

УДК 541.183, 541.4, 678.02, 678.7

*С.М. Варваренко, Н.Г. Носова, І.А. Дронь, А.С. Воронов, Н.В. Фігурка, І.Т. Тарнавчик,
Р.С. Тарас, В.Б. Вострес, В.Я. Самарик, С.А. Воронов*

НОВІ АМФІФІЛЬНІ АМІНОФУНКЦІЙНІ ПОЛІЕСТЕРИ ТА ДИСПЕРСНІ СИСТЕМИ НА ЇХ ОСНОВІ

Національний університет „Львівська політехніка”
Державний університет Північної Дакоти

Синтезовано нові амінофункційні поліестери на основі поліестердіолів (як гідрофільних фрагментів) та N-заміщених похідних глутамінової кислоти (як ліпофільних фрагментів). Розглянуто закономірності утворення та морфологію частинок дисперсної фази. Властивості нових поліестерів дозволяють розглядати їх як потенційну полімерну основу для конструювання полімерних систем транспорту терапевтичних засобів.

Вступ

Відомо, що амфифільні полімери здатні формувати наноструктури, які самоорганізуються за рахунок одночасної наявності в їх ланцюзі ліпофільних і гідрофільних фрагментів [1]. Наносистеми, які створені на основі амфифільних полімерів, викликають дедалі більший інтерес у фармакології, оскільки вони становлять один з видів терапевтичних систем і здатні транспортувати лікарські речовини в клітину [2,3]. Тому синтез нових амфифільних амінофункційних поліестерів на основі двоосновних α -амінокислот та їх похідних як полімерної основи засобів транспорту ліків є актуальною задачею. Використання поліоксаетиленових та поліоксапропіленових фрагментів для регулювання гідрофільно-ліпофільного балансу таких поліестерів забезпечує їх здатність до самоорганізації у водному середовищі. Сполучення амінокислотних ланок у основному ланцюзі через поліестердіоли естерними зв'язками дозволяє віднести одержані поліестери до класу «псевдо»-полі(амінокислот) – речовин, які побудовані за участі амінокислот, проте без використання пептидних зв'язків. Така структура забезпечує низку переваг одержаних полімерів над синтетичними полі(амінокислотами) та їх амфифільними блоккополімерами, наприклад, відсутність імунної відповіді з боку організму (завдяки відсутності пептидного зв'язку). В той же час спорідненість до природних полімерів та побудова основного полімерного ланцюга з використанням естерних зв'язків забезпечує біодеградабельність та низьку токсичність як полімеру, так і продуктів деградації. Синтез та вивчення здатності до утворення ста-

більної дисперсної фази у воді для низки нових амфифільних поліестерів є першочерговим завданням при створенні нових систем транспорту ліків.

Метою роботи є дослідження закономірностей створення полімерів з естерною природою зв'язків між мономерними одиницями на основі N-заміщених похідних глутамінової кислоти та їх здатності до утворення полімерних дисперсій у воді з частинками певного розміру та морфології.

Експериментальна частина

Реагенти та розчинники

Поліетиленгліколи (PEG-300,400,600,1000), діетиленгліколь (DEG), дипропіленгліколь (DPG) та PPG-400,1000 виробництва фірми Aldrich. Для очищення від домішок води до відповідного гліколю додавали п'ятикратний надлишок бензолу та відганяли азеотропну суміш бензол-вода ($T_k=69^{\circ}\text{C}$). Залишки бензолу видаляли вакуумуванням. N-стеарилглутамінову кислоту (GluSt), N-лаурилглутамінову кислоту (GluL), N,N'-дициклогексилкарбодіїмід (ДЦК), диметиламінопіридин (DMAP) виробництва фірми Aldrich використовували без додаткового очищення. Тіоніл хлористий, триетиламін очищали перегонкою. Розчинники бензол, метиленхлорид, диметилформамід, октанол-1 очищали за методиками [4,5].

Синтез поліестерів проводили взаємодією діолу і N-захищеної глутамінової кислоти за методикою, наведеною в [6].

