

# Egy délvidéki vegyész beszámolója

## Micellák és vegyes micellák – ahol a szteránváz a főszereplő

PÓSA Mihály\*

Újvidéki Egyetem, Orvostudományi Kar, Gyógyszertudományi Tanszék, Hajduk Veljkova 3, 21000 Újvidék, Szerbia

### 1. Bevezetés

Az Újvidéki Egyetem Orvostudományi Kar Gyógyszertudományi Tanszéke (GyT) 2000 óta működik. A GyT-en a fizikai kémia és szerves kémia egy altanszékét képez, ahol magyar anyanyelvű oktatók is dolgoznak. A kutatás a kezdetekben az epesavszármazékok szintézisére és azok sóinak vizes oldatban történő önszerveződésére terjedt ki, majd később a vegyes micellák irányába tolódott.

### 2. A vizsgált asszociációs kolloid rendszerek

Az epesav sók szteránvázak biotenzidek, amelyek a gerincetek májában koleszterinből kiindulva szintetizálódnak. Jelentős szerepük van az emésztésben és bizonyos metabolikus utak szabályozásában.<sup>1-3</sup> Sejtmag receptorok modulátorként, illetve enzimek, ioncsatornák szabályozóiként is ismertek.<sup>4-8</sup> Az epesav sók vizes oldatban a kritikus micella koncentráció (CMC) közelében elsődleges (primer) micellákat képeznek hidrofób kölcsönhatások révén (aggregációs szám  $\approx 2-20$ ).<sup>8</sup> Ha bizonyos epesav-anionok koncentrációja a CMC érték többszöröse, akkor másodlagos (szekunder) micellákat képeznek úgy, hogy a primer micellák hidrogén hidakkal kapcsolódnak össze.<sup>9</sup> Az epesavakkal és sóikkal folytatott kutatások fő irányvonalai a következők voltak:

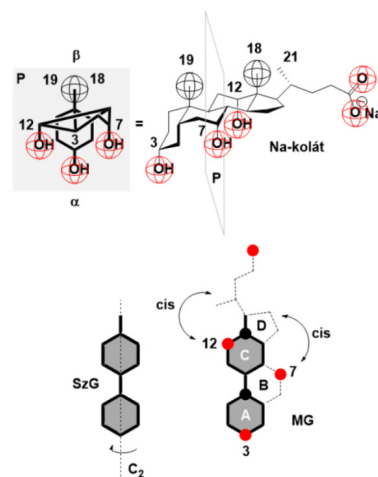
1. Azoknak a molekuláris szerkezeti elemeknek a meghatározása, amelyek felelősek a másodlagos micellák képződéséért, és annak értelmezése, hogy a primer és szekunder micellák képződési folyamatai miért válnak el egymástól, vagyis miért nem párhuzamosan alakulnak ki.

2. Olyan epesav származékok szintézise, melyek ionjai nagyobb micellákat képeznek, és ezáltal nagyobb micelláris szolubilizációs kapacitással rendelkeznek, mint a természetes epesav sók, ugyanakkor a sejtmembrán-toxicitásuk minél alacsonyabb legyen.

3. Az epesav sók és más tenzidek biner elegyeinek vizes oldatában történő micellaképződés termodinamikájának tanulmányozása.

Az epesav-anionok másodlagos micelláinak a lehetséges képződése (illetve az esetleges H-kötések jelenléte a primer micellákban) eldönthető indirekt módon a fordított fázisú

