

УДК 541.183, 541.4, 678.02, 678.7

*М.І. Нагорняк ^а, В.В. Олекса ^а, С.І. Винницька ^а, І.А. Дронь ^а, Б.О. Чех ^б, В.Я. Самарик ^а,
С.М. Варваренко ^а*

СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІСАХАРИДІВ, МОДИФІКОВАНИХ ЗА РЕАКЦІЄЮ СТЕГЛІХА

^а Національний університет „Львівська політехніка”

^б Інститут біології тварин НААН України, м. Львів.

У статті описані результати досліджень модифікації полісахаридів N-похідними глутамінової кислоти з використанням реакції естерифікації Стегліха. Відомо, що модифікати полісахаридів широко використовуються в якості полімерів медичного та біомедичного призначення. Серед них важливе місце займають модифікати зі структурованою будовою макромолекул. Використання N-похідних глутамінової кислоти як агентів структурування дозволяє отримувати біодеградабельні полімерні матеріали, продукти біодеструкції яких є нетоксичними. Розглянуто залежність ефективності такого процесу, досліджено структуру та склад одержаних продуктів реакції. Показано, що реакція успішно протікає по обох карбоксильних групах N-похідних глутамінової кислоти, що приводить до структурування макромолекул полісахаридів у м'яких умовах. Вивчення властивостей одержаних модифікатів та ПМР-дослідження їх структури і складу дозволили показати, що в реакційній масі утворюються два принципово різні за структурою полімери – макромолекули з розгалуженою та просторово-структурованою будовою. Останні за визначених умов одержання являють собою мікрогідрогелі при їх диспергуванні у воді. Полімери з розгалуженою будовою макромолекул формують у водних середовищах самостабілізовані дисперсії. Таким чином, у статті викладено результати досліджень зі створення нових полімерів медичного призначення.

Ключові слова: модифікація, полісахарид, структурування, полімери медичного призначення, реакція Стегліха.

Вступ

Відповідно до своїх природних властивостей полісахариди володіють беззаперечним потенціалом при застосуванні в біологічній, медичній і фармацевтичній сферах [1,2]. Це зумовлено їх поширеністю, належністю до відновлювальної сировини, нетоксичністю, хімічною стійкістю, гідрофільністю та толерантністю до людського організму. У більшості природних полісахаридів присутні гідрофільні групи (гідроксильні, карбоксильні та аміногрупи), які можуть формувати нековалентні зв'язки з біологічними тканинами (в основному епітелію та слизової оболонки), формуючи біoadгезиви [3–6].

Наявність функціональних груп у молекулярних макроланцюгах полісахаридів зумовлює їх легку хімічну модифікацію. Відповідно до структурних характеристик полісахаридів їх модифікація може відбуватись за наступними чо-

тирма механізмами: ковалентне зшивання, іонне зшивання, поліелектролітне комплексоутворення та самозшивання гідрофобно-модифікованих полісахаридів [7].

Ковалентне зшивання полісахаридів при використанні функціоналізованих амінокислот у м'яких умовах забезпечує збереження їх природних характеристик. Таке перетворення можливо провести, використовуючи реакцію естерифікації Стегліха. У роботах [8–10] описано одержання структурованих поліестерів на основі полідіолів поліоксіетиленового і поліоксіпропіленового рядів та N-похідних глутамінової кислоти та показано, що за реакцією Стегліха можливо одержати поліестери в м'яких умовах.

У роботі [11] здійснено низку модельних досліджень щодо взаємодії гідроксильних груп сахарози з оцтовою, стеариноюю і глутаровою кислотами за реакцією Стегліха. Встановлено,

що в реакцію можуть бути залучені як первинні, так і вторинні гідроксильні групи сахаридів.

Метою даної роботи є дослідження продуктів та особливостей модифікації полісахаридів за реакцією естерифікації Стегліха.

Експериментальна частина

Реагенти та розчинники

N,N-Диметилформаїд (DMFA) очищали від води та інших домішок за методикою [12]. N,N-дициклогексилкарбодимід (DCC) (Aldrich), вміст основної речовини не менше 99,0%, використовували без додаткового очищення. Декстрин (Aldrich), суміш продуктів часткового розкладу гомополісахаридів крохмалю, що складаються з глюкозидних залишків, з'єднаних α -1,4 зв'язками, у даній роботі використовувався з молекулярною масою 6200–7000 Да. 4-(N,N-диметиламіно)піридин (DMAP), 99% (Alfa Aesar), так званий «каталізатор Стегліха».

