



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
KLINIČKA MEDICINA

**UTICAJ DUŽINE HIDROFOBNOG SEGMENTA  
HOMOLOGNIH POLISORBATA NA TERMODINAMIČKE  
PARAMETRE BINARNIH MEŠOVITIH MICELA  
POLISORBATA I TRITONA X-100**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

**Prof. dr Mihalj Poša**

Kandidat:

**Ivana Vapa**

Novi Sad, 2016. godine

## *Zahvalnica*

*Najiskrenije se zahvaljujem mentoru prof. dr Poša Mihalju na nesebičnoj i dragocenoj stručnoj pomoći, korisnim savetima i ukazanom poverenju prilikom izrade doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se dr Ćirin Dejanu na posvećenosti u zajedničkom naučno-istraživačkom radu, deljenju znaja i na stručnoj pomoći.*

*Hvala mojim učiteljima i prijateljima.*

*Zahvaljujem se mojoj porodici na bezuslovnoj ljubavi, podršci i razumevanju.*

*Ivana Vapa*

**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	Ivana Vapa
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	dr Mihalj Poša, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Uticaj dužine hidrofobnog segmenta homolognih polisorbata na termodinamičke parametre binarnih mešovutih micela polisorbata i Tritona X-100
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski / Engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	8 poglavlja / 184 stranica / 71 slika (zajedno sa grafikonima) / 15 tabela / 153 reference / 1 prilog
Naučna oblast: NO	Farmacija
Naučna disciplina: ND	Fizička hemija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	površinski aktivne materije; micide; polisorbati; octoxynol; rastvori; termodinamika; spektrofouometrija
UDK	661.185:615.011
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Binarne mešovite micide su značajne u farmaceutsko-farmakološkim primenama, u kojima lek kao površinska aktivna supstanca može da bude gradivna jedinica binarne micide (promena bioraspoloživosti, mehanizam resorpcije itd.). Takođe su važne i mešovite micide kod kojih su gradivne jedinice biosurfaktanti (biokompatibilni solubilizatori lekova). U kozmetičkoj, prehrambenoj i industriji detergenata mešovite micide su uveliko zastupljene.</p> <p>Važno je nalaženje binarnih sistema surfaktanata koji u mešovitim micelama poseduju sinergističko međudelovanje (negativna vrednost interakcionog parametra). Takva binarna smeša surfaktanata ima nižu vrednost kritične micelarne koncentracije od hidrofobnije komponente smeše.</p> <p>U prvom delu rada je ispitivan uticaj dužine hidrofobnog segmenta homolognih Tween-ova iz mešoviti micela sa Triton-om X100 na interakcioni parametra (<math>\beta_{i,j}</math>) i dodatnu Gibbs-ovu energiju (<math>G^E</math>), takođe ispitivao se i uticaj temperature na stabilnost proučavanih mešoviti micela (273,15-328,115 K). Kritične micelarne koncentracije čistih surfaktanata i njihovih binarnih smeša su određeni spektrofluometrijski uz primenu pirena kao probnog molekula. Nađeno je da na svakoj ispitivanoj temperaturi povećanje dužine zasićenog alifatičnog niza polisorbata povećava stabilnost mešovite micide (<math>\beta_{i,j} &lt; 0</math> i <math>G^E &lt; 0</math>) u</p>

	<p>odnosu na idealnu mešovitu micelu. Prisustvo C<sub>9</sub> dvostruke veze u ostatku oleinske kiseline Tween-a 80 umanjuje sinergistički efekat ovog polisorbata u odnosu na Tween 60, koji ima hidrofobni segment sa istim brojem C atoma, ali bez olefinske veze. Dodatna slobodna entalpija ispod temperature 298.15 K određena je entropijskim doprinosem, a iznad 298.15 K entalpijskim doprinosom.</p> <p>U drugom delu rada ispitivane su binarne smeše surfaktanata Tween 85/Triton X100 i Tween 85/Triton X165 u vodenom rastvoru u intervalu temperature od 273.15 K do 323.15 K. Pri temperaturama od 273.15 K i 283.15 K između različitih gradivnih jedinica binarnih mešovitih micela postoje sinergističke interakcije na čiju veličinu ne utiče razlika u dužini polioksietilenskih nizova Triton-a X100 i Triton-a X165. Na većim vrednostima temperature duži polioksietilenski niz Triton-a X165 pokazuje stabilizirajući efekat u mešovitoj miceli sa Tween-om 85 u odnosu na mešovite micelle Tween 85/Triton X100. Kod ispitivanih binarnim mešovitim micela ne može se prihvatiti aproksimacija regularnih smeša o nula vrednosti dodatne entropije formiranja binarne mešovite micelle.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	22.01.2015.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>predsednik:</p> <p>član:</p> <p>član:</p> <p>član:</p> <p>član:</p>

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
MEDICAL FACULTY**

**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	Ivana Vapa
Mentor: MN	Associate Professor Mihalj Poša, PhD, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Title: TI	Influence of hydrophobic segment length of homologues polysorbates on thermodynamic parameters of binary mixed micelles of polysorbates and Triton X-100
Language of text: LT	Serbian (Latin)
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	8 chapters / 184 pages / 71 figures (including graphs) / 15 tables / 153 references / 1 appendix
Scientific field SF	Pharmacy
Scientific discipline SD	Physical chemistry
Subject, Key words SKW	Surface-Active Agents; Micelles; Polysorbates; Octoxynol; Solutions; Thermodynamics; Spectrometry, Fluorescence
UC	661.185:615.011
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Binary micelles are important in pharmaceutical-pharmacological applications, in which drug as surface active substance can be building unit of binary micelle (influencing bioavailability change, change of resorption mechanism etc.). Mixed micelles in which building units are biosurfactants (biocompatible drug solubilizers) are also important. In cosmetics, food and detergent industry mixed micelles are widely present.</p> <p>It is important to find binary surfactant systems having synergistic interactions (negative value of interaction parameter). That binary surfactant mixture has lower critical micelle concentration value than more hydrophobic component of the mixture.</p> <p>In the first part of this work, influence of hydrophobic segment length of homologues Tweens in mixed micelles with Triton X-100 on the interaction parameter value (<math>\beta_{i,j}</math>) and an excess Gibbs energy (<math>G^E</math>) was investigated. Also, influence of temperature on the stability of investigated mixed micelles has been investigated (273.15-328.15 K). Critical micelle concentration values of pure surfactants and their binary mixtures were determined spectrofluorimetrically using pyrene as a probe molecule. It was found for every investigated temperature that increase in length of saturated aliphatic side chain of a polysorbate increases the stability of investigated mixed micelles (</p>

	<p><math>\beta_{i,j} &lt; 0</math> and <math>G^E &lt; 0</math>) compared to ideal mixed micelles. Presence of the C9 double bond in oleic acid residue of Tween 80 reduces synergistic effect of this polysorbate compared to Tween 60 which contains hydrophobic segment with the same number of C atoms but without olefin bond. Excess free enthalpy below the 298.15 K is determined with entropic contribution, but above 298.15 K with enthalpic contribution.</p> <p>In the second part of this work, binary surfactant mixtures of Tween 85/Triton X100 and Tween 85/Triton X165 have been investigated in water solution in the temperature range from 273.15 K to 323.15 K. At the temperatures of 273.15 K and 283.15 K between different building units of binary mixed micelles synergistic interactions exist, which size is not affected by difference in length of the polyoxyethylene chains. At higher temperatures, longer polyoxyethylene chain of Triton X165 shows more stabilizing effect in mixed micelle with Tween 85 than in mixed micelles of Tween 85/Triton X100. For investigated binary mixed micelles, regular solution theory approximation about zero value of excess entropy of binary mixed micelle formation cannot be accepted.</p>
Accepted on Senate on: AS	22.01.2015.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president:</p> <p>member:</p> <p>member:</p> <p>member:</p> <p>member:</p>



# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. OPŠTI DEO</b> .....	4
<b>2.1. Surfaktanti</b> .....	5
2.1.1. Surfaktanti-amfifilni molekuli.....	5
2.1.2. Osobine surfaktanata.....	6
2.1.3. Primena surfaktanata.....	8
2.1.4. Struktura surfaktanata.....	10
<b>2.2. Podela surfaktanata</b> .....	14
2.2.1. Prema poreklu.....	14
2.2.1.1. Prirodni.....	14
2.2.1.2. Sintetski.....	15
2.2.2. Prema prirodi polarne glave.....	16
2.2.2.1. Nejonski.....	19
2.2.2.2. Jonski.....	23
2.2.2.2.1. Anjonski.....	23
2.2.2.2.2. Katjonski.....	25
2.2.2.2.3. Amfoterni (Cviterjonski).....	27
2.2.3. Noviji surfaktanti.....	29
2.2.3.1. Surfaktanti sa više polarnih i/ili nepolarnih delova.....	30
2.2.3.1.1. Gemini (blizanci) surfaktanti ( <i>Gemini surfactants</i> ).....	31
2.2.3.2. Cepljivi (razgradivi) surfaktanti ( <i>Cleavable surfactants</i> ).....	34
2.2.3.3. Polimerizujući surfaktanti ( <i>Polymerizable surfactants</i> ).....	40
2.2.3.4. Polimerni surfaktanti ( <i>Polymeric surfactants</i> ).....	41
2.2.3.5. Specijalni surfaktanti ( <i>Special surfactants</i> ).....	44
2.2.3.6. Katanjonski surfaktanti.....	45
<b>2.3. Polisorbati i Tritoni X – ispitivani surfaktanti</b> .....	46
<b>2.4. Realne smeše surfaktanata i Teorija regularnih smeša (RST)</b> .....	49
<b>2.5. Micelizacija surfaktanata i kritična micelarna koncentracija (CMC)</b> .....	58
2.5.1. Kritična micelarna koncentracija.....	58
2.5.2. Oblik i struktura micle.....	63
2.5.3. Monokomponentne i mešovite micle.....	64

<b>2.6.</b>	Termodinamički modeli i teorije formiranja micela.....	67
2.6.1.	Teorije formiranja micela.....	67
2.6.2.	Asocijacioni i mikroskopski model formiranja micela.....	68
2.6.3.	Teorija fazne separacije i binarne mešovite micela.....	85
<b>2.7.</b>	Solubilizacija.....	103
2.7.1.	Micelarna solubilizacija lekova .....	103
2.7.2.	Lokacija solubilizata .....	107
2.7.3.	Faktori koji utiču na solubilizaciju.....	108
2.7.4.	Primena solubilizacije u farmaciji i medicini.....	110
<b>3.</b>	<b>CILJEVI i HIPOTEZE</b> .....	111
<b>4.</b>	<b>EKSPERIMENTALNI DEO</b> .....	114
4.1.	Materijal.....	115
4.2.	Metode.....	115
<b>5.</b>	<b>REZULTATI I DISKUSIJA</b> .....	116
5.1.	Uticaj dužine hidrofobnog segmenta surfaktanata na termodinamičke parametre binarnih mešovitih micela homolognih polisorbata i TritoX100.....	117
5.2.	Termodinamičko ispitivanje binarnih smeša surfaktanata Tween 85/Triton X100 i Tween 85/Triton X165 u vodenom rastvoru – formiranje binarnih mešovitih micela.....	129
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	144
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	147
<b>8.</b>	<b>PRILOG</b> .....	160

# **1.UVOD**

Farmacija se bavi jednom jedinstvenom naučnom disciplinom – farmaceutikom – koja proučava različite lekovite formulacije i njihov dizajn, proizvodnju i isporuku u organizmu, tj. uticaj određenog oblika leka na samo ispoljavanje njegovog dejstva. Farmaceutika pretvara lekovite supstance u lekove koji su pogodni za primenu od strane pacijenata ili za pacijente. Postoje i druge vrlo bitne oblasti u farmaciji. Način na koji lekovi deluju u telu i na telo predstavlja područje farmakologije; nauka dizajna i analize leka predstavlja medicinsku i farmaceutsku hemiju. Fizička farmacija koristi zakone fizike i fizičke hemije u svrhu dobijanja što kvalitetnijih lekovitih oblika. Ne postoji jasna linija razdvajanja između ovih predmetnih oblasti [1,2].

Razumevanje farmakologije leka bitno je ne samo radi odgovarajućeg dizajna optimalnog sistema isporuke, već i za farmaceutsku praksu. Tanka je linija koja deli mnoge nauke koje su temelj za različite oblasti bavljenja lekovima, a fizička hemija koja funkcioniše u laboratorijskim formulacijama je vrlo slična onoj koja važi i u ljudskom telu [2]. Mada su biološki procesi koji se odigravaju u ljudskom telu dosta složeniji od procesa koji mogu da se kontrolišu u epruveti, oni takođe funkcionišu i postoje u tom istom fizičkom svetu [1].

Razumevanje pravila i pojava koje regulišu ono što održava lekove u obliku rastvora u infuzionoj tečnosti omogućava nam da predvidimo obim u kom će se lek možda taložiti u bubrežnim cevčicama ili u krvi nakon aplikovanja.

U svakom medikamentu, molekul leka zauzima glavno mesto, bilo da se bavi njegovim farmaceutskim oblikom, načinom isporuke, analizom ili delovanjem. Sama formulacija, tj. oblik leka jednostavno može biti sredstvo isporuke doze koja je odgovarajuća za pacijenta, ili može imati uticaj na mesto isporuke ili na vreme početka dejstva. Racionalna formulacija zahteva čvrsto razumevanje fizičkog načina rada pomoćnih supstanci u farmaceutskim formulacijama. Stoga je veoma bitno da razumemo fizičku hemiju supstanci koje se koriste u farmaceutskim formulacijama radi mogućnosti kontrole stepena oslobađanja, solubilizacije nerastvornih molekula, stabilizacije, suspendovanja ili formiranja mikrosfera i nanočestica. Ove takozvane pomoćne materije ili ekscipijensi generalno se smatraju inertnim, međutim, dok su neke supstance potpuno inertne, druge kao što su brojni surfaktanti, mogu biti biološki aktivne i štetne kao i ostale supstance koje se ne koriste na odgovarajući način. Surfaktantska toksičnost ima svoje korene u površinskoj aktivnosti, a stoga i u membranskoj aktivnosti [3 – 8].

Površinska aktivnost predstavlja fenomen koji je uzročnik mnogobrojnih promena. Surfaktanti ili površinski aktivne materije su supstance koje imaju sposobnost da se

nakupljaju, apsorbiraju na površini faza i da snižavaju površinski napon; ove takozvane surfaktantne materije imaju široku primenu u farmaciji. U micelarnoj formi one mogu solubilizovati lekove koji su nerastvorljivi u vodi, mnoge mogu već pri niskim koncentracijama povećati propustljivost membrane, a takođe mogu biti od pomoći i u transportu lekova kroz biološke membrane. Mnogi lekovi imaju svojstva površinski aktivnih supstanci, što se odražava na njihovu aktivnost i ponašanje u rastvoru [3,7,9].

Postoji mnogo razloga zašto je od vitalnog značaja razumevanje načina na koji se lekovi rastvaraju u rastvoru i faktora koji održavaju njihovu rastvorljivost ili uzrokuju izdvajanje lekova iz rastvora, odnosno taloženje [7].

Većina farmaceutskih formulacija i preparata su veoma složeni sistemi [9].

Mnoge biljke proizvode značajne količine saponina (steroida i triterpenskih glikozida) koji imaju surfaktantska svojstva. Jedna takva biljka je *Saponaria officinalis*, čije lišće daje glikozide koji imaju moć kvašenja, stvaranja pene i dispergovanja masti-upravo one kvalitete koje prepoznajemo u modernim deterdžentima. Vrlo je verovatno da su upravo biljni saponini obezbedili našim precima prvu upotrebu surfaktanata. Ovi prirodni glikozidi su čak i danas u upotrebi za pranje osetljivih tkanina.

Moderni surfaktanti, međutim, sastoje se od mnoštva različitih hemijskih tipova i imaju daleko veći broj upotreba nego što su stvaranje pene i dispergovanje masti. Globalna industrija surfaktanata je vredan i velik biznis, sa tržištem širom sveta, od deterdženata do eksploziva [10].

Najnoviji izveštaj analize globalnog tržišta surfaktanata iz 2015. godine procenjuje da će ukupna proizvodnja surfaktanata do 2020. godine dostići količinu od 24.037,3 kilotona u vrednosti od 42.120,4 miliona dolara [11].

## **2. OPŠTI DEO**

## 2.1. SURFAKTANTI

### 2.1.1. Surfaktanti - amfifilni molekuli

Određena jedinjenja, zahvaljujući svojoj hemijskoj strukturi, imaju sklonost da se akumuliraju na granici između dve faze. Takva jedinjenja označena su kao *amfifili*, *površinski aktivni supstance* (*materije*, *agensi*) ili *surfaktanti* [1]. Osobina koja ova jedinjenja čini tako posebnim tipom molekula je upravo njihova amfifilna priroda.

Naziv *amfifil* često se koristi kao sinonim za reč *surfaktant* a potiče od dve grčke reči. Prvi deo reči je prefiks *amphi* što znači dvostruko, sa obe strane, oba/i jedan i drugi. Drugi deo reči *philos* izražava afinitet ili naklonost, prijateljstvo. Izraz je povezan sa činjenicom da se svi molekuli surfaktanta sastoje barem od dva dela, jednog koji je rastvorljiv u određenoj tečnosti (liofilni deo) i jednog koji nije rastvorljiv (liofobni deo). Kada je tečnost voda, onda se uglavnom govori o *hidrofilnim*, odnosno *hidrofobnim* delovima. Hidrofilni deo se naziva glavom, a hidrofobni deo se naziva repom [12].

Reč *surface* (površina) se koristi da se naznači granica između kondenzovane (tečne) faze i gasovite faze, dok se termin *interface* (međupovršina) koristi da se označi granica između dve kondenzovane (tečne) faze koje se ne mešaju. Ova razlika u terminima nije neophodna ali je vrlo praktična [13,14].

U engleskom jeziku izraz *surfaktant* (skraćenica od *surface-active-agent*) označava supstancu koja ispoljava površinsku ili međupovršinsku aktivnost. Važno je napomenuti da ne pokazuju svi *amfifili* površinsku aktivnost, odnosno, samo oni amfifili sa manje ili više uravnoteženim hidrofilnim i hidrofobnim delovima najverovatnije migriraju na površinu ili u međupovršinski prostor. To se ne dešava sa molekulima amfifila koji imaju jako izražen ili hidrofilni ili hidrofobni deo molekula, u tom slučaju oni ostaju u jednoj od faza.

Na drugim jezicima kao što su francuski, nemački ili španski reč *surfaktant* uopšte ne postoji, a termin koji se koristi da se opišu ove supstance se zasniva na njihovoj sposobnosti da snižavaju površinski napon, pa se zbog toga nazivaju *tenzidi*. To praktično znači da se sposobnost površinske aktivnosti povezuje sa osobinom snižavanja površinskog napona, što je tačno za većinu slučajeva [13].

## 2.1.2. Osobine surfaktanata

### 1. Površinska aktivnost

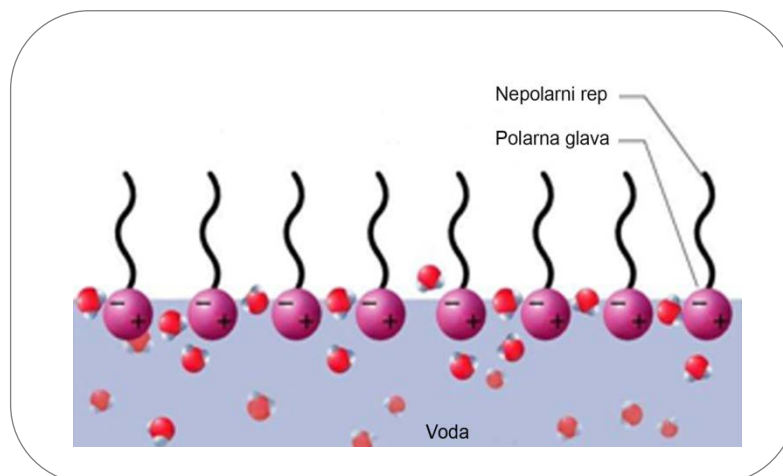
Molekuli koji se nalaze na površini tečnosti nisu u potpunosti okruženi drugim molekulima kao oni u unutrašnjosti tečnosti. Usled toga postoji mrežna unutrašnja privlačna sila koju molekuli iz unutrašnjosti rastvora vrše na molekule na površini, što rezultira sklonošću površine da se zategne.

