



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLINIČKA MEDICINA

**UTICAJ ANJONSKOG I NEJONSKOG TENZIDA NA
FIZIČKO-HEMIJSKE OSOBINE VODENIH RASTVORA
MAKROMOLEKULA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor

Prof. dr Veljko Krstonošić

Kandidat

Maja Milanović

Novi Sad, 2016. godine

Zahvalnica

Ovu stranicu koristim da se zahvalim svima koji su usmeravali moj istraživački rad na pravi način i svojim nesebičnim trudom i zalaganjem pomogli mi prilikom izrade doktorske disertacije.

Neizmernu zahvalnost na ukazanom poverenju, dragocenim savetima, posvećenom vremenu i razumevanju dugujem svom mentoru prof. dr Veljku Krstonošiću, koji je strpljivo od prvog dana svojim znanjem i idejama usmeravao celokupan rad na disertaciji i pružao iskrenu, prijateljsku podršku.

Veliku zahvalnost dugujem prof. dr Ljubici Dokić, na nesebičnom pružanju ogromnog znanja, bezrezervnoj pomoći, zalaganju i izuzetnim smernicama tokom čitavog perioda izrade disertacije.

Posebno se zahvaljujem prof. dr Nataši Milić na velikom razumevanju, korisnim savetima i sugestijama kojima je unapređena disertacija, kao i na uspešnoj saradnji i ukazanom izuzetnom poverenju u zajedničkom radu.

Srdačno se zahvaljujem naučnom saradniku dr Tamari Dapčević Hadnađev, na svim dragocenim stručnim savetima, sugestijama i prijateljskoj saradnji.

Iskrenu zahvalnost dugujem i doc. dr Nataši Milošević na korisnim savetima i bezrezervnoj podršci tokom izrade doktorske disertacije kao i celokupne zajedničke saradnje.

Takođe se zahvaljujem dr Miroslavu Hadnađev, naučnom saradniku, na stručnim savetima, izuzetnoj kolegijalnosti i podršci tokom realizacije disertacije.

Izuzetnu zahvalnost dugujem dr Ranku Romaniću na nesebičnoj stručnoj pomoći i izdvojenom vremenu tokom statističke analize dobijenih eksperimentalnih rezultata.

Zahvaljujem se dr Senki Popović i dr Neveni Hromiš na pomoći i uloženom trudu tokom FTIR analize.

Hvala dr Milošu Bokorovu na velikoj posvećenosti tokom SEM mikroskopskih analiza.

Izuzetno se zahvaljujem kolegama sa Tehnološkog fakulteta Novi Sad i Naučnog instituta za prehrambene tehnologije u Novom Sadu koji su mi omogućili da deo istraživanja realizujem u njihovim laboratorijama. Hvala Vam na prijateljskoj atmosferi i bezrezervnoj pomoći u svakoj prilici.

Od srca se zahvaljujem svim članovima Katedre za farmaciju, Medicinskog fakulteta u Novom Sadu na divnoj saradnji i podršci tokom svih ovih godina.

Veliko hvala dragoj i poštovanoj dr Mirjani Vojinović Miloradov, prof. emeritus, na ukazanom poverenju i neizmernoj podršci tokom mog istraživačkog rada.

Beskrajno se zahvaljujem svojoj porodici na ljubavi, razumevanju i nemerljivoj moralnoj podršci koju mi svakodnevno pružaju.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Maja Milanović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Dr Veljko Krstonošić, vanredni profesor
Naslov rada: NR	Uticaj anjonskog i nejonskog tenzida na fizičko-hemijske osobine vodenih rastvora makromolekula
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	7 poglavlja, 136 stranica, 77 slika, 13 tabela, 167 referenci
Naučna oblast: NO	Farmacija
Naučna disciplina: ND	Primenjena hemija, industrijska farmacija

Predmetna odrednica, ključne reči: PO	polisorbati; površinski aktivne materije; natrijum dodecil sulfat; polimeri; makromolekularne supstance
UDK	661.185.22/.4:615.015
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>Razvoj savremenih sistema za ciljanu aplikaciju farmakološki aktivne supstance zasniva se na postojanju interakcija između funkcionalnih grupa makromolekula i površinski aktivne materije što omogućava kontrolisano oslobađanje, smanjenu toksičnost i bolji režim doziranja leka. Prisustvo tenzida, kako se jos površinski aktivne materije nazivaju, u niskim koncentracijama može značajno da izmeni konformaciju makromolekula i viskozitet sistema, i samim tim proširi mogućnosti primene modifikovanjem svojstava. Stoga je poznavanje fizičko-hemijskih osobina vodenih rastvora makromolekul-površinski aktivna materija neophodno radi dobijanja adekvatnog finalnog proizvoda unapređenih osobina uz primenu optimalnih koncentracija pomoćnih supstanci.</p> <p>U radu su prikazani rezultati ispitivanja uticaja natrijum lauril sulfata, predstavnika anjonskih tenzida, odnosno polioksietilen (20) sorbitan monooleata, kao široko korišćenog nejonskog tenzida na fizičko-hemijske osobine vodenih rastvora makromolekula karbomera 940 i ksantan gume. U cilju potpunog razumevanja ovih sistema, čiste komponente su prvo analizirane infracrvenom spektroskopijom primenom Fourierove transformacije. Ponašanje karbomera 940 odnosno ksantan gume u prisustvu tenzida, ispitano je kombinacijom različitih tehnika (viskozimetrije, konduktometrije, tenziometrije, spektroskopije, spektrofluorimetrije, skenirajuće elektronske mikroskopije) koje pružaju uporedive rezultate. Određene vrednosti interakcionih parametara, potvrđuju hipotezu o postojanju međudejstva između karbomera 940/ksantan gume i ispitivanih tenzida i ukazuju da povećanje koncentracije makromolekula u rastvoru uslovljava širenje opsega interakcije. Tenzidom indukovane promene konformacije ksantan</p>

	<p>gume odnosno karbomera 940 potvrđene su i na mikroskopskom nivou. Takođe, rezultati uticaja ispitivanih tenzida na osobine vodenih rastvora smeša karbomera 940 i ksantan gume dobijeni su istim tehnikama. Međudejstvom dva različita polimera bez dodatne sinteze na jeftin i brz način mogu se postići željene karakteristike sistema.</p> <p>Na osnovu eksperimentalnih rezultata definisani su matematički modeli primenom metodologije odzivnih površina i višestruke linearne regresije, čija je validnost statistički potvrđena te se mogu primeniti u optimizaciji i predviđanju fizičko-hemijskih osobina vodenih rastvora analiziranih binarnih sistema.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	05.03.2015.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>predsednik: Dr Ljubica Dokić, redovni profesor, Tehnološki fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>član (mentor): Dr Veljko Krstonošić, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>član: Dr Nataša Milić, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>član: Dr Tamara Dapčević Hadnađev, naučni saradnik, Naučni institut za prehrambene tehnologije u Novom Sadu, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>član: Dr Nataša Milošević, docent, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p>

University of Novi Sad
Faculty of Medicine
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Maja Milanović
Mentor: MN	Dr. Veljko Krstonošić, Associate Professor
Title: TI	The influence of anionic and nonionic surfactant on the physico-chemical properties of aqueous polymer solutions
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	AP Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	7 chapters, 136 pages, 77 figures, 13 tables, 167 references
Scientific field SF	Pharmacy
Scientific discipline SD	Applied Chemistry, Industrial Pharmacy
Subject, Key words SKW	Polysorbates; Surface-Active Agents; Sodium Dodecyl Sulfate; Polymers; Macromolecular Substances
UC	661.185.22/.4:615.015

Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	None
Abstract: AB	<p>The possible interactions between polymers and surfactants are of great interest in the development of drug delivery systems, where they improve therapeutic efficiency by the controlled release and reduced toxicity. The addition of even a small amount of surfactant could change the physico-chemical properties of polymer dispersions in terms of viscosity and stability of the system and, consequently, enlarge possibilities for their application. Therefore, understanding the physico-chemical properties of polymer-surfactant aqueous solutions are necessary in order to optimize the formulation of these compounds and consequently to get product with acceptable properties and desired effect.</p> <p>In this thesis the physico-chemical changes of carbomer 940 and xanthan gum influenced by different surfactants were investigated. Widely used anionic surfactant sodium dodecyl sulfate, and nonionic polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate were used. In order to completely understand the mechanism of interaction the pure polymers and surfactants were tested by Fourier transform infrared spectrometer. The behaviour of carbomer 940 as well as xanthan gum in the presence of examined surfactants were analysed by the combination of different techniques such as viscometry, conductometry, tensiometry, spectrophotometry, fluorimetry and scanning electron microscopy. The obtained results confirmed the existence of interactions between carbomer 940 / xanthan gum and tested surfactants. Furthermore, the interaction parameters were determined and the polymer saturation points for both surfactants increased with the increase in carbomer 940 and xanthan gum content, respectively. Additionally, the surfactant induced microstructural changes of carbomer 940 as well as xanthan gum were confirmed. Moreover, the physico-chemical properties of the mixture of carbomer 940 and xanthan gum influenced by the addition of anionic and nonionic surfactant were examined by the same techniques. Without additional</p>

	<p>synthesis the desired characteristics of the system could be achieved by optimizing the interaction between two different polymers.</p> <p>The obtained results were analysed by response surface methodology and multiple linear regression analysis. The defined mathematical models could be used to optimize and predict physico-chemical properties of aqueous solutions of the tested binary systems.</p>
Accepted on Senate on: AS	05.03.2015.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president: Dr. Ljubica Dokić, Full Professor, Faculty of Technology Novi Sad, University of Novi Sad</p> <p>member (mentor): Dr. Veljko Krstonošić, Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad</p> <p>member: Dr. Nataša Milić, Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad</p> <p>member: Dr. Tamara Dapčević Hadnađev, Research Associate, Institute of Food Technology in Novi Sad, University of Novi Sad</p> <p>member: Dr. Nataša Milošević, Assistant Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad</p>

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED LITERATURE	4
2.1. Površinski aktivne materije (PAM)	4
2.1.1. Podela površinski aktivnih materija (PAM)	4
2.1.2. Vodeni rastvori površinski aktivnih materija (PAM)	5
2.2. Makromolekuli	12
2.2.1. Vodeni rastvori makromolekula	13
2.3. Interakcije u sistemu makromolekul–površinski aktivna materija	15
2.4. Polioksietilen (20) sorbitan monooleat (Polisorbat 80)	18
2.5. Natrijum lauril sulfat (SDS)	19
2.6. Karbomer 940	20
2.7. Ksantan guma	22
3. CILJ RADA SA TEORIJSKIM POSTAVKAMA	24
4. MATERIJAL I METODE	26
4.1. Materijal	26
4.1.1. Priprema rastvora karbomera 940	26
4.1.2. Priprema rastvora ksantan gume	27
4.1.3. Priprema rastvora površinski aktivnih materija	27
4.1.4. Priprema smeša rastvora koji sadrže makromolekul i PAM	28
4.1.5. Priprema pirenske vode	28
4.2. Metode ispitivanja	29
4.2.1. ATR-FTIR spektrofotometrija	29
4.2.2. Određivanje viskoziteta rastvora	29

4.2.3. Ispitivanje specifične provodljivosti rastvora.....	29
4.2.4. Merenje površinskog napona.....	30
4.2.5. Spektrofluorimetrijska merenja.....	30
4.2.6. Spektrofotometrijska merenja.....	31
4.2.7. Mikrostruktura.....	31
4.2.8. Statistička obrada rezultata.....	31
5. REZULTATI I DISKUSIJA.....	32
5.1. ATR-FTIR analiza makromolekula i površinski aktivnih materija.....	32
5.2. Binarni sistemi karbomera 940 i površinski aktivnih materija.....	37
5.2.1. Viskozitet.....	37
5.2.2. Specifična provodljivost.....	42
5.2.3. Površinski napon.....	45
5.2.4. Spektrofluorimetrija.....	49
5.2.5. Spektrofotometrija.....	52
5.2.6. Mikrostruktura.....	53
5.3. Binarni sistemi ksantan gume i površinski aktivnih materija.....	55
5.3.1. Viskozitet.....	55
5.3.2. Specifična provodljivost.....	58
5.3.3. Površinski napon.....	62
5.3.4. Spektrofluorimetrija.....	67
5.3.5. Spektrofotometrija.....	70
5.3.6. Mikrostruktura.....	71
5.4. Ternarni sistemi karbomera 940, ksantan gume i površinski aktivnih materija.....	73
5.4.1. Viskozitet.....	73
5.4.2. Specifična provodljivost.....	79
5.4.3. Površinski napon.....	81

5.4.4. Spektrofluorimetrija.....	85
5.4.5. Spektrofotometrija	87
5.5. Matematičko modelovanje fizičko-hemijskih svojstava binarnih sistema.....	90
5.5.1. Hemometrijska analiza binarnih sistema polisorbat 80–polimer	91
5.5.2. Hemometrijska analiza binarnih sistema SDS–polimer	103
6. ZAKLJUČAK	118
7. LITERATURA	120

1. UVOD

Površinski aktivne materije i makromolekuli su česti sastojci različitih farmaceutskih, kozmetičkih i prehrambenih proizvoda. Tenzidi ili surfaktanti, kako se još površinski aktivne materije nazivaju, zahvaljujući difilnom karakteru, pored smanjenja površinskog napona spontanom nagomilavanjem na graničnim površinama faza, formiranjem micela omogućavaju solubilizaciju brojnih, u vodi teško rastvornih farmakološki aktivnih supstanci i unapređuju stabilnost samih preparata. Za razliku od malih molekula površinski aktivnih materija, makromolekuli mogu da se nađu na granici faza ili da utiču na povećanje viskoziteta i tako ostvaruju stabilišuće dejstvo. Ove dve vrste komponenata često ulaze zajedno u sastav preparata u cilju povećanja stabilnosti preparata ili predstavljaju nosioce formulacije.

Poslednjih godina, naučna istraživanja usmerena su na ispitivanje mogućih međudejstava između ovih komponenata. Postojanje fenomena interakcija u sistemu makromolekul–površinski aktivna materija omogućilo je formiranje kompleksa koji su dobili široku primenu u farmaceutskoj, kozmetičkoj i prehrambenoj industriji, jer mogu u velikoj meri da utiču na osobine sistema. Neke od njih su stabilnost, reološke i teksturalne karakteristike, penivost, fazno ponašanje i druge. Prisustvo površinski aktivne materije u niskim koncentracijama, može značajno da izmeni konformaciju makromolekula i viskozitet sistema, i samim tim proširi mogućnosti primene modifikovanjem svojstava. Takođe, kompleksi koji nastaju između ovih jedinjenja mogu dovesti do separacije faza, što negativno utiče na stabilnost samog sistema. U zavisnosti od prirode makromolekula i površinski aktivnih materija, interakcije su najčešće elektrostatičke odnosno hidrofobne i dovode do promene svojstava sistema, koje se mogu pratiti različitim tehnikama, kao što su viskozimetrija, konduktometrija, tenziometrija, spektrofotometrija i druge.

Današnji uslovi tržišne ekonomije nameću visoke kriterijume za proizvođače kozmetičkih i prehrambenih proizvoda. Zahteva se efikasan, zdravstveno bezbedan proizvod, koji je uz to i ekonomski isplativ. Shodno tome, proizvodi sa niskim sadržajem

pomoćnih supstanci predstavljaju imperativ. Poznato je da površinski aktivne materije u visokim koncentracijama izazivaju iritaciju i druge neželjene efekte. U cilju smanjenja koncentracije površinski aktivnih materija i dobijanja kvalitetnog i prihvatljivog proizvoda zadovoljavajućih osobina upotrebljavaju se makromolekuli.

Poznavanje fizičko-hemijskih karakteristika sistema makromolekul–površinski aktivna materija neophodno je radi dobijanja adekvatnog finalnog proizvoda unapređenih osobina. Takođe, postojanje međudejstva u sistemu može uzrokovati značajne promene kapaciteta solubilizacije i stepena penetracije farmakološki aktivne supstance (lekovita supstanca, lek). Razvoj savremenih sistema za ciljanu aplikaciju farmakološki aktivne supstance zasniva se na postojanju interakcija između funkcionalnih grupa makromolekula i površinski aktivne materije što omogućava kontrolisano oslobađanje lekovite supstance, smanjenu toksičnost leka, bolji režim doziranja i samim tim značajno doprinosi terapijskoj efikasnosti leka.

Predmet istraživanja u doktorskoj disertaciji su fizičko-hemijska svojstva vodenih rastvora poliakrilne kiseline odnosno ksantan gume i uticaj površinski aktivnih materija, natrijum lauril sulfata i polioksietilen (20) sorbitan monooleata, na osobine pomenutih makromolekula.

Poliakrilna kiselina, farmakopejskog imena karbomer, komercijalno poznata kao Carbopol[®] različitih molekulskih masa, je široko primenjivan sintetski makromolekul u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji. Karbomer predstavlja glavnu komponentu preparata za okularnu, nazalnu, vaginalnu, rektalnu, transdermalnu aplikaciju lekovitih supstanci zahvaljujući relativno dobroj podnošljivosti, niskoj toksičnosti, kao i svojstvu da gradi veoma viskozne rastvore pri niskim koncentracijama.

Kao alternativa tipičnom predstavniku sintetskih makromolekula, poliakrilnoj kiselini i u skladu sa savremenim trendom upotrebe prirodnih makromolekula, usled bolje biokompatibilnosti, za istraživanja u disertaciji izabran je prirodni polisaharid, ksantan guma. Ksantan guma je jedan od najpopularnijih prirodnih makromolekula i koristi se kao ugušćivač, stabilizator emulzija i lubrikant u prehrambenoj, farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji.

Uticaj površinski aktivnih materija na fizičko-hemijske karakteristike vodenih rastvora karbomera i ksantan gume ispitan je pomoću natrijum lauril sulfata, veoma

primenjivanog predstavnika anjonskih tenzida, odnosno polioksietilen (20) sorbitan monooleata, kao široko korišćenog nejonskog surfaktanta.

U cilju potpunog razumevanja ovih sistema, ponašanje karbomera odnosno ksantan gume u prisustvu tenzida, analizirano je kombinacijom različitih tehnika (viskozimetrije, konduktometrije, tenziometrije, spektroskopije, spektrofluorimetrije, skenirajuće elektronske mikroskopije). Imajući u vidu da ispitivanje interakcija u sistemima karbomera odnosno ksantan gume i površinski aktivne materije doprinosi pronalaženju adekvatnih formulacija unapređenih osobina, dobijeni rezultati interpretirani su primenom savremenih hemometrijskih metoda.

2. PREGLED LITERATURE

2.1. Površinski aktivne materije (PAM)

Površinski aktivne materije (PAM) mogu biti prirodnog ili sintetskog porekla i predstavljaju neophodan sastojak farmaceutskih, kozmetičkih i prehrambenih proizvoda (Balzer i sar. 1995; Kostarelos 2003; Xia i sar. 2008). Zahvaljujući difilnom karakteru PAM se spontano nagomilavaju na graničnoj površini faza, pri čemu se površinski tj. međupovršinski napon smanjuje. Zbog te osobine PAM se nazivaju još i surfaktanti ili tenzidi. U farmaceutskim formulacijama, tenzid je obično vezan direktno za lekovitu supstancu ili dejstvo ispoljava uticajem na procese adsorpcije i apsorpcije, kao i raspodele leka između hidrofobnih i hidrofilnih kompartmana u organizmu (Yushmanov i sar. 1994; Seedher 2000). Takođe, u kozmetologiji PAM se koriste kao emulgatori, penušavci, sredstva za čišćenje, i drugo. Molekuli PAM povećavaju stabilnost preparata sprečavanjem procesa nestabilnosti emulzija kao što su agregacija, flokulacija i koalescencija (Somasundaran 2002; Somasudaran i sar. 2007). Zbog široke aplikacije od upotrebljene PAM se očekuje da u primenjenoj koncentraciji bude netoksična i biokompatibilna.

2.1.1. Podela površinski aktivnih materija (PAM)

Poznat je veliki broj površinski aktivnih materija s obzirom na to da udeo i priroda polarnih i nepolarnih grupa u molekulu može da varira u širokom opsegu. Na osnovu prirode polarne „glave“ razlikuju se jonske, nejonske i amfoterne PAM. „Glava“ jonskog surfaktanta nosi pozitivno odnosno negativno naelektrisanje. Zavisno od toga da li pri disocijaciji u vodi daje anjon odnosno katjon jonski surfaktant može biti anjonski tj. katjonski. Nasuprot tome, nejonske PAM imaju etilen oksidne grupe ili ostatke saharida i ne nose naelektrisanje. Amfoterne PAM su cviter jonske strukture i imaju osobine jonskih i nejonskih surfaktanata u zavisnosti od pH vrednosti (Mayers 1988).

2.1.1.1. Anjonske PAM

Anjonski surfaktanti poseduju negativno naelektrisanu polarnu grupu. Pored površinske aktivnosti, zajedničko svojstvo anjonskih tenzida je velika osetljivost na prisustvo elektrolita (naročito dvovalentnih i viševalentnih katjona). Shodno tome, anjonski surfaktanti poseduju smanjenu efikasnost u tvrdoj i slanoj vodi. Međutim, ova pojava pruža velike mogućnosti u razvoju oblika za ciljanu aplikaciju farmakološki aktivne supstance. Važne grupe anjonskih tenzida su alkalne soli viših masnih kiselina (sapuni), sulfonati, sulfati i fosfati. Natrijum lauril sulfat (eng. *Sodium Dodecyl Sulfate*, SDS) je najpoznatiji anjonski surfaktant sa širokim spektrom primene (Malmsten 2002).

2.1.1.2. Nejonske PAM

Nejonski surfaktanti za razliku od jonskih ne poseduju naelektrisanje. Odlikuje ih stabilnost u širokom opsegu pH vrednosti. Veoma su kompatibilni sa ostalim surfaktantima i skoro da su neosetljivi na prisustvo elektrolita u sistemu ali su prilično osetljivi na temperaturu. Prema tipu veze koja je ostvarena između hidrofilnog i hidrofobnog regiona u molekulu razlikuju se etarski, estarski i amidni nejonski surfaktanti. Sadrže hidroksilnu grupu ili polioksietilenski lanac, različite dužine, koji predstavlja hidrofilni, polarni deo molekula koji je slabo jonizovan u vodi. Rastvorljivost u vodi zavisi od odnosa hidrofilnog i lipofilnog dela u molekulu. Nejonski surfaktanti su najčešće korišćene PAM u farmaceutskim formulacijama (izuzev fosfolipida). Odlikuje ih generalno niža toksičnost i bolja podnošljivost u odnosu na jonske surfaktante. HLB broj (hidrofilno-lipofilni balans) predstavlja odnos hidrofilnog i lipofilnog dela molekula PAM. Rastvorljivi u vodi surfaktanti imaju HLB vrednost veću od 13, dok slabo i teško rastvorljivi u vodi imaju HLB vrednosti manje od 6 (Mayers 1988; Malmsten 2002).

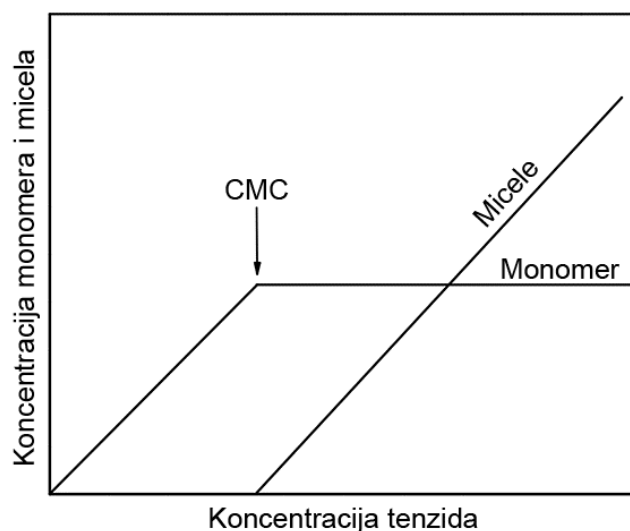
2.1.2. Vodeni rastvori površinski aktivnih materija (PAM)

Molekuli PAM se sastoje iz dva dela – polarne “glave”, koja poseduje veliki afinitet prema rastvaraču (vodi) i nepolarnog ugljovodoničnog “repa”. Dodatkom male količine molekula PAM u vodu, usled prisustva alkil grupa, dejstvom jakih kohezionih sila, molekuli vode teže da istisnu nepolarni deo molekula PAM iz rastvora dok se za

polarne grupe vezuju vodoničnim mostovima, solvatizuju ih i teže da ih održe u rastvoru. Surfaktanti se usled hidrofobnog efekta lociraju na graničnoj površini voda / vazduh, čime se smanjuje slobodna energija i površinski napon vode. Sa povećanjem koncentracije tenzida nastavlja se nagomilavanje molekula na graničnoj površini sve do njene saturacije. Daljim dodatkom tenzida, molekuli PAM ostaju u vodenoj fazi. Hidrofobni efekat, pored istiskivanja molekula PAM iz unutrašnjosti rastvora na graničnu površinu faza, odgovoran je i za pojavu stvaranja agregata više molekula PAM. U cilju smanjenja kontakta između alkil lanaca i molekula vode, nakon saturacije granične površine, molekuli PAM se udružuju i orijentišu u agregatu. Pri malim koncentracijama PAM, ovi agregati su obično dimeri, nisu stabilni i lako se razdvajaju. Kod većih koncentracija PAM počinju da se formiraju submikroskopske čestice (micele) u unutrašnjosti rastvora tj. dolazi do formiranja micelarnih koloida. Kritična micelarna koncentracija (eng. *Critical Micellar Concentration*, CMC) predstavlja koncentraciju PAM neophodnu da dođe do formiranja micela u vodenom rastvoru (Holmberg i sar. 2003; Rosen 2004). Zavisno od prirode, geometrije molekula i koncentracije, tenzidi grade asocijate sferne, cilindrične, heksagonalne ili lamelarne strukture (McClements 1999). Kod razblaženih rastvora PAM, gde koncentracije PAM nisu mnogo veće od CMC (do 10%), dolazi do stvaranja sfernih micela u kojima je najčešće agregirano 20-100 molekula PAM. U sfernoj miceli polarne „glave“ molekula PAM orijentisane su ka molekulima vode, dok su hidrofobni „repovi“ okrenuti ka unutrašnjosti micelle. Međutim pri većim koncentracijama koje su znatno iznad CMC, stvaraju se složenije slojevite strukture (Đaković 2006; Krstonošić i Ćirin 2015).

Micelle su najznačajniji tip koloidnih asocijata. Prisustvo micela u vodenom rastvoru otkrili su Hardy, McBain i saradnici još početkom XX veka (1912. godine) ispitivanjem specifične provodljivosti rastvora karboksilata (Danov i sar. 2014). I danas, fenomeni vezani za micelle i micelarne rastvore predstavljaju predmet brojnih istraživanja. Molekuli PAM u miceli međusobno su povezani *Van der Waals* disperzionim silama i hidratacioni efekat dodatno ih stabilizuje (Israelachvili 1991). Hidrofobni regioni se “pakuju” na mala rastojanja ne bi li sveli na minimum kontakt sa molekulima vode prema kojima nemaju afiniteta, dok se polarne grupe nalaze na određenom rastojanju zavisno od odnosa efekta solvatacije i elektrostatičkog odbijanja. Udruživanje molekula PAM je stoga entropijski favorizovan proces. Sve do CMC, sa povećanjem koncentracije tenzida u vodenom rastvoru koncentracija monomera linearno raste. Sa povećanjem koncentracije

tenzida iznad CMC broj micela u vodenom rastvoru raste dok koncentracija pojedinačnih molekula PAM ostaje konstantna uprkos povećanju koncentracije tenzida (Kulicke i sar. 1998) (slika 1). Micele su termodinamički stabilne jedinke. I pored stalne razmene molekula PAM između asocijata i rastvora, micele imaju relativno konstantnu veličinu i oblik. Ovo pravilo važi do određene koncentracije tenzida (McClements 1999). Vreme koje jedan molekul PAM provede u miceli je reda veličine 10^{-7} s, dok je vreme raspada odnosno formiranja micela u opsegu 10^{-3} - 1 s (Zimin 2003).

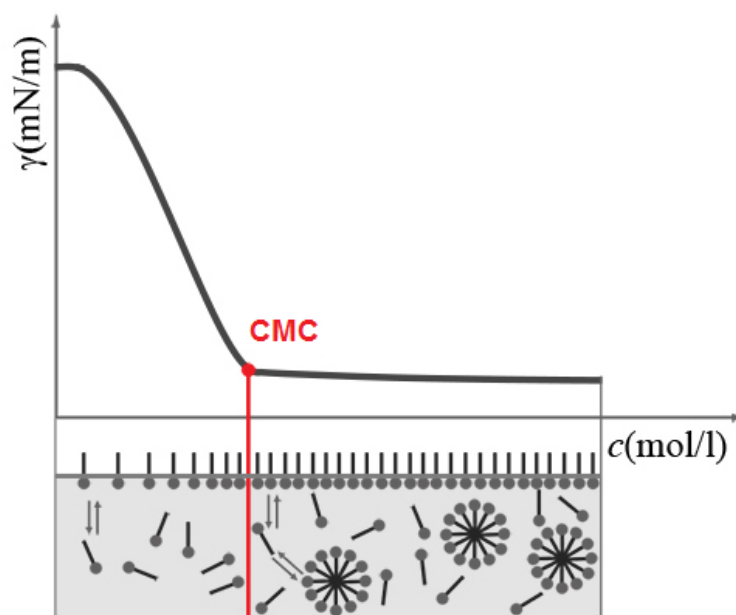


Slika 1. Šematski prikaz koncentracije monomera i micela u funkciji koncentracije tenzida (Kulicke i sar. 1998)

U oblasti CMC dolazi do nagle promene fizičko-hemijskih svojstava vodenog rastvora surfaktanta kao npr. električne provodljivosti, rasipanja svestlosti, tačke mržnjenja, površinskog napona, osmotskog pritiska, tačke zamućenja, itd. (Goddard i Ananthapadmanabhan 1993; Lochhead i Huisinga 2004; Krstonošić i Ćirin 2015). Merenje zavisnosti ovih fizičko-hemijskih svojstava od koncentracije PAM koristi se za određivanje CMC. Takođe, struktura asocijata u velikoj meri zavisi od veličine hidrofobnog dela, prirode i veličine polarne grupe, temperature, koncentracije soli, pH vrednosti, itd. (McClements 1999). Variranjem ovih parametara, jedna struktura može da se transformiše u drugu, što nudi velike mogućnosti u razvoju formulacija za ciljanu aplikaciju farmakološki aktivne supstance.

Veličina micela najčešće se izražava brojem monomera koji su u njima agregirani, što predstavlja agregacioni broj. Takođe, mera veličine je i prečnik micela ukoliko su sfernog oblika, kao i micelarna masa, koja predstavlja masu svih molekula koji sačinjavaju jednu micelu (Đaković 2006).

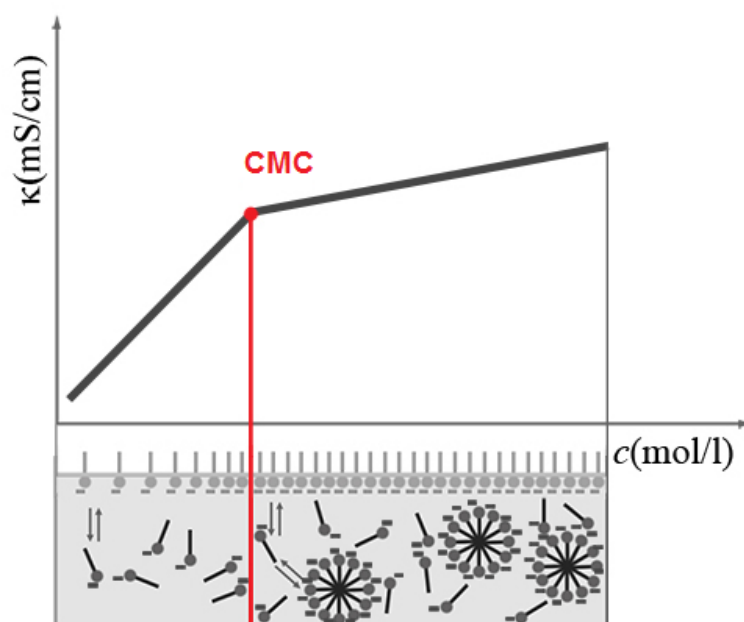
S obzirom na sve navedeno, koncentracija tenzida pri kojoj dolazi do formiranja micela određena je ravnotežom sila koje pospešuju asocijaciju (hidrofobni efekat) i onih koje se suprotstavljaju stvaranju micela (sterne i elektrostatičke interakcije). Imajući u vidu da su monomeri PAM slabo rastvorljivi u vodi, adsorbovanjem na graničnoj površini faza, pri niskim koncentracijama, uzrokuju naglo smanjenje površinskog napona rastvora. Dalje povećanje koncentracije PAM u rastvoru uzrokuje stvaranje nove faze i formiranje micela. Nasuprot monomerima PAM, micelle ne poseduju površinsku aktivnost i dobro su rastvorne u vodi. Formirane micelle su u stalnoj termodinamičkoj ravnoteži sa pojedinačno rastvorenim molekulima PAM i dalji dodatak PAM, nakon postizanja CMC, rezultuje samo povećanjem koncentracije micela u rastvoru, a vrednosti površinskog napona ostaju približno konstantne (Rosen 2004; Krstonošić i Ćirin 2015) (slika 2).



Slika 2. Šematski prikaz promene površinskog napona u zavisnosti od koncentracije površinski aktivne materije u vodenom rastvoru (Krstonošić i Ćirin 2015)

Pored tenziometrije, konduktometrijska metoda predstavlja nezaobilaznu tehniku za ispitivanje pojava u micelarnom sistemu. Merenje zavisnosti specifične provodljivosti od

koncentracije jonskog tenzida u rastvoru je najčešća metoda za određivanje CMC jonskih PAM (Krstonošić i Ćirini 2015) (slika 3). Specifična provodljivost nastavlja da raste nakon dodatka jonskog tenzida u koncentraciji iznad CMC, ali sa manjim nagibom prave, i prelomna tačka na krivoj specifične provodljivosti odgovara CMC vrednosti. Usled većih dimenzija, micelle odlikuje smanjena pokretljivost u električnom polju u odnosu na slobodne monomere PAM i stoga je konduktometrijskim merenjem pored CMC moguće odrediti i agregacioni broj micela kao i stepen vezivanja jona za micelle, β (Aleiner i Us'yarov 2010).



Slika 3. Šematski prikaz promene specifične provodljivosti u zavisnosti od koncentracije jonske površinski aktivne materije (Krstonošić i Ćirin 2015)

2.1.2.1. Faktori koji utiču na kritičnu micelarnu koncentraciju (CMC)

Brojni faktori utiču na stvaranje micela u rastvoru. Hidrofobnost molekula PAM pre svega određuje kritičnu micelarnu koncentraciju, tako što sa povećanjem hidrofobnog dela u molekulu CMC vrednost opada. Na koncentraciju surfaktanta pri kojoj dolazi do formiranja micela pored dužine alifatičnog niza, utiču i priroda i položaj polarne grupe u molekulu, temperatura, kao i prisustvo drugih jona i molekula u sistemu (Rosen 2004).

Uticaj prirode polarne grupe na CMC vrednost ogleda se u činjenici da poređenjem surfaktanata sa istom dužinom alifatičnog lanca, jonski surfaktanti generalno imaju više vrednosti CMC u odnosu na nejonske, dok cviter jonski surfaktanti imaju nižu CMC vrednost od jonskih. Takođe, sa povećanjem broja jonskih grupa u molekulu PAM veća je i vrednost CMC, usled elektrostatičkog odbijanja polarnih glava susednih monomera tenzida u miceli koje se suprotstavlja asocijaciji. CMC opada sledećim redosledom na osnovu grupa koje čine polarnu „glavu“: amonijum soli > karboksilat > sulfonat > sulfat. Jonske i nejonske PAM, sa istim hidrofobnim „repom“ grade micelle približno jednakih agregacionih brojeva ali različitih micelarnih masa. Nejonske surfaktante odlikuje veća micelarna masa. Međutim, pored prirode polarne grupe, i njen položaj u molekulu određuje CMC vrednost. Što je polarna „glava“ bliža sredini alifatičnog niza, afinitet ka asociiranju je manje izražen i veća je vrednost CMC. Sa tim u vezi, prisustvo dvostrukih veza u ugljovodoničnom lancu povećava CMC (Đaković 2006; Rosen 2004).

Variranje dužine hidrofobnog „repa“ PAM utiče na CMC vrednost tako što sa povećanjem broja metilenskih grupa u molekulu dolazi do stvaranja micela u rastvoru pri nižoj koncentraciji. U slučaju jonske PAM, dodatak metilenske grupe snižava CMC za polovinu od prethodne vrednosti. Kod nejonskih i cviter jonskih tenzida efekat sniženja je više izražen. Uvođenjem dve metilenske grupe u ugljovodonični lanac, CMC nejonskog surfaktanta odgovara jednoj desetini prethodne vrednosti. Ovo pravilo važi za linearne alkil lance do 16 C atoma. Daljim povećanjem ugljovodoničnog niza iznad 18 C, efekat sniženja CMC izostaje, najverovatnije usled velike hidrofobnosti lanaca. Fenil grupa, kao i razgranata alifatična grupa, snižavaju CMC vrednost ali u znatno manjem procentu u odnosu na $-CH_2-$ grupu. Nasuprot tome, uvođenje $-O-$ ili $-OH$ grupe u hidrofobni „rep“ značajno povećava CMC (Rosen 2004).

Dodatak elektrolita takođe utiče na CMC. Utvrđeno je da prisustvo soli snižava CMC vrednost u rastvorima katjonskih i anjonskih PAM. Usled smanjenja odbojnih sila između jonskih polarnih grupa, lakše se formiraju micelle i CMC vrednost opada. Međutim, dodatak elektrolita utiče i na CMC vrednost nejonskih surfaktanata, usled efekta jona na hidrofobne grupe. Visoko hidratizirani joni kao što su hloridni ili fluoridni u vodenom rastvoru snižavaju CMC vrednost nejonskog surfaktanta (Ericsson i sar. 2004; Rosen 2004), dok na primer SCN^- povećava CMC. Vrednost CMC određenog surfaktanta u vodenom rastvoru odgovara i stepenu vezivanja suprotno naelektrisanog jona za micelu.

Stepen vezivanja jona za micelu raste sa povećanjem polarizabilnosti i naelektrisanja suprotno naelektrisanog jona dok opada sa povećanjem radijusa. Veći stepen vezivanja odgovara nižoj CMC vrednosti, te u vodenom rastvoru anjonskog lauril sulfata CMC vrednost bi opadala na sledeći način: $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+}$ (Rosen 2004).

Dodatak male količine organskih materija u vodeni rastvor surfaktanta ispoljava značajne efekte na CMC. Prisustvo organske materije u sistemu može uticati na CMC na dva načina: inkorporiranjem u unutrašnjost micela ili modifikovanjem interakcija voda–micela odnosno voda–PAM. Takođe, prisustvo dodatnog rastvarača u vodenom rastvoru utiče na CMC vrednost surfaktanta (Rosen 2004). Prisustvom dodatne PAM u vodenom rastvoru dolazi do formiranja mešovityh micela. Mešovite micela često odlikuju veće dimenzije i agregacioni brojevi u poređenju sa micelama pojedinačnih PAM kao i bolji efekat solubilizacije. Utvrđeno je da prisustvo nejonskog surfaktanta u vodenom rastvoru snižava CMC vrednost jonske PAM. Smanjenjem elektrostatičkog odbijanja naelektrisanih grupa micelarizacija je favorizovana, a boljim pakovanjem molekula u miceli, usled veće hidrofobnosti jezgra, dobijene mešovite micela su stabilnije (Đaković 2006, Ćirin i sar. 2012).

Uticaj temperature na CMC tenzida je kompleksan. Sa povećanjem temperature CMC vrednost najpre opada, dostiže minimum, a zatim raste sa daljim porastom temperature. Sa porastom temperature opada hidratacija hidrofilnih grupa molekula PAM, raskidaju se vodonične veze i micelarizacija je favorizovana. Međutim, na višim temperaturama povećava se pokretljivost molekula, odbojne sile koji su rezultat jače elektrolitičke disocijacije jonskih grupa jačaju i sve to negativno utiče na stabilnost micela. Rezultanta ovih suprotstavljenih efekata definiše CMC vrednost u određenom temperaturnom opsegu (Đaković 2006; Rosen 2004; Krstonošić i Ćirin 2015). Minimum CMC vrednosti jonskih surfaktanata odgovara temperaturi od oko 25 °C, dok nejonski na 50 °C dostižu najnižu CMC vrednost (Rosen 2004).

2.1.2.2. Solubilizacija

Primena micelarnih koloida u farmaceutskoj i prehrambenoj industriji zasniva se na osobini da su hidrofobni molekuli teško rastvorni u vodi a lako rastvorni u ulju, a samim tim i hidrofobnom jezgru micela. Inkorporiranjem u unutrašnjost micela ili druge tipove koloidnih asocijata povećava se rastvorljivost hidrofobnih molekula. Ova pojava naziva se

solubilizacija, a micelarni koloidi koji sadrže solubilizovan materijal (solubilizat) često se nazivaju mikroemulzije (McClements 1999).

Sposobnost micelnog rastvora da solubiliše nepolarne jedinjenje zavisi ne samo od osobina surfaktanta (priroda polarne glave, dužina ugljovodoničnog niza, hemijska struktura i konfiguracija ugljovodoničnog niza, međudejstvo između surfaktanata) već i od karakteristika solubilizata (molarna masa, polarnost, hemijska struktura i konfiguracija) i faktora spoljašnje sredine (temperatura, prisustvo elektrolita, pH vrednost) (Krstonošić i Ćirin 2015). Kapacitet surfaktanta za solubilizaciju hidrofobnih supstanci predstavlja jednu od najvažnijih svojstava ovih sistema i osnovu za široku primenu naročito u farmaciji, jer veliki broj lekovitih supstanci pokazuje ograničenu rastvorljivost u vodi.

Osim bolje rastvorljivosti hidrofobne farmakološki aktivne supstance, solubilizacijom se povećava otpornost molekula prema hidrolizi i enzimskoj degradaciji, što rezultira unapređenoj stabilnosti leka. Farmakološki aktivne supstance najčešće su u formi estara ili anhidrida, koji lako podležu hidrolizi u vodenoj sredini, pri niskoj / visokoj pH vrednosti ili blago povišenoj temperaturi (dos Santos i sar. 2013). Takođe solubilizacijom se može postići kontrolisano oslobađanje lekovite supstance, smanjiti neželjena dejstva, unaprediti senzorna svojstva i povećati efikasnost leka (Malmsten 2002).

2.2. Makromolekuli

Veliki broj identičnih strukturnih jedinica, monomera, međusobno povezanih kovalentnom vezom čini makromolekul ili polimer, kako se još naziva (Sun 2004). Makromolekuli su krupni molekuli, velike relativne molekulske mase (preko 10000) koji mogu biti dugi preko 1 metar (dos Santos i sar. 2013).

Celuloza, kolagen, nukleinske kiseline, plastika, sintetska vlakna predstavljaju neke od brojnih primera polimera. Osnovna podela polimera je na prirodne i sintetske. Prirodne polimere, kao što su proteini i enzimi, odlukuju raznovrsne kombinacije velikog broja monomernih jedinica. Nasuprot tome, sintetski polimeri obično sadrže najviše dva različita monomera u fleksibilnom lancu (Sun 2004). Modifikacijom prirodnih polimera, mogu se optimizovati fizičko-hemijska svojstva i samim tim proširiti spektar primene. Pored brojnih aplikacija, upotreba polimera u kontrolisanom oslobađanju lekovite supstance i ciljanoj aplikaciji leka zasniva se pre svega na povećanju stabilnosti i promeni reoloških

osobina preparata, sposobnosti da formiraju gelove, čak i pri niskim koncentracijama i svojstvu nekih od njih da formiraju stabilne asocijate i poseduju biorazgradivi potencijal (dos Santos i sar. 2013).

Polimeri mogu biti linearni, razgranati, prostorno umreženi, sastavljeni od jedne (homopolimeri) ili više vrsta monomernih jedinica (heteropolimeri). Različite monomerne jedinice mogu biti raspoređene nasumično, naizmenično, u blokovima ili lanac jedne vrste monomera može biti nakalemljen na linearan lanac drugog monomera (Sun 2004; dos Santos i sar. 2013).

Prema broju monomera u lancu, tj. stepenu polimerizacije Štaudinger je podelio polimere na niskomolekularne (stepen polimerizacije manji od 10), hemikoloidne (stepen polimerizacije 10-100), mezokoloidne (stepen polimerizacije 100-500) i makromolekularne ili eukoloidne (stepen polimerizacije veći od 500). Takođe, makromolekuli se mogu podeliti i na oligomere (10-12 monomernih jedinica) i visoke polimere, makromolekule odnosno makropolimere (100-500 monomernih jedinica) (Đaković 2006).

Polimeri se mogu klasifikovati i na osnovu naelektrisanja. Ukoliko je monomer naelektrisan polimeri pripadaju grupi polielektrolita, dok ukoliko monomer ne poseduje naelektrisanje to su onda nejonski polimeri (dos Santos i sar. 2013).

Pored bioraspoloživosti, molekulska masa u velikoj meri određuje mogućnost aplikacije makromolekula. Problem raspodele molekulske mase vezuje se za sintetske polimere. I pored istog načina pripreme, nemaju svi polimerni molekuli istog jedinjenja jednaku molekulsku masu. Tokom procesa polimerizacije monomer i rastući polimer mogu međusobno reagovati. Dodatak anjonskog, odnosno katjonskog reaktivnog centra vezuje monomer za rastući polimer, ali završetak procesa može se desiti u bilo kom trenutku i kao rezultat nastaju različite vrste polimera kratkog i dugog lanca (Sun 2004).

2.2.1. Vodeni rastvori makromolekula

Rastvorljivost polimera u vodi određena je ravnotežom između intermolekulskih interakcija hidrofилnih i hidrofobnih segmenta samog polimera kao i interakcija polimera sa rastvaračem. Sintetski polimeri rastvorni u vodi mogu biti jonski ili nejonski. Nejonski polimeri mogu se dalje klasifikovati prema vrsti atoma u glavnom lancu. Primeri nejonskih

polimera su polietilen oksid (PEO), koji sadrži kiseonik, odnosno polietilenimin (PEI), koji sadrži azot u glavnom lancu. Jonski polimeri tj. polielektroliti mogu biti katjonski (poliakrilamid) ili anjonski (poliakrilna kiselina) (Stanislaus 2007).

U vodi rastvorni polimeri postižu entropijski povoljniju konformaciju fleksibilnih lanaca polimera u prisustvu rastvarača. Lanci polimera mogu zauzeti različite konformacije u rastvoru. Može biti sklopčan ili zauzima opruženu konformaciju, samostalno postojati u rastvoru ili biti vezan u kompleksu sa drugim supstancama. Zavisno od strukture polimera, rastvora i same površine, svojstva vodenih rastvora mogu se značajno razlikovati. Polimerni lanci mogu se međusobno udruživati u rastvoru. Ako je lanac polimera sačinjen iz različitih "blokova", stepen udruživanja može biti veoma raznolik. Međutim, slično tenzidima u rastvaraču koji odgovara samo jednom od „blokova“ dolazi do segregacije različitih delova polimera i formiranja asocijata (Discher i Eisenberg 2002; Torchilin 2004; Zhulina i sar. 2005; Howse i sar. 2009).

Veličina polimernog lanca snažno zavisi od prisutnih interakcija u rastvoru. *Flory – Huggins* teorijom interakcija između dva molekula kvantifikuje se bezdimenzionim parametrom interakcija χ . Ova teorija razmatra slobodnu energiju mešanja čistog polimera sa čistim rastvaračem ($\Delta_{mix}G$), uzimajući u obzir entalpiju i entropiju mešanja. Entropija mešanja zavisi od zapreminskog udela rastvarača i polimera, dok je entalpija mešanja određena bezdimenzionim parametrom interakcije χ (Tadros 2013). *Flory – Huggins* jednačina za binarne smeše može se predstaviti u jednostavnom obliku

$$\frac{\Delta_{mix}G}{RT} = n_1 \ln \phi_1 + n_2 \ln \phi_2 + \chi x_1 n_1 \phi_2 \quad (1)$$

gde su n_1 i n_2 količine komponenata 1 i 2, ϕ_1 i ϕ_2 zapreminski udeli komponenata 1 i 2, a x_1 broj segmenata u molekulu komponente 1. Stoga, interakcioni parametar χ jednostavno govoreći predstavlja razliku u energiji jednog molekula rastvarača u čistom rastvaraču u odnosu na njegovu energiju u čistom polimeru i zavisi od sastava sistema, molekulske mase i temperature (Bogdanić i sar. 2009; Tadros 2013). Ukoliko je $\chi < 0,5$, solvatacija segmenata makromolekula je izražena, lanac polimera je opružen i zauzima najveću dimenziju, dok u slučaju $\chi > 0,5$ usled hidrofobnog efekta u vodenom rastvoru dolazi do sklopčavanja lanaca, i dominiraju interakcije između segmenata makromolekula

(globularna struktura). Pri $\chi = 0,5$ ne postoje interakcije između makromolekula i rastvarača, sterne interakcije i hidrofobni efekat su u ravnoteži i polimer ima najmanju dimenziju. Ovo predstavlja tzv. teta stanje (dos Santos i sar. 2013).

Rastvori polimera mogu biti razblaženi, delimično razblaženi ili koncentrovani. U razblaženom rastvoru, u vodi rastvornih polimera interakcije između lanaca polimera su beznačajne. Rastojanje između polimera znatno je veće od poluprečnika namotaja i lanci postoje u rastvoru nezavisno jedni od drugih te su dimenzije polimera u potpunosti određene međudejstvom segmenata makromolekula i njihovom interakcijom sa rastvaračem. Međutim pri tzv. koncentraciji preklapanja polimera (eng. *overlap concentration*) usled međusobne blizine različitih lanaca polimera dolazi do interakcije. U zavisnosti od molekulske mase i konfiguracije polimera koncentracija preklapanja iznosi 0,1-10%. Koncentrovani režim odgovara značajno višim koncentracijama od koncentracije preklapanja. Dimenzije polimera se smanjuju sa daljim povećanjem koncentracije, molekuli polimera su značajno isprepletani, do dostizanja dimenzija koje odgovaraju onim koje dati makromolekul zauzima u teta rastvaraču (Ferry 1980; Goodwin i sar. 2004; Katona 2010).