Синтез поліестерів на основі полісахаридів та дикарбонових кислот

У двогорлий реактор, оснащений зворотним холодильником з хлоркальцієвою трубкою, лійкою зі зворотом і магнітною мішалкою, поміщали дикарбонову кислоту GluSt (2-(N-гептадеканоїламіно)пентандіову кислоту) та розчинник, концентрація кислоти складала 12–18%. До суміші додавали розчин (5–8%) полісахариду (декстрину), нагрівали до 278–280 К та при перемішуванні додавали 2–5%-вий розчин DMAP та 18–20% розчин DCC. Вихідні речовини брали у наступному мольному співвідношенні: R-COOH:DCC=1:1,1; DCC:DMAP=1:0,125. Як розчинник для усіх вихідних речовин використовували DMFA.

Після внесення DMAP і DCC температуру суміші піднімали до 283–287 К та при перемішуванні здійснювали реакцію протягом 4,0–4,5 годин. По закінченні утворений осад DCU відділяли фільтруванням, з реакційної суміші упарю-

вали DMFA у вакуумі водоструминного насоса до $\frac{3}{4}$ об'єму. З концентрованої суміші метанолом осаджували «зшитий» полісахарид, який дали відцентрифугувували. Фугат (розчин метанолу та DMFA) упарювали та виділяли золь-фракцію модифікованого полісахариду. Осад після центрифугування промивали водою та висушували в ексікаторі над водопоглинаючими речовинами.

Здійснення процесу модифікації полісахариду за певних умов супроводжується стрімким збільшенням динамічної в'язкості системи та загальною гелезацією реакційної маси. Оскільки метою даної роботи є розробка методу одержання модифікатів полісахаридів, придатних до формування водних самостабілізованих дисперсій або дисперсій мікрогідрогелів, процес загальної гелезації реакційної суміші є небажаним. Окремими дослідженнями було встановлено, що для досягнення високої конверсії перетворень без загальної гелезації реакційної суміші концентрація вихідних реагентів повинна бути до 12%, а співвідношення реагентів за функціональними групами змінюватись в межах OH:COOH=2:1 до 40:1.

Результати та обговорення

Хімізм взаємодії N-заміщеної глутамінової кислоти з гідроксильними групами полісахариду можна відобразити схемою, наведеною на рис. 1. Згідно з даними роботи [8], на основі ПМР-досліджень показано, що в даній системі не спостерігається значної переваги в реакційній здатності первинних гідроксильних груп, тому на схемі не акцентується окрема увага на положенні заміщення.

Відповідно до схеми (рис. 1) відбувається утворення полісахариду з введеною в його структуру карбоксильною групою внаслідок перебігу реакції Стегліха, яка полягає в активації карбоксильної групи взаємодією з DCC з утворенням реакційноздатної проміжної сполуки (AK,

