полное отсутствие растворимости в воде, что делает невозможным использованием их в виде инъекционных форм. Известны [17–22] способы

* Автор, с которым следует вести переписку.

придания нерастворимым веществам способности растворяться в воде модификацией их с помощью природных биологических и синтетических полимеров.

С этой точки зрения последовательное изучение и получение ряда производных госсипола представляет несомненно как теоретический, так и практический интерес. Особенности строения природных соединений, в том числе и госсипола, и возможность химической модификации их структуры позволяют увеличить число эффективных лекарственных средств и является одной из актуальных проблем.

Цель данного исследования – получение водорастворимого комплекса производных госсипола, изучение некоторых его физико-химических свойств и наиболее вероятной структуры.

Экспериментальная часть

Объект исследования. В исследовании использован водорастворимый комплекс с N-PVP и иминопроизводного госсипола, полученный путем модификации в лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений Института.

Методы исследования и проведение эксперимента. Для изучения спектральных характеристик использовано следующее оборудование: УФ-спектрофотометр Shimadzu UV-1280 (Япония) (кювета 1×1), ИК-спектрометр IRTracer-100 (ИК-Фурье спектрометр).

Получение технического госсипола (соединение А) [11]. 0.257 кг госсиполуксусной кислоты растворяют в 2.600 л ацетона.

Полученный раствор отфильтровывают, нагревают до 50–55 °С и к этому раствору медленно при перемешивании приливают 1.100 л предварительно нагретой до 55–60 °С воды. Через 2 ч выпавший кристаллический осадок госсипола отфильтровывают и сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре не выше 60 °С в течение 6 ч. Получают 0.206 кг технического госсипола с содержанием 82.50%. Полученный продукт был проанализирован методом ПМР. Был получен следующий спектр ПМР (CDCL₃, м.д.) 1.52 (12Н СН₃ изопропильных радикалов, д), 2.10 (6Н СН₃ при С-3, с), 3.85 (2Н-метиновых групп изопропильных радикалов, м), 5.82 (2Н-ОН при С-1,с), 6.40 (2Н-ОН при С-6,с), 7.32 (2Н при С-4,с), 11.20 (2Н-СН=О, с) и 15.12 (2Н-ОН при С-7, связанных водородной связью с карбонильными группами, с). Масс-спектр, m/z%: 518 (M⁺), 17; 500 (M-H₂O), +48; 485 (M-H₂O-CH₃)⁺, 20; 482 (M-2H₂O)⁺, 100; 467 (M-2H₂O-CH₃)⁺, 90; 457 (M-CH₂O₂-CH₃)⁺, 19; 454(M-2H₂O-CO)⁺, 25; 439(M-2H₂O-C₃H₇)⁺, 30.

Получение иминопроизводного госсипола (соединение Б) [11]. К раствору 0.075 кг едкого натра в 0.195 л этилового спирта добавляли 0.0236 кг (2-аминоэтил)гидросульфата смесь нагревали на водяной бане при 80 °С в течение 3 ч. К полученному раствору добавляли раствор 0.0325 кг соединения А в 0.475 л этилового спирта и смесь нагревали в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этиловым спиртом и затем диэтиловым эфиром. Выход 0.0500 кг. Полученный продукт представлял собой аморфный порошок желтого цвета с зеленоватым оттенком, на свету темнеет. Найдено: N 3.75%. Вычислено: N 3.46%. Полученное производное малорастворимо в воде, 95% спирте, практически нерастворимо в ацетоне, трудно растворимо в диметилформамиде.

Получение водорастворимого комплекса госсипола (соединение В). К раствору 0.0044 кг вещества В в 0.125 л в смеси ацетон:вода (3 : 1) добавляли 0.0225 кг N-PVP (M.м=8000), растворенного в 0,700 л смеси и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем ацетон отгоняют при 35–40 °С под вакуумом. Оставшуюся водную часть фильтруют и лиофильно высушивают. Выход 0.0200 кг. По внешнему виду полученный продукт представляет собой аморфный порошок темно-желтого цвета со специфическим запахом. Гигроскопичен, на свету темнеет. Растворим в воде, хлороформе и не растворим в ацетоне.

