

oils by complex coacervations, C. Arneodo, et all. // *STP Pharma sci.* – 1986. – No. 2. – P. 303–306.

9. Кополімеризація похідних α -амінокислот з діолами в присутності гліцерину, Р. С. Тарас, М. І. Нагорняк, В. О. Ільчук, В. Я. Самарик, С. А. Воронов // *Вісник Національного університету “Львівська політехніка”, серія “Хімія, технологія речовин та їх застосування”* – 2014. – No. 787. – С. 409–413.

10. Синтез магнітокерованих перехресно-зшитих частинок поліестеру на основі похідних глутамінової кислоти, двохатомних спиртів та гліцерину, Р. С. Тарас, В. Я. Самарик, З. Я. Надашкевич, М. І. Нагорняк, // *Вісник Національного університету “Львівська політехніка”, серія “Хімія, технологія речовин та їх застосування”* – 2015. – No. 812. – С. 460–464.

11. Synthesis and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature Sergiy Varvarenko, Ihor Tarnavchuk, Andriy Voronov, Nataliia Fihurka, Iryna Dron, Nataliia Nosova, Roman Taras, Volodymyr Samaryk, StanislavVoronov. // *Chemistry and Chemical Technology.* – 2013. – Vol.7, N. 2. – P. 164–168.

УДК 678: 541.64

М. В. Ференс, В. Ф. Кір'янчук, А. В. Вороновська, С. М. Варваренко, С. А. Воронов
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

МОДИФІКАЦІЯ ПОЛІАКРИЛАМІДНИХ ГІДРОГЕЛІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПОВЕРХЕВО-АКТИВНИХ ПСЕВДОПОЛІАМІНОКИСЛОТ

© Ференс М. В., Кір'янчук В. Ф., Вороновська А. В., Варваренко С. М., Воронов С. А., 2016

Розглянуто проблему введення ліпофільних лікарських препаратів в трансдермальні системи доставки ліків, що створені на основі поліакриламідних гідрогелів. На стадії структурування поліакриламідів та полі-N-(гідроксиметил)акриламідів як агент міжфазного перенесення та ефективний солюбілізатор лікарських препаратів використовували псевдополіамінокислоти. Показано, що при введенні дисперсії псевдополіамінокислоти з солюбілізованим барвником Суданом III (Судан є аналогом малорозчинних лікарських препаратів) солюбілізований гідрофобний Судан може бути рівномірно введений на стадії структурування із збереженням дисперсності частинок.

Ключові слова: псевдополіамінокислоти, гідрогель, дисперсія.

M. B. Ferens, V. F. Kiryanchuk, O. V. Voronovska, S. M. Varvarenko, S. A. Voronov

MODIFICATION OF POLYACRYLAMIDE HYDROGELS USING SURFACE-ACTIVE PSEUDO-POLY (AMINO ASIDES)

© Ferens M. V., Kiryanchuk V. F., Voronovska O. V., Varvarenko S. M., Voronov S. A., 2016

Article is devoted to the solution of the problem of the lipophilic drugs introduction into the transdermal drug delivery systems, which were based on polyacrylamide hydrogels. On the stage of the polyacrylamide and the poly-N- (hydroxymethyl) acrylamide structuring, the pseudo-polyaminoacids were used as the interphase transfer agent and the effective solubilizer of medicines. It is shown that the introduction into the dispersion of the pseudo-polyaminoacids solubilized by Sudan III dye (Sudan is an analog of slightly soluble medicines) the solubilized hydrophobic Sudan can be equally introduced on the stage of structuring, maintaining the dispersibility of particles.

Key words: pseudo-polyaminoacids, hydrogel, dispersion.

Постановка проблеми. Перспективними для створення біомедичних систем з прогнозованими властивостями є нові синтетичні полімерні матеріали – гідрогелі. Полімерні гідрогелі за своїми властивостями є ідеальними об'єктами для створення трансдермальних систем матричного типу [1].

Полімерні гідрогелі зазвичай отримують полімеризацією водорозчинних ненасичених сполук у присутності біфункційного агента перехресної зшивки або структуруванням попередньо приготованих реакційноздатних преполімерів.