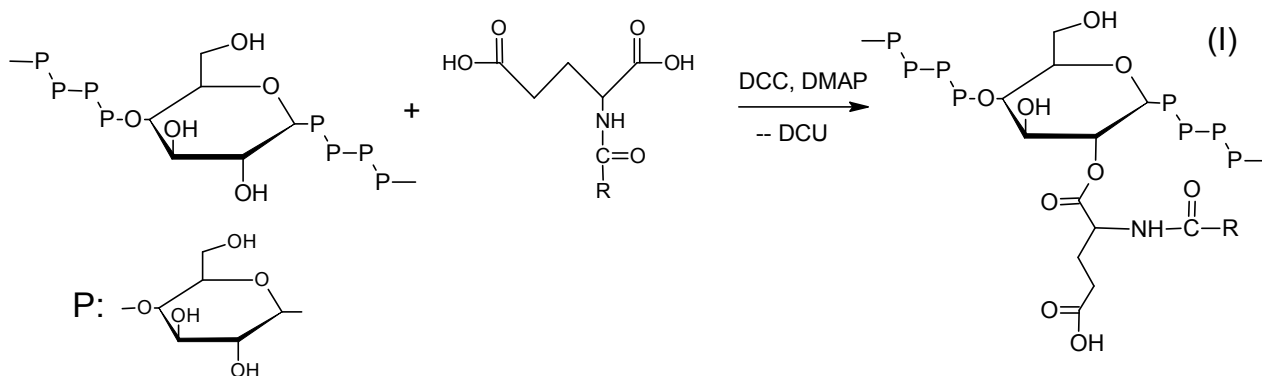


Рис. 1. Взаємодія N-заміщеної похідної глутамінової кислоти з полісахаридом за реакцією Стегліха

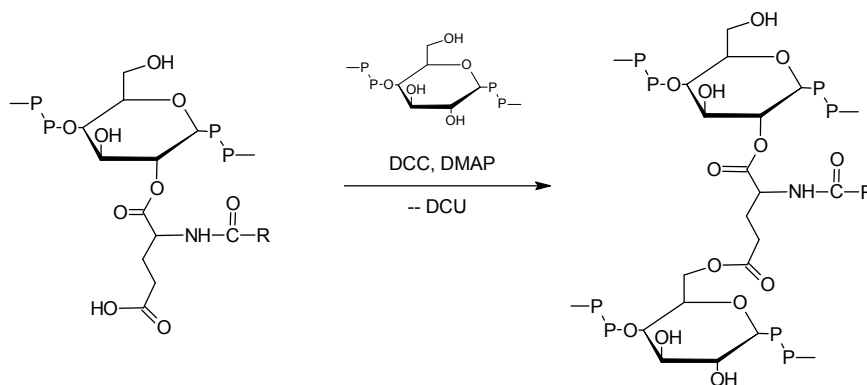


Рис. 2. Взаємодія карбоксильної групи прищепленої GluSt до макромолекули полісахариду за реакцією Стегліха

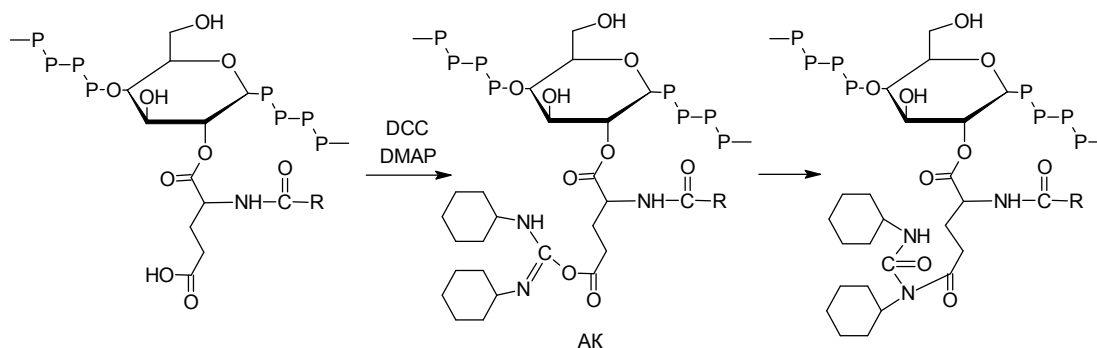


Рис. 3. Перетворення карбоксильної групи залишку N-похідної глутамінової кислоти в активовану форму та її пасивація

рис. 3) та подальшою її швидкою взаємодією з гідроксильними групами полісахариду у присутності нуклеофільної добавки (DMAP). При подальшому перетворенні одержаного продукту (I) вільні карбоксильні групи вступають у реакцію з гідроксильними групами макромолекул полісахариду, утворюючи перехресні зшивання. У такому випадку двоосновна кислота виступає структуруючим агентом (рис. 2).

Аналіз ПМР-спектрів (рис. 6) одержаних продуктів показав, що не всі залишки GluSt (за схемою на рис. 1) вступають у подальше перетворення (рис. 2).

Це зумовлено пасивуванням активованої форми карбоксильної групи (AK) без утворення перехресного зшивання (рис. 3).