Синтез діестеру пропіленгліколю (DPG) і 2-(гептадеканоїламіно)пентадіонової кислоти (Glu-St). У реактор завантажували 0,1 моль

(41,3 г) (Glu-St), 0,05 моль (6,7 г) дієтеру пропіленгліколю (DPG) та розчинник (суміш метилену хлористого з диметилформамідом 5:1) 200 г. Реакційну масу нагрівали до кипіння (45°C) і повільно прикапували розчин 0,115 моль (13,7) тіонілу хлористого в метилені хлористому 124 г. Витримували 30 хв. Потім додавали 0,155 моль (11,64 г) триетиламіну і витримували іще 2 год. Для виділення продукту реакційну масу промивали водою. Осад білого кольору відділяли центрифугуванням і висушували.

Результати та обговорення

Новий метод синтезу поліестерів через реакцію естерифікації Стегліха на основі N-заміщених похідних глутамінової кислоти та поліетердіолів різної молекулярної маси дозволив одержати гомологічний ряд амінофункційних поліестерів – нових «псевдо»-полі(амінокислот) [7] (рис. 1). В їх структурі як ліпофільні фрагменти виступають алкільні ланцюги N-заміщеної глутамінової кислоти, а як гідрофільні – ланцюги поліетиленгліколю («прості» поліестери).

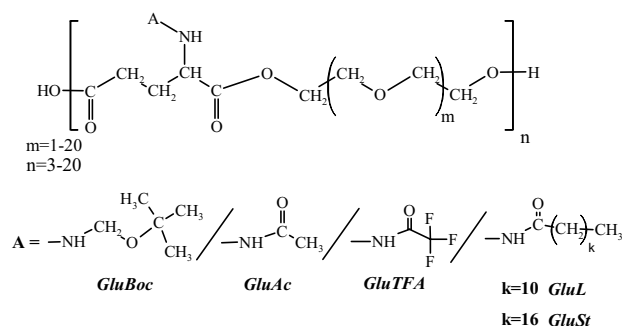


Рис. 1. Загальна схема амінофункційних поліестерів

При поліконденсації N-заміщених похідних глутамінової кислоти (Glu(A)), де А – замісник

при аміногрупі) і рядом поліетердіолів було одержано «прості» поліестери, основні характеристики яких наведені в табл. 1.

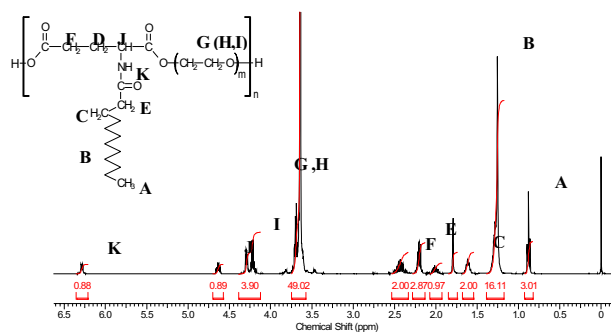


Рис. 2. ПМР-спектр зразка ко-Glu(L)-ко-PEG600 в дейтерованому бензолі

Структура одержаних «простих» поліестерів підтверджена ПМР-спектроскопією (рис. 2) та ІЧ-спектроскопією [8]. Наявність в молекулі протонів оксіетиленового фрагменту та протонів алкільного замісника захисної групи, що легко інтерпретуються в спектрі, дозволяє здійснювати оцінювання складу кополімеру. Присутність сигналів протонів зі зміщенням 4,2–4,3 м.д. (I) вказує на перебіг реакції естерифікації N-захисної глутамінової кислоти поліетиленгліколем. Окрім того, співвідношення інтегралів сигналу I до інтегралу G+N+I=7,37·10⁻², що добре корелюється з розрахунковим значенням за умови входження обох кінцевих груп поліетиленгліколю в поліестер (4/54=7,41·10⁻²). Молекулярну масу поліестерів визначали за допомогою гель-проникної хроматографії та її значення наведені в табл. 1.

Використання лабільних захисних груп може бути актуальним для створення центрів

Таблиця 1

Умови синтезу та основні характеристики поліестерів на основі Glu(A)