Zatezanje površine je spontano; odnosno, praćeno je smanjenjem slobodne energije. Zategnuta površina stoga predstavlja stanje minimalne slobodne energije i svaki pokušaj da se proširi površina mora da obuhvati povećanje te slobodne energije [1, 4,14].

Sličan disbalans privlačnih sila postoji i na međupovršini između dve tečnosti koje se ne mešaju. Vrednost međupovršinskog napona uglavnom je između vrednosti površinskih napona dve tečnosti koje čine međupovršinu, osim ukoliko između njih postoji interakcija [1, 14].

Do adsorpcije surfaktanata dolazi usled značajnih energetske promena jer je slobodna energija molekula surfaktanata koji se nalaze na (među)površini niža od slobodne energije molekula surfaktanata koji su rastvoreni u unutrašnjosti rastvora [15]. Zbog dualne prirode, amfifilni molekuli „ne miruju“ ni u jednom tipu rastvarača, bilo da je polarni ili nepolarni, jer uvek postoji onaj deo molekula koji „ne voli“ okruženje rastvarača [13]. To je razlog zašto amfifilni molekuli pokazuju veoma jaku tendenciju da migriraju u međupovršinski prostor ili na površinu i da se orijentišu tako da polarne grupe budu u dodiru sa vodom, a nepolarne izvan vode ili eventualno u ulju. Orijentacija glave i repa molekula surfaktanta prikazana je na **Slici 2.1**. Akumulacija molekula amfifila na međupovršini (gas/tečnost ili tečnost/tečnost) je spontan proces i rezultira smanjenjem međupovršinskog napona. Mnoge supstance imaju ovu osobinu, međutim samo one supstance koje imaju sposobnost stvaranja monosloja na (među)površini mogu se smatrati pravim surfaktantima i što je najvažnije imaju sposobnost samoudruživanja u unutrašnjosti rastvora u karakteristične agregate, odnosno micle [1,12,13,15].





Slika 2.1. Orijentacija glave i repa molekula surfaktanta u vodi [7]

Obe pojave, i adsorpcija i agregacija, rezultat su *hidrofobnog efekta*, odnosno uklanjanja hidrofobnih delova surfaktanata iz vode [15]. Amfilni molekuli u vodenom rastvoru teže da sklone hidrofobnu grupu iz vodenog okruženja i na taj način postignu stanje minimalne slobodne energije. Posledica umetanja (intruzije) molekula surfaktanta u površinski ili međupovršinski sloj je ta što su neki od molekula vode efektivno zamenjeni hidrokarbonskim ili drugim nepolarnim grupama [1, 14]. U osnovi ovo potiče od međumolekulskih privlačnih interakcija između samih molekula vode, jer su one jače u odnosu na interakcije između molekula vode i hidrofobnih repova surfaktanata [15]. Sila zatezanja površine je smanjena i prema tome i površinski napon [1, 14].

Površinska aktivnost određenog surfaktanta zavisi od odnosa između hidrofilnih i hidrofobnih osobina unutar molekula. Za najjednostavniji slučaj homologne serije surfaktanata, povećanje dužine ugljovodoničnog niza, tj. hidrofobnog dela rezultira povećanjem površinske aktivnosti. Obratno, povećanje hidrofilnosti, što se kod polioksietilskih nejonskih surfaktanta može postići povećanjem dužine etilen oksidnog lanca, rezultira smanjenjem površinske aktivnosti, tj. povećanjem površinskog napona i kritične micelarne koncentracije (CMC) [1, 13, 14].

Surfaktanti pokazuju i mnoga druga svojstva osim što snižavaju površinski napon, pa se zbog toga nazivaju i raznim drugim imenima koja određuju njihovu glavnu primenu: sapuni, deterdženti, sredstva za kvašenje, emulgatori, penušavci, baktericidi, inhibitori korozije, antistatička sredstva itd. U nekim slučajevima poznati su po imenima struktura čiji su gradivni elementi, kao što su membrane, mikroemulzije, tečni kristali, lizozomi, vezikule ili gelovi [13].

## 2. Formiranje micela (asocijacija surfaktanata)

Prva karakteristična odlika surfaktanata je njihova težnja da se adsorbuju na međupovršinama. Druga fundamentalna osobina površinski aktivnih supstanci je da monomeri u rastvoru imaju sklonost da formiraju agregate, takozvane *micelle*. (Slobodan ili neudruženi molekul surfaktanta u literaturi se naziva '*monomer*' ili '*unimer*'). Formiranje micela, ili micelizacija, može se posmatrati kao alternativni mehanizam za adsorpciju na međupovršinama radi uklanjanja hidrofobnih grupa da ne budu u kontaktu sa vodom, smanjujući na taj način slobodnu energiju sistema. Ta pojava je veoma značajna jer se molekuli surfaktanata ponašaju veoma različito kada su u sastavu micela u poređenju sa slobodnim monomerima u rastvoru. Samo monomeri surfaktanta doprinose da se površinski i međupovršinski napon smanji i dinamičke pojave kao što je sposobnost upijanja tečnosti i sposobnost penjenja, određeni su koncentracijom slobodnih monomera u rastvoru. Micele se mogu posmatrati kao rezervoar za surfaktantske monomere. Mera razmene surfaktantskog molekula između micela i unutrašnjosti rastvora može varirati u velikoj meri u zavisnosti od veličine i strukture surfaktanta [7,12].

U miceli hidrofobna grupa surfaktanta usmerena je ka unutrašnjosti klastera, a polarna glava usmerena je ka rastvaraču. Micela je, stoga, polarni agregat visoke rastvorljivosti u vodi i bez velike površinske aktivnosti. Kada se surfaktant adsorbuje iz vodenog rastvora na hidrofobnoj površini, on obično orijentiše svoju hidrofobnu grupu ka površini, a polarnu grupu ka vodi. Površina postaje hidrofilna i, kao rezultat, međupovršinski napon između površine i vode se smanjuje. Adsorpcija na hidrofilnim površinama često rezultira složenijim agregatima surfaktanata [12,16].

### 2.1.3. Primena surfaktanata

Adsorpcija surfaktanata na različitim međupovršinama (između) čvrstih faza, tečnosti i gasova rezultira u promenama u prirodi međupovršina što je u farmaciji od velikog značaja [1,5,14]. Na primer, smanjenje međupovršinskog napona između uljane i vodene faze olakšava formiranje emulzije; adsorpcija surfaktanata na nerastvorljive čestice omogućava tim česticama da budu dispergovane u obliku suspenzije; a inkorporisanje nerastvorljivih jedinjenja unutar micela surfaktanta može dovesti do stvaranja pravih rastvora [1,5,6,17].

Zahvaljujući svojoj jedinstvenoj strukturi i osobinama površinske aktivnosti, kao i mogućnosti samoagregacije i stvaranja micela, surfaktanti imaju širok spektar primene kao sredstva za kvašenje, emulgatori, solubilizatori, penušavci/antipenušavci, reološki modifikatori, antistatici, lubrikanti [10,18].

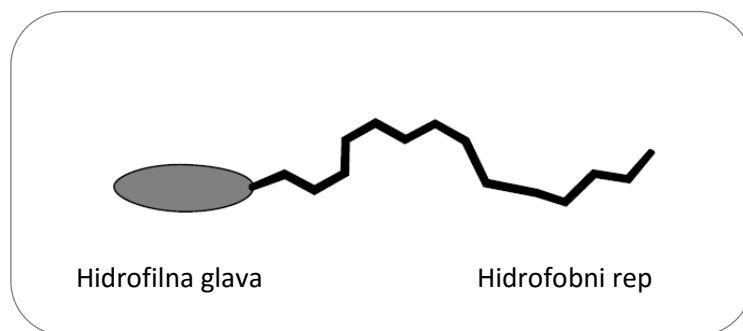
Surfaktanti imaju širok spektar primene u svakodnevnom životu, kao i u industrijskim procesima. Prisutni su u sredstvima za pranje kao sapuni i deterdženti, u proizvodima za negu lica i tela i za ličnu higijenu, agrohemijskim, u lekovima i parafarmaceuticima, prehrambenim proizvodima, u proizvodnji tekstila i vlakana, nanotehnologiji, bojama, mastilima, lepilima i mnogim drugim proizvodima. Pored toga, imaju ključnu ulogu u naftnoj industriji za prečišćavanje nafte i naftnih disperzija sa ciljem očuvanja životne sredine [14].

Surfaktanti igraju veoma važnu ulogu u sistemima za isporuku lekova. Da bi se napravile farmaceutske formulacije lekova slabo rastvorljivih u vodi, uglavnom je neophodna primena surfaktanata i kosurfaktanata u cilju poboljšanja njihove rastvorljivosti. Slabu rastvorljivost u biološkim tečnostima ima oko 50% lekova, što predstavlja glavno ograničenje za njihovu oralnu, parenteralnu i transdermalnu primenu [19]. Pomoću površinski aktivnih materija (PAM) putem solubilizacije mogu da se prevedu u rastvor različite materije organskog porekla, kao što su ulja, steroidi, antibiotici, sulfonamidi, analgetici, barbiturati i druga organska jedinjenja [20]. Nejonski neutralni i neki anjonski surfaktanti se koriste u farmaciji kao ekscipijensi, aditivi, emulgatori, rastvarači, sastojci krema, masti i drugih farmaceutskih oblika. Među katjonskim surfaktantima može se naći veliki broj jedinjenja sa izrazitim antimikrobnim dejstvom [18,21].

Farmaceutska industrija je veliki korisnik surfaktanata iz više razloga. Surfaktanti imaju važnu ulogu kao pomoćna sredstva u formulacijama za isporuku aktivnih supstanci lekova u obliku rastvora, emulzija, disperzija, gel kapsula i tableta. Oni su neophodni za prolazak aktivnih komponenti kroz različite ćelijske membrane kako bi se lek dopremio na mesto dejstva. Važni su i u izradi medikamenata sa produženim vremenskim oslobađanjem, kao i za preparate za transdermalnu aplikaciju. U nekim slučajevima surfaktanti su aktivne supstance lekova. Surfaktanti koji se koriste u farmaceutskoj industriji moraju ispunjavati veoma stroge regulativne standarde za toksičnost, alergenost, sporedne efekte i drugo [22].

#### 2.1.4. Struktura surfaktanata

Amfifilne supstance (surfaktanti, tenzidi) ispoljavaju dvostruki afinitet koji se sa fizičko-hemijske tačke gledišta može definisati kao polarno-nepolarna dualnost. Tipičan amfifilni molekul se sastoji iz dva dela (**Slika 2.2** [12]):



**Slika 2.2.** Šematski prikaz molekula surfaktanta [12].


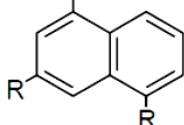
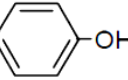
Sa jedne strane molekula nalazi se polarna grupa koja se sastoji iz heteroatoma kao što su kiseonik, sumpor, fosfor ili azot koji ulaze u sastav funkcionalnih grupa kao što su alkoholna, tiolna, etarska, estarska, kiselinska, sulfatna, sulfonatna, fosfatna,aminska, amidna i druge. Polarni deo molekula ispoljava jak afinitet prema polarnim rastvaračima, posebno prema vodi i zato se kao što je već rečeno naziva hidrofилnim delom. Polarni deo surfaktanta može biti jonski ili nejonski, a izbor polarne grupe u velikoj meri određuje osobine. Za nejonske surfaktante veličina polarne glave može proizvoljno varirati, dok je za jonske surfaktante ustaljene veličine. Relativna veličina hidrofobnih i polarnih grupa (ali ne apsolutna veličina bilo koje od ove dve), u velikoj meri određuje fizičko-hemijsko ponašanje surfaktanta u vodi [1,12,13,21].

Sa druge strane molekula nalazi se u osnovi nepolarna grupa koja se uglavnom sastoji od ugljovodoničnog lanca alkilnog ili alkilbenzenskog tipa, u nekim slučajevima sa atomima halogena ili čak nekoliko nejonizovanih atoma kiseonika. Nepolarni deo molekula se naziva hidrofobni ili lipofilni deo, od grčke reči *phobos* (strah) i *lipos* (masti) [13]. Hidrofobni deo molekula najčešće predstavlja zasićen ili nezasićen ugljovodonični lanac koji može biti razgranat ili linearan ili, što je manje uobičajeno, heterociklični ili aromatični prstenasti sistem [1]. Polarna glava grupe je uglavnom, ali ne i uvek, prikačena samo sa jedne strane alkilnog lanca. Dužina lanca je obično u opsegu od 8-18 ugljenikovih atoma. Stepem grananja lanca, pozicija polarne grupe i dužina lanca su parametri od značaja za fizičko-hemijske osobine surfaktanta [12].

**Tabela 2.1.** Primeri hidrofilnih grupa (polarnih glava) najčešće zastupljenih u komercijalno dostupnim surfaktantima [15].

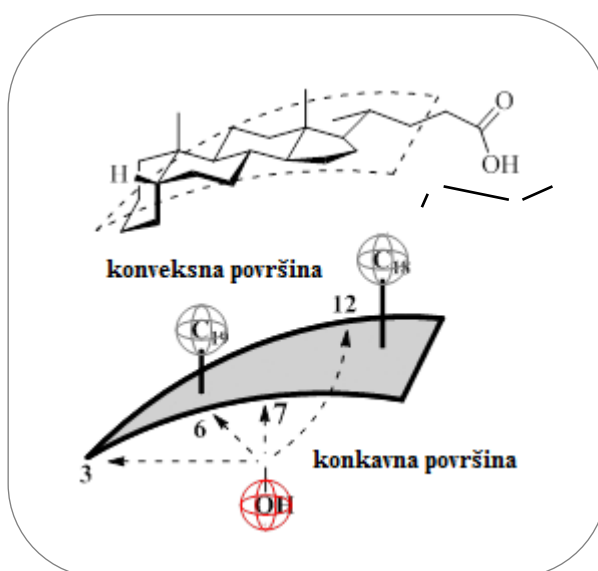
Hidrofilna grupa	Opšta struktura
Sulfonat	$R-SO_3^- M^+$
Sulfat	$R-OSO_3^- M^+$
Karboksilat	$R-COO^- M^+$
Fosfat	$R-OPO_3^- M^+$
Amonijum	$R_xH_yN^+X^-$ ( $x = 1-3, y = 4-x$ )
Kvaternerni amonijum	$R_4N^+X^-$
Betain	$RN^+(CH_3)_2CH_2COO^-$
Sulfobetain	$RN^+(CH_3)_2CH_2CH_2SO_3^-$
Polioksietilen (POE)	$R-OCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_nOH$
Poliol	saharoza, sorbitan, glicerol, etilen glikol, itd.
polipeptid	$R-NH-CHR-CO-NH-CHR'-CO-...-CO_2H$
Poligliceril	$R-(OCH_2CH[CH_2OH]CH_2)_n-...-OCH_2CH[CH_2OH]CH_2OH$

**Tabela 2.2.** Primeri hidrofobnih grupa (nepolarnih repova) najčešće zastupljenih u komercijalno dostupnim surfaktantima [15].

Hidrofilna grupa	Opšta struktura	
Prirodne masne kiseline	$CH_3(CH_2)_n$	$n=12-18$
Olefini	$CH_3(CH_2)_nCH = CH_2$	$n=7-17$
Alkilbenzeni	$CH_3(CH_2)_nCH_2$ 	$n=6-10$ , linearni ili razgranati
Alkilaromatici	$CH_3(CH_2)_nCH_3$ 	$n=1-2$ za hidrosolubilne, $n=8$ ili $9$ za liposolubilne surfaktante
Alkilfenoli	$CH_3(CH_2)_nCH_2$ 	$n=6-10$ , linearni ili razgranati
Polioksiipropilen	$CH_3CH(X)CH_2O(CHCH_2)_nCH_3$	$n=$ zavisi od oligomerizacije $X=$ inicijator oligomerizacije
Fluorougljenici	$CF_3(CF_2)_nCOOH$	
Silikoni	$CH_3O(Si(CH_3)_2O)_nCH_3$	$n=4-8$ , linearni ili razgranati, ili terminarni H

Moguće su brojne varijacije u podeli surfaktanata na osnovu polarne glave ili nepolarnog repa. Polarna glava može da bude naelektrisana ili neutralna, male veličine i kompaktna ili u vidu polimernog lanca različite dužine. Hidrofobni rep je najčešće sačinjen od pojedinačnog ili dvostrukog, linearnog ili razgranatog ugljovodoničnog lanca, ali takođe može biti i fluorouglenični, siloksanski, a može sadržati i jednu ili više aromatičnih grupa. Hidrofilne i hidrofobne grupe koje najčešće predstavljaju gradivne jedinice surfaktanata, prikazane su u **Tabeli 2.1** i **Tabeli 2.2**. [12,13,15].

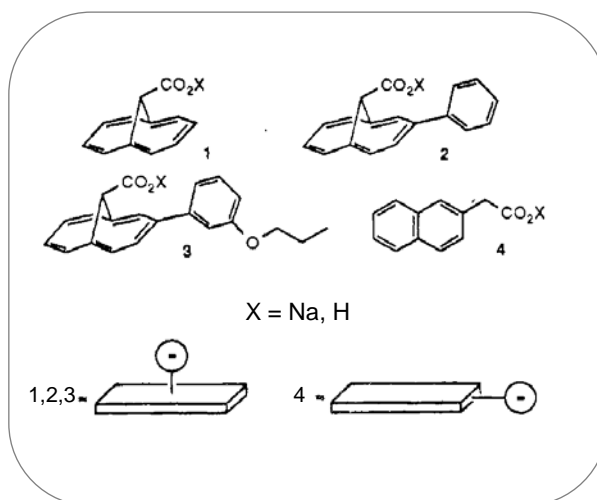
Topologija surfaktanata proučava način na koji su sastavni delovi surfaktanta međusobno povezani, geometrijske osobine i prostorne odnose između polarnog i nepolarnog dela surfaktanta. Molekuli amfifila sa najuobičajnijom topologijom sastoje se, kao što je rečeno, od kompaktne polarne glave i fleksibilnog nepolarnog repa koji u vodenom rastvoru u procesu samoagregacije stvaraju micelle. Međutim, postoje surfaktanti koji imaju krut hidrofobni segment, što daje rigidnost celom molekulu. Takvi molekuli surfaktanata su planarni što znači da svi atomi leže u istoj ravni, jedna površina molekula je polarna, a druga nepolarna i čine posebnu grupu amfifilnih jedinjenja, grupu surfaktanata planarne polarosti. Prirodni najočigledniji primer je molekul holne kiseline, koji ima krut hidrofobni steroidni skelet, a hidroksilne grupe i karboksilna grupa su orijentisane prema istoj strani i čine polarni deo molekula (**Slika 2.3.**). Površinski aktivna svojstva holne kiseline su iz fiziološkog aspekta dobro poznata u apsorpciji i ekskreciji nerastvornih lipida, kao i za preradu i prečišćavanje proteina [11].



**Slika 2.3.** Molekulska i konformaciona formula holanske kiseline [24].

Molekuli sa geometrijom planarne polarnosti, manje su skloni samoagregaciji i polidisperzniji su u odnosu na tipične surfaktante koji imaju polarnu glavu i fleksibilan hidrofobni rep. Osobine micela koje grade ovakvi amfifili značajno se razlikuju od karakteristika micela koje grade uobičajne površinski aktivne supstance. Molekuli henodeoksiholne i deoksiholne kiseline koji imaju veoma sličnu strukturu, ali se u njihovom slučaju ne može govoriti o pravoj planarnoj polarnosti, stoga su u literaturi svrstani u posebnu grupu molekula planarne polarnosti sa hidrofilnom ivicom [23, 25].