kromatográfia (RP-HPLC) által meghatározott retenciós faktor (k), a CMC, illetve a micella aggregációs számának (n) az ismeretében. Az  $\ln k - n$  síkban (ahol n a CMC érték háromszorosának megfelelő koncentrációjú epesav só vizes oldatára vonatkozik) azok az epesav sók, amelyek micellái hidrofób kölcsönhatások révén képződnek, lineáris kongenerikus csoportot alkotnak (LKC).<sup>8</sup> Ha a micellák között H-kötések is létrejönnek (másodlagos micellák), akkor a hidrofób kölcsönhatás által a micella képződése során fellépő szabadentalpia változás mellett, a H-kötések kialakulásának szabadentalpia változása is jelentkezik mint többlet szabadentalpia ( $g^E$ ). Azok az epesav sók, amelyeknél a micella képződésnél  $g^E$  jelentkezik, a LKC-hoz képest kívülállónak (outlier) tekinthetők.<sup>10-14</sup> Ilyen esetben a <sup>1</sup>H-NMR spin-rács relaxációs idő és a felületaktív anyag (epesav só) koncentrációjának a függvényében két éles ugrás található, azaz kétféle CMC definiálható (az egyik a primer micellák keletkezésénél a másik pedig a szekunder micellák keletkezésénél).<sup>15</sup>

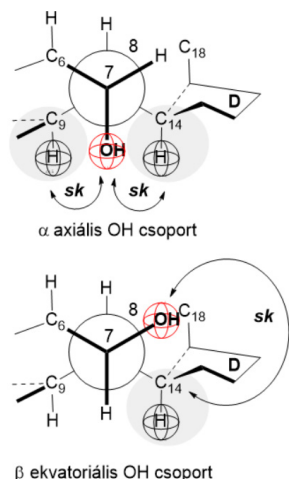


1. Ábra. A nátrium-kolat konformációja és molekuláris gráfja (MG): a szubsztituensek és a szteránváz részeinek egymáshoz viszonyított relatív helyzetét (cis, trans) az SzG algráf C2-szimmetriatengelye (referencia rendszer) határozza meg

Másodlagos micellákat többek között azok az epesav sók nem képeznek, amelyeknél a szteránváz C3-as atomján  $\alpha$ -ekvatoriális OH csoport, a szteránváz C7-es atomján  $\alpha$ -axiális vagy  $\beta$ -ekvatoriális OH- vagy oxocsoport (amely

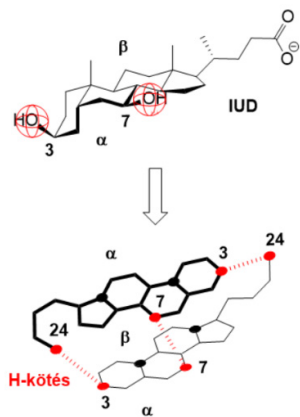
\* Tel.: +381 63 114 0015; e-mail: mihaljp@uns.ac.rs

O atomja  $\alpha$ -ekvatoriális) van, és nem tartalmaznak egyéb OH- vagy oxocsoportot. A C7-es OH-csoport ugyanis *cisz*-helyzetben van a szteránváz D-gyűrűjével (**1. Ábra**), ezért az  $\alpha$ -axiális és  $\beta$ -ekvatoriális OH-csoportok, a C7-C8 menti Newman-projekciós képletek alapján szinklinális helyzetben vannak a szteránváz C14-es metincsoportjával (**2. Ábra**).



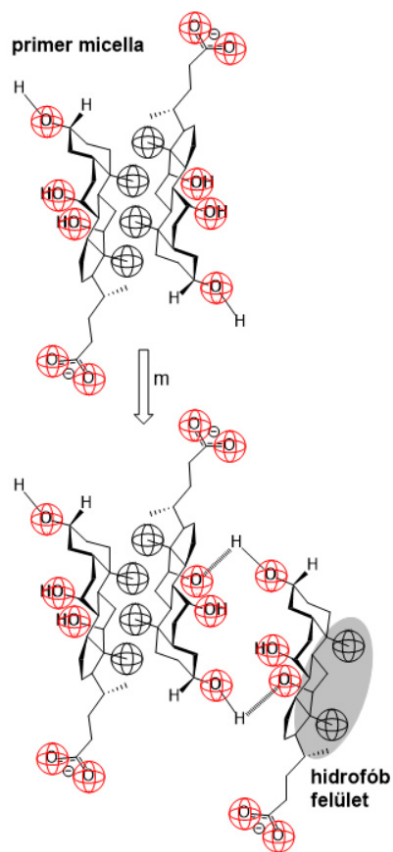
**2. Ábra.** A szteránváz D-gyűrűje leárnyékolja a C7-es OH csoportokat (*sk* = szinklinális)