Glu(A)	Діол	Співвідношення реагентів				Температура, °С	Вихід ДЦС, %	ММ, визначена за ГПХ, г/моль	Ступінь поліконденсації ГПХ ¹
		Glu(A)	Діол	ДЦК	Каталізатор				
Glu(St)	PEG-600	10	9	21	1,25	15	99,5	11930	22,7
Glu(St)	PEG-600	9	10	18,9	1,125	15	99,7	13430	25,30
Glu(Boc)	PEG-300	7	8	14,7	0,875	15	98,7	1820	5,60
Glu(Boc)	PEG-600	9	10	18,9	1,125	15	96,75	6390	7,25
Glu(St)	DPG	8	7	16,8	1	15	99	4020	13,17
Glu(St)	DPG	8	7	16,8	1	35	97,8	3200	10,20
Glu(St)	DPG	6	5	12,6	0,75	15	96,7	3270	10,43
Glu(St)	DPG	8	7	16,8	1	0–5	91,6	2200	6,52
Glu(Ac)	DEG	3	4	6,3	0,375	15	97,6	620	3,50
Glu(Ac)	DEG	4	3	8,4	0,5	15	93,5	513	2,20
Glu(P)	PEG-300	10	9	21	1,25	15	83,5	1200	3,10
Glu(TFA)	PEG-400	9	10	18,9	1,125	15	99,22	1580	3,70
Glu(L)	PEG-400	10	9	21	1,25	15	99,1	6460	16,8

Примітка: ¹ – ступінь поліконденсації, визначений за результатами гель-проникної хроматографії (ГПХ)

зв'язування (у вигляді вільної аміногрупи) ліків, маркерів тощо в складі поліестерів, одержаних при сумісній поліестерифікації з мономерами іншої функційності. «Прості» поліестери, одержані через пряму поліестерифікацію за реакцією Стегліха при використанні N-заміщених похідних глутамінової кислоти з вищими алкільними замісниками, є погано розчинними у воді і не проявляють властивостей поверхнево-активних речовин. Молекулярна маса гідрофільного поліетердіолу, використаного в синтезі, може бути інструментом впливу на ці властивості, але при цьому при використанні в якості дикислоти N-стеарилглутамінової кислоти необхідно як діол використовувати поліетиленглікол з молекулярною масою більше 2000 г/моль. При цьому значно ускладнюється синтез і виділення цільових продуктів.

Наступним кроком досліджень, спрямованим на подолання недоліків «простих» поліестерів, було одержання «складних» поліестерів строго альтернантної будови при використанні двох різних діолів. Полімери цієї групи також мають регулярне чергування гідрофільних і ліпофільних фрагментів у макромолекулі – [DEG-GluSt-PEG-GluSt]. Формування такої структури зумовлено взаємодією двоосновного карбоксилвмісного фрагменту на основі N-стеарилглутамінової кислоти і одного з діолів та його кополіконденсація з іншим поліетердіолом. Двоосновний карбоксилвмісний фрагмент одержували взаємодією N-похідного глутамінової кислоти та діетеру етиленгліколю (DEG) або діетеру пропіленгліколю (DPG) при дії тіонілу хлористого згідно зі схемою, наведеною на рис. 3.

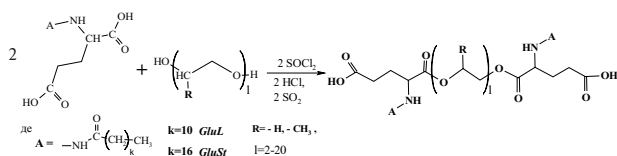


Рис. 3. Схема одержання діетеру

При використанні діетерів як вихідних сполук одержували за реакцією Стегліха «складні» поліестери (рис. 4,б), які одночасно містять залишки діолів різної природи та/або молекулярної маси. Перевагою такого методу синтезу є строго альтернантна будова кополіестеру з двома різними діолами у структурі, чого неможливо досягнути при використанні їх простої суміші при синтезі.

При синтезі «складних» поліестерів поліконденсацією за реакцією Стегліха, за участю діетерів як мономерних блоків, зберігаються всі встановлені закономірності одержання «простих» поліестерів (рис. 4,а), але утворюються полімери з дещо нижчим ступенем поліконденсації (7–10).

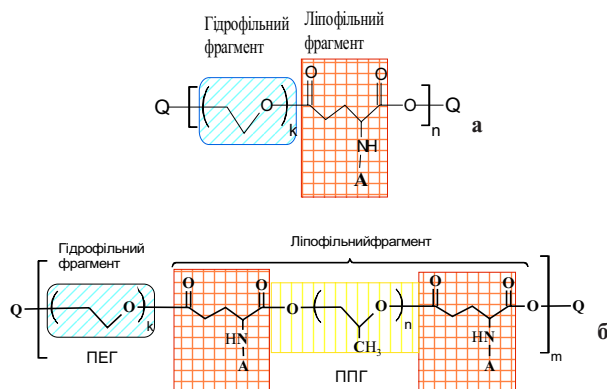


Рис. 4. Принципова структурна формула «простого» поліестеру (а) та «складного» поліестеру на основі діетеру (б)