Здатність полімерних гідрогелів до об'ємних переходів між набухлого та сколапсованого фазами під дією зовнішнього середовища є однією з найбільш важливих та універсальних властивостей цих матеріалів [2]. Відомі полімерні гідрогелі, які використовуються як інертні матриці для контрольованого виділення попередньо абсорбованих біологічно-активних речовин. В цьому випадку швидкість виділення біологічно-активної речовини визначається природою та структурою полімерного каркаса гідрогелів.

В останні роки синтезовані гідрогелі, які здатні змінювати ступень набухання залежно від зміни параметрів (чинників) зовнішнього середовища. При цьому є гідрогелі, які або зменшують ступень набухання, або навіть частково руйнуються. Тобто, при зміні параметрів зовнішнього середовища відбувається фазовий перехід першого роду, який супроводжується суттєвою зміною об'єму гідрогеля. Такі гідрогелі працюють за механізмом зворотного зв'язку під впливом таких зовнішніх параметрів, як рН, температура, світло, дія розчинників, електричного поля, механічних навантажень, хімічних або біохімічних реагентів. Ці унікальні властивості зумовили зростаючий інтерес до їх застосування в хімії медико-біологічних полімерів. Так, вони широко використовуються як носії іммобілізованих біологічно-активних сполук [3–5], імплантатів [6, 7] тощо. Очевидно, причиною такого широкого застосування гідрогелів є їх унікальна структура, яка забезпечує набухання гідрогелів у воді та високу проникність для низько- та високомолекулярних сполук, а також задовільну біосумісність [8].

Проте недостатня механічна міцність цих матеріалів та сповільнені процеси сорбції-десорбції ліпофільних лікарських препаратів суттєво обмежують застосування гідрогелів у медицині.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Гідрогелі мають високу спорідненість з тканинами організму через високий вміст води, і разом з тим саме це утруднює їх наповнення ліпофільними сполуками, якими, як правило, є ліки. Одним з шляхів, який дає змогу модифікувати гідрогелі для подолання проблем наповнення трансдермальних гідрогелевих систем доставки, є використання агентів міжфазного перенесення на етапі формування тривимірної сітки гідрогелю. Як агенти міжфазного перенесення, як правило, використовують поверхнево-активні речовини (ПАР). Проте більшість низькомолекулярних ПАР можуть проявляти подразнювальну, алергічну, а деякі і цитотоксичну дію і не можуть бути використані для створення терапевтичних засобів. Тому найперспективнішими агентами міжфазного перенесення є полімерні поверхнево-активні речовини (ППАР) на основі синтетичних полімерів, макромолекули яких містять гідрофільні та ліпофільні фрагменти; наприклад, ППАР на основі блоккополімерів поліетиленгліколю (PEG) та поліпропіленгліколю (PPG). Синтез і дослідження властивостей таких ППАР розглянуто в ряді монографій та оглядів [5, 7, 9].

Полімерні поверхнево-активні речовини, одержані на основі природної сировини, мають перевагу перед іншими ППАР внаслідок своєї біосумісності. Псевдополіамінокислоти – амфіфільні кополіестери похідних природних двоосновних амінокислот та поліетердіолів, синтез та властивості яких розглянуто в наших попередніх роботах, проявляють амфіфільні властивості і можуть бути використані для введення в полімерну матрицю гідрогелю на стадії структурування у вигляді водної нанорозмірної дисперсії [10]. Вони через наявність фрагментів вищих жирних кислот забезпечують утворення в структурованому гідрогелі ліпофільних доменів, які формують ядро наночастинки. Додатковою перевагою таких сполук є їх неіоногенна природна здатність до утворення самостабілізованих дисперсій у водному середовищі при різних рН середовища, що дає змогу здійснювати процеси структурування гелю і його модифікації одночасно без використання додаткових стадій та розчинників.

Мета роботи. Застосовуючи псевдополіамінокислоти як агенти міжфазного перенесення, отримати гідрогелеві композиції, рівномірно наповнені ліпофільними препаратами із задовільними фізико-механічними властивостями.

Експериментальна частина. Поліакриламід (ПАА) з молекулярною масою в діапазоні $(130\text{--}1300) \cdot 10^3$ г/моль одержували згідно з методикою, наведеною в [11].