Співвідношення перебігу реакцій, зображених на рис. 1–3, приводить до утворення різних за будовою полімерних матеріалів. Домінування реакції, зображеної схемами на рис. 1 та 2, зумовлює утворення просторово-структурованого полісахариду (SD за схемою рис. 4), а перебіг за схемами на рис. 1 та 2, із значною часткою реакції, зображеної на рис. 3, веде до утворення продукту з розгалуженою структурою (RD за цією ж схемою). Слід відмітити, що співвідношення перебігу даних маршрутів реакції

можна регулювати умовами виконання синтезу та природою реагентів, але в будь-якому випадку в реакційній суміші утворюються обидва продукти.

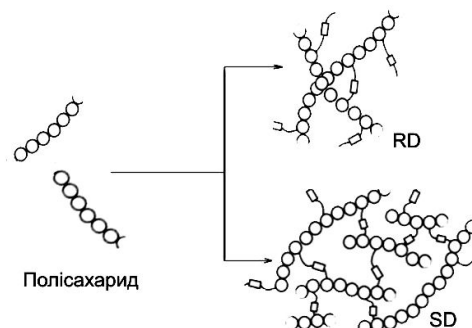


Рис. 4. Схема модифікування молекул полісахариду за реакцією Стегліха з утворенням розгалуженого (RD) і просторово-структурованого (SD) продуктів

На рис. 5 зображено залежності виходу продуктів RD і SD від співвідношення вихідних реагентів. Згідно з наведеною діаграмою можна відмітити наступне: 1) при будь-якому співвідношенні вихідних реагентів обидві модифікації присутні в реакційній суміші; 2) до співвідношення вихідних реагентів 15:1 (за функціональ-

ними групами OH:COOH) сумарний вихід продуктів близький до 100%; 3) після співвідношення вихідних реагентів 15:1 в реакційній суміші виявляється вихідний полісахарид, що не вступив у реакцію (або його ступінь модифікації настільки незначна, що не спричиняє змін його властивостей).

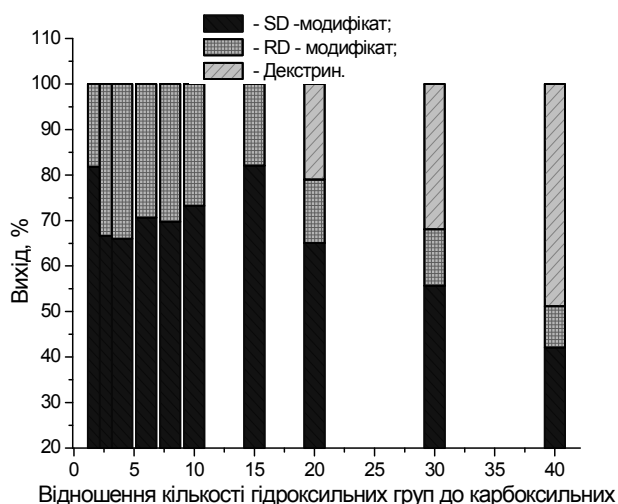


Рис. 5. Залежності виходу продуктів реакції від співвідношення вихідних реагентів (за даними табл. 1)

Залежності виходів кожного з продуктів реакції, визначених експериментально, від умов виконання синтезів наведено в табл. 1. Описані вище продукти реакції володіють суттєво різними властивостями, що дозволяє виділити

їх з реакційної маси. Принципова відмінність модифікатів полягає в їх відношенні до розчинників, зокрема, до метанолу: розгалужений продукт із незначним ступенем структурування утворює розчини, близькі до істинних; просторово-структурований продукт осаджується метанолом з реакційної маси. Відношення до води у цих двох продуктів також різне. Розгалужений (RD), одержаний практично при всіх співвідношеннях реагентів, необмежено набрякає у воді і утворює самостабілізовані колоїдні розчини. Відношення просторово-структурованого продукту (SD) до води не є однозначним: зразки, одержані до співвідношення гідроксильних і карбоксильних груп як 8:1 (табл. 1, рис. 5) являють собою сильно гідрофобні порошки. Зразок SD-6, одержаний при співвідношенні OH:COOH = 10:1, має проміжні властивості – змочується водою, але набрякання його сильно обмежене. Зразки SD-7 та 8 (табл. 1) набрякають у воді з різним максимальним ступенем набрякання, але при цьому не диспергуються в ній. Максимальний ступінь набрякання зразка SD-8 становить 700, після чого він диспергується, але не утворює стабільної водної дисперсії. Подальше збільшення співвідношення на користь гідроксильних груп призводить до утворення зразків (SD-9 і 10), які швидко набрякають у воді і утворюють водні дисперсії, але, на відміну від зразків розгалуженого продукту, набрякання є обмеженим. Тобто, дані зразки утворюють у водному середовищі мікрогідрогелі.