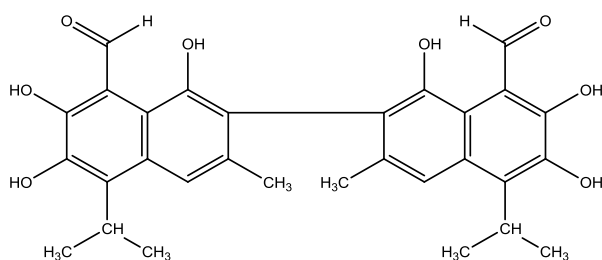


Рис. 1. Структурная формула госсипола

Обсуждение результатов

Анализ спектральных характеристик соединений А, N-PVP, Б и В. В таблице 1 приведены некоторые физико-химические свойства веществ А, N-PVP, Б и В. Представленные вещества были проанализированы с использованием методов УФ-, ИК-спектроскопии.

Из таблицы 1 следует, что в трех УФ-спектрах наблюдается интенсивный максимум поглощения в области 250–404 нм.

Вещество В было названо РК-17.

Для контроля процесса и разработки метода количественного определения соединения РК-17 использовали УФ-спектроскопию.

УФ-спектры растворов соединения РК-17 получены на УФ-спектрофотометре Shimadzu UV-1280 (Япония) в диапазоне длин волн от 320 до 450 нм. Было установлено, что 0.02 мг/мл раствор соединения РК-17 в смеси ацетон : вода (3 : 1) имеют два максимума поглощения: при 380 ± 5 нм и 400 ± 5 нм (рис. 2).

При взаимодействии N-PVP с госсиполом и его производными происходит, по-видимому, включение вещества Б в молекулу полимера-носителя за счет образования водородных и координационных связей между функциональными группами реагентов. Косвенным подтверждением этому может служить сдвиг основных максимумов поглощения в УФ-спектрах комплексов с N-PVP по сравнению с таковыми у исходных веществ.

Следует отметить, что максимальное поглощение при 400 нм наблюдалось из-за электронных переходов $\pi \rightarrow \pi^*$ и $\pi \rightarrow \pi^*$ в соединения РК-17, которые принадлежат сопряженным карбонильным и ароматическим кольцам. Максимум поглощения при 380 нм наблюдается в результате электронных переходов $\pi \rightarrow \sigma^*$, принадлежащих лактамному кольцу N-PVP.

ИК-спектр соединения РК-17. Для подтверждения структуры соединения РК-17 был проведен его ИК-спектроскопический анализ (рис. 3).

Тот факт, что частоты валентных колебаний в ИК-спектре соединения РК-17 групп OH, NH при 3396.64 см^{-1} проявляются в широком плечевом положении (разбросе), указывает на наличие межмолекулярных и внутримолекулярных водородных связей в этом веществе. Было установлено, что валентные колебания групп C=O и C-N в молекуле соединения РК-17 отличаются от таковых для исходных веществ. Также было установлено, что интенсивность частоты колебаний группы SO_2^{2-} в соединении РК-17 резко уменьшилась по сравнению с соединением Б. Можно предположить, что эти группы также вносят вклад в межмолекулярные взаимодействия при комплексообразовании.

Основываясь на результатах вышеуказанных исследований, нами предложена следующая структурная формула полученного соединения РК-17 (рис. 4).