Sintetski dobijeni surfaktanti krutih planarnih struktura u koje spadaju benzoatni i benzosulfonatni derivati koji imaju jednu polarnu (hidrofilnu) i drugu nepolarnu (hidrofobnu) površinu, nazivaju se kontrafacijalnim surfaktantima (*contrafacial amphiphiles*), odnosno kruti surfaktanti sa površinama različitih polarnosti. Za razliku od molekula holne kiseline i njenih derivata gde je karboksilna grupa, koja pripada polarnom delu iako okrenuta na istu stranu molekula kao hidroksilne grupe, vezana za fleksibilni bočni alkilni niz, kod kontrafacijalnih surfaktanata oba dela molekula su rigidna i čine zasebne celine [23].



**Slika 2.4.** Strukture sintetskih predstavnika kontrafacijalnih surfaktanata [23].

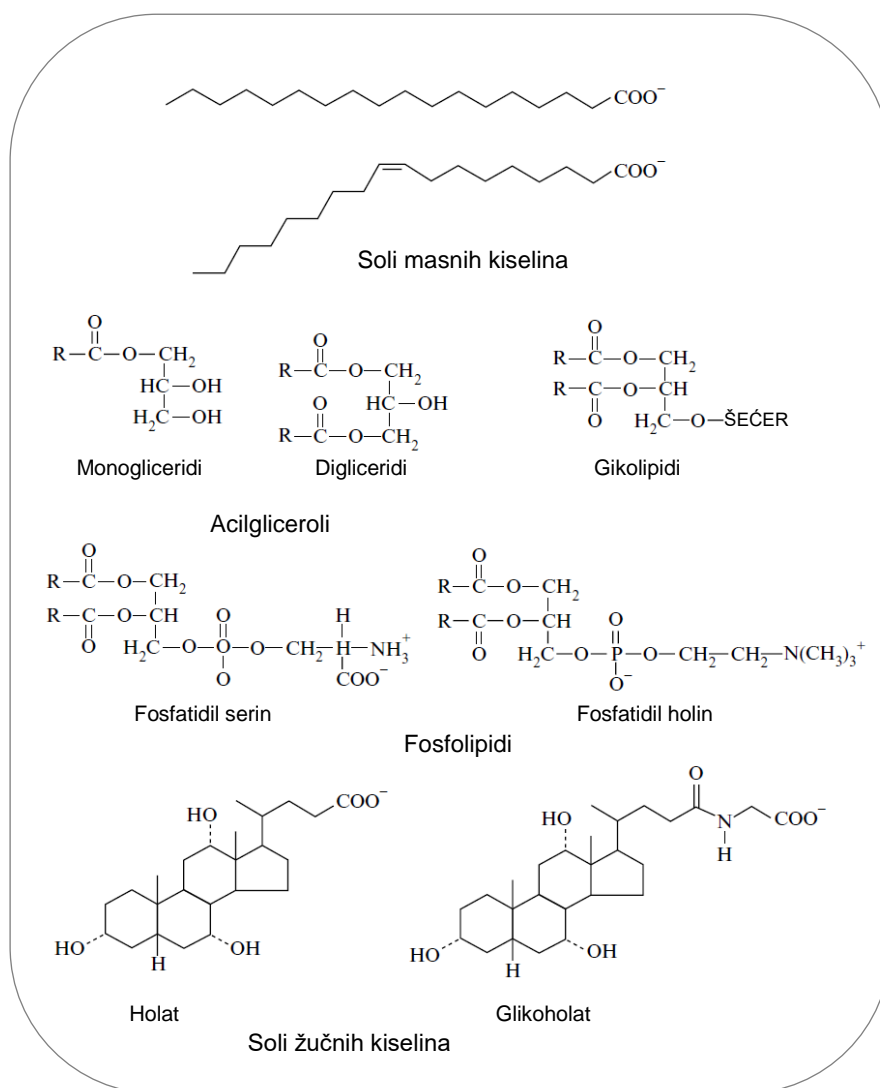
Na **Slika 2.4** prikazane su strukture sintetskih predstavnika kontrafacijalnih surfaktanata. Jedinjenja 1 i 2 imaju krute polarne i nepolarne segmente, dok jedinjenje 3 ima i kratak fleksibilan lanac u nepolarnom delu molekula. Jedinjenje 4 je planarne i krute strukture, sa polarnom grupom koja se nalazi u istoj ravni sa nepolarnim delom molekula, bočno [23].

## 2.2. PODELA SURFAKTANATA

### 2.2.1. Prema poreklu

#### 2.2.1.1. Prirodni

Surfaktanti mogu biti prirodnog i sintetskog (hemijskog) porekla [11,15]. Priroda se u velikoj meri oslanja na hemiju surfaktanata kojih u živom svetu ima u izobilju. U biološkim sistemima prirodne površinski aktivne materije koriste se na veoma sličan način kao i hemijski surfaktanti u tehnološkim sistemima: kao solubilizatori, emulgatori, disperzna sredstva, itd. Strukture nekih važnih prirodnih surfaktanata prikazane su na **Slici 2.5** [12].



**Slika 2.5.** Strukture nekih predstavnika prirodnih surfaktanata [12].



Naša jetra proizvodi površinski aktivne supstance - žučne kiseline/soli koje su veoma efikasni solubilizatori hidrofobnih komponenti u krvi; naša pluća koriste surfaktante kako bi povećala efikasnost razmene gasova kroz međupovršinu voda/vazduh; a u svakoj ćeliji u svakom organu našeg tela nalazi se dvoslojne ćelijske membrane koje predstavljaju smeše fosfolipida pakovanih po određenom rasporedu u tečne kristale koje funkcionišu zahvaljujući hemiji surfaktanata [11,12,15].

Lecitin je jedini značajan primer surfaktanta koji se dobija direktno iz prirode, bez hemijske konverzije. Ekstrahuje se iz izvora bogatih fosfolipidima, kao što su soja i jaja. Takođe, i mikroorganizmi mogu biti efikasni proizvođači površinski aktivnih supstanci.

Grupi prirodnih surfaktanata pripadaju i takozvani sapuni, prvi priznati surfaktanti koji su i danas u širokoj upotrebi [15]. Upotreba sapuna seže daleko u prošlost, još u vreme Egipćana, kada su se kombinovanjem životinjskih masti i biljnih ulja sa alkalnim solima pravili proizvodi nalik sapunima i upotrebljavali se za lečenje kožnih bolesti, kao i za pranje. Sapuni su bili jedini prirodni izvor deterdženata iz sedmog pa sve do početka dvadesetog veka, sa postepenim porastom različitih vrsta kao što su šamponi, sredstva za kupanje i pranje. Sa početkom Prvog svetskog rata, kao odgovor na nedostatak masti i ulja iz prirodnih izvora, u Nemačkoj je proizveden prvi sintetski deterdžent.

#### **2.2.1.2. Sintetski**

Danas, sintetske površinski aktivne materije bitne su komponente mnogih industrijskih procesa i formulacija [15].

Sintetski surfaktanti imaju mnoge prednosti, kao što su laka dostupnost, niska cena, široka oblast primene, dok su prednosti biosurfaktanata ekološki aspekti i povećana svest za očuvanje životne sredine. U budućnosti se očekuje porast proizvodnje obe vrste surfaktanata [11], mada u današnje vreme nijedan surfatcant koji se koristi u nekim značajnijim količinama nije istinski prirodan [12].

### 2.2.2. Prema prirodi polarne glave

Postoji mnogo različitih tipova i podela surfaktanata. Sa komercijalne tačke gledišta, surfaktanti se često klasifikuju prema njihovoj upotrebi. Međutim, to nije od velike koristi jer mnogi surfaktanti imaju više različitih primena, što može dovesti do zabune [13].

Pošto se zahvaljujući hidrofilnom delu surfaktanta ostvaruje rastvorljivost, bilo jonskim interakcijama ili stvaranjem vodoničnih veza, najjednostavnija i naučno prihvatljiva klasifikacija surfaktanata zasniva se na podeli prema njihovoj disocijaciji u vodi, tj. prema prirodi polarne grupe [15].

Lipofilni deo molekula uglavnom se sastoji ugljovodoničnih grupa, u jednostavnijem slučaju to je dugi alkilni lanac obično sa više od deset ugljenikovih atoma. Hidrofilni deo molekula može biti predstavljen polarnim nejonskim ili jonskim grupama, na osnovu čega razlikujemo:

1. **Nejonske** i
2. **Jonske surfaktante**.

Polarne jonske grupe su mnogo hidrofilnije od polarnih nejonskih grupa.

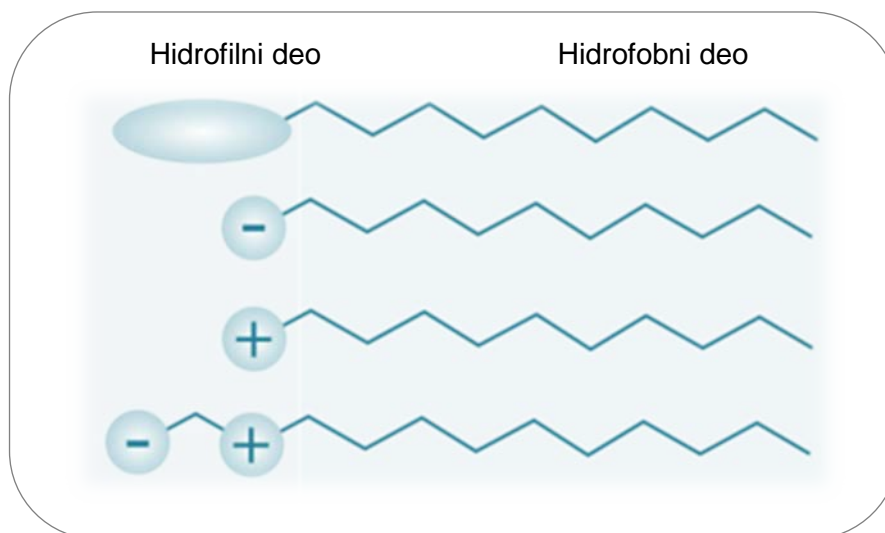
**Nejonski** surfaktanti su rastvoreni u vidu elektroneutralnih molekula.

**Jonski** površinski aktivne supstance u vodenom rastvoru disociraju na parove anjona i katjona, ali obično je samo jedna vrsta tih jona površinski aktivna, a joni suprotnog naelektrisanja nazivaju se *kontrajoni*.

Na osnovu naelektrisanja i prirode jona koji generišu površinsku aktivnost, **jonski surfaktanti** se mogu podeliti na [12,27,28]:

- a) **Anjonske** (anjon-aktivne) surfaktante
- b) **Katjonske** (katjon-aktivne) surfaktante
- c) **Cviterjonske** (amfoterne) surfaktante -čije je naelektrisanje nezavisno od pH.

Na **Slici 2.6** dat je šematski prikaz surfaktanata prema prirodi polarne glave.



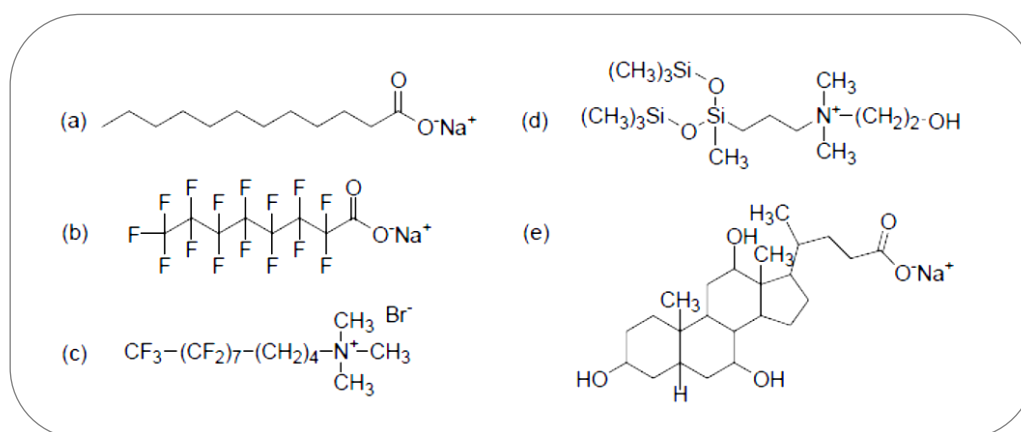
**Slika 2.6.** Šematski prikaz surfaktanata prema naelektrisanju polarne glave

Cviterjonski surfaktanti pod normalnim uslovima sadrže i anjonsko i katjonsko naelektrisanje. U literaturi oni se često nazivaju amfoternim surfaktantima. Amfoterni surfaktant je surfaktant koji, u zavisnosti od pH vrednosti, može biti katjonski, cviterjonski ili anjonski. Među organskim jedinjenjima, proste amino kiseline predstavljaju dobro poznate primere amfoternih jedinjenja. Mnogi takozvani cviterjonski surfaktanti pripadaju ovoj kategoriji. Međutim, drugi cviterjonski surfaktanti zadržavaju jednu vrstu naelektrisanja tokom celog pH opsega. Jedinjenja sa kvaternernim amonijumom kao katjonskom grupom su primeri za to [27].

Većina **jonskih surfaktanata** je jednovalentna, ali takođe postoje značajni primeri dvovalentnih anjonskih amfifila. Za jonske surfaktante izbor kontraiona igra ulogu u fizičko-hemijskim osobinama. Većina **anjonskih** surfaktanata ima natrijum kao kontraion, dok se drugi katjoni, kao što su litijum, kalijum, kalcijum i protonovati amini, koriste kao kontraionski surfaktanti za posebne namene. Kontraion **katjonskih** surfaktanata obično je halid ili metil sulfat [28].

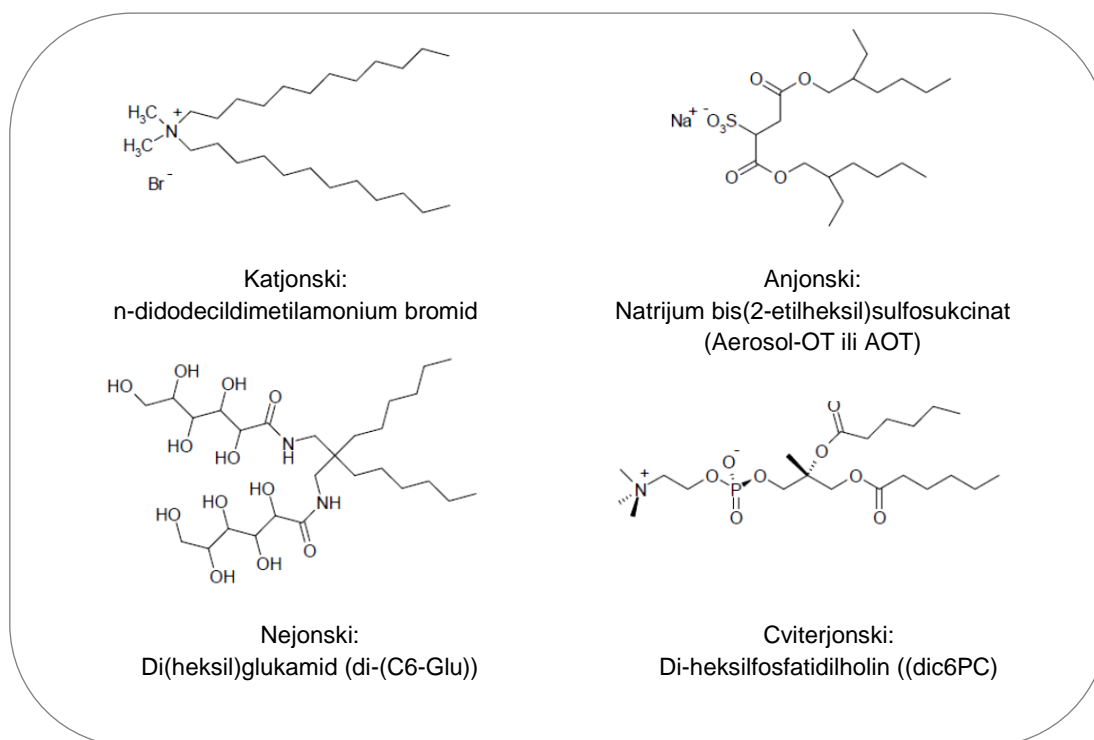
## Različiti hidrofobni delovi surfaktanata

Surfaktanti osim što mogu imati različite polarne glave, mogu se razlikovati i po prirodi i dužini hidrofobnog dela. On se obično sastoji od srednjedugog ili dugog ugljovodoničnog lanca (>8C) koji može biti linearan ili razgranat, zasićen ili nezasićen (nezasićene masne kiseline, na primer 8-cis oleinska kiselina). Alkilbenzeni ili alkilaromatici se takođe vrlo često pojavljuju kao hidrofobni delovi surfaktanata. Pored pomenutih, mogu biti i fluorougljenični ili delimično fluorovani lanci, zatim lanci silicijuma i policiklične strukture kao što je prikazano na **Slici 2.7**. [14].



**Slika 2.7.** Primeri surfaktanata sa različitim hidrofobnim delovima: (a) dodecil ugljovodonični lanac; (b) perfluorovani lanac (natrijum-perfluorooktanoat); (c) delimično fluorovani lanac (perfluorooktilbutan trimetilamonijum bromid [10]); (d) lanac na bazi silicijuma (katjonski siloksanski surfaktant [11]); (e) natrijum-holat [13]. [14]

Postoje i primeri surfaktanata koji poseduju hidrofobni deo molekula koji se sastoji iz dva lanca. Tipičan primer surfaktanta s dvostrukim lancem je natrijum-bis(2-etilheksil)sulfosukcinat, koji se često označava američkim cijanamidom i trgovačkim imenom Aerosol-OT, ili AOT. Njegova hemijska struktura prikazana je na **Slici 2.8**, zajedno sa ostalim uobičajenim predstavnicima dvolančanih surfaktanata u okviru četiri osnovne klase surfaktanata [15].



**Slika 2.8.** Hemijske strukture tipičnih predstavnika dvolančanih surfaktanata u okviru osnovne podele surfaktanata [15].

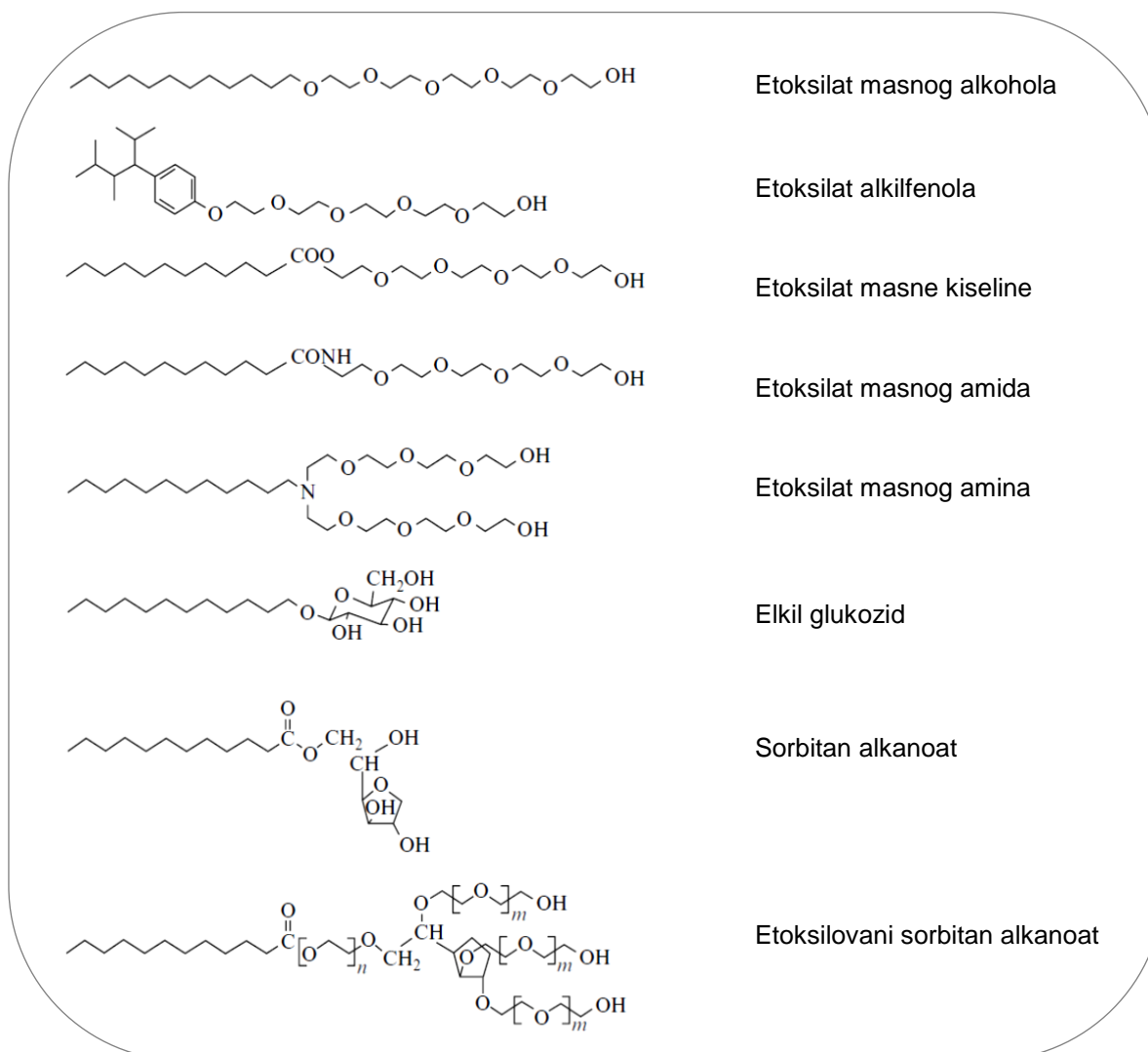
### 2.2.2.1. Nejonski surfaktanti

Tokom poslednjih četrdesetak godina, udeo nejonskih surfaktanata se postepeno povećavao da bi danas distigao oko 40% od ukupne proizvodnje površinski aktivnih materija na svetskom tržištu [13].