Ebből következően a D-gyűrű leárnyékolja a C7-es OH-csoport környékét a szteránváz  $\alpha$ -oldalán,<sup>8,16,17</sup> ami a szteránváz konkáv felülete felől akadályozza a primer micellák önszerveződését, azaz a másodlagos micellák keletkezését.<sup>8,10</sup> A C12-es OH-csoport a C17-es oldallánccal szintén *cisz*-helyzetben van (**1. Ábra**), de az oldallánc merev D-gyűrűhöz viszonyított konformációs mozgékonyasága lehetővé teszi azt, hogy amennyiben a C12-es OH-csoportot egy másik primer micella vagy monomer közelíti meg, akkor a C17-es oldallánc elmozdulásával megszűnik az árnyékolás és kialakulhat a H-kötés. Bizonyos epesav sók, mint például a másodlagos micellákat nem képező izourzodezoxikólsav Na-sója (IUD), H-kötést képeznek a primer micellák hidrofób doménjében, ami azt jelenti, hogy ezek az epesav sók a  $\ln k - \ln \text{CMC}$  síkban a LKCs-hoz viszonyítva kívülállók (**3. Ábra**).<sup>12,13</sup>



**3. Ábra.** H-kötés a primer micellában

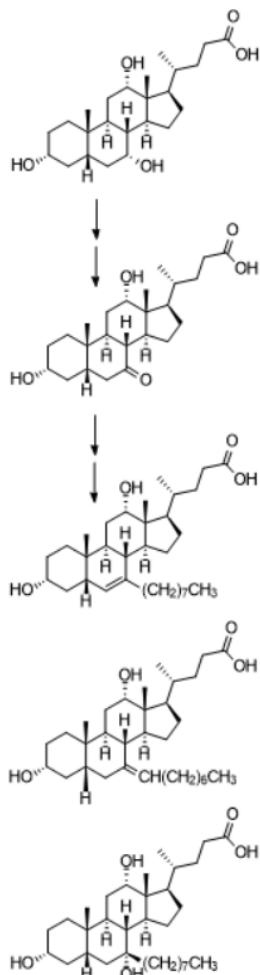
A másodlagos micella képződése két egymást követő folyamattal adható meg. Az I. folyamatban az  $n$  aggregációs számú primer micellához (PM) H-kötéseken keresztül monomerek ( $x$  darab  $m$  epesav anion) asszociációja történik:  $\text{PM}_n + x m \rightleftharpoons \text{A}(m: n+x)$ ,  $\text{A}$  = intermedier aggregátum. Ez termodinamikailag kedvezőtlen folyamat, mivel az újonnan asszociált monomereknél a szteránváz konvex hidrofób felülete nincs szterikus leárnyékolva, ezért hidratált állapotban van (**4. Ábra**). A II. folyamat, mely során az I. folyamatból származó intermedier aggregátum hidrofób kölcsönhatás révén egy új monomert ( $y$ ) köt meg, és ezáltal egy szekunder micella képződik:  $\text{A}(m: n+x) + y m \rightleftharpoons \text{SM}(m: n+x+y)$ , termodinamikailag kedvező. Viszonylag alacsony monomerkoncentrációnál (CMC1 körül) a  $\text{A}(m: n+x)$  aggregátum egyensúlyi koncentrációja alacsony, ami szétválasztja az elsődleges és másodlagos micellák képződési folyamatait. A felületaktív anyag teljes koncentrációjának növekedésével ( $c_1 \gg \text{CMC1}$ ) a monomerek koncentrációja is növekszik, ami a Le Chatelier-elv szerint a  $\text{A}(m: n+x)$  aggregátum asszociációs egyensúlyát a jobb oldal irányába tolja el, kedvezve a II. folyamatnak, ahol a szekunder micellák keletkeznek.<sup>8,9</sup>