Полі-N-(гідроксиметил)акриламід (СТ) з молекулярною масою в інтервалі $(180\text{--}1800) \cdot 10^3$ г/моль одержували взаємодією формальдегіду з поліакриламідом у водному середовищі при рН=10 та 333 К згідно з методикою, наведеною в [11]. Отриманий активний кополімер зберігали і використовували у вигляді 5–9 % розчинів у воді. Структуру полі-N-(гідроксиметил)акриаміду підтверджували методами ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

Псевдополіамінокислоти – амфіфільні кополіестери – отримували за реакцією Стегліха згідно з методикою, наведеною в [12].

Результати і обговорення. Як агент міжфазного перенесення в роботі використовували амфіфільний кополіестер, одержаний на основі N-лауроїл-глутамінової кислоти Glu(L) та поліетиленгліколю Glu(L)-ко-PEG1000, структурну формулу якого наведено на рис. 1, а. Колоїдно-хімічні властивості амфіфільних полімерів, до яких належать псевдополіамінокислоти поліестерного типу, насамперед визначаються здатністю понижати поверхневий натяг на межі поділу фаз та утворювати самостабілізовані дисперсії наночастинок у воді. Ізотерму поверхневого натягу для кополіестеру Glu(L)-ко-PEG1000 наведено на рис. 1, б. Кополіестери цього типу при концентраціях, більших за критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ), утворюють міцелярні розчини з частинками нанометрового розміру. Гістограми розподілу розміру частинок дисперсної фази самостабілізованої водної дисперсії кополіестеру Glu(L)-ко-PEG1000 при різних концентраціях наведено на рис. 1, в. Як видно з гістограм, із збільшенням концентрації кополіестеру збільшується і середній розмір частинок дисперсної фази, що свідчить про процеси впорядкованого агрегатоутворення, яке є характерним для кополімерів цього типу [12].