Nejonski surfaktanti su novijeg porekla a u poslednjih 30 godina su uspeli da zauzmu 40 % ukupnog tržišta surfaktanata. Njihova prednost je što ne jonizuju u vodi jer nemaju naelektrisanje (energenski naboj), što ih čini otpornim na deaktivaciju izazvanu različitom tvrdoćom vode i neosetljivim na prisustvo elektrolita [19]. Na kožu deluju manje iritantno u odnosu na katjonske i anjonske surfaktante.

Nejonski surfaktanti su malo komplikovanije građe u odnosu na druge vrste (jer nemaju standardni „oblik lizalice“, čiode). Umesto „pune“, kompaktne glave, nejonski surfaktanti imaju polimerne lance koji su rastvoreni u vodi. Polimerni lanci mogu se posmatrati kao male opruge koje istiskuju druge kapljice, sprečavajući njihovu stapanje. Ova pojava se naziva *sterna stabilizacija*. Surfaktant je od ključnog značaja za stvaranje i

održavanje stabilnosti emulzije. Iz tog razloga surfaktanti se često nazivaju emulgatorima [19].



**Slika 2.9.** Strukture nekih od predstavnika nejonskih surfaktanata [12].

Na **Slici 2.9** date su strukture predstavnika nejonskih surfaktanata [12]

Hidrofilni deo molekula se sastoji od derivata polioksietilena, polioksipropilena ili poliola. Hidrofobni deo sadrži zasićene ili nezasićene masne kiseline, ili masne alkohole. Nejonski surfaktanti se mogu klasifikovati na poliol estre, polioksietilen estre, poloksamere. Poliol estri obuhvataju glikol i glicerol estre i derivate sorbitana [19].

Nejonski surfaktanti imaju ili polieterske, ili polihidroksilne jedinice za polarne grupe. U najvećem broju nejonskih surfaktanata, polarna grupa je polieter koji se sastoji iz oksietilenskih jedinica, koje nastaju polimerizacijom etilen oksida. Strogo govoreći, prefiks „poli“ je pogrešan naziv. Tipičan broj oksietilenskih jedinica u polarnom lancu je pet do

deset, iako neki surfaktanti, na primer dispezatori, često imaju mnogo duže oksietilenske lance. Etoksilacija se obično sprovodi u alkalnim uslovima. Svaki materijal koji sadrži aktivni vodonik može biti etoksilovan. Najčešće korišćene početne sirovine su visokomolekularni (masni) alkoholi, alkilfenoli, masne kiseline i masni amini [12,13].

Primeri surfaktanata sa polihidroksilnom poliolskom osnovom su estri saharoze, estri sorbitana, alkilni glukozidi i poliglicerilski estri; ova poslednja vrsta je kombinacija poliolskog i polieterskog surfaktanta. Poliolski surfaktanti takođe mogu biti etoksilovani. Tipični primeri su estri masnih kiselina i sorbitana (poznati pod trgovačkim imenom kao *Span*-ovi) i odgovarajući etoksilovani proizvodi (poznatiji kao *Tween*-ovi). Petočlana prstenasta struktura sorbitana formira se dehidratacijom sorbitola u procesu proizvodnje. Surfaktanti estera sorbitana su jestivi i, stoga, korisni za primenu u ishrani i formulacijama lekova [1,12].

Komercijalni surfaktant na bazi oksietilena sastoji se od veoma širokog spektra jedinjenja, šireg nego za većinu drugih tipova surfaktanata. Etoksilati masnih kiselina čine naročito složene smeše sa visokim iznosom polietilen glikola i masnih kiselina kao nusproizvoda. Jedna od najvažnijih vrsta nejonskog surfaktanata su etoksilati masnih alkohola. Oni se koriste u tečnim i praškastim deterdžentima kao i u mnogim industrijskim primenama. Posebno su korisni za stabilizaciju emulzija tipa ulje u vodi. Etoksilati masnih kiselina mogu se smatrati hidrolitički stabilnim u pH opsegu od 3-11. Međutim, oni podležu sporij oksidaciji na vazduhu, a neki proizvodi oksidacije, kao što su na primer aldehidi i hidroperoksidi, su iritantniji za kožu od samih surfaktanata. Obično se etoksilati masnih alkohola obeležavaju sa  $C_mE_n$ , gde je  $m$  broj ugljenikovih atoma u alkilnom lancu, a  $n$  je broj oksietilenskih jedinica. Neke značajne činjenice o nejonskim surfaktantima iznete su u **Tabeli 2.3** [12,13].

**Tabela 2.3.** Značajne činjenice o nejonskim surfaktantima [4].

- 
1. Predstavljaju drugu najveću klasu surfaktanata (posle anjonskih).
  2. Po pravilu su kompatibilni sa svim drugim tipovima surfaktanata.
  3. Nisu osetljivi na tvrdoću vode.
  4. Suprotno od jonskih surfaktanata, njihove fizičko-hemijske osobine ne zavise od prisustva elektrolita.
  5. Fizičko-hemijske osobine etoksilovanih jedinjenja veoma su zavisne od temperature. Suprotno od jonskih jedinjenja, oni postaju manje rastvorljivi u vodi – više hidrofobni – pri višim temperaturama. Nejonski surfaktanti na bazi šećera ispoljavaju normalnu temperaturnu zavisnost, to jest njihova rastvorljivost u vodi povećava se sa temperaturom.
-

Rastvorljivost nejonskih surfaktanata u vodi se objašnjava građenjem vodoničnih veza između vode i etarskog kiseonika. Kao što je navedeno u **Tabeli 2.3**, nejonski surfaktanti koji sadrže polioksietilenske lance ispoljavaju u vodi obrnutu rastvorljivost u odnosu na promenu temperature. Sa povećanjem temperature vodonične veze slabe i rastvorljivost nejonskih surfaktanata opada. Sa porastom temperature, vremenom se pojavljuju dve faze. Temperatura pri kojoj se ovo dešava naziva se temperatura zamućenja (*cloud point*), na čega ukazuje činjenica da rastvor postaje zamućen [12]. Tačka zamućenja zavisi od hidrofilno-lipofilnog balansa (HLB) koji se definiše kao odnos hidrofilne frakcije u molekulu i ukupne molekulske mase molekula pomnoženog sa 20:

$$\text{HLB} = 20 \cdot M_h/M$$

HLB vrednost nejonskih surfaktanata koji predstavljaju estre masnih kiselina i polihidroksilnih alkohola (glicerola, eritrola, pentaeritrola, sorbitola i šećera) može se modifikovati etoksilovanjem slobodnih hidroksilnih grupa. Industrijski su najvažniji estri glicerola i sorbitola. Esterifikacijom sorbitola na 200 do 250 °C u prisustvu alkalija kao katalizatora (0.1 % NaOH) dobijaju se monoestri, diestri i triestri sorbitana, takozvani Spanovi koji su nerastvorni u vodi i imaju malu HLB vrednost. Etoksilacijom sorbitana i esterifikacijom dobijaju se proizvodi sa većom HLB vrednošću, već pomenuti veoma bitni Tweenovi.

Za surfaktante sa dugim polioksietilenskim lancima temperatura zamućenja može premašiti 100°C. [1,12,13].

Nejonski surfaktanti su generalno dostupni kao 100% aktivni materijal bez elektrolita. Ne stvaraju jone u vodem rastvoru, jer njihova hidrofilna grupa, kao što je alkohol, fenol, etar, estar ili amid ne podleže disocijaciji. Kao posledica toga, oni su kompatibilni sa drugim vrstama surfaktanata i odlični su kandidati za kompleksne smeše, u čijem su sastavu u mnogim komercijalnim proizvodima. Mnogo su manje osetljivi na prisustvo elektrolita, posebno dvovalentnih katjona, u odnosu na jonske surfaktante i mogu se koristiti uz prisustvo visokih koncentracija soli. Otporni su na tvrdu vodu, rastvorljivi su u vodi i organskim rastvaračima, uključujući i ugljovodonike. Polioksietilenski (POE) nejonski surfaktanti su generalno odlični rastvarači za ugljenik [13,21,29].

Nejonski surfaktanti su po konzistenciji tečnosti ili paste, vrlo rekto nelepljive čvrste materije. Slabo pene (što ponekad može biti i prednost), ne pokazuju električne efekte (slabo se adsorbuju na naelektrisanu površinu). Derivati etilenoksida pokazuju inverzni uticaj temperature na rastvorljivost u vodi i sa zagrevanjem na visokim temperaturama mogu postati



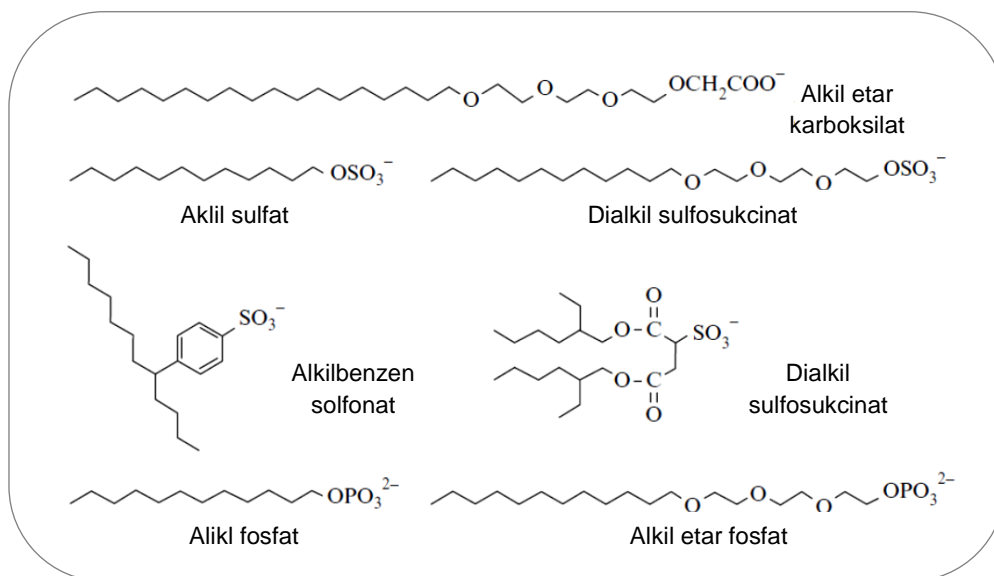
nerastvorljivi u vodi. Komercijani proizvodi predstavljaju smeše surfaktanata sa različitim dužinama POE lanaca [21].

Nejonski surfaktanti se danas nalaze u velikom broju industrijskih proizvoda i proizvoda koji se koriste u domaćinstvu, u praškastim ili tečnim formulacijama. Na tržištu dominiraju polietoksilovani derivati. Dobri deterdženti, sredstva za kvašenje i emulgatori. Neki od njih imaju dobru sposobnost stvaranja pene. Mnogi od njih pokazuju veoma nizak nivo toksičnosti, te su vrlo pogodni i uveliko u upotrebi u proizvodnji lekova, kozmetičkih preparata i prehrambenih proizvoda [13].

### 2.2.2.2. Jonski surfaktanti

#### 2.2.2.2.1. Anjonski surfaktanti

Karboksilat, sulfat, sulfonat i fosfat su polarne grupe koje se nalaze u anjonskim surfaktantima. **Slika 2.10** prikazuje strukturu uobičajenih tipova surfaktanata koji pripadaju ovoj klasi [12].



**Slika 2.10.** Strukture nekih od predstavnika anjonskih surfaktanata [12].

Anjoni se koriste u većem obimu od drugih klasa surfaktanata. Od ukupne svetske proizvodnje surfaktanata, otprilike 55% čine anjonski surfaktanti. Jedan od glavnih razloga

njihove popularnosti je jednostavan i jeftin proces proizvodnje. Anjoni se koriste u većini formulacija deterdženata, a najbolja deterdžentska svojstva se dobijaju kada je alkilni niz dužine u opsegu od C12-C18 [12 – 14].

Anjonski surfaktanti u vodi disociraju na amfifilni anjon, tj. negativno naelektrisan jon surfaktanta ( $-\text{COO}^-$ ,  $-\text{SO}_3^-$ ,  $-\text{SO}_4^-$ ) i katjon, tj. pozitivno naelektrisan jon, najčešće mali jon alkalnog metala ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), kalcijuma, magnezijuma ili veći kvarterni amonijumov jon [5]. Natrijum i kalijum daju rastvoljivost u vodi, dok kalcijum i magnezijum potpomažu rastvorljivost u ulju. Amin/bazne soli amina daju proizvode sa sposobnošću rastvaranja i u ulju i u vodi [12,13].

Sapun je i dalje predstavlja najveću zasebnu klasu surfaktanata prema upotrebi. Proizvodi se saponifikacijom prirodnih ulja i masti. Sapun je generičko ime koje predstavlja alkalnu so metala karboksilne kiseline dobijene iz životinjske masti ili biljnih ulja. Sapuni se obično baziraju na mešavini masnih kiselina dobijenih iz loja, kokosovog i palminog ulja. Pod odgovarajućim uslovima sapuni su odlični surfaktanti. Međutim, njihova osetljivost na tvrdoću vode predstavlja njihovu manu i ona je jaku pokretačku snagu za razvoj sintetičkih surfaktanata [10 – 12].

Alkilbenzen sulfonati tradicionalno su predstavljali sintetske surfaktante koji se široko koriste u domaćinstvima, u deterdžentima, kao i brojnim industrijskim primenama [4].

Drugi sulfonatni surfaktanti koji se koriste u proizvodnji deterdženata su parafinski sulfonati i  $\alpha$ -olefinski sulfonati (AOSs). I jedni i drugi su smeše komponenti sa različitim fizičko-hemijskim karakteristikama [12].

Vrlo prosti sulfonatni surfaktanti mogu se dobiti sulfonacijom lignina, frakcijom nafte, alkilnaftalena ili drugih jeftinijih ugljovodoničnih frakcija. Takvi surfaktanti imaju različite industrijske primene kao disperzna sredstva, emulgatori, sredstva protiv penušanja, sredstva za kvašenje.

Sulfatni alkoholi i alkohol etoksilati čine takođe veliku grupu anjonskih surfaktanata, koji se koriste u proizvodnji deterdženata [12,13].

Fosfatni anjonski surfaktanti, alkil fosfati i alkil eter fosfati koriste se u industriji za obradu metala, jer imaju izražena antikorozivna svojstva. Takođe se koriste i u preparatima za zaštitu bilja [15]. Bitne činjenice o anjonskim surfaktantima izložene su u **Tabeli 2.4** [12].

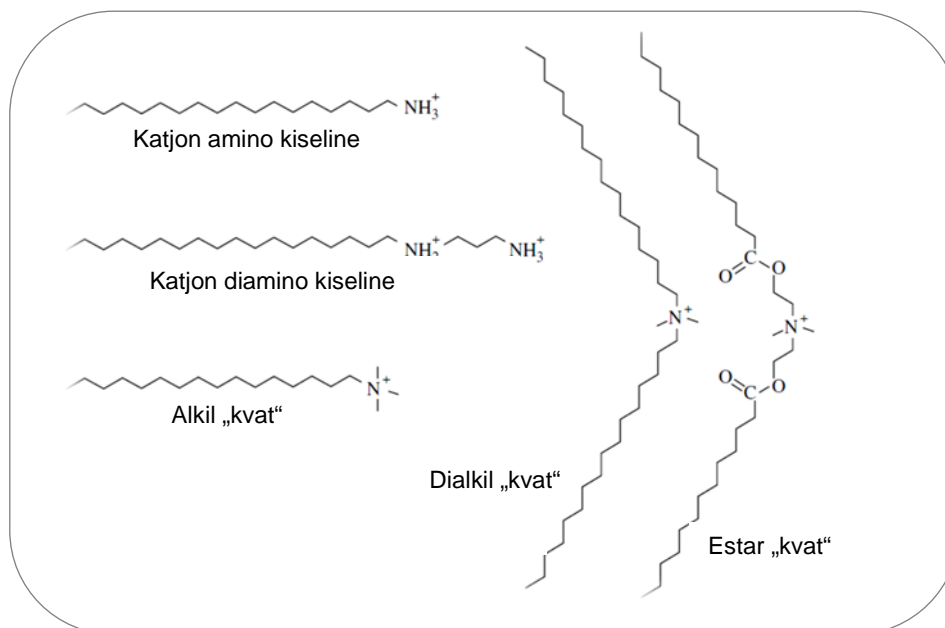
**Tabela 2.4.** Značajne činjenice o anjonskim surfaktantima [12].

- 
1. Predstavljaju najveću klasu surfaktanata.
  2. Nisu kompatibilni sa katjonskim surfaktantima (iako postoje značajni izuzeci).
  3. Generalno su osetljivi na tvrdu vodu. Osetljivost se smanjuje u sledećim redom karboksilat > fosfat > sulfat  $\approx$  sulfonat.
  4. Kratak polioksietilenski lanac između anjonske grupe i ugljovodonika znatno poboljšava toleranciju na so.
  5. Kratak polioksipropilenski lanac između anjonske grupe i ugljovodonika poboljšava rastvorljivost u organskim rastvaračima (ali može smanjiti stepen biodegradacije).
  6. Sulfati podležu brzom kiselom hidrolizi u autokatalitičnom procesu. Druge vrste su stabilne ukoliko se ne primenjuju ekstremni uslovi.
- 

#### 2.2.2.2.2. Katjonski surfaktanti

**Katjonski surfaktanti** u vodi disociraju na amfifilni katjon, odnosno pozitivno naelektrisani jon surfaktanta i anjon, najčešće halogenid. Veliki deo ove klase pripada azotnim jedinjenjima, koji su sačinjeni od soli aminskih masnih kiselina i kvaternernog amonijuma i jednog ili više dugog alkilnog lanca koji vode poreklo od prirodnih masnih kiselina. Uobičajeni su amfifili na bazi amina i kvaternarnog amonijuma. Funkcija amina kao surfaktanata ispoljava se jedino kada su u protonskom stanju, te se stoga ne mogu koristiti pri visokim pH vrednostima. Kvaternarna amonijumova jedinjenja, „kvati“, sa druge strane, nisu pH senzitivni. Nekvaternarni katjoni su takođe mnogo osetljiviji na polivalentne anjone. Etoksilovani amini poseduju osobine karakteristične i za katjonske i za nejonske surfaktante. Što je duži polioksietilenski lanac, to je veći nejonski karakter ovog surfaktantskog tipa.