2.3. Interakcije u sistemu makromolekul–površinski aktivna materija

Površinski aktivne materije su sve češći sastojci farmaceutskih proizvoda, gde imaju ulogu nosača lekovite supstance. Takođe, nezaobilazan sastojak u istim tim proizvodima su i makromolekuli, tako da postoji velika verovatnoća interakcije ovih sastojaka. Ove interakcije su moguće i u svim drugim industrijskim proizvodima koji sadrže i PAM i makromolekule.

Interakcije u sistemu makromolekul–površinski aktivna materija predmet su brojnih istraživanja poslednjih godina jer značajno utiču na veliki broj osobina ovih sistema (Bakshi i sar. 2003; Bain i sar. 2010; Shrivastava i Dey 2010; Dal-Bó i sar. 2011; Musyanovych i sar. 2011; Silva i sar. 2011; Zhang i sar. 2012; Xu i sar. 2013). Neke od njih su stabilnost, reološke i teksturalne karakteristike, penivost, fazno ponašanje (Thummar i sar. 2011; Sovilj i sar. 2013a,b; Krstonošić i sar. 2015).

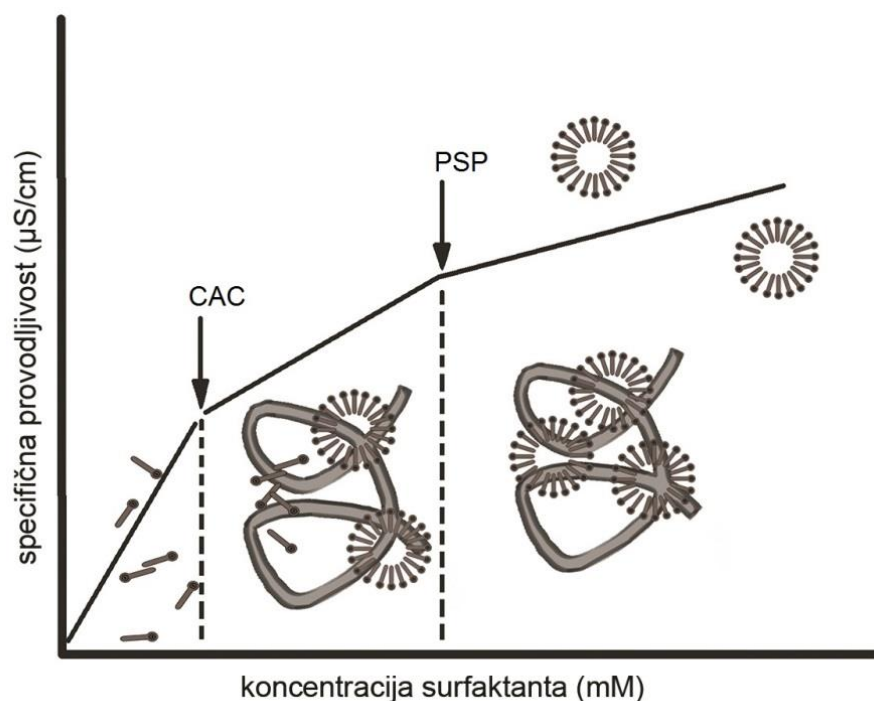
Jačina i mehanizam interakcije polimera i surfaktanta određen je molekulskom strukturom i naelektrisanjem ovih komponenti, kao i prirodom sredine u kojoj se nalaze

(Shrivastava i Dey 2010). Priroda funkcionalne grupe kao i dužina hidrofobnog lanca surfaktanta određuje jačinu međudejstva (Brackman 1989; Zanette i sar. 2002). Međudejstva makromolekula i tenzida moguće je svrstati u tri osnovne kategorije: polielektrolit/suprotno naelektrisan površinski aktivna materija, nenaelektrisan polimer/naelektrisan površinski aktivna materija i nenaelektrisan polimer/nenaelektrisan površinski aktivna materija (Goddard 2002). Najizraženija međudejstva prisutna su u sistemima u kojima su makromolekul i površinski aktivna materija suprotno naelektrisani, gde već pri niskim koncentracijama dolazi do snažnog elektrostatičkog privlačenja (Hansson i Lindman 1996). Separacija faza javlja se kao posledica interakcije i stvaranja teško rastvornog kompleksa. Veoma značajne su interakcije između nenaelektrisanog polimera i naelektrisanog surfaktanta usled hidrofobnog međudejstva (Lindman 2002). Interakcije između nenaelektrisanog polimera i anjonske PAM su intenzivnije nego u slučaju katjonske PAM (Stanislaus 2007), dok su najslabije u slučaju nenaelektrisanog polimera i nejonske PAM (Lindman 2002).

Prisustvo međudejstva u sistemu opisuje se interakcionim parametrima: kritična agregaciona koncentracija (eng. *Critical Aggregation Concentration*, CAC) i tačka zasićenja polimera (eng. *Polymer Saturation Point*, PSP). CAC predstavlja koncentraciju tenzida pri kojoj dolazi do interakcije i formiranja kompleksa sa lancem makromolekula. Prema literaturnim navodima, za većinu sistema, makromolekul–PAM interakcije se javljaju pri nižim koncentracijama od CMC same PAM (Dal-Bó i sar. 2011; Zhang i sar. 2012). Koncentracija surfaktanta pri kojoj makromolekul ne može više da stupi u interakciju sa molekulima PAM označava se kao tačka zasićenja polimera, PSP (Cosgrove i sar. 1999). Navedeni parametri i promene nastale kao posledica postojanja interakcija mogu se pratiti različitim tehnikama: tenziometrija, viskozimetrija, konduktometrija, spektroskopija, reologija i druge (Craig i sar. 1994; Manglik i sar. 2001; Taylor i sar. 2007; Bell i sar. 2010; Thummar i sar. 2011; Sovilj i sar. 2013a,b).

Slično određivanju CMC samog surfaktanta, praćenjem promena analiziranih osobina u odnosu na koncentraciju PAM, u prisustvu polimera rastvorljivog u vodi, može se odrediti početak međudejstva. Na graficima zavisnosti analiziranih osobina, npr. specifične provodljivosti od koncentracije surfaktanta uočavaju se dve prelomne tačke. Prva tačka odgovara početku međudejstva surfaktanta sa polimerom i označava CAC vrednosti, dok druga tačka prekida predstavlja zasićenje polimera surfaktantom (PSP).

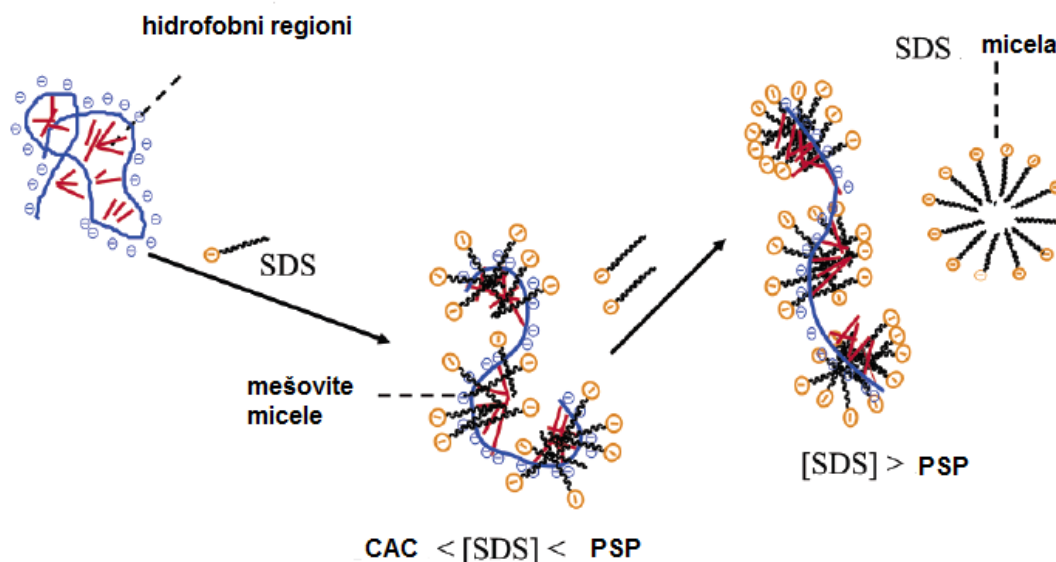
Ukoliko je koncentracija surfaktanta veća od PSP, dolazi do formiranja stabilnih micela surfaktanta u rastvoru koje su u dinamičkoj ravnoteži sa polimer–surfaktant kompleksima (Dal-Bó i sar. 2011). Profil promene specifične provodljivosti u zavisnosti od koncentracije jonskog surfaktanta prikazan je na slici 4.



Slika 4. Šematski prikaz zavisnosti specifične provodljivosti od koncentracije jonskog surfaktanta pri konstantnoj koncentraciji polimera (Dal-Bó i sar. 2011)

Iako su osnovni principi međudejstva polimer–surfaktant razjašnjeni (Goddard i Ananthapadmanabhan 1993) postoje brojne nepoznanice i kontraverze zbog njihovog složenog ponašanja u vodenoj sredini. Najčešće se interakcije polimera i surfaktanta objašnjavaju modelom „ogrlice“ (Nikas i Blakshtein, 1994; Winnik i sar. 2000; Majumdar i sar. 2010). Hidrofobni regioni polimera i surfaktanta stupaju u interakciju i grade mešovite micelle koje kao mostovi povezuju delove lanaca polimera i zajedno grade mrežastu strukturu. Na taj način, lanac polimera štiti periferne regione micela i smanjuje međupovršinsku oblast između hidrofobnog jezgra i vode, i rezultira smanjenjem Gibsove slobodne energije. Utvrđeno je i da surfaktanti sa manjim polarnim glavama formiraju agregate u prisustvu polimera pri mnogo nižoj koncentraciji od CMC (Majumdar i sar.

2010). Model vezivanja anjonske PAM za hidrofobne regione polimera predstavljen je na slici 5.

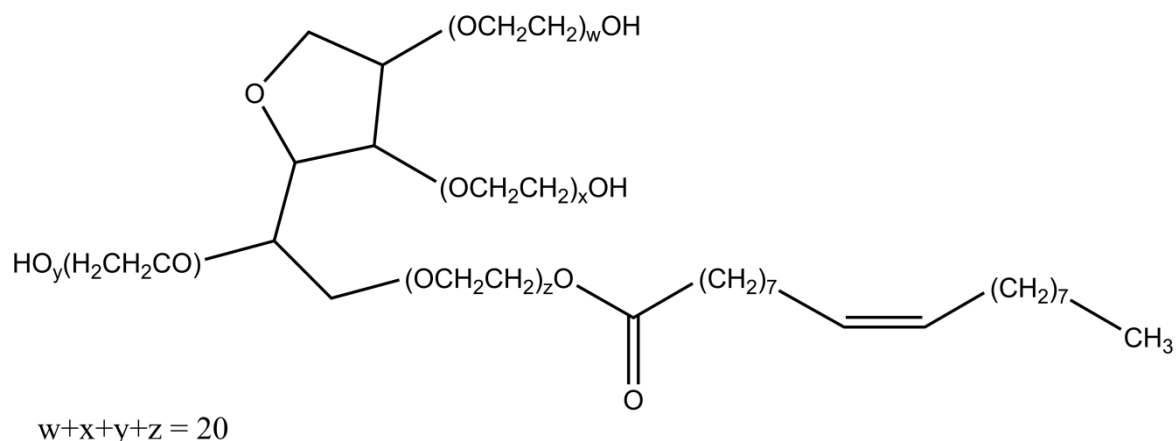


Slika 5. Šematski prikaz međudejstva anjanskog surfaktanta (SDS) i polimera
(Deo i sar. 2003)

2.4. Polioksietilen (20) sorbitan monooleat (Polisorbat 80)

Polioksietilen (20) sorbitan monooleat poznat i kao polisorbat 80 je česta pomoćna supstanca u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji (Liu i Guo 2007). Komerijalno dostupan pod imenom Tween[®] 80 pripada grupi nejonskih surfaktanta koji predstavljaju parcijalne estre viših masnih kiselina i polioksietilenskog sorbitana.

Fizičko-hemijska svojstva polioksietilenskih nejonskih surfaktanata zavise od dužine alkil niza i broja monomera etilen oksida. Polisorbat 80 je ester oleinske kiseline i polietoksilovanog sorbitana, i sadrži približno 20 jedinica etilen oksida. Za razliku od jonskih tenzida, nejonske odlikuje veliki udeo polarne „glave“ koja u vodi ne jonizuje i često na osnovu strukture nije jednostavno odrediti hidrofилni i hidrofobni deo u molekulu. Hidrofилni deo PAM u molekulu polisorbata 80 čine polioksietilenski lanaci koji su vezani za alkohol (sorbitan), dok ostatak masne kiseline predstavlja hidrofobni “rep” (Jiao 2008) (slika 6). Veliki hidrofилni udeo u molekulu čini polisorbat 80 dobro rastvornim u vodi. Stabilnost vodenih rastvora polisorbata u najvećoj meri određena je mogućnošću stvaranja vodoničnih veza oksietilen–voda, na koje utiče prisustvo elektrolita (Morini i sar. 2005).



Slika 6. Hemijska struktura polisorbata 80

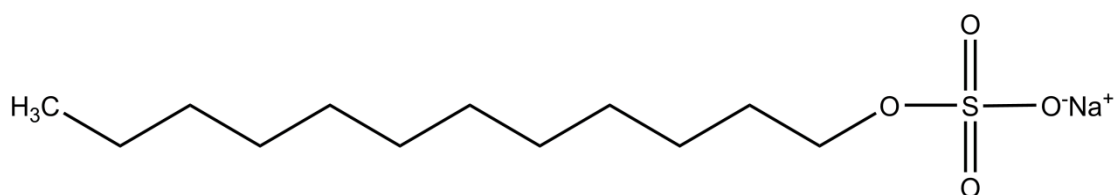
Polisorbat 80 se koristi kao solubilizator i sredstvo za unapređenje stabilnosti u brojnim farmaceutskim i kozmetičkim proizvodima (Coors i sar. 2005). Zahvaljujući velikoj stabilnosti, niskoj toksičnosti, polisorbat 80 je slab iritans i primenjuje se i kao ekscipijens u vodenim formulacijama lekova za parenteralnu aplikaciju, u izradi vakcina, tableta, lekova za okularnu aplikaciju i dr. Inhibicija P glikoproteina i ispitivanja usmerena na sposobnost stvaranja međudejstva sa polimerima proširuje mogućnosti primene ovog nejonskog surfaktanta u farmaceutskim formulacijama (Jiao 2008).

2.5. Natrijum lauril sulfat (SDS)

Natrijum lauril sulfat, SDS je jedan od najčešće korišćenih anjonskih tenzida. Sastojak je brojnih farmaceutskih formulacija gde kao solubilizator, emulgator, lubrikant (pri izradi tableta i kapsula) ili kao agens za modifikovano oslobađanje ostvaruje svoje dejstvo. Zahvaljujući bakteriostatskom svojstvu, dobroj penivosti i sposobnosti čišćenja nezobilazan je sastojak medicinskih šampona i preparata za čišćenje kože (Chaudhari i Patil 2012; European Medicines Agency 2015).

Zahvaljujući amfifilnom svojstvu koje je rezultat estarskog vezivanja lanca od 12 ugljenikovih atoma za sulfatnu grupu, SDS ostvaruje snažnu površinsku aktivnost (slika 7). SDS je jedan od najispitivanijih tenzida. Pored stabilizovanja dispergovanih kapi elektrostatičkim odbijanjem, dodatno stabilišuće dejstvo može ostvariti interakcijom sa drugim komponentama u sistemu. Međudejstvom SDS-a i nejonskih polimera kao što su to

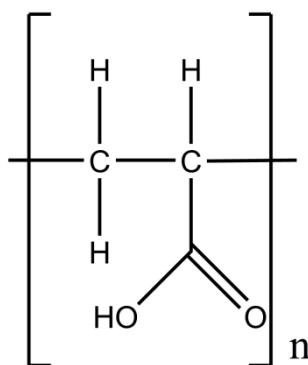
polietilen oksid, polipropilen oksid, poli(N-vinilpirolidon), etil hidroksi etil celuloza, povećava se rastvorljivost polimera do određenog stepena i formiranjem micela na lancu polimera smanjuje se elektrostatičko odbijanje polarnih grupa (Woodward i sar. 2000; Majumdar i sar. 2010). Imajući u vidu da je SDS poznati iritans (Bondi i sar. 2015), mogućnost formiranja asocijata sa makromolekulima u koncentracijama ispod CMC (Majumdar i sar. 2010), omogućava postizanje željenih svojstava sistema uz primenu nižih koncentracija ovog tenzida čime se smanjuju potencijalni štetni efekti i proširuje oblast primene.



Slika 7. Hemijska struktura SDS-a

2.6. Karbomer 940

Polimeri umrežene akrilne kiseline sa polialkenil etrima ili divinil glikolom poznati su pod komercijalnim imenom Carbopol[®]. Prema evropskoj, britanskoj i američkoj farmakopeji, kao i internacionalnoj nomenklaturi za sastojke kozmetičkih proizvoda (eng. *International Nomenclature for Cosmetic Ingredients*, INCI) generičkim imenom “karbomer” označavaju se polimeri tipa Carbopol[®] (Wen i Park 2010). Hemijska struktura karbomera prikazana je na slici 8.



Slika 8. Hemijska struktura karbomera

Ovi polimeri predstavljaju glavne komponente farmaceutskih formulacija za okularnu, nazalnu, rektalnu, vaginalnu, bukalnu i transdermalnu aplikaciju lekovite supstance. Zavisno od molekulske mase i procesa proizvodnje postoji više tipova ovog polimera, koji se razlikuju u pogledu veličine čestica, molekulskoj masi između poprečnih veza, distribuciji poprečnih veza i frakciji slobodnih lanaca. Kao rezultat toga različiti karbomeri poseduju drugačija reološka svojstva i vrednosti viskoziteta (Lubrizol Advanced Materials 2008).

Široka upotreba karbomera rezultat je velike kompatibilnosti, dobre podnošljivosti i niske toksičnosti ovog polimera. Karbomer poseduje mogućnost dugog zadržavanja na aplikovanom mestu i dobra reološka svojstva već pri niskim koncentracijama (Barreiro-Iglesias i sar. 2001; Das i sar. 2013). Zbog velike molekulske mase, ne prolazi kožnu barijeru i predstavlja dobru alternativu formulacijama na bazi ulja (Liu i sar. 2008). Slično drugim polimerima, karbomer poboljšava stabilnost disperznih sistema povećanjem viskoziteta kontinualne faze. U emulzijama, karbomer povećava viskozitet vodene faze i usporava procese koji vode razdvajanju faza.

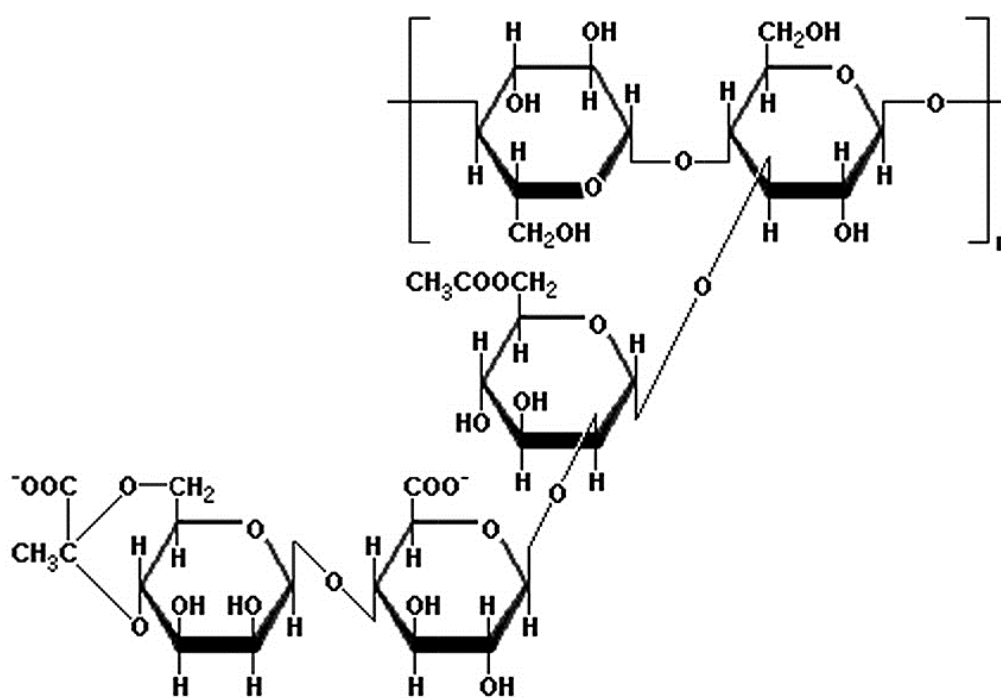
U poređenju sa drugim tipovima karbomera, tip 940 odlikuje viši viskozitet i bolja stabilnost pri različitim uslovima skladištenja (Dumitriu 2002). Karbomer 940 nastaje umrežavanjem sa pentaeritritolom u benzenu i sadrži u proseku oko 1450 monomernih jedinica između poprečnih veza. Pre neutralizacije, pH vrednost karbomera nalazi se u opsegu 2,5-3,5 i pKa iznosi $6 \pm 0,5$. Karboksilne grupe karbomera delimično disosuju u vodi i rezultat toga je fleksibilna struktura lanca polimera (Lubrizol Advanced Materials 2008; 2009; 2013).

Ovaj tip karbomera najviše se koristi kao sredstvo za geliranje u topikalnim preparatima. Zahvaljujući dugom zadržavanju na mestu primene i otpornosti prema fiziološkom stresu (treptanje, mukocilijarno kretanje, itd.) karbomer 940 je nezaobilazan sastojak preparata za okularnu aplikaciju (Barreiro-Iglesias i sar. 2001; Das i sar. 2013).

2.7. Ksantan guma

Ksantan guma (eng. *Xanthan gum*) je prirodan u vodi rastvoran heteropolisaharid koji se dobija aerobnom fermentacijom šećera (najčešće glukoze) uz pomoć bakterije *Xanthomonas campestris*. Usled prisustva acetatne i piruvatne grupe ovaj polisaharid poseduje polianjonska svojstva (Roslam i England 2006).

Primarnu strukturu ksantan gume čine D-glukoza, D-manoza i D-glukuronska kiselina u molarnom odnosu 2:2:1 (Becker i sar. 1998; Roslam i England 2006). Osnovni lanac polimera izgrađen je iz D-glukoznih jedinica međusobno povezanih β (1 \rightarrow 4) vezom (García-Ochoa i sar. 2000) (slika 9). Molekulska masa i stepen supstitucije ksantan gume pirogrožđanom i sirćetnom kiselinom zavisi od soja *Xanthomonas*, sastava medijuma i uslova proizvodnje. Prosečna molekulska masa ksantan gume iznosi oko 2 miliona g/mol (Roslam i England 2006).



Slika 9. Hemijska struktura ksantan gume

Ovaj polimer je rastvoran u vodi i zahvaljujući velikoj molekularnoj masi već pri niskim koncentracijama formira vema viskozne rastvore. Vodene rastvore ksantan gume odlikuje pseudoplastično ponašanje. Spektroskopskim metodama utvrđeno je da u vodenom rastvoru ksantan guma poseduje helikoidnu strukturu. Međutim sa porastom

temperature, dolazi do konformacionih promena i prelaska iz uređene u delimično neuređenu strukturu. Na viskozitet pored temperature, utiče i koncentracija soli i pH vrednost (Sato i sar. 1984).

Zahvaljujući odličnim reološkim svojstvima, sposobnosti da formira viskozne rastvore pri niskim koncentracijama, stabilnosti u širokom opsegu temperature (do 90 °C) i pH vrednosti (pH 2-11), biorazgradivosti i otpornosti prema mehaničkoj degradaciji i sadržaju soli (do 150 g/l NaCl) (Malik i Sridhar 1992; Roslam i England 2006), ksantan guma poslednjih godina sve više se koristi u različitim vidovima industrije. U farmaciji, zbog odlične biokompatibilnosti i netoksičnosti ksantan guma se koristi kao ugušćivač, lubrikant, sredstvo za povećavanje stabilnosti emulzija i suspenzija.

Trodimenzionalna stuktura i dobra biokompatibilnost sa drugim hidrokolidima kao i mogućnost stvaranja sinergističkih interakcija sa tenzidima su od posebnog komercijalnog interesa jer pružaju nove mogućnosti primene ksantan gume optimizovanjem reoloških svojstava.

3. CILJ RADA SA TEORIJSKIM POSTAVKAMA

Imajući u vidu različitu prirodu i široku upotrebu poliakrilne kiseline (tip karbomer 940) i ksantan gume kako u farmaceutskoj tako i u kozmetičkoj i prehrambenoj industriji, ispitivanje međudejstva između ovih makromolekula i površinski aktivnih materija je od velikog naučnog interesa i doprinosi pronalaženju ne samo najboljih odnosa PAM–makromolekul u kontinualnoj fazi disperznih sistema već i adekvatnih formulacija za aplikaciju hidrofobnih farmakološki aktivnih supstanci korišćenjem niskih koncentracija površinski aktivne materije.

S obzirom na značaj ispitivanja interakcija u sistemu polimer–PAM cilj doktorske disertacije je utvrđivanje uticaja anjonskog (SDS) i nejonskog (polisorbata 80) tenzida na fizičko-hemijske karakteristike vodenih rastvora poliakrilne kiseline odnosno ksantan gume. Takođe, ispitaće se i fizičko-hemijske karakteristike smeše polimera poliakrilne kiseline i ksantan gume nakon dodatka SDS-a odnosno polisorbata 80. Određivanje interakcionih parametara, kritične agregacione koncentracije surfaktanta i tačke zasićenja polimera surfaktantom, doprineće boljem razumevanju uticaja prirode makromolekula i samog tenzida.

Pretpostavka da u sistemima poliakrilne kiseline i anjonske, odnosno nejonske PAM dolazi do međudejstva, formirana je na osnovu do sada objavljenih rezultata o interakcijama komercijalno dostupnog oblika poliakrilne kiseline, tip karbomer 934 sa navedenim PAM (Barreiro-Iglesias i sar. 2003a,b). Bolja stabilnost emulzija, koje pored polisorbata 80, odnosno SDS-a, sadrže i ksantan gumu upućuje na moguće postojanje interakcija u ovim sistemima (Krstonošić i sar. 2009; 2011).

U skladu sa dosadašnjim naučnim saznanjima očekuje se da eksperimentalne vrednosti fizičko-hemijskih svojstava rastvora poliakrilne kiseline odnosno ksantan gume i ispitivanih površinski aktivnih materija ukažu na postojanje interakcija. Podaci dostupni u literaturi o interakcijama između SDS-a odnosno polisorbata 80 i smeše polimera poliakrilne kiseline i ksantan gume su vrlo oskudni, tako da će ispitivanja pokazati da li

može da se govori o takvoj pojavi. Očekuje se da se kombinacijom različitih tehnika (viskozimetrije, konduktometrije, tenziometrije, spektrofluorimetrije, spektrofotometrije, infracrvene spektroskopije i skenirajuće elektronske mikroskopije) odrede promene koje se dešavaju nakon dodatka tenzida u rastvor makromolekula. Uticaj prirode površinski aktivne materije i samog makromolekula ispitaće se eksperimentalnim određivanjem interakcionih parametara. Pretpostavlja se, ako postoji međudejstvo, da će se vrednosti interakcionih parametara SDS-a, kao i polisorbata 80 sa poliakrilnom kiselinom odnosno ksantan gumom, razlikovati od kritične micelarne koncentracije pojedinačnih površinski aktivnih materija.

Krajnji cilj doktorske disertacije je da se uspešnom realizacijom planiranih istraživanja objasne fizičko-hemijska svojstva sistema poliakrilna kiselina–SDS/polisorbat 80, ksantan guma–SDS/polisorbat 80 kao i ksantan guma–poliakrilna kiselina–SDS/polisorbat 80.

Obradom eksperimentalnih rezultata hemometrijskim metodama analize razviće se matematički modeli čija će primena omogućiti dobijanje farmaceutskih i prehrambenih proizvoda unapređenih osobina.

Poznavanje fizičko-hemijskih svojstava i znanje o prisustvu interakcija u ispitivanim sistemima doprineće modelovanju jačine međudejstva u cilju kreiranja stabilnih preparata uz optimalnu koncentraciju pomoćnih komponenata.

4. MATERIJAL I METODE

Plan rada

Eksperimentalni deo ove doktorske disertacije obuhvatao je:

1. karakterisanje čistih vodenih rastvora makromolekula i površinski aktivnih materija,
2. pripremu vodenih rastvora poliakrilne kiseline sa natrijum lauril sulfatom odnosno polioksietilen (20) sorbitan monooleatom,
3. pripremu vodenih rastvora ksantan gume sa natrijum lauril sulfatom odnosno polioksietilen (20) sorbitan monooleatom,
4. definisanje fizičko-hemijskih osobina pomenutih smeša primenom različitih metoda analize,
5. određivanje vrednosti interakcionih parametara i
6. hemometrijski pristup u statističkoj obradi rezultata eksperimentalnih istraživanja.

4.1. Materijal

Komercijalno dostupni makromolekuli: poliakrilna kiselina tip karbomer 940 (Lubrizol Advanced Materials-Klivlend, Ohajo, SAD) i ksantan guma (Xanthan gum-Xanthural 180, CP Kelco-Hamburg, Nemačka) korišćeni su u ovoj disertaciji.

Uticaj anjonskog i nejonskog tenzida ispitan je primenom površinski aktivnih materija natrijum lauril sulfata i polioksietilen (20) sorbitan monooleata (J. T. Baker, Holandija).

Piren čistoće 99,98% (Sigma Aldrich, SAD) korišćen je u disertaciji prilikom spektrofluorimetrijskog ispitivanja. Svi rastvori pripremani su u destilovanoj vodi.

4.1.1. Priprema rastvora karbomera 940

Osnovni rastvor karbomera 940 koncentracije 0,12% pripreman je postepenim rastvaranjem 0,12 g makromolekula u 99,88 g destilovane vode uz blago mešanje na 25 °C. Nakon sat vremena mešanja (500 rpm) rastvor je ostavljen da bubri na sobnoj temperaturi

minimum 24 sata radi postizanja ravnotežnog konformacionog stanja makromolekula. Rastvori željenih koncentracija (0,01-0,1%) dobijeni su razblaživanjem osnovnog rastvora destilovanom vodom.

4.1.2. Priprema rastvora ksantan gume

Rastvaranjem 0,1 g ksantan gume u 99,9 g destilovane vode na 25 °C pripremljen je osnovni rastvor makromolekula koncentracije 0,1%. Rastvor je ostavljen minimum 24 sata na sobnoj temperaturi kako bi se postiglo ravnotežno konformaciono stanje makromolekula. Na isti način dobijeni su osnovni rastvori koncentracije 0,01; 0,02 i 0,03%. Rastvori željenih koncentracija (0,001-0,05%) ksantan gume pripremani su razblaživanjem odgovarajućeg osnovnog rastvora destilovanom vodom.

4.1.3. Priprema rastvora površinski aktivnih materija

Osnovni rastvor SDS-a koncentracije 25 mM pripreman je rastvaranjem precizno odmerene mase tenzida u destilovanoj vodi na sobnoj temperaturi 24 h pre eksperimentalnih postupaka. Rastvori ostalih koncentracija (0,05-15 mM) pravljani su neposredno pre merenja razblaživanjem odgovarajuće zapremine osnovnog rastvora destilovanom vodom. Za viskozimetrijska ispitivanja korišćen je osnovni rastvor SDS-a koncentracije 2 g/dl od koga su, neposredno pre merenja, pravljani razblaženi rastvori koncentracija 0,01-1 g/dl.

Polisorbat 80 koncentracije 2 mM dobijen je preciznim odmeravanjem 0,262 g tenzida u 5 ml destilovane vode uz blago mešanje i zagrevanje kako bi se obezbedila potpuna rastvorljivost. Tako pripremljen osnovni rastvor kvantitativno je prenet u normalni sud zapremine 100 ml i dopunjen do crte destilovanom vodom. Razblaživanjem osnovnog rastvora destilovanom vodom na dan merenja dobijeni su rastvori ostalih koncentracija (0,003-1 mM). U cilju ispitivanja viskoziteta vodenih rastvora nejonskog tenzida korišćen je osnovni rastvor polisorbata 80 koncentracije 2 g/dl od koga su na dan merenja pravljani razblaženi rastvori (0,003-1 g/dl).

4.1.4. Priprema smeša rastvora koji sadrže makromolekul i PAM

Smeše rastvora konstantne koncentracije makromolekula sa širokim spektrom koncentracija PAM pripremane su mešanjem odgovarajućih zapremina osnovnih rastvora i destilovane vode u željenom odnosu na sobnoj temperaturi. Osnovni rastvori karbomera 940 (0,12%, m/m) i ksantan gume (0,01; 0,02; 0,03 i 0,1%, m/m) pripremani su minimum 24 h pre pravljenja smeša makromolekul-PAM. Koncentracija karbomera 940 u smešama bila je konstantna i iznosila je 0,01-0,06% (v/v), dok se sadržaj ksantan gume zavisno od metode nalazio u opsegu 0,001-0,05% (v/v). Trojne smeše (karbomer 940–ksantan guma–SDS i karbomer 940–ksantan guma–polisorbata 80) pripremane su na isti način kao i smeše makromolekul–PAM, i uvek su sadržale 0,03% karbomera 940 i 0,001% ksantan gume. Za ispitivanje fizičko-hemijskih svojstava binarnih i ternarnih smeša korišćene su identične koncentracije SDS-a i polisorbata 80 kao i u slučaju ispitivanja čistih vodenih rastvora tenzida. Pripremljene smeše ostavljane su minimum 24 sata na sobnoj temperaturi pre planiranih eksperimentalnih merenja.

4.1.5. Priprema pirenske vode

Piren je korišćen kao hidrofobna proba za spektrofluorimetrijska merenja zbog velike osetljivosti prema promeni polarnosti sredine koja ga okružuje. Osnovni rastvor pirena koncentracije 1 mg/ml pripreman je rastvaranjem precizno odmerene mase pirena u etanolu. Pirenska voda dobijena je prenošenjem odgovarajućeg alikvota u normalni sud željene zapremine. Nakon uparavanja etanola, suvi ostatak rastvoren je u destilovanaj vodi. Konačna koncentracija pirenske vode iznosila je 0,6 μM . Prema literaturnim navodima ova koncentracija (0,6 μM) pirenske vode dovoljno je niska da spreči stvaranje dimera pirena i omogući precizna spektrofluorimetrijska merenja (Wilhelm i sar. 1991; Gao i sar. 2009). Osnovni rastvori makromolekula i tenzida kao i njihove smeše pripremane su u pirenskoj vodi na isti način kao kada je rastvarač bila destilovana voda.

4.2. Metode ispitivanja

4.2.1. ATR-FTIR spektrofotometrija

U cilju provere autentičnosti i strukture ispitivanih supstanci kao i potencijalnih mesta interakcije, čiste supstance analizirane su na 25 °C primenom infracrvene spektroskopije sa Fourierovom transformacijom (FTIR) u opsegu talasnih brojeva od 4000 do 600 cm^{-1} pri rezoluciji od 4 cm^{-1} . Svaki uzorak je 16 puta sniman na IR spektrofotometru (Nicolet iS10, Thermo Scientific, Massachusetts, SAD) sa dodatkom za atenuaciju totalne refleksije (ATR) dok je pre analize svakog uzorka snimana slepa proba (vazduh). Za snimanje spektara i upravljanje uređajem korišćen je softver Omnic 8.1 (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, SAD).

4.2.2. Određivanje viskoziteta rastvora

Viskozitet ispitivanih rastvora čistih supstanci, kao i smeša makromolekul-PAM određen je pomoću kapilarnog *Ubbelohde*-ovog viskozimetra (SCHOTT, Nemačka), u vodenom kupatilu na temperaturi 25 °C $\pm 0,1$. Srednja vrednost vremena isticanja rastvora i rastvarača, računata je na osnovu najmanje tri ponovljena merenja sa dozvoljenim odstupanjem $\pm 0,2$ s. Vreme isticanja destilovane vode na 25 °C iznosilo je 284,73 s.

4.2.3. Ispitivanje specifične provodljivosti rastvora

Konduktometrijska titracija predstavlja odgovarajuću metodu za ispitivanje komponenata koje u vodenom rastvoru disosuju na jone. Specifična provodljivost vodenih rastvora SDS-a i smeša SDS-a i polimera merena je na temperaturi od 25 °C pomoću uređaja Consort C860 (Belgija) sa konduktometrijskom ćelijom konstante 1 cm^{-1} , pogodnom za rastvore specifične provodljivosti 0,01-2 mS/cm.

Osnovni rastvor SDS-a koncentracije 25 mM dodavan je u porcijama (po 0,5 ml) u čašu sa rastvorom destilovane vode. Nakon svake dodate porcije surfaktanta, rastvor je mešan magnetnom mešalicom (300 rpm) i po uspostavljanju ravnoteže očitavane su vrednosti specifične provodljivosti. Ista procedura korišćena je za ispitivanje smeša sa karbomerom 940 odnosno ksantan gumom. Smeša SDS-a i polimera dodavana je u

porcijama u sud pri čemu je koncentracija makromolekula bila konstantna. Početna zapremina destilovane vode odnosno makromolekula u čaši iznosila je 40 ml. Specifična provodljivost destilovane vode nalazila se u opsegu 1,3-3 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Merenjem specifične provodljivosti vodenog rastvora SDS-a, određena je kritična micelarna koncentracija jonskog tenzida kao i vrednosti interakcionih parametara u prisustvu makromolekula.

4.2.4. Merenje površinskog napona

Površinski napon pojedinačnih tenzida kao i njihovih smeša sa karbomerom 940 tj. ksantan gumom određivan je kako bi se utvrdila kritična micelarna koncentracija pojedinačnih tenzida i ispitalo postojanje interakcija u sistemu. Merenja su rađena na digitalnom Krüss Easy Dyne tenziometru (Nemačka) korišćenjem *du Nouy* metode prstena. *Harkins–Jordan* metodom, koja je integrisana u softverski program tenziometra, korigovane su automatski vrednosti površinskog napona. Pre svakog merenja prsten je uronjen u tečnost i ostavljen 10 minuta radi uspostavljanja ravnoteže. Prikazane vrednosti površinskog napona predstavljaju srednju vrednost najmanje pet merenja na $25\pm 0,01$ °C. Površinski napon destilovane vode korišćene za pripremu rastvora iznosio je 71,6 mN/m.

4.2.5. Spektrofluorimetrijska merenja

Primenom pirena kao hidrofobne probe koncentracije 0,6 μM , ispitana je fluorescencija čistih rastvora tenzida kao i smeša sa makromolekulom. Piren je ekscitovan pri talasnoj dužini 334 nm. Praćene su promene intenziteta prvog (I_1 , 373 nm) i trećeg (I_3 , 384 nm) vibracionog pika emisionog spektra pirena u funkciji koncentracije jonskog odnosno nejonskog tenzida, na osnovu kojih je određena CMC vrednost tenzida, kao i uticaj karbomera 940 odnosno ksantan gume na stvaranje micela u rastvoru. Merenja su izvedena na Agilent Cary Eclipse (Nemačka) spektrofluorofotometru sa Peltier termostatom pri konstantnoj temperaturi $25\pm 0,1$ °C.

4.2.6. Spektrofotometrijska merenja

U cilju ispitivanja postojanja međudejstva u sistemu PAM–makromolekul i uticaja stvorenih asocijata na konzistenciju rastvora ispitana je mutnoća smeša polimera i tenzida u funkciji koncentracije SDS-a odnosno polisorbata 80. Pomoću UV/VIS Pye Unicam spektrofotometra (Velika Britanija) merena je optička provodljivost smeša na 25 °C. Snimanjem apsorpcionog spektra (200-850 nm) potvrđeno je da nema apsorpcije u UV oblasti. Transmisija rastvora merena je u kiveti optičke dužine puta 1 cm na talasnoj dužini 450 nm u odnosu na destilovanu vodu kao slepu probu.

4.2.7. Mikrostruktura

Mikrostruktura ispitivanih sistema analizirana je primenom skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM) korišćenjem elektronskog mikroskopa JEOL, JSM-6460LV (Japan) na 25 kV. Uzorci za SEM analizu pripremani su ravnomernim nanošenjem kapi ispitivanog rastvora na aluminijumske nosače, koji su zatim smrzavani u tečnom azotu. Tako pripremljeni uzorci dehidrirani su i presvučen slojem zlata pod vakuumom primenom BAL-TEC-SCD 005, Sputter coater instrumenta (180 s/30 mA/50 mm rastojanje) (Lihtenštajn).

4.2.8. Statistička obrada rezultata

Rezultati eksperimentalnih istraživanja analizirani su primenom programa *Statistica v. 10*, *Microsoft Excel 2013* i *OriginPro v.8.5.1*.

Deskriptivna statistička analiza, primenjena je za izračunavanje srednjih vrednosti (aritmetičke sredine), standardne devijacije i varijanse promenljivih. Statistički značajna razlika srednjih vrednosti ispitana je primenom *Tukey HSD* testa, na nivou značajnosti $p < 0,05$.

Klaster analiza, metoda odzivnih površina i višestruka (multipla) linearna regresiona analiza primenjene su za obradu rezultata ekperimentalnih istraživanja sa aspekta hemometrijskog pristupa.

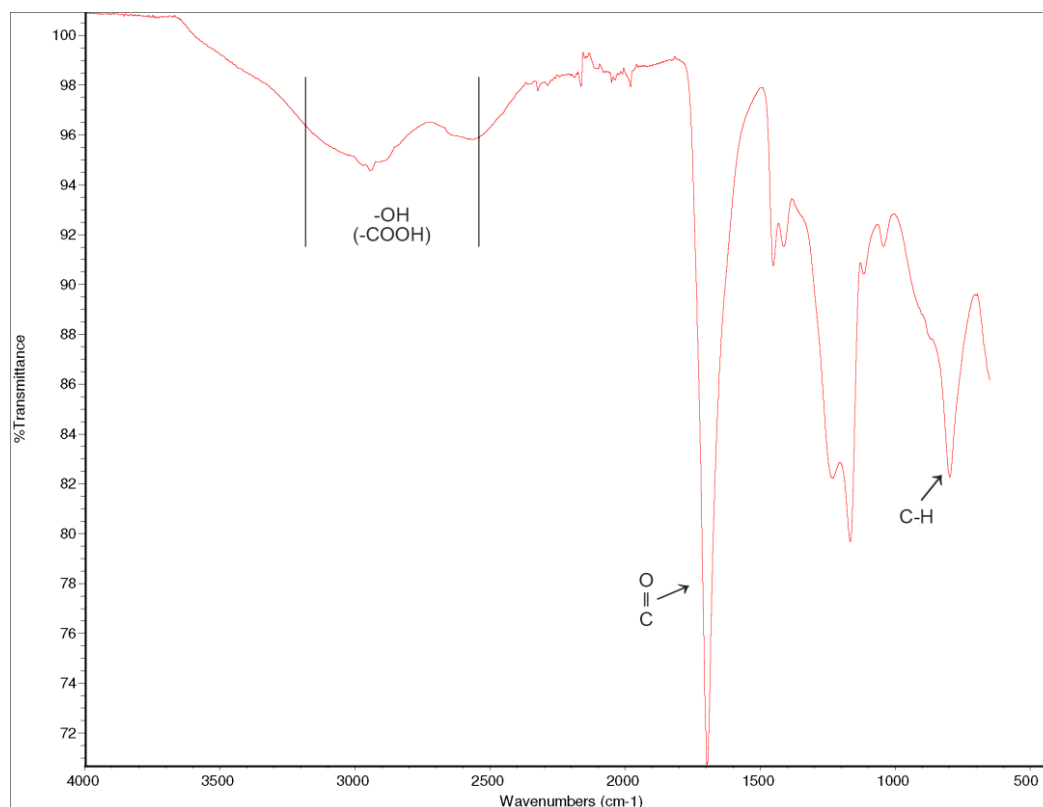
5. REZULTATI I DISKUSIJA

5.1. ATR-FTIR analiza makromolekula i površinski aktivnih materija

Infracrvena spektroskopija predstavlja široko korišćenu tehniku za analizu materijala koja se zasniva na apsorpciji infracrvenog zračenja usled interakcije zračenja monohromatskog izvora sa hemijskim vezama unutar molekula. Do apsorpcije infracrvenog zračenja dolazi samo ukoliko se dipolni momenat menja usled sopstvenog vibracionog ili rotacionog kretanja molekula. Infracrvena spektroskopija primenom Fourierove transformacije (FTIR) omogućava brzo analiziranje malih količina uzoraka uz odličan odnos signala i šuma. Infracrveni spektar sačinjen je od apsorpcionih traka koje su rezultat apsorpcije infracrvenog zračenja na specifičnim frekvencijama koje su karakteristika analiziranog materijala (Goddard i Hotchkiss 2007).

Infracrveni spektri omogućavaju identifikaciju funkcionalnih grupa u molekulu i karakterizaciju različitih struktura na osnovu karakteristične frekvencije, intenziteta i talasne dužine. S obzirom da ne postoje potpuno isti IR spektri, infracrvena spektroskopija se može koristiti u kvalitativnoj analizi. Dodatno, površina pika u spektru direktan je pokazatelj i količine supstance jer je intenzitet pika u spektru proporcionalan koncentraciji funkcionalnih grupa (Zhao i sar. 1987; Beekes i sar. 2007; Jamaluddin 2009). Međutim, na rezultate kvantitativne analize utiču različiti faktori kao što su način pripreme uzorka, visoka koncentracija ugljen-dioksida, vodene pare, itd. Nizak odnos signala i šuma kao i prisustvo interferirajućih supstanci smanjuje pouzdanost rezultata (Amand i sar. 1997). Stoga se IR spektroskopija daleko više koristi u kvalitativnoj analizi jer pored identifikacije karakterističnih funkcionalnih grupa i hemijskih veza, omogućava i utvrđivanje različitih konformacionih struktura molekula. Analizom dela spektra u oblasti $1500\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ koji predstavlja „*fingerprint*“ molekula moguće je uočiti hemijske promene i druge abnormalnosti u analiziranom uzorku (Beekes i sar. 2007; Lin 2012; Hromiš 2015).

U cilju potvrde strukture ispitivanih supstanci i identifikacije potencijalnih mesta vezivanja, polimeri karbomer 940 i ksantan guma, kao i tenzidi, anjonski SDS i nejonski polisorbitat 80 analizirani su primenom FTIR spektroskopije (slika 10-13).