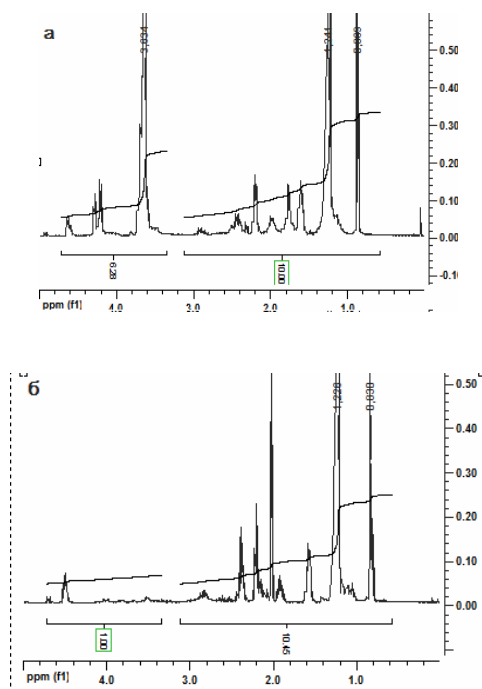


Рис. 5. ПМР-спектри: а – псевдо-полі(амінокислоти) на основі Glu(St)-DPG-Glu(St) та PEG400; б – вихідного діетеру Glu(St)-DPG-Glu(St)

Структуру синтезованих «складних» поліестерів підтверджували ПМР-спектроскопією. Для прикладу на рис. 5 наведено спектр продукту ко-[б-(Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG400 (б) у порівнянні зі спектром діетеру Glu(St)-DPG-Glu(St) (а). Наявність у спектрі сигналів від протонів поліоксиетилену в α-положенні до карбоксильної групи та дипропіленгліколю підтверджують його структуру. Молекулярну масу полімерних продуктів визначали гель-проникною хроматографією (табл. 2).

З даних, наведених в табл. 1 та 2, видно, що запропонований метод дозволяє одержати нові амфіфільні амінофункційні поліестери (ААП) з молекулярними масами 5000–10000 г/моль. Ці

Умови синтезу та основні характеристики поліестерів на основі попередньо синтезованих діестерів

Діестер	Діол	Співвідношення реагентів				Температура, °С	Конверсія, %	ММ, визначена за ГПХ, г/моль	Ступінь поліконденсації ГПХ ¹
		Glu(A)	Діол	ДЦК	катализатор				
Glu(St)-DPG-Glu(St)	PEG-400	8	9	16,8	1	15	98,8	8970	13,3
Glu(St)-PPG400-Glu(St)	PEG-400	9	10	18,9	1,125	15	98,5	11630	14,4
Glu(St)-PPG400-Glu(St)	PEG-300	9	10	18,9	1,125	15	97,7	9450	12,6
Glu(St)-PPG1000-Glu(St)	PEG-400	8	9	16,8	1	15	97,8	10300	12,73

Примітка: ¹ – ступінь поліконденсації, визначений за експериментально встановленою за даними гель-проникної хроматографії (ГПХ) молекулярною масою одержаного поліестеру; ² – конверсію визначали за кількістю сечовини, яка визначалась гравіметрично.

поліестери, завдяки наявності у структурі гідрофільних і ліпофільних фрагментів, мають певний гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) і проявляють відповідні поверхнево-активні властивості. На рис.6 наведено значення максимального пониження поверхневого натягу водних дисперсій синтезованих поліестерів різної структури. Видно, що поліестери N-алканол похідних глутамінової кислоти (Glu(St), Glu(L)) ко-Glu(St)-ко-DPG, ко-Glu(St)-ко-DEG є малорозчинними у воді і практично не знижують поверхневий натяг.