**Slika 2.11** prikazuje strukture nekih tipičnih katjonskih surfaktanata. Estar „kvat“ predstavlja novi tip koji je prijateljski nastrojen prema životnoj sredini i zahvaljujući tome u velikom obimu je zamenio dialkilne „kvat“-ove kao agense za omekšavanje tkanina [12,13].



**Slika 2.11.** Strukture nekih od predstavnika katjonskih surfaktanata [12].

Većina površina metala, minerala, plastike, vlakana, ćelijskih membrana i drugih je negativno naelektrisana. Primarna upotreba katjona vezuje se za njihovu sposobnost da se adsorbuju na ovim površinama u cilju stvaranja antistatičkog efekta. Na taj način oni dodeljuju posebne karakteristike površini. Zahvaljujući toj osobini koriste se kao baktericidi, balzami za kosu, omekšivači i kao sredstva za zaštitu od korozije što je od velikog komercijalnog značaja [13,15].

**Tabela 2.5.** Primene katjonskih surfaktanata na osnovu adsorpcije na površinama [12].

Površina	Primena
Čelik	Antikorozivni agens
Mineralne rude	Flotacioni kolektor
Neorganski pigmenti	Disperzator
Plastika	Antistatički agens
Vlakna	Antistatički agens, omekšivač tkanine
Kosa	Balzam
Veštačko đubrivo	Agens protiv stvrdnjavanja
Bakterijski ćelijski zidovi	Baktericid

Neki primeri primene katjonskih surfaktanata dati su u **Tabeli 2.5**, dok su neke značajne činjenice o katjonskim surfaktantima date u **Tabeli 2.6** [12].

**Tabela 2.6** Značajne činjenice o katjonskim surfaktantima [12].

- 
1. Predstavljaju treću najveću klasu surfaktanata.
  2. Generalno nisu kompatibilni sa anjonima (iako postoje značajni izuzeci).
  3. Hidrolitično stabilni katjoni pokazuju veću toksičnost za vodenu sredinu od većine drugih klasa surfaktanata.
  4. Čvrsto se apsorbuju na većinu površina i njihove glavna upotreba povezana je sa modifikacijom površine *na mestu taloženja*.
- 

Katjonski surfaktanti su generalno skuplji od anjonskih, zbog reakcije hidrogenizacije pod visokim pritiskom koja se vrši tokom njihove sinteze [16].

#### 2.2.2.2.3. Amfoterni (cviterjonski) surfaktanti

Amfoterni surfaktanti sadrže dve naelektrisane grupe različitog znaka. Molekul ovakvog surfaktanta pri disocijaciji daje i amfifilni anjon i amfifilni katjon. Dok je nosilac pozitivnog naboja skoro nepromenljivo amonijum, izvor negativnog naelektrisanja može se menjati, iako je karboksilat daleko najuobičajniji. Cviterjoni se često nazivaju *amfoternim* surfaktantima, međutim izrazi nisu identični. Amfoterni surfaktant je onaj koji se menja od potpunog katjona preko zwitterjona do potpunog anjona, u rasponu od niskih do visokih pH vrednosti. Niti je kiselinska, niti je bazna strana surfaktanta neprestano naelektrisana, odnosno jedinjenje je cviterjonsko samo u određenom pH opsegu [12,13,16].

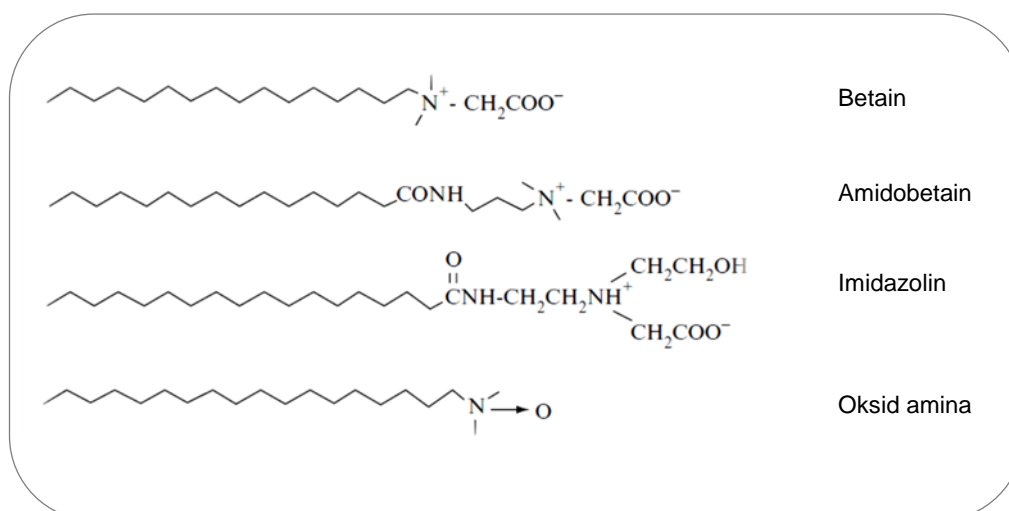
Promena naelektrisanja u odnosu na pH vrednost pravih amfoternih surfaktanata prirodno utiče na osobine kao što su penjenje, kvašenje, deterdžentnost, itd. Sve ove osobine će u velikoj meri zavisiti od pH rastvora. U izoelektričnoj tački fizičko-hemijsko ponašanje često liči na ponašanje nejonskih surfaktanata. Ispod i iznad izoelektrične tačke postoji postepena promena ka katjonskom i anjonskom karakteru, pojedinačno. Surfaktanti na bazi sulfata ili sulfonata radi ispoljavanja negativnog naelektrisanja ostaju zwitterjonski sve do veoma niskih pH vrednosti, što je povezano sa veoma niskim vrednostima  $pK_a$  monoalkil sumporne kiseline i alkil sulfonatne kiseline [12].

Uobičajene vrste cviterjonskih sulfaktanata su *N*-alkil derivati prostih amino kiselina, kao što su glicin ( $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), betain ( $(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{COOH}$ ) i amino propionska kiselina ( $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ).

Drugi uobičajeni tip cviterjonskog surfaktanta naziva se imidazolin.

Primeri ovakvih surfaktanata su sintetski proizvodi betain i sulfobetain, od prirodnih aminokiseline i fosfolipidi. Neki amfoterni surfaktanti nisu osetljivi na pH, dok su drugi katjonski pri niskim pH vrednostima, anjonski pri visokim pH vrednostima a amfoterni pri neutralnim pH vrednostima.

Cviterjoni kao grupa su okarakterisani time što imaju sjajne dermatološke osobine. Oni takođe pokazuju nisku iritaciju očiju i često se koriste u šamponima i drugim kozmetičkim proizvodima. Pošto nemaju potpuno izraženu samo jednu vrstu naelektrisanja, zwitterjonski surfaktanti, slično nejonskim, dobro funkcionišu u formulacija visokih koncentracija elektrolita. Tradicionalna upotreba proizvoda je u alkanim sredstvima za čišćenje. Na **Slici 2.12.** porikazani su primeri tipičnih predstavnika cviterjona, a **Tabela 2.7.** sumira neke opšte informacije o ovoj klasi surfaktanata. Kao što je prethodno spomenuto, surfaktanati amin oksida, ili tačnije rečeno *N*-oksidi tercijalnih amina, ponekad se kategorišu kao cviterjonski, ponekad kao nejonski, a ponekad kao katjonski amfifili. Oni imaju raspodelu naelektrisanja na atome azota i kiseonika. Oni se u suštini ponašaju kao ne-elektroliti, ali pri niskom pH ili u prisustvu anjonskih surfaktanata oni će primiti proton da bi formirali katjonsku konjugovanu kiselinu. Formira se so između anjonskog surfaktanta i protonovanog amino oksida u odnosu 1:1 koja ima izraženu površinsku aktivnost. [1,12,13].



**Slika 2.12.** Strukture nekih od predstavnika cviterjonskih surfaktanata [12].

**Tabela 2.7.** Značajne činjenice o cviterjonskim surfaktantima [12].

- 
1. Predstavljaju najmanju klasu surfaktanata (delimično zbog visoke cene).
  2. Kompatibilni sa svim drugim klasama surfaktanata.
  3. Nisu osetljivi na tvrdoću vode.
  4. Generalno su stabilni u kiselinama i bazama. Naročito betaini zadržavaju svoje surfaktantske osobine u jakim bazama.
  5. Većina pokazuje veoma nisku iritaciju očiju i kože. Prema tome, oni su veoma pogodni za upotrebu u šamponima i drugim proizvodima za ličnu negu.
- 

Amfoterni surfaktanti su uglavnom prilično skupi, pa samim tim njihova primena je ograničena za veoma posebne namene, kao što su kozmetički preparati gde je visoka biološka kompatibilnost i niska toksičnost od primarnog značaja [13].

### 2.2.3. Noviji surfaktanti

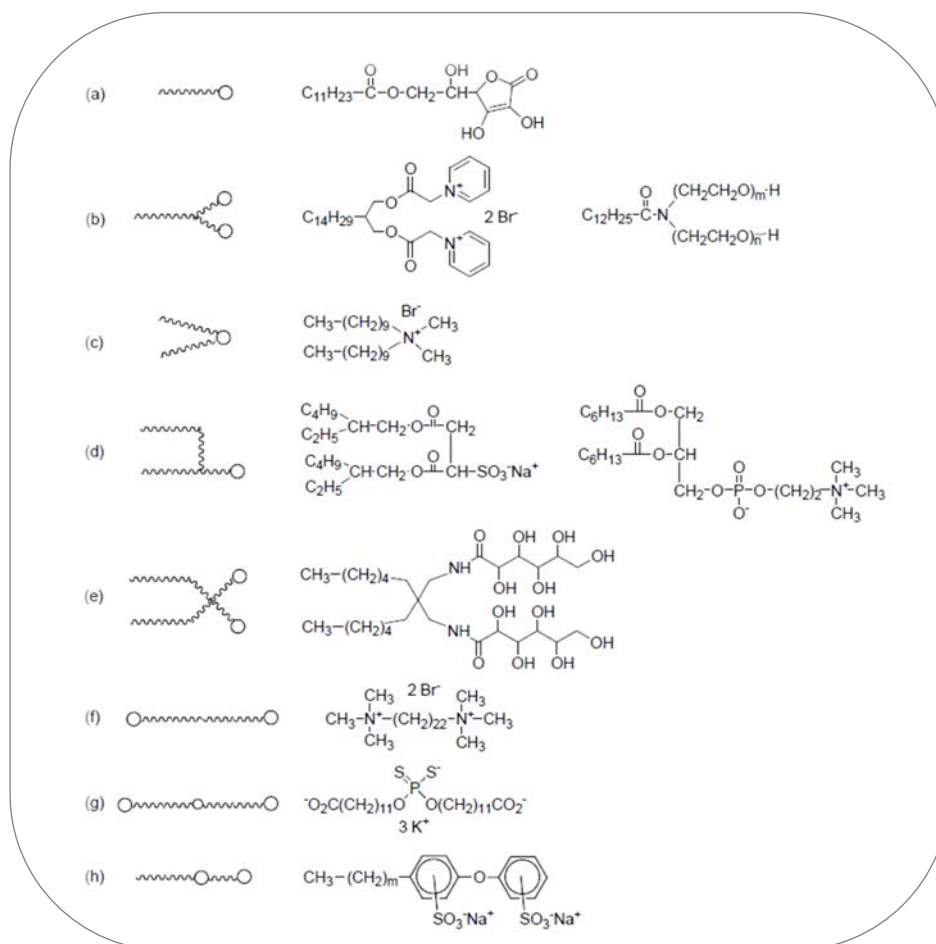
Konstantnim istraživanjima u potrazi za unapređenjem svojstava surfaktanata, dobijene su nove strukture koje pokazuju sinergističke interakcije, veću površinsku aktivnost i bolja agregaciona svojstva [29].

Ove nove strukture privlače veliku pažnju nauke i industrije, a mogu se podeliti na sledeće klase [12,14,15,30]:

1. Surfaktante sa više polarnih i/ili nepolarnih delova
2. Cepljive surfaktante
3. Polimerizujuće surfaktante
4. Polimerne surfaktante
5. Specijalne surfaktante
6. Katanjonske surfaktante

### 2.2.3.1. Surfaktanti sa više polarnih i/ili nepolarnih delova

Strukture novijih surfaktanata male molekulske mase ne mogu se predstaviti konvencionalnim jednostavnim modelom pomoću „jednog dugog hidrofobnog lanca koji je kovalentnom vezom spojen sa jednom hidrofilnom glavom“. Ovi molekuli predstavljaju mnogo složenije strukture koje mogu da sadrže dva hidrofobna repa i/ili dve polarne glave koji su zajedno povezani kratkim lancem (*veznicom, spojnicom*) [12,14].



**Slika 2.13.** Strukture nekkih od predstavnika niskomolekularnih surfaktanata i odgovarajući primeri: (a) stantardni surfaktant na bazi askorbinske kiseline; (b) piridinium surfaktant sa dve polarne glave (levo) i surfaktant na bazi etilen oksida (desno); (c) surfaktant sa dva hidrofobna lanca: didecildimetilamonijum bromid; (d) drugi tipovi surfaktanata sa dva hidrofobna lanca: natrijum bis(2-etilheksil) sulfosukcinat (Aerosol OT) (levo) i lecitin (desno); (e) gemini surfaktant: nejonski diheksil glucamid; (f) bolaform surfaktant; (g) Šamrok (Shamrock) surfaktant; (h) Doufaks (Dowfax) surfaktant sa dve polarne glave: aklildifeniloksid disulfonati [14].



Surfaktanti sa više polarnih i/ili nepolarnih delova sadrže nekoliko različitih podvrsta [12,14,15]:

- a. Surfaktanti sa dve glave
- b. Surfaktanti sa dva lanca (repa)
- c. Gemini surfaktanti
- d. Bolaform surfaktanti
- e. Šamrok (*Shamrock*) surfaktanti
- f. Doufaks (*Dowfax*) surfaktanti

čije su strukture i primeri prikazani na **Slici 2.13** [14]

U daljem tekstu biće više reči o vrlo značajnoj grupi ovih surfaktanata, o gemini surfaktantima.

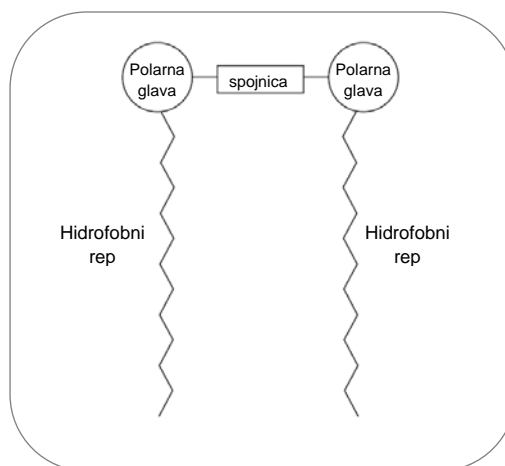
#### 2.2.3.1.1. Gemini (blizanci) surfaktanti (*Gemini surfactants*)

Gemini (blizanci) surfaktanti, pokazuju nekoliko interesantnih fizičko-hemijskih osobina, kao što je veoma visoka efikasnost u smanjenju površinskog napona i veoma niska CMC vrednost. Razlika u CMC vrednosti između monomerskih i dimernih surfaktanata može biti od izuzetnog praktičnog značaja [14].

Gemini (blizanci) surfaktanti mogu se posmatrati kao surfaktantski dimeri, odnosno kao dva amfifilna molekula koja su povezana tzv. *spojnicom*. Stoga, ovi surfaktanti imaju tri različite strukturne jedinice: hidrofilnu grupu, hidrofobnu grupu i grupu koja povezuje delove gemini surfaktanta i čija varijabilnost doprinosi promeni svojstava surfaktanta [15]. Na **Slici 2.14** pokazana je opšta struktura. Gemini surfaktanti takođe se nazivaju dvojnim surfaktantima, dimeričnim surfaktantima ili bis-surfaktantima [14 – 16].

Spojnicu je lanac, može biti hidrofilna ili hidrofobna, kruta ili fleksibilna, a ima ulogu da poveže dve polovine gemini surfaktanta u predelu polarnih glava, ili u njihovoj neposrednoj blizini.

Povezivanje dve surfaktantske polovine na kraju njihovih hidrofobnih repova rezultuje nastankom takozvanog '*bolaform*' surfaktanta, a fizičko-hemijske osobine takvih vrsta veoma se razlikuju od onih kod gemini surfaktanata [12 – 15].



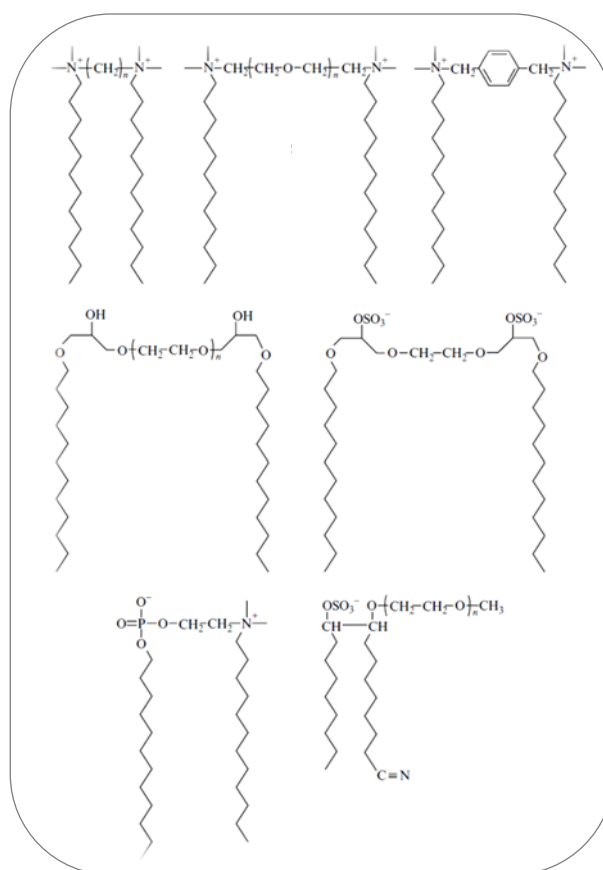
**Slika 2.14.** Šematski prikaz strukture gemini surfaktanta [12].

Većina gemini surfaktanata sastoji se od dve identične polovine i takve vrste se nazivaju *dimerni surfaktanti*, ali postoje i *nesimetrični gemini surfaktanti* koji imaju ili različite dužine hidrofobnih repova, ili različite vrste polarnih glava (*heterogemini surfaktanti*), ili i jedno i drugo [12].

Veliki je broj različitih vrsta gemini surfaktanata koje su do sada sintetisane i proučene: *anjonski* (uključujući dikarboksilate, disulfate, disulfonate i difosfate), *katjonski nejonski*, *cviterjonski* i razni drugi strukturni tipovi na bazi: alkilglikozida, arginina, glukamida, šećera, sa nezasićenim vezama i sa različitim polarnim glavama [16].

**Slika 2.15** prikazuje neke primere gemini surfaktanata. Jedinjenja 1-3 su katjonski primeri koji se razlikuju u vrsti spojnice, jedinice koja povezuje dva polarna, jonska dela. Spojnica jedinjenja 1 je hidrofozna i fleksibilna, spojnica jedinjenja 2 je hidrofilna i fleksibilna, dok je ona koja pripada jedinjenju 3 hidrofozna i kruta. Jedinjenje 4 je tipično nejonski gemini surfaktant, a jedinjenje 5 anjonski, sa istim hidrofobnim delom. Najzad, jedinjenja 6 i 7 primeri su heterogemini surfaktanata (imaju različite polarne i nepolarne segmente) [12].

Veoma značajna odlika gemini surfaktanata je ta što oni počinju da formiraju micelle pri koncentraciji znatno nižoj od koncentracije odgovarajućeg „monomernog“ surfaktanta. Niska vrednost kritične micelarne koncentracije (CMC) ukazuje na veliku efikasnost gemini surfaktanata u solubilizaciji lipidnih komponenti [12,13].