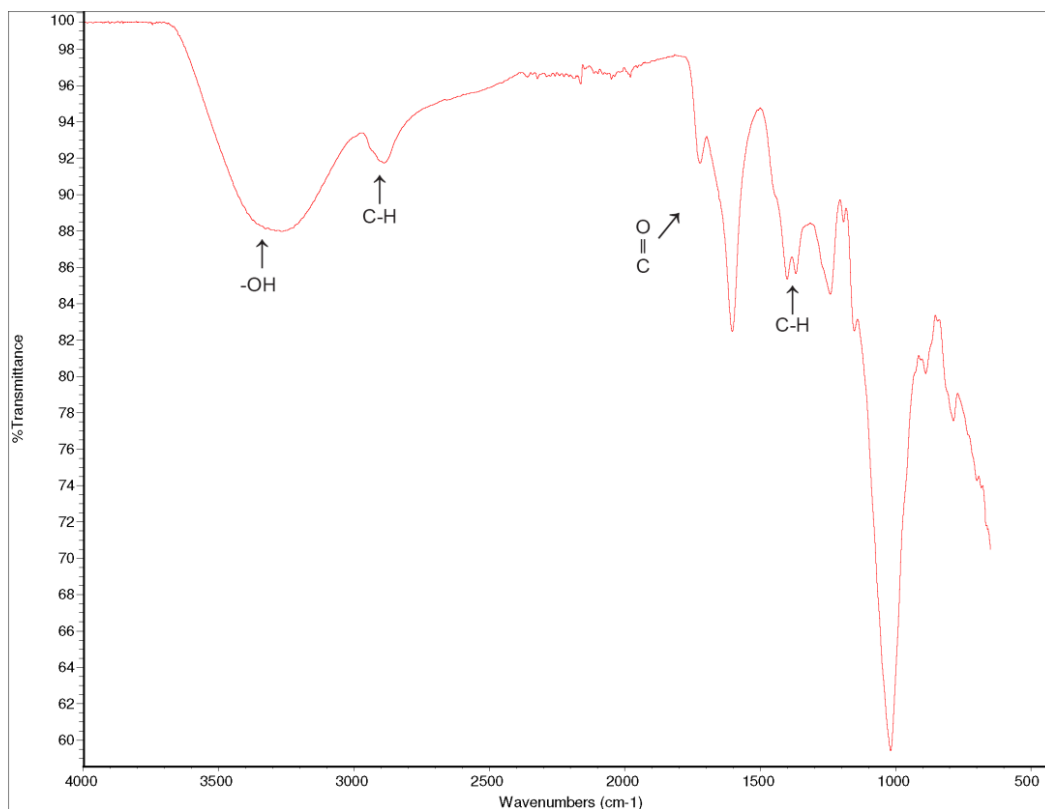


Slika 10. ATR-FTIR spektar karbomera 940

Karakteristični pikovi spektara oba polimera u saglasnosti su sa literaturnim podacima (Barreiro-Iglesias i sar. 2001; Basavaraju i sar. 2007; Faria i sar. 2011; Li i sar. 2012). Snimanjem spektra karbomera 940 (slika 10), karakterističan pik velikog intenziteta na 1700 cm⁻¹ odgovara ugljenikovom atomu dvostruko vezanom za kiseonik (C=O) karboksilne grupe, a širok pik u opsegu 2500-3100 cm⁻¹ hidroksilnoj grupi što ukazuje na mogućnost uspostavljanja vodoničnih veza. Pikovi u oblasti 500-1500 cm⁻¹ potvrđuju autentičnost polimera poliakrilne kiseline tipa karbomer 940. Dokaz prisutva C–H alifatičnih hidrofobnih regiona koji mogu učestvovati u intermolekulskom vezivanju je vibracioni pik na 800 cm⁻¹

U spektru molekula ksantan gume prisustvo širokog vibracionog pika između 3300 i 3400 cm⁻¹ odgovara prisustvu –OH grupa u molekulu koje su sposobne za stvaranje

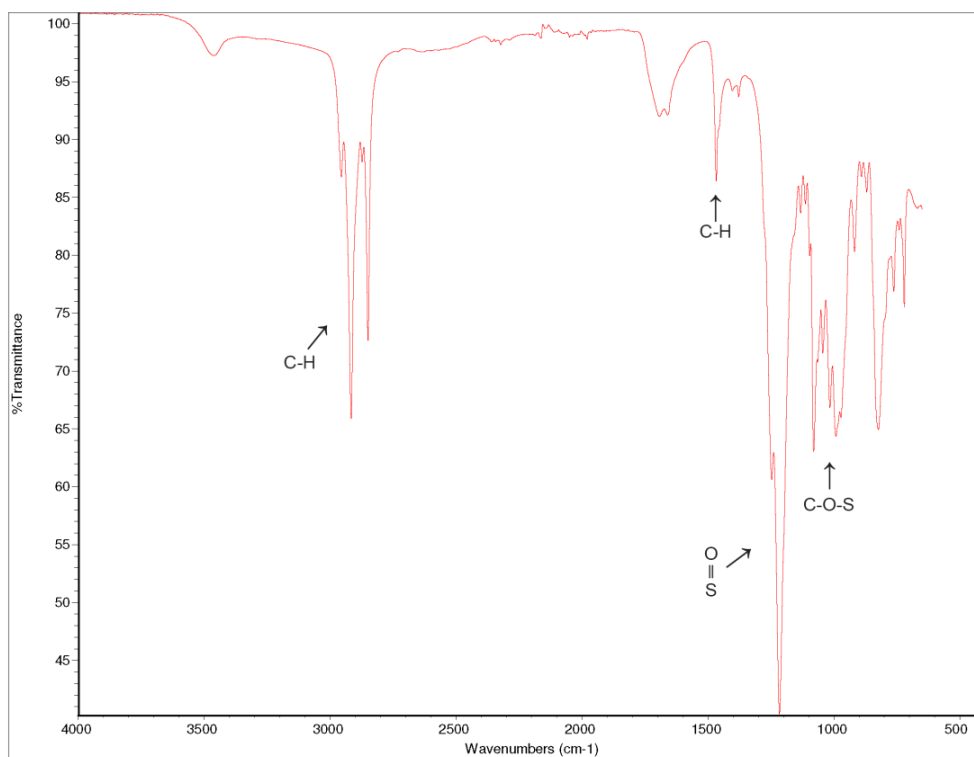
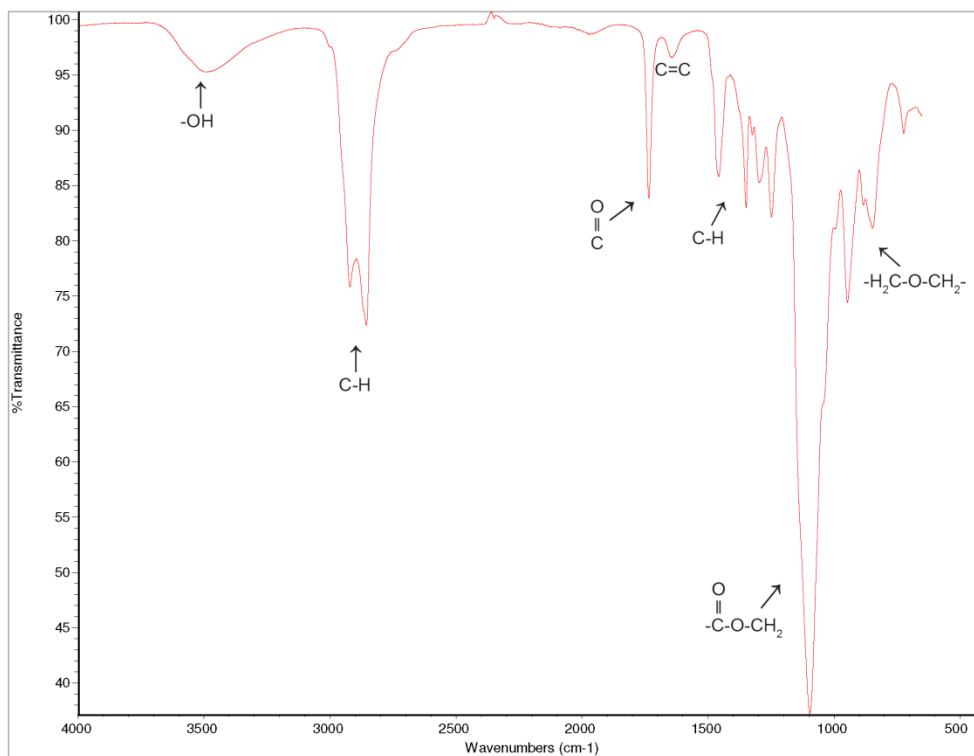
međumolekulskih vodikovih veza (slika 11). Intermolekulske veze mogu biti uspostavljene i učestvom C–H veze i –COOH grupe, što potvrđuju pikovi na 2883, 1721, 1605 i 1392 cm^{-1} .



Slika 11. ATR-FTIR spektar ksantan gume

Autentičnost ispitivanih tenzida potvrđuju dobijeni spektri (Chatterjee i sar. 2014; Liu i sar. 2015). Karakteristični pikovi u oblasti 1500-500 cm^{-1} predstavljaju tzv. „*otisak prsta*“ molekula SDS-a (slika 12). Pik velikog intenziteta oko 1220 cm^{-1} odgovara vibracijama S=O veze sulfatne grupe. Pikovi na 2850, 2950 kao i na 1450 cm^{-1} pripadaju C–H vezama alkil niza u kojima je ugljenik sp^3 hibridizovan što predstavlja nepolaran deo molekula tenzida.

Najvažnija potvrda strukture tenzida iz grupe polisorbata su karakteristične apsorpcione trake polioksietilenskog niza i estarske veze u oblasti 850-1100 cm^{-1} (slika 13). Alifatične C–H veze u molekulu polisorbata 80 daju pikove u oblasti 2850-2920 cm^{-1} i 1340-1450 cm^{-1} . Pik malog intenziteta na 1650 cm^{-1} pripada dvostrukoj C=C vezi ostatka oleinske kiseline, dok ostatak karboksilne grupe (C=O) masne kiseline daje pik na 1730 cm^{-1} .

**Slika 12.** ATR-FTIR spektar SDS-a**Slika 13.** ATR-FTIR spektar polisorbata 80

Analizom spektara polimera i tenzida može se pretpostaviti da najverovatnije učešćem C–H hidrofobnih regiona molekula SDS-a ($2850\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$; 1450 cm^{-1}) ostvaruje međudejstvo sa lancima karbomera 940 i ksantan gumom. U slučaju polisorbata 80 osim hidrofobnih interakcija ($2850\text{--}2920\text{ cm}^{-1}$ i $1340\text{--}1450\text{ cm}^{-1}$), međudejstvo sa polimerom moguće je i stvaranjem vodoničnih mostova učešćem hidroksilnih grupa (3500 cm^{-1}) kao i kiseonika estarske i etarske veze ($850\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$). Pretpostavlja se da su hidrofobne interakcije favorizovane, a da je stvaranje vodoničnih mostova polisorbata 80 i polimera lakše u slučaju ksantan gume nego karbomera 940 usled postojanja široke vibracione trake u intervalu $3300\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ u spektru ksantana, koja odgovara –OH grupama u molekulu.

Ispitivanje prisustva međudejstva u sistemima polimer–SDS i polimer–polisorbit 80 ograničena su primenom niskih koncentracija komponenta u sistemu, jer do interakcije obično dolazi pri koncentracijama manjim od CMC za odgovarajući tenzid. S obzirom na to da veoma razblaženi vodeni rastvori ispitivanih sistema ne mogu biti analizirani FTIR metodom usled dominantnog efekta apsorpcije rastvarača, prisustvo međudejstva u vodenim rastvorima tenzida i polimera ispitano je primenom viskozimetrije, konduktometrije, tenziometrije, spektrofluorimetrije i UV/VIS spektrofotometrije. Mikrostruktura sistema određena je primenom skenirajuće elektronske mikroskopije.

5.2. Binarni sistemi karbomera 940 i površinski aktivnih materija

5.2.1. Viskozitet

Informacije o promeni konformacije molekula karbomera 940 u razblaženom vodenom rastvoru, u prisustvu anjonskog odnosno nejonskog tenzida dobijene su ispitivanjem viskoznih karakteristika razblaženih rastvora. Rezultati su predstavljeni u vidu relativnog i redukovanog viskoziteta:

$$\eta_{rel} = \frac{t}{t_0} \quad (2)$$

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c} \quad (3)$$

gde je

$$\eta_{sp} = \frac{t - t_0}{t_0} \quad (4)$$

η_{sp} – specifični viskozitet;

t – vreme isticanja rastvora i

t_0 – vreme isticanja rastvarača.

Unutrašnji viskozitet izračunava se pomoću *Huggins*-ove jednačine (Huggins 1942):

$$\eta_{red} = [\eta] + k[\eta]^2 c \quad (5)$$

gde je

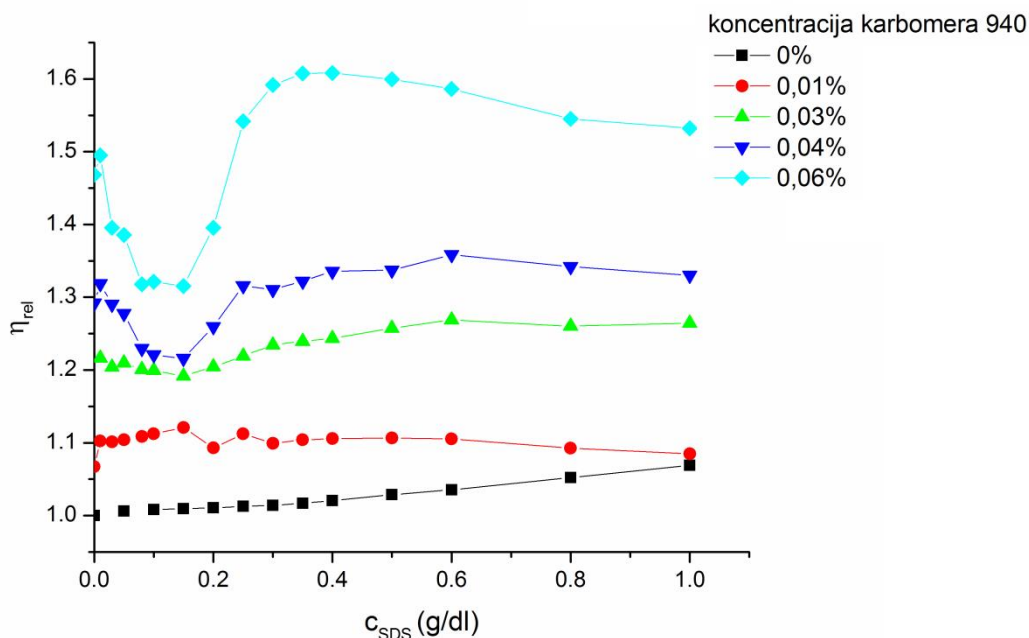
$[\eta]$ – unutrašnji viskozitet;

k – Huggins-ova konstanta i

c – koncentracija polimera.

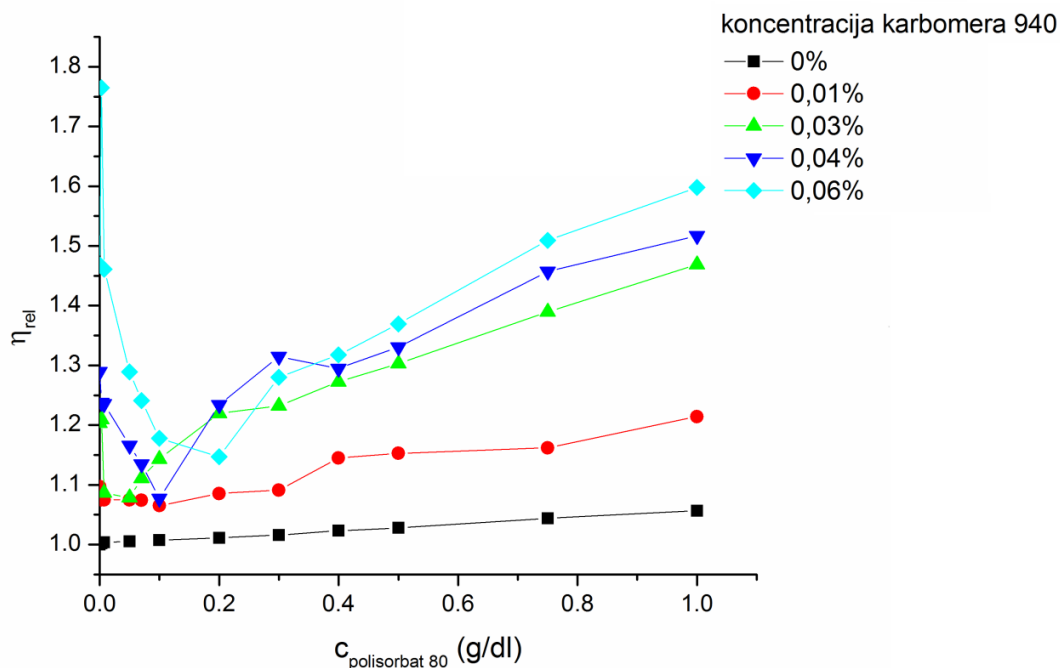
Utvrđeno je da unutrašnji viskozitet karbomera 940 u vodi iznosi 6,24 dl/g. Vrednost unutrašnjeg viskoziteta zavisi od hidrodinamičke zapremine, veličine i konformacije jednog polimernog lanca (Genest i sar. 2013). Odgovarajuća linearnost *Huggins*-ove prave, koja je karakteristika neutralnih polimera, ukazuje na zanemarljivu disocijaciju karboksilnih grupa lanca karbomera 940 u razblaženom vodenom rastvoru (pH ~4).

Uticaj različitih koncentracija površinski aktivnih materija (SDS-a odnosno polisorbata 80) kao i karbomera 940 na relativni viskozitet vodenih rastvora predstavljen je na slici 14 i 15.



Slika 14. Relativni viskozitet vodenih rastvora smeša karbomera 940 i SDS-a različitih koncentracija

U prisustvu SDS-a i polisorbata 80, pri višim koncentracijama polimera, zapaža se karakterističan minimum na krivoj zavisnosti relativnog viskoziteta smeše od koncentracije PAM. Nakon dostizanja minimalne vrednosti relativnog viskoziteta, uticaj prirode PAM dolazi do izražaja. Povećanjem koncentracije PAM-a, primećuje se različit izgled krive zavisnosti relativnog viskoziteta smeša karbomer 940–SDS i karbomer 940–polisorbat 80. Relativni viskozitet smeše karbomer 940–SDS dostiže minimum pri kritičnoj micelarnoj koncentraciji SDS-a (oko 0,2 g/dl). Iznad CMC, micle SDS-a prisutne su u rastvoru i relativni viskozitet smeše raste sve do koncentracije od 0,4 g/dl SDS. Promene relativnog viskoziteta u prisustvo SDS-a u koncentracijama iznad 0,4 g/dl su neznatne. Iznad ove koncentracije, odbojne sile između micela i asocijata polimera dominiraju i dovode do skupljanja polimernih lanaca, što rezultira konstantnom vrednošću relativnog viskoziteta ili blagim smanjenjem, u slučaju najviše koncentracije karbomera 940 (0,06%) (slika 14).



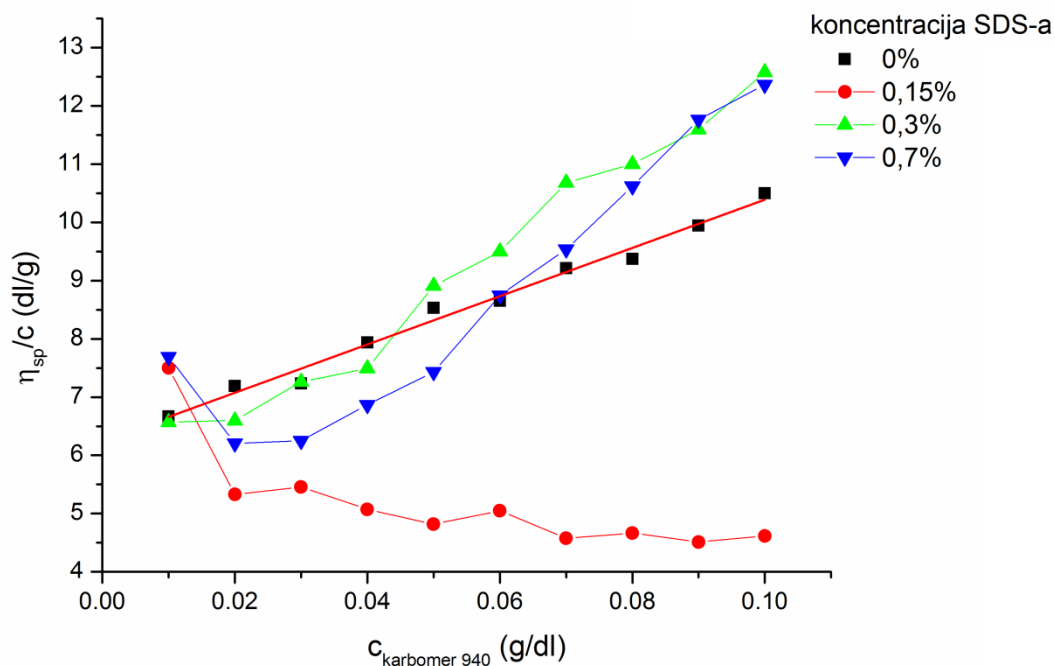
Slika 15. Relativni viskozitet vodenih rastvora smeša karbomera 940 i polisorbata 80 različitih koncentracija

Nasuprot tome, u slučaju analiziranog nejonskog tenzida, nakon dostizanja minimalne vrednosti, relativni viskozitet konstantno raste sa povećanjem koncentracije polisorbata 80, kao i povećanjem koncentracije polimera u rastvoru (slika 15).

Kritična micelarna koncentracija polisorbata 80 je veoma niska i ne može se precizno utvrditi na datoj krivoj. Relativni viskozitet, računat na osnovu vremena isticanja ispitivanih rastvora, rezultat je povećanja koncentracije kako polimera tako i nejonskog tenzida. Efekat povećanja koncentracije preovlađuje nad prisutnim interakcijama. Međudejstva u sistemu karbomer 940–polisorbat 80 postoje, ali su vidljiva samo pri nižim koncentracijama nejonskog tenzida. Pretpostavlja se da minimum relativnog viskoziteta smeše karbomer 940–polisorbat 80 odgovara koncentraciji polisorbata 80 pri kojoj je lanac polimera zasićen tenzidom.

U cilju utvrđivanja postojanja interakcija u sistemima karbomer 940–SDS i karbomer 940–polisorbat 80 efekat koncentracije polimera eliminisan je izračunavanjem redukovanog viskoziteta. Izgled krivih (slika 16 i 17) potvrđuje da je jačina interakcije u sistemu određena koncentracijom primenjenog tenzida.

U prisustvu anjonskog tenzida, SDS, u koncentraciji nižoj od CMC (približno 0,2 g/dl) vrednosti redukovano viskoziteta opadaju s povećanjem koncentracije ispitivanog makromolekula (slika 16).



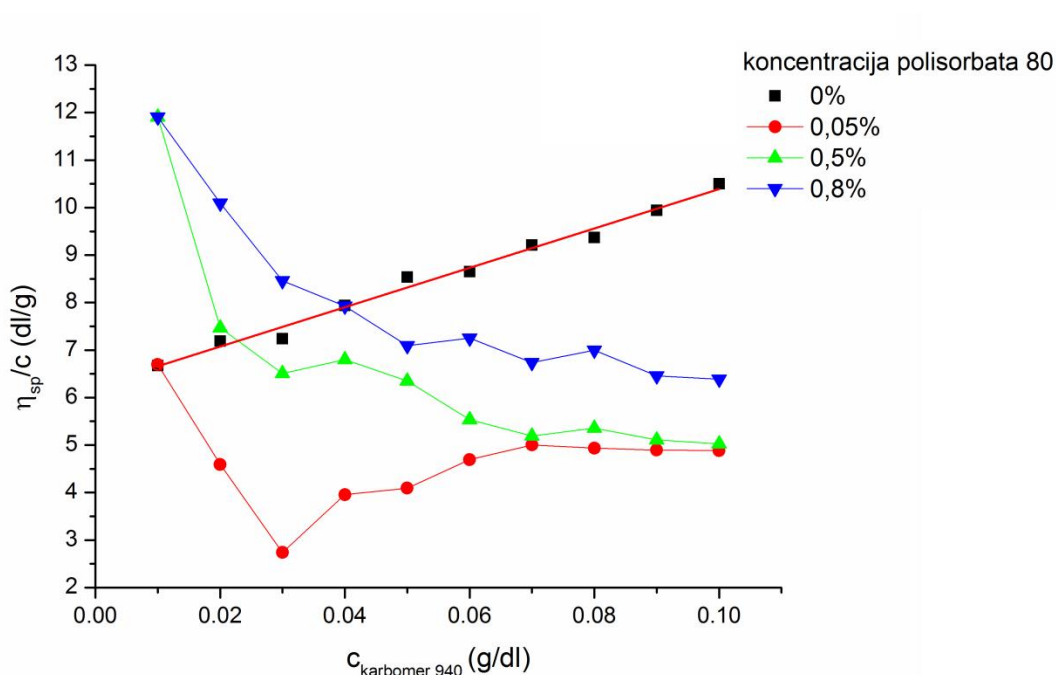
Slika 16. Redukovani viskozitet vodenih rastvora smeša karbomera 940 i SDS-a

Pretpostavlja se da viskozitet opada kao rezultat smanjenja hidrodinamičke zapremine karbomera 940 prisustvom hidrofobnih grupa SDS-a u sistemu. Hidrofobni lanci SDS-a i karbomera 940 međusobno stupaju u interakciju, lanci karbomera se uvijaju i sklupčavaju i rezultiraju nižim vrednostima redukovano viskoziteta smeše u odnosu na čist makromolekul istih koncentracija. U prisustvu SDS-a u koncentraciji iznad CMC, povećanje koncentracije karbomera 940 u rastvoru uzrokuje porast redukovano viskoziteta. Razlika u ponašanju smeša ispod i iznad CMC posledica je prisustva micelarnih struktura SDS-a. Takođe, povećanje gustine naelektrisanja kompleksa karbomer 940–SDS i formiranje micela u rastvoru dovodi do elektrostatičkog odbijanja, lanci polimera se odmotavaju što utiče na porast redukovano viskoziteta.

Slična pojava uočena je i ispitivanjem viskoziteta smeša SDS-a i hidrofobno modifikovanog kopolimera polimaleinske kiseline i oktil vinil etra (PMAOVE) (Deo i sar. 2003). Prisustvo SDS-a u sistemu uzrokovalo je porast relativnog viskoziteta smeše

SDS–PMAOVE usled hidrofobnog vezivanja tenzida za lanac makromolekula, pri čemu su vrednosti viskoziteta bile značajno više kako se koncentracija SDS-a povećavala. U skladu sa tim, može se zaključiti da se molekuli SDS-a, kao i u sistemu sa PMAOVE, vezuju za hidrofobne regione lanca karbomera 940 i formiraju mešovite micelle čija veličina raste daljim dodatkom anjonskog tenzida. Na taj način SDS uzrokuje promenu konformacije karbomera 940.

Za razliku od SDS-a, interakcije sa nejonskim tenzidom slabijeg su intenziteta (slika 17).



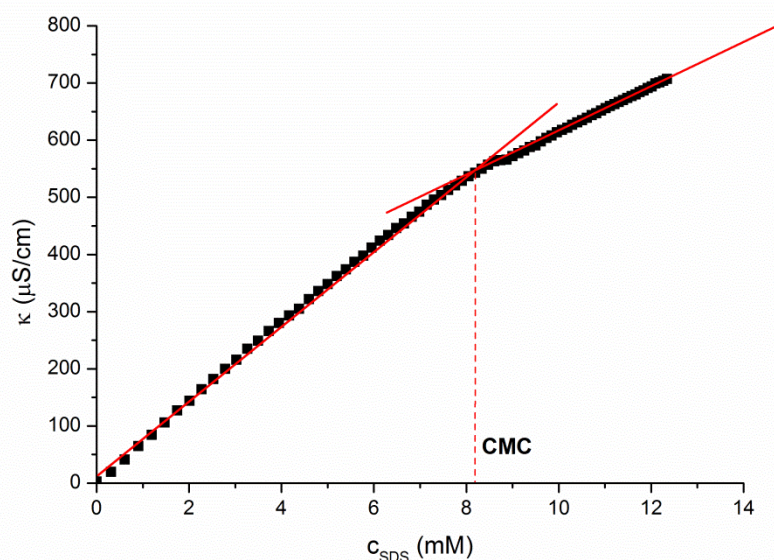
Slika 17. Uticaj koncentracije nejonskog tenzida na redukovani viskozitet vodenih rastvora karbomera 940 i polisorbata 80

Pri niskim koncentracijama karbomera 940 promene redukovano viskoziteta su jasno uočljive. Postojanje međudejstva između polimera i tenzida pri niskim koncentracijama dovodi do odmotavanja lanaca polimera usled interakcije sa oksietilenskim grupama polisorbata 80. S obzirom na to da su ove interakcije rezultat prilično slabih vodoničnih veza, zanemarljive su pri višim koncentracijama polimera (iznad 0,06%). Sa povećanjem koncentracije makromolekula intramolekulske veze u molekulu karbomera 940 preovlađuju i razlog su zanemarljivih promena u vrednostima redukovano viskoziteta.

5.2.2. Specifična provodljivost

Konduktometrijska titracija je široko korišćena metoda za ispitivanje fenomena u sistemima koji sadrže jonske PAM (Sovilj i Petrović 2005; Felipe i sar. 2007; Silva i sar. 2011). Pored određivanja CMC tenzida, merenjem specifične provodljivosti rastvora mogu se utvrditi međudejstva u sistemima polimer-PAM.

Kao i svi anjonski tenzidi, SDS disosuje u vodi obrazujući negativno naelektrisan površinski aktivan jon. Specifična provodljivost linearno raste sa povećanjem koncentracije SDS-a u rastvoru, sve do trenutka kada koncentracija SDS-a u rastvoru bude dovoljna za obrazovanje micela. Nakon CMC, specifična provodljivost nastavlja linearno da raste ali sa manjim nagibom prave, što je posledica prisustva sfernih micela SDS-a u rastvoru i njihove smanjene pokretljivosti (slika 18). Promena nagiba krive zavisnosti specifične provodljivosti od koncentracije SDS-a, u oblasti koncentracije pri kojoj dolazi do obrazovanja micela predstavlja CMC. Dobijena vrednost CMC iznosi 8,2 mM na 25 °C (odnosno 0,2365 g/dl) i u saglasnosti je sa prethodno objavljenim literaturnim podacima (Prasad i sar. 2006; Felipe i sar. 2007, Silva i sar. 2011).

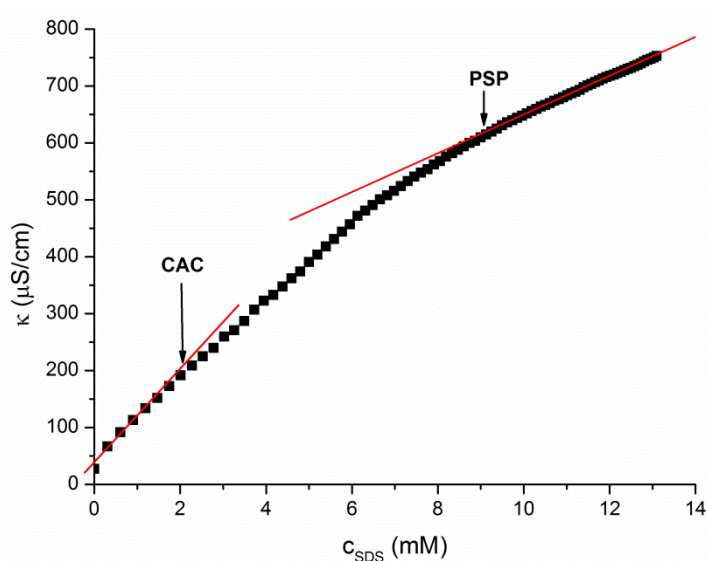


Slika 18. Specifična provodljivost vodenog rastvora SDS-a

Prisustvo međudejstva u sistemu polimer-PAM opisuje se interakcionim parametrima, kao što su kritična agregaciona koncentracija i tačka zasićenja polimera. Kritična agregaciona koncentracija (CAC) predstavlja koncentraciju PAM pri kojoj dolazi

do interakcije i formiranja kompleksa sa lancem makromolekula dok se koncentracija PAM pri kojoj je makromolekul zasićen označava kao tačka zasićenja polimera (PSP) (Cosgrove i sar. 1999; Gouveia i sar. 2009; Silva i sar. 2011).

U cilju određivanja CAC i PSP, vodeni rastvori karbomera 940 koncentracija 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05 i 0,06% titrisani su rastvorom anjonskog tenzida. Na konduktometrijskim titracionim krivama zavisnosti specifične provodljivosti od koncentracije SDS-a, u rastvoru karbomera 940 konstantne koncentracije, uočavaju se dve kritične tačke–CAC i PSP (slika 19).



Slika 19. Uticaj koncentracije SDS-a na specifičnu provodljivost vodenih rastvora karbomera 940 (0,06%) i SDS-a

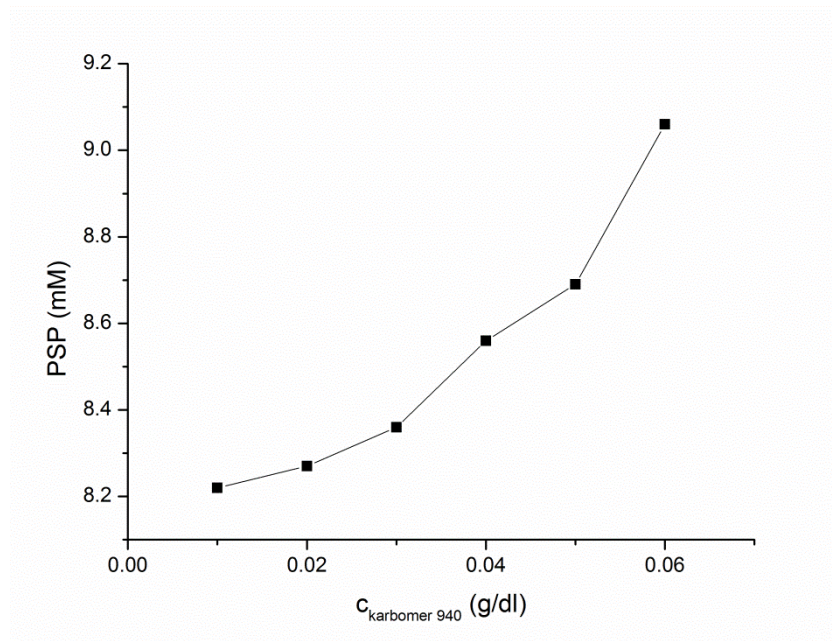
Prva kritična tačka–CAC predstavlja početak interakcije SDS-a i karbomera 940. Dodatak SDS-a u rastvor karbomera 940 najpre uzrokuje linearni porast specifične provodljivosti. Vezivanje SDS-a za lanac karbomera 940 dovodi do smanjenja nagiba prave. Daljim dodatkom SDS-a nastavlja se vezivanje za karbomer 940 sve do njegove saturacije. Zasićenje karbomera 940 tenzidom dovodi do pojave druge kritične tačke na titracionoj krivoj, PSP. Nakon tačke zasićenja prisustvo veće koncentracije SDS-a u rastvoru dovodi do ponovnog linearnog porasta specifične provodljivosti. Oblast nelinearne zavisnosti na konduktometrijskoj krivoj rezultat je postojanja međudejstva između SDS-a i karbomera 940. Na slici 19 primećuju se dva linarna područja zavisnosti specifične provodljivosti od koncentracije anjonskog tenzida, pre CAC i posle PSP.

Eksperimentalno dobijene vrednosti CAC i PSP, na osnovu promena nagiba krive zavisnosti, predstavljene su u tabeli 1.

Tabela 1. Eksperimentalne vrednosti CAC i PSP u vodenom rastvoru karbomer 940–SDS

Karbomer 940 (%)	CAC (mM)	PSP (mM)
0,01	2,10	8,22
0,02	2,10	8,27
0,03	2,10	8,36
0,04	2,10	8,56
0,05	2,10	8,69
0,06	2,10	9,06

Početak međudejstva SDS-a sa karbomerom 940 dešava se pri nižoj koncentraciji od CMC surfaktanta i iznosi 2,1 mM. Dobijena vrednost CAC je konstantna i ne zavisi od koncentracije karbomera 940. Nasuprot tome, sa povećanjem sadržaja karbomera 940 u vodenom rastvoru, područje interakcije se širi tj. PSP raste. Slična pojava uočena je prilikom izučavanja interakcija u sistemima SDS–hidroksipropilmetil celuloza (Sovilj i Petrović 2006; Silva i sar. 2011) kao i SDS–polietilen oksid (Goddard 2002). Dok PSP linearno raste sa povećanjem koncentracije celuloze u rastvoru, u slučaju karbomera 940 zabeležen je eksponencijalni rast PSP vrednosti (slika 20). Potvrđeno je da je CAC uvek niža od CMC surfaktanta (Goddard 2002; Sovilj i Petrović 2005), što upućuje da je stvaranje kompleksa karbomer 940–SDS energetski favorizovan proces u odnosu na stvaranje micela u prisustvu makromolekula.



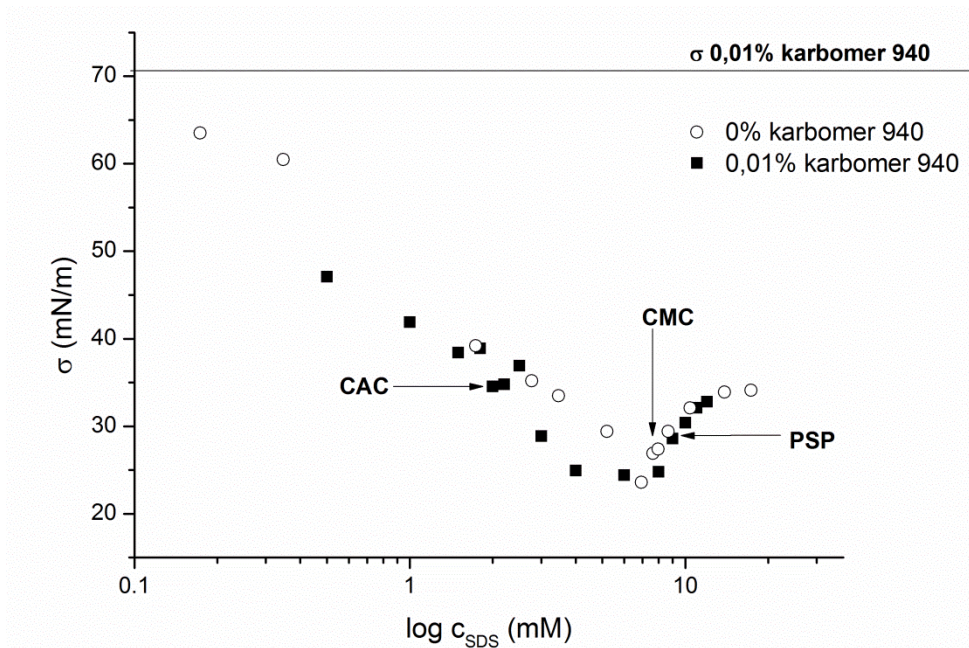
Slika 20. Uticaj koncentracije polimera na PSP vrednost u vodenom rastvoru karbomer 940–SDS

5.2.3. Površinski napon

Tenziometrijska metoda se može uspešno primeniti kako na jonske tako i na nejonske tenzide i stoga je korišćena u radu za ispitivanje procesa micelarizacije SDS-a i polisorbata 80 i mogućeg međudejstva sa karbomerom 940. Sa povećanjem koncentracije tenzida površinski napon sistema značajno opada. Posle dostizanja CMC, granična površina postaje zasićena molekulima tenzida. Dalje povećanje prisustva molekula PAM rezultira stvaranjem novih micela. Koncentracija slobodne PAM u rastvoru ostaje gotovo nepromenjena i dalji porast koncentracije tenzida nema uticaja na vrednost površinskog napona koja teži konstantnoj vrednosti (Patist i sar. 2000).

Prisutvo nečistoća, koje poseduju površinsku aktivnost, može se odraziti na vrednosti površinskog napona vodenog rastvora tenzida, što otežava određivanje CMC (Patist i sar. 2000). Površinski napon SDS-a, prvo se smanjuje, zatim dostiže minimum, i posle blagog porasta, konačno ostaje relativno nepromenjen (slika 21). Minimum na krivoj zavisnosti površinskog napona od koncentracije PAM, objašnjava se prisustvom nečistoće, kao što je dodekanol. Dodekanol u odnosu na SDS, pokazuje veći afinitet prema površini (Katona i sar. 2010). Međutim, autohidroliza SDS-a do dodekanola ne može se sprečiti

(Song i sar. 2013). Prisutan dodekanol, čak i u vrlo niskim koncentracijama, bolje se adsorbuje na graničnoj površini i smanjuje površinski napon rastvora pri koncentracijama nižim od CMC (Smith 1978; Gebhardt i sar. 1984; Mysels 1986; Song i sar. 2013). Kada je koncentracija SDS-a dovoljna za formiranje micela, dodekanol se rastvara i desorbuje sa površine, što dovodi do blagog povećanja vrednosti površinskog napona (slika 21).

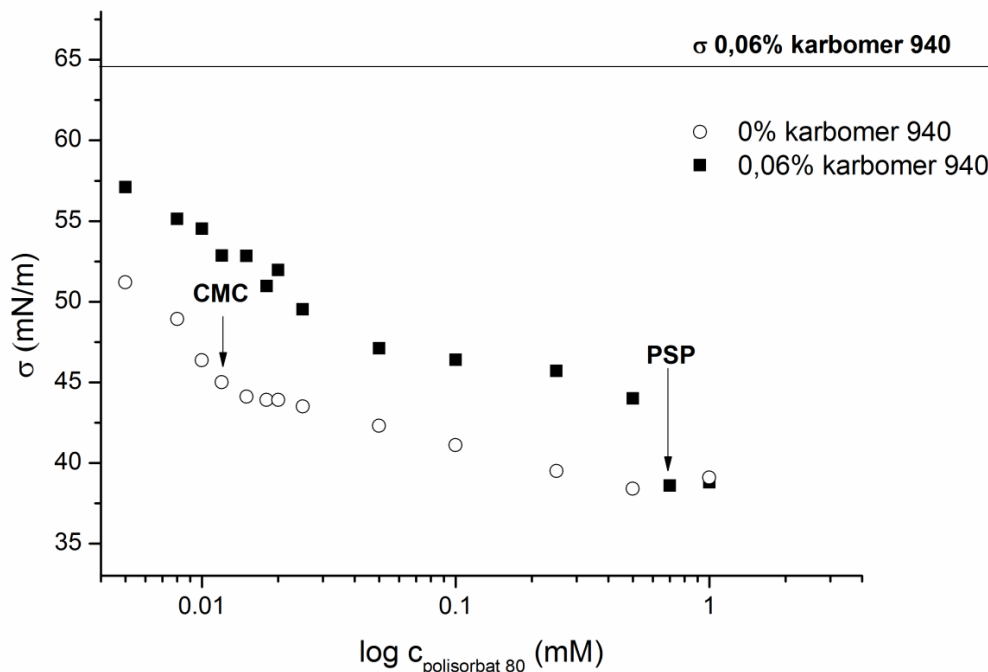


Slika 21. Površinski napon vodenog rastvora SDS-a pre i nakon dodatka karbomera 940 (0,01%)

Povećanje površinskog napona rastvora SDS-a, koji sadrže nečistoće, odgovara CMC vrednosti teorijski idealnog čistog SDS-a. Tenziometrijski određena vrednost CMC iznosi 7,98 mM (0,2301 g/dl) i nešto je niža od vrednosti dobijene konduktometrijskom titracijom. Ispitivanjem promene površinskog napona od koncentracije SDS-a, Katona i saradnici (2010) su publikovali istu vrednost.

CMC nejonskog tenzida, polisorbata 80, određena je merenjem površinskog napona vodenih rastvora različitih koncentracija. Povećanjem koncentracije nejonskog tenzida u rastvoru, zapaža se opadanje površinskog napona. U oblasti koncentracije pri kojoj dolazi do obrazovanja micela, registrovane su promene nagiba krive zavisnosti površinskog napona od koncentracije PAM. Eksperimentalno dobijena CMC iznosi 0,013 mM (odnosno 0,0017 g/dl) (slika 22) i u saglasnosti je sa publikovanim literaturnim vrednostima dobijenim tenziometrijskim merenjem (Haque i sar. 1999; Hait i Moulik

2001; Ćirin i sar. 2012; Sovilj i sar. 2013b). Nasuprot tome, u radu Barreiro-Iglesias i koautora (2003a) CMC vrednost je čak deset puta viša (0,153 mM).



Slika 22. Površinski napon vodenog rastvora polisorbata 80 pre i nakon dodatka karbomera 940 (0,06%)

Površinski napon čistih vodenih rastvora karbomera 940, koncentracije 0,01-0,1%, blago opada od 70,9 mN/m do 65 mN/m. S obzirom na to, karbomer 940 poseduje određenu površinsku aktivnost usled prisustva hidrofobnih delova u makromolekulu. Merenjema uticaja tenzida na površinski napon rastvora karbomera 940, konstantne koncentracije (0,01; 0,03; 0,06%) dobijene krive pokazale su sličan trend (slika 21 i 22).

Dodatak anjonskog tenzida, SDS-a, u rastvor karbomera 940 prouzrokuje smanjenje površinskog napona. Na krivoj zavisnosti površinskog napona od koncentracije SDS-a pri konstantnoj koncentraciji karbomera 940, uočavaju se dve prelomne tačke, CAC i PSP (slika 21). Prvo, dodatkom SDS-a u rastvor karbomera 940, površinski napon opada na isti način kao i u rastvoru čiste PAM. U sistemu SDS–karbomer 940 sve dok se ne postigne odgovarajuća koncentracija tenzida (CAC) interakcije nisu prisutne. Nakon dostizanja CAC, dalji porast koncentracije SDS-a uzrokuje značajniji pad površinskog napona kao rezultat formiranja kompleksa karbomer 940–SDS. Vezivanje SDS-a za karbomer 940

traje sve do saturacije polimernih lanaca molekulima SDS-a. Nakon tačke zasićenja (PSP) dalji dodatak SDS-a ne dovodi do promena vrednosti površinskog napona u poređenju sa rastvorom čiste PAM. Usled adsorpcije molekula polimera i tenzida na graničnoj površini, vrednosti površinskog napona rastvora karbomera 940 u prisutvu SDS-a su niže od vrednosti za čist SDS. Eksperimentalno dobijene CAC i PSP vrednosti u dobroj su saglasnosti sa rezultatima konduktometrijskog merenja (tabela 2).

U slučaju polisorbata 80, prisustvo karbomera 940 povećava površinski napon vodenih rastvora u poređenju sa čistim tenzidom. Fenomen porasta površinskog napona, objašnjava se prisustvom slabih interakcija polimera i nejonskog tenzida (Hansson i Lindman 1996). U prisustvu konstantne koncentracije karbomera 940 kriva zavisnosti površinskog napona od koncentracije nejonskog tenzida se razlikuje u odnosu na rastvor čistog polisorbata 80. Kompleksi karbomer 940–polisorbat 80 uzrokuju promenu oblika krive (slika 22). Međutim, CAC vrednost karbomer 940–polisorbat 80 smeša precizno nije mogla biti određena usled niske kritične micelarne koncentracije polisorbata 80 (0,013 mM). Standardna devijacija merenja površinskog napona rastvora polimera konstantne koncentracije, u prisustvu niskih koncentracija nejonskog tenzida, bila je veća od razlike srednjih vrednosti. Shodno tome, CAC vrednost nije mogla biti tačno utvrđena jer na vrednost površinskog napona veoma niskih koncentracija tenzida snažno utiču uslovi rada. Slično SDS-u i PSP vrednosti za polisorbat 80 povećavaju se sa porastom koncentracije karbomera 940 (tabela 2).

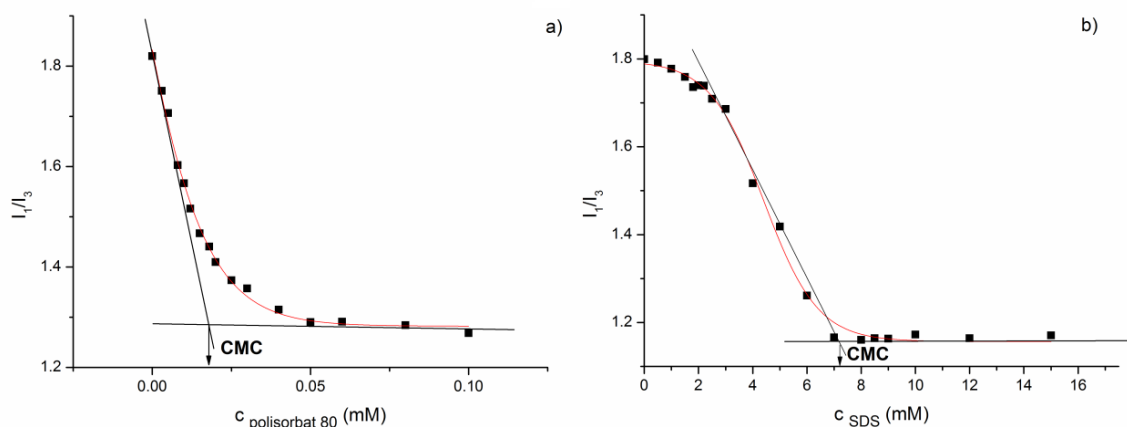
Table 2. Tenziometrijski određene CAC i PSP vrednosti vodenih rastvora karbomer 940 – SDS / polisorbat 80

Karbomer 940 (%)	CAC (mM)		PSP (mM)	
	SDS	polisorbat 80	SDS	polisorbat 80
0,01	1,99	-	9,13	0,22
0,03	1,99	-	10,06	0,61
0,06	1,99	-	10,51	0,69

5.2.4. Spektrofluorimetrija

Spektrofluorimetrijska merenja su pogodna za proučavanje procesa micelarizacije i interakcija u sistemu polimer–tenzid (Turro i sar. 1984; Panmai i sar. 2002; Torrens i sar. 2005; Kamboj i sar. 2014; Poša i sar. 2014). Ponašanje SDS-a i polisorbata 80 u vodenom rastvoru, kao i prisustvo karbomera 940 analizirano je primenom pirena kao hidrofobne probe. Piren je veoma osetljiv na promene polarnosti i uspešno se koristi za praćenje hidrofilnosti mikrosredine agregata polimera i tenzida. U cilju analize ove pojave, eksperimenti su izvedeni primenom konstantne koncentracije pirena od 0,6 μM , koja ne utiče na merenja (Wilhelm i sar. 1991; Gao i sar. 2009). Odnos intenziteta prvog (I_1) i trećeg (I_3) emisionog pika pirena u funkciji koncentracije PAM koristi se za tumačenje ponašanja tenzida sa i bez prisustva polimera. Formiranjem micela ili hidrofobnih regiona u vodenom rastvoru, molekuli pirena teže da se inkorporiraju u ove složene agregate i rezultiraju nižim količnikom intenziteta emisionih traka pirena.

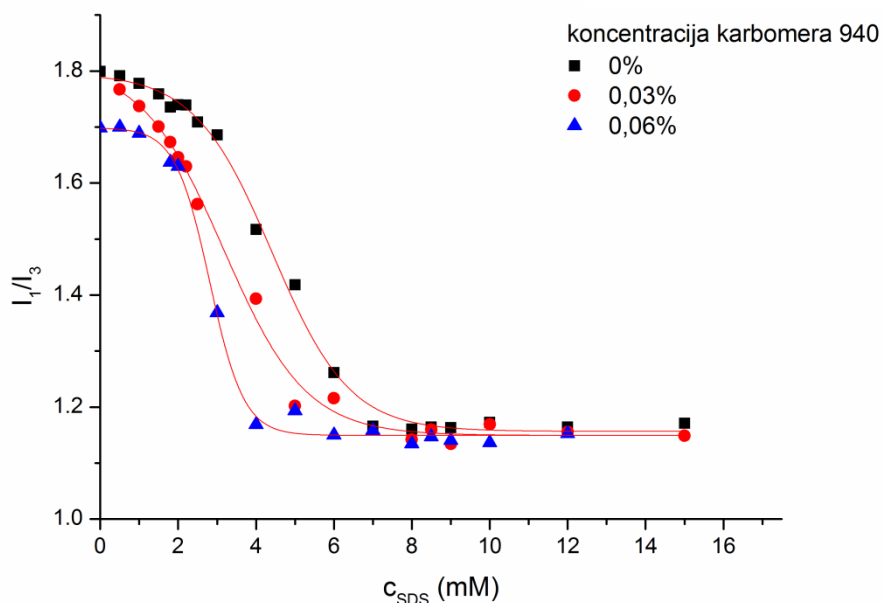
Jasna razlika u ponašanju nejonskih i jonski tenzida prikazana je na slici 23. Dodatak polisorbata 80 uzrokuje oštar pad količnika I_1 / I_3 . Pretpostavlja se da piren teži da se poveže sa nekom vrstom premicelarnih agregata polisorbata 80. U slučaju SDS-a zabeležene su male promene u I_1 / I_3 odnosu, a zatim naglo smanjenje kao posledica početka procesa udruživanja.