Подібна залежність властивостей просто-

Таблиця 1

Залежність виходів продуктів реакції від співвідношення вихідних речовин та деякі властивості продуктів

Зразок	Співвідношення OH:COOH груп	Конверсія	Вихід продукту, %		Характеристика		
			Просторово-структурований (SD)	Розгалужений (RD)	Просторово-структурований (SD)		Розгалужений (RD)
					Максимальна ступінь набрякання в воді*, %	Йодна проба	Йодна проба
1	2:1	102	81,8	18,2	Нз	–	
2	3:1	96	66,7	33,3	Нз	–	+
3	4:1	111	66,0	34,1	Нз	–	+
4	6:1	92	70,6	29,4	Нз	–	+
5	8:1	97	69,7	30,3	Нз	–	+
6	10:1	82	73,3	26,7	<5	–	+
7	15:1	87	82,1	17,9	382	+/-	+
8	20:1	80	65,1	13,9	~700/д	+	+
9	30:1	115	55,7	12,4	д	+	+
10	40:1	110	42,1	9,1	д	+	+

Примітка: * – нз – гідрофобний, не змочується водою; д – диспергується у воді.

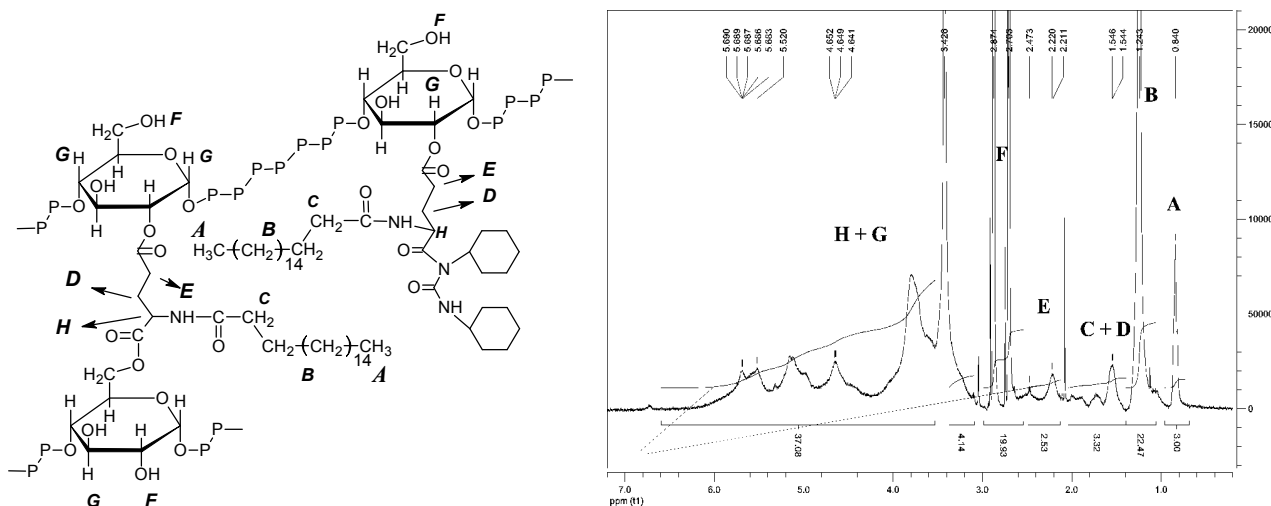


Рис. 6. ПМР-спектр одержаного продукту модифікації полісахариду за реакцією Стегліха з віднесенням сигналів протонів

риво-структурованих модифікатів спостерігається і у відношенні до проби на йод (табл. 1). Якщо полімерний матеріал RD при зануренні його в спиртовий розчин йоду дає характерне для декстрину забарвлення, то відповідне забарвлення полімерного матеріалу SD продукту утворюється лише в тому випадку, якщо синтез проводився при співвідношенні 15:1 (ОН:COOH) і більше.