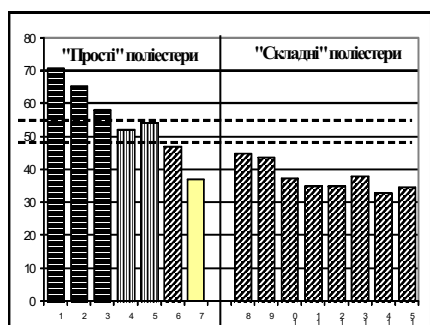


Рис. 6. Значення поверхневого натягу водних дисперсій (0,2%) «простих» та «складних» поліестерів:

- 1 – ко-Glu(St)-ко-DEG; 2 – ко-Glu(St)-ко-DPG;
- 3 – ко-Glu(St)-ко-PEG300; 4 – ко-Glu(St)-ко-PEG600;
- 5 – ко-Glu(L)-ко-PEG300; 6 – ко-Glu(Ac)-ко-DEG;
- 7 – ко-Glu(Boc)-ко-PEG300; 8 – ко-[β -(Glu(St)-DPG-(Glu(St)))-ко-PEG300]; 9 – ко-[β -(Glu(St)-DPG-(Glu(St)))-ко-PEG600/ДАБЦО]; 10 – ко-[β -(Glu(St)-DPG-(Glu(St)))-ко-PEG400/ДАБЦО]; 11 – ко-[β -(Glu(St)-PPG400-(Glu(St)))-ко-PEG300/ДАБЦО]; 12 – ко-[β -(Glu(St)-PPG400-(Glu(St)))-ко-PEG300/ДМАП]; 13 – ко-[β -(Glu(St)-DPG-(Glu(St)))-ко-PEG400/ДМАП]; 14 – ко-[β -(Glu(St)-PPG1000-(Glu(St)))-ко-PEG400/ДАБЦО]; 15 – ко-[β -(Glu(St)-PPG1000-(Glu(St)))-ко-PEG400/ДМАП

Встановлено, що регулювання ГЛБ через збільшення величини гідрофільного фрагменту в кополімерах 1–6 тільки в незначній мірі дозволяє підвищити їх поверхневу активність. Про-

те, видно, що підвищення поверхневої активності ААП можна забезпечити за рахунок зміни структури поліестеру. Так, поліестери, які були одержані через попередньо синтезовані діестерні блоки за участю ліпофільного PPG («складні» поліестери), проявляють значну поверхневу активність і понижують поверхневий натяг на межі розподілу вода-повітря до 33 мН/м. Крім того, колоїдно-стійкі полімерні дисперсії утворюють лише ті зразки, поверхневий натяг водних дисперсій яких не перевищує 49 мН/м. Поліестери, які забезпечують поверхневий натяг в діапазоні від 49 мН/м до 57 мН/м, утворюють колоїдні дисперсії зі стабільністю, обмеженою в часі (від 1 до 3 днів).

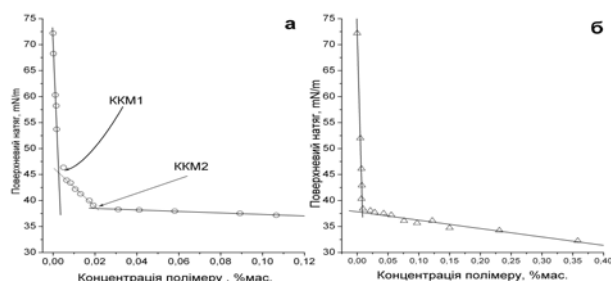


Рис. 7. Ізотерми поверхневого натягу поліестерів: а – ко-[β -(Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG400; б – ко-[β -(Glu(St)-PPG1000-Glu(St))-ко-PEG1000

Таким чином, серед синтезованих амфільних амінофункційних поліестерів найбільш ефективними для формування стабільних водних дисперсій є «складні» поліестери (рис. 4,б), одержані через наперед синтезовані діестери (рис. 3). На рис. 7,а приведена характерна ізотерма поверхневого натягу для даного класу полімерів, особливістю якої є наявність двох зламів на кривій. Очевидно, що наявність чітко вираженої точки ККМ вказує на здатність макромолекул поліестерів формувати міцели, що супроводжується першим зломом ізотерми (ККМ₁). Другий злам кривої, умовно позначений як ККМ₂, зумовлений структурними перебудова-

Залежність значень KKM_1 та KKM_2 від складу поліестеру

Кополімер	PPG	PEG	$KKM_1 \times 10^3, \%$	$KKM_2 \times 10^3, \%$	Поверхневий натяг*, мН/м
ко-[б- (Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG300	116	300	0,303	9,6	45
ко-[б- (Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG400	116	400	1,8	21,0	36,3
ко-[б- (Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG600	116	600	2,02	42,0	44,3
ко-[б- (Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG1000	116	1000	4,09	78,6	44,47
ко-[б- (Glu(St)-PPG400-Glu(St))-ко-PEG300	400	300	2,4	24,0	36,7
ко-[б- (Glu(St)-PPG1000-Glu(St))-ко-PEG400	1000	400	1,2	9,5	35
ко-[б-(Glu(St)-PPG1000-Glu(St))-ко-PEG1000	1000	1000	7,5	–	34.2

ми дисперсної фази зі збільшенням концентрації полімеру.