Slika 23. Odnos intenziteta prvog (I_1) i trećeg (I_3) emisionog pika pirena u funkciji koncentracije (a) polisorbata 80 i (b) SDS-a

Prisustvo obe vrste surfaktanta, u koncentracijama iznad CMC, nema uticaj na vrednost I_1 / I_3 . Količnik intenziteta prve i treće emisije trake pirena je konstantan usled ugradnje molekula pirena u hidrofobne regione micela. Shodno tome, CMC kako nejonskog tako i anjonskog tenzida izračunata je na osnovu preseka prave brzo varirajućeg i konstantnog dela krive. Dobijene CMC vrednosti polisorbata 80 i SDS-a iznose 0,018 i 7,21 mM (odnosno 0,0024 i 0,2079 g/dl) i u dobroj saglasnosti su sa prethodno publikovanim literaturnim podacima dobijenim primenom spektrofluorimetrijske metode (de Martins i sar. 2006; Poša i sar. 2014). Sa slike 23, primetno je da je količnik I_1 / I_3 konstantnog dela krive niži u slučaju anjonskog tenzida ($I_1 / I_3 \approx 1,16$) što ukazuje da su micelle SDS-a kompaktnije i sadrže neznatnu količinu vode jer sadrže više hidrofobnih regiona.

Promena polarnosti mikrosredine u rastvoru karbomera 940, konstantne koncentracije, u funkciji koncentracije SDS-a prikazana je na slici 24.

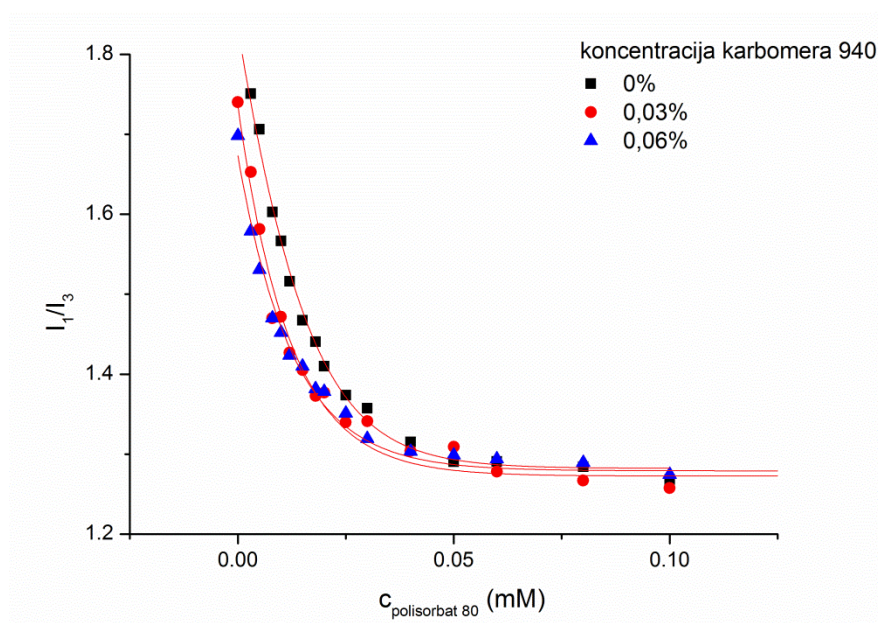


Slika 24. Odnos intenziteta prvog (I_1) i trećeg (I_3) emisijonog pika pirena smeša karbomera 940–SDS u funkciji koncentracije SDS-a pri konstantnoj koncentraciji karbomera 940

Vrednosti I_1 / I_3 , čak i u prisustvu karbomera 940 u niskoj koncentraciji (0,01%), niže su od vrednosti čistih vodenih rastvora SDS-a iste koncentracije, što ukazuje na stvaranje asocijata. U prisustvu karbomera 940, SDS formira asocijate pri koncentraciji nižoj od CMC (7,21 mM). Opadanje vrednosti I_1 / I_3 ukazuje na manju polarnost

mikrosredine oko pirena. Takođe, sa povećanjem koncentracije polimera, hidrofobni agregati se lakše formiraju i konstantna vrednost I_1 / I_3 se ranije dostiže.

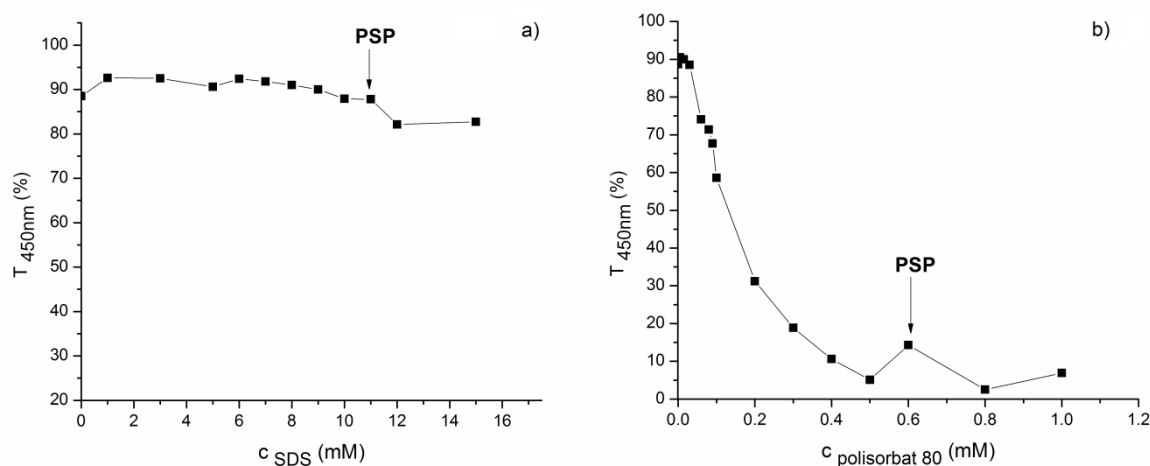
Merenjem intenziteta emisije pirena rastvora karbomera 940 (0,01, 0,03 i 0,06%) u funkciji koncentracije polisorbata 80 utvrđeno je da je hidrofobnost sistema neznatno povećana prisustvom makromolekula. Veće koncentracije karbomera 940 (0,06%) uvođenjem hidrofobnih grupa snižavaju polarnost sistema karbomer 940–polisorbat 80 čak i pri niskim koncentracijama tenzida (slika 25). Količnik emisijih traka pirena (I_1 / I_3) dostiže konstantnu vrednost pri nižim koncentracijama u odnosu na vodeni rastvor čistog polisorbata 80 i potvrđuje postojanje interakcija u sistemu polimer–PAM. Hidrofobni segmenti u lancu karbomera 940 zajedno sa prisutnim karbomer 940–polisorbat 80 agregatima odgovorni su za porast hidrofobnosti sistema.



Slika 25. Odnos intenziteta prvog (I_1) i trećeg (I_3) emisijog pika pirena smeša karbomer 940–polisorbat 80 u funkciji koncentracije polisorbata 80 pri konstantnoj koncentraciji karbomera 940

5.2.5. Spektrofotometrija

Prilikom pripreme smeša karbomera 940 i tenzida primećena je promena konzistencije rastvora polimera nakon dodatka veće količine polisorbata 80. Merenjem transmisije smeša na 450 nm u odnosu na destilovanu vodu kao slepu probu ispitan je uticaj SDS-a i polisorbata 80 na mutnoću vodenih rastvora karbomera 940 (slika 26).

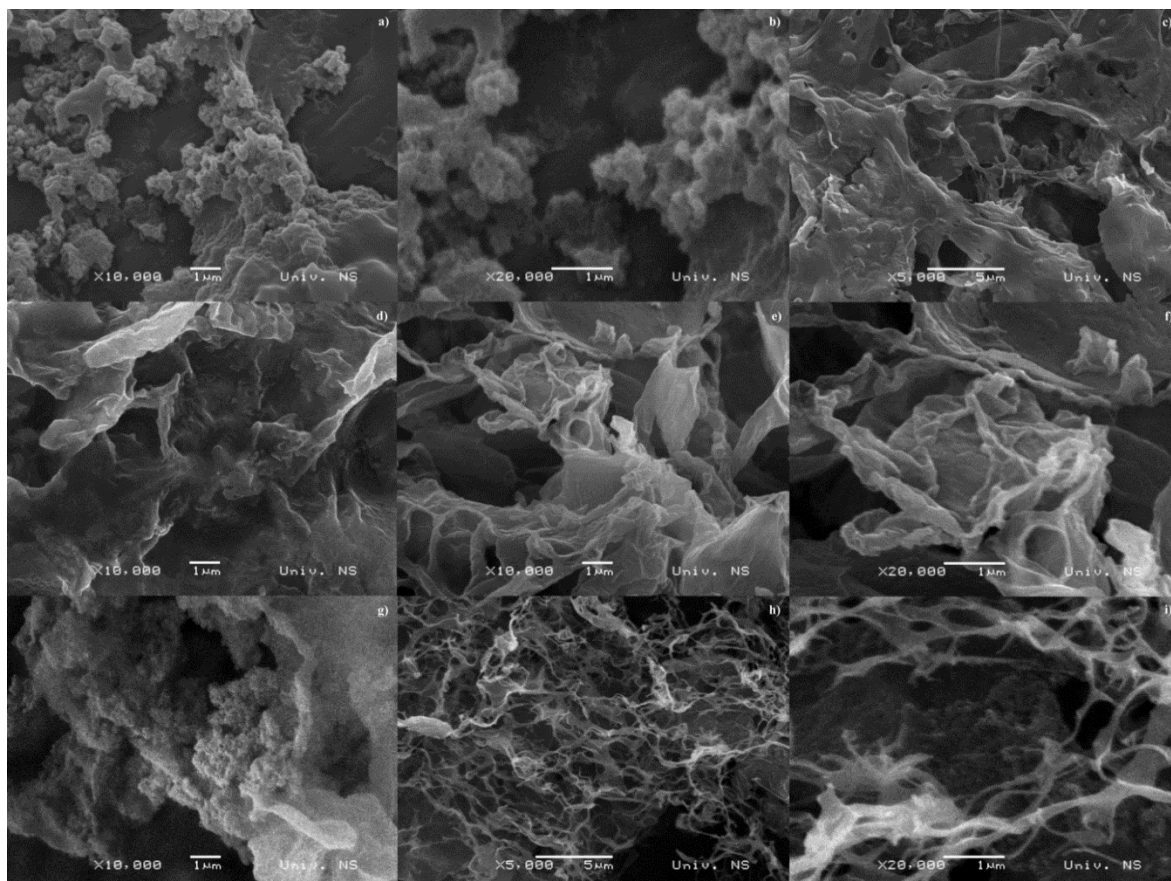


Slika 26. Uticaj koncentracije (a) SDS-a i (b) polisorbata 80 na transmisiju vodenog rastvora karbomera 940 (0,06%)

U prisustvu SDS-a u koncentracijama većim od CMC zapaža se blagi pad transmisije smeše karbomera 940 i SDS-a. Iznad PSP vrednosti, lanac karbomera 940 zasićen je surfaktantom i dalji dodatak SDS-a izaziva porast zamućenosti sistema. Pad transmisije rastvora SDS–karbomer 940 pripisuje se postojanju micelarnih struktura SDS-a koje pored kompleksa SDS–karbomer 940 doprinose elektrostatičkom odbijanju u rastvoru i većoj kompaktnosti polimera. Za razliku od relativno bistrih rastvora karbomera 940 i SDS-a, ispitivanjem sistema karbomer 940–polisorbitat 80 primećen je progresivan porast zamućenosti odnosno smanjenje transmisije rastvora sa povećanjem koncentracije PAM. Pored koncentracije nejonskog tenzida, veći sadržaj karbomera 940 utiče na opadnje procenta transmisije rastvora. Variranje transmisije sistema pri koncentraciji 0,5 mM polisorbata 80 implicira prisustvo koacervata ili agregata koji modifikuju optička svojstva sistema. Dodatkom nejonskog tenzida favorizovane su intramolekulske veze koje rezultiraju skupljanjem polimera. Primetan pad transmisije je u saglasnosti sa prethodno registrovanim smanjenjem viskoziteta.

5.2.6. Mikrostruktura

Ispitivanjem optičkih karakteristika rastvora, kao i fluorescentne emisije pirena potvrđeno je postojanje međudejstva između karbomera 940 i ispitivanih PAM. Razlike u mikrostrukturi karbomera 940 nakon dodatka anjonskog ili nejonskog tenzida analizirane su primenom skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM) (slika 27).



Slika 27. SEM mikrografije osušenih smrzavanjem (*freeze-dried*) vodenih rastvora karbomera 940 nakon dodatka (a, b) 0% NaOH; (c) 0,15% NaOH; (d) 6 mM SDS-a; (e, f) 12 mM SDS-a; (g) 0,008 mM polisorbata 80; (h, i) 0,03 mM polisorbata 80

SEM analiza potvrdila je konformacione promene karbomera 940 nakon dodatka natrijum hidroksida (slika 27c). Lanac karbomera 940 u vodenom rastvoru nalazi se u vidu spirale (slika 27a, b). Nakon neutralizacije karboksilnih grupa bazom, lanac karbomera 940 se odmotava. Uticaj koncentracije tenzida (iznad i ispod CMC) na strukturu karbomera 940 takođe je ispitan. Analiza mikrostrukture uzoraka nakon dodatka SDS-a odnosno

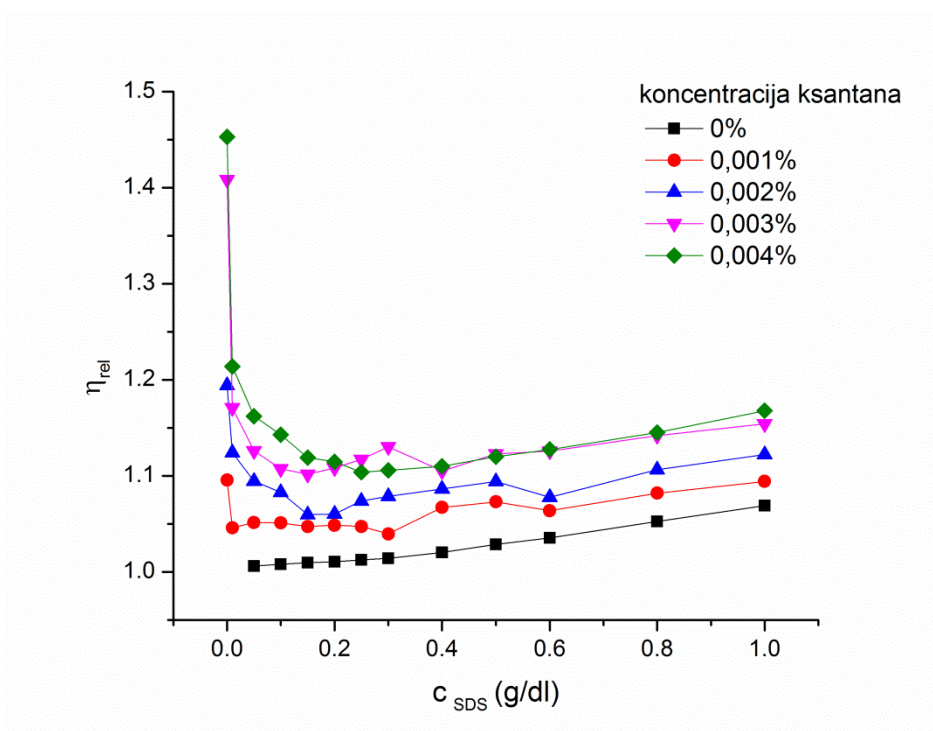
polisorbata 80 pokazuje razlike u strukturi u poređenju sa čistim polimerom. Asocijati karbomera 940 sa anjonskim odnosno nejonskim tenzidom u funkciji koncentracije SDS-a / polisorbata 80 su prikazani na slikama 27d-i.

Poređenjem SEM mikrografija, uočava se da prisustvo polisorbata 80 u vrlo niskoj koncentraciji, ispod CMC (slika 27g), ne uzrokuje promene na mikrostrukturnom nivou. Nasuprot tome, uzorci karbomera 940 i SDS-a (slika 27d-f) kao i karbomera 940 i polisorbata 80 iznad CMC (slika 27h, i) imaju strukturu sličnu karbomeru 940 nakon neutralizacije natrijum hidroksidom (slika 27c). Interakcije sa PAM dovode do promene konformacije. Konformacione promene karbomera 940 uzrokovane prisustvom tenzida na mikrostrukturnom nivou dodatno potvrđuju postojanje interakcija utvrđenih primenom prethodnih metoda.

5.3. Binarni sistemi ksantan gume i površinski aktivnih materija

5.3.1. Viskozitet

Prvi korak u ispitivanju postojanja mogućeg međudejstva u sistemu ksantan–PAM je određivanje viskoznih svojstava razblaženih vodenih rastvora. Merenjem vremena isticanja kapilarnim viskozimetrom, određen je relativni viskozitet smeša ksantan gume i SDS-a. Uticaj različitih koncentracija SDS-a na relativni viskozitet prikazan je na slici 28.

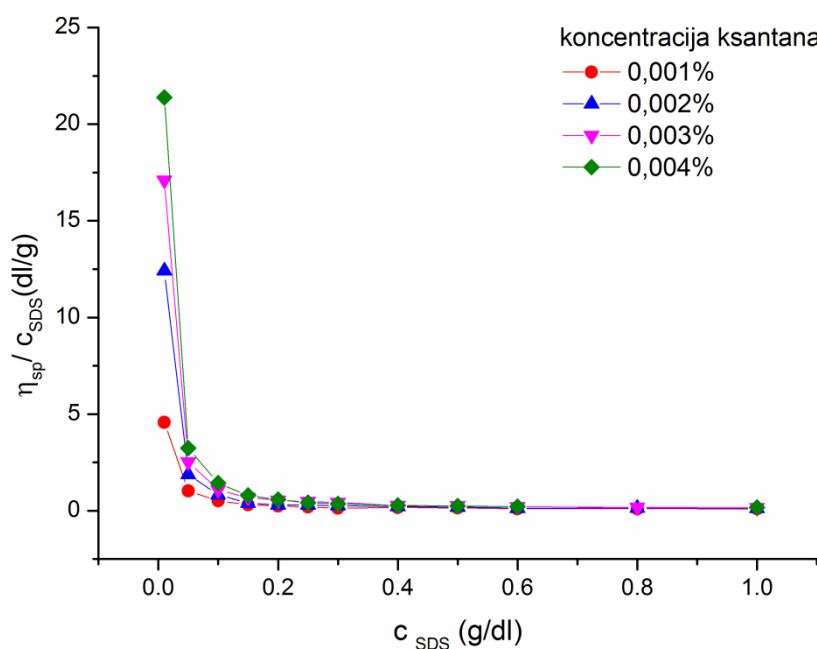


Slika 28. Uticaj koncentracije ksantan gume na relativni viskozitet vodenih rastvora ksantan gume i SDS-a

Relativni viskozitet vodenog rastvora anjonskog tenzida kontinualno raste sa povećanjem koncentracije. Nasuprot tome, u prisustvu polimera, ksantan gume, sa povećanjem koncentracije SDS-a, relativni viskozitet najpre opada, dostiže minimum vrednosti, a zatim raste. Takođe se zapaža da povećanje koncentracije ksantan gume u sistemu rezultuje očekivano višim vrednostima viskoziteta rastvora. Dodatak SDS-a uzrokuje značajan pad viskoziteta vodenih rastvora sa većim udelom polimera. Pretpostavlja se da je minimum relativnog viskoziteta, koji se javlja pri koncentracijama SDS-a manjim od 0,3 g/dl, verovatno posledica interakcije molekula SDS-a sa ksantan

gumom. Povećanjem sadržaja ksantan gume u rastvoru, dolazi do pomeranja minimuma ka višim koncentracijama SDS-a što upućuje na značajan opseg interakcija.

U cilju eliminisanja uticaja koncentracije na viskozitet i dodatnog ispitivanja promena u sistemima ksantan guma–SDS, izračunate su vrednosti redukovanog viskoziteta. Grafik zavisnosti redukovanog viskoziteta vodenog rastvora ksantan gume i SDS-a od koncentracije anjonskog tenzida prikazan je na slici 29.

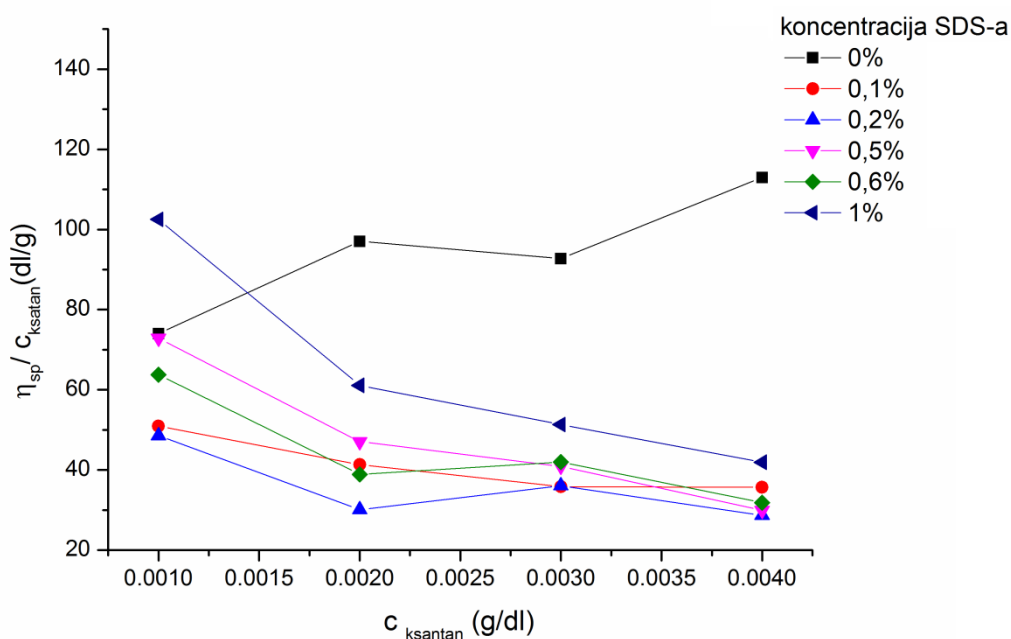


Slika 29. Redukovani viskozitet vodenih rastvora SDS-a i ksantan gume pri konstantnim koncentracijama ksantan gume

Povećanje koncentracije SDS-a u vodenom rastvoru smeše SDS–ksantan guma doprinosi padu redukovanog viskoziteta. Iznad koncentracije anjonskog tenzida od 0,2 g/dl, promene redukovanog viskoziteta gotovo su neznatne i ne zavise od udela ksantan gume u rastvoru. Ovo navodi na zaključak da su prisutne promene u konformaciji ksantan gume, koje su verovatno posledica interakcija.

Zavisnost redukovanog viskoziteta vodenih rastvora ksantan gume i SDS-a od koncentracije polimera prikazan je na slici 30. Povećanje sadržaja ksantan gume u vodenom rastvoru uzrokuje porast redukovanog viskoziteta. Nasuprot tome, prisustvo SDS-a u rastvoru dovodi do promena izgleda krive zavisnosti i pada redukovanog viskoziteta. Pri nižim koncentracijama SDS-a (0,1 i 0,2 g/dl) zabeležen je najveći pad

redukovanog viskoziteta u poređenju sa vodenim rastvorom čistog polimera istih koncentracija. Interesantno je da najniže vrednosti redukovanog viskoziteta imaju vodeni rastvori koji sadrže SDS u koncentraciji bliskoj CMC (0,2 g/dl). Važno je napomenuti da sa povećanjem koncentracije ksantan gume, pri konstantnom sadržaju SDS-a, sistemi teže istoj vrednosti. Takođe, promene redukovanog viskoziteta teže konstantnoj vrednosti, a ta pojava naročito je izražena pri niskom sadržaju SDS-a.



Slika 30. Redukovani viskozitet vodenih rastvora SDS-a i ksantan gume pri konstantnim koncentracijama SDS-a

Najčešće je hidrofobni karakter polimera i tenzida odgovoran za postojanje međudejstva u sistemu makromolekul-PAM (Khan i sar. 2008). Molekuli ksantan gume u vodenom rastvoru nalaze se u formi heliksa (Sato i sar. 1984). Zahvaljujući slabim intermolekulskim vezama lanci polimera formiraju kompleksnu strukturu (Norton i sar. 1984). Dodatkom SDS-a u vodeni rastvor ksantan gume uvodi se elektronegativan atom kiseonika u sistem. Pretpostavlja se da, pored stvaranja slabih vodoničnih mostova učesćem atoma vodonika iz hidroksilnih grupa osnovnog lanca ksantan gume i atoma kiseonika sulfatne grupe SDS-a, u cilju smanjenja kontakta alkil lanca molekula SDS-a sa vodom dolazi do interakcije tenzida sa hidrofobnim regionima na lancu ksantan gume. Povećanjem koncentracije ksantan gume u sistemu veći broj hidroksilnih grupa može

učestvovati u stvaranju vodoničnih mostova. Prisustvo SDS-a dovodi do sklopčavanja i dodatnog uvijanja molekula ksantana, zbog čega su intermolekulske interakcije favorizovane i pad redukovanog viskoziteta je očigledniji pri nižim koncentracijama SDS-a. Međutim, u prisustvu SDS-a u rastvoru u koncentracijama iznad 0,2 g/dl (CMC), promene redukovanog viskoziteta su neznatne, i više ne zavise od sadržaja ksantan gume u sistemu (slika 29). Povećanjem koncentracije SDS-a dominiraju hidrofobne interakcije sa ksantan gumom. Najverovatnije kako koncentracija SDS-a raste, sve više se molekula PAM inkorporira u komplekse SDS–ksantan guma i formiraju se mešovite micelle SDS-a i hidrofobnih regiona polimera. Praktično konstantne vrednosti redukovanog viskoziteta rezultat su hidrofobnih interakcija anjonskog tenzida sa ksantan gumom koje evidentno dovode do promene konformacije polimera.

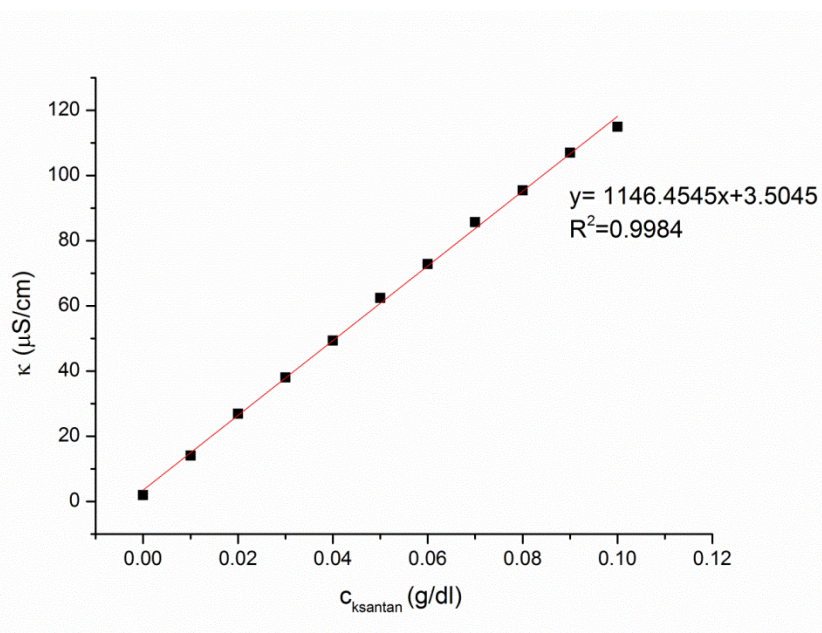
Prethodna ispitivanja viskoznih karakteristika vodenih rastvora polielektrolita ksantan gume i nejonskog tenzida polisorbata 80 upućuju na postojanje međudejstva u sistemu (Krstonošić 2008). Analizom uticaja koncentracije tenzida i polimera na viskozna svojstva vodenih rastvora u ovom radu uočeni su minimumi i maksimumi relativnog viskoziteta koji se javljaju pri koncentracijama polisorbata 80 nižim od 0,5 g/dl. Slično SDS-u, dodatkom polisorbata 80 u vodeni rastvor ksantan gume dolazi najpre do naglog pada redukovanog viskoziteta a zatim daljim povećavanjem koncentracije polisorbata 80 te promene su sve manje izražene. Za razliku od SDS-a, prisutvo nejonskog tenzida uzrokuje porast redukovanog viskoziteta, sa povećanjem koncentracije ksantan gume u sistemu (Krstonošić 2008). Ovo je ukazivalo na moguće interakcije, pa su u ovom radu korišćene i druge tehnike kako bi se to potvrdilo.

5.3.2. Specifična provodljivost

Konduktometrijska merenja omogućavaju bolje karakterisanje promena u sistemu ksantan guma–SDS. Rastvaranjem polielektrolita ksantan gume i jonskog tenzida, SDS-a u vodi dolazi do elektrolitičke disocijacije na pozitivne i negativne jone polimera i tenzida. Električna provodljivost navedenog sistema ne zavisi samo od elektrolitičke disocijacije već i od prisutnih interakcija u vodenom rastvoru.

Povećanje koncentracije polimera ksantan gume u vodenom rastvoru utiče na linearan porast specifične električne provodljivosti (slika 31). Slično ostalim jonskim

tenzidima, na krivoj zavisnosti električne provodljivosti od koncentracije SDS-a, karakteristično je prisustvo prevojne tačke (CMC), što je prikazano ranije. U vodenom rastvoru, povećanje koncentracije SDS-a dovodi do očekivanog porasta konduktivnosti koja je rezultat pozitivno naelektrisanih jona natrijuma i negativno naelektrisanih jona dodecilsulfata. Povećanjem koncentracije SDS-a iznad CMC, specifična provodljivost nastavlja linerano da raste ali sa manjim nagibom prave jer slobodni joni SDS-a više doprinose povećanju provodljivosti u odnosu na sada prisutne micelle u sistemu (Silva i sar. 2011).

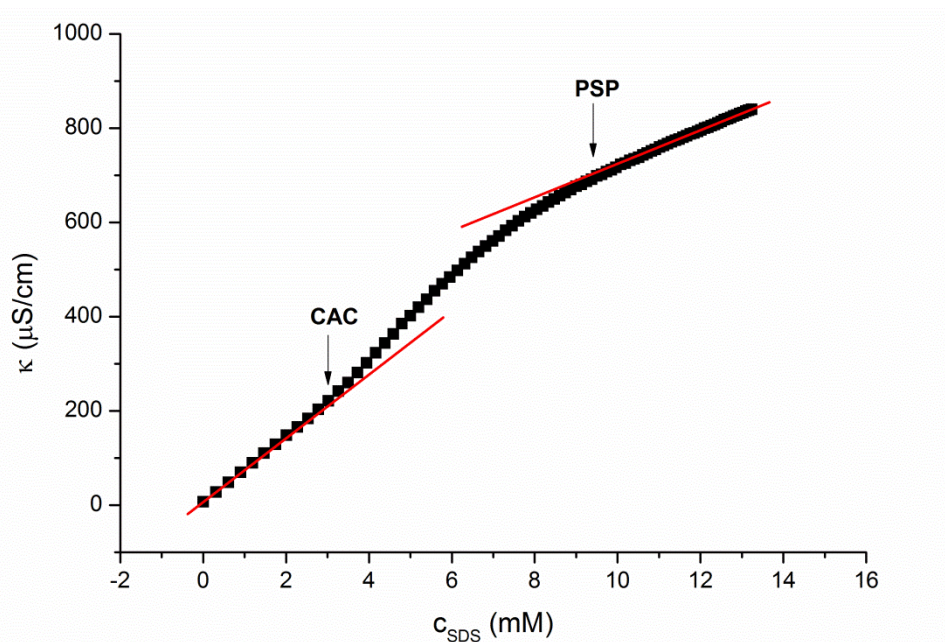


Slika 31. Specifična provodljivost vodenih rastvora ksantan gume

Više vrednosti specifične električne provodljivosti vodenih rastvora SDS-a izmerene su u prisustvu ksantan gume (slika 32). Slična pojava uočena je u vodenom rastvoru SDS-a pri dodatku parcijalno hidrolizovanog poliakrilamida, kao i u prisustvu polietilenimina i lineranog polivinilamina (Winnik i sar. 2000; Khan i sar. 2008). Više vrednosti u prisustvu polimera mogu se objasniti činjenicom da je ksantan guma polielektrolit i sigurno doprinosi provodljivosti smeše, što potvrđuje slika 31.

Prethodno, Nedjhioui i saradnici (2005) uočili su da rastvor anjonskog tenzida (SDS-a, kao i natrijum dodecilbenzen sulfonata) posle dodatka ksantan gume, u koncentraciji 0,1-0,5%, ima veću specifičnu provodljivost u odnosu na rastvor pre dodatka polimera. Međutim, za potvrdu postojanja međudejstva u sistemu ksantan guma–SDS i

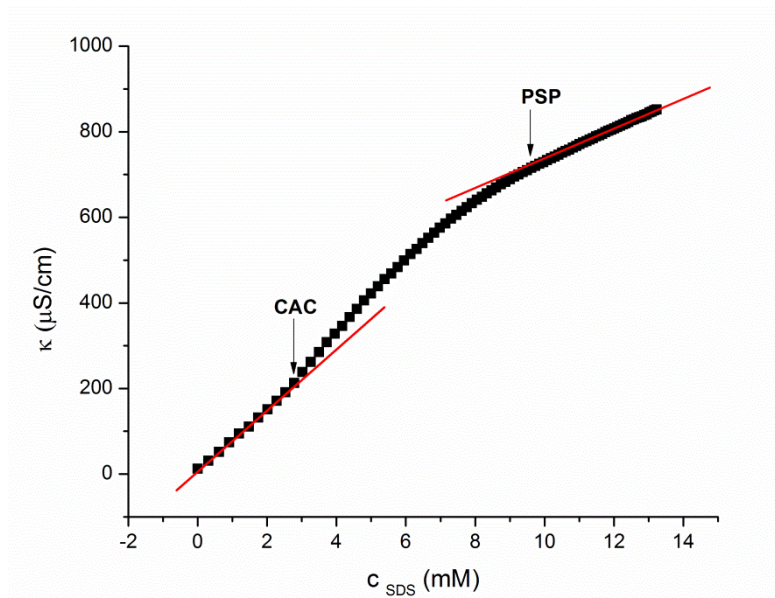
određivanje interakcionih parametara neophodno je konduktometrijsko merenje većeg broja rastvora različitih koncentracija anjonskog tenzida pre i posle dodatka polielektrolita u nižoj koncentraciji. S obzirom na to uticaj različitih koncentracija ksantan gume (0,005; 0,01 i 0,05%) na specifičnu provodljivost vodenih rastvora SDS-a je ispitan i prikazan na slici 32, 33 i 34. Tokom konduktometrijskih merenja koncentracija ksantan gume u rastvoru bila je konstantna.



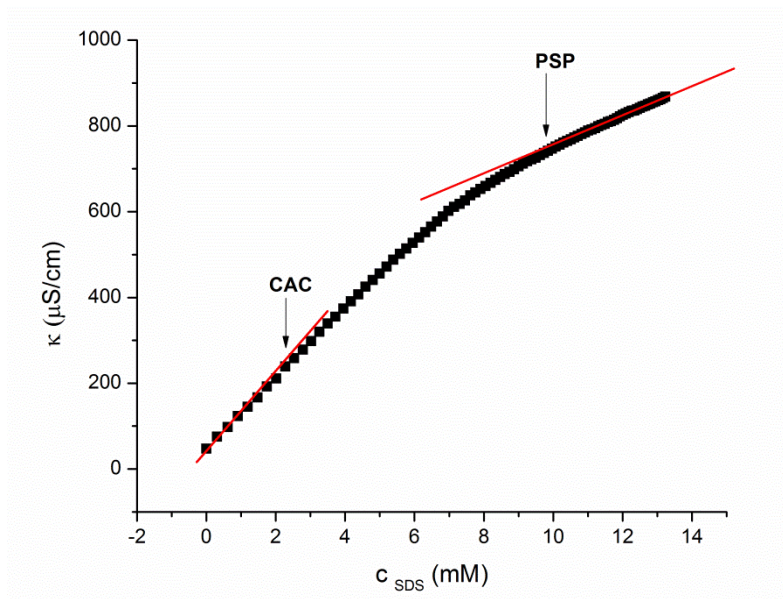
Slika 32. Zavisnost specifične provodljivosti od koncentracije SDS-a u rastvoru 0,005% ksantan gume

Na krivoj zavisnosti specifične provodljivosti od koncentracije SDS-a pri konstantnoj koncentraciji ksantan gume, uočavaju se dve prelomne tačke, CAC i PSP. Povećanje koncentracije SDS-a u rastvoru ksantan gume uzrokuje linearan porast specifične provodljivosti slično čistom vodenom rastvoru SDS-a, sve do trenutka stvaranja agregata. Prva prelomna tačka, CAC, ukazuje na početak stvaranja veza između molekula SDS-a i ksantan gume. Vezivanje SDS-a za lanac polimera nastavlja se daljim dodatkom tenzida. Druga prelomna tačka, PSP, označava tačku zasićenja ksantan gume tenzidom. Područje međudejstva SDS-a i ksantan gume odgovara koncentracijama tenzida između dve prelomne tačke, CAC i PSP. Nakon PSP, dalje povećanje koncentracije SDS-a u rastvoru dovodi do stvaranja slobodnih micela SDS-a i rezultira ponovnim linearnim

porastom specifične provodljivosti rastvora. Slobodne micelle SDS-a manje su pokretne u odnosu na agregate polimera i tenzida. Prema tome, nakon PSP, prava zavisnosti specifične provodljivosti od koncentracije SDS-a beleži manju vrednost nagiba prave. Tabela 3 sumira eksperimentalne vrednosti CAC i PSP dobijene pri različitim koncentracijama ksantan gume.



Slika 33. Zavisnost specifične provodljivosti od koncentracije SDS-a u rastvoru 0,01% ksantan gume



Slika 34. Zavisnost specifične provodljivosti od koncentracije SDS-a u rastvoru 0,05% ksantan gume

Tabela 3. Konduktometrijski određene CAC i PSP vrednosti vodenih rastvora smeša ksantan gume i SDS-a

Ksantan guma (%)	CAC (mM)	PSP (mM)
0,005	3,076	9,44
0,01	2,74	9,52
0,05	2,29	9,76

Na osnovu dobijenih vrednosti za CAC i PSP, može se zaključiti da sa povećanjem koncentracije ksantan gume u rastvoru CAC vrednosti opadaju, što ukazuje da su intermolekulske interakcije SDS-a i ksantan gume favorizovane i nastupaju pri nižim koncentracijama tenzida. Takođe, veći sadržaj ksantan gume u vodenom rastvoru uslovljava porast vrednosti PSP i dovodi do širenja opsega koncentracija SDS-a koje stupaju u međudejstvo sa molekulima ksantana.

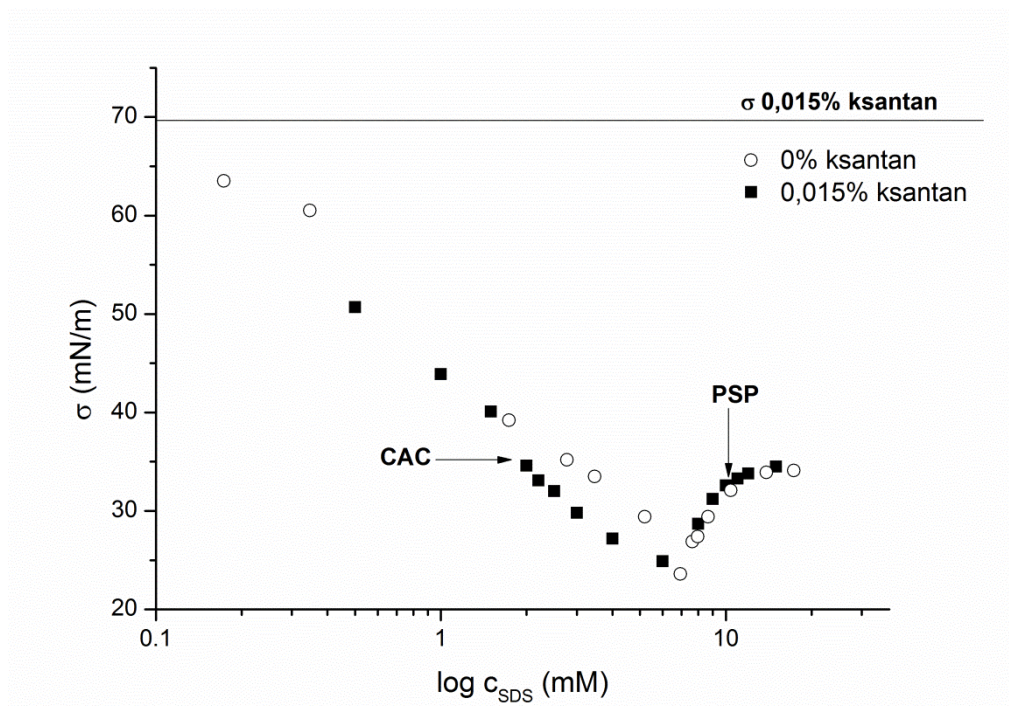
5.3.3. Površinski napon

U sistemima polielektrolit–anjonska PAM kao i polielektrolit–nejonska PAM formiranje intermolekulskih kompleksa kao i postojanje snažne površinske interakcije rezultira promenama površinskog napona. U kombinaciji sa ostalim tehnikama tenziometrija omogućava bolje razumevanje ponašanja kompleksa polimer–PAM u smislu adsorpcije na površini i relativne slobodne energije novoformiranih struktura.

Teorijski posmatrano površinski napon vode dodatkom jonskog ili nejonskog tenzida opada usled adsorpcije površinski aktivnih molekula na graničnu površinu. U trenutku kada površina postane zasićena molekulima tenzida, u rastvoru počinje formiranje micela i površinski napon dostiže minimum vrednosti. Dalje povećanje koncentracije tenzida, rezultira konstantnim vrednostima površinskog napona (Patist i sar. 2000).

Nasuprot tenzidima, površinski napon rastvora ksantan gume gotovo se ne menja sa porastom koncentracije. Stoga je ispitan uticaj različitih koncentracija SDS-a na površinski napon vodenog rasvora ksantan gume koncentracija 0,005; 0,01 i 0,015%.

Poređenjem vrednosti površinskog napona rastvora SDS-a, pre i posle dodatka ksantan gume, uočava se da prisustvo anjonskog polimera snižava površinski napon (slika 35).



Slika 35. Zavisnost površinskog napona od koncentracije SDS u rastvoru 0,015% ksantan gume

Dodatak malih količina SDS-a u rastvor polimera izaziva linearan pad površinskog napona koji se podudara sa krivom zavisnosti čiste SDS sve do trenutka kada koncentracija tenzida postane dovoljna za uspostavljanje međudejstva sa ksantan gumom. Na krivama zavisnosti površinskog napona od koncentracije SDS-a, poređenjem krivih čiste SDS i smeše SDS–ksantan guma, uočavaju se dve prelomne tačke–CAC i PSP (slika 35), koje ukazuju na interakacije tenzida i polimera. Prva prelomna tačka (CAC) ukazuje na početak stvaranja veza između molekula SDS-a i ksantan gume. U području međudejstva površinski napon smeše je niži u odnosu na čist vodeni rastvor SDS-a. Niže vrednosti površinskog napona verovatno su posledica stvaranja kompleksa polimera i tenzida. Novostvoreni agregati lakše se adsobuju na površinu i dodatno snižavaju površinski napon. Sa povećanjem koncentracije SDS-a, površinski napon rastvora beleži blagi rast. Ovaj fenomen verovatno je posledica veće adsorpcije molekula SDS-a na lance polimera u unutrašnjosti rastvora. Nakon zasićenja polimernih lanaca anjonskim tenzidom, u rastvoru

daljim dodatkom SDS-a ne dolazi do promena vrednosti površinskog napona a kriva smeše SDS–ksantan guma poklapa se sa krivom čiste SDS. Granica faza voda–vazduh je zasićena i u rastvoru pored agregata tenzida i ksantan gume, prisutne su i slobodne micelle SDS-a i vrednosti površinskog napona su gotovo identične onima u rastvoru čiste PAM. Zasićenje lanca ksantan gume molekulima SDS-a predstavlja drugu prelomnu tačku, PSP.

Na osnovu dobijenih eksperimentalnih vrednosti interakcionih parametara u opsegu analiziranih koncentracija (tabela 4), može se zaključiti da početak međudejstva gotovo ne zavisi od koncentracije polimera (bliske CAC vrednosti), dok povećanje koncentracije ksantan gume dovodi do širenja opsega međudejstva, tj. PSP vrednost raste.

Tabela 4. Tenziometrijski određene vrednosti interakcionih parametara, CAC i PSP, vodenih rastvora smeša SDS-a i ksantan gume

Ksantan guma(%)	CAC (mM)	PSP (mM)
0,005	1,71	9,36
0,01	1,84	9,97
0,015	1,86	10,36

Porast PSP vrednosti sa povećanjem koncentracije ksantan gume u skladu je sa rezultatima konduktometrijske titracije (tabela 3). Međutim, konduktometrijski dobijene CAC vrednosti odstupaju od tenziometrijskih. Ksantan guma kao polielektrolit očekivano utiče na povećanje specifične provodljivosti smeše. Verovatno vezivanjem monomera SDS-a za lanac ksantan gume, novostvoreni kompleks zadržava pokretljivost, naročito u prisustvu niskih koncentracija polielektrolita. Kako koncentracija SDS-a raste, dolazi do stvaranja mešoviti micela uz učešće hidrofobnih regiona na lancu polimera, koje odlikuje smanjena pokretljivost u električnom polju, a promena nagiba krive specifične provodljivosti od koncentracije SDS-a na to i ukazuje. Analizom rezultata dobijenih merenjem površinskog napona i specifične provodljivosti može se pretpostaviti, na osnovu CAC vrednosti, da se u cilju smanjenja hidrofobnog efekta, povećanjem sadržaja ksantan gume u sistemu mešovite micelle SDS-a i ksantan gume verovatno stvaraju uz veće učešće hidrofobnih grupa polimera. Vrednosti redukovano viskoziteta smeša SDS-a i ksantan

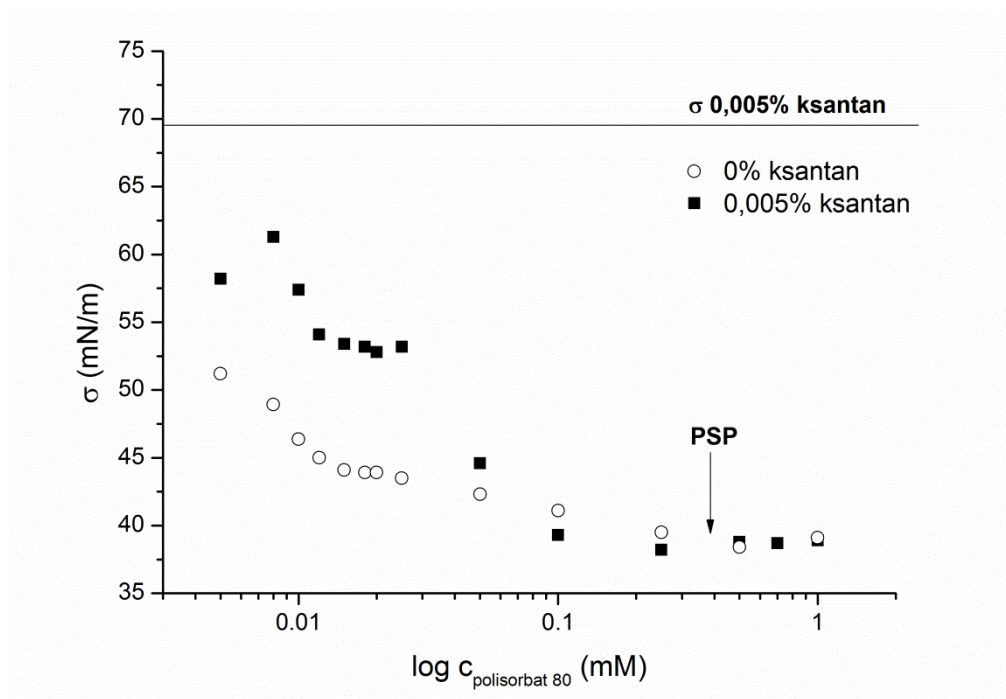
gume dodatno potvrđuju ove pretpostavke, jer dodatak SDS-a uzrokuje značajne promene konformacije makromolekula.

Pojava da PSP vrednosti beleže blag porast u prisustvu većeg sadržaja polimera u skladu je sa publikovanim literaturnim podacima (Minatti i Zanette 1996; Dal Bó i sar. 2005; Rub i sar. 2013). Takođe, ranije objavljeni radovi svedoče da dodatak polimera u rastvor anjonskog tenzida uzrokuje smanjenje površinskog napona usled sinergističkog efekta komponenata (Dal-Bó i sar. 2011). Izmenjenu površinsku aktivnost SDS-a u prisustvu ksantan gume utvrdila je i grupa autora (Nedjhioui i sar. 2005; Khan i sar. 2008). Međutim, Khan i saradnici (2008) i Nedjhioui i saradnici (2005) su objavili da u oblasti međudejstva dolazi do povećanja vrednosti površinskog napona u odnosu na rastvor čistog tenzida i da CAC i PSP vrednosti ne zavise od koncentracije dodatog polimera (pri primeni ksantan gume u koncentraciji većoj od 0,05%). Najverovatnije, molekuli SDS-a bivaju uvučeni sa granice faza voda–vazduh pri dodatku ksantan gume u koncentracijama većim od 0,05%, te stoga uticaj sadržaja ksantan gume na interakcione parametare nije mogao biti utvrđen.

Ponašanje rastvora polielektrolita i nejonskog tenzida u smislu količine tenzida koji se adsorbuje na granici faza ima izuzetan praktičan značaj. Promene površinskog napona usled stvaranja kompleksa polimer–PAM utiču na kvašenje, adheziju, stabilnost koloida, itd. (Asnacios i sar. 2000). Iz tog razloga uticaj ksantan gume na površinsku aktivnost polisorbata 80 ispitan je merenjem površinskog napona, a u cilju dobijanja podataka o mogućem međudejstvu između ove dve komponente. Pripremljenim smešama polisorbata 80 i ksantan gume, s obzirom na dobru rastvorljivost u vodi, određen je površinski napon, pri čemu je koncentracija ksantan gume u rastvoru bila konstantna (0,001; 0,01; 0,015%).