Таблица 1. Некоторые физико-химических свойств полученных соединений

Название соединений	Т.пл., °С	Rf*	УФ-спектр, нм, λ_{max} , (lgε)	Основные частоты колебаний в ИК-спектре, см^{-1}	Выход, %
(А)	176–178	0.38 (система 1)	хлороформ, 288 (4.61); 366 (4.27)	[11]	82.5
N-PVP	–	–	–	$\nu(\text{OH, вода})=3396.64$, $\nu(\text{CH, CH}_2)=2954.95$, $\nu(\text{C=O})=1643.35$, $\nu(\text{C-N})=1494.83$, $\delta(\text{CH})=1423.47$, 1317.38, 1288.45, $\delta(\text{C-N})=646.15$.	–
(Б)	>350	0.35 (система 2)	ацетон : вода (3 : 1), 384 (4.12), 404 (4.60)	$\nu(\text{OH, NH})=3373.50$, 3093.82, $\nu(\text{CH, CH}_2, \text{CH}_3)=2956.82$, 2872.01, $\nu(\text{C=O})=1620.21$, $\nu(\text{C-N})=1489.05$, $\delta(\text{CH, CH}_2, \text{CH}_3)=1413.82$, 1359.82, $\nu(\text{SO}_2^{2-})=1219.01$, $\nu(\text{Ar})=840.96$, 769.60. $\delta(\text{C-N})=590.22$	88.53
(В)	185–187	0.39 (система 2)	вода, 250 (4.07), 380 (4.12)	$\nu(\text{OH, NH})=3396.64$, $\nu(\text{CH, CH}_2, \text{CH}_3)=2954.95$, $\nu(\text{C=O})=1645.28$, $\nu(\text{C-N})=1494.83$, $\delta(\text{CH})=1423.47$, 1373.32, 1288.45, $\nu(\text{SO}_2^{2-})=1219.01$, $\nu(\text{Ar})=842.89$, 769.60. $\delta(\text{C-N})=648.08$	75.35

*Система 1. ацетон : бензол : уксусная кислота (9 : 1 : 0.6); Система 2. ацетон : толуол (6 : 4).