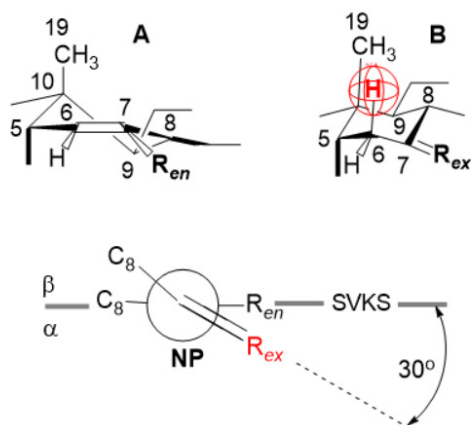
**4. Ábra.**  $\text{A}(m: 2+1)$  intermedier aggregátum (I. folyamat a szekunder micella képződésénél)

Ketoesavakból kiindulva Wittig vagy Grignard reakcióval a C3-as és a C7-es szénatomokon etil-, etilidén-, butil-, butilidén-, oktil- és oktilidén-szubsztituált származékokat szintetizáltuk (**5. Ábra**). A C12-es oxocsoporton, feltehetően az oldallánc közelsége miatt, a Wittig és a Grignard

reakciók nem mentek végbe. Az epesav C7-R származékok (ahol R = szénhidrogénlánc) közül az exociklusos kettős kötést tartalmazó vegyület nagyobb hidrofóbitást mutat (anionjának kisebb a CMC értéke), mint a B-gyűrűben endociklusos kettős kötést tartalmazó izomer.<sup>18,19</sup>

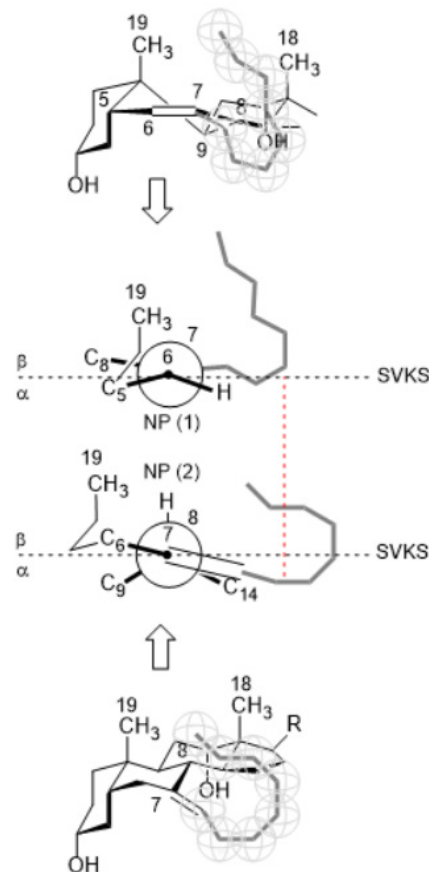


5. Ábra. A C7 oktil- és oktilidén származékok kólsavból kiinduló szintézise

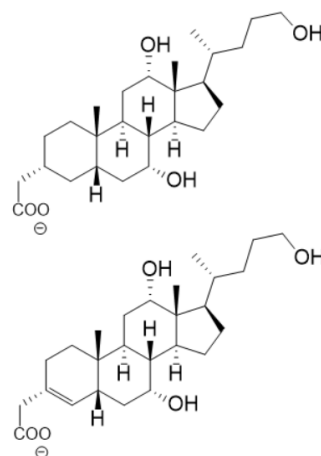


6. Ábra. A szteránváz B-gyűrűjének a konformációja: endociklusos (A) és exociklusos (B) kettős kötés esetében (SVKS – szteránváz középső síkja)

A magyarázat feltehetően a B-gyűrű eltérő konformációinak a C7-es R láncok térbeli helyzetére gyakorolt hatásában keresendő (6. Ábra). Az exociklusos izomernél megnövekszik a szteránváz hidrofób felülete, ami megnöveli az önszerveződésre való hajlamot (micella képződés); növekszik a micellaképződésnek a termodinamikai hajtóereje (entrópia eredetű) (7. Ábra).<sup>10,19</sup>