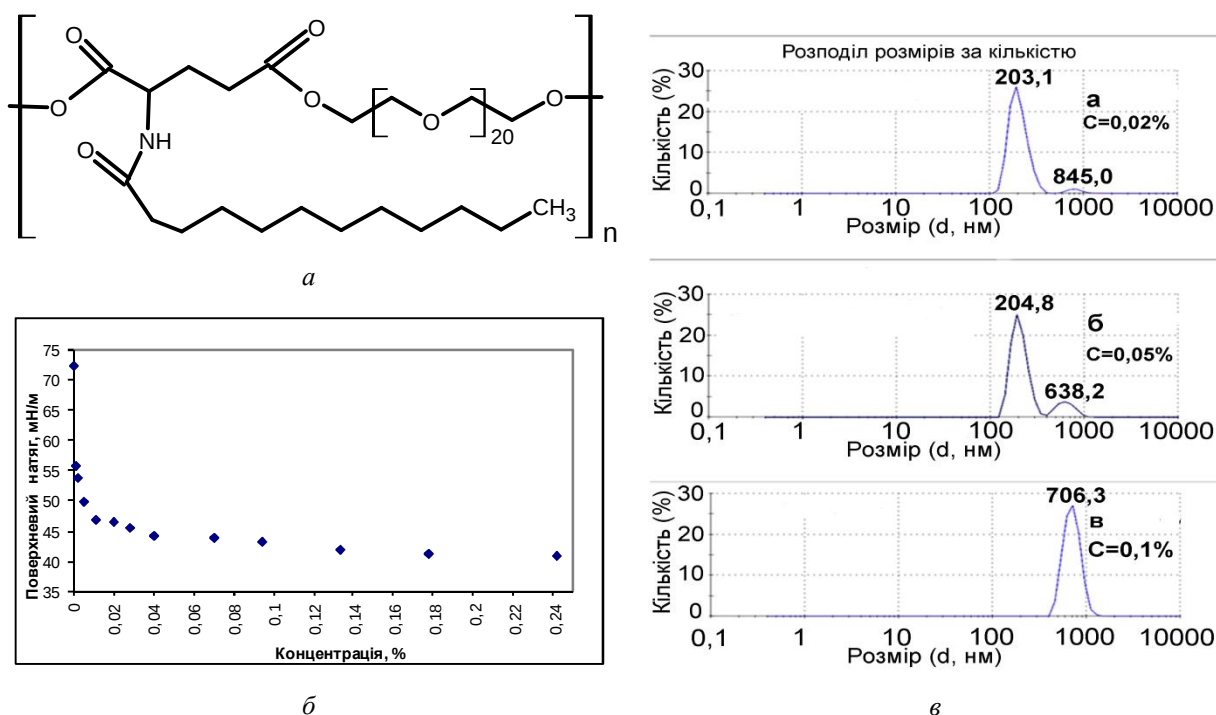


Рис. 1. Структурна формула псевдополіамінокислоти поліестерного типу Glu(L)-ко-PEG1000 (а); ізотерма поверхневого натягу цього кополіестеру (б); гістограми розподілу частинок дисперсної фази кополіестеру Glu(L)-ко-PEG1000 за розміром при різних концентраціях (а-0,02 %, б-0,05 %, в-0,1 %) (в)

Системи наночастинок псевдополіамінокислот – амфіфільних кополіестерів Glu(L)-ко-PEG1000 є достатньо ефективними солюбілізаторами для ліпофільних сполук, якими, як правило, є ліки. Перевагою полімерних систем є їх висока стабільність до впливу температури та рН середовища, що дає змогу проводити процеси структурування гелю та його модифікації одночасно без використання додаткових стадій та розчинників.

Для вибору оптимальних умов синтезу проводили модельні дослідження щодо одержання гідрогелів на основі поліакриламід, полі(N-гідроксиметилакриламід) в присутності дисперсії кополіестеру. Синтез гідрогелю на основі поліакриламід та полі(N-гідроксиметилакриламід), а саме співвідношення цих полімерів як 1 до 1,4 масове (це відповідає еквімолярному співвідношенню реакційноздатних груп), при їх сумарній концентрації в межах 3–7 %, час структурування 15 годин, температура структурування 353 К наведено в низці попередніх наших публікацій.

Проте попередніми дослідями було встановлено, що введення в гідрогелеву композицію кополіестеру Glu(L)-ко-PEG1000 істотно впливає на властивості отриманого гідрогелю, зменшуючи ступінь набрякання.

Тому для збереження оптимальних властивостей (з погляду балансу між фізико-механічними властивостями та кількістю поглинутої рідини) при введенні кополіестеру одночасно необхідно змінити співвідношення поліакриламід та полі(N-гідроксиметилакриламід), як 1 до 1 при сумарній концентрації цих полімерів 4,5 %. Реакцію проводили при pH=3, температурі 313 К протягом 16 годин, створюючи концентрацію наночастинок кополіестеру Glu(L)-ко-PEG1000 в композиції від 1 % до 5 % (зразки з 1 до 4, табл. 1). Для порівняння в цих самих умовах проводили структурування зразків, які не містили в складі композиції кополіестеру (зразок 5) або поліакриламід (композиція зразка 6 складалась тільки з полі(N-гідроксиметилакриламід) та кополіестеру).

Таблиця 1

Умови одержання гідрогелів при різних концентраціях кополіестеру*

№ зразка	Концентрація кополіестеру, %	Концентрація ПАА+СТ, %	Рівноважне набрякання г води/г полімеру	Комплексний модуль пружності ΔG° , Па
1	1	4,5	486,15	220
2	2	4,5	287,18	160
3	3	4,5	163,47	137
4	5	4,5	110,1	121
5	0	4,5	-	-
6	2	4,5	152,1	134
7	1	3,5	118,0	115
8	1	5	383	209

* Співвідношення поліакриламід та полі(N-гідроксиметилакриламід) 1 до 1. Реакцію проводили при pH=3, температурі 313 К протягом 16 год