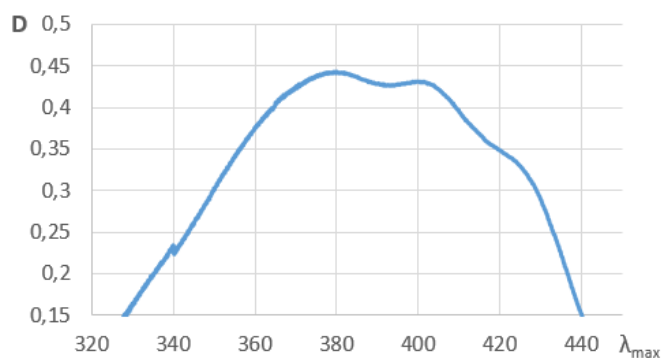


Рис. 2. УФ-спектр соединения RK-17

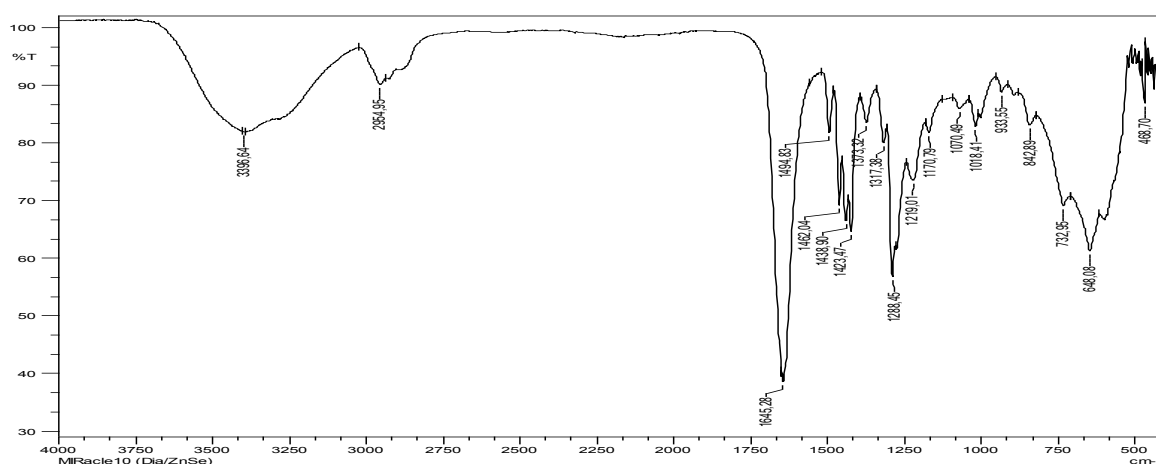


Рис. 3. Инфракрасный спектр соединения RK-17

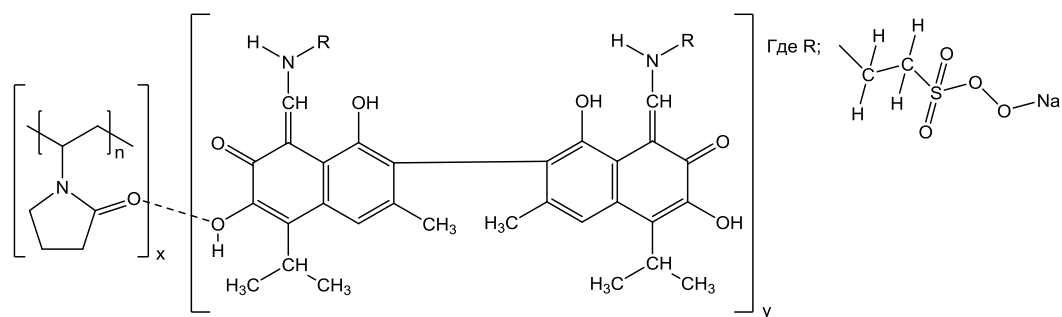


Рис. 4. Предполагаемая структура соединения RK-17

Выводы

Таким образом, получение водорастворимого супрамолекулярного комплекса производного госсипола с N-PVP обусловлено полифункциональностью реакционно активных групп лиганда; водородные связи образуются за счет кислорода циклоамидной группы, а мезомерные структуры N-PVP ответственны за электростатические донорно-акцепторные взаимодействия, метиленовые и метиновые группы цепи и кольца N-PVP делают возможным также гидрофобные взаимодействия.

Определены некоторые физико-химические величины полученных веществ, изучено их строение на основе методов ИК-, УФ-спектроскопии.

Таким образом разработан метод получения водорастворимого комплекса имино производного госсипола с N-поливинилпирролидоном и предложена его наиболее вероятная структура.