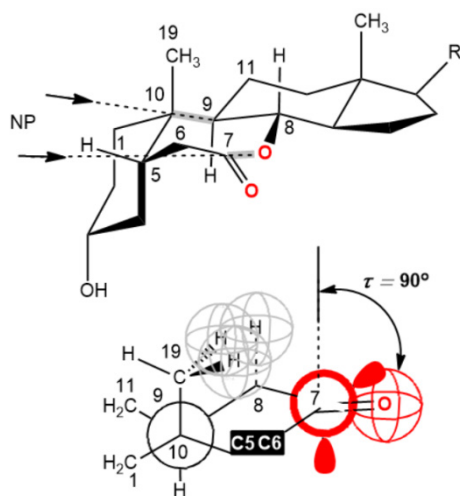


7. Ábra. Vizes közegben az oktilidénlánc felcsavarodása a szteránváz  $\beta$ - oldalára kisebb valószínűséget mutat, mint ugyanez a folyamat az oktillánc esetén, ezért az oktilidén származék hidrofóbitása nagyobb, CMC értéke kisebb (SVKS – szteránváz középső síkja)



8. Ábra. Epesav só származékok alacsony sejtmembrán-toxicitással

Megnövekedett hidrofóbításuk ellenére a dezoxikólsav anionhoz viszonyítva alacsony membránolitikus hatást<sup>20</sup> mutatnak azok az epesav Na-só származékok, amelyek szteránvázán a C3-as szénatomon karboxi-metil csoport, a C24-es szénatomon pedig OH-csoport található (8. Ábra).<sup>21</sup> Ezeknek az epesav Na-só származékoknak a szolubilizációs kapacitása meghaladta a dezoxikólsav és a kenodezoxikólsav Na-sóinak szolubilizációs kapacitását. Az epesav sók lakton és laktám származékai (a szteránváz B- és C-gyűrűjére vonatkozóan) csökkent hidrofób tulajdonságokkal rendelkeznek a szteránváz konvex felületén ( $\beta$ -oldalán), de még mindig képesek micellákat építeni. A CMC közelében valószínűleg Small-féle primer micellákat képeznek (9. Ábra).<sup>22</sup>



9. Ábra. A szteránváz B-gyűrűje lakton, melyben a karbonil-O atom az  $\alpha$ -axiális OH csoporthoz viszonyítva  $90^\circ$ -ban elmozdul a szteránváz konvex síkja irányába, ezért a szteránváz  $\beta$ -oldala csökkent hidrofóbítással bír

Egy adott felületaktív anyag kívánt tulajdonságát, a szerves kémiai szintézis mellett, a felületaktív anyagok többkomponensű keverékeivel is elérhetjük. Gyakorlati jelentősége a felületaktív anyagok biner vagy terner keverékeinek van, melyek a CMC fölött vizes oldatban kevert micellákat képeznek.<sup>23-27</sup> A többkomponensű felületaktív anyag CMC-je függ a keveréket alkotó felületaktív anyagok CMC-jétől, a keverék komponenseinek moláris arányától (ideális keverék), és a különböző típusú tenzidrészek közötti kölcsönhatástól (interakciós együtttható (B) - reális elegyek).<sup>28-32</sup> Egy adott epesav só és valamely klasszikus tenzid biner elegye vizes oldatban szintén kevert micellákat képez. A kevert micellák termodinamikai stabilitását az ideális micelláris állapotra vonatkozóan a többlet szabadentalpia adja meg ( $g^E$ ). Mivel az epesav anionok sztérikusan nem árnyékolt (C24-es COOH, C3-as  $\alpha$ -ekvatoriális/pseudoaxiális OH csoport, C6-os  $\alpha$ -ekvatoriális OH csoport) és árnyékolt (C7-es  $\alpha$ -axiális OH csoport, C12-es  $\alpha$ -axiális OH csoport) funkciós csoportokat tartalmaznak,<sup>33</sup> alacsony hőmérsékleten az utóbbiak nem képeznek másodlagos kémiai kötések a klasszikus tenzidekkel. Ilyenkor a többlet szabadentalpiának a tenzidek micelláris móltörtjétől,  $x_i$