**Slika 2.15.** Strukturni primeri gemini surfaktanata [12].

Kod konvencionalnih surfaktanata, vrednosti CMC se smanjuju sa povećanjem ukupnog broja ugljenikovih atoma u molekulu. Međutim za razliku od ovog ponašanja konvencionalnih surfaktanata, kada broj atoma ugljenika u alkilnim lancima gemini surfaktanata pređe određenu vrednost (oko 14 atoma ugljenika po lancu, tačan broj zavisi od strukture surfaktanta, temperature i prisustva elektrolita u vodenom rastvoru) nestaje linearna zavisnost od log CMC [16].

Gemini surfaktanti koji imaju fleksibilnu spojnicu, bilo da je hidrofilna ili hidrofobna, imaju niže vrednosti površinskog napona pri kritičnoj micelarnoj koncentraciji ( $\gamma_{CMC}$ ) od određenih surfaktanata kod kojih je razmaknica kruta. Ovo se najverovatnije dešava zbog boljeg pakovanja surfaktanata sa fleksibilnom razmaknicom na međupovršini voda-vazduh [12].

Odnos između CMC vrednosti monomernih i dimernih vrsta surfaktanata mogu se razlikovati čak i za 80 jedinica. CMC vrednosti gemini surfaktanata ne zavise mnogo od polarnosti razmaknice, ali zavise od njene dužine. Najveću CMC vrednost surfaktanti imaju kada je dužina razmaknice 5-6 ugljenikovih atoma. Ovo se može pripisati konformacionim promenama razmaknice usled čega dolazi do hidratacije polarne glave i orijentacije alkilnog

lanca. Kada razmaknica postane dovoljno dugačka može se uviti tako da njen srednji deo bude u unutrašnjosti micelle, što doprinosi hidrofobnosti surfaktanta. Za gemini surfaktante sa hidrofilnom razmaknicom kao što je oligo(etilen glikol), CMC vrednosti rastu sa porastom dužine lanca razmaknice [12 – 15].

#### *Završne napomene*

Gemini surfaktanti podložni su mnogim procenama u današnje vremenu i može se predvideti da će privlačne osobine ovih surfaktanata, kao što su visoka efikasnost, niske vrednosti CMC i  $\gamma_{CMC}$ , kao i veoma nagli rast u viskozitetu sa koncentracijom, naći praktičnu primenu. Visoka surfaktantska efikasnost i niske vrednosti CMC razlog su za veliki trud koji se ulaže u potencijalnu primenu gemini surfaktanata kao solubilizatora različitih vrsta. U eksperimentalnim modelima, gemini surfaktanti su pokazali mnogo bolju rastvorljivost ugljovodonika, kao jedinjenja koja treba da se solubiliziraju, u odnosu na konvencionalne surfaktante. Gemini surfaktanti su takođe interesantni kao lubrikantni agensi zbog sposobnosti veoma čvrstog sabijanja na površinama [12 – 16].

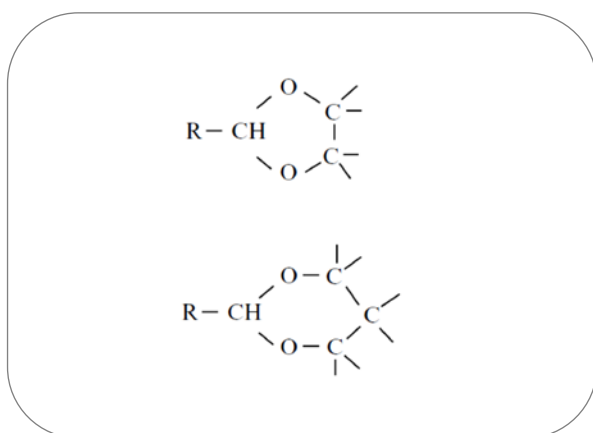
#### 2.2.3.2. Cepljivi (razgrađivi) surfaktanti (*Cleavable surfactants*)

Tradicionalno, surfaktanti su stabilna jedinjenja pri normalnim uslovima. Generalni stav je bio da slabe veze unutar molekula surfaktanta mogu prouzrokovati probleme u rukovanju i čuvanju ovih supstanci i zato su takvi surfaktanti slabo korišćeni. Međutim, poslednjih godina se stav o lako razgrađivim surfaktantima se promenio. Briga o životnoj sredini postala je vodeća stavka kada su u pitanju razvoj i proizvodnja novih surfaktanata i stepen biodegradacije je postao značajan faktor. Jedan od glavnih pristupa koji se primenjuju u proizvodnji lako razgrađivih surfaktanata je ugradnja veza sa ograničenom stabilnošću u molekule surfaktanata. Iz praktičnih razloga, te slabe veze su uglavnom spojnice između polarne glave i hidrofobnog repa surfaktanta, što znači da degradacija molekula neposredno dovodi do narušavanja površinske aktivnosti i ova se pojava često naziva primarna degradacija surfaktanta. Biodegradacija se zatim nastavlja različitim putevima zavisno od vrste proizvoda primarne degradacije [31,32].

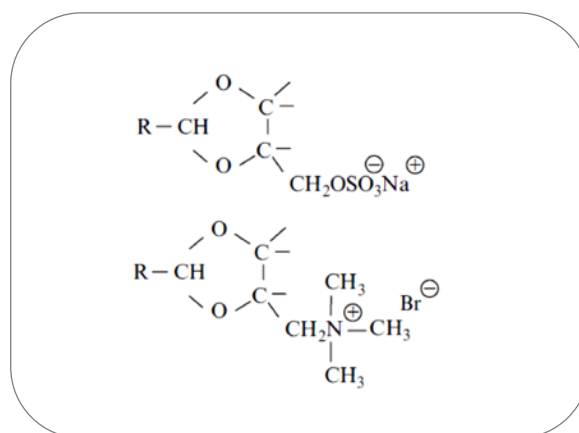
## a) Surfaktanti nestabilni u kiseloj sredini (acidno-labilni surfaktanti)

## Ciklični acetali

Ciklična jedinjenja 1,3-dioksolan (petočlani prsten) i 1,3-dioksan (šestočlani prsten), prikazani na **Slici 2.16**, spadaju među najstarije predstavnike acidno-nestabilnih surfaktanata. Derivatizacijom se mogu dobiti anjonske i katjonske vrste ovih surfaktanata, **Slika 2.16** i **Slika 2.17** [12,13,26].



Slika 2.16. 1,3-dioksolanski surfaktanti [26]

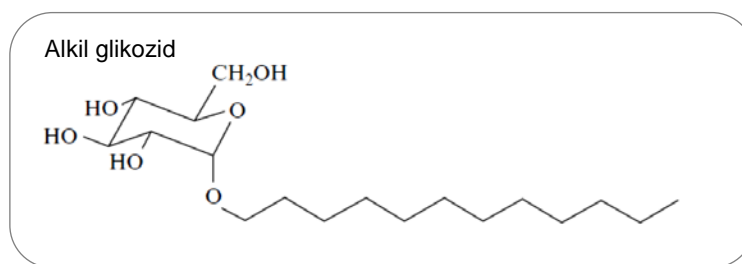


Slika 2.17. 1,3-dioksanski surfaktanti [26]

## Alkil glikozidi

Alkil glikozidi su najznačajnija vrsta acetalnih surfaktanata. Alkil glukozidni surfaktanti su stabilni pri visokim pH vrednostima, ali su osetljivi na niske pH vrednosti i u kiseloj sredini se razlažu na glukozu i dugi niz masnog alkohola.

Ovi surfaktanti ne pokazuju izraženu reverzibilnu rastvorljivost s promenom temperature, što je uzrok bitnih razlika u njihovom ponašanju u rastvoru, u poređenju sa nejonskim polioksietilenskim surfaktantima. Značajno interesovanje za ove surfaktante leži u njihovom profilu koji je povoljan za životnu sredinu: brzina biodegradacije je velika, a zagađenje vode malo. Blagi su za kožu i oči. Primer alkil glukozidnog surfaktanta dat je na **Slici 2.18** [31,32].

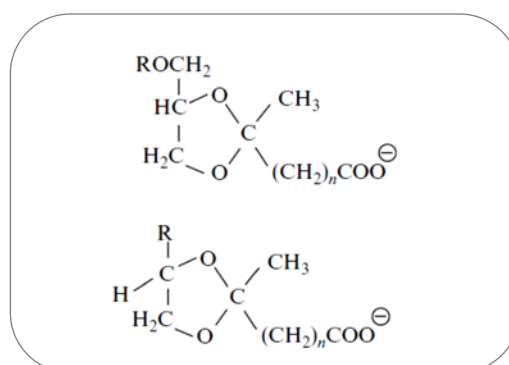


**Slika 2.18.** Struktura alkil glikozidnog surfaktanta [12].

Razgradivi surfaktanti sa polioksietilenskom osnovom se pri kiseljoj hidrolizi razlažu na originalne komponente iz kojih su nastali, dugi masni aldehidni lanac i polioksietilenski polarni deo. Izučavanja odnosa između strukture i hidrolitičke aktivnosti su pokazala da stepen hidrolize raste sa opadanjem dužine hidrofobnog lanca, kada se polarni deo surfaktanta ne menja. Ova pojava se pripisuje smanjenoj hidrofobnoj zaštiti od acetalnog vezivanja za oksonijum jone. Promena hidrofilnog dela nema uticaj na promenu stepena hidrolize pri nepromenjenom hidrofobnom delu, kao ni kada hidrofobni deo varira od linearne do razgranate strukture. Pored toga, slobodni molekuli surfaktanta imaju veću hidrolitičku reaktivnost nego oni u micelama [31].

#### Acetali okso jedinjenja

Acetalni surfaktanti sa ketalnim vezama se mogu dobiti od ketona dugog niza i diola. Takođe, mogu se sintetisati i iz estara keto kiselina (**Slika 2.19**).



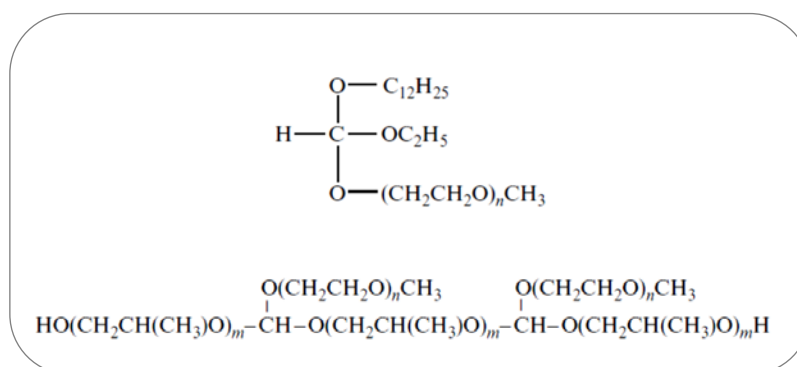
**Slika 2.19.** Primeri ketalnih surfaktanta [12].

I ketoni dugog lanca i aldehidi koriste se za dobijanje cikličnih acetala nakon kondenzacije sa glicerolom.

Acetalni surfaktanti okso jedinjenja su generalno manje stabilni od aldehidnih acetala. Relativna labilnost javlja se usled veće stabilnosti karbokatjona prilikom hidrolize [32].

### Orto estri

Orto estri su nova klasa surfaktanata. Orto-estarski surfaktanti se dobijaju transesterifikacijom orto estara male molekulske mase (kao što je trietilortoformat) sa masnim alkoholom i polietilen glikolom (PEG). Mogu da grade i blok-polimere koji variraju u zavisnosti od broja i vrste polaznih jedinica. Primer ortoestarskog surfaktanta i kopolimera prikazan je na **Slici 2.20** [12].



**Slici 2.20.** Primer ortoestarskog surfaktanta i kopolimera [12].

Hidroliza orto estara odigrava se po istom mehanizmu kao i za acetale čime se dobija jedan mol formata (metanoata) i dva mola alkohola, koji se dalje razgrađuju do netoksičnih supstanci [31].

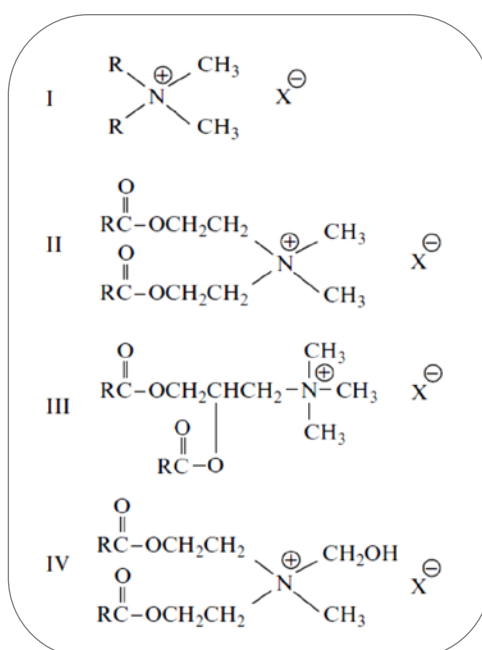
### b) Surfaktanti nestabilni u baznoj sredini (Alkal-labilni surfaktanti)

#### Normalni estri kvaternernih amonijumovih jedinjenja

(quats-quarternary ammonium compounds)

Termin *quats estri* odnosi se na površinski aktivna kvaternerna amonijumova jedinjenja opšte formule  $R_4 N^+ X^-$  u kojima su dugi alkilni lanci (R) pomoću estarskih veza

povezani sa naelektrisanom polarnom glavom. Pod nazivom normalni estri kvaternernih amonijumovih jedinjenja misli se na surfaktante koji su u osnovi estri jedne ili više masnih kiselina i kvarternog amino alkohola. Na **Slici 2.21** prikazani su primeri tri različita estra kvaternernih amonijumovih jedinjenja. Svi sadrže po dva supstituenta dugog lanca i po dva supstituenta kratkog lanca vezana za atom azota. Na slici je prikazano i osnovno kvaternerno amonijumovo jedinjenje (nije estar) koje ne spada u rascepljive surfaktante. Surfaktanti koji sadrže estre imaju dva atoma ugljenika između estarske veze i pozitivno naelektrisanog atoma azota [31,32].



**Slici 2.21.** Strukture konvencionalnog kvaternernog amonijumskog surfaktanta (I) i tri estra kvaternernih amonijumovih jedinjenja (II-IV); *R* označava dugi alkilni lanac, a *X* označava *Cl*, *Br* ili  $CH_3SO_4$  [12].

Uopšteno, sve ekološke karakteristike estara kvaternernih amonijumovih jedinjenja su superiornije u odnosu na tradicionalna kvaternerna amonijumova jedinjenja.

Katjonsko naelektrisanje azota u neposrednoj blizini estarske veze čini da su normalni estri kvaternernih amonijumovih jedinjenja obično stabilni u kiseljoj a nestabilni u baznoj sredini [12].



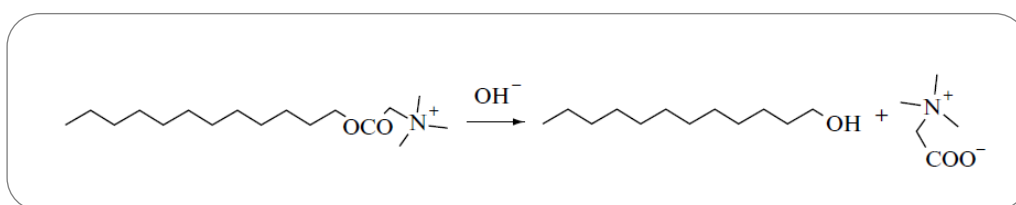
*Betain estri*

Stepen bazno-katalizovane hidrolize estera zavisi od susednih elektron-akceptorskih ili elektron-donorskih grupa. Pozitivno naelektrisana kvaternarna amonijumska grupa je izrazito elektron-akceptorska. Induktivni efekat dovodi do smanjenja elektronske gustine estarske veze i samim tim, biće favorizovana alkalna hidroliza koja počinje nukleofilnim napadom hidroksilnih jona na karbonilni ugljenikov atom estera. Surfaktanti II-IV na **Slici 2.21**. (prestavnici normalnih estera kvaternarnih amonijumovih jedinjenja) imaju dva atoma ugljenika između amonijumovog atoma azota i –O– estarskog kiseonika. Takvi estri brže podležu baznoj hidrolizi nego estri koji nemaju susedno naelektrisanje (betainski estri).

Ekstremna pH zavisnost površinski aktivnih betainskih estera čini ih interesantnim predstavnicima razgradivih katjonskim surfaktanata. Mogu dugo da traju kada se čuvaju pod kiselim uslovima i stepen hidrolize zavisi od pH vrednosti koja se koristi.

Betainski surfaktani sa jednim lancem imaju funkciju trenutnih baktericida, te je njihova upotreba pogodna za higijenske proizvode, za dezinfekciju prehrambenih proizvoda, kao i za ostale slučajeve gde je poželjna kratkotrajna baktericidna zaštita.

Na **Slici 2.22** je prikazana razgradnja betain estera sa baktericidnom aktivnošću na neškodljive proizvode, odnosno masni alkohol i betain. Takođe, postoje i primeri betainskih estera koji sadrže po dva duga alkilna lanca u molekulu [31,32].



**Slici 2.22.** Alkalna hidroliza baktericidnog katjonskog surfaktanta do masnog alkohola i betaina [12].

*Ostali estri*

Kao što se zapaža, jedna od uloga surfaktanata sa ograničenom stabilnošću je i da proizvodi razgradnje imaju novu funkciju. Kontrolisanjem pH vrednosti formulacije mogu se iskoristiti i druga svojstva pored površinske aktivnosti [12].

### Završne napomene

Amfifili sa kiselinskim ili baznim labilnim vezama predstavljaju najizučavaniju grupu razgradivih surfaktanata. Međutim, postoje i drugi tipovi ovih surfaktanata kao što su surfaktanti sa UV-labilnim vezama i ozon-razgradivi surfaktanti.

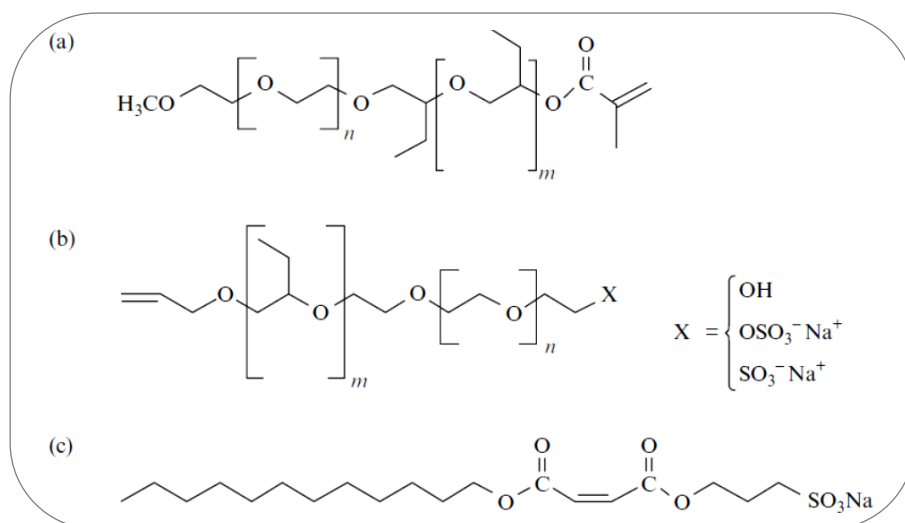
Postoji veliko interesovanje za foto-labilne surfaktante koji se koriste kao emulgatori u procesu polimerizacije. Surfaktanti koji sadrže diazosulfonat kao polarnu glavu i surfaktanti koji sadrže dva hidrofobna lanca i kompleks Co(III) koji podleže redukciji predstavnici su ove podgrupe surfaktanata.

Ozon-razgradivi surfaktanti su takođe primeri surfaktanata bezopasnih po životnu sredinu. Ovi surfaktanti sadrže nezasićene veze koje se lako razgrađuju prilikom ozonizacije vode, što postaje novi metod prečišćavanje vode koji sve više dobija na značaju [12].