Interakcije u rastvoru anjonskog polimera i nejonske PAM su znatno slabijeg karaktera u poređenju sa sistemom koji sadrže isti polimer ali naelektrisan PAM. Izuzetno niska kritična micelarna koncentracije polisorbata 80 predstavljala je poteškoću prilikom tenziometrijskog određivanja CAC vrednosti. Standardne devijacije ponovljenih merenja bile su veće od razlike između srednjih vrednosti površinskog napona veoma niskih koncentracija nejonskog tenzida. Shodno tome, početak interakcije polisorbata 80 sa lancem polimera nije mogao biti precizno utvrđen jer je merenje površinskog napona niskih koncentracija pod snažnim uticajem samih performansi uređaja i spoljašnjih uslova.

Uprkos tome, različit izgled krive zavisnosti površinskog napona od koncentracije nejonske PAM u prisustvu ksantan gume, od one koja je dobijena za čist vodeni rastvor polisorbata 80, upućuje na postojanje međudejstva u sistemu. U prisustvu ksantan gume molekuli polisorbata 80 adsorbuju se na lanac polielektrolita. Rezultat interakcija je viši površinski napon sistema u odnosu na rastvor čistog polisorbata 80 iste koncentracije prikazan na slici 36.



Slika 36. Zavisnost površinskog napona od koncentracije polisorbata 80 u rastvoru 0,005% ksantan gume

Najverovatnije, kao rezultat interakcije sa ksantan gumom, molekuli polisorbata 80 sa granice faza bivaju uvučeni u unutrašnjost rastvora, što rezultuje višim vrednostima površinskog napona. Daljim dodatkom polisorbata 80 dolazi postepeno do saturacije lanaca polimera tenzidom, pa shodno tome površinski napon smeše ima niže vrednosti od vodenog rastvora čistog polisorbata 80 iste koncentracije. Dakle, niže vrednosti površinskog napona rezultat su povećanja broja slobodnih monomera polisorbata 80, usled zasićenja lanaca ksantana surfaktantom. Posle određene koncentracije nejonskog tenzida, površinski napon smeše je konstantan i poklapa se sa vrednostima čistog rastvora polisorbata 80. Eksperimentalno određene vrednosti saturacionih koncentracija u sistemu

ksantan guma–polisorbata 80 (tabela 5) ukazuju da sa porastom koncentracije polimera, PSP vrednosti rastu, što je konstatovano i kod prethodno analiziranih sistema.

Tabela 5. Eksperimentalne vrednosti PSP za smešu polisorbata 80 i ksantan gume pri čemu je koncentracija ksantan gume konstantna

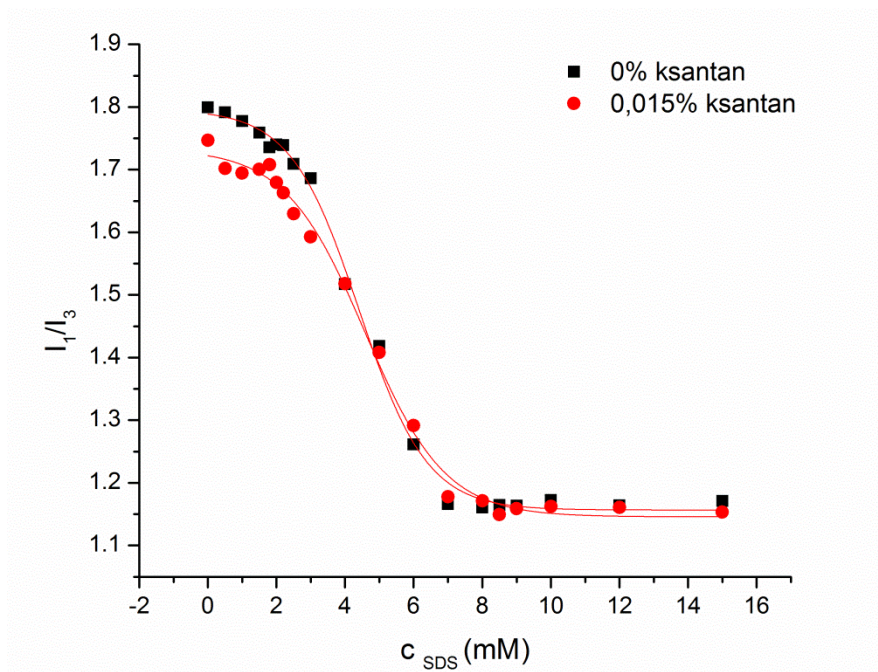
Ksantan guma (%)	PSP (mM)
0,005	0,37
0,01	0,49
0,015	0,53

Kao što je utvrđeno, molekuli ksantan gume nisu površinski aktivni i ne adsorbuju na granici faza voda–vazduh te ne dolazi do promena površinskog napona. Takvo ponašanje u skladu je sa literaturnim podacima (Prud'homme i Long 1983; Secouard i sar. 2006; Krstonošić i sar. 2011). Različito ponašanje nejonskog tenzida u prisustvu ksantan gume u odnosu na anjonsku PAM u skladu je sa ispitivanjima površinskog napona oktenil sukcinat (OSA) skrobova u prisustvu ksantan gume (Krstonošić i sar. 2011). Pri konstantnoj koncentraciji ksantan gume (0,04%) površinski napon i CMC vrednosti OSA skrobova bile su više. Takođe, Asnacios i saradnici (2000) su ustanovili da površinski napon rastvora nejonskog tenzida, alkil pentaeten glikol etra $C_{10}E_5$, u prisustvu polistiren sulfonata ima više vrednosti. Takvo ponašanje primećeno je i u slučaju $C_{12}E_6$. Fenomen porasta površinskog napona nejonskog tenzida u prisustvu površinski neaktivnog polielektrolita verovatno je posledica vezivanja molekula PAM za polimer. Na taj način polimer ne dopušta molekulima PAM da stignu do granice faza voda–vazduh i formira komplekse u kojima su hidrofobne grupe manje izložene molekulima vode (Asnacios i sar. 2000).

5.3.4. Spektrofluorimetrija

Pored ostalih tehnika, fluorescentna spektrometrija osim za određivanje kritične micelarne koncentracije može biti primenjena i za ispitivanje fenomena u rastvoru polimera i tenzida. Odnos intenziteta prve (I_1) i treće emisije trake pirena (I_3) ukazuje na

polarnost mikrosredine u kojoj se nalazi piren. Hidrofobni molekul pirena se solubilizuje u hidrofobnim regionima, pre svega micelama tenzida. Može se očekivati da u prisustvu polimera, usled interakcije sa molekulima tenzida dolazi do promene polarosti mikrosredine u kojoj se nalazi piren. Prema tome, ispitivanjem zavisnosti količnika I_1 / I_3 od koncentracije tenzida u oblasti micelarnih koncentracija, moguće je utvrditi promene propustljivosti micela prema molekulima vode sa variranjem koncentracije polimera, kao i samu fleksibilnost ispitivanih micela. Sistemi hidrofobno modifikovanog polimera i tenzida, zatim hidrofobno modifikovanog polielektrolita i nejonskog i jonskog tenzida, kao i interakcije između naelektrisanog polimera i hidrofobno modifikovanog polianjona prethodno su analizirani primenom spektrofluorimetrijske metode (Hashidzume i sar. 1999; Morishima i sar. 1999; Hashidzume i sar. 2002; Liu i sar. 2002; Panmai i sar. 2002; Torrens i sar. 2005). Imajući to u vidu, u ovom radu polarnost sistema ksantan guma–SDS i ksantan guma–polisorbat 80 ispitana je merenjem vrednosti količnika I_1 / I_3 u zavisnosti od koncentracije tenzida, pri konstantnoj koncentraciji ksantan gume (0,005; 0,01 i 0,015%). Promena polarosti mikrosredine u rastvoru ksantan gume u funkciji koncentracije anjonskog tenzida, SDS-a, prikazana je na slici 37.



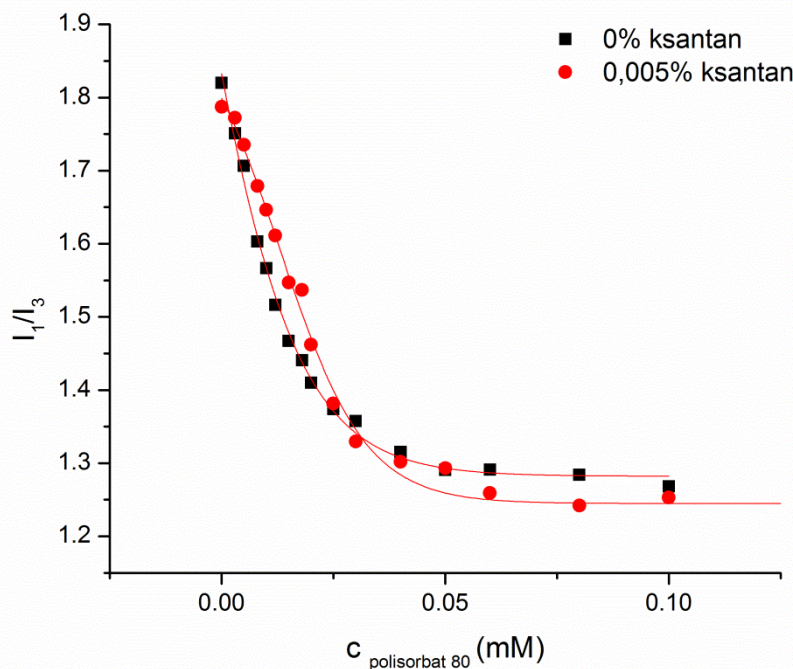
Slika 37. Odnos intenziteta prvog (I_1) i trećeg (I_3) emisijonog pika pirena smeša ksantan guma–SDS u funkciji koncentracije SDS-a pri konstantnoj koncentraciji ksantan gume

Vrednosti I_1 / I_3 pri istoj koncentraciji anjonskog tenzida su niže u prisustvu ksantan gume. Količnik emisionih traka pirena opada sa porastom sadržaja polimera u sistemu. Veća hidrofobnost rastvora pri niskim koncentracijama SDS-a ukazuje na formiranje hidrofobnih agregata u sistemu. Poklapanje krivih zavisnosti I_1 / I_3 sa vrednostima za čist SDS pri koncentracijama SDS-a ≥ 4 mM ukazuje da uticaj variranja koncentracije anjonskog tenzida i polielektrolita na polarnost mikrosredine oko pirena dolazi do izražaja samo pri niskim koncentracijama anjonskog tenzida. Pretpostavlja se da sa povećanjem koncentracije SDS-a dolazi do težeg pakovanja tenzida u hidrofobne agregate i favorizovanije je inkorporiranje pirena u slobodne micelle SDS-a. Gotovo konstantne vrednosti I_1 / I_3 ($\approx 1,16$) pri koncentracijama SDS-a većim od CMC, ukazuju na to da prisustvo ksantan gume ne ometa formiranje kompaktnih micela, nepropustljivih za vodu.

Poređenjem dobijenih vrednosti I_1 / I_3 sa rezultatima spektrofluorimetrijske analize smeša SDS–karbomer 940, utvrđeno je da SDS gradi hidrofobnije agregate sa karbomerom 940. Za razliku od ksantan gume, karbomer 940 dovodi do gušćeg pakovanja ugljovodoničnih lanaca u mešovitim micelama sa povećanjem koncentracije SDS-a. To potvrđuju konstante vrednost indeksa polarnosti smeše karbomer 940–SDS pri koncentraciji SDS ≥ 4 mM (slika 24). Manja polarnost mikrosredine u mešovitim micelama karbomera 940 i SDS-a omogućava bolju solubilizaciju pirenske probe u njima u poređenju sa čistim micelama SDS-a. Na osnovu svega navedenog može se očekivati da asocijati SDS-a i karbomera 940 u odnosu na komplekse sa ksantan gumom vezuju veću količinu hidrofobne farmakološki aktivne supstance i duže je zadržavaju.

Za razliku od prethodno ispitivanih sistema u ovom radu, dodatkom polisorbata 80, u rastvor ksantan gume vrednosti količnika emisionih traka pirena I_1 / I_3 bile su veće u poređenju sa rastvorom nejonskog tenzida iste koncentracije (slika 38). Veća hidrofilnost sistema u prisustvu ksantan gume naročito je izražena pri niskim koncentracijama polisorbata 80. Uvođenjem polioksietilenskog tenzida, broj hidroksilnih grupa raspoloživih za međudejstvo sa ksantan gumom se povećava, stvaraju se vodonične veze što rezultuje većom polarnošću mikrosredine u kojoj se piren nalazi. Na osnovu izgleda krive zavisnosti količnika I_1 / I_3 od koncentracije polisorbata 80, uočava se da pri dodatku nejonskog tenzida u koncentracijama većim od 0,038 mM hidrofobnost sistema postaje konstantna i gotovo je identična rastvoru čistog tenzida. Manja hidrofobnost sistema polisorbit 80–

ksantan guma razlog je i prethodno utvrđenih viših vrednosti površinskog napona rastvora smeša u poređenju sa čistom PAM.



Slika 38. Odnos intenziteta prvog (I_1) i trećeg (I_3) emisionog pika pirena smeša ksantan gume i polisorbata 80 u funkciji koncentracije polisorbata pri konstantnoj koncentraciji ksantan gume

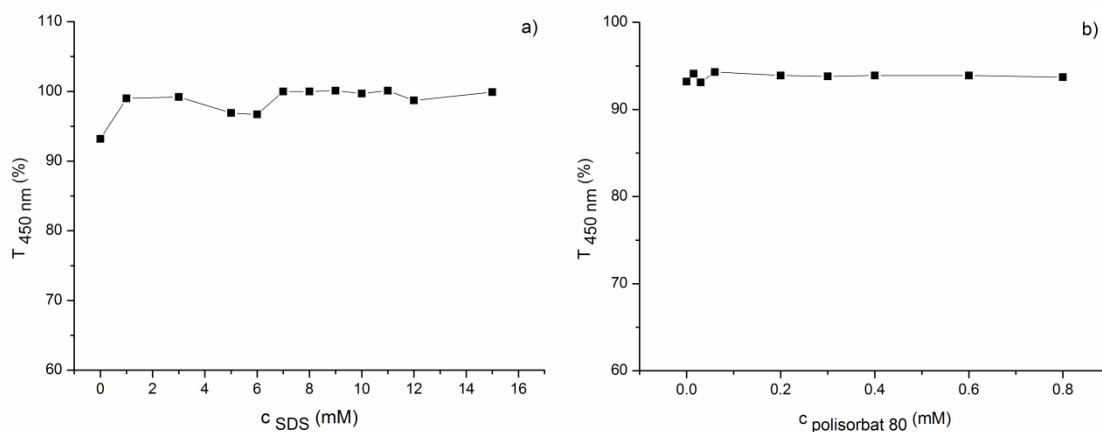
5.3.5. Spektrofotometrija

Ispitivanje fotohemijjskih promena u rastvorima polimera i tenzida omogućava bolje razumevanje međudejstava u sistemima ksantan guma–SDS i ksantan guma–polisorbata 80.

Merenje odnosa intenziteta upadne svetlosti i intenziteta svetlosti posle prolaska kroz rastvore polimera i tenzida pomaže u karakterizaciji strukturnih modifikacija koje se dešavaju u sistemu. Transmisija predstavlja deo upadne svetlosti koji prolazi kroz uzorak i dostiže detektor. Ukoliko rastvor ne apsorbuje svetlost, transmisija iznosi 100% (Dubin i sar. 1985).

Tipičan izgled transmisiona krive rastvora anjonskog i nejonskog tenzida nakon dodatka ksantan gume prikazan je na slici 39. Rastvori SDS-a odnosno polisorbata 80 u prisustvu konstantne koncentracije ksantan gume, skoro da ne apsorbuju svetlost u

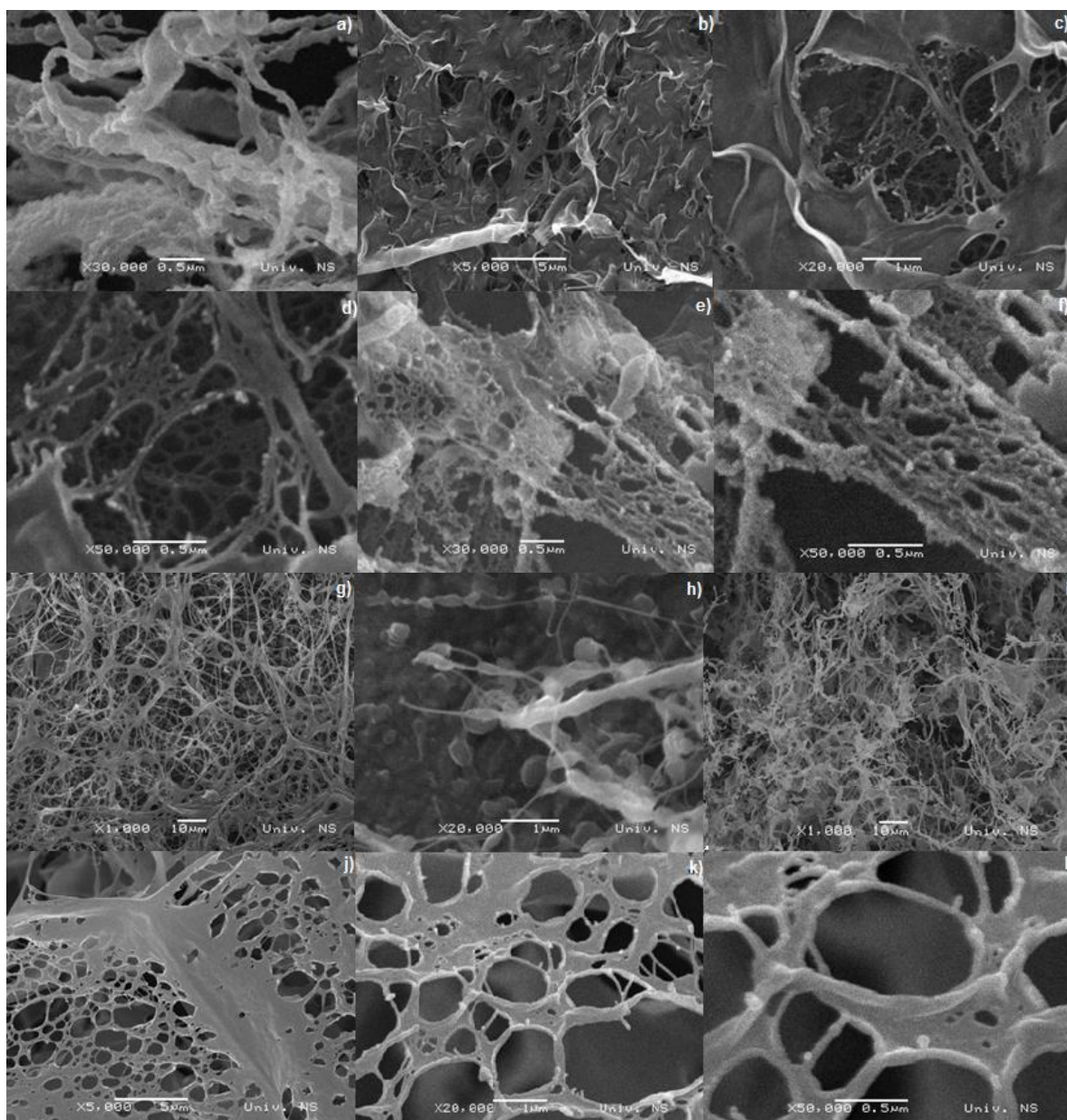
poređenju sa destilovanom vodom. Sa porastom koncentracije tenzida ne dolazi do promene procenta transmisije. Gotovo konstantne vrednosti, naročito u slučaju polisorbata 80, i odsustvo efekta zamućenja, objašnjavaju se činjenicom da SDS i polisorbit 80 u opsegu ispitivanih koncentracija grade rastvorne komplekse sa ksantan gumom.



Slika 39. Uticaj koncentracije (a) SDS-a i (b) polisorbata 80 na transmisiju vodenog rastvora ksantan gume (0,01%)

5.3.6. Mikrostruktura

Primenom skenirajuće elektronske mikroskopije određena je mikrostruktura molekula ksantan gume nakon dodatka anjonskog i nejonskog tenzida. U prisustvu SDS-a, u koncentracijama ispod i iznad CMC, evidentne su promene u mikrostrukturi. Uticaj koncentracije SDS-a na poroznost strukture primetna je na slici 40. Strukturne modifikacije indukovane prisustvom SDS-a potvrđuju postojanje međudejstva u sistemu. Dodatak polisorbata 80 u rastvor ksantan gume manifestuje se višeslojnom strukturom polimera. Rastvor ksantan gume je 100 puta razblažen kako bi se bolje uočile porozne strukture (slika 40e, f). SEM analiza je u skladu sa prethodnim metodama potvrdila prisustvo međudejstva u sistemu ksantan guma–polisorbit 80 i ksantan guma–SDS.



Slika 40. SEM mikrografije osušenih smrzavanjem (*freeze-dried*) vodenih rastvora ksantana gume (a) 0,05%; (b-d) 0,05% nakon dodatka 0,03 mM polisorbata 80, (e,f) 0,0005% nakon dodatka 0,03 mM polisorbata 80; (g,h) 0,05% nakon dodatka 6 mM SDS-a; (i-l) 0,05% nakon dodatka 12mM SDS-a

5.4. Ternarni sistemi karbomera 940, ksantan gume i površinski aktivnih materija

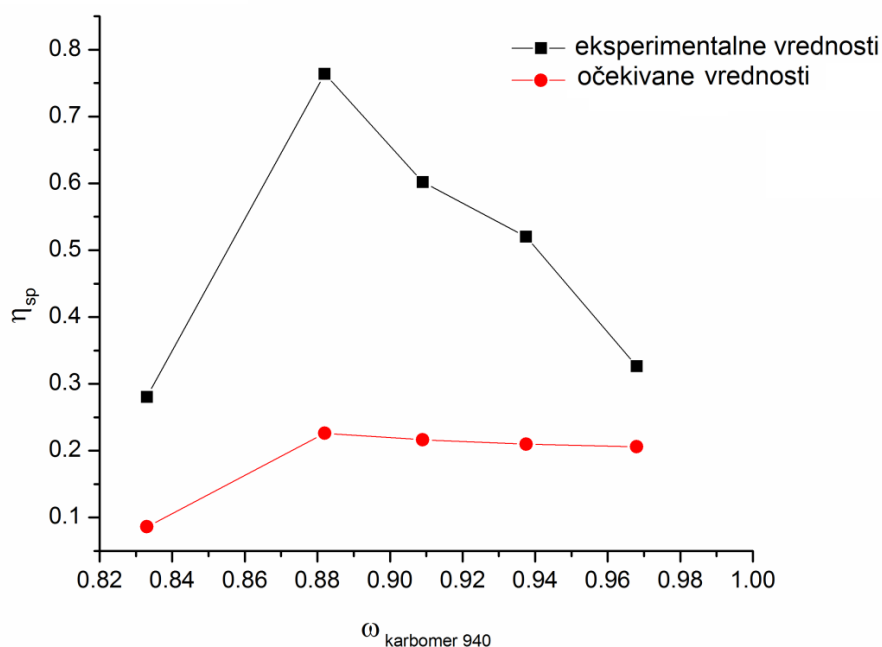
Danas, polimeri moraju da zadovolje sve veće zahteve u pogledu osobina, cene, kompatibilnosti. Mešanjem dva polimera bez dodatne sinteze na jeftin i brz način mogu se postići željene karakteristike (Morariu i sar. 2011). Takođe, usled postojanja elektrostatičkih odnosno hidrofobnih interakcija, unutar samog lanca polimera i/ili različitih fragmenata polimera, smeše obično pokazuju izmenjena svojstva u odnosu na pojedinačne komponente (Posharnowa i sar. 2001). Međudejstvom dva različita polimera najčešće se formiraju kompleksi stabilizovani vodoničnim vezama i to između polikarboksilnih kiselina kao proton donora i polimera sa proton akceptorskim grupama (npr. polietilen glikol) (Ilie i sar. 2010). Primeri postojanja interakcija u sistemima dva polimera su poliakrilna kiselina i poliakrilamid, polimetaakrilna kiselina i polietilen glikol odnosno polivinil pirolidon, i druga (Baranovsky i Shenkov 1996; Byun i sar. 1996; Krupers i sar. 1996; Moharram i sar. 1996; Usaitis i sar. 1997). S druge strane, u vodenoj sredini u prisustvu polimera, prirodnih i sintetskih, utvrđeno je da dolazi do promene viskoznog ponašanja, površinske aktivnosti i drugih svojstva amfifilnih molekula, kao što su SDS i polisorbata 80 usled formiranja kompleksa polimer-PAM.

Široka primena ksantan gume i karbomera 940, kao i prethodno utvrđeno postojanje međudejstva u ispitivanim sistemima polimer-PAM, usmerila su dalje eksperimente ka određivanju potencijalnog sinergističkog ponašanja smeša polimera i uticaja SDS-a i polisorbata 80 na fizičko-hemijska svojstva ternarnih sistema. U skladu sa tim, uticaj anjonskog i nejonskog tenzida na fizičko-hemijska svojstva vodenih rastvora ksantan gume i karbomera 940, konstantne koncentracije analiziran je primenom viskozimetrije, konduktometrije, tenziometrije, spektrofluorimetrije i spektrofotometrije.

5.4.1. Viskozitet

Viskozimetrija je najčešće korišćena tehnika za određivanje kompatibilnosti dva polimera (Morariu i sar. 2011). Prethodno je utvrđeno merenjem relativnog viskoziteta čistih vodenih rastvora ksantan gume i karbomera 940 različitih koncentracija da viskozitet gotovo linearno raste sa povećanjem koncentracije ksantan gume odnosno karbomera 940.

Iako su vrednosti specifičnog viskoziteta čistih vodenih rastvora karbomera 940 (koncentracije 0,03%), i ksantan gume (0,002%), veoma bliske, smeša dva polimera pokazuje izmenjeno viskozno ponašanje. Odstupanje viskoziteta smeše od aditivnog pravila ($\eta_{add} = \omega_1\eta_1 + \omega_2\eta_2$, gde je ω maseni udeo polimera a η specifični viskozitet) rezultat je prisustva međudejstva u sistemu (Brunchi i sar. 2010; Haiyang i sar. 2000). Pozitivna devijacija ukazuje na kompatibilnost polimera dok negativna na smanjenje dimenzija zavojnica makromolekula usled odbijanja različitih segmenata polimera (Rogošić i Mencer 1997).



Slika 41. Specifični viskozitet smeše karbomera 940 i ksantan gume u zavisnosti od masenog udela karbomera 940

Sa slike 41 se uočava da eksperimentalne vrednosti specifičnog viskoziteta smeše odstupaju od aditivnog pravila i sistem je viskoziji. Više vrednosti specifičnog viskoziteta posledica su opružanja i delimičnog odmotavanja lanaca karbomera 940 u prisustvu ksantan gume usled kompatibilnosti dva polimera. Na taj način povećava se broj dostupnih atoma i grupa na lancu polimera za stupanje u međudejstvo.

Međutim, mešljivost dva polimera ne može se tumačiti samo analizom odstupanja eksperimentalne vrednosti viskoziteta već se moraju uzeti u obzir i interakcije između polimera i rastvarača (Brunchi i sar. 2010). Poznato je da viskozitet rastvora polimera

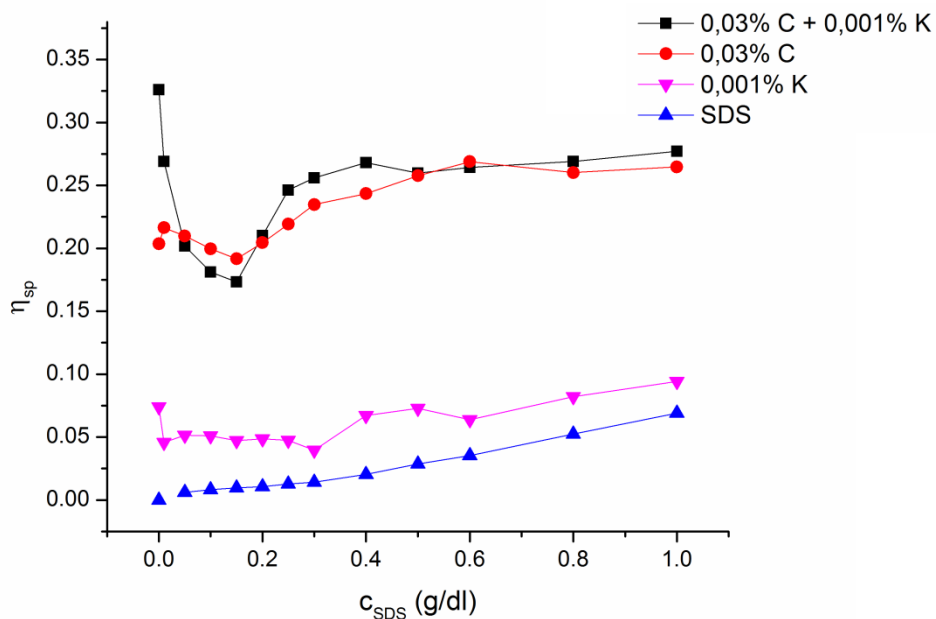
zavisi od molarne mase, fleksibilnosti i hidrofилности molekula, prisustva jonskih grupa, hidrofobnih regiona kao i inter- i intramolekulskih veza (Genest i sar. 2013). S obzirom na to da je u opsegu ispitivanih koncentracija (0,01-0,1%) disocijacija karboksilnih grupa karbomera 940 zanemarljiva (pH ~4), smeša karbomera 940 i ksantan gume odgovara tipu sistema nejonski polimer i polielektrolit. Teorijski posmatrano vodeni rastvori polimera i polielektrolita trebalo bi da se ponašaju kao smeše polimera i soli, zbog dominantnog uticaja jona na entropiju mešanja (Piculell i Lindman 1992).

Veće eksperimentalne vrednosi specifičnog viskoziteta smeše karbomera 940 i ksantan gume u odnosu na očekivane vrednosti primenom aditivnog pravila u saglasnosti su sa ponašanjem smeše poliakrilne kiseline i natrijum poli(stiren sulfonata). Utvrđeno je da smeša poliakrilne kiseline i natrijum polistiren sulfonata ima viši viskozitet u odnosu na pojedinačne vrednosti. Takođe, kao i u opsegu ispitivanih koncentracija karbomera 940 i ksantan gume nije uočeno razdvajanje faza (Piculell i Lindman 1992). Pretpostavlja se da pored uspostavljanje vodoničnih mostova između krutog lanca ksantan gume i karbomera 940, dolazi i do hidrofobnih interakcija koje su odgovorne za izmenjeno viskozno ponašanje (Jones i sar. 1987).

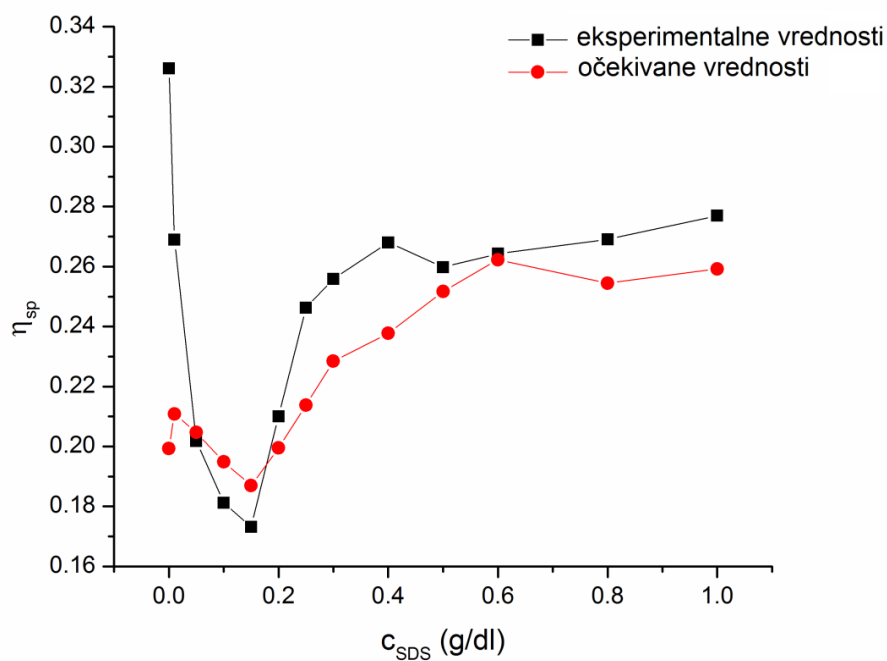
Viskozne karakteristike ternarnih sistema ispitane su merenjem vremena isticanja vodenih rastvora karbomera 940 i ksantan gume u funkciji koncentracije tenzida kapilarnim viskozimetrom. Uočeno je da dodatkom SDS-a (slika 42, 43) odnosno polisorbata 80 (slika 44) u vodeni rastvor smeše polimera konstantnih koncentracija (0,03% karbomer 940 i 0,001% ksantan guma), specifični viskozitet najpre opada, dostiže minimum vrednosti a zatim daljim dodatkom tenzida ponovo raste.

Na osnovu izgleda krivih prikazanih na slici 42 očigledan je uticaj ksantan gume na efekat interakcije u ternarnom sistemu. U prisustvu ksantan gume minimum specifičnog viskoziteta smeše je izraženiji, a povećanjem koncentracije SDS-a vrednosti viskoziteta prate krivu karbomera 940.

Odstupanje eksperimentalnih od izračunatih vrednosti specifičnog viskoziteta primenom aditivnog pravila potvrđuje prisustvo međudejstva u sistemu karbomer 940–ksantan guma–SDS (slika 43).



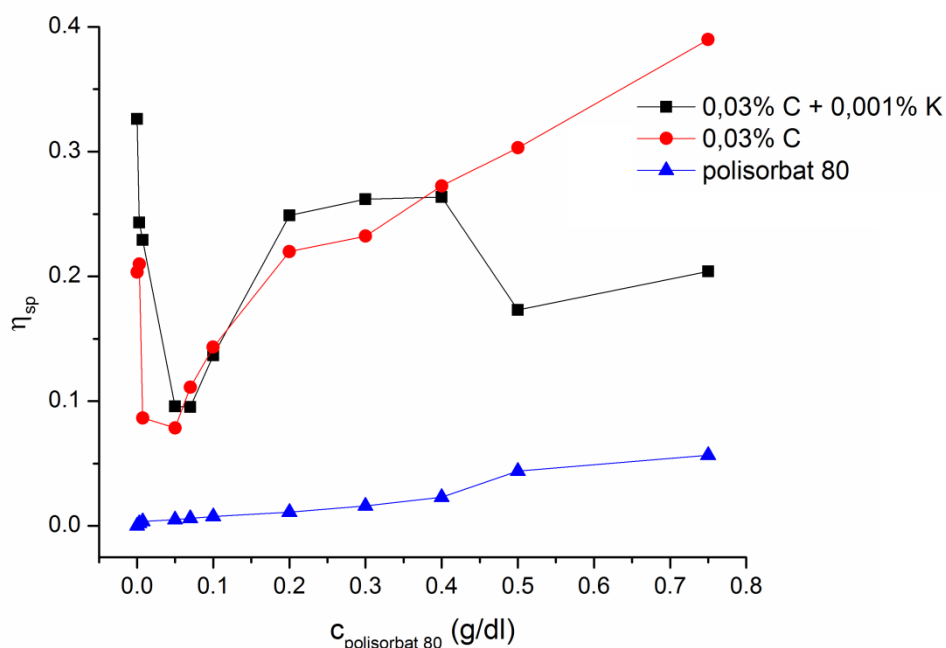
Slika 42. Uticaj koncentracije SDS-a na specifični viskozitet vodenih rastvora karbomera 940 (C) i ksantan gume (K)



Slika 43. Odstupanje specifičnog viskoziteta vodenih rastvora karbomera 940, ksantan gume i SDS-a od aditivnog pravila

Minimum specifičnog viskoziteta ternarnog sistema više je izražen, jer u koncentracijama SDS-a manjim od 0,2 g/dl ($CMC \approx 0,23$ g/dl) dolazi do vezivanja PAM za hidrofobne regione polimera. Povećanjem sadržaja SDS-a, stvara se sve više mešovitih asocijata u sistemu i rezultat izmenjene konformacije makromolekula su veće vrednosti specifičnog viskoziteta smeše u odnosu na očekivane.

Poređenjem izgleda krivih zavisnosti specifičnog viskoziteta binarnih i ternarnih sistema od koncentracije nejonskog tenzida, uočava se da prisustvo polisorbata 80 u opsegu koncentracija 0,05-0,4 g/dl rezultira bliskim vrednostima η_{sp} kao u slučaju karbomer 940–polisorbat 80 (slika 44). Ovaj fenomen objašnjava se činjenicom da efekat koncentracije karbomera 940 na viskozitet preovlađuje. Slična pojava uočava se i u sistemu karbomer 940–ksantan guma–SDS (slika 42). U prisutvu SDS-a u koncentracijama iznad CMC (oko 0,2 g/dl) vrednosti relativnog viskoziteta vodenih rastvora karbomera 940 sa i bez dodatka ksantan gume veoma su bliske usled prisustva micelarnih struktura.

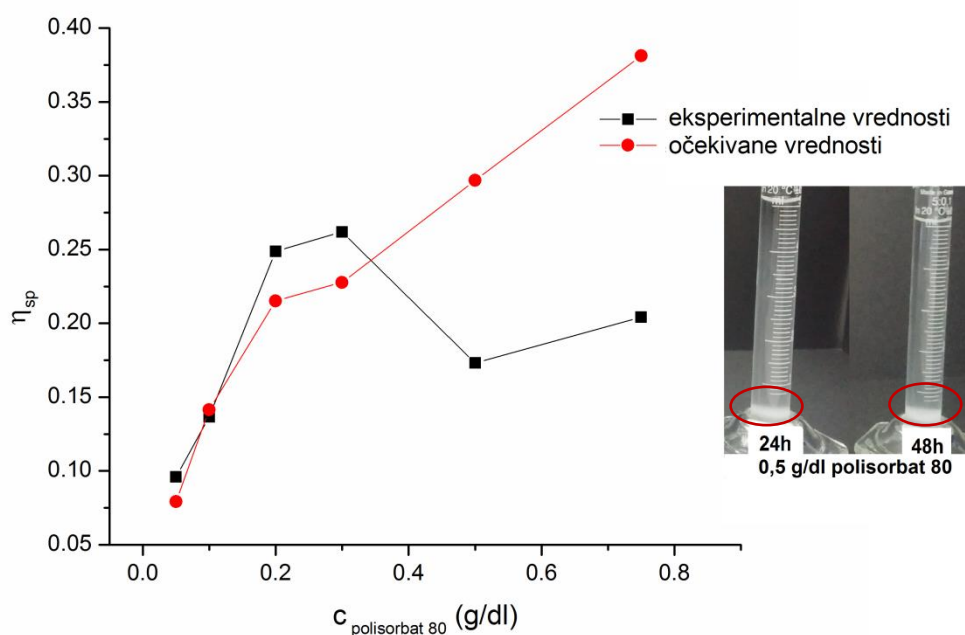


Slika 44. Uticaj koncentracije polisorbata 80 na specifični viskozitet vodenih rastvora karbomera 940 (C) i ksantan gume (K)

Međutim, razlike u viskoznom ponašanju binarnih i ternarnih smeša sa polisorbatom 80 vidljive su u oblasti niskih ($< 0,1$ g/dl) i visokih ($> 0,4$ g/dl) koncentracija nejonske PAM. Surfaktantom indukovano sklupčavanje lanaca karbomera 940 favorizuje

prisustvo ksantan gume u sistemu. Dodatkom polisorbata 80 u koncentracijama iznad 0,4 g/dl, pojačavaju se interakcije i rezultat su niže vrednosti specifičnog viskoziteta ternarne smeše u odnosu na odgovarajući binarni sistem sa karbomerom 940.

Uticaj ksantan gume na efekat interakcija u ternarnom sistemu potvrđuje i različit izgled krivih zavisnosti na slici 45. Niže vrednosti specifičnog viskoziteta ternarnog sistema u odnosu na očekivane, u prisustvu polisorbata 80 u koncentracijama iznad 0,3 g/dl, rezultat su stvaranja koacervata.



Slika 45. Odstupanje specifičnog viskoziteta vodenih rastvora karbomera 940, ksantan gume i polisorbata 80 od aditivnog pravila

Prethodno je utvrđeno ispitivanjem binarnih sistema sa karbomerom 940, da povećanje koncentracije nejonskog tenzida uzorkuju progresivni pada transmisije vodenih rastvora karbomera 940 i polisorbata 80. Stoga, prisustvo još jednog polimera, ksantan gume u sistemu, favorizuje interakcije i stvaranje stabilnih agregata. Kao rezultat snažnog međudejstva formiraju se koacervati i povećava se nestabilnost ternarnog sistema. Optimizovanjem jačine međudejstva u sistemu karbomera 940 i ksantan gume korišćenjem odgovarajuće koncentracije polisorbata 80 formirani kompleksi mogu naći svoju primenu u proizvodnji čvrstih lekovih oblika.

Dodatak nejonskog tenzida (etoksilovani nonil fenol, NOEO₁₀) u sistem karbomera 980 i polietilen glikola 400 i 2000 izaziva promene viskoziteta slične onima u sistemu linearne ili umrežene poliakrilne kiseline (Antipina i sar. 1972; Bekturov i sar. 2000; Ilie i sar. 2010). Kao i u slučaju polisorbata 80, dodatak NOEO₁₀ u binarni sistem najpre izaziva pad vrednosti relativnog viskoziteta, dostiže minimum i zatim daljim dodatkom nastavlja da raste (Ilie i sar. 2010). Pretpostavlja se da je takvo ponašanje smeše rezultat 3D strukture karbomera 980 i uklapanja molekula polietilen glikola u njegovu mrežu (Ilie i sar. 2009). Dodatkom tenzida, molekuli polietilen glikola bivaju zamenjeni molekulima NOEO₁₀ u strukturi karbomera 980 pa se interpolimerni kompleks ponaša gotovo na identičan način kao linearna odnosno umrežena poliakrilna kiselina (Anghel i sar. 1994; Anghel i sar. 1999; Ilie i sar 2009).

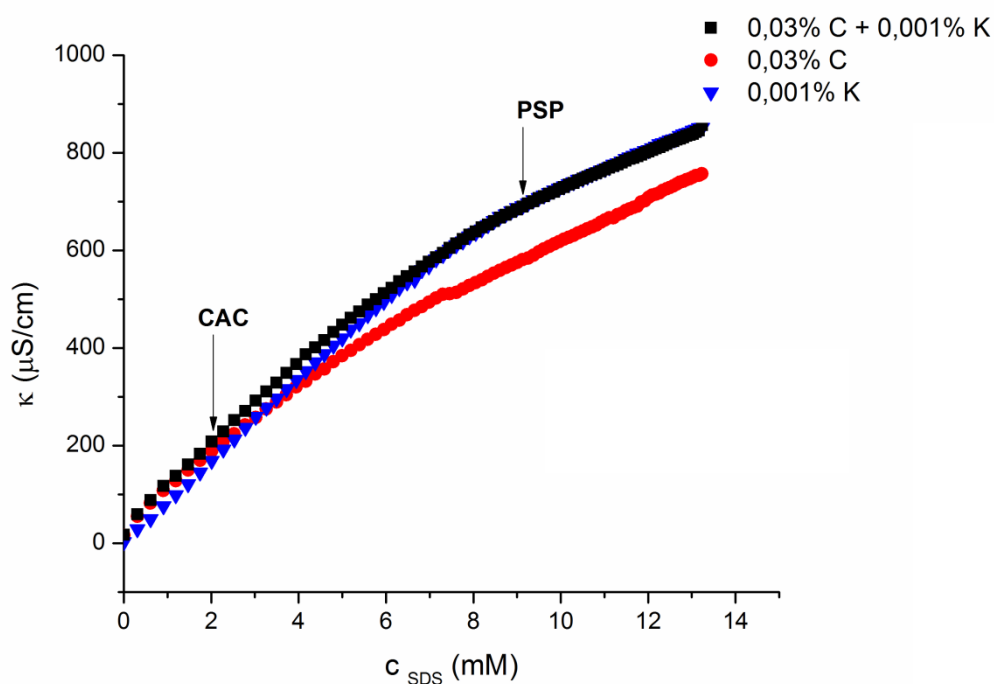
Slična pojava verovatno je prisutna i u sistemima karbomera 940 i ksantan gume sa polisorbatom 80 odnosno SDS-om. Na osnovu izgleda krivih specifičnog viskoziteta i prethodno utvrđene kompatibilnosti ovih makromolekula pretpostavlja se da slično polietilen glikolu, lanci ksantan gume se uklapaju u mrežu karbomera 940 i zbog toga vezivanje molekula SDS-a odnosno polisorbata 80 za interpolimerni kompleks rezultira bliskim vrednostima specifičnog viskoziteta, kao i u slučaju samog karbomera 940. Pretpostavlja se da, za razliku od SDS-a, polisorbat 80 u visokim koncentracijama (iznad 0,3 g/dl) indukuje intenzivnije sklupčavanje interpolimernih kompleksa. Rezultat snažnog međudejstva u sistemu je pad vrednosti specifičnog viskoziteta.

5.4.2. Specifična provodljivost

U cilju boljeg razumevanja fizičko-hemijskih svojstava ternarnog sistema u radu je ispitan uticaj anjonskog tenzida na specifičnu provodljivost vodenog rastvora ksantana i karbomera 940, konstantne koncentracije (slika 46). Dodatkom SDS-a specifična provodljivost ternarnog sistema linerano raste, slično binarnim rastvorima polimera i tenzida (Goddard i Ananthapadmanabhan 1993; Sovilj i Petrović 2005). Sa daljim porastom koncentracije tenzida u sistemu, specifična provodljivost nastavlja da raste ali sa manjim nagibom prave. Koncentracija SDS-a, pri kojoj dolazi do promene nagiba prave zavisnosti specifične provodljivosti od koncentracije, označava početak interakcije SDS-a sa lancima ksantan gume i karbomera 940 (CAC \approx 2,04 mM). Nakon saturacije lanaca

polimera tenzidom, ponovo se uspostavlja linearan porast specifične provodljivosti sa daljim dodatkom SDS-a.

Poređenjem vrednosti specifične provodljivosti ternarnog sistema sa vodenim rastvorima karbomera 940 i ksantan gume zapaža se da u oblasti niskih koncentracija SDS-a, nagib prave zavisnosti specifične provodljivosti od koncentracije PAM odgovara nagibu prave vodenih rastvora karbomera 940 (slika 46). Takođe, kritična agregaciona koncentracija SDS-a u ternarnom sistemu bliska je prethodno utvrđenim CAC vrednostima za binarni sistem karbomer 940–SDS (2,10 mM). Ova pojava u skladu je sa publikacijama o favorizovanim interakcijama u sistemima neutralni polimer–naelektrisana PAM (Goddard i sar. 1975; Goddard i Ananthapadmanabhan 1993; Goddard 2002; Goddard i Hotchkiss 2007). Oblast nelinearne zavisnosti odgovara području međudejstva u ternarnom sistemu (Minatti i Zanette 1996).



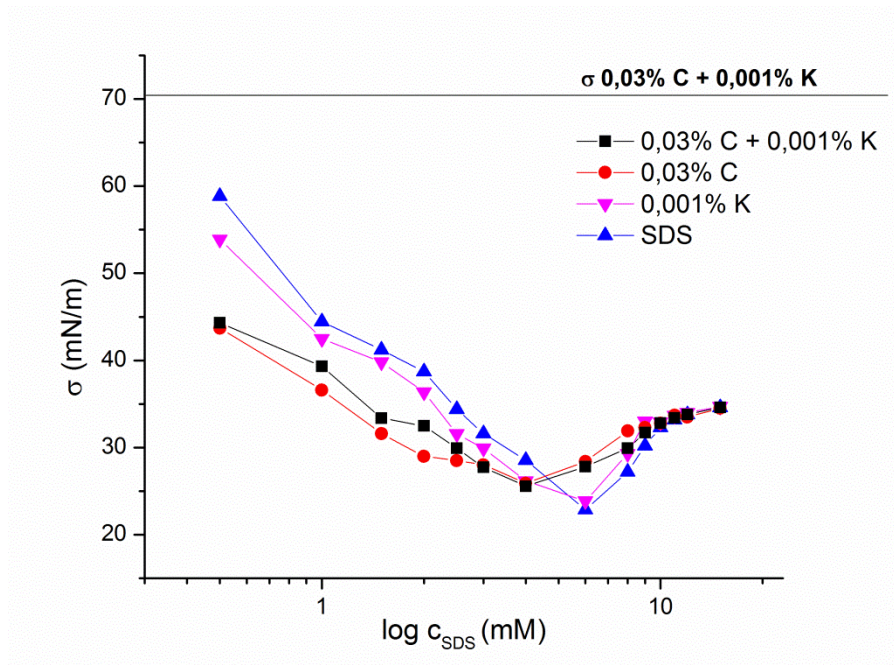
Slika 46. Uticaj ksantan gume (K) i karbomera 940 (C) na specifičnu provodljivost vodenog rastvora SDS-a

U području interakcije vrednosti specifične provodljivosti nešto su više u odnosu na binarne smeše karbomera 940 i ksantan gume sa istim sadržajem SDS-a. Izmerene više vrednosti specifične provodljivosti ternarnih sistema mogu se objasniti većom pokretljivošću novostvorenih kompleksa. Međutim, specifična provodljivost vodenih

rastvora ksantan gume i karbomera 940 pri koncentraciji SDS-a iznad 8,33 mM odgovara vrednostima vodenog rastvora SDS-a i ksantan gume iste koncentracije. Pretpostavlja se da dodatkom anjonskog tenzida u koncentraciji iznad CMC ($\approx 8,2$ mM), usled prisustva micelarnih struktura lanci karbomera 940 gube pokretljivost i u sistemu dominiraju međudejstva ksantan gume i SDS-a. Nakon saturacije lanaca ksantan gume surfaktantom (oko 9,16 mM), ponovo se uspostavlja linearna zavisnost specifične provodljivosti od koncentracije SDS-a. Saturaciona koncentracija SDS-a u ternarnom sistemu u saglasnosti je sa prethodno određenom PSP vrednošću za binarni sistem ksantan guma–SDS. Konduktometrijskom titracijom potvrđeno je postojanje interakcija u ternarnom sistemu SDS–karbomer 940–ksantan guma, ali su one primetne samo u oblasti nižih koncentracija anjonske PAM.