való függése elsőrendű Margules függvény (szimmetrikus függvény az  $x_i = 0,5$  ponton átmenő függőleges egyeneshez viszonyítva, 10. Ábra).<sup>34</sup>

$$g^E = RTBx_i(1-x_i) \quad (1)$$

Magasabb hőmérsékleten a klasszikus tenzidek az árnyékolt funkciós csoportokkal is másodlagos kémiai kötések alakítanak ki (rendelkeznek elegendő energiával a taszító kölcsönhatások leküzdéséhez), de mivel a szteránváz árnyékolt poláris csoportjait kisebb térszögben közelíthetik meg, a B(T) paraméterük eltérő lesz a nem árnyékolt poláris csoportokéhoz viszonyítva. A többlet szabadentalpia függvény nem szimmetrikus az  $x_i = 0,5$  ponton átmenő függőleges egyeneshez képest (10. Ábra/B.).<sup>34</sup>

$$g^E = RT[B$$



## Hivatkozások

1. Posa, M. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1876-1904.  
<https://doi.org/10.2174/138527212802651304>
2. Posa, M.; Kuhajda K. *Steroids* **2010**, *75*, 424-431.  
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.02.008>
3. Pilipović, A.; Mitrović, D.; Obradović, S.; Posa, M. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2021**, *25*, 7501-7507.  
[https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202112\\_27449](https://doi.org/10.26355/eurrev_202112_27449)
4. Posa, M.; Pilipović, A.; Lalić, M. *Colloids Surf. B* **2010**, *81*, 336-343.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.07.031>
5. Posa, M.; Guzsavány, V.; Csanádi, J.; Kevrešan, S.; Kuhajda, K. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2008**, *34*, 281-292.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.04.011>
6. Posa, M. Csanádi, J.; Kövér, K.; Guzsavány, V.; Batta, Gy. *Colloids Surf. B* **2012**, *94*, 317-323.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.02.014>
7. Posa, M.; Popović, K. *Mol. Pharm.* **2017**, *14*, 3343-3355.  
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00375>
8. Posa, M.; Sebenji, A. *BBA-Gen. Subjects* **2014**, *1840*, 1072-1082.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.11.008>
9. Posa, M. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 11853.  
<https://doi.org/10.3390/ijms241411853>
10. Posa, M.; Bjedov, S.; Škorić, D.; Sakač, M. *BBA-Gen. Subjects* **2015**, 1850, 1345-1353.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.03.010>
11. Posa, M.; Sebenji, A. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2016**, *121*, 316-324.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.12.030>
12. Posa, M.; Pilipović, A. *J. Mol. Liq.* **2017**, *238*, 48-57.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.04.109>
13. Tepavčević, V.; Pilipović, A.; Popović, K.; Farkaš Agatić, Z.; Posa, M. *Chem. Phys. Lipids* **2019**, *223*, 104778.  
<https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2019.05.003>
14. Kumar, D.; Posa, M. *J. Mol. Liq.* **2023**, *382*, 121925.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121925>
15. Posa, M.; Guzsavány, V.; Csanádi, J. *Colloids Surf. B* **2009**, *74*, 84-90.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.06.029>
16. Posa, M. *Biochimie* **2014**, *97*, 28-38.  
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.09.010>
17. Posa, M. *Steroids* **2011**, *76*, 85-93.  
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.09.003>
18. Posa, M.; Bjedov, S.; Sebenji, A.; Sakač, M. *Steroids* **2014**, *86*, 16-25.  
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.04.018>
19. Posa, M.; Pilipović, A.; Bjedov, S.; Obradović, S.; Tepavčević, V.; Sakač, M. *J. Mol. Liq.* **2016**, *224*, 9-18.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.09.074>