Аналіз ПМР-спектрів зразків продуктів RD та деяких зразків SD (рис. 6) дозволяє оцінити

ефективність прищеплення залишків GluSt за відношенням інтенсивності сигналів. Це, в свою чергу, дозволяє оцінити ступінь модифікації макромолекул полісахариду n_1 (табл. 2), розуміючи під цим терміном кількість приєднаних залишків GluSt до однієї макромолекули полісахариду, а також кількість приєднаних залишків за двома карбоксильними групами – n_2 .

Зокрема, у колонці 3 табл. 2 наведено значення кількості молів GluSt на один моль декстрину за завантаженням. Для обговорення сту-

Таблиця 2

Оцінки ефективності модифікації за даними ПМР-спектроскопії та балансових розрахунків

Зразок	Співвідношення при завантаженні		Розгалужений (RD)				Просторово-структурований (SD)			Ефективність*, %	
			Кількість прищеплених молекул Glu(St) до молекул D		Відсоток прищеплених Glu(St) за двома групами	Оцінена молярна маса, кДа	Кількість прищеплених молекул Glu(St) до молекули D				
	ОН : COOH	Glu(St):D	n_1	n_2			n_1 (за даними ПМР спектроскопії)	Оцінено за балансом			
					n_1	n_2		Загальна	За двома групами		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	20:1	3,24	5,7	4,3	75,4	37	3,8	2,8	94,9	81,6	
2	10:1	6,48	8,7	7,7	88,5	61	6,5	5,7	94,3	88,5	
3	6:1	10,8	12,2	11,1	91,2	84	9,2	10,2	95,6	91,2	
4	3:1	21,6	8,5	1,3	14,9	16	28,2	4,2	57,4	14,9	
5	2:1	32,4	16,5	2,4	14,5	23	35,9	5,2	57,3	14,5	

Примітка: * – відсоток прищеплених карбоксильних груп від загальної кількості за двома фракціями

пеня структурування таке надання співвідношення між реагентами є більш наочним, ніж співвідношення між реакційними групами. Оскільки ПМР-спектри для всіх зразків одержати було неможливо через їх нерозчинність у дейтерованих розчинниках, дані колонок 9 і 10 – оцінені за рівняннями балансу. Добре співпадіння між експериментально одержаними даними для зразків 2 і 3 з розрахунковими підтверджує справедливості останніх.

При співвідношеннях 6:1 (ОН:СООН) і більше спостерігається доволі висока ефективність заміщення (до 95%), що не залежить від даного співвідношення. Така висока ефективність спостерігається лише при співвідношенні реагентів, при якому на одну молекулу GluSt припадає 4 глюкопіранозні ланки полісахариду. При спробі провести процес при співвідношеннях, менших за 3:1 (ОН:СООН), при яких на одну молекулу GluSt припадає дві і менше ланки полісахариду, ефективність заміщення різко падає. Спроби модифікувати більше, ніж кожну четверту ланку макроланцюга, суттєво ускладнюються внаслідок стеричних перешкод, як це спостерігалось при ацетилюванні сахарози стеариноювою кислотою [11]. Аналогічна закономірність спостерігається при аналізі значень ефективності заміщення за двома групами: якщо до співвідношення 6:1 (ОН:СООН) показана доволі висока ефективність за двома групами, яка не є суттєво нижчою від загальної, то при співвідношеннях менше 3:1 (ОН:СООН) ефективність падає до 15%.

Узагальнюючи одержані експериментальні дані, можна стверджувати, що полімерний матеріал RD – це макромолекули декстрину, модифікація яких з певних причин завершилась на стадії, відображеній схемами на рис. 1 та 3, в результаті чого в цих зразках домінують модифіковані макромолекули з розгалуженою структурою макроланцюга. У випадку макромолекул SD продукту процес модифікації реалізувався реакціями, наведеними на рис. 1 та 2, внаслідок чого в зразках домінують макромолекули з просторово-структурованою будовою – полімерні об'ємні сітки. Таким чином, вище описані властивості модифікатів та їх виходи визначаються ступенем структурування макромолекул полісахариду.