Список литературы

1. Adams R., Geissman T.A., Edwards J.D. Gossypol, a Pigment of Cottonseed // *Chem. Rev.* 1960. Vol. 60. Pp. 555–574. DOI: 10.1021/cr60208a002.
2. Маркман А.Л., Ржехин В.П. Госсипол и его производные. М., 1965. 250 с.
3. Glushenkova A.I., Nazarova I.P., Ul'chenko N.T., Abdullaev N.D. Study of the interaction of gossypol 15,15'-dimethyl ether with alkali // *Chemistry of Natural Compounds.* 1993. Vol. 29. Pp. 451–453. DOI: 10.1007/BF00630568.
4. Talipov S., Ibragimov B.T., Nazarov G.B., Arifov T.F., Sadykov A.S. X-ray structural investigation of gossypol and its derivatives. III. Structure of the crystalline modification of gossypol grown from solution in methylene chloride // *Chemistry of Natural Compounds.* 1985. Vol. 21. Pp. 797–798. DOI: 10.1007/BF00576228.
5. Сайиткулов А.М., Виноград И.Н., Зияев Х.Л., Биктимиров Л., Барам Н.И., Исмаилов А.И. Индукторы интерферона на основе госсипола // *Сборник научных трудов. Интерферон-92.* М., 1992. С. 149–153.
6. Baram N.I., Biktimirov L., Dzhurabekova S.B., Kamaev F.G., Ismailov A.I. Imines of gossypol ethers // *Chemistry of Natural Compounds.* 1991. Vol. 27. Pp. 309–312. DOI: 10.1007/BF00630315.
7. Kamaev F.G., Baram N.I., Ismailov A.I., Leontev V.B. and Sadikov A.S. A demonstration of aldehyde-lactol tautomerism in gossypol by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science.* 1979. Vol. 28. Pp. 938–944. DOI: 10.1007/BF00963301.
8. Gdaniec M., Ibragimov B.T., Talipov S.A. Inclusion complexes of the natural product gossypol. Crystal structures of gossypol complexes with benzene and chloroform as guests // *Journal of inclusion phenomena and molecular recognition in chemistry.* 1990. Vol. 9. Pp. 231–242.
9. Baram N.I., Ismailov A.I. Biological activity of gossypol and its derivatives // *Chemistry of Natural Compounds.* 1993. Vol. 29. Pp. 275–287. DOI: 10.1007/BF00630521.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ташкент, 1998. С. 325–335.
11. Режепов К.Ж. Азосоединения на основе производных госсипола: синтез, структура и биологическая активность: дис. ... канд. хим. наук. Ташкент, 2006. 134 с.
12. Baram N.I., Ismailov A.I., Ziyayev Kh.L., Rezhepov K.Zh. Biological Activity of Gossypol and Its Derivatives // *Chemistry of Natural Compounds.* 2004. Vol. 40. Pp. 199–205. DOI: 10.1023/B:CONC.0000039123.09208.79.
13. Baram N.I., Kamaev F.G., Ziyayev Kh.L., Ismailov A.I., Rezhepov K.Zh. Transformation of batridene // *Chemistry of Natural Compounds.* 2000. Vol. 36. Pp. 137–139. DOI: 10.1007/BF02236415.
14. Rezhepov K.Zh., Ziyayev Kh.L., Baram N.I., Ismailov A.I., Kamaev F.G., Saiitkulov A.M. Synthesis and Interferon-Inducing Activity of Azo-Derivatives of Gossypol and Its Imines // *Chemistry of Natural Compounds.* 2002. Vol. 38. Pp. 319–322. DOI: 10.1023/A:1021613705698.
15. Rezhepov K.Zh., Ziyayev Kh.L., Baram N.I., Kamaev F.G., Levkovich M.G., Saiitkulov A.M., Ismailov A.I. Azo-Derivatives of Gossypol and Its Imines // *Chemistry of Natural Compounds.* 2003. Vol. 39. Pp. 358–361. DOI: 10.1023/B:CONC.0000003416.49975.25.
16. Rezhepov K.Zh., Ziyayev Kh.L. Quality control and standardization of the complex of batridene with N-polyvinylpyrrolidone // *Chemistry of Natural Compounds.* 2002. P. 80.
17. Вичканова С.А., Горюнова Л.В. Изучение вирулицидной активности госсипола *in vivo* // *Антибиотики.* 1968. №7. С. 828–830.
18. Садыков А.С., Вичканова С.А., Исмаилов А.И. Изучение противовирусных свойств госсипола в эксперименте и в клинике // *Экспресс-информация. Новые лекарственные препараты.* 1983. №10. С. 18–22.
19. Baram N.I., Ismailov A.I., Biktimirov L., Payzieva R.Z., Ziyayev Kh.L. Problems and prospects for the development of chemistry of natural and physiologically active substances. Tashkent, 1988.
20. Алюшин М.Т., Грицаенко И.С., Каменская М.В. Современное состояние научных исследований по применению полимеров в фармации // *Синтетические и биологические полимеры в фармации: сб. науч. тр. ВНИИФ.* М., 1990. Т. 28. С. 5–11.
21. Тенцова А.И., Алюшин М.Т. Полимеры в фармации. М., 1985. 256 с.
22. Алексеев К.В., Грицкова И.А., Кедик С.А. Полимеры для фармацевтической химии: учебное пособие. М., 2011. 511 с.