20. Posa, M.; Farkaš, Z. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2010**, *75*, 767-784.  
<https://doi.org/10.1135/cccc2009559>
21. Posa, M.; Bjedov, S.; Tepavčević, V.; Mikulić, M.; Sakač, M. *J. Mol. Liq.* **2020**, *303*, 112634.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112634>
22. Posa, M.; Tepavčević, V.; Grbović, Lj.; Mikulić, M.; Pavlović, K. *J. Phys. Org. Chem.* **2021**, *34*, e4133.  
<https://doi.org/10.1002/poc.4133>
23. Posa, M. *Chem. Eng. Res. Des.* **2014**, *92*, 1826-1839.  
<https://doi.org/10.1016/j.cherd.2014.05.022>
24. Posa, M.; Pilipović, A.; Popović, K.; Kumar, D. *J. Mol. Liq.* **2022**, *360*, 119473.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119473>
25. Pilipović, A.; Ocokoljić, M.; Janev, M.; Posa, M. *J. Chem. Thermodyn.* **2022**, *167*, 106695.  
<https://doi.org/10.1016/j.jct.2021.106695>
26. Pilipović, A.; Vapa, I.; Tepavčević, V.; Puača, G.; Posa, M. *Molecules* **2023**, *28*, 6722.  
<https://doi.org/10.3390/molecules28186722>
27. Farkas Agatić, Z.; Popović, K.; Kumar, D.; Škorić, D.; Posa, M. *J. Mol. Liq.* **2023**, *379*, 121682.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121682>
28. Posa, M.; Ćirin, D. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 14722-14728.  
<https://doi.org/10.1021/ie301648h>
29. Posa, M.; Pilipović, A. *J. Chem. Thermodyn.* **2019**, *138*, 167-178.  
<https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.06.020>
30. Posa, M.; Pilipović, A. *J. Chem. Thermodyn.* **2020**, *150*, 106179.  
<https://doi.org/10.1016/j.jct.2020.106179>
31. Posa, M.; Pilipović, A. *J. Chem. Eng. Data* **2020**, *65*, 106-119.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b00797>
32. Posa, M.; Škorić, D.; Pilipović, A. *J. Mol. Liq.* **2023**, *369*, 120870.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120870>
33. Posa, M.; Pilipović, A.; Tepavčević, V.; Obradović, S. *J. Chem. Eng. Data* **2018**, *63*, 691-701.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jced.7b00880>
34. Posa, M. *Symmetry* **2022**, *14*, 2337.  
<https://doi.org/10.3390/sym14112337>
35. Posa, M.; Kovačević, B.; Pilipović, A. *J. Mol. Liq.* **2019**, *279*, 700-710.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.02.027>
36. Posa, M.; Pilipović, A.; Torović, Lj.; Cvejić Hogervorst, J. *J. Mol. Liq.* **2019**, *273*, 134-146.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.10.007>
37. Posa, M. *J. Mol. Liq.* **2018**, *256*, 320-329.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.02.035>
38. Posa, M. *J. Mol. Liq.* **2019**, *288*, 111019.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111019>
39. Posa, M. *J. Mol. Liq.* **2021**, *334*, 116158.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116158>
40. Posa, M.; Bhattarai, A.; Khan, J.M.; Saha, B.; Kumar, D. *Colloids Surf. A* **2023**, *674*, 131951.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.131951>
41. Bhattarai, A.; Rub, M.A.; Posa, M.; Saha, B.; Asiri, A.M.; Kumar, D. *Colloids Surf. A* **2022**, *655*, 130334.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.130334>
42. Posa, M.; Farkas Agatić, Z.; Popović, K.; Škorić, D.; Csanádi, J. *J. Chem. Thermodyn.* **2020**, *140*, 105914.  
<https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.105914>

## Micelles and mixed micelles where the sterane skeleton is in the focus. A report from a chemist from the Southern Region