#### 2.2.3.3. Polimerizujući surfaktanti (*Polymerizable surfactants*)

Polimerizujući surfaktanti su primer takozvanih *funkcionalnih surfaktanata*, odnosno surfaktanata koji poseduju i druge karakteristike osim površinske aktivnosti. Interesovanje za polimerizujuće surfaktante potiče od činjenice da površinska aktivnost može biti neophodna u jednoj fazi, ali može biti nepotrebna ili čak nepoželjna na u nekoj sledećoj fazi procesa [12,15]. Osnovna karakteristika ovih surfaktanata je da imaju polimerizujuću, reaktivnu grupu. Reaktivna grupa koja podleže polimerizaciji može se nalaziti i na polarnom hidrofilnom i na hidrofobnom delu molekula surfaktanta [15]. Ovi surfaktanti imaju sposobnost da se podvrgnu polimerizaciji sa drugim komponentama iz sistema [12]. Postoje dva načina polimerizacije: *homopolimerizacija*, koja se dešava na površini ili međupovršini i *kopolimerizacija* do koje dolazi u unutrašnjosti rastvora. Do oba procesa dolazi kada se dostigne dovoljno visoka koncentracija surfaktanata i tada se oni udružuju gradeći filmove [12,15].

Jedinjenja prikazana na **Slici 2.23** su predstavnici reaktivnih polimerizujućih surfaktanata koji se koriste u proizvodnji lateksa [32].



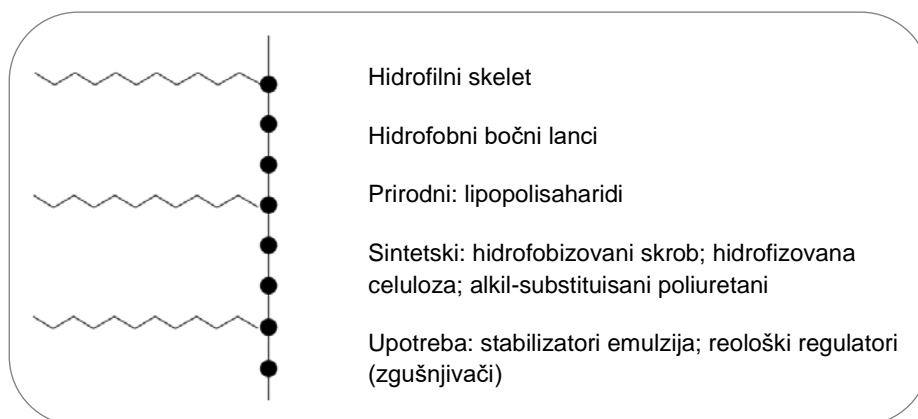
**Slici 2.23.** Primeri polimerizujućih surfaktanata: (a) metakrilatni estar metilovanog kopolimernog bloka etilen oksida i butilen oksida; (b) alilovani kopolimerni blok butilen oksida i etilen oksida sa različitim nastavcima; (c) monododecilmonosulfopropilmaleat

Polimerizacija reaktivnih surfaktanata u agregate, kao što su micelle i tečni kristali, jedan je od načina za pripremu različitih vrsta nano materijala [17,33].

#### 2.2.3.4. Polimerni surfaktanti (*Polymeric surfactants*)

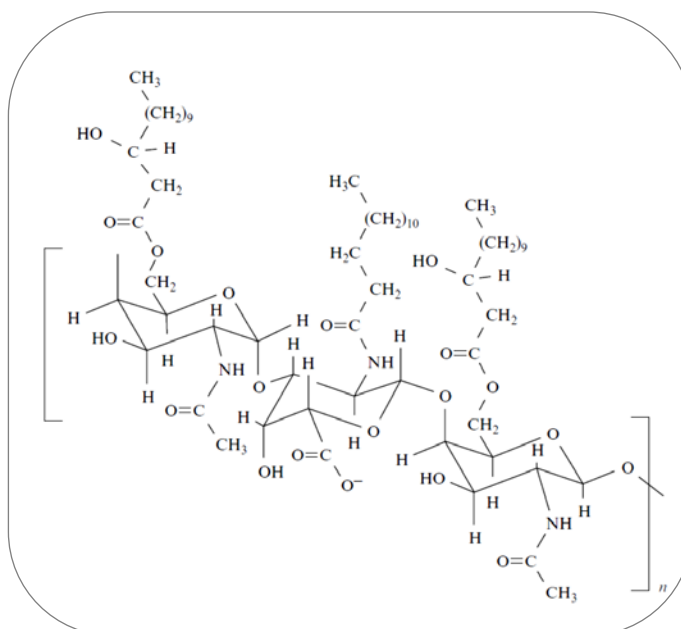
Polimerni surfaktanti su polimeri sa svojstvom površinske aktivnosti. Zato se još nazivaju i *površinski aktivni polimeri*. Veoma su rasprostranjeni u prirodi, kako u biljnom tako i u životinjskom svetu. Hidrofilni segment je uglavnom polisaharid, sa ili bez naelektrisanja [12,15].

1. Polimeri mogu imati hidrofilni kostur i hidrofobne bočne lance, kao što je prikazano na **Slici 2.24**.



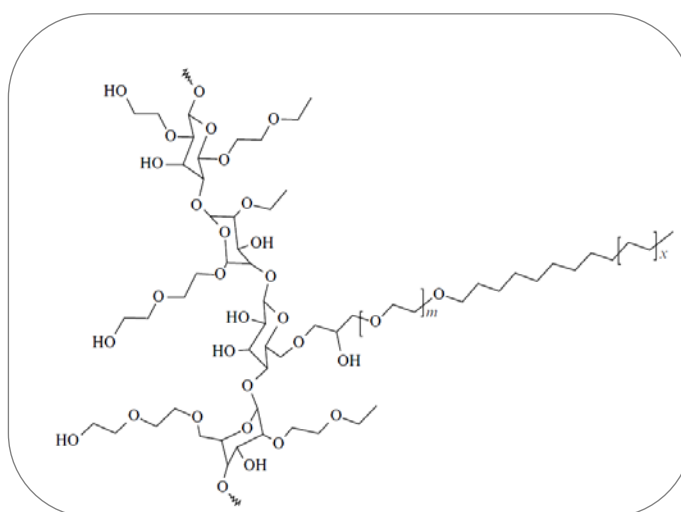
**Slici 2.24.** Primeri polimera sa hidrofilnim skeletom i hidrofobnim bočnim lancima [12].

Tipični primer ove grupe je Emulsan i predstavlja polianjonski lipopolisaharidni ekstracelularni proizvod bakterije *Acinetobacter calcoaceticus*. Strukturna formula Emulsana je predstavljena na **Slici 2.25** Emulsan je najpoznatiji primer površinski aktivnog polimera biološkog porekla koji ima industrijsku primenu [12].



**Slici 2.25.** *Struktura Emulsan-a* [12].

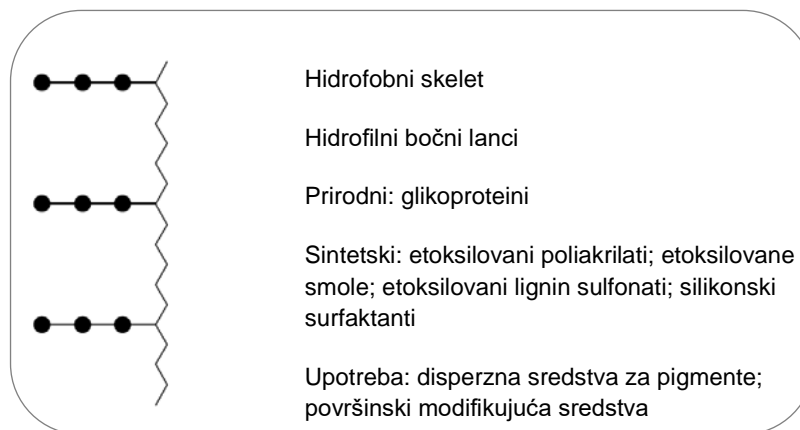
Prirodni polisaharidi mogu se hemijski modifikovati u ekvivalente lipopolisaharida vezivanjem dugih alkilnih ili alkilarilnih lanaca. Takođe, derivatizaciji podleže i celuloza, a takav primer prikazan je na **Slici 2.26**.



**Slika 2.26.** *Struktura celuloze modifikovane etilen oksidom i alkil hloridom* [12].

## 2. Polimeri sa hidrofobnim skeletom i hidrofilnim bočnim lancima

Glikoproteini su prirodni predstavnici ove grupe polimera, mada njihov polipeptidni skelet nije potpuno hidrofoban.



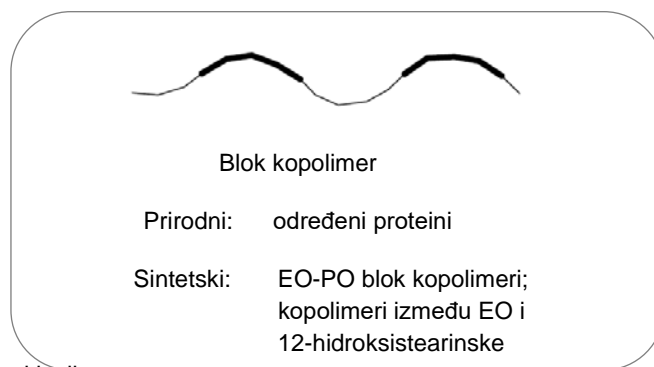
**Slika 2.27.** Primeri polimera sa hidrofobnim skeletom i hidrofilnim bočnim lancima

Nekoliko primera sintetskih kopolimera ovog tipa nabrojano je na **Slika 2.27**. Trenutno postoji veliki interes za kopolimere sa polietilenglikolnim (PEG) nizom. Silikonski surfaktanti, koji pripadaju i grupi specijalnih surfaktanata gde će o njima biti više reči, po strukturi su polimeri [32].

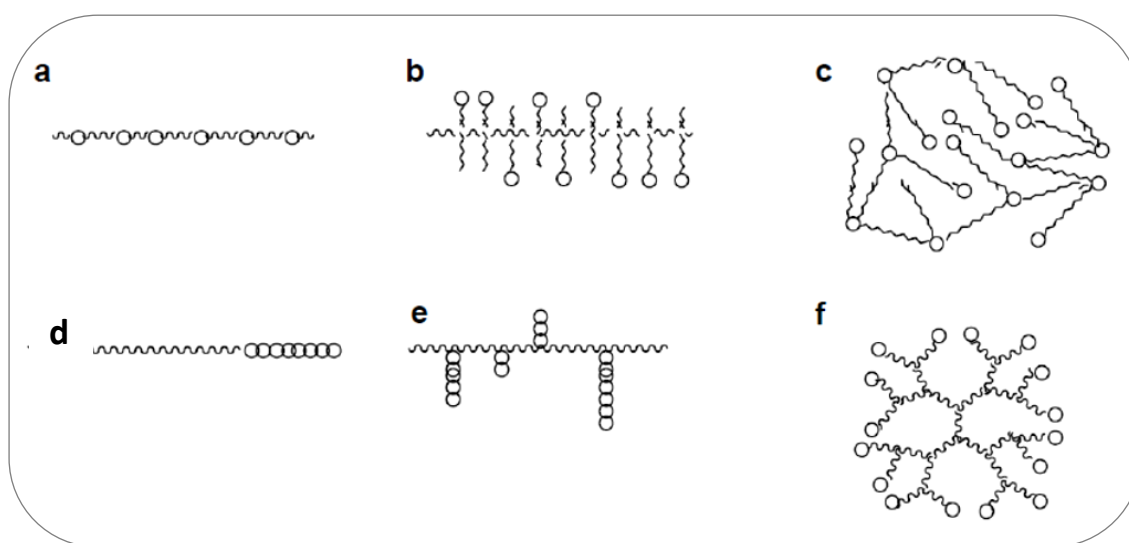
## 3. Polimeri sa neizmenično hidrofilnim i hidrofobnim blokovima

Kazein, protein iz mleka, kao i mnogi proteini iz pljuvačke pripadaju površinski aktivnim proteinima ovog tipa polimera.

Postoji mnogo vrsta veštačkih površinski aktivnih kopolimera ovog tipa. Daleko najčešće korišćeni i najpoznati su polialkilen glikolni kopolimeri. Hidrofilni segment je uvek polietilen glikol (PEG), koji se dobija polimerizacijom etilen oksida (EO). Hidrofobni segment je obično u osnovi polipropilen glikol (PPG), ili polibutilen glikol. Mada je strukturna razlika između ova tri tipa jedinica koje se ponavljaju u bloku kopolimera mala, postoji iznenađujuće velika razlika u njihovoj rastvorljivosti i drugim fizičko-hemijskim karakteristikama (**Slika 2.28** i **Slika 2.29**) [14,17,31,32,34,35].



**Slika 2.28.** Primeri polimera sa neizmenično hidrofilnim i hidrofobnim blokovima [12].

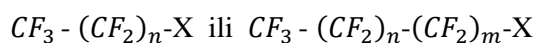


**Slika 2.29.** Šematski prikaz različitih tipova polimernih surfaktanata: (a) joninski tip, (b) polisapunski tip, (c) hiperrazgranati tip, (d) blok kopolimerski tip, (e) nakalemljen kopolimerski tip i (f) dendrimerski tip [14].

#### 2.2.3.5. Specijalni surfaktanti (*Special surfactants*)

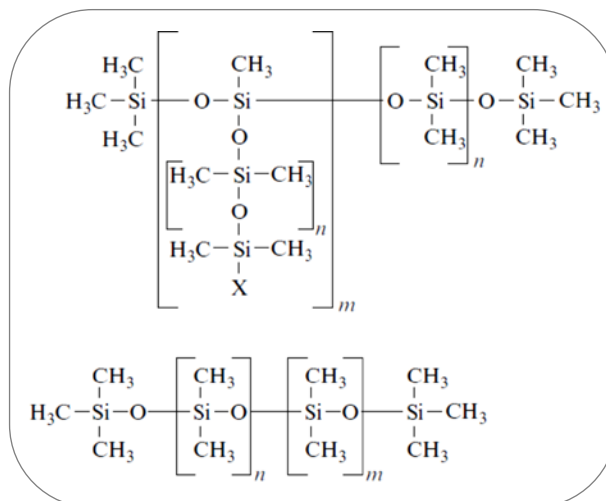
Osnovna karakteristika predstavnika ovih površinski aktivnih materija je mogućnost drastičnog smanjenja površinskog napona. Dve vrste specijalnih surfaktanata iz ove grupe su silikonski surfaktanti i fluorisani surfaktanti.

Prvobitni tip fluorisanih surfaktanata je u osnovi nepolarnog dela imao polidimetilsiloksan, a kasniji predstavnici sadrže fluorougljenik i ugljovodonik kao hidrofobni deo. Opšta strukturna formula fluorisanih amfifila je:



gde X može biti bilo koja polarna grupa, sa ili bez naelektrisanja. Fluorouglenični lanac je uglavnom prilično kratak,  $n$  je obično od 5-9. Zahvaljujući induktivnom efektu koga stvaraju elektronegativni atomi flora, ove komponente su izrazito kisele i nisu osetljive na niske pH vrednosti ni tvrdu vodu. Nedostatci ovih surfaktanata je njihova visoka cena i niska biorazgradivost.

Silikonski surfaktanti su jedinjenja velike molekulske mase i spadaju u polimere. Dva važna tipa silikonskih surfaktanata prikazana su na **Slici 2.30**. [32].



**Slika 2.30.** Primeri silikonskih surfaktanata. X označava obično jonsku ili nejonsku polarnu grupu, najčešće EO-PO kopolimer, ali može biti i estarska, amidna ili epoksidna grupa [4].

Osnova silikonskih surfaktanata je gotovo uvek sačinjena od polidimetilsiloksana, koji je jako hidrofoban i potpuno nerastvorljiv u vodi. Vodorastvorni supstituenti, sa naelektrisanjem ili bez, daju ovim molekulima površinsku aktivnost u vodenim rastvorima. Poli(etilen) glikol ili poli(etilen)-glikol-(propilen glikol) kopolimeri su najčešći supstituenti. Silikonski surfaktanti su karakteristični specijalni surfaktanti, jer se koriste u posebnim prilikama na koje ne mogu da odgovore konvencionalni surfaktanti. Veoma snažno snižavaju površinski napon, odlični su kvaseći agensi, snažni antipenušavci, ali slabo biorazgradivi i dosta skupi [12].

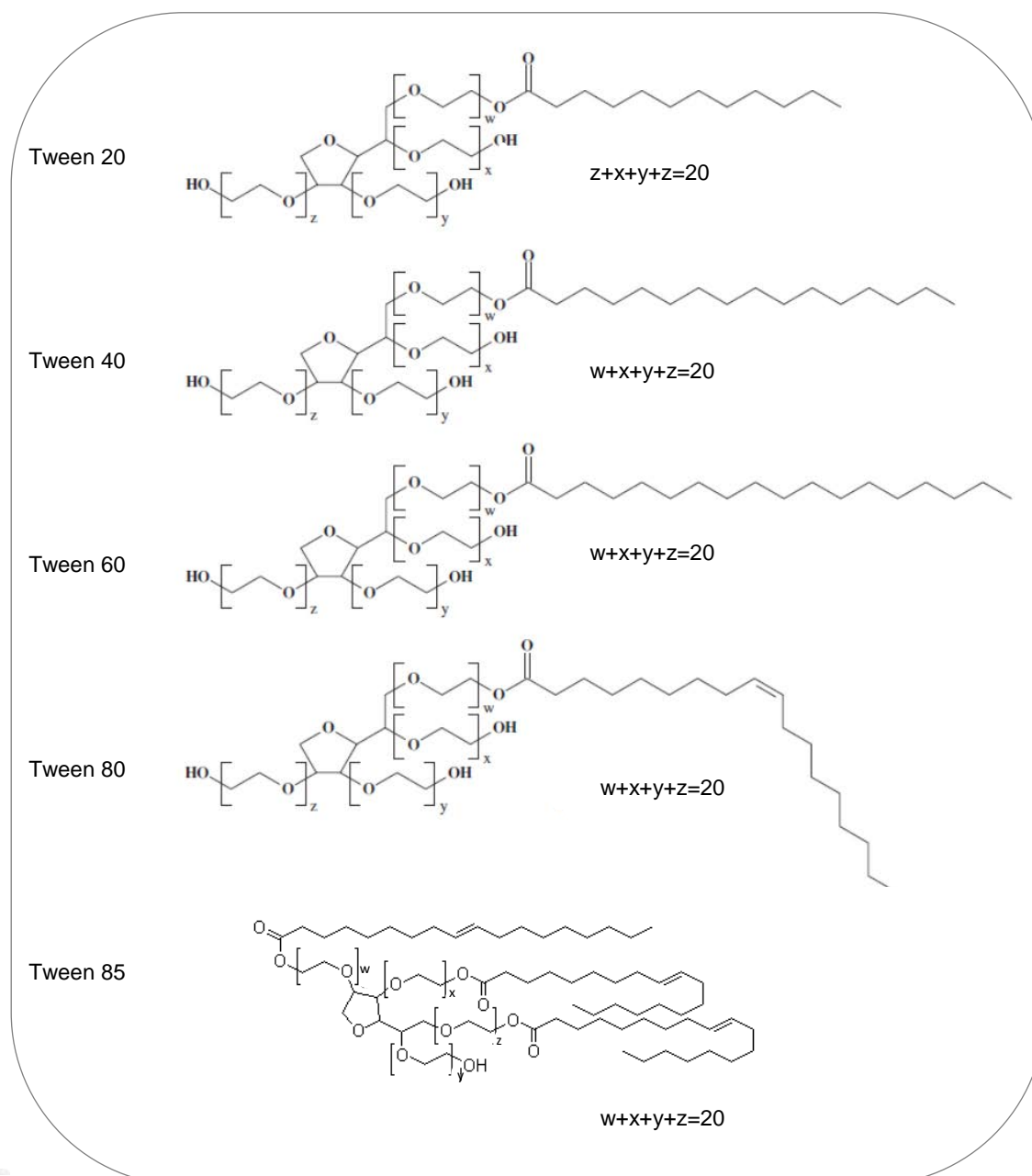
#### 2.2.3.6. Katanjanski surfaktanti

Katanjanski surfaktanti predstavljaju ekvimolarne smeše katjonskih i anjonskih surfaktanata (bez neorganskih kontraiona). Tipičan predstavnik je n-dodecil trimetilamonijum jon-dodecilsulfat (DTADS)  $(C_{12}H_{25} (CH_3)_3N^+ O_4SC_{12}H_{25})$  [15].