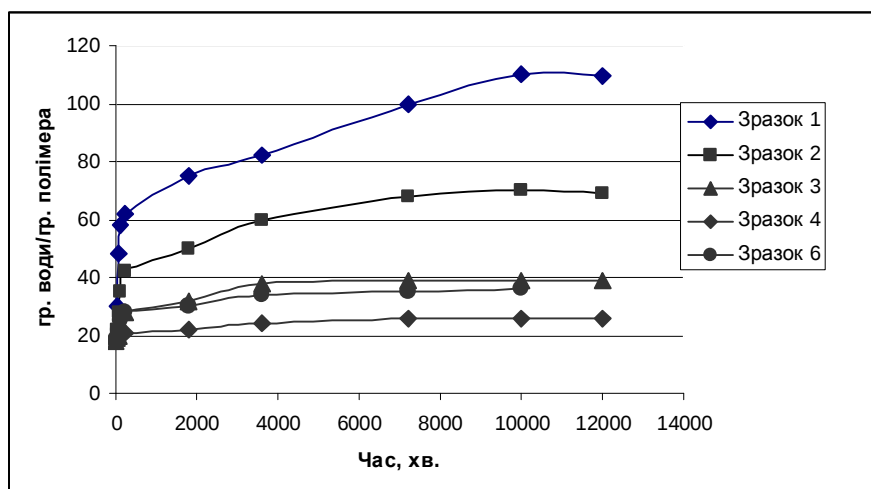


Рис. 2. Залежність кількості поглинутої води гідрогелями різного складу від часу. Номери зразків відповідають номерам зразків з табл. 1

Після одержання відповідних зразків гідрогелю було досліджено їх набрякання у дистильованій воді за методикою [13]. Отримані залежності кількості поглинутої води від часу проведення досліду наведено на рис. 2.

Для зразка 5, який, на відміну від усіх інших зразків, не містив дисперсії поверхнево-активного кополіестеру Glu(L)-ко-PEG1000, уже після 10 хвилин набрякання у воді спостерігалось часткове розчинення гелю, що свідчить про недостатнє структурування. Це підтверджує той факт, що кополіестер бере участь у структуруванні і, як видно з даних табл. 1, збільшення вмісту кополіестеру Glu(L)-ко-PEG1000 у гідрогелі зменшує рівноважний ступінь набрякання. Можна припустити, що активні метилові групи Ст взаємодіють з амідними групами в складі фрагментів N-лауроїл-глутамінової кислоти кополіестеру, що дає можливість утворювати елементи тривимірної структури при взаємодії не тільки Ст з ПАА, але і Ст з Glu(L)-ко-PEG1000. Внаслідок цього утворюються додаткові вузли зшивання, тобто ефективніше використовуються можливості Ст, як структуротвірного агента, що, відповідно, приводить до зменшення набрякання.

Разом з тим цей ефект спостерігається тільки при концентраціях гелетвірних полімерів, менших за 4,5 %. При збільшенні концентрації гелетвірних полімерів вплив дисперсії кополіестеру зменшується, і уже при їх концентрації 5 % і більше цей вплив нівелюється, що дає змогу використовувати гелетвірну композицію з вмістом 1 % кополіестеру. Встановлено, що найбільше впливає на фізико-механічні параметри гідрогелю в досліджуваній системі загальна концентрація гелетвірного полімеру. Дослідження показали, що гідрогелі, які мають сумарний вміст геелеутворювачів 4,5 % і менше, вимагають тривалішого часу структурування та підвищення температури структурування. А гідрогелі, отримані при вмісті полімерів понад 5 %, характеризуються суттєвим зменшенням ступеня набрякання. Так було обрано для досліджень концентрацію 5 % (при якій введення кополіестеру уже не впливає на параметри гідрогелю) та температуру структурування 313 К, що, з одного боку, забезпечує достатні фізико-механічні характеристики гідрогелю, а також параметри набрякання, а з іншого – убезпечують від гідролітичної деструкції макромолекули кополіестеру, що збереже структуру наночастинок у матриці гідрогелю.

Таблиця 2

Оптимальні умови синтезу структурування гідрогелів*

№ зразка	Температура зашивки, К	Час структурування, год	Введення дисперсії кополіестеру (1 % в гідрогелі)	Рівноважне набрякання г води/г полімеру	Комплексний модуль пружності ΔG° , Па
1	313	16	+	486,15	220
2	333	12	+	420,22	192
3	333	12	–	417,65	185
4	343	10	+	320,25	190
5	343	10	–	344,25	200

* pH=3.

Аналізуючи результати, наведені в табл. 2, можна зробити висновок, що введення дисперсії кополіестеру в цьому випадку не так сильно впливає на ступінь зшивання гідрогелів, отриманих в порівняльних умовах за незначного зменшення фізико-механічних властивостей та збільшення рівноважного ступеня набрякання у воді.