Змінюючи співвідношення величини гідрофільного фрагменту до ліпофільного фрагменту, можна регулювати поверхнево-активні властивості та впливати на характер ізотерми поверхневого натягу поліестерів. Так, кополімер ко-[б-(Glu(St)-PPG1000-Glu(St))-ко-PEG1000 не вкладається в описані закономірності, оскільки на ізотермі поверхневого натягу не спостерігається точка KKM_2 , хоча його поверхнево-активні властивості співрозмірні з властивостями інших поліестерів (рис. 7,б).

Для дослідження структурних перетворень дисперсної фази амфіфільних амінофункційних поліестерів проводились дослідження розчинів різної концентрації методом динамічного світлорозсіювання. Так, на рис. 8 наведено гістограми розподілу частинок дисперсної фази за розміром, які одержані при різних концентраціях «складного» поліестеру ко-[б-(Glu(St)-PPG1000-Glu(St))-ко-PEG400 (0,01%, 0,05%, 0,1%). Розподіл (0,01%) одержано при концентрації, яка не значно перевищує значення KKM_1 для цього полімеру, другий (0,05%) – при концентрації в області значень KKM_2 , а третій (0,1%) – при концентрації, що значно перевищує KKM_2 . Перші два розподіли мають бімодальний характер з розмірами частинок дисперсної фази 90–120 нм та 250–350 нм. При цьому, з ростом концентрації поліестеру спостерігається поступове збільшення частки частинок, що за розміром відповідають другій фракції. Аналіз наведених розподілів та ізотерм поверхневого натягу показує, що при концентрації поліестеру у воді, більшій за KKM_1 , формуються частинки дисперсної фази з розміром 90–120 нм. Збільшення концентрації полімеру приводить до зростання розміру частинок, а не збільшення їх кількості і вже при концентраціях полімеру, вищих за KKM_2 , дисперсія складається тільки з частинок другої фракції 250–350 нм. Якщо структура поліестеру забезпечує достатню стабілізацію дисперсії, то така перебудова не відбувається, і при всіх концентраціях спостерігається мономодальний розподіл, а на ізотермі поверхневого натягу

KKM_2 не спостерігається до концентрації 0,4%, як наприклад, на рис. 7,б для поліестеру ко-[б(Glu(St)-PPG1000-Glu(St))-ко-PEG1000.

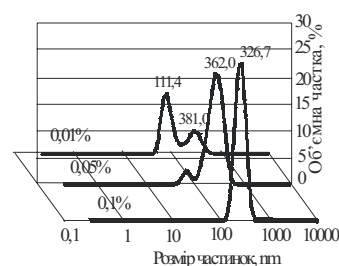


Рис. 8. Гістограма розподілу частинок дисперсної фази поліестеру ко-[б- (Glu(St)-PPG1000-Glu(St))-ко-PEG400 за розміром при різних концентраціях

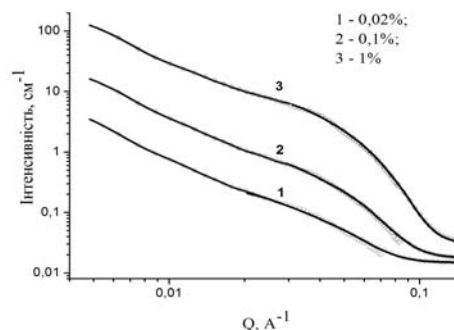


Рис. 9. Характерна крива функції кута розсіювання нейтронів для дисперсії поліестеру ко-[б-(Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG1000 при концентраціях : 1 – 0,02%; 2 – 0,1%; 3 – 1%

Структуру дисперсної фази частинок «складних» поліестерів було досліджено методом малокутового нейтронного розсіювання (SANS). Характерна крива функції кута розсіювання нейтронів наведена на рис. 9. Найкраще дані криві апроксимуються з використанням моделі паралелепіпеда у формі ядро-оболонка, в області, що відповідають лінійному розміру частинок 80–130 нм. Такі результати дослідження дозволяють зробити висновок про те, що частинки, які на рис. 8 відповідають першій моді, мають форму ліпофільного паралелепіпеда, оточеного гідратованою оболонкою. Ядро такої ча-