5.4.3. Površinski napon

Izoterma površinskog napona SDS-a u vodenom rastvoru smeše polimera, karbomer 940–ksantan guma, konstantne koncentracije prikazana je na slici 47.



Slika 47. Zavisnost površinskog napona od koncentracije SDS-a u rastvoru karbomera 940 (C) i ksantan gume (K)

Poređenjem površinskog napona rastvora SDS-a u prisustvu karbomera 940 i ksantan gume sa prethodno utvrđenim vrednostima u odgovarajućim binarnim sistemima ustanovljeno je da dodatkom SDS-a u koncentracijama do 4 mM površinski napon vodenih rastvora opada na sličan način. Na osnovu izgleda krive zavisnosti površinskog napona od koncentracije tenzida može se uočiti da u ternarnom sistemu prisustvo ksantan gume favorizuje interakcije molekula SDS-a sa lancima karbomera 940. Daljim dodatkom tenzida, nakon dostizanja CAC (1,5 mM), površinski napon ternarnog sistema opada slično rastvoru ksantan gume i SDS-a iste koncentracije. Bliske vrednosti površinskog napona smeša pri dodatku tenzida u koncentraciji od 4 mM potvrđuju postojanje međudejstva u ternarnom sistemu. Međutim za razliku od čistog rastvora anjonskog tenzida i binarnog sistema sa ksantan gumom, prisustvo karbomera 940 (u koncentraciji 0,03%) uzrokuje raniju saturaciju površine tenzidom usled adsorpcije kompleksa makromolekula na granici faza. Sa slike 47 se vidi da kriva ternarnog sistema podseća na krivu smeše karbomer 940–SDS. To je verovatno zbog veće koncentracije karbomera 940 u odnosu na ksantan gumu.

Vezivanje SDS-a za lance polimera u ternarnom sistemu traje sve do tačke zasićenja. Nakon PSP (9,61 mM), daljim porastom koncentracije SDS-a površinski napon odgovara vrednostima rastvora čiste PAM i ukazuje na formiranje čistih micela SDS-a u sistemu. Primenom analize varijanse poređene su srednje vrednosti površinskog napona vodenih rastvora SDS-a pre i nakon dodatka polimera. Utvrđeno je da se srednje vrednosti površinskog napona ternarne smeše statistički značajno ne razlikuju od vrednosti smeša karbomera 940 i SDS-a pri koncentraciji tenzida od 1,5 ($p=0,06$) i 4 mM ($p=0,077$). Dodatno, statistički značajne razlike između binarnih i ternarnih smeša sa ksantan gumom utvrđene su za sve analizirane koncentracije tenzida (0,5-6 mM), osim za 4 mM ($p=0,507$). Vrednost kritične agregacione koncentracije (1,5 mM i 4 mM) i prisustvo međudejstva u sistemu potvrđeno je primenom analize varijanse. Poređenjem eksperimentalno određenih vrednosti CAC i PSP u ispitivanom binarnom i ternarnom sistemu može se zaključiti da prisustvo još jednog polimera u sistemu favorizuje interakcije anjonske PAM i polimera (tabela 6).

Izmenjeno ponašanje anjonske PAM u prisustvu smeše polimera uočeno je i u ternarnim sistemima SDS-a sa hidroksipropil metil celulozom (HPMC) i natrijum karboksi metil celulozom (NaCMC). Utvrđeno je da su vrednosti površinskog napona rastvora HPMC i NaCMC nakon dodatka SDS-a u koncentracijama manjim od CAC, bliske

vrednostima binarnih smeša HPMC–SDS (Katona i sar. 2010). Ovaj fenomen je u saglasnosti sa rezultatima ispitivanog ternanog sistema. Srednje vrednosti površinskog napona smeše SDS–karbomer 940–ksantan guma i binarne smeše SDS–karbomer 940, za koncentracije tenzida manje od CAC (1,55 mM) nisu se statistički značajno razlikovale.

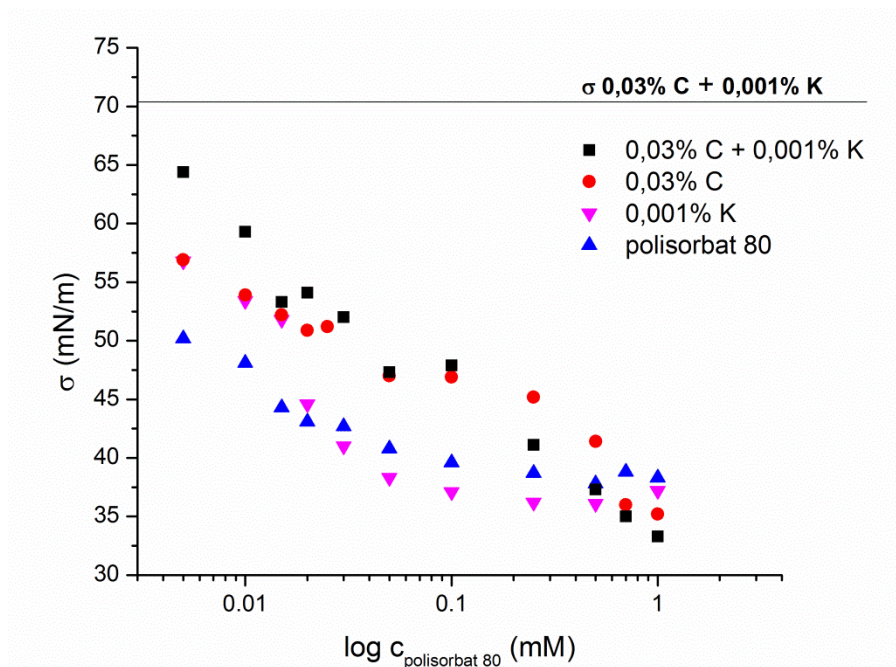
Tabela 6. Tenziometrijski određene CAC i PSP vrednosti SDS-a i polisorbata 80 u binarnom i ternarnom sistemu

karbomer 940 (%)	ksantan guma (%)	CAC (mM)		PSP (mM)	
		SDS	polisorbat 80	SDS	polisorbat 80
0,03	-	1,99	-	10,06	0,61
0,03	0,001	1,55	-	9,61	0,45
	0,001	1,85		9,15	0,28

Kriva zavisnosti površinskog napona od koncentracije polisorbata 80 prikazana je na slici 48. Slično binarnim sistemima ksantan guma–polisorbat 80 i karbomer 940–polisorbat 80, dodatak smeše polimera karbomera 940 i ksantan gume konstantne koncentracije povećava površinski napon vodenih rastvora. Međutim fenomen porasta površinskog napona izraženiji je u ternarnom sistemu. To je uticaj karbomera 940 koji je prisutan u većoj koncentraciji budući da ksantan guma (u koncentraciji 0,001%) snižava površinski napon nakon pojave interakcija. Pretpostavlja se da stvoreni kompleksi polisorbata 80 sa karbomerom 940 i ksantan gumom uzrokuju drugačiji izgled krive zavisnosti površinskog napona ternarnog sistema od odgovarajućih binarnih smeša sa istom koncentracijom polisorbata 80. Intenzivnije „uvlačenje“ molekula polisorbata 80 sa granice faza u unutrašnjost sistema svedoči da su međudejstva polisorbata 80 i polimernog kompleksa snažnija u odnosu na pojedinačne polimere.

Na osnovu izgleda krive uočava se da sa dodatkom polisorbata 80 površinski napon ternarnog sistema opada, dostiže vrednosti površinskog napona smeše karbomera 940 i polisorbata 80, da bi daljim dodatkom tenzida, vrednosti površinskog napona bile niže u odnosu na rastvor čiste PAM iste koncentracije. Blagi pad površinskog napona ka nižim vrednostima rezultat je povećanja broja slobodnih molekula polisorbata 80 na granici faza voda–vazduh, usled zasićenja lanaca ksantana i karbomera ovim nejonskim tenzidom.

Tačka zasićena polimera polisorbatom 80 u ternarnom sistemu iznosi 0,45 mM. Nakon zasićenja polimera, daljim dodatkom tenzida, postepeno dolazi do adsorpcije slobodnih monomera polisorbata 80.



Slika 48. Zavisnost površinskog napona od koncentracije polisorbata 80 u rastvoru karbomera 940 (C) i ksantan gume (K)

Postojanje regiona sa konstantnim vrednostima površinskog napona ukazuje da pri određenim koncentracijama polisorbata 80, sav dodat tenzid se vezuje za stvoreni kompleks PAM–polimer. U stvorenim kompleksima usled prisustva još jednog polimera molekuli tenzida previše su međusobno udaljeni jedni od drugih da bi stvorili micelle.

Uticao je na izgled izoternske krive površinskog napona polisorbata 80 u skladu sa rezultatima ispitivanja površinske aktivnosti nejonskog tenzida (NPEO₁₀) u prisutstvu poliakrilne kiseline i polietilen glikola. Slično sistemu polisorbata 80–karbomer 940–ksantan guma, smeša polimera utiče na formiranje platoa vrednosti površinskog napona usled stvaranja agregata PAM–polimer. Takođe, kriva zavisnosti površinskog napona od koncentracije nejonskog tenzida ternarnog (NPEO₁₀–karbomer 980–PEG) sistema odgovara izgledu krive odgovarajućeg binarnog sistema (NPEO₁₀–karbomer 980) (Ilie i sar. 2010). Izgled krive zavisnosti sistema polisorbata 80–karbomer

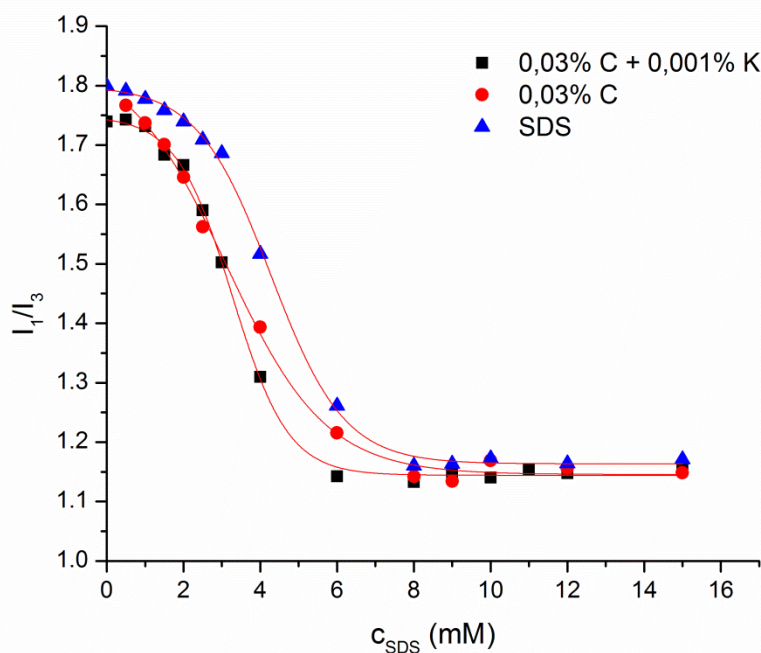
940–ksantan guma upućuje da mehanizmi interakcije odgovaraju tipu međudejstva u sistemu karbomer 940–polisorbat 80.

5.4.4. Spektrofluorimetrija

Analiza prirode interakcija i formiranja agregata u ternarnom sistemu veoma je komplikovana. Zahvaljujući visokoj osetljivosti emisionih spektara pirena prema promenama polarnosti mikrosredine, spektrofluorimetrijska tehnika predstavlja metodu izbora za bolje razumevanje svojstava stvorenih kompleksa u ispitivanim sistemima (Bārana i sar. 2014). Imajući u vidu da se piren kao hidrofobni molekul, solubiliše u micelama odnosno hidrofobnim agregatima koji se formiraju u vodenim rastvorima polimera i tenzida (Turro i Kuo 1986; Winnik 1993; Winnik i Regismond 1996), agregacioni proces u ternarnom sistemu takođe može biti detektovan.

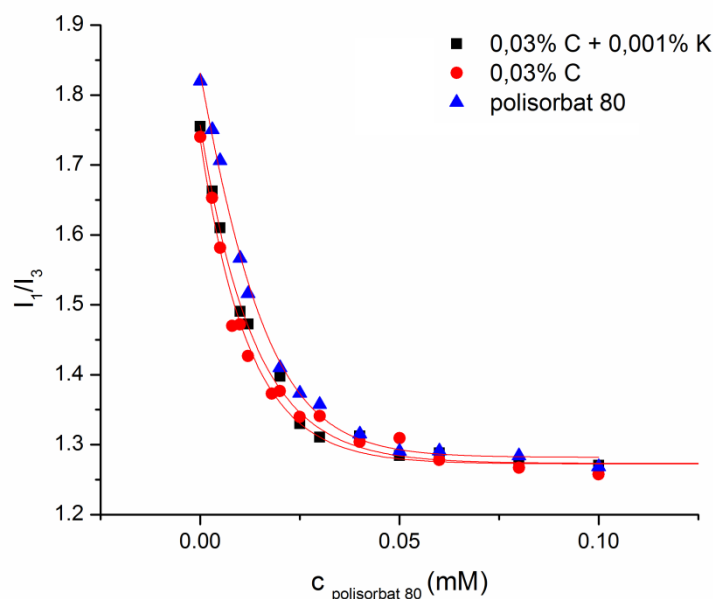
Količnik intenziteta prvog (I_1) i trećeg (I_3) emisionog spektra predstavlja indeks polarnosti. U prisustvu polimera mikrosredina oko pirena je nepolarnija i vrednosti količnika I_1/I_3 su niže u odnosu na vodeni rastvor čistog tenzida. Krive zavisnosti indeksa polarnosti od koncentracije SDS-a odnosno polisorbata 80 u vodenim rastvorima karbomera 940 i ksantan gume predstavljene su na slici 49 i 50.

U oblasti niskih koncentracija SDS-a, količnik I_1/I_3 vodenog rastvora karbomera 940 i SDS-a pre i nakon dodatka ksantan gume gotovo se ne razlikuje (slika 49). Međutim povećanjem koncentracije SDS-a iznad 3 mM mikrosredina oko pirena u prisustvu ksantan gume postaje nepolarnija. Hidrofobniji agregati se formiraju i količnik I_1/I_3 ternarne smeše je manji od rastvora karbomera 940 sa istim sadržajem SDS-a. U poređenju sa binarnim sistemom i vodenim rastvorom čiste PAM konstantna vrednost indeksa polarnosti ($\approx 1,14$) postiže se pri nižoj koncentraciji SDS-a u prisustvu ksantan gume (6 mM). Ksantan guma ne samo da favorizuje asocijaciju hidrofobnih regiona već utiče na stvaranje kompaktnih micela nepropustljivih za vodu pri koncentracijama SDS-a manjim od CMC.



Slika 49. Odnos intenziteta prvog (I_1) i trećeg (I_3) emisionog pika pirena smeša ksantan gume (K) i karbomera 940 (C) u funkciji koncentracije SDS-a pri konstantnoj koncentraciji ksantan gume i/ili karbomera 940

Uticaj nejonskog tenzida na promene polarnosti mikrosredine oko pirena u vodenom rastvoru karbomera 940 i ksantan gume konstantne koncentracije prikazan je na slici 50. Poređenjem indeksa polarnosti vodenih rastvora pre i posle dodatka ksantan gume nisu uočene značajne promene vrednosti količnika intenziteta emisionih traka pirena. Međutim prisustvo ksantan gume čini da količnik emisionih traka pirena (I_1 / I_3) vodenog rastvora ternarnog sistema dostiže konstantu vrednost pri nižim koncentracijama polisorbata 80 u odnosu na binarni sistem karbomer 940–polisorbat 80. Pretpostavlja se da su, uvođenjem polioksietilenskog tenzida u većim koncentracijama, interakcije sa smešom polimera (karbomera 940 i ksantan gume) snažnije i lakše se stvaraju kompaktni agregati nepropustljivi za vodu.



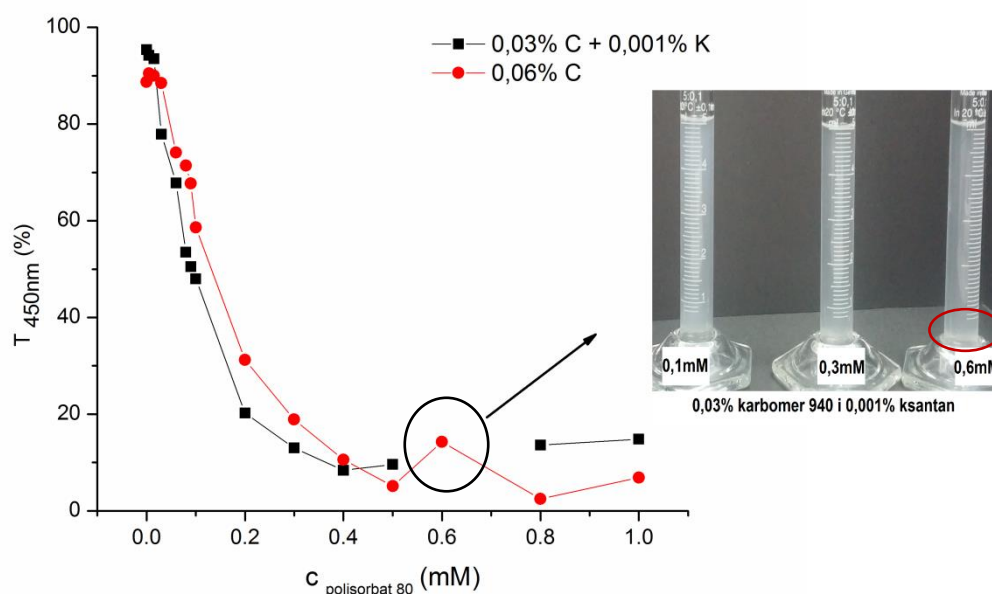
Slika 50. Odnos intenziteta prvog (I_1) i trećeg (I_3) emisionog pika pirena smeša ksantan gume (K) i karbomera 940 (C) u funkciji koncentracije polisorbata 80 pri konstantnoj koncentraciji ksantan gume i/ili karbomera 940

5.4.5. Spektrofotometrija

Merenjem optičke provodljivosti ternarne smeše dva polimera i tenzida mogu se dobiti podaci o homogenosti sistema i postojanju kompleksa (Rogošić i Mencer 1997). Prilikom pripreme ternarnih sistema sa anjonskim tenzidom, zamućenost rastvora nije primećena. Transmisija rastvora u funkciji koncentracije SDS-a u sistemu neznatno se menjala sa porastom koncentracije surfaktanta što potvrđuje homogenost ispitivane ternarne smeše. Takođe, u opsegu ispitivanih koncentracija SDS-a (0-15 mM), dobijene vrednosti procenta transmisije (90-96%) u saglasnosti su sa prethodno utvrđenom transparentnošću binarnih sistema karbomer 940–SDS i ksantan guma–SDS.

Nasuprot tome, smeše karbomera 940, ksantan gume i polisorbata 80 pokazuju ekspancijalan pad transmisije sa porastom koncentracije nejonskog tenzida (slika 51). U oblasti veoma niskih koncentracija smeša je bistra sa gotovo konstantnom vrednošću transmisije. Polisorbat 80 u koncentraciji iznad 0,05 mM uslovljava progresivan pad transmisije i rastvori postaju vidljivo zamućeni. Ovakvo ponašanje rezultat je snažnog

vezivanja nejonskog surfaktanta za lanac karbomera 940 i u saglasnosti je sa transmissionim testom binarnog sistema karbomer 940–polisorbata 80. Poređenjem krive transmisije vodenih rastvora karbomera 940 sa i bez dodate ksantan gume, uočava se da transmisiona kriva ima sličan trend (slika 51).



Slika 51. Uticaj koncentracije polisorbata 80 na transmisiju vodenih rastvora karbomera 940 (C) i ksantan gume (K) konstantne koncentracije

Sa povećanjem koncentracije polisorbata 80 prisustvo još jednog polimera, ksantan gume, povećava zamućenost rastvora. Ispitivan ternarni rastvor karbomer 940–ksantan guma–polisorbata 80 poseduje niže vrednosti transmisije od odgovarajućeg binarnog sistema karbomer 940–polisorbata 80 sa većim udelom karbomera 940. Blagi porast transmisije dodatkom polisorbata 80 u koncentracijama iznad 0,4 mM, rezultat je prisutnih koacervata ili agregata u ternarnom sistemu. Daljim povećanjem koncentracije polisorbata 80, transmisija se ne smanjuje i ovakvo optičko ponašanje ternarnog sistema verovatno je rezultat saturacije polimera. Ovi rezultati su u saglasnosti sa tenziometrijski određenom PSP vrednošću (0,45 mM). Turbitimetrijska merenja su potvrdila da prisustvo ksantan gume, u koncentraciji od samo 0,001%, favorizuje interakcije karbomera 940 i polisorbata 80. Pretpostavlja se da u prisustvu polielektrolita, sa povećanjem koncentracije polisorbata 80 stepen udruživanja se povećavava. Formiraju se stabilni kompleksi karbomer 940–

polisorbat 80 kao i trojni kompleksi karbomer 940–ksantan guma–polisorbat 80, posredstvom hidrofobnih veza i vodoničnih mostova, koji vode separaciji faza.

Rezultati su u saglasnosti sa literaturnim podacima o optičkim promjenama rastvora karbomera 934 i 980 nakon dodatka nejonskog surfaktanta ili nejonskih triblok kopolimera poloksamera (Barreiro-Iglesias i sar. 2003; Ilie i sar. 2010).

5.5. Matematičko modelovanje fizičko-hemijskih svojstava binarnih sistema

Analiza, obrada i tumačenje velike količine eksperimentalnih rezultata sve više se zasniva na savremenom hemometrijskom pristupu koji predstavlja kombinaciju različitih matematičkih i statističkih metoda u cilju dobijanja maksimalnog broja relevantnih podataka o ispitivanom sistemu. Interdisciplinirani pristup omogućava pronalaženje skrivenih trendova i osobina skupova podataka i značajno proširuje mogućnosti primene rezultata eksperimentalnih analiza kroz optimizaciju samog eksperimentalnog postupka do predviđanja određenih svojstava ispitivanih sistema (Brereton 2003; El-Gindy i Hadad 2012). Pored povezivanja hemijske strukture sa osobinama molekula pomoću odgovarajućih matematičkih modela kao što su *QSAR*, *QSAP* i *QSRR*, značajne hemometrijske domete omogućavaju i multivarijacione tehnike analize (Persson i sar. 1999; Romanić 2015).

Multivarijaciona analiza obuhvata tehnike zavisnosti i međuzavisnosti u zavisnosti od toga da li se posmatra uticaj nezavisnih promenljivih na jednu zavisnu ili se sve varijable prisutne u sistemu posmatraju kao nezavisne. Najčešće je neophodno primeniti kombinaciju više tehnika. U hemometrijskoj analizi eksperimentalnih rezultata najčešće se primenjuju tehnike korelacije i klasifikacije čiji je osnovni cilj utvrđivanje odnosa između dve ili više promenljivih, vrste i jačine veza, kao i njihovo grupisanje na osnovu sličnosti u varijacijama određenih osobina odnosno varijabli (Kovačević 2012, 2015; Romanić 2015). Regresione metode analize kao što su linearna regresija, višestruka linearna regresija (eng. *Multiple Linear Regression*, MLR) i metodologija odzivnih površina (eng. *Response Surface Metodology*, RSM) omogućavaju definisanje linearnih odnosno polinomskih matematičkih modela, koje karakteriše najveći stepen slaganja eksperimentalnih podataka i zavisnih promenljivih (Romanić 2015). Primenom klasifikacionih metoda analize, kao što su klaster analiza i analiza glavnih komponenta, postiže se razdvajanje tj. grupisanje varijabli odnosno uzoraka na osnovu varijacija u pogledu određenih osobina, i shodno tome u slučaju velikog broja, postiže smanjenje varijabli (Kaufman i Rousseeuw 2009).

Postojanje međudejstva u sistemu i uticaj prirode tenzida, SDS-a i polisorbata 80 na stvaranje kompleksa sa karbomerom 940 (poglavlje 5.2) i ksantan gumom (poglavlje 5.3) ispitan je kombinacijom različitih metoda kao što su viskozimetrija, konduktometrija, tenziometrija, spektrofluorimetrija i spektroskopija.

U cilju utvrđivanja skrivenih korelacija u vodenim rastvorima PAM–makromolekul, klasifikacije analiziranih rastvora u pogledu ispitivanih osobina i optimizacije fizičko-hemijskih svojstava pomenutih sistema, ekperimentalni rezultati obrađeni su primenom savremenih hemometrijskih tehnika. Klasifikacionom klaster analizom uzorci su grupisani dok su primenom metodologije odzivnih površina i višestruke linearne regresije definisani modeli koji omogućavaju predviđanje određenih fizičko-hemijskih svojstava u zavisnosti od koncentracije tenzida i polimera u sistemu. Imajući u vidu različit opseg primenjenih koncentracija nejonskog i anjonskog tenzida, a u skladu sa određenim CMC vrednostima (0,013 mM prema 8,2 mM), rezultati hemometrijske analize fizičko-hemijskih svojstava polisorbata 80 odnosno SDS-a prikazani su u funkciji prisutnog polimera, karbomera 940 ili ksantan gume.

5.5.1. Hemometrijska analiza binarnih sistema polisorbit 80–polimer

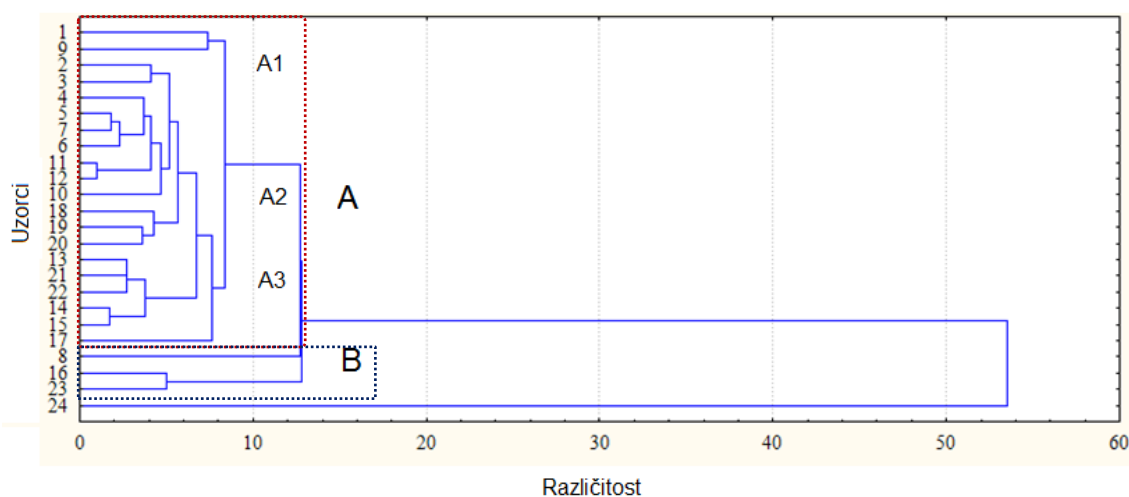
5.5.1.1. Klaster analiza

U ovom poglavlju su prikazani rezultati hijerarhijske klaster analize koja je izvedena sa ciljem grupisanja uzoraka vodenih rastvora polisorbata 80 u funkciji prisutnog polimera na osnovu vrednosti odabranih fizičko-hemijskih parametara.

Koncentracija polisorbata 80 u klasifikovanim uzorcima kretala se u opsegu 0-0,5 mM. Koncentracija karbomera 940 iznosila je 0,01; 0,03 i 0,06%, dok je sadržaj ksantan gume bio 0,005; 0,01 i 0,015%. Na osnovu prethodno utvrđenih vrednosti fizičko-hemijskih parametara ispitani uzorci su grupisani. Rezultati klasterovanja dobijeni su metodom jednostrukog povezivanja (eng. *Single Linkage*), a klasterovanje je zasnovano na Euklidovim rastojanjima (eng. *Euclidean Distances*, ED).

Na osnovu vrednosti površinskog napona, odnosa intenziteta emisionih pikova pirena I_1 i I_3 , kao i procenta transmije smeše karbomera 940 i polisorbata 80 dobijeni rezultati klaster analize prikazani su pomoću dendrograma na slici 52. Dendrogram čine dva glavna klastera A i B. U okviru klastera A uzorci su grupisani u tri potklastera A1, A2 i A3. U pogledu vrednosti površinskog napona i pokazatelja hidrofobnosti sistema (I_1 / I_3) vodeni rastvori polisorbata 80 (0,005-0,08 mM) i karbomera 940 koncentracije 0,01% ne odstupaju drastično od vodenih rastvora polisorbata 80 sa većim sadržajem polimera (0,03 i 0,06%), budući da zajedno čine potklaster A2. Zahvaljujući prisutnim interakcijama u

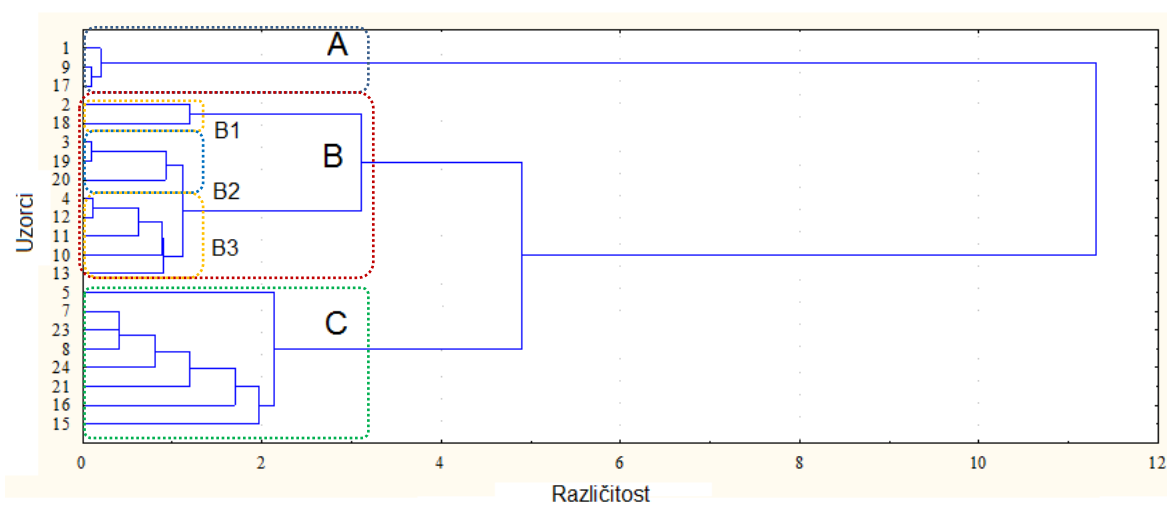
sistemu, čak i upotrebom nejonskog tenzida u koncentraciji manjoj od CMC (0,013 mM) u kombinaciji sa polimerom u najvišoj ispitivanoj koncentraciji (0,06%) vrednosti površinskog napona i indeksa polarnosti bliske su rastvorima sa većim sadržajem polisorbata. Ovakvo grupisanje uzoraka u okviru potklaster A2 rezultat je formiranja kompleksa polisorbat 80–karbomer 940 koji povećavaju hidrofobnost sistema. Za razliku od potklastera A1 koji čine čisti vodeni rastvori karbomera 940 različitih koncentracija, u treći potklaster A3 grupisali su se uzorci 0,03 i 0,06% polimera i 0,06-0,08 mM polisorbata 80, koje odlikuje gotovo identična hidrofobnost sistema. Uzorak sa maksimalnim sadržajem polisorbata 80 (0,5 mM) i karbomera 940 (0,06%) nalazi se izvan klastera (ED 31,81) što odgovara najnižoj vrednosti procenta transmisije (5,1%). Izdvajanje uzorka iz klastera rezultat je prisustva velikih agregata polisorbat 80–karbomer 940 koji značajno modifikuju fizičko-hemijska svojstva sistema. Glavni klaster B čine uzorci karbomera 940 (0,01; 0,03 i 0,06%) sa najnižom vrednošću površinskog napona i količnika I_1 / I_3 . Ove rastvore odlikuje prisustvo čistih micela polisorbata 80 pored kompleksa karbomer 940–polisorbat 80. Na osnovu predstavljenog dendrograma klaster analiza može se koristiti kao faktor diskriminacije uzoraka na osnovu hidrofobnosti sistema.



Slika 52. Dendrogram hijerarhijske klaster analize vodenih rastvora karbomera 940 i polisorbata 80

Rezultati klaster analize vodenih rastvora ksantan gume i polisorbata 80 dobijeni na osnovu vrednosti površinskog napona i odnosa intenziteta emisionih pikova pirena I_1 i I_3 , prikazani su pomoću dendrograma na slici 53. Tri glavna klastera A, B i C izdvajaju se na

dendrogramu. Očekivano čisti vodeni rastvori ksantan gume (0,005; 0,01 i 0,015%) čine klaster A. U okviru klastera B, na osnovu toga da li je sadržaj polisorbata 80 u smeši ispod CMC (0,005 mM), blizak CMC (0,015 mM) ili iznad (0,03 mM) uzorci su grupisani u potklaster B1, B2 i B3. Bitno je da usled postojanja međudejstva u sistemu vodeni rastvori u okviru klastera B pokazuju manje razlike u pogledu vrednosti površinskog napona. Povećanjem koncentracije kako polisorbata 80 tako i ksantan gume ne dolazi do značajnog pada površinskog napona jer su interakcije u sistemu favorizovane. Vodeni uzorci ksantan gume i nejonskog tenzida u koncentracijama iznad 0,06 mM pokazuju najniže vrednosti površinskog napona i indeksa polarnosti i raspoređeni su u klaster C. Na osnovu sprovedenog grupisanja koje oslikava postojanje međudejstva u sistemu i ukazuje na određene razlike između uzoraka sa aspekta površinskog napona i hidrofobnosti sistema, može se optimizovati sadržaj polisorbata 80 i ksantan gume u cilju postizanja željenih osobina.



Slika 53. Dendrogram hijerarhijske klaster analize vodenih rastvora ksantan gume i polisorbata 80

5.5.1.2. Metodologija odzivnih površina

U cilju predviđanja i optimizacije fizičko-hemijskih osobina vodenih rastvora polisorbata 80–karbomer 940 i polisorbata 80–ksantan guma primenom metodologije odzivnih površina formirani su matematički modeli u obliku polinoma drugog stepena.

Modeli su prikazani jednačinom opšteg oblika:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2 \quad (6)$$

gde su y - odzivi, odnosno zavisne promenljive, x_1 i x_2 - nezavisno promenljive, a b_0 , b_1 , b_2 , b_{11} , b_{22} i b_{12} - koeficijenti regresije.

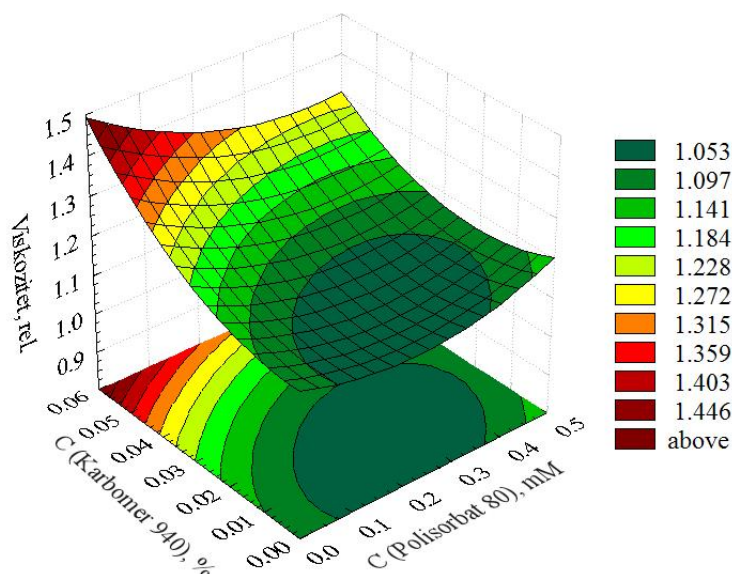
Pokazatelji fizičko-hemijskih svojstva smeša polisorbata 80 i polimera predstavljaju odzive u funkciji nezavisnih promenljivih, koncentracije polisorbata 80 (x_1) i karbomera 940 odnosno ksantan gume (x_2).

Polisorbat 80 - karbomer 940

Na osnovu eksperimentalnih vrednosti relativnog viskoziteta, površinskog napona, količnika intenziteta prvog i trećeg emisionog pika pirena i procenta transmisije vodenih rastvora karbomera 940 i polisorbata 80 prikazane su 3D zavisnosti uticaja koncentracije nejonskog tenzida (x -osa) i polimera (y -osa) u sistemu na ispitane parametre (z -osa) (slika 54-57).

Model 1

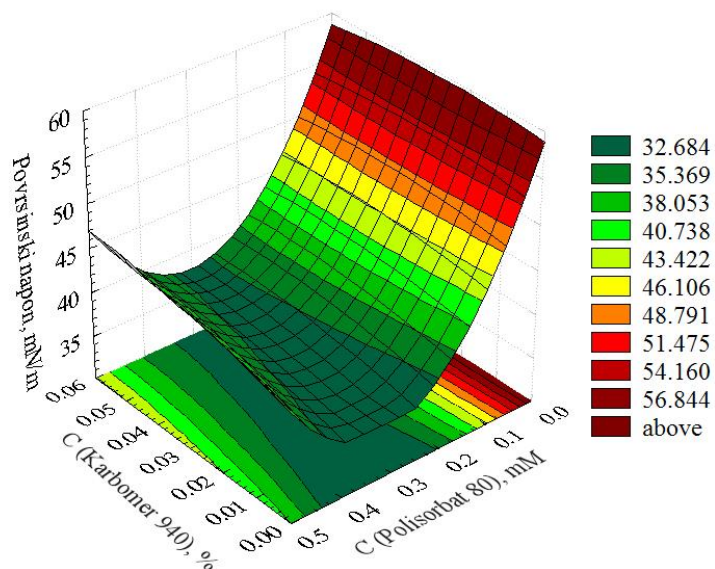
$$\eta_{rel.} = 1,089 - 0,585C_{Polisorbat80} - 0,461C_{Karbomer940} + 1,324C_{Polisorbat80}^2 + 119,06C_{Karbomer940}^2 - 9,139C_{Polisorbat80}C_{Karbomer940}$$



Slika 54. 3D zavisnost relativnog viskoziteta vodenih rastvora od sadržaja polisorbata 80 i karbomera 940

Model 2

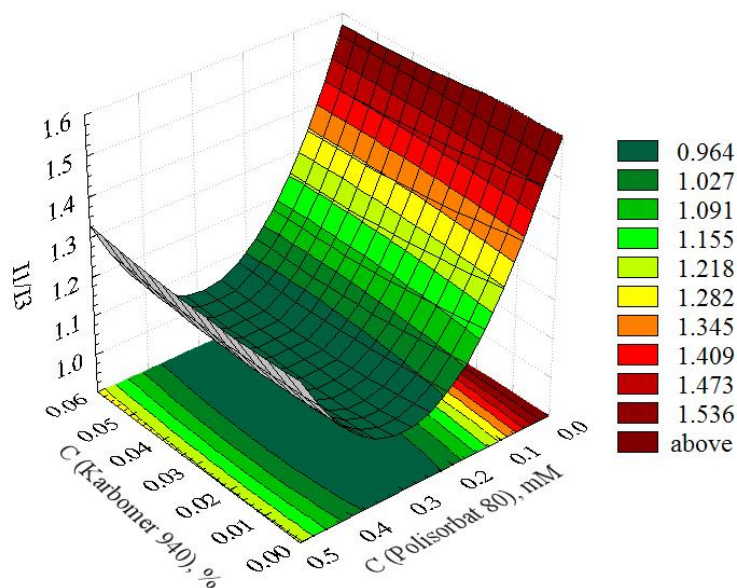
$$\sigma = 58,722 - 187,485C_{\text{Polisorbat80}} + 58,411C_{\text{Karbomer 940}} + 291,867C_{\text{Polisorbat80}}^2 + 204,716C_{\text{Karbomer 940}}C_{\text{Polisorbat80}} - 1051,504C_{\text{Karbomer 940}}^2$$



Slika 55. 3D zavisnost površinskog napona vodenih rastvora od sadržaja polisorbata 80 i karbomera 940

Model 3

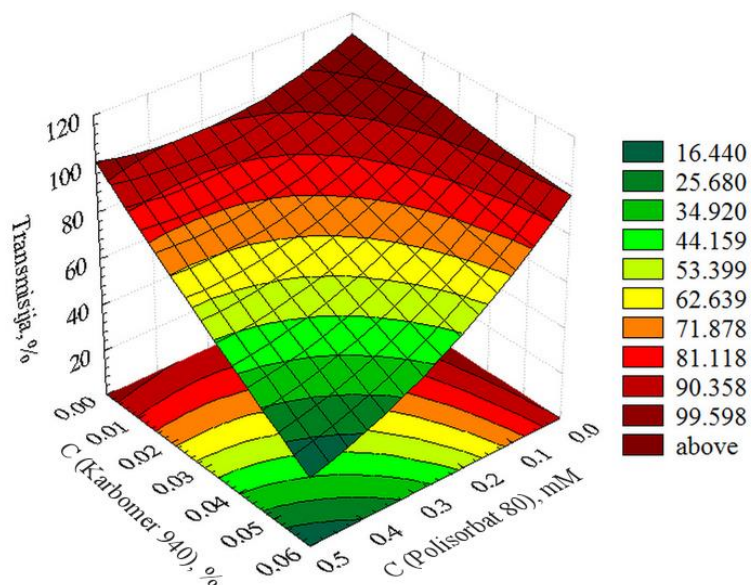
$$I_1 / I_3 = 1,641 - 4,834C_{\text{Polisorbat80}} - 2,535C_{\text{Karbomer 940}} + 8,014C_{\text{Polisorbat80}}^2 + 3,714C_{\text{Karbomer 940}}C_{\text{Polisorbat80}} + 20,629C_{\text{Karbomer 940}}^2$$



Slika 56. 3D zavisnost količnika intenziteta emisionih traka pirena (I_1/I_3) od sadržaja polisorbata 80 i karbomera 940

Model 4

$$T = 108,837 - 117,785C_{\text{Polisorbat 80}} - 441,484C_{\text{Karbomer 940}} + 184,443C_{\text{Polisorbat 80}}^2 - 2336,872C_{\text{Karbomer 940}}C_{\text{Polisorbat 80}} + 2149,999C_{\text{Karbomer 940}}^2$$



Slika 57. 3D zavisnost procenta transmisije vodenih rastvora od sadržaja karbomera 940 i polisorbata 80

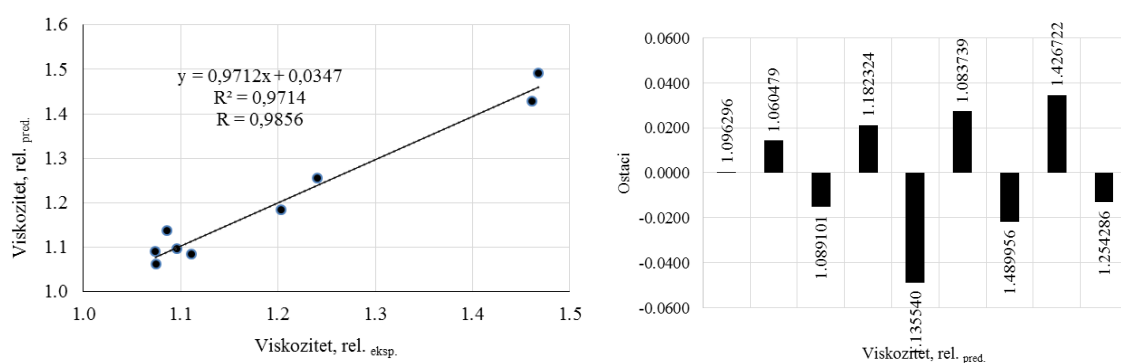
Vrednosti statističkih parametara dobijenih matematičkih modela za odabrane pokazatelje fizičko-hemijskih osobina prikazane su u tabeli 7.

Tabela 7. Parametri statističkog kvaliteta definisanih matematičkih modela

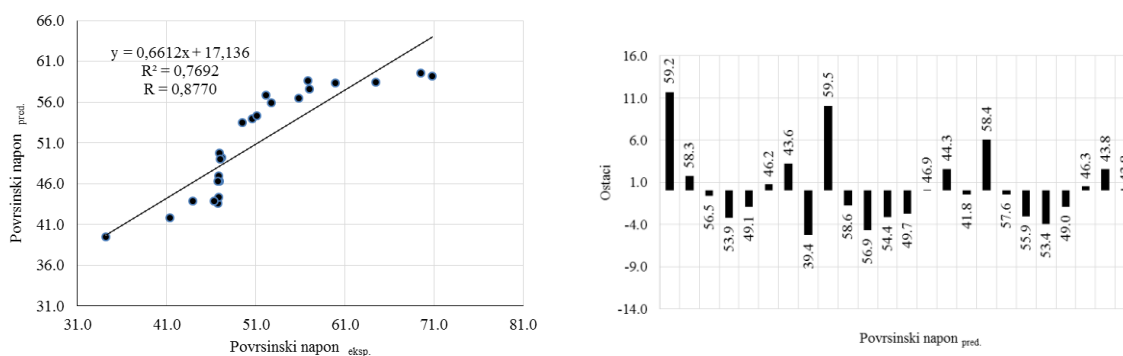
Parametar *	Model			
	1	2	3	4
R^2	0,9714	0,7692	0,7536	0,9563
R	0,9856	0,8770	0,8681	0,9779
R^2_{adj}	0,9673	0,7587	0,7424	0,9543
F -vrednost	237,7357	73,3058	67,2989	480,9954
p	$1,1647E^{-6}$	$1,89E^{-8}$	$3,88E^{-8}$	$2,22E^{-16}$
Standardna greška predviđanja	0,0285	3,2401	0,0781	4,5771
TSS	0,1989	955,0614	0,5205	10058,838

* R^2 - koeficijent determinacije; R - koeficijent korelacije; R^2_{adj} - podešeni koeficijent determinacije; F -vrednost (Fišerov test); TSS - ukupna suma kvadrata

Korelacije između eksperimentalnih i predviđenih (računski dobijenih) vrednosti relativnog viskoziteta, površinskog napona, indeksa polarnosti (I_1 / I_3) i procenta transmisije potvrđuju da su modeli dobijeni primenom metodologije odzivnih površina validni i da se mogu sa visokim koeficijentom determinacije ($R^2 > 0,75$) primeniti za predviđanje fizičko-hemijskih svojstava sistema (slika 58 i 59). Na taj način moguće je uz manji broj eksperimenata dobiti proizvod prihvatljivih fizičko-hemijskih svojstava koji sadrži pomenute komponente.

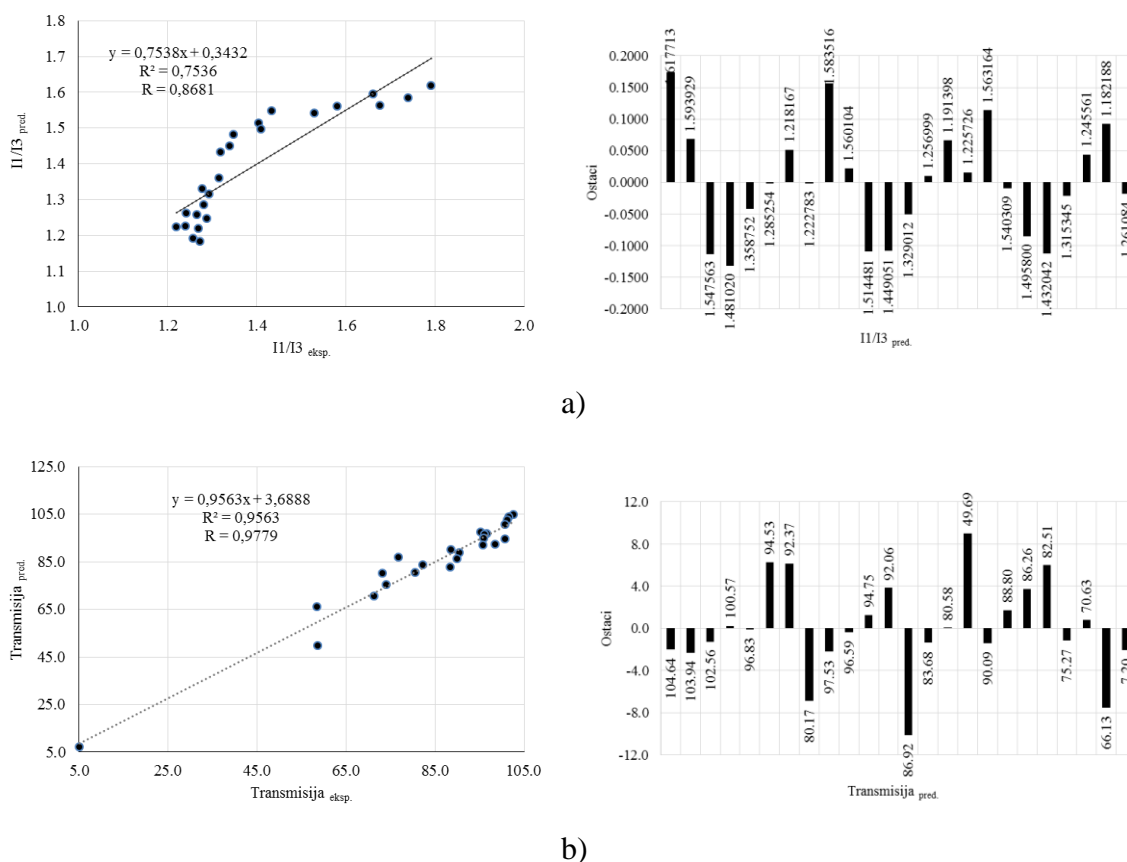


a)



b)

Slika 58. Poređenje eksperimentalnih i predviđenih vrednosti relativnog viskoziteta i površinskog napona računatih po modelima a) 1 i b) 2



Slika 59. Poređenje eksperimentalnih i predviđenih vrednosti količnika I_1 / I_3 i procenta transmisije računatih po modelima a) 3 i b) 4

Polisorbat 80 – ksantan guma

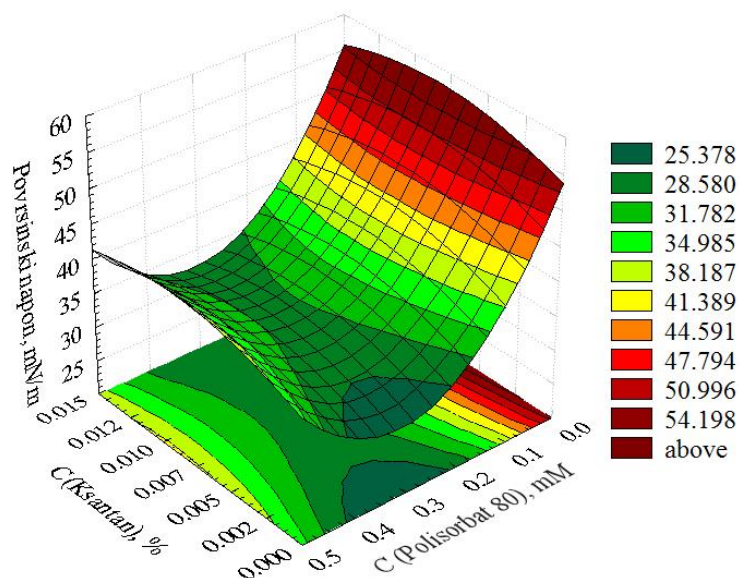
Imajući u vidu rezultate ispitivanja smeša polisorbat 80–ksantan guma koji su ukazali da prisutvo ksantan gume utiče na porast hidrofilitnosti sistema primenom metodologije odzivnih površina formirani su matematički modeli u obliku polinoma drugog stepena. Efekat koncentracije polisorbata 80 i ksantan gume na površinski napon i količnik intenziteta emisionih pikova pirena (I_1 / I_3) smeše predstavljen je modelima 5 i 6 Na slici 60 i 61 prikazani su 3D grafici ovih zavisnosti a vrednosti statističkih parametara definisanih RSM modela date su u tabeli 8.