Поступила в редакцию 29 ноября 2021 г.

После переработки 28 июня 2022 г.

Принята к публикации 1 ноября 2022 г.

Для цитирования: Режепов К.Ж., Зияев Х.Л., Алимбаева Ш.Б. Получение, физико-химическая характеристика водорастворимого комплекса производного госсипола // *Химия растительного сырья.* 2022. №4. С. 277–282. DOI: 10.14258/jcrpm.20220410648.

Rezhepov K.Zh.^{1*}, Ziyaev Kh.L.¹, Alimbayeva Sh.B.². PREPARATION AND PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE WATER-SOLUBLE COMPLEX OF THE GOSSYPOL DERIVATIVE

¹ Institute of Bioorganic Chemistry named after A.S. Sadykov AS RUz, ul. Mirzo Ulugbek, 83, Tashkent, 100125 (Republic of Uzbekistan), e-mail: r_k_zh@bk.ru

² National University of Uzbekistan, Universitetskaya ul., 4, Tashkent, 100174 (Republic of Uzbekistan)

The article is devoted to the study of the process of obtaining a new water-soluble complex of the imino derivative of gossypol, its physicochemical and structural parameters. N-polyvinylpyrrolidone (N-PVP, M.m. 8000) for medical use was chosen to obtain the complex of the imino derivative of gossypol. During the study, we tested the methods for obtaining several complexes, which are proposed in the classical literature and information resources. The following method was used to obtain the complex: the imino derivative of gossypol was mixed with the polymer at room temperature for 24 hours in a solvent system (acetone : water 3 : 1). Thus, a water-soluble complex of gossypol with N-PVP was obtained, which was purified and dried. The yield of the final product was 75.35%.

To study the spectral properties of the obtained substances, modern UV and IR spectroscopy instruments were used. The results were analyzed and compared with data presented in the scientific literature. The proposed structure of the resulting water-soluble supramolecular complex is proposed.

Keywords: gossypol, N-polyvinylpyrrolidone, water-soluble complex, UV and IR spectroscopy, structure.