стинки формується за рахунок впорядкованого упакування алкільних замісників і основного ланцюга поліестеру, а оболонка – за рахунок гідратованих поліоксиетиленових ланцюгів. Числові оцінки показали, що лінійні розміри ядра (35)г(100)г(300) нм слабо залежать від ступеня поліконденсації і воно складається з 20–30 макромолекул. За даними SANS товщина гідратованої оболонки становить 18–20 нм. Очевидно, що частинки з розмірами другої фазі є впорядкованими агрегатами частинок першої фракції.

Висновки

Вперше синтезовані псевдо-полі(амінокислоти) поліестерного типу на основі двоосновних α -амінокислот (їх N-заміщених похідних) та діолів поліоксиетиленового та поліоксипропіленового ряду поліконденсацією за реакцією Стегліха. Визначено оптимальні умови процесу синтезу псевдо-полі(амінокислот) з одержанням поліестерів зі ступенем поліконденсації 5–25 (ММ 2500–18000 г/моль). Показано, що використання як мономерних одиниць діестерів з кінцевими карбоксильними групами, які синтезовані за реакцією Бреннера, значно розширює можливості синтезу «псевдо»-полі(амінокислот) з молекулярною масою 5000–10000 г/моль та дозволяє регулювати їх поверхнево-активні властивості. Розроблено зручний метод одержання нових амфіфільних амінофункційних поліестерів, макромолекули яких містять різні за природою фрагменти діолів при альтернантній будові макромолекули.

Особливістю поверхнево-активних властивостей одержаних поліестерів є наявність двох зламів на ізотермі поверхневого натягу. Перший з них (ККМ₁) (що знаходиться в концентраційному діапазоні $(0,3-7,5) \cdot 10^{-3}\%$) відповідає критичній концентрації міцелоутворення, другий (ККМ₂) $(0,95-7,9) \cdot 10^{-2}\%$ – зумовлений впорядкованою перебудовою частинок дисперсної фази. Встановлено особливості формування дисперсної фази самостабілізованих водних дисперсій псевдо-полі(амінокислот) та будову частинок дисперсної фази на основі досліджень поверх-

нево-активних властивостей, динамічного світлорозсіювання, малокутового нейтронного розсіювання. Показано, що частинки, які утворилися при ККМ₁, мають форму ліпофільного паралелепіпеда, оточеного гідратованою оболонкою, з розміром ядра (35)×(100)×(300) нм. Встановлено взаємозв'язок між складом макромолекул амфіфільних амінофункційних поліестерів, їх поверхнево-активними властивостями та особливостями формування і будови частинок дисперсної фази.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Todd R. Hoare, Daniel S. Kohane. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges // *Polymer*. –2008. – Vol.49. – № 15. – P.1993-2007.
2. Dodson A. Modern methods for diagnostic immunocytochemistry // *Current Diagnostic Pathology*. –2009. – Vol. 8. – № 2. – P.113-122.
3. Ottevanger P.B., De Mulder P.H.M. The quality of chemotherapy and its quality assurance // *European Journal of Surgical Oncology*. –2005. – Vol.31. –№ 6. – P.656-666.
4. *Органические растворители* / Вайсберг А., Проскауэр Э., Риддис Д. и др. – М.: Инстр. лит. – 1976. – 541 с.
5. Гордон А., Форд Э. Спутник химика. – М.: Мир. – 1976. – 541 с.
6. Синтез та поверхнево-активні властивості нових поліестерів –псевдополіамінокислот на основі природних двоосновних α -амінокислот / Варваренко С.М., Фігурка Н.В., Самарик В.Я., Воронов А.С., Тарнавчик І.Т., Носова Н.Г., Дронь І.А., Тарас Р.С., Воронов С.А. // *Доповіді НАН України*. – 2013. – № 5. – С.131-139.
7. Синтез псевдополіамінокислот на основі двоосновних β -амінокислот / Варваренко С.М., Пузько Н.В., Самарик В.Я., Носова Н.Г., Тарнавчик І.Т., Воронов С.А. // *Вісник НУ “Львівська політехніка”*. Сер. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2011. – № 700. – С.391-395.
8. *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. // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2013. – Vol.7. – № .2. – P.164-168.

Надійшла до редакції 4.07.2013