Model 5

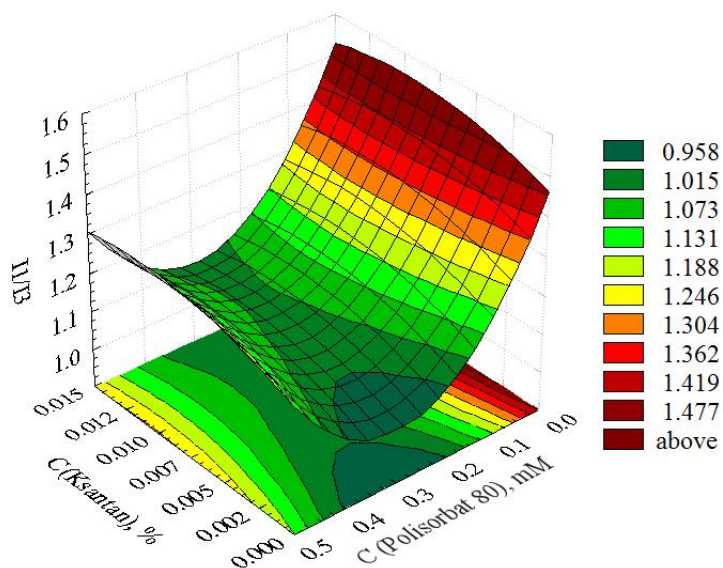
$$\sigma = 52,194 - 191,337C_{\text{polisorbat80}} + 1208,558C_{\text{ksantan}} + 304,725C_{\text{polisorbat80}}^2 + 217,817C_{\text{ksantan}}C_{\text{polisorbat80}} - 70133,335C_{\text{ksantan}}^2$$

Model 6

$$I_1/I_3 = 1,427 - 3,585C_{\text{polisorbat80}} + 21,245C_{\text{ksantan}} + 5,986C_{\text{polisorbat80}}^2 + 2,733C_{\text{ksantan}}C_{\text{polisorbat80}} - 1045,868C_{\text{ksantan}}^2$$



Slika 60. 3D zavisnost površinskog napona vodenih rastvora od sadržaja ksantan gume i polisorbata 80

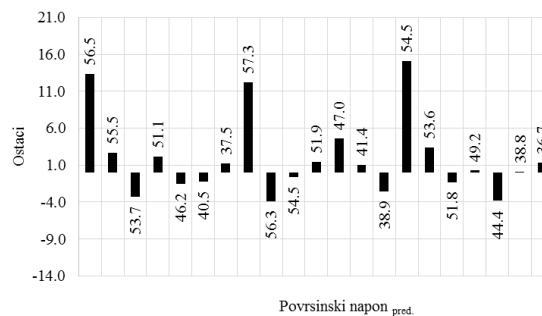
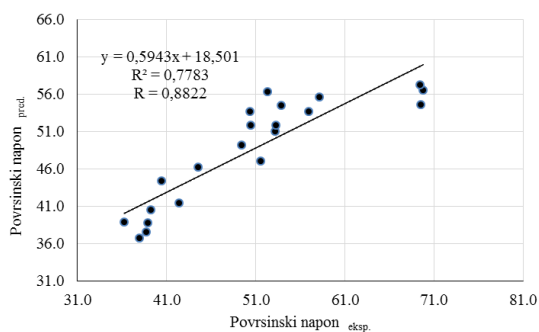


Slika 61. 3D zavisnost količnika intenziteta emisionih pikova pirena (I_1/I_3) vodenih rastvora od sadržaja ksantan gume i polisorbata 80

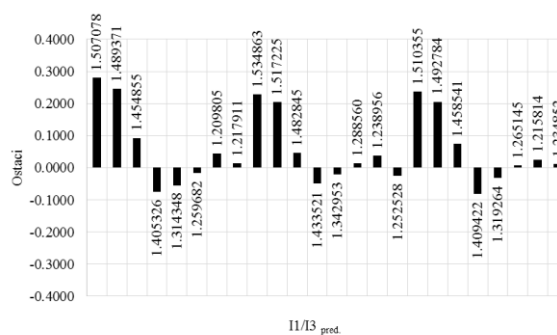
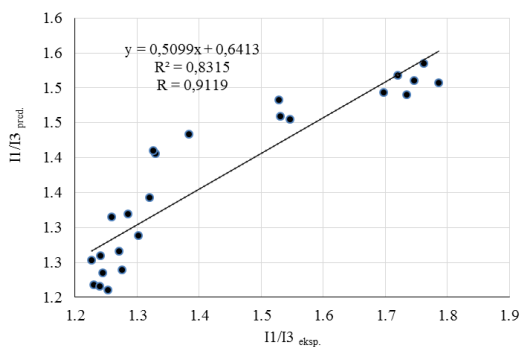
Tabela 8. Parametri statističkog kvaliteta RSM matematičkih modela

Parametar	Model	
	5	6
R^2	0,7783	0,8315
R	0,8822	0,9119
R^2_{adj}	0,7662	0,8239
F -vrednost	66,6972	108,5867
p	$1,23E^{-7}$	$5,67E^{-10}$
Standardna greška predviđanja	3,4956	0,0498
TSS	992,055	0,3093

Ispitivanjem korelacija između eksperimentalnih i dobijenih vrednosti pomoću postavljenih modela 5 i 6 utvrđeno je da postoji dobro slaganje ($R^2 > 0,77$) (slika 62).



a)



b)

Slika 62. Poređenje eksperimentalnih i predviđenih vrednosti površinskog napona i količnika I_1 / I_3 računatih po modelima a) 5 i b) 6

S obzirom na to dobijeni modeli mogu se koristiti kao pomoćni alat u predviđanju površinske aktivnosti i hidrofobnosti mikrosredine polisorbata 80 u prisustvu ksantan gume prilikom pripreme formulacija na bazi ispitivanih komponenti i odabira optimalnih koncentracija. Na taj način kombinovanom primenom modela 5 i 6 smanjuje se broj eksperimentalnih proba prilikom razvoja novih proizvoda na bazi analiziranih sistema koji treba da poseduju zadovoljavajuću površinsku aktivnost i uz to omoguće solubilizaciju hidrofobnih supstanci.

5.5.1.3. Višestruka linearna regresiona analiza

Višestruka linearna regresiona analiza je matematička metoda koja omogućava da u obzir bude uzeto više faktora - nezavisno promenljivih (x_1, x_2, \dots), koje imaju uticaj na jednu zavisnu promenljivu (y) (Simpson 2000). Na osnovu eksperimentalnih rezultata prikazanih u poglavlju 5.2.1. formirani su matematički modeli prema izrazu

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + c \quad (7)$$

namenjeni predviđanju odabranih fizičko-hemijskih parametara vodenih rastvora polisorbata 80 nakon dodatka karbomera 940. Efekat koncentracije polisorbata 80 i karbomera 940 na relativan viskozitet i mutnoću sistema predstavljen je modelima 7 i 8.

Model 7

$$\eta_{rel} = 1,02713 - 0,19845C_{\text{Polisorbat 80}} + 6,35479C_{\text{Karbomer 940}}$$

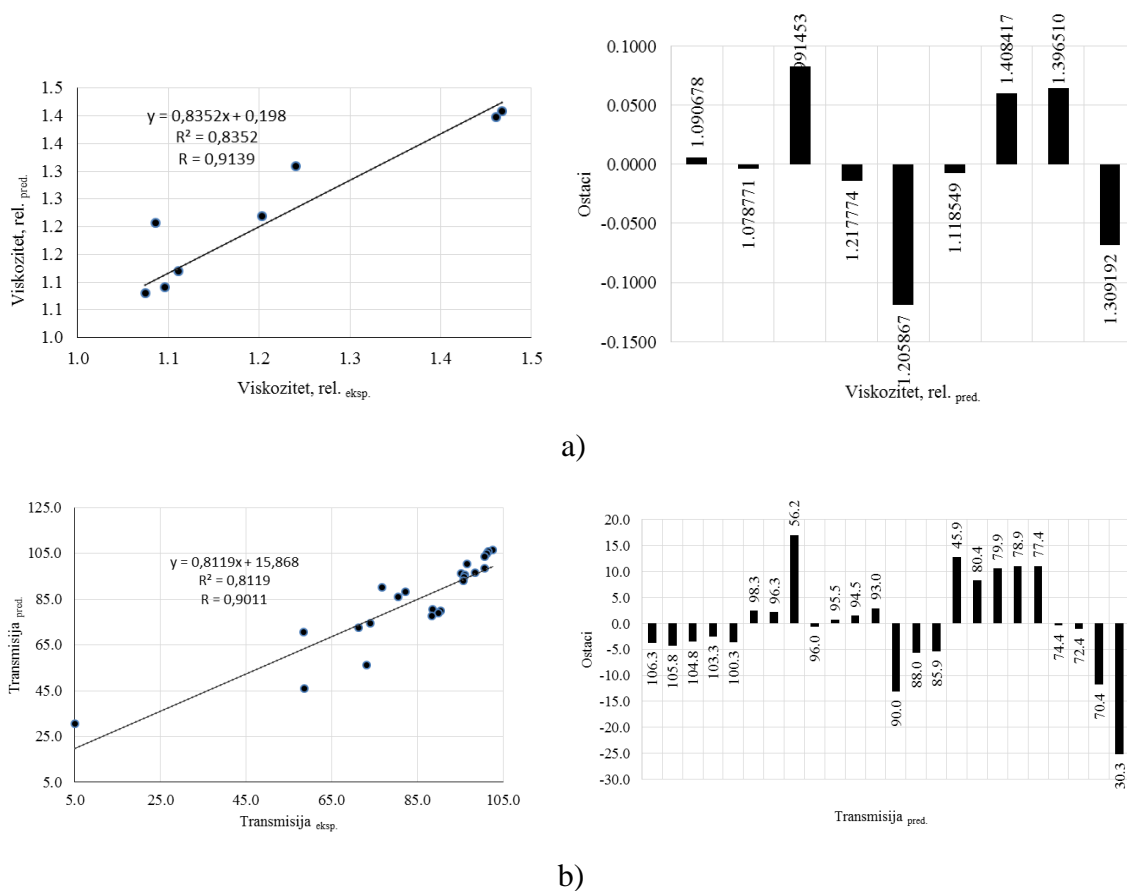
Model 8

$$T = 111,51901 - 100,19912C_{\text{Polisorbat 80}} - 518,35526C_{\text{Karbomer 940}}$$

Validnost utvrđenih MLR modela ispitana je i na osnovu pojedinih parametara unakrsne validacije (slika 63) prikazanih u tabeli 9.

Tabela 9. Parametri statističkog kvaliteta MLR matematičkih modela

Model	R	R^2	F	p	R^2_{adj}	TSS
7	0,9139	0,8352	35,4817	$5,66E^{-4}$	0,8117	0,1711
8	0,9011	0,8119	94,9399	$1,93E^{-9}$	0,8033	8539,97



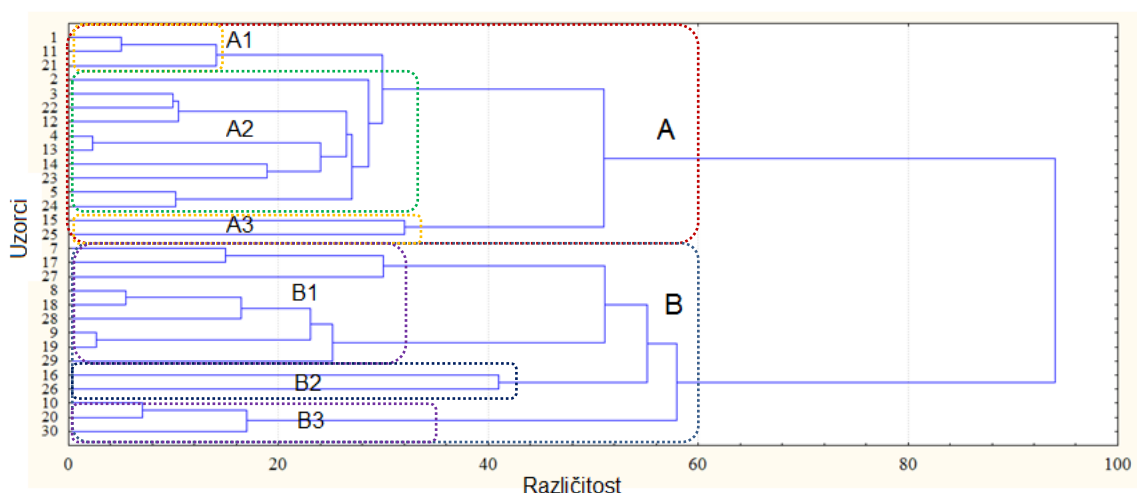
Slika 63. Poređenje eksperimentalnih i predviđenih vrednosti relativnog viskoziteta i transmisije sistema karbomer 940 –polisorbata 80 računatih po modelima (a) 7 i (b) 8

Na osnovu koeficijenata korelacije i determinacije može se zaključiti da postavljeni MLR modeli opisuju jaku korelaciju između promenljivih, koncentracije polisorbata 80 i karbomera 940, a visoke vrednosti F parametara na dobro slaganje podataka. Stoga se predviđanje relativnog viskoziteta i mutnoće smeše primenom definisanih modela može postići sa prihvatljivom greškom predviđanja. Eksperimentalnim merenjima je utvrđeno da sa povećanjem koncentracije nejonskog tenzida kao rezultat prisutnih agregata polisorbata 80 i karbomera 940 mutnoća sistema se povećava. To je veoma važno jer se često od formulacije, posebno za okularnu aplikaciju koja je na bazi karbomera, zahteva da bude transparentna ali i da poseduje sposobnost dugog zadržavanja lekovite supstance na mestu primene. Dakle, definisani modeli 7 i 8 mogu pomoći u optimizaciji sastava formulacije na bazi ispitivanih komponenata, jer se variranjem kako koncentracije polisorbata 80 tako i karbomera 940 mogu predvideti viskozitet i mutnoća sistema.

5.5.2. Hemometrijska analiza binarnih sistema SDS–polimer

5.5.2.1. Klaster analiza

Vodeni rastvori karbomera 940 (0,01; 0,03 i 0,06%) i anjonskog tenzida (0-12 mM) klasifikovani su hijerarhijskom klaster analizom na osnovu utvrđenih vrednosti relativnog viskoziteta, specifične provodljivosti, površinskog napona i količnika intenziteta prvog i trećeg emisionih pika pirena (I_1 / I_3). Rezultati klasterovanja dobijeni metodom jednostrukog povezivanja (eng. *Single Linkage*), zasnovanim na Euklidovim rastojanjima prikazani su dendrogramom, slika 64.

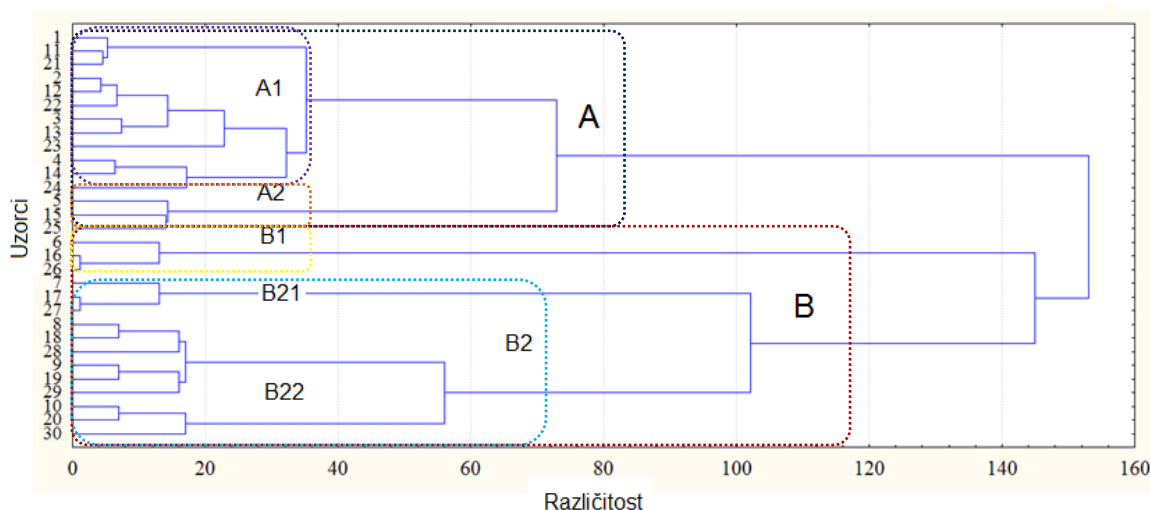


Slika 64. Dendrogram hijerarhijske klaster analize uticaja sadržaja SDS-a i karbomera 940 na fizičko-hemijske parametre vodenih rastvora

Dva glavna klastera A i B ističu se na dendrogramu. Čisti vodeni rastvori karbomera 940 čine potklaster A1, dok su uzorci sa sadržajem SDS-a u opsegu koncentracija 0,5-3 mM grupisani u potklaster A2 i A3. Na osnovu izmenjenih fizičko-hemijskih osobina sistema uzorci sa 0,03 i 0,06% karbomera 940 i 3 mM SDS-a grupisani su u manji potklaster A3. Raspodela uzoraka unutar klastera A u saglasnosti je sa prethodno utvrđenom CAC vrednošću (2,10 mM) i potvrđuje početak međudejstva u sistemu SDS–karbomer 940. Glavni klaster B čine vodeni rastvori karbomera 940 (0,01-0,06%) koji sadrže SDS u koncentracijama iznad CAC. Rastvori anjonskog tenzida bliski CMC vrednostima (7-9 mM), pokazuju slična svojstva, nezavisno od sadržaja karbomera 940 u sistemu (potklaster B1). Nasuprot tome manji broj hidrofobnih agregata odlikuje vodene rastvore karbomera 940 i SDS-a, u koncentraciji 5 mM, što potvrđuje grupisanje

ovih uzoraka u potklaster B2. Izdvajanje smeša koje sadrže SDS u koncentraciji iznad CMC (10-12 mM) u poseban potklaster (B3) dokaz je zasićenja lanaca karbomera 940 surfaktantom. Izmenjene fizičko-hemijske osobine rezultat su stvaranja čistih micela SDS-a pored postojanja kompleksa SDS–karbomer 940 u sistemu (potklaster B3). Grupisanje uzoraka u potklastere potvrdilo je koncentracione efekte SDS-a i karbomera 940 na analizirane osobine sistema koji su rezultat prisutnih interakcija.

Takođe, na osnovu konduktometrijskih, tenziometrijskih i spektrofluorimetrijskih merenja, vodeni rastvori SDS-a i ksantan gume, sa sadržajem tenzida u opsegu 0-12 mM i ksantan gume 0,005; 0,01 i 0,015%, grupisani su i prikazani dendrogramom na slici 65.



Slika 65. Dendrogram hijerarhijske klaster analize uticaja sadržaja SDS-a i ksantan gume na fizičko-hemijske parametre vodenih rastvora

Glavni klaster A čine vodeni rastvori ksantan gume sa sadržajem SDS-a u opsegu koncentracija 0-3 mM. Smeše različitih koncentracija ksantan gume i 3 mM SDS-a izdvojene su u potklaster A2 i u pogledu odabranih fizičko-hemijskih svojstava razlikuju se od ispitivanih sistema sa nižim sadržajem tenzida (potklaster A1). Razlog za to je početak stvaranja kompleksa SDS-ksantan guma u sistemu, što potvrđuju i vrednosti Euklidovih rastojanja ($ED > 72,96$). U okviru glavnog klastera B, uzorci su raspoređeni u potklaster B1 i B2. Na osnovu vrednosti površinskog napona, odnosa intenziteta emisionih pikova pirena I_1 i I_3 , i specifične provodljivosti, vodeni rastvori SDS-a, koncentracije 5 mM, sa različitim sadržajem ksantan gume (0,005; 0,01 i 0,015%) čine potklaster B1. Ove sisteme odlikuje prisustvo manjeg broja mešovityh micela na lancima ksantan gume, i zbog toga uzorci sa višim sadržajem tenzida, 7-12 mM čine potklaster B2. Međutim, rastvori ksantan

gume (0,005; 0,01 i 0,015%), koji sadrže SDS u koncentraciji iznad CMC (9-12 mM) (B22), pokazuju konstantne vrednosti odabranih parametara i u pogledu Euklidovih rastojanja razlikuju se od rastvora istih koncentracija ksantana sa 7 mM SDS-a (B21). Ovakvo grupisanje uzoraka u potklastera B21 i B22 potvrđuje prethodno utvrđene PSP vrednosti. Pri koncentraciji tenzida iznad 9 mM, lanac ksantan gume ne može više da veže molekule SDS-a, stvaraju se čiste micelle SDS-a u sistemu i rezultat su konstantne vrednosti površinskog napona i indeksa polarnosti sistema.

5.5.2.2. Metodologija odzivnih površina

U cilju optimizacije i predviđanja fizičko-hemijskih osobina vodenih rastvora SDS–karbomer 940 i SDS–ksantan guma primenom metodologije odzivnih površina formirani su matematički modeli u obliku polinoma drugog stepena (poglavljje 5.5.1.2. jednačina 6).

SDS–karbomer 940

Promena sadržaja anjonskog tenzida i karbomera 940, kao i prisustvo međudejstva u sistemu utiče na modifikovanje fizičko-hemijskih osobina vodenih rastvora, što je predstavljeno odgovarajućim 3D zavisnostima (slika 66-69). Dobijeni statistički parametri definisanih RSM modela na osnovu viskozimetrijskih, konduktometrijskih, tenziometrijskih i spektrofluorimetrijskih merenja prikazani su u tabeli 10.

Tabela 10. Parametri statističkog kvaliteta definisanih matematičkih modela

Parametar	Model			
	9	10	11	12
R^2	0,9299	0,997	0,668	0,9444
R	0,9643	0,9985	0,8173	0,9718
R^2_{adj}	0,9273	0,9971	0,6571	0,94229
F -vrednost	371,186	9817,37	56,5718	458,206
p	0	0	3,42E ⁻⁸	0
Standardna greška predviđanja	0,0424	13,3819	5,9424	0,0657
TSS	0,691	1,701E ⁶	2879,84	2,0921

Model 9

$$\eta_{rel} = 1,115 - 0,026C_{SDS} + 1,897C_{Karbomer\ 940} + 0,002C_{SDS}^2 + 0,297C_{Karbomer\ 940}C_{SDS} + 51,201C_{Karbomer\ 940}^2$$

Model 10

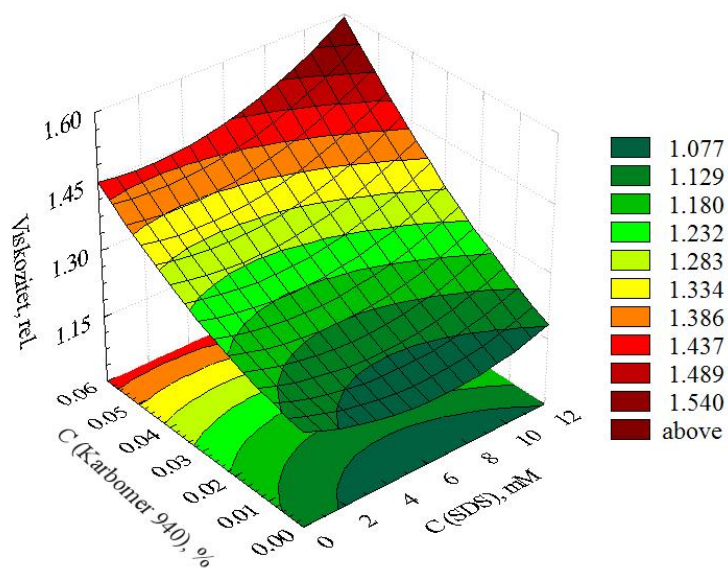
$$\kappa = -10,925 + 80,966C_{SDS} + 1574,722C_{Karbomer\ 940} - 1,934C_{SDS}^2 - 49,477C_{Karbomer\ 940}C_{SDS} - 5520,001C_{Karbomer\ 940}^2$$

Model 11

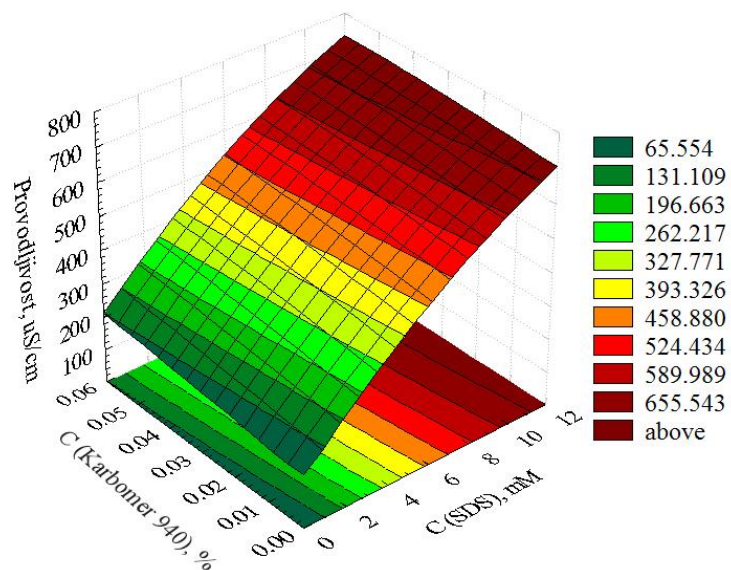
$$\sigma = 55,919 - 8,81C_{SDS} - 89,211C_{Karbomer\ 940} + 0,594C_{SDS}^2 + 15,479C_{Karbomer\ 940}C_{SDS} - 86,332C_{Karbomer\ 940}^2$$

Model 12

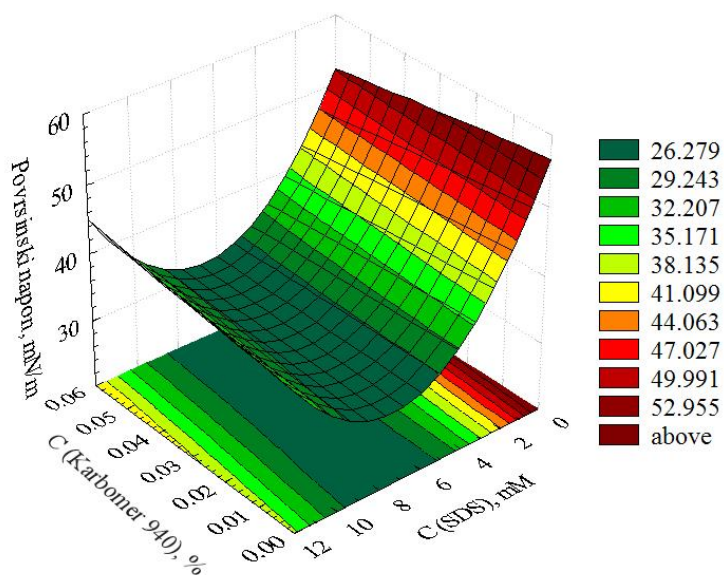
$$I_1 / I_3 = 1,892 - 0,145C_{SDS} - 3,165C_{Karbomer\ 940} + 0,007C_{SDS}^2 + 0,155C_{Karbomer\ 940}C_{SDS} + 14,721C_{Karbomer\ 940}^2$$



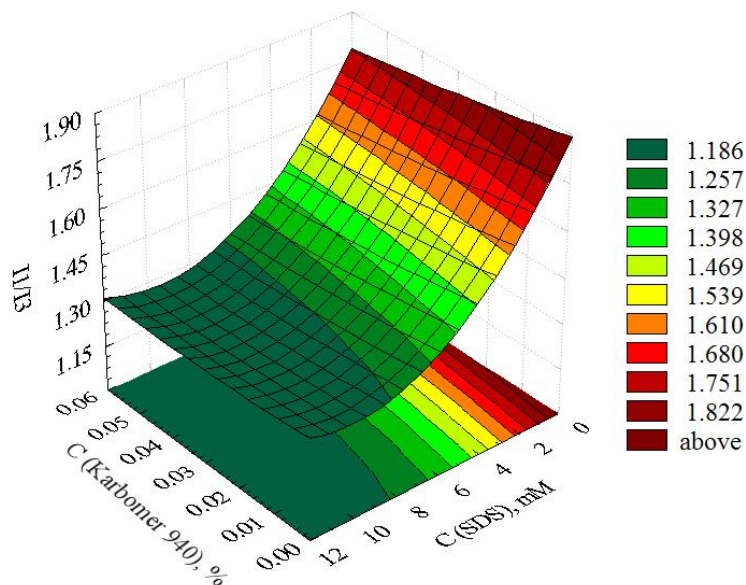
Slika 66. 3D zavisnost relativnog viskoziteta vodenih rastvora od sadržaja SDS-a i karbomera 940



Slika 67. 3D zavisnost specifične provodljivosti vodenih rastvora od sadržaja SDS-a i karbomera 940

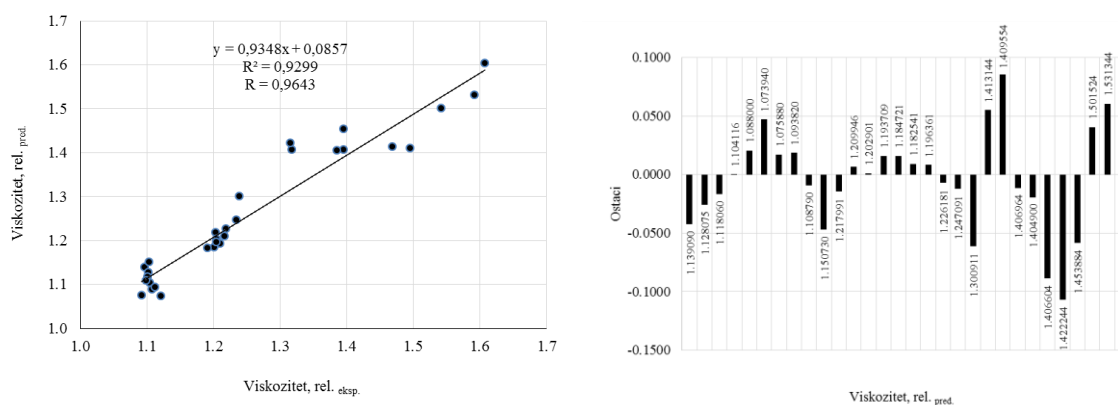


Slika 68. 3D zavisnost površinskog napona vodenih rastvora od sadržaja SDS-a i karbomera 940

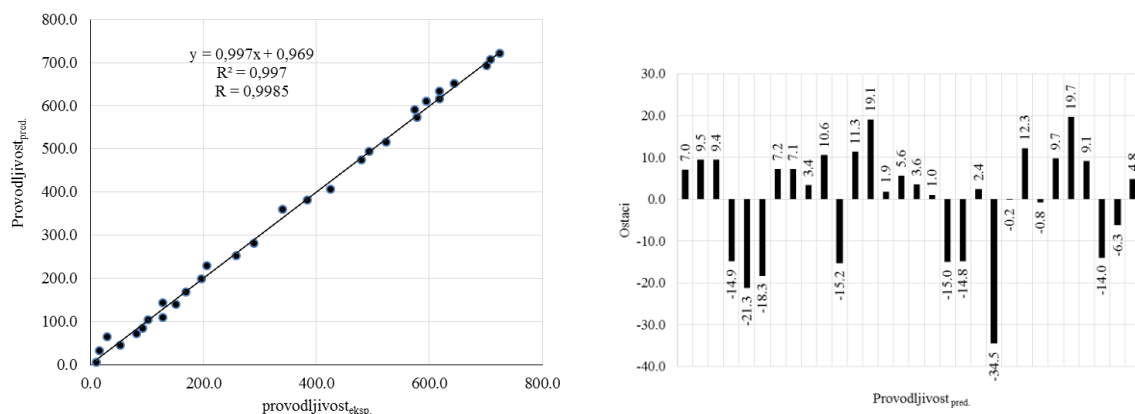


Slika 69. 3D zavisnost količnika intenziteta emisionih pikova pirena (I_1/I_3) vodenih rastvora od sadržaja SDS-a i karbomera 940

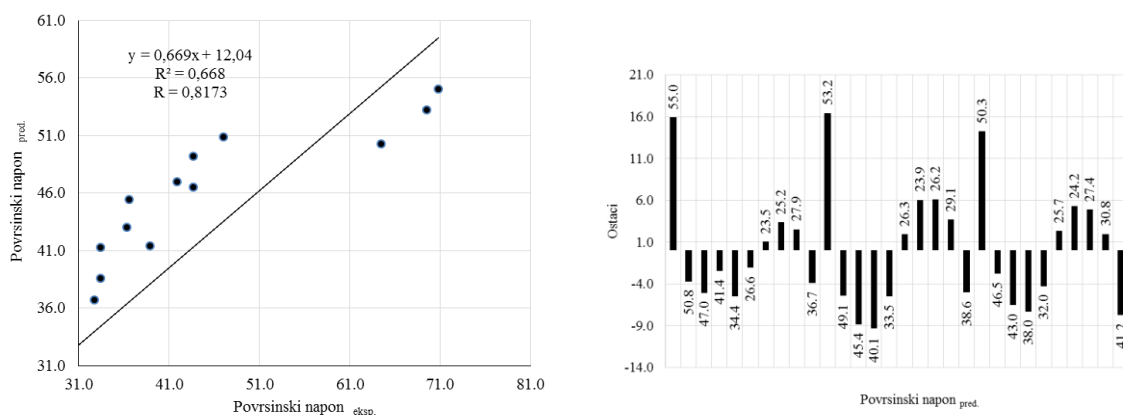
Na slici 70 i 71 prikazana je korelacija između eksperimentalnih i predviđenih vrednosti relativnog viskoziteta, specifične provodljivosti, površinskog napona i količnika I_1/I_3 , kao i raspodela ostataka oko y-ose u odnosu na predviđene vrednosti.



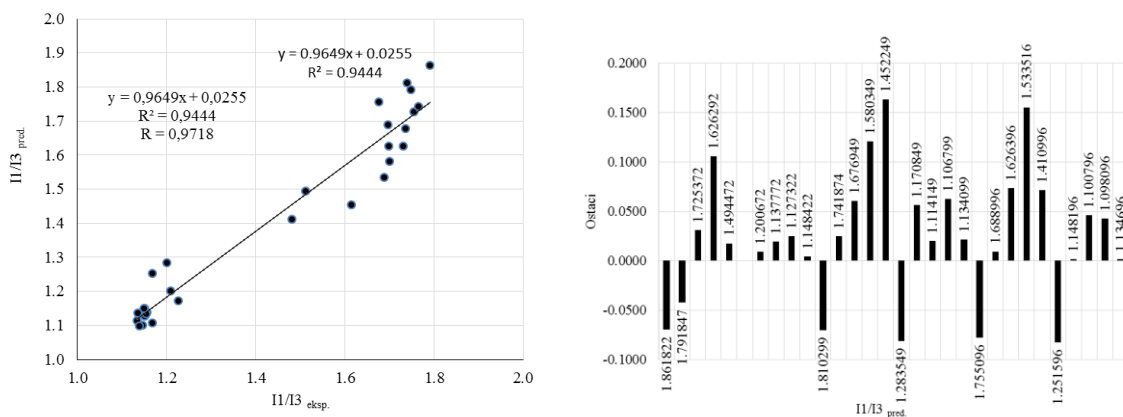
Slika 70. Poređenje eksperimentalnih i predviđenih vrednosti relativnog viskoziteta računatih po modelu 9



a)



b)



c)

Slika 71. Poređenje eksperimentalnih i predviđenih vrednosti specifične provodljivosti, površinskog napona i količnika I_1 / I_3 po modelima (a) 10; (b) 11; (c) 12

Na osnovu dobijenih korelacija očigledno je da između eksperimentalnih i predviđenih (modelovanih) vrednosti ispitivanih pokazatelja postoji dobro linearno slaganje. U prilog tome govore izuzetno visoke vrednosti koeficijenta determinacije ($R^2 > 0,93$) modela za predviđene vrednosti relativnog viskoziteta, specifične provodljivosti i količnika I_1 / I_3 . Raspodela ostataka oko $y=0$ ose ukazuje na nasumičnost predviđenih (modelovanih) vrednosti ispitivanih pokazatelja, a nasumičnost na nepostojanje statističke greške u modelu. Imajući u vidu da se često zahteva da formulacija pored zadovoljavajućeg viskoziteta snižava površinski napon, i uz to omogućava solubilizaciju u vodi teško rastvornih supstanci, dobijeni modeli nesumnjivo omogućavaju optimizaciju fizičko-hemijskih svojstava sistema na bazi SDS-a i karbomera 940 jer se variranjem udela tenzida i makromolekula mogu predvideti analizirani parametri sa dozvoljenom greškom predviđanja.

SDS–ksantan guma

Na osnovu eksperimentalnih rezultata odabranih pokazatelja fizičko-hemijskih osobina rastvora SDS–ksantan guma prikazani su 3D grafici zavisnosti na slici 72-74. Analogno sistemu SDS–karbomer 940, primenom metodologije odzivnih površina formirani su matematički modeli u obliku polinoma drugog stepena (poglavlje 5.5.1.2., jednačina 6), a statistički parametri prikazani su u tabeli 11.

Tabela 11. Parametri statističkog kvaliteta definisanih matematičkih modela

Parametar	Model		
	13	14	15
R^2	0,9936	0,6455	0,9341
R	0,9969	0,8034	0,9665
R^2_{adj}	0,9933	0,6328	0,9317
<i>F-vrednost</i>	4329,86	50,9835	382,9127
p	0	9,0489E ⁻⁸	0
<i>Standardna greška predviđanja</i>			
TSS	2,5298E ⁶	2266,613	3,0781

Model 13

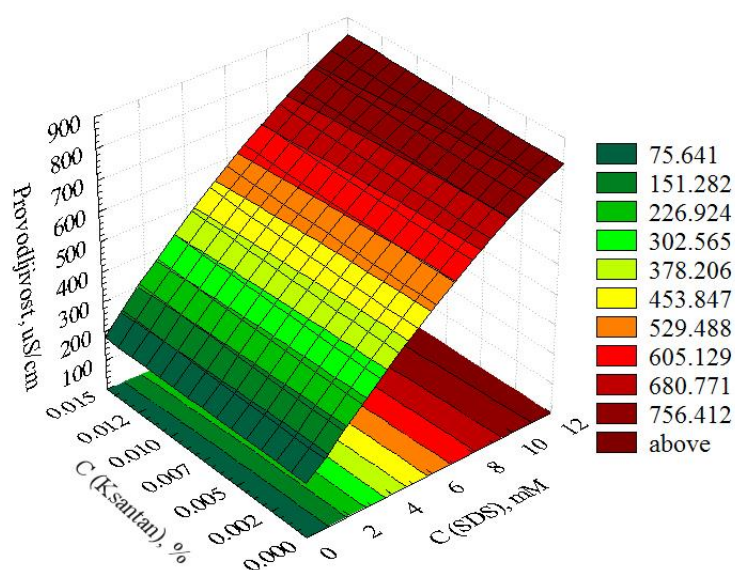
$$\kappa = -17,443 + 94,252C_{\text{SDS}} + 341,026C_{\text{ksantan}} - 2,161C_{\text{SDS}}^2 + 52,53C_{\text{SDS}}C_{\text{ksantan}} + 67199,984C_{\text{ksantan}}^2$$

Model 14

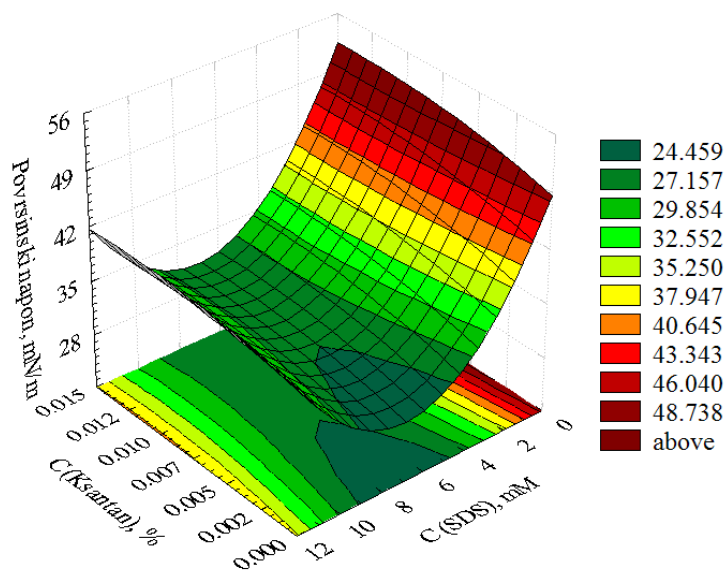
$$\sigma = 46,812 - 7,273C_{\text{SDS}} + 669,311C_{\text{ksantan}} + 0,528C_{\text{SDS}}^2 - 11,639C_{\text{ksantan}}C_{\text{SDS}} - 24222,24C_{\text{ksantan}}^2$$

Model 15

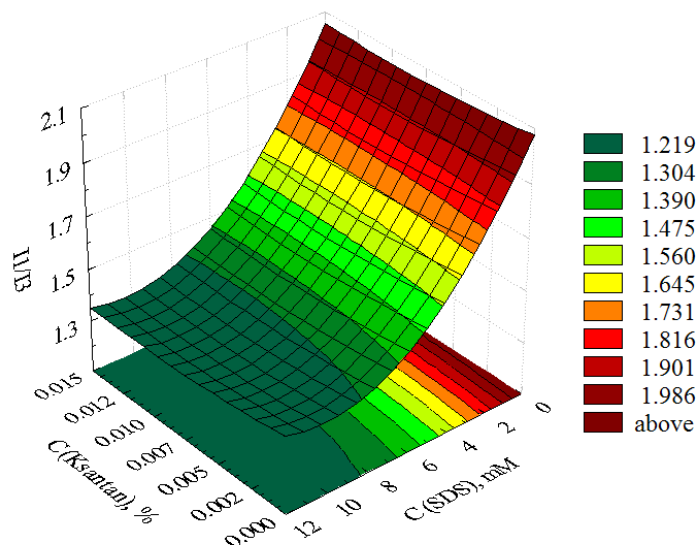
$$I_1/I_3 = 2,072 - 0,174C_{\text{SDS}} - 8,317C_{\text{ksantan}} + 0,009C_{\text{SDS}}^2 - 0,157C_{\text{ksantan}}C_{\text{SDS}} + 436,428C_{\text{ksantan}}^2$$



Slika 72. Specifična provodljivost vodenih rastvora u zavisnosti od koncentracije ksantan gume i SDS-a

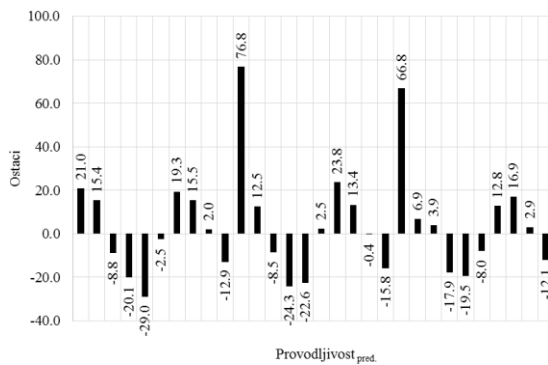
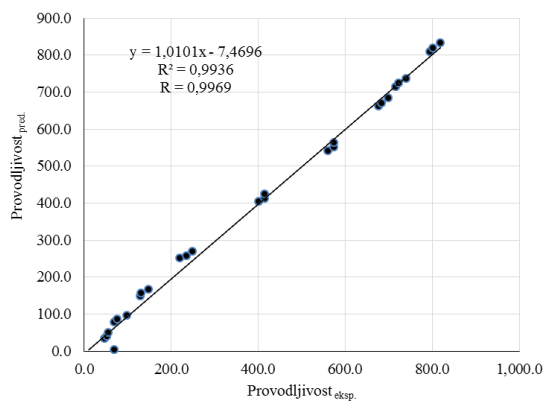


Slika 73. 3D zavisnost površinskog napona od koncentracije ksantan gume i SDS-a

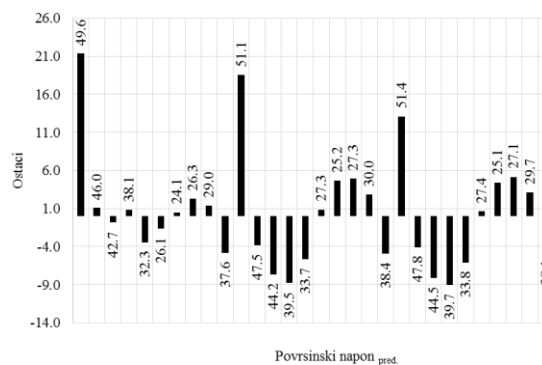
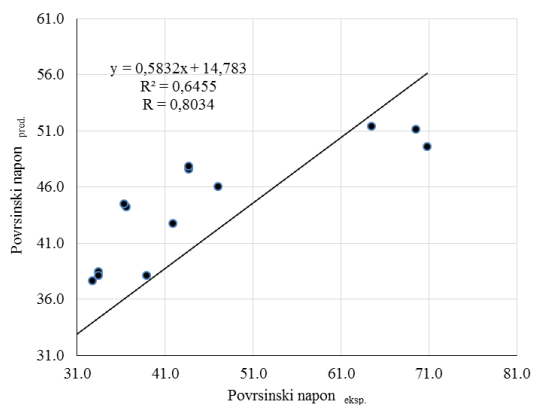


Slika 74. 3D zavisnost količnika intenziteta emisionih pikova pirena (I_1/I_3) od koncentracije ksantan gume i SDS-a

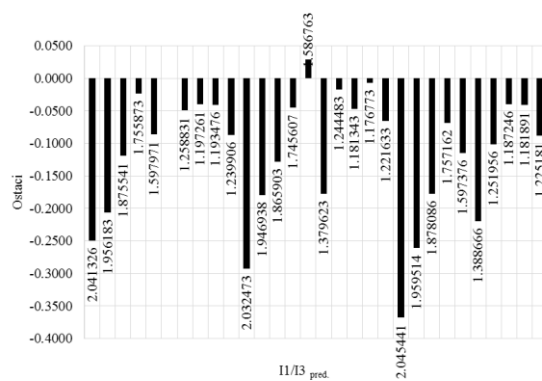
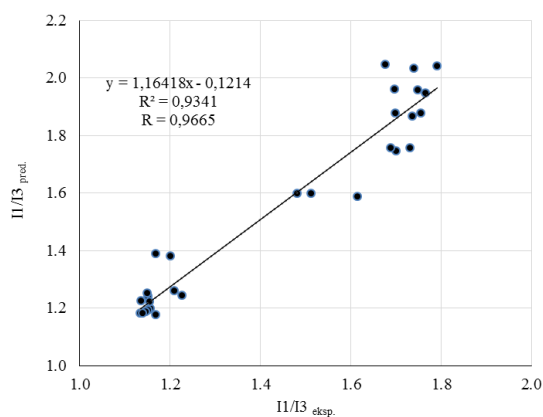
Korelacija između eksperimentalnih i predviđenih vrednosti specifične provodljivosti, površinskog napona i količnika I_1/I_3 , kao i raspodela ostataka oko y-ose u odnosu na predviđene vrednosti prikazana je na slici 75. Na osnovu dobijenih korelacija očigledno je da između eksperimentalnih i predviđenih (modelovanih) vrednosti ispitivanih pokazatelja postoji dobro linearno slaganje. U prilog tome govore veoma visoke vrednosti koeficijenta determinacije ($R^2 > 0,9$) modela 13 i 15. Modelovane zavisnosti pružaju mogućnost predviđanja specifične provodljivosti, površinskog napona i hidrofobnosti sistema SDS–ksantan guma, u zavisnosti od sadržaja polimera i tenzida što je od velike važnosti u procesu kreiranja formulacija koje sadrže kao pomoćne supstance ove komponente. Primenom modela 15 koji omogućava predviđanje hidrofobnosti sistema, variranjem koncentracije kako SDS-a tako i ksantan gume, uz manji broj eksperimentalnih prover, može se kreirati sistem koji omogućava dobru solubilizaciju u vodi teško rastvorljive farmakološki aktivne supstance.



a)



b)



c)

Slika 75. Poređenje eksperimentalnih i predviđenih vrednosti specifične provodljivosti, površinskog napona i količnika I_1 / I_3 računatih po modelima (a) 13; (b) 14 i (c) 15

5.5.2.3. Višestruka linearna regresiona analiza

SDS–karbomer 940

Kao zavisne promenljive za višestruku linearnu regresionu analizu uzeti su pojedini pokazatelji fizičko-hemijskih karakteristika vodenih rastvora SDS-a i karbomera 940 dok su nezavisne promenljive koncentracija anjonskog tenzida (c_{SDS}) i sadržaj polimera ($c_{\text{Karbomer 940}}$) u vodenom rastvoru. Matematički modeli opšteg oblika (datog izrazom 7, poglavlje 5.5.1.3.), formirani su na osnovu eksperimentalnih podataka. Dobijeni MLR modeli namenjeni su predviđanju relativnog viskoziteta, specifične provodljivosti i indeksa polarnosti (I_1 / I_3) vodenih rastvora SDS-a i karbomera 940. Parametri statističkog kvaliteta utvrđenih MLR modela prikazani su u tabeli 12.