Bile salts are steroid biosurfactants synthesized from cholesterol in the liver of vertebrates. Bile acid anions build primary micelles at a specific concentration called critical micellar concentration (CMC) by associating over the steroid skeleton's hydrophobic (convex) surfaces. Certain anions of bile acids at their total concentration, which is several times higher than CMC form secondary micelles by connecting primary micelles with hydrogen bonds. In the  $\ln k - n$  plane ( $k$  is the retention parameter of reverse-phase HPLC and  $n$  corresponds to the aggregation number measured at a concentration several times higher than CMC), bile acid anions that form primary micelles due to hydrophobic interaction form linear congeneric groups (LCG); bile acid anions that form secondary micelles are outliers compared to LCG. Usually, these bile acid anions have two jumps on the concentration dependence function of the spin-lattice relaxation time. If bile acid anions have an  $\alpha$  axial OH group attached to the C3 carbon, and  $\alpha$  axial or  $\beta$  equatorial OH group or an oxo group on the C7 carbon of their sterane skeleton, they do not build secondary micelles. Namely, these polar groups with the C7 carbon of the sterane skeleton are sterically hindered by the D ring. Therefore, a steric repulsive interaction is created during the formation of secondary micelles if an OH group of another bile acid anion (monomer) or primary micelle approaches the sterically hindered groups from the concave surface of the sterane skeleton. Bile acid anions such as isoursodeoxycholic acid in the  $\ln k - \ln \text{CMC}$  plane are outliers compared to LCG, which means that, in this case, there are hydrogen bonds between the micellar building units in the primary micelle.

Since bile salts build relatively small micelles from a few building units, the goal was to obtain derivatives that build larger micelles (therefore, they have a greater capacity for micellar solubilization). Thus, derivatives with C7-octylidene groups were obtained, which have a specific increase in the capacity of micellar solubilization of the hydrophobic molecular guest compared to the starting derivatives. Bile acid derivatives that are more hydrophobic than deoxycholic acid, however, have less membrane toxicity. In these derivatives, there is a carboxymethyl group on the C3 car-

bon of the sterane skeleton. In contrast, the C24 carbon has an OH group. Lactone and lactam derivatives of bile acid salts have reduced hydrophobicity on the convex surface ( $\beta$  side) of the sterane skeleton, but they are still able to build micelles. Near their critical micellar concentration (CMC), they probably form Small's primary micelles.

In addition to synthesis, the desired properties can be obtained using mixtures of monocomponent surfactants. Binary mixtures of surfactants at a specific total concentration of the mixture form mixed micelles in which the ratio of surfactants usually differs from the initial ratio of surfactants in their binary mixture. The thermodynamic stabilization of the binary mixed micellar pseudophase about the hypothetical ideal state (intermolecular interactions between the different particles and the conformational states of the particles are identical to those of monocomponent states) is described by the molar excess Gibbs free energy ( $g^E$ ). The dependence of  $g^E$  on the molar fraction of surfactant  $i$  ( $x_i$ ) from the binary mixed micelle can be described by a symmetric function (symmetry is described to the line parallel to the  $y$ -axis (i.e.,  $g^E$ -axis) and passes through  $x_i = 0.5$ ) or by an asymmetric function. Theoretical analysis (canonical partition function, conformational analysis) examines how the presence of different polar functional groups, some of which are sterically hindered from the steroid skeleton of the bile salt (surfactant), affect the symmetry of the function  $g^E$  of the binary mixed micelle of the cholic acid anion (bile salt) and classical cationic surfactant (hydrophobic tail and polar head). If the steroid skeleton of the bile salt contains non-sterically shielded polar groups (or the temperature is relatively high),  $g^E$  is a symmetric function (first-order Margules function (1)). At the same time, if the steroid skeleton also contains sterically hindered polar groups, then the  $g^E$  function is asymmetric (2). Applying the two-fluid theory to the binary mixed micellar pseudophase for the molar excess Gibbs free energy always yields the second-order Margules function (3). Therefore, the influence of sterically hindered and non-hindered polar groups of surfactant  $i$  on the formation of intermolecular interactions with classic surfactant  $j$  cannot be distinguished.