Значною мірою співвідношення між модифікатами залежить від початкової будови вихідних полісахаридів та молекулярної маси алкільного радикала. Якщо вище описано особливості реакції для декстрину та GluSt, при якій вихід

RD модифікату коливається в межах 18–30%, то при використанні декстрану, що має вже розгалужений до певної міри ланцюг, вихід RD коливається в межах 50–90%.

Висновки

Дослідження реакції Стегліха при модифікації декстрину N-похідними глутамінової кислоти показали, що дана реакція естерифікації забезпечує модифікацію полісахаридів, при цьому зберігаються умови, які висуваються до даного класу перетворень. Встановлено особливості здійснення модифікації декстрину, а саме, умови виконання синтезів та залежності між співвідношенням вихідних реагентів, що впливає на вихід та склад продуктів реакції. Одержано два окремих продукти з різними властивостями.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lemarchand C., Gref R., Couvreur P. Polysaccharide-decorated nanoparticles // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2004. – Vol.58. – P.327-341.
2. Applications of important polysaccharides in drug delivery / Huang G., Mei X., Xiao F., Chen X., Tang Q., Peng D. // *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – Vol.21. – P.3692-3696.
3. Lee J.W., Park J.H., Robinson J.R. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation // *J. Pharm. Sci.* – 2000. – Vol.89. – P.850-866.
4. Formation of polymer nanolayers with special properties at polymer surfaces / Samaryk V.Ya., Varvarenko S.M., Tarnavchik I.T., Nosova N.G., Puzko N.V., Voronov S.A. // *Macromol. Symp.* – 2008. – Vol.267. – P.113-117.
5. Prediction of interfacial interactions between polymer layers / Varvarenko S.M., Samaryk V.Ya., Nosova N.G., Puzko N.V., Taras R.S., Tarnavchik I.T., Voronov S.A., Kohut A.M., Voronov S.A. // *Macromol. Symp.* – 2010. – Vol.298. – P.72-78.
6. Polypropylene surface peroxidation with heterofunctional polyperoxides / Nosova N.G., Roiter Y.V., Samaryk V.Y., Varvarenko S. M., Stetsyshyn Y.B., Minko S.S., Stamm M., Voronov S.A. // *Macromol. Symp.* – 2004. – No 210. – P.339-348.
7. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems / Liu Z., Jiao Y., Wang Y., Zhou C., Zhang Z. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2008. – Vol.60. – P.1650-1662.
8. Modification of polysaccharides by N- derivatives of glutamic acid using Steglich reaction / Nagornyak M., Figurka N., Samaryk V., Varvarenko S., Ferens M., Oleksa V. // *Chem. Chem. Technol.* – 2016. – Vol.10. – P.423-427.
9. Characteristics of novel polymer based on pseudo-polyamino acids GluLa-DPG-PEG600: binding of albumin, biocompatibility, biodistribution and potential crossing the blood-

brain barrier in rats / Chekh B.O., Ferens M.V., Ostapiv D.D., Samaryk V.Y., Varvarenko S.M., Vlizlo V.V. // *Ukr. Biochem. J.* – 2017. – Vol.89. – Issue 4. – P.13-21.

10. *Synthesis* and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature / Varvarenko S., Tarnavchik I., Voronov A., Fihurka N., Dron I., Nosova N., Taras R., Samaryk V., Voronov S. // *Chem. Chem. Technol.* – 2013. – Vol.7. – P.161-168.

11. Реакційна здатність гідроксильних груп зі складу сахарози в реакції Стегліха / Нагорняк М.І., Самарик В.Я., Ференс М.В., Дронь І.А., Воронов С.А. // Вісник Національного ун-ту «Львівська політехніка», Сер. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2015. – Т.812. – С.69-73.

12. Гордон А., Форд Э. Спутник химика – М.: Мир, 1976. – 541 с.