Моделльні дослідження із введенням в гідрогель на основі поліакриламід у та полі(N-гідрокси-метилакриламід) дисперсії кополіестеру з солубілізованим барвником Суданом III (Судан є аналогом малорозчинних лікарських препаратів) продемонстрували, що солубілізований гідрофобний Судан може бути рівномірно введений на стадії структурування із збереженням дисперсності частинок. На рис. 3 наведено зображення структурованого поліакриламідного гідрогелевого матеріалу з введеним в нього Суданом III як сполуки, що моделює ліпофільні лікарські засоби. З фотографій видно, що при використанні кополіестеру Glu(L)-ко-PEG1000 ліпофільну речовину

можна бути легко ввести і рівномірно диспергувати в об'ємі гідрогелю у частинках нанометричного розміру до його структурування (рис. 3, а), а за відсутності кополіестеру Судан III утворює грубу дисперсію у гідрогелі і частково осідає (рис. 3, б).

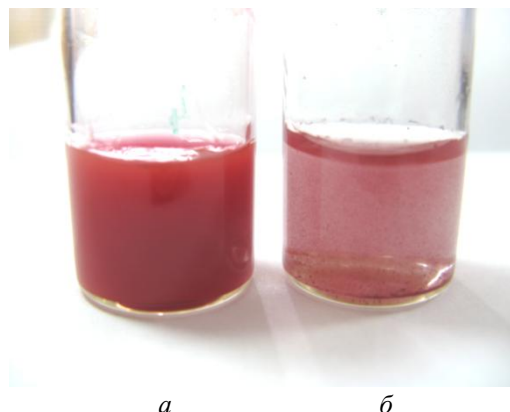


Рис.3. Структуровані гідрогелеві системи з Суданом III як модельною ліпофільною сполукою:
а – з використанням 1 % розчину Glu(L)-ко-PEG1000;
б – без використання псевдополіамінокислот – амінофункційних кополіестерів

Разом з тим спостереження за вивільненням Судану з об'єму гідрогелю показали, що введення дисперсії кополіестеру забезпечує прискорення вивільнення ліпофільного Судану в модельне середовище октанолу-1. Без такої модифікації з гідрогелю в октанол (октанол є моделлю ліпофільної клітинної мембрани) за час спостереження (6 міс) барвник практично не вивільняється.

Висновки. Введення дисперсії кополіестеру впливає на процес структурування гідрогелю при загальних концентраціях полімерів, менших за 4,5 %, а із збільшенням до 5 % цей вплив уже не суттєвий.

Процес структурування гідрогелю можна проводити за температур, нижчих за описані в раніше зроблених дослідженнях.

Модифікація, проведена в умовах структурування гідрогелю, забезпечує наявність ліпофільних фрагментів у структурі сітки гідрогелю і покращує вивільнення ліпофільних сполук (дифузію) з структурованої гідрофільної матриці гідрогелю.

1. Лопатин В. В., Аскадский А. А. Полиакриламидные гидрогели в медицине. – М.: Научный мир, 2004. – 264 с. 2. EunSeokGil, SamuelM. Hudson. Stimuli-responsive polymer sand their bioconjugates // Progress in Polymer Science. – 2004. – Vol. 29. – P. 1173–1222. 3. Bourke S.L., Kohn J. Polymers derived from the amino acid L-tyrosine: polycarbonates, polyarylates and copolymers with poly(ethylene glycol) // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2003. – Vol. 55 – P. 447–466. 4. Brigitte Voit, Angela Baier, Stefan Gramm, Mirko Nitschke, Juan Rueda-Sanchez, Dirk Schmaljohann, Volker Steinert, Carsten Werner, Stefan Zschoche. Hydrophilic, amphiphilic and thermo-responsive gels synthesized for biomedical applications // e-Polymers. – 2006. No. T_001. 5. Kensuke Osada, R. James Christie and Kazunori Kataoka Polymeric micelles from poly(ethylene glycol)–poly(amino acid) block copolymer for drug and gene delivery. // Japan J. R. Soc. Interface. –2009. – No. 6. – P. 325–339. 6. R. Langer, N. A. Peppas. Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology // AIChE Journal. – 2003. – Vol. 49. – Is. 12. – P. 2990–3006. 7. E. Khor, L. M. Lim. Implantable application of chitin and chitosan // Biomaterial. – 2003. – Vol. 24. – P. 2339–2349. 8. Piirma I. Polymeric Surfactants : / Piirma I. // New York-Basel-Hong Kong : Marcel Dekker, Inc. – 1992. – 289 p. 9. Romberg B., Metselaar J., Baranyi L., Snel C., Bunger R., Hennink W., Szebeni J., Storm G Poly(aminoacids): Promising enzymatically degradable stealth coatings for liposomes // International Journal of Pharmaceutics. – 2007. – Vol. 331. – P. 186–199. 10. Sergiy Varvarenko, Ihor Tarnavchuk, Andriy Voronov, Nataliia Fihurka, Iryna Dron, Nataliia Nosova, Roman Taras, Volodymyr Samaryk, Stanislav Voronov. Synthesis and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature // Chemistry and Chemical Technology. – 2013. – Vol. 7, N. 2. – P. 164–168. 11. Тарнавчик І. Т, Самарик В. Я., Носова Н. Г. та ін. / Новий метод синтезу пористих гідрогелів // Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка”. –