References

1. Adams R., Geissman T.A., Edwards J.D. *Chem. Rev.*, 1960, vol. 60, pp. 555–574. DOI: 10.1021/cr60208a002.
2. Markman A.L., Rzhekhin V.P. *Gossipol i yego proizvodnyye*. [Gossypol and its derivatives]. Moscow, 1965, 250 p. (in Russ.).
3. Glushenkova A.I., Nazarova I.P., Ul'chenko N.T., Abdullaev N.D. *Chemistry of Natural Compounds*, 1993, vol. 29, pp. 451–453. DOI: 10.1007/BF00630568.
4. Talipov S., Ibragimov B.T., Nazarov G.B., Aripov T.F., Sadykov A.S. *Chemistry of Natural Compounds*, 1985, vol. 21, pp. 797–798. DOI: 10.1007/BF00576228.
5. Sayitkulov A.M., Vinograd I.N., Ziyayev Kh.L., Biktimirov L., Baram N.I., Ismailov A.I. *Sbornik nauchnykh trudov. Interferon-92*. [Collection of scientific papers. Interferon-92]. Moscow, 1992, pp. 149–153. (in Russ.).
6. Baram N.I., Biktimirov L., Dzhurabekova S.B., Kamaev F.G., Ismailov A.I. *Chemistry of Natural Compounds*, 1991, vol. 27, pp. 309–312. DOI: 10.1007/BF00630315.
7. Kamaev F.G., Baram N.I., Ismailov A.I., Leontev V.B., Sadikov A.S. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science*, 1979, vol. 28, pp. 938–944. DOI: 10.1007/BF00963301.
8. Gdaniec M., Ibragimov B.T., Talipov S.A. *Journal of inclusion phenomena and molecular recognition in chemistry*, 1990, vol. 9, pp. 231–242.
9. Baram N.I., Ismailov A.I. *Chemistry of Natural Compounds*, 1993, vol. 29, pp. 275–287. DOI: 10.1007/BF00630521.
10. Mashkovskiy M.D. *Lekarstvennyye sredstva*. [Medicines]. Tashkent, 1998, pp. 325–335. (in Russ.).
11. Rezhepov K.Zh. *Azoyedineniya na osnove proizvodnykh gossipola: sintez, struktura i biologicheskaya aktivnost': dis. ... kand. khim. nauk*. [Azo compounds based on gossypol derivatives: synthesis, structure and biological activity: Cand. ... cand. chem. Sciences]. Tashkent, 2006, 134 p. (in Russ.).
12. Baram N.I., Ismailov A.I., Ziyaev Kh.L., Rezhepov K.Zh. *Chemistry of Natural Compounds*, 2004, vol. 40, pp. 199–205. DOI: 10.1023/B:CONC.0000039123.09208.79.
13. Baram N.I., Kamaev F.G., Ziyaev Kh.L., Ismailov A.I., Rezhepov K.Zh. *Chemistry of Natural Compounds*, 2000, vol. 36, pp. 137–139. DOI: 10.1007/BF02236415.
14. Rezhepov K.Zh., Ziyaev Kh.L., Baram N.I., Ismailov A.I., Kamaev F.G., Saiitkulov A.M. *Chemistry of Natural Compounds*, 2002, vol. 38, pp. 319–322. DOI: 10.1023/A:1021613705698.
15. Rezhepov K.Zh., Ziyaev Kh.L., Baram N.I., Kamaev F.G., Levkovich M.G., Saiitkulov A.M., Ismailov A.I. *Chemistry of Natural Compounds*, 2003, vol. 39, pp. 358–361. DOI: 10.1023/B:CONC.0000003416.49975.25.
16. Rezhepov K.Zh., Ziyaev Kh.L. *Chemistry of Natural Compounds*, 2002, p. 80.
17. Vichkanova S.A., Goryunova L.V. *Antibiotiki*, 1968, no. 7, pp. 828–830. (in Russ.).
18. Sadykov A.C., Vichkanova S.A., Ismailov A.I. *Ekspress-informatsiya. Novyye lekarstvennyye preparaty*, 1983, no. 10, pp. 18–22. (in Russ.).
19. Baram N.I., Ismailov A.I., Biktimirov L., Payzieva R.Z., Ziyaev Kh.L. *Problems and prospects for the development of chemistry of natural and physiologically active substances*. Tashkent, 1988.
20. Alyushin M.T., Gritsaienko I.S., Kamenskaya M.V. *Sinteticheskiye i biologicheskiye polimery v farmatsii: sb. nauch. tr. VNIIF*. [Synthetic and biological polymers in pharmacy: collection of scientific papers of VNIIF]. Moscow, 1990, vol. 28, pp. 5–11. (in Russ.).
21. Tentsova A.I., Alyushin M.T. *Polimery v farmatsii*. [Polymers in Pharmacy]. Moscow, 1985, 256 p. (in Russ.).
22. Alekseyev K.V., Gritskova I.A., Kedik S.A. *Polimery dlya farmatsevticheskoy khimii: uchebnoye posobiye*. [Polymers for pharmaceutical chemistry: textbook]. Moscow, 2011, 511 p. (in Russ.).

Received November 29, 2021

Revised June 28, 2022

Accepted November 1, 2022

For citing: Rezhepov K.Zh., Ziyaev Kh.L., Alimbayeva Sh.B. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2022, no. 4, pp. 277–282. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20220410648.

* Corresponding author.