Надійшла до редакції 03.01.2018

SYNTHESIS AND RESEARCH OF POLYSACCHARIDES MODIFIED VIA STEGLICH REACTION

M.I. Nagornyak ^a, V.V. Oleksa ^a, S.I. Vynnytska ^a, I.A. Dron ^a, B.O. Chekh ^b, V.Ya. Samaryk ^a, S.M. Varvarenko ^a

^a Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

^b Institute of Animal Biology of NAAS, Lviv, Ukraine

This article describes the results of our research of the modifications of polysaccharides by N-derivatives of glutamic acid using Steglich esterification. It is known that the modifiers of polysaccharides are widely used as polymers of medical and biomedical applications. Among them, the modifiers with the structured architecture of macromolecules have an important place. The use of N-derivatives of glutamic acid as a structuring agent allows obtaining biodegradable and non-toxic polymeric materials without any toxicity of biodegradation products. The dependence of the efficiency of this process was considered and the structure and composition of the obtained reaction products were investigated. It was shown that the reaction successfully proceeds with the participation of both carboxyl groups of N-derivatives of glutamic acid which leads to the structuring of macromolecules of polysaccharides under mild conditions. The study of the properties of the obtained modifiers as well as the investigation of their structure and composition by NMR spectroscopy showed that two different structure-based polymers—macromolecules with branched and spatially structured architecture are formed in the reaction mass. On certain conditions of obtaining, these products are microhydrogels, when they are being dispersed in water. Polymers with branched-chain of macromolecules forms self-stabilized dispersions in aqueous media. Thus, the article gives the results of the research of new polymers of medical purpose.

Keywords: modification; polysaccharide; structuration; biomedical polymers; Steglich reaction.

REFERENCES

1. Lemarchand C., Gref R., Couvreur P. Polysaccharide-decorated nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, vol. 58, pp. 327-341.

2. Huang G., Mei X., Xiao F., Chen X., Tang Q., Peng D. Applications of important polysaccharides in drug delivery. *Current Pharmaceutical Design*, 2015, vol. 21, pp. 3692-3696.

3. Lee J.W., Park J.H., Robinson J.R. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, vol. 89, pp. 850-866.

4. Samaryk V., Varvarenko S., Tarnavchik I., Nosova N., Puzko N., Voronov S. Formation of polymer nanolayers with special properties at polymer surfaces. *Macromolecular Symposia*, 2008, vol. 267, pp. 113-117.

5. Varvarenko S., Samaryk V., Nosova N., Puzko N., Taras R., Tarnavchik I., Voronov A., Kohut A., Voronov S. Prediction of interfacial interactions between polymer layers. *Macromolecular Symposia*, 2010, vol. 298, pp. 72-78.

6. Nosova N., Roiter Y., Samaryk V., Varvarenko S., Stetsyshyn Y., Minko S., Stamm M., Voronov S. Polypropylene surface peroxidation with heterofunctional polyperoxides. *Macromolecular Symposia*, 2004, vol. 210, pp. 339-348.

7. Liu Z., Jiao Y., Wang Y., Zhou C., Zhang Z. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008, vol. 60, pp. 1650-1662.

8. Nagornyak M., Figurka N., Samaryk V., Varvarenko S., Ferens M., Oleksa V. Modification of polysaccharides by N-derivatives of glutamic acid using Steglich reaction. *Chemistry & Chemical Technology*, 2016, vol. 10, pp. 423-427.

9. Chekh B.O., Ferens M.V., Ostapiv D.D., Samaryk V.Y., Varvarenko S.M., Vlizlo V.V. Characteristics of novel polymer based on pseudo-polyamino acids GluLa-DPG-PEG600: binding of albumin, biocompatibility, biodistribution and potential crossing the blood-brain barrier in rats. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 2017, vol. 89, pp. 13-21.

10. Varvarenko S., Tarnavchik I., Voronov A., Fihurka N., Dron I., Nosova N., Taras R., Samaryk V., Voronov S. Synthesis and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature. *Chemistry & Chemical Technology*, 2013, vol. 7, pp. 161-168.

11. Nagornyak M.I., Samaryk V.Ya., Ferens M.V., Dron I.A., Voronov S.A. Reaction ability of hydroxyl groups from sucrose in the reaction of Steglich. *Bulletin of the Lviv Polytechnic National University, series «Chemistry, Technology of Substances and their Applications»*, 2015, vol. 812, pp. 69-73. (in Ukrainian).

12. Gordon A.J., Ford R.A., *The chemist's guide*. Mir Publishers, Moscow, 1976. 541 p. (in Russian).