2008. – № 609. – С. 338–340. 12. 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. . Синтез та поверхнево-активні властивості нових поліестерів-псевдополіамінокислот на основі природних двоосновних α-амінокислот // Доповіді НАН України. – 2013. – № 5. – С. 131–139. 13. Лаврова И. С. Практикум по коллоидной химии. – М.: Высшая школа, 1983. – 216 с.

УДК 54.057; 544.77.051.7; 544.777

О. І. Хоменко, М. З. Савка, О. Г. Будішевська, О. О. Кудіна, С. А. Воронов
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

КОЛОЇДНО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АМФІФІЛЬНИХ ДІЕСТЕРІВ ПІРОМЕЛІТОВОЇ КИСЛОТИ

© Хоменко О. І., Савка М. З., Будішевська О. Г., Кудіна О. О., Воронов С. А., 2016

Досліджено колоїдно-хімічні властивості поверхнево-активних ди- та триблоколігомерів (ПАО) – діестерів піромелітової кислоти. Показано утворення ієрархії колоїдних структур у воді залежно від концентрації ПАО. Солюбілізацією флуоресцентних зондів встановлено критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ). З ізотерми поверхневого натягу встановлено критичну концентрацію агрегатоутворення (ККА). Показано, що при ККМ утворюються “первинні” міцели до 20 нм, а при ККА формуються агрегати розміром близько 200 нм. Здатність солюбілізувати ліпофільні речовини визначається будовою молекул ПАО, природою ліпофільних фрагментів і спорідненістю цих фрагментів з молекулами солюбілізату.

Ключові слова: поверхнево активні блок-олігомери, критична концентрація міцелоутворення, міцелярні структури, солюбілізація.

O. I. Khomenko, M. Z. Savka, O. H. Budishevskaya, H. A. Kudina, S. A. Voronov

COLLOID-CHEMICAL PROPERTIES OF AMPHIPHILIC DIESTERS OF PIROMELLITIC ACID

© Khomenko O. I., Savka M. Z., Budishevskaya O. H., Kudina H. A., Voronov S. A., 2016

The colloid-chemical properties of surface active di- and thriblocks oligomers (SAO) – diesters of piromellitic acid were studied. Formation of colloidal structures of hierarchy in the water depending on the concentration of SAO is shown. Critical micelle concentration (CMC) was found by fluorescent probes solubilization. Critical concentration of aggregate formation (CAC) was found By surface tension isotherm. It is shown that the CCM produced "primary" micelles to 20 nm, while the CAC formed from units of about 200 nm. The ability to solubilize of lipophilic substances is defined by structure of surfactant molecules, lipophilic nature of these fragments and affinity lipophilic fragments of SAO with solubilizant.

Key words: surface active block-oligomers, the critical micelle concentration, micellar structure, solubilization.

Постановка проблеми. Під час створення нових сучасних наносистем для потреб медицини, біотехнології, сільського господарства, косметології тощо використовують амфіфільні поверхнево-активні речовини, зокрема, олігомерні і полімерні, які формують колоїдні структури: міцели, везикули, ліпосоми. Такі колоїдні системи у водному середовищі мають певні поверхнево-активні властивості і здатні солюбілізувати ліпофільні речовини. Колоїдно-хімічні властивості, зокрема, структура колоїдних утворень, їх солюбілізаційна ємність щодо ліпофільних речовин, величина критичної концентрації міцелоутворення (ККМ) визначаються хімічною будовою поверхнево-