Model 16

$$\eta_{rel} = 0,99373 + 0,00571C_{\text{SDS}} + 7,02426C_{\text{Karbomer 940}}$$

Model 17

$$\kappa = 30,48592 + 57,33562C_{\text{SDS}} + 935,68421C_{\text{Karbomer 940}}$$

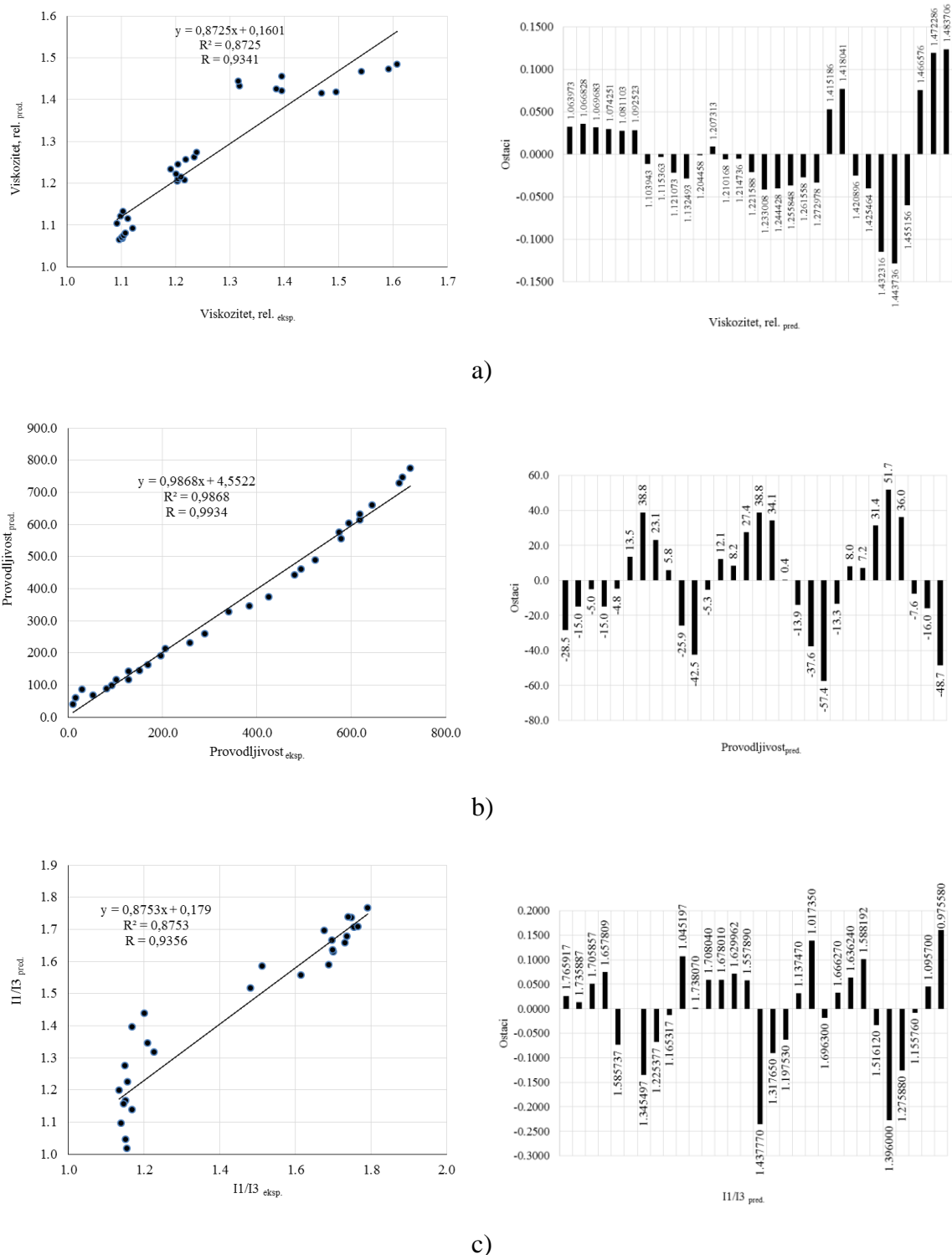
Model 18

$$I_1/I_3 = 1,77984 - 0,06006 C_{\text{SDS}} - 1,39233C_{\text{Karbomer 940}}$$

Tabela 12. Vrednosti statističkih parametara definisanih MLR modela

Model	R	R²	F	p	R²_{adj}	TSS
16	0,9341	0,8725	191,6446	4,76E ⁻¹⁴	0,868	0,6415
17	0,9934	0,9868	2089,98	0	0,9863	1,6821E ⁶
18	0,9356	0,8753	189,5543	1,006E ⁻¹³		1,8573

Na slici 76 prikazana je korelacija između eksperimentalnih i predviđenih vrednosti, kao i raspodela ostataka oko y-ose u odnosu na predviđene vrednosti primenom modela 16-18.



Slika 76. Poređenje eksperimentalnih i predviđenih vrednosti relativnog viskoziteta, specifične provodljivosti i količnika I_1 / I_3 računatih po modelu (a) 16; (b) 17; (c) 18

Na osnovu koeficijenata korelacije i determinacije može se zaključiti da postavljeni MLR modeli opisuje jaku korelaciju između promenljivih i da se predviđanje relativnog viskoziteta, specifične provodljivosti i indeksa polarnosti može postići sa prihvatljivom greškom predviđanja. Dakle, pomenuti modeli zajedno sa prethodno definisanim RSM jednačinama predstavljaju značajan pomoćni alat u kreiranju novih kozmetičkih i farmaceutskih formulacija na bazi karbomera 940 i SDS-a.

SDS–ksantan guma

Za MLR analizu kao zavisne promenljive uzeti su pojedini pokazatelji fizičko-hemijskih osobina vodenih rastvora polimera i surfaktanta a kao nezavisne promenljive sadržaj SDS-a i ksantan gume u sistemu. Na osnovu eksperimentalnih rezultata formirani su matematički modeli namenjeni predviđanju specifične provodljivosti i indeksa polarnosti smeša SDS-a i ksantan gume.

Model 19

$$\kappa = 19,70384 + 70,21876C_{\text{SDS}} + 109,5941C_{\text{ksantan}}$$

Model 20

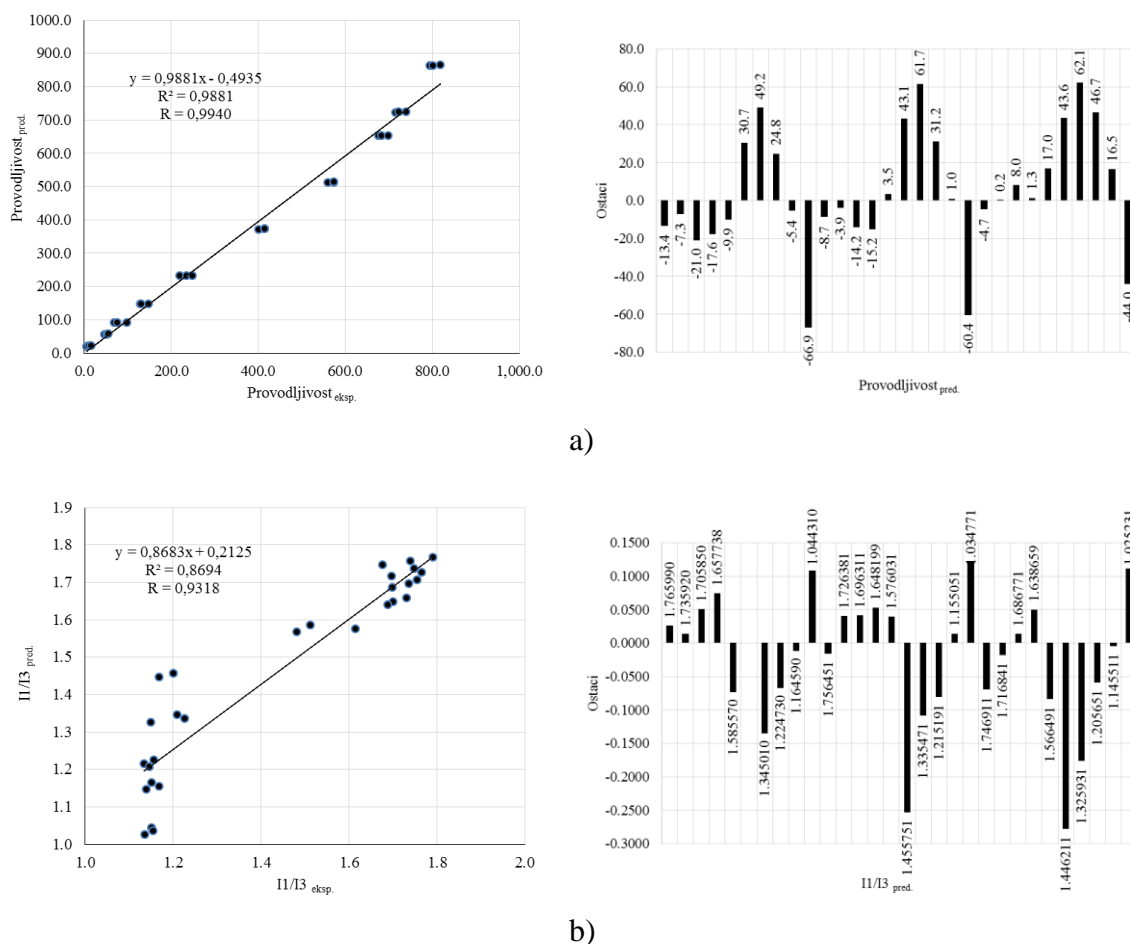
$$I_1/I_3 = 1,77553 - 0,06014C_{\text{SDS}} - 1,90792C_{\text{ksantan}}$$

Formirane MLR jednačine dobro opisuju zavisnosti parametara specifične provodljivosti i indeksa polarnosti smeša anjonskog tenzida i ksantan gume od njihovog sadržaja u vodenom rastvoru. Negativne vrednosti koeficijenata uz nezavisne promenljive (model 20) očekivano ukazuju na njihov negativan uticaj na količnik intenziteta prvog i trećeg emisionog pika pirena. Provera validnosti postavljenih MLR modela urađena je pomoću pojedinih parametara unakrsne validacije (R_{adj} , TSS) (tabela 13).

Tabela 13. Statističke karakteristike formiranih MLR modela

Model	R	R^2	F	p	R^2_{adj}	TSS
19	0,994	0,9881	2326,13	0	0,9877	2,506E ⁶
20	0,9318	0,8694	179,662	1,896E ⁻¹³	0,8645	1,8403

Rezultati korelacije između eksperimentalnih i predviđenih vrednosti specifične provodljivosti i količnika I_1 / I_3 , kao i raspodela ostataka oko y-ose u zavisnosti od predviđenih vrednosti prikazana je na slici 77.



Slika 77. Poređenje eksperimentalnih i predviđenih vrednosti specifične provodljivosti i količnika I_1 / I_3 vodenih rastvora SDS–ksantan guma računatih po modelima (a) 19 i (b) 20

Na osnovu dobijenih korelacija očigledno je da postoji dobro linearno slaganje između eksperimentalnih i predviđenih (modelovanih) vrednosti ispitivanih pokazatelja. Shodno tome, razvijeni modeli se mogu koristiti u predviđanju odgovarajućih pokazatelja fizičko-hemijskih karakteristika vodenih rastvora SDS-a i ksantan gume. Model 20 je značajan za predviđanje potencijalnih solubilizacionih svojstva sistema na bazi SDS–ksantan guma, jer se smanjenjem sadržaja anjonskog tenzida i povećanjem koncentracije polimera primenom definisane jednačine može predvideti polarnost binarnog sistema i samim tim uz manji broj ekperimentalnih provera optimizovati sastav formulacije za aplikaciju hidrofobne supstance.

6. ZAKLJUČAK

Primenom šest različitih metoda definisane su fizičko-hemijske karakteristike vodenih rastvora karbomera 940 nakon dodatka dve vrste tenzida, SDS-a i polisorbata 80. Rezultati relativnog i redukovanog viskoziteta vodenog rastvora karbomera 940 u prisustvu SDS-a ukazuju na formiranje mešovitih micela posredstvom hidrofobnih interakcija. I pored slabog međudejstva između polimera i nejonskog tenzida, uticaj polisorbata 80 na smanjene viskoziteta bio je izražen pri nižim koncentracijama karbomera 940. Osim toga, za razliku od relativno bistrih rastvora karbomera 940 i SDS-a, prisustvo interakcija u sistemu karbomer 940–polisorbat 80 rezultirao je progresivnim porastom zamućenosti rastvora. Određena je kritična micelarna koncentracija (CMC), anjonske (SDS) i nejonske (polisorbat 80) površinski aktivne materije i primenjene tehnike pružaju uporedive rezultate. Vrednosti interakcionih parametara, kritične agregacione koncentracije (CAC) i tačke zasićenja polimera surfaktantom (PSP), utvrđene primenom različitih tehnika potvrđuju hipotezu o postojanju međudejstva između karbomera 940 i ispitivanih tenzida. CAC u sistemu karbomer 940–SDS ne zavisi od koncentracije polimera u rastvoru. Nasuprot tome, konduktometrijskim merenjima je utvrđeno da PSP eksponencijalno raste sa povećanjem koncentracije karbomera 940. Takođe, potvrđeno je da PSP vrednosti polisorbata 80 rastu sa povećanjem sadržaja karbomera 940. SEM mikrofografije na mikroskopskom nivou potvrdile su tenzidom uslovljene konformacione promene karbomera 940 u vodenom rastvoru.

Ispitivanjem fizičko-hemjskih svojstava vodenih rastvora ksantan gume nakon dodatka SDS-a odnosno polisorbata 80 potvrđena je hipoteza o postojanju polimer–tenzid interakcija kombinacijom različitih tehnika. Utvrđeno je da dodatak SDS-a uzrokuje pad relativnog i redukovanog viskoziteta vodenih rastvora ksantan gume. Povećanjem koncentracije anjonskog tenzida, iznad CMC, promene redukovanog viskoziteta su neznatne i nisu zavisile od udela ksantan gume u rastvoru (0,001-0,005%). Na osnovu dobijenih vrednosti interakcionih parametara zaključuje se da povećanje koncentracije ksantan gume u rastvoru uslovljava porast vrednosti PSP i dovodi do širenja opsega

interakcije ksantan gume i SDS-a, odnosno polisorbata 80. Tenziometrijskim merenjima potvrđeno je različito ponašanje nejonskog tenzida u prisustvu ksantan gume u odnosu na SDS. Porast površinskog napona rastvora nejonskog tenzida u prisustvu ksantan gume rezultat je hidrofobnog vezivanja polimer–PAM. Spektrofluorimetrijskim merenjima dodatno je potvrđeno da su interakcije u rastvoru ksantan gume i nejonske PAM znatno slabijeg intenziteta u poređenju sa sistemom koji sadrže isti makromolekul ali naelektrisan PAM. SEM mikrografijama potvrđene su strukturne modifikacije ksantan gume indukovane prisustvom nejonskog i anjonskog tenzida.

Na osnovu ispitivanja karakteristika ternarnih sistema ksantan guma–karbomer 940 –SDS i ksantan guma–karbomer 940–polisorbat 80 kombinacijom viskozimetrije, konduktometrije, tenziometrije, spektrofluorimetrije i spektrofotometrije zaključeno je da efekat koncentracije karbomera 940 preovlađuje. Odstupanje viskoziteta smeše od aditivnog pravila rezultat je prisustva međudejstva u sistemu. Eksperimentalno određene vrednosti interakcionih parametara potvrđuju hipotezu o postojanju interakcija u ternarnom sistemu, pri čemu prisustvo još jednog polimera favorizuje međudejstvo između tenzida i polimera. Pored toga, prisustvo ksantan gume ne samo da favorizuje asocijaciju hidrofobnih regiona, već utiče na stvaranje kompaktnih micela nepropustljivih za vodu. Nejonski tenzid u koncentraciji iznad 0,05 mM uslovljava progresivan pad transmisije ternarnih sistema.

Na osnovu rezultata hemometrijskih klasifikacionih (klaster analiza) i regresionih metoda (metoda odzivnih površina i metoda višestruke linearne regresije) optimizovane su fizičko-hemijske karakteristike vodenih rastvora ispitivanih makromolekula i tenzida. Metodom odzivnih površina i višestrukom linearnom regresionom analizom postavljeni su validni matematički modeli. Na osnovu sadržaja polimera i tenzida mogu se predvideti ispitivane fizičko-hemijske osobine vodenih rastvora.

Sumirajući dobijene rezultate može se istaći da utvrđeno postojanje interakcija u vodenim rastvorima karbomera 940 i ksantan gume sa anjonskim odnosno nejonskim tenzidom uz razvijene validne matematičke modele predstavlja osnovu za dobijanje farmaceutskih i prehrambenih proizvoda unapređenih osobina, uz primenu optimalnih koncentracija pomoćnih supstanci.

7. LITERATURA

Aleiner GS, Us'yarov OG. Conductivity of micellar solutions of ionic surfactants and surface conductivity of micelles. *Colloid J.* 2010; 72(5):588-594.

Amand LE, Kassman H, Karlsson M, Leckner B. Measurement of the concentration of ammonia and ethene in the combustion chamber of a circulating fluidized-bed boiler. *J. Inst. Energy* 1997; 70:25-30.

Anghel DF, Saito S, Iovescu A, Baran A. Some critical points in the interaction between homogeneous non-ionic surfactants and poly(acrylic acid). *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 1994; 90:89-94.

Anghel DF, Winnik FM, Galatanu AN. Effect of the surfactant head group length on the interactions between polyethylene glycol monononylphenyl ethers and poly(acrylic acid). *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 1999; 149:339-345.

Antipina AD, Baranovsky VY, Papisov IM, Kabanov VA. Equilibrium peculiarities in the complexing of polymeric acids with poly(ethylene glycol). *Vysokomol. Soyed.* 1972; A14:941-949.

Asnacios A, Klitzing R, Langevin D. Mixed monolayers of polyelectrolytes and surfactants at the air–water interface. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2000; 167:189-197.

Bain CD, Claesson PM; Langevin D, Meszaros R, Nylander T, Stubenrauch C, Titmuss S, von Klitzing R. Complexes of surfactants with oppositely charged polymers at surfaces and in bulk. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2010; 155:32-49.

Bakshi MS, Kaur R, Kaur I, Mahajan RK, Sehgal P, Doe H. Unlike surfactant–polymer interactions of sodium dodecyl sulfate and sodium dodecylbenzene sulfonate with water-soluble polymers. *Colloid Polym. Sci.* 2003; 281:716-726.

Balzer D, Varwig S, Weihrauch M. Viscoelasticity of personal care products. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 1995; 99:233-246.

Bărana A, Stîngăa G, Anghela DF, Iovescua A, Tudoseb M. Comparing the spectral properties of pyrene as free molecule, label and derivative in some colloidal systems *Sensor Actuat. B Chem.* 2014; 197:193-199.

Baranovsky VY, Shenkov S. Competitive complex forming reactions between monosubstituted and nonsubstituted poly(ethylene glycol)s with poly(methacrylic) acid. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* 1996; 34:163-167.

Barreiro-Iglesias R, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Incorporation of small quantities of surfactants as a way to improve the rheological and diffusional behavior of carbopol gels. *J. Control. Release* 2001; 77:59-75.

Barreiro-Iglesias R, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Poly(acrylic acid) microgels (Carbopol[®] 934)/surfactant interactions in aqueous media Part I: Nonionic surfactants. *Int. J. Pharm.* 2003a; 258:165-177.

Barreiro-Iglesias R, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Poly(acrylic acid) microgels (Carbopol[®] 934)/surfactant interactions in aqueous media Part II: Ionic surfactants. *Int. J. Pharm.* 2003b; 258:179-191.

Basavaraju KC, Demappa T, Rai SK. Miscibility studies of polysaccharide Xanthan gum and PEO (polyethylene oxide) in dilute solution. *Carbohydr. Polym.* 2007; 69(3):462-466.

Beekes M, Lasch P, Naumann D. Analytical applications of Fourier transform-infrared (FT-IR) spectroscopy in microbiology and prion research. *Vet. Microbiol.* 2007; 123:305-319.

Becker A, Katzan F, Puhler A, Ielpi L. Xanthan gum biosynthesis and application: a biochemical/genetic prespective. *Appl. Microb. Biotechnol.* 1998; 50:145-152.

Bekturov EA, Frolova VA, Mamytbekov GK. Formation-destruction conditions of an interpolymer complex between a poly(acrylic acid) gel and linear poly(ethylene glycol) in methanol. *Macromol. Chem. Phys.* 2000; 201:1031-1036.

Bell C, Breward C, Howell P, Penfold J, Thomas R. A Theoretical analysis of the surface tension profiles of strongly interacting polymer – surfactant systems. *J. Colloid Interface Sci.* 2010; 350:486-493.

Bogdanić G, Erceg Kuzmić A, Vuković R. Definicije osnovnih pojmova koji se odnose na polimerne mješavine, kompozite i višefazne polimerne materijale, VII.1. *Kem. Ind.* 2009; 58(9):387-403.

Bondi CAM, Marks JL, Wroblewski LB, Raatikainen HS, Lenox SR, Gebhardt KE. Human and environmental toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for safe use in household cleaning products. *Environ. Health Insights.* 2015; 9:27-32.

Brackman JC, Engberts JBFN. The effect of surfactant headgroup charge on polymer micelle interaction. *J. Colloid Interface Sci.*, 1989; 132:250-255.

Brereton RG. Chemometrics: Data analysis for the laboratory and chemical plant. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.

Brunchi CE, Bercea M, Morariu S. Hydrodynamic properties of polymer mixtures in solution. *J. Chem. Eng. Data.* 2010; 55:4399-4405.

Byun J, Lee YM, Cho CS. Swelling of thermosensitive interpenetrating polymer networks composed of poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid). *J. Appl. Polym. Sci.* 1996; 61:697-702.

Chatterjee S, Salaün F, Campagne C. The influence of 1-butanol and trisodium citrate ion on morphology and chemical properties of chitosan-based microcapsules during rigidification by alkali treatment. *Marine Drugs* 2014; 12(12):5801-5816.

Chaudhari SP, Patil PS. Pharmaceutical Excipients: A review. *Int. J. Adv. Pharm. Biol. Chem.* 2012; 1:21-34.

Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95(6):593-599.

Cosgrove T, Mears SJ; Obey T, Thompson L, Wesley RD. Polymer, particle, surfactant interactions. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 1999; 149:329-338.

Craig DQM, Tamburic S, Buckton G, Newton JM. An investigation into the structure and properties of Carbopol 934 gels using dielectric spectroscopy and oscillatory rheometry. *J. Control. Release* 1994; 30:213-223.

Ćirin DM, Poša MM, Krstonišić VS, Milanović ML. Conductometric study of sodium dodecyl sulfate-nonionic surfactant (Triton X-100, Tween 20, Tween 60, Tween 80 or Tween 85) mixed micelles in aqueous solution. *Chem. Ind.* 2012; 66:21-28.

Dal-Bó AG, Laus R, Felipe AC, Zanette D, Minatti E. Association of anionic surfactant mixed micelles with hydrophobically modified ethyl(hydroxyethyl)cellulose. *Colloids Surf. A. Physicochem. Eng. Asp.* 2011; 380:100-106.

Dal-Bó A, Schweitzer B, Felipe AC, Zanette D, Lindman B. Ethyl(hydroxyethyl)cellulose–sodium dodecanoate interaction investigated by surface tension and electrical conductivity techniques. *Colloids Surf. A. Physicochem. Eng. Asp.* 2005; 256:171-180.

Danov KD, Kralchevsky PA, Ananthapadmanabhan KP. Micelle-monomer equilibria in solutions of ionic surfactants and in ionic–nonionic mixtures: A generalized phase separation model. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2014; 206:17-45.

Das B, Nayak AK, Nanda U. Topical gels of lidocaine HCl using cashew gum and Carbopol 940: Preparation and *in vitro* skin permeation. *Int. J. Bio. Macromol.* 2013; 62:514-517.

de Martins RM, da Silva CA, Becker CM, Samios D, Christoff M, Bica CID. Interaction of (hydroxypropyl) cellulose with anionic surfactants in dilute regime. *Colloid Polym. Sci.* 2006; 284(12):1353-1361.

Deo F, Jockusch S, Ottaviani F, Moscatelli A, Turro N, Somasundaran P. Interactions of hydrophobically modified polyelectrolytes with surfactants of the same charge. *Langmuir* 2003; 19:10747-10752.

Discher DE, Eisenberg A. Polymer vesicles. *Science* 2002; 297:967-973.

dos Santos S, Medronho B, dos Santos T, Antunes FE. Amphiphilic molecules in drug delivery systems. In: Coelho J, editor. Drug delivery systems: advanced technologies potentially applicable in personalised treatment, advances in predictive, preventive and personalised medicine. Dordrecht: Springer Science Business Media Dordrecht; 2013.

Dubin PL, Rigsbee DR, McQuigg DW. Turbidimetric and dynamic light scattering studies of mixtures of cationic polymers and anionic mixed micelles. *J. Colloid Interface Sci.* 1985; 105(2):509-515.

Dumitriu S. Polymeric biomaterials, revised and expanded. 2nd ed. New York, USA: Marcel Dekker, Inc.; 2002.

Đaković Lj. Koloidna hemija. 4th ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2006.

El-Gindy A, Hadad GM. Chemometrics in pharmaceutical analysis: an introduction, review, and future perspectives. *J. AOAC Int.* 2012; 95(3):609-23.

Ericsson CA, Söderman O, Garamus VM, Bergström M, Ulvenlund S. Effects of temperature, salt, and deuterium oxide on the self-aggregation of alkylglycosides in dilute solution. 1. n-Nonyl-beta-D-glucoside. *Langmuir* 2004; 20(4): 1401-1408.

European Medicines Agency. Background review for sodium laurilsulfate used as an excipient EMA/CHMP/351898/2014. 2015; EMA, London.

Faria S, de Oliveira Petkowicz CL, de Moraes SAL, Terrones MGH, de Resende MM, de França FP, Cardoso VL. Characterization of xanthan gum produced from sugar cane broth. *Carbohydr. Polym.* 2011; 86(2): 469-476.

Felippe AC, Schweitzer B, Dal-Bó AG, Eising R, Minatti E, Zanette D. Self-association of sodium cholate with poly(ethylene oxide) cooperatively induced by sodium dodecyl sulfate. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2007; 294:247-253.

Ferry JD. Viscoelastic properties of polymers. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1980.

Gao J, Guo Y, Gu Z, Zhang X. Micellization and controlled release properties of methoxy poly(ethylene glycol)-b-poly(D,L-lactide-co-trimethylene carbonate). *Front. Chem. China* 2009; 4:104-109.

Gebhardt JE, Fuerstenau DW. The effect of trace surfactant impurities on the adsorption of sodium dodecyl sulfonate on hematite. *J. Colloid Interface Sci.* 1984; 101(1):278-279.

Genest S, Schwarz S, Petzold-Welcke K, Heinze T, Voit B. Characterization of highly substituted, cationic amphiphilic starch derivatives: Dynamic surface tension and intrinsic viscosity. *Starch* 2013; 65:999-1010.

García-Ochoa F, Santos VE, Casas JA, Gómez E. Xanthan gum: production, recovery, and properties. *Biotechnol. Adv.* 2000; 18:549-579.

Goddard DE. Polymer/Surfactant interaction: Interfacial Aspects. *J. Colloid Interface Sci.* 2002; 256:228-235.

Goddard E, Ananthapadmanabhan KP. Interactions of surfactants with polymers and proteins. Boca Raton, FL: CRC Press; 1993.

Goddard ED, Phillips TS, Hannan RB. Water soluble polymer-surfactant interaction-Part I. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1975; 26:461-475.

Goddard JM, Hotchkiss JH. Polymer surface modification for the attachment of bioactive compounds. *Prog. Polym. Sci.* 2007; 32:698-725.

Goodwin JW, Hughes RW, Reynolds PA, Kwaambwa HM. Viscosity behaviour of particles with non-adsorbing polymers Part III-experimental study. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2004; 233:163–170.

Gouveia LM, Grassl B, Müller AJ. Synthesis and rheological properties of hydrophobically modified polyacrylamides with lateral chains of poly(propylene oxide) oligomers. *J Colloid Interface Sci.* 2009; 333:152-163.

Hait SK, Moulik SP. Determination of critical micelle concentration (CMC) of nonionic surfactants by donor-acceptor interaction with iodine and correlation of CMC with hydrophile-lipophile balance and other parameters of the surfactants. *J. Surfactants Deterg.* 2001; 4:303-309.

Haiyang Y, Pingping Z, Feng R, Yuanyuan W, Tiao Z. Viscometric Investigations on the Intermolecular Interactions Between Poly(methyl methacrylate) and Poly(vinyl acetate) in Various Solvents. *Eur. Polym. J.* 2000; 36:21–26.

Hansson P, Lindman B. Surfactant-polymer interactions. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 1996; 1:604-613.

Haque ME, Das AR, Moulik SP. Mixed Micelles of Sodium Deoxycholate and Polyoxyethylene Sorbitan Monooleate (Tween 80). *J. Colloid Interface Sci.* 1999; 217:1-7.

Hashidzume A, Mizusaki M, Yoda K, Morishima Y. Interaction of unimolecular micelles of hydrophobically modified polyelectrolytes with nonionic/ionic mixed surfactant micelles. *Langmuir* 1999; 15:4276-82.

Hashidzume A, Ohara T, Morishima Y. Coacervation of hydrophobically modified polyanions by association with nonionic surfactants in water. *Langmuir* 2002; 18: 9211-9218.

Holmberg K, Jönsson B, Kronberg B, Lindman B. Surfactants and polymers in aqueous solution. 2nd ed. Chichester, England: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.

Howse JR, Jones RA, Battaglia G, Ducker RE, Leggett GJ, Ryan AJ. Templated formation of giant polymer vesicles with controlled size distributions. *Nat. Mater.* 2009; 8:507-511.

Hromiš N. Razvoj biorazgradivog aktivnog ambalažnog materijala na bazi hitozana: sinteza, optimizacija svojstava, karakterizacija i primena. Doktorska disertacija. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet; 2015.

Huggins MZ. The viscosity of dilute solutions of long-chain molecules. IV. Dependence on concentration. *J. Am. Chem Soc.* 1942; 64:2716-2718.

Ilie C, Balcan M, Băran A, Iovescu A, Stîngă G, Cornițescu M, Anghel DF. The behavior of Carbopol 980 in aqueous solution of the nonionic surfactants. I. The study of the surface tension, viscosity and pH. *Rev. Roum. Chim.* 2009; 54:533-538.

Ilie C, Stîngă G, Iovescu A, Purcar V, Angheland DF, Donescu D. The influence of nonionic surfactants on the Carbopol-PEG interpolymer complexes, *Rev. Roum. Chim.* 2010; 55(7):409-417.

Israelachvili JN. Intermolecular and surface forces. 2nd ed. New York: Academic Press; 1991.

Jamaluddin MF. Fabrication and characterization of composite biodegradable films from chitosan and corn silk. B. Ch. E. Thesis. Gambang Pahang: Universiti Malaysia Pahang, Faculty of Chemical & Natural Resources Engineering; 2009.

Jiao J. Polyoxyethylated nonionic surfactants and their applications in topical ocular drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008; 60:1663-1673.

Jones SA, Goodall DM, Cutler AN, Norton IT. Application of conductivity studies and polyelectrolyte theory to the conformation and order-disorder transition of xanthan polysaccharide. *Eur. Biophys. J.* 1987; 15:184-191.

Kamboj R, Singh S, Chauhan V. Synthesis, characterization and surface properties of N-(2-hydroxyalkyl)-N'-(2-hydroxyethyl)imidazolium surfactants. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2014; 441:233-241.

Katona JM. Primena polimer-polimer nekompatibilnosti za mikrokapsulaciju ulja metodom koacervacije. Doktorska disertacija. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet; 2010.

Katona JM, Sovilj VJ, Petrović LB, Mucić NZ. Tensiometric investigation of the interaction and phase separation in a polymer mixture-ionic surfactant ternary system. *J. Serb. Chem. Soc.* 2010; 75:823-831.

Kaufman L, Rousseeuw PJ. Finding groups in data: an introduction to cluster analysis. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2009.

Khan MY, Samanta A, Ojha K, Mandal A. Interaction between aqueous solutions of polymer and surfactant and its effect on physicochemical properties, *Asia-Pac. J. Chem. Eng.* 2008; 3:579-585.

Kostarelos K. Rational design and engineering of delivery systems for therapeutics: biomedical exercises in colloid and surface science. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2003; 106:147-168.

Kovačević S. Ispitivanje korelacije između hemijske strukture, fizičko-hemijskih i retencionih parametara derivata aldopentoza i aldoheksoza hromatografijom na normalnim fazama. Diplomski - Master rad. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet; 2012.

Kovačević S. Hemometrijsko modelovanje hromatografskog ponašanja i biološke aktivnosti serije androstanskih derivate. Doktorska disertacija. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet; 2015.

Krstonošić V, Ćirin D. Osnovi industrijske farmacije. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2015.

Krstonošić V, Dokić Lj, Dokić P, Dapčević T. Effects of xanthan gum on physicochemical properties and stability of corn oil-in-water emulsions stabilized by polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate. *Food Hydrocoll.* 2009; 23:2212-2218.

Krstonošić V, Dokić Lj, Milanović J. Micellar properties of OSA starch and interaction with xanthan gum in aqueous solution. *Food Hydrocoll.* 2011; 25:361-367.

Krstonošić V, Dokić Lj, Nikolić I, Milanović M. Influence of xanthan gum on oil-in-water emulsion characteristics stabilized by OSA starch. *Food Hydrocoll.* 2015; 45:9-17

Krstonošić V. Uticaj osobina sistema Tween 80/ksantan na reološko ponašanje i disperzione karakteristike U/V emulzija. Magistarski rad. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet; 2008.

Krupers MJ, Van der Gaag FJ, Feijen J. Complexation of poly (ethylene oxide) with poly (acrylic acid-co-hydroxyethyl methacrylate)s. *Eur. Polym. J.* 1996; 32:785-790.

Kulicke WM, Arendt O, Berger M. Rheological characterization of the dilatant flow behavior of highly substituted hydroxyl propyl methylcellulose solutions in the presence of sodium lauryl sulfate. *Colloid Polym. Sci.* 1998; 276:617-626.

Li H, Houa W, Li X. Interaction between xanthan gum and cationic cellulose JR400 in aqueous solution. *Carbohydr. Polym.* 2012; 89(1):24-30.

Lin S. Development of edible packaging for selected food processing applications, PhD thesis. OH, USA: The Ohio State University; 2012.

Lindman B. Surfactant-Polymer Systems. In Holmberg K, editor. Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry. Chichester, England: John Wiley & Sons, Inc.; 2002.

Liu RCW, Morishima Y, Winnik FM. Rheological properties of mixtures of oppositely charged polyelectrolytes. A study of the interactions between a cationic cellulose ether and a hydrophobically modified poly[sodium 2-(acrylamido)-2-methylpropanesulfonate]. *Polym. J.* 2002; 34(5):340-346.

Liu T, Guo R. Investigation of PEG 6000/Tween 80/Span 80/H₂O niosome microstructure. *Colloid Polym. Sci.* 2007; 285:711-713.

Liu W, Hu M, Liu W, Xue C, Xu H, Yang X. Investigation of the carbopol gel of solid lipid nanoparticles for the transdermal iontophoretic delivery of triamcinolone acetonide acetate. *Int. J. Pharm.* 2008; 364:135-141.

Liu Y, Gu J, Zhang J, Yu F, Wang J, Niea N, Li W. LiFePO₄ nanoparticles growth with preferential (010) face modulated by Tween-80. *RSC Adv.* 2015; 5:9745-9751.

Lochhead RY, Huisinga LR. A brief review of polymer/surfactant interaction. *Cosm. & Toil.* 2004; 119(2):37-46.

Lubrizol Advanced Materials. TDS-222: molecular weight of Carbopol[®] and Pemulen[™] polymers. 2008; Lubrizol, Cleveland.

Lubrizol Advanced Materials. TDS-237: neutralizing Carbopol[®] and Pemulen[™] polymers in aqueous and hydroalcoholic systems. 2009; Lubrizol, Cleveland.

Lubrizol Advanced Materials. LSP-PS-PHPROP-BRC: pharmaceutical polymers typical properties and specifications. 2013; Lubrizol, Cleveland.

Malik VS, Sridhar P. Industrial biotechnology. New Delhi: Oxford & IBH Publishing Co. Pvt. Ltd.; 1992.

Malmsten M. Surfactants and polymers in drug delivery. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2002.

Majumdar T, Mandal HK, Kamila P, Mahapatra A. Influence of polymer–surfactant interactions on the reactivity of the Co^{III} – Fe^{II} redox couple. *J. Colloid Interface Sci.* 2010; 350:212-219.

Manglik RM, Wasekar VM, Zhang J. Dynamic and equilibrium surface tension of aqueous surfactant and polymeric solutions. *Exp. Therm. Fluid Sci.* 2001; 25:55-64.

Mayers, D. Surfactant Science and Technology. New York: VCH Publishers; 1988.

McClements DJ. Molecular characteristics. In food emulsions: principles, practice, and techniques. Boca Raton: CRC Press LLC; 1999.

Minatti E, Zanette D. Salt effects on the interaction of poly(ethylene oxide) and sodium dodecyl sulfate measured by conductivity. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 1996; 113(3):237-246.

Moharram MA, Balloomal LS, El-Gendy HM. Infrared study of the complexation of poly(acrylic acid) with poly(acrylamide). *J. Appl. Polym. Sci.* 1996; 59:987-990.

Morariu S, Brunchi C-E, Hulubei C, Bercea M. Influence of temperature on the rheological behavior of polymer mixtures in solution. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2011; 50 (15):9451-9455.

Morini MA, Messina PV, Schulz PB. The interaction of electrolytes with non-ionic surfactant micelles. *Colloid Polym. Sci.* 2005; 283:1206-1218.

Morishima Y, Mizusaki M, Yoshida K, Dubin PL. Interactions of micelles with fluorescence-labeled polyelectrolytes. *Colloids Surf. A. Physicochem. Eng. Asp.* 1999; 147:149–59.

Musyanovych A, Dausend J, Dass M, Walther P, Mailänder V, Landfester K. Criteria impacting the cellular uptake of nanoparticles: A study emphasizing polymer type and surfactant effects. *Acta Biomater.* 2011; 7:4160-4168.

Mysels KJ. Surface tension of solutions of pure sodium dodecyl sulfate. *Langmuir* 1986; 2(4):423–428.

Nikas YJ, Blakshtein D. Complexation of nonionic polymers and surfactants in dilute aqueous solutions. *Langmuir* 1994; 10(10): 3512-3528.

Nedjhioui M, Moulai-Mostefa N, Morsli A, Bensmaili A. Combined effects of polymer/surfactant/oil/alkali on physical chemical properties. *Desalination* 2005; 185:543-550.

Norton IT, Goodall DM, Frangou SA, Morris ER, Rees DA. Mechanism and dynamics of conformational ordering in xanthan polysaccharide. *J. Mol. Biol.* 1984; 175(3):371-94.

Panmai S, Prud`homme RK, Peiffer DG, Jockusch S, Turro NJ. Interactions between hydrophobically modified polymers and surfactants: A fluorescence study. *Langmuir* 2002; 18(10):3860-3864.

Patist A, Bhagwat SS, Penfield KW, Aikens P, Shah DO. On the measurement of the critical micelle concentrations of pure and technical-grade nonionic surfactants. *J. Surfactants Deterg.* 2000; 3:53-58.

Persson B, Evertsson H, Bergman R, Sundelöf L-O. Multivariate parameter evaluation of pharmaceutically important cellulose ethers contribution. *J. Pharm. Sci.* 1999; 88:767-774.

Piculell L, Lindman B. Association and segregation in aqueous polymer/polymer, polymer/surfactant, and surfactant/surfactant mixtures: similarities and differences. *Adv. Colloid Interface Sci.* 1992; 41:149-178.

Posharnowa N, Schneider A, Wünsch M, Kuleznew V, Wolf BA. Polymer-polymer interaction parameters for homopolymers and copolymers from light scattering and phase separation experiments in a common solvent. *J. Chem. Phys.* 2001; 115:9536-9546.

Poša M, Vapa I, Ćirin D. Influence of surfactant hydrophobic segment length on the thermodynamic parameters of binary mixed micelles of homologues polysorbates and Triton X-100. *Fluid Phase Equilib.* 2014; 376:124-131.

Prasad M, Palepu R, Moulik SP. Interaction between sodium dodecyl sulfate (SDS) and polyvinylpyrrolidone (PVP) investigated with forward and reverse component addition protocols employing tensiometric, conductometric, microcalorimetric, electrokinetic, and DLS techniques. *Colloid Polym. Sci.* 2006; 284:871-878.

Prud'homme KR, Long ER. Surface tension of concentrated xanthan and polyacrylamide solutions with added surfactants. *J. Colloid Interface Sci.* 1983; 93:274-276.

Rogošić M, Mencer H J. Prediction of copolymer miscibility by the viscometric method. *Eur. Polym. J.* 1997; 33:621-630.

Romanić R. Hemometrijski pristup optimizaciji tehnoloških parametara u proizvodnji hladno presovanog ulja semena visokooleinskog suncokreta. Doktorska disertacija. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet; 2015.

Rosen MJ. Surfactants and interfacial phenomena. 3rd ed. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2004.

Rosalam S, England R. Review of xanthan gum production from unmodified starches by *Xanthomonas comprestris* sp. *Enzyme Microb. Technol.* 2006; 39:197-207.

Rub MA, Asiri AM, Khan JM, Khan RH, Din K. Interaction of gelatin with promethazine hydrochloride: Conductimetry, tensiometry and circular dichroism studies. *J. Mol. Struct.* 2013; 1050:35-42.

Sato T, Norisuye T, Fujita H. Double-stranded helix of xanthan in dilute solution: evidence from light scattering. *Polymer J.* 1984; 16:341-350.

Secouard S, Malhiac C, Grisel M. The effect of solution surface tension on aroma compound release from aqueous xanthan solutions. *Flavour Frag. J.* 2006; 21:8-12.

Seedher N. *In vitro* study of the mechanism of interaction of trifluoperazine dihydrochloride with bovine serum albumin. *Indian J. Pharm. Sci.* 2000; 62:16-20.

Shrivastava S, Dey J. Interaction of anionic surfactant with polymeric nanoparticles of similar charge. *J. Colloid Interface Sci.* 2010; 350:220-228.

Silva SMC, Antunes FE, Sousa JJS, Valente AJM, Pais AA. New insights on the interaction between hydroxypropylmethyl cellulose and sodium dodecyl sulfate. *Carbohydr. Polym.* 2011; 86:35-44.

Simpson DA. Mechanisms of Retention on Porous Graphitic Carbon: Chromatographic and Computational Chemistry Studies, PhD thesis. United Kingdom: University of Nottingham, School of Pharmaceutical Science; 2000.

Smith A. Purity of commercial sodium alkyl sulfates. *J. Colloid Interface Sci.* 1978; 66(3):575-576.

Somasundaran P. Simple colloids in simple environments explored in the past, complex nanoids in dynamic systems to be conquered next: some enigmas, challenges, and strategies. *J. Colloid Interface Sci.* 2002; 256:3-15.

Somasundaran P, Wines TH, Metha SC, Garti N, Farinato R. Emulsions and their behavior. In Rhein LD, Schlossman M, O'Lenick A, Somasundaran P, editors. *Surfactants in personal care products and decorative cosmetics*. New York, USA: CRC Press; 2007.

Song S-H, Koelsch P, Weidner T, Wagner MS, Castner DG. Sodium dodecyl sulfate adsorption onto positively charged surfaces: monolayer formation with opposing headgroup orientations. *Langmuir* 2013; 29(41):12710-12719.

Sovilj V, Milanović J, Petrović L. Influence of gelatin-sodium stearyl lactate interaction on the rheological properties of gelatin gels. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2013a; 417:211-216.

Sovilj V, Milanović J, Petrović L. Viscosimetric and tensiometric investigations of interactions between gelatin and surface active molecules of various structures. *Food Hydrocoll.* 2013b; 32:20-27.

Sovilj VJ, Petrović LB. Influence of molecular characteristics of nonionic cellulose ethers on their interaction with ionic surfactant investigated by conductometry. *Colloid Polym. Sci.* 2005; 284:334-339.

Sovilj VJ, Petrović LB. Influence of hydroxypropylmethyl cellulose-sodium dodecylsulfate interaction on the solution conductivity and viscosity and emulsion stability. *Carbohydr. Polym.* 2006; 64:41-49.

Stanislaus JB. Single Molecule Study of Polymer-Surfactant Interactions. PhD. Thesis Bayreuth: Faculty of Biology, Chemistry and Geosciences, University of Bayreuth; 2007.

Sun SF. Physical Chemistry of Macromolecules: Basic Principles and Issues. 2nd ed. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2004.

Tadros T. Flory-Huggins Interaction Parameter. In: Tadros T, editor. Encyclopedia of Colloid and Interface Science. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.

Taylor DJF, Thomas RK, Penfold J. Polymer/surfactant interactions at the air/water interface. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2007; 132:69-110.

Thummar AD, Sastry NV, Verma G, Hassan PA. Aqueous block copolymer-surfactant mixtures-surface tension, DLS and viscosity measurements and their utility in solubilization of hydrophobic drug and its controlled release. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2011; 386: 54-64.

Torchilin VP. Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004; 61:2549-2559.

Torrens F, Abad C, Codoñer A, García-Lopera R, Campos A. Interaction of polyelectrolytes with oppositely charged micelles studied by fluorescence and liquid chromatography. *Eur. Polym. J.* 2005; 41:1439-1452.

Turro NJ, Baretz BH, Kuo P-L. Photoluminescence robes for the investigation of interactions between sodium dodecyl sulfate and water-soluble polymers. *Macromolecules* 1984; 17:1321-1324.

Turro NJ, Kuo PL. Pyrene excimer formation in micelles of nonionic detergents and of water-soluble polymers, *Langmuir* 1986; 2:438-442.

Usaitis A, Maunu SL, Tenhu H. Aggregation of the interpolymer complex of poly(methacrylic acid) and poly(vinyl pyrrolidone) in aqueous solutions. *Eur. Polym. J.* 1997; 33:219-223.

Wen H, Park K. Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2010.

Wilhelm M, Zhao C-L, Wang Y, Xu R, Winnik MA, Mura J-L, Riess G, Croucher MD. Poly(styrene-ethylene oxide) block copolymer micelle formation in water: A fluorescence probe study. *Macromolecules* 1991; 24:1033-1040.

Winnik FM, Regismont STA. Fluorescence methods in the study of the interactions of surfactants with polymers, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 1996; 118:1-39.

Winnik FM. Photophysics of preassociated pyrenes in aqueous polymer solutions and in other organized media, *Chem. Rev.* 1993; 93:587-614.

Winnik MA, Bystryak SM, Chassenieux C, Strashko V, Macdonald, PM, Siddiqui J. Study of interaction of poly(ethylene imine) with sodium dodecyl sulfate in aqueous solution by light scattering, conductometry, NMR, and microcalorimetry. *Langmuir* 2000; 16:4495-4510.

Woodward NC, Chowdhry BZ, Leharne SA, Snowden MJ. The interaction of sodium dodecyl sulphate with colloidal microgel particles. *Eur. Polym. J.* 2000; 36:1355-1364.

Xia Q, Hao XZ, Lu YY, Xu W, Wei H. Production of drug-loaded lipid nanoparticles based on phase behaviors of special hot microemulsions. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2008; 313-314:27-30.

Xu J, Li TD, Jiang QW, Qiao CD, Cheng JY. Microstructure transformation of PDMS-E grafted gelatine polymers induced by SDS and SDBS. *Colloids Surf. B.* 2013; 103:375-380.

Yushmanov VE, Perussi JR, Imasato H, Tabac M, Interaction of papaverine with micelles of surfactants with different charge studied by ¹H NMR. *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1189: 74-80.

Zanette D, Soldi V, Romani AP, Gehlen MH. The Role of the Carboxylate Head Group in the Interaction of Sodium Dodecanoate with Poly(ethylene oxide) Investigated by Electrical Conductivity, Viscosity, and Aggregation Number Measurements. *J. Colloid Interface Sci.* 2002; 246:387-392.

Zhang X, Ge L, Guo R. Energetic and conformational changes upon complexation of gelatine with sodium dodecyl sulphate. *J. Colloid Interface Sci.* 2012; 380:113-120.

Zhao CL, Holi Y, Pith T, Lambla M. FTIR-ATR spectroscopic determination of the distribution of surfactants in latex films. *Colloid Polym. Sci.* 1987; 265:823-829.

Zhulina EB, Adam M, LaRue I, Sheiko SS, Rubinstein M. Diblock copolymer micelles in a dilute solution. *Macromolecules* 2005; 38:5330-5351.

Zimin D. Synergetic Effects of Polymer-Surfactant Mixtures on Solid-Liquid Interfaces. Ph.D. Thesis. Regensburg: Universitaet Regensburg, Germany; 2003.