## 2.3. POLISORBATI I TRITONI X – ispitivani surfaktanti

### Polisorbati (Tween-ovi)

Polisorbati (komercijalni naziv Tween-ovi) su klasa sintetskih nejonskih površinski aktivnih supstanci koji po strukturi predstavljaju estre viših masnih kiselina i polioksietilenskog sorbitana.



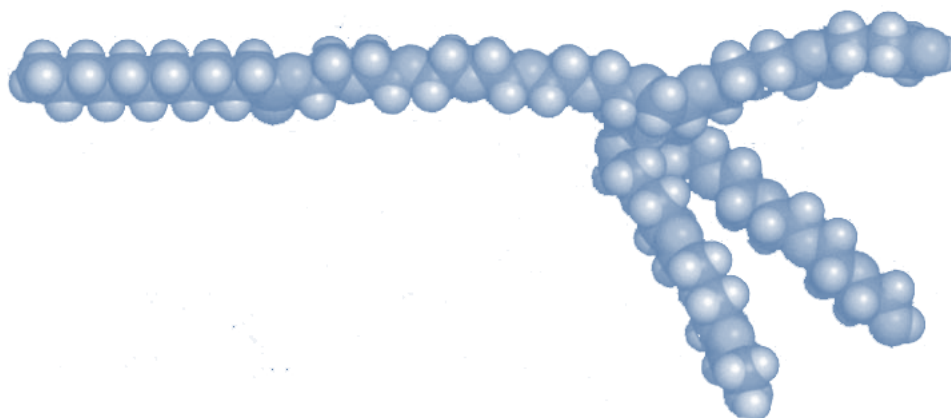
Slika 2.31. Opšte hemijske strukture ispitivanih Tween-ova



Na **Slici 2.31** prikazane su opšte hemijske strukture Tween-ova koji se koriste u ovoj disertaciji.

Polarnu glavu čini polihidroksilni alkohol sorbitan za koga su etarskim vezama vezana četiri oksietilenska niza. U molekulima polisorbata nalazi se približno 20 molova etilenoksida, tj. oko 20 oksietilenskih,  $-(CH_2CH_2O)-$  grupa ( $w+x+y+z=20$ ). Nepolarni, hidrofobni deo predstavljaju više masne kiseline koje su estarskim vezama vezane za oksietilenske nizove, odnosno polarni deo molekula [36,37].

**Tabela 2.8.** HLB i CMC vrednosti polisorbata [1]



Hemijski naziv	Komercijalni naziv	HLB	CMC (g/dm <sup>3</sup> )
Polioksietilen (20) sorbitan laurat	Polisorbat (Tween) 20	16,7	0,060
Polioksietilen (20) sorbitan palmitat	Polisorbat (Tween) 40	15,6	0,031
Polioksietilen (20) sorbitan stearat	Polisorbat (Tween) 60	14,9	0,028
Polioksietilen (20) sorbitan tristearat	Polisorbat (Tween) 65	10,5	0,050
Polioksietilen (20) sorbitan oleat	Polisorbat (Tween) 80	15,0	0,014
Polioksietilen (20) sorbitan trioleat	Polisorbat (Tween) 85	11,0	0,023

Zbog biokompatibilnosti, relativne stabilnosti i netoksičnosti imaju široku primenu u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji, odnosno u industriji hrane [38-74].

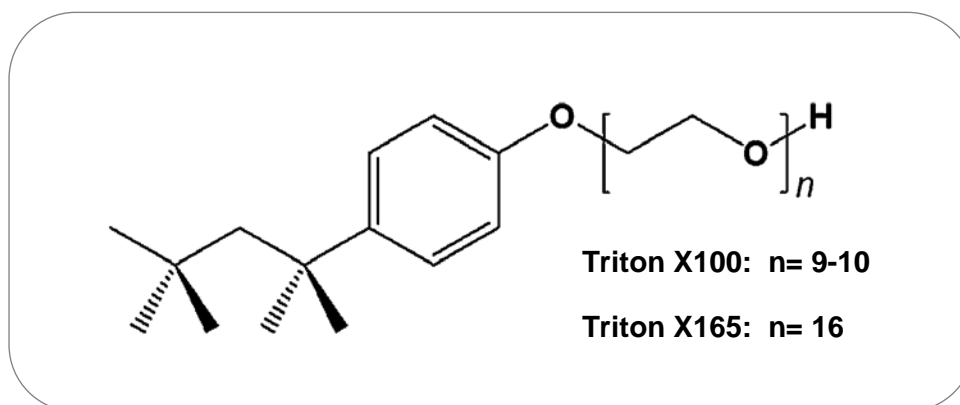
Priroda masnih kiselina i polioksietilenskih lanaca određuje nomenklaturu i funkcionalne karakteristike surfaktanata. Polisorbati su hidrofilni molekuli sa relativno visokim HLB vrednostima, pretežno rastvorljivi u vodi, formiraju micide u vodenim rastvorima i stabilizuju emulzije tipa ulje-u-vodi [36].

Komercijalni proizvodi predstavljaju složene smeše parcijalnih estara masnih kiselina sorbitola i njegovih mono i dianhidrida kopolimerizovanih sa približno 20 mola (najčešće) etilen oksida za svaki mol sorbitola i njegov anhidrid. Prostorni model predstavnika grupe polisorbata, Polisorbat 20, prikazan je u **Tabeli 2.8** zajedno sa nazivima ostalih polisorbata korišćenih u ovoj disertaciji.

Brojne su publikacije koje potvrđuju široku mogućnost primene polisorbata u cilju poboljšanja bioraspoloživosti lekova i formiranja sistema za isporuku istih [75-89]. Uveliko se koriste u izradi dermalnih i oftalmoloških preparata, kao i u supozitorijama, vagitorijama, injekcijama i ostalim preparatima za parenteralnu primenu [90-102].

### Triton-i X (Octoxynol-i)

Octoxynol-i (Triton-i X) su etoksilovani alkilfenoli kod kojih veličina molekula zavisi od broja molova etilen oksida koji se koriste u sintezi. Opšta hemijska struktura ispitivanih Tritona prikazana je na **Slici 2.32**.



**Slika 2.32.** Opšta hemijska struktura ispitivanih Tritona  
(n je broj polimerizovanih etilen oksida)

Triton X100 (Octoxynol 9) je sintetski nejonski surfaktant iz kategorije alkil fenol etoksilata sa 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenilnom grupom kao hidrofobnim segmentom i polioksietilenskom grupom kao hidrofilnim segmentom. Posедуje odlične površinske performanse u pogledu karakteristika deterdženta, emulgatora i sredstva za kvašenje u prilično širokom rasponu temperatura i lako je biorazgradiv [103]. TRX100 ima osam atoma razgranatog hidrofobnog lanaca, sa 9 do 10 jedinica etilen oksida kao hidrofilnog ostatka, HLB ~ 13.5 i CMC ~ 0,26 mM [104,105]. Zbog svoje sposobnosti da se vezuju proteine, Triton-X serija surfaktanata se koriste za ekstrakciju i separaciju biomolekula, kao što su aminokiseline, proteini, nukleinske kiseline itd. [106-108]. To je najviše ispitan nejonski surfaktant koji obrazuje normalne micelle u vodi [79] i reverzne micelle u organskoj tečnosti [110-112].

Triton je uobičajni surfaktant u biohemijskim laboratorijama, a naročito je pogodan u biološkim sistemima pošto ne izaziva denaturizaciju proteina [113].

Triton X165 (Octoxynol 16) je oktilfenol etoksilatni surfaktant sa 16 jedinica etilen oksida kao hidrofilnog ostatka i osam atoma razgranatog hidrofobnog lanaca. Odličan je stabilizator emulzija i suspenzija, efikasan je i pri visokim temperaturama, ima dobru rastvorljivost i u prisustvu solu i elektrolita. Ima vrednost HLB ~ 15.5 i CMC ~ 0,26 mM

Triton X100 i Triton X165 razlikuju se u dužini polioksietilenskog niza.

Tritoni X su pogodni jer ne vrše denaturizaciju ćelijske membrane već solubilizuju samo određene proteine/glikoproteine iz ćelijske membrane. Postoje primeri aktivacije P-glikoproteina i glukoza-6-fosfataze pod dejstvom TRX100 [114-116].

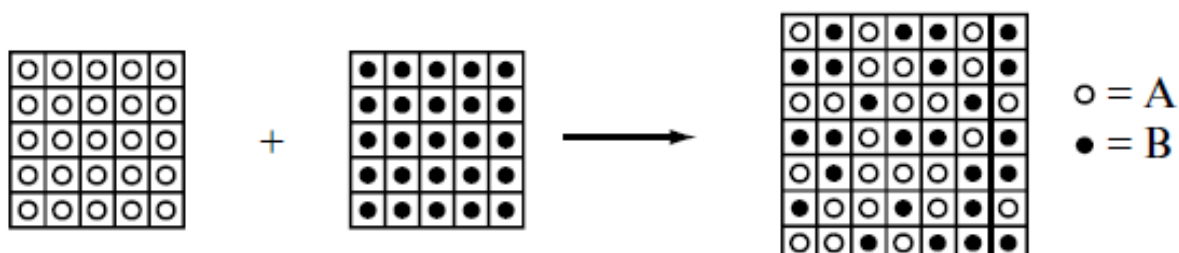
## **2.4. REALNE SMEŠE SURFAKTANATA I TEORIJA REGULARNIH SMEŠA (RST)**

Realne (neidealne) binarne mešovite micelle, koje su predmet proučavanja ove doktorske disertacije, pripadaju realnim regularnim rastvorima.

Regularne smeše predstavljaju posebnu grupu realnih smeša (rastvora) čija dodatna Gibbs-ova energija mešanja ima samo entalpijsku komponentu – dodatnu entalpiju mešanja, dok njihova entropija mešanja odgovara entropiji mešanja idealnih smeša [117].

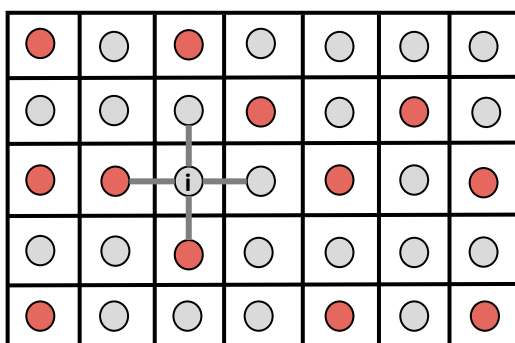
Teorija regularnih rastvora (*Regular solution theory* - RST) predstavlja jedan od najjednostavnijih statističko-mehaničkih pristupa tečnim smešama, odnosno rastvorima. Ne uključuje nijedan sofisticiran matematički postupak osim jednostavne kombinatorike. Uprkos jednostavnosti on daje iznenađujuće dobar kvalitativni opis brojnih izuzetno složenih procesa u tečnim smešama [12].

Prema RST binarna smeša se obično predstavlja pomoću modela 2D rešetke u kojoj su raspoređene komponente smeše. Svako prozorče te rešetke može primiti jedan molekul bez obzira na vrstu i veličinu (**Slika 2.33**).



**Slika 2.33.** Prikaz rešetkastog modela nasumičnog mešanja dve tečnosti (puni i prazni kružići) [12].

To znači da je broj molekula u najbližem okruženju uvek konstantan, pretpostavljajući da su sve rešetkaste pozicije popunjene i da se zapremina ne menja nakon mešanja. Mešanje je nasumično [4]. Čestice iz rešetke su okarakterisane sa prosečnim koordinacionim brojem ( $z$ ) – broj interakcija između odabranog molekula i prvog susednog molekula, što znači da je interakcija ograničena na najbliže molekule iz okruženja (**Slika 2.34**).



**Slika 2.34.** 2D kvadratna rešetka binarne smeše, koordinacioni broj molekula  $i$  jeste 4

Ukoliko binarna smeša sadrži  $N_i$  molekula **i**, onda ukupan broj interakcija ( $W_{\Sigma i}$ ) ovih molekula sa prvim susednim molekulom jeste:

$$W_{\Sigma i} = zN_i \quad (2.1),$$

od kojih broj interakcija sa **j** molekulima jeste:

$$W_{i-j} = x_j z N_i \quad (2.2),$$

ako je molski udeo molekula **j** u binarnoj smeši  $x_j$ . Slično ako binarna smeša sadrži  $N_j$  molekula, onda broj interakcija (na nivou prvog suseda) između **j** i **i** molekula jeste:

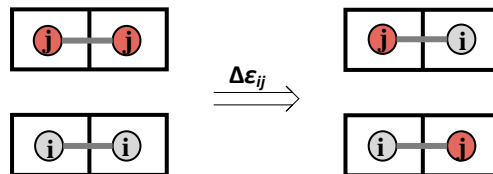
$$W_{j-i} = x_i z N_j \quad (2.3),$$

ako je molski udeo molekula **i** u binarnoj smeši  $x_i$ . Ukupan broj interakcija između različitih molekula jeste:

$$W_{\Sigma(i-j)} = \frac{1}{2} (x_j z N_i + x_i z N_j) \quad (2.4).$$

U gornjem izrazu  $\frac{1}{2}$  je uvedena da se ista interakcija ne bi dva puta računao: **i**  $\rightarrow$  **j** odnosno **j**  $\rightarrow$  **i**. Množenjem izraza (2.4) sa razlomkom  $N/N \wedge N = N_i + N_j$  dolazi se do konačnog izraza za ukupan broj interakcija između različitih molekula binarne smeše:

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \left( x_j z N_i \frac{N}{N} + x_i z N_j \frac{N}{N} \right), \\ & \frac{1}{2} z N (x_j x_i + x_i x_j), \\ & W_{\Sigma(i-j)} = z N x_i x_j \quad (2.5). \end{aligned}$$



**Slika 2.35.** Promena energije interakcije u binarnoj smeši

Promena interakcione energije pri formiranju realne RS binarne smeše jeste (**Slika 2.35**):

$$\Delta\varepsilon_{ij} = 2\varepsilon_{ij} - (\varepsilon_{ii} + \varepsilon_{jj}),$$

odnosno energija po interakciji:

$$\Delta\varepsilon_{ij} = \varepsilon_{ij} - \frac{\varepsilon_{ii} + \varepsilon_{jj}}{2} \quad (2.6).$$

Ukupna promena unutrašnje energije ( $U$ ) pri formiranju RS binarne smeše iz čistih komponenti jeste proizvod broja interakcija između različitih komponenti (2.5) i promeni interakcione energije po interakciji (2.6):

$$\Delta U = zNx_i x_j \left( \varepsilon_{ij} - \frac{\varepsilon_{ii} + \varepsilon_{jj}}{2} \right),$$

odnosno ukoliko je broj ukupnih čestica binarne smeše jednak Avogadro-vom broju ( $N = L$ ):

$$\begin{aligned} \Delta U_{ij} &= zLx_i x_j \left( \varepsilon_{ij} - \frac{\varepsilon_{ii} + \varepsilon_{jj}}{2} \right), \\ \Delta U_{ij} &= x_i x_j z \left( E_{ij} - \frac{E_{ii} + E_{jj}}{2} \right) \end{aligned} \quad (2.7).$$

U jednačini (2.7) – promena molarne unutrašnje energije formiranja RS binarne smeše – veličine za energije interakcija ( $E$ ) se odnose na mol interakcija. Kako se formiranje RS binarne smeše posmatra pri izobarsko-izotermnim uslovima ( $p, T = const.$ ), onda promena molarne entalpije jeste:

$$\Delta H_{ij} = \Delta U_{ij} + p\Delta V_{ij},$$

gde  $\Delta V_{ij}$  predstavlja promenu molarne zapremine pri nastajanju RS binarne smeše iz čistih komponenti. Kod tečnih i čvrstih RS smeša uzima se aproksimacija  $\Delta V_{ij} \approx 0 \rightarrow \Delta H_{ij} = \Delta U_{ij}$ , prema tome jednačina (2.7) jeste:

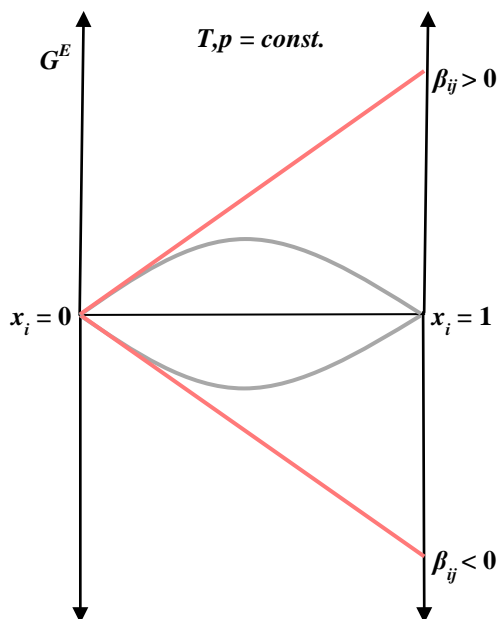
$$\begin{aligned} \Delta H_{ij} &= x_i x_j z \left( E_{ij} - \frac{E_{ii} + E_{jj}}{2} \right), \\ \Delta H_{ij} &= RT \beta_{ij} x_i x_j \end{aligned} \quad (2.8).$$

U izrazu (2.8)  $\beta_{ij}$  jeste bezdimenzioni interakcioni parametar koji karakteriše susedne međumolekulske interakcije različitih komponenti RS binarne smeše:

$$\beta_{ij} = \frac{z}{RT} \left( E_{ij} - \frac{E_{ii} + E_{jj}}{2} \right) \quad (2.9).$$

Pošto je promena entalpije pri formiranju idealne smeše iz čistih komponenti (entalpija mešanja) nula, to onda RS entalpija prema jednačini (2.8) jeste dodatna molarna entalpije mešanja:

$$H_{ij}^E = RT \beta_{ij} x_i x_j \quad (2.10).$$



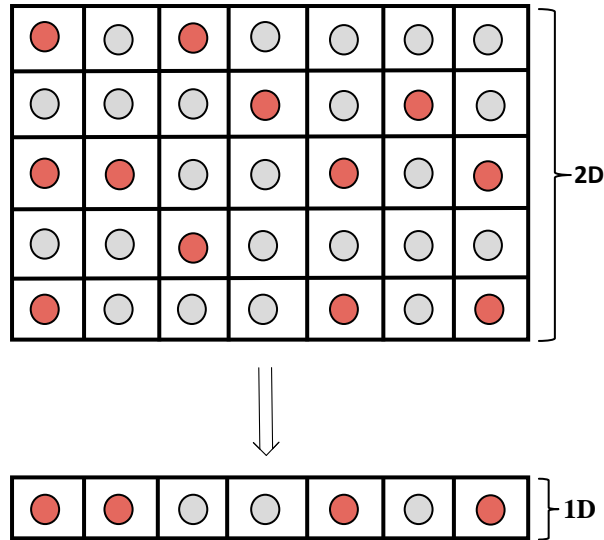
**Slika 2.36.** Promena dodatne Gibbs-ove energije u funkciji sastava binarne smeše i interakcionog parametra

Prema RST pri formiranju smeše promena entropije i dalje jeste jednaka promeni entropije mešanja idealne smeše:

$$G_{ij}^E = H_{ij}^E - \underbrace{TS_{ij}^E}_0,$$

$$G_{ij}^E = H_{ij}^E = RT \beta_{ij} x_i x_j \quad (2.11).$$

Ukoliko jeste:  $\beta_{ij} = 0$ , onda binarna smeša pripada idealnim smešama. Dok sa  $\beta_{ij} < 0$  binarna RS smeša termodinamički jeste stabilnija od idealne binarne smeše. Suprotno, sa  $\beta_{ij} > 0$  RS binarna smeša termodinamički jeste manje stabilna od idealne smeše. Funkcija dodatne Gibbs-ove energije mešanja (2.11) u odnosu na sastav binarne smeše jeste simetrična funkcija (**Slika 2.36**).



Slika 2.37. Prelazak na 1D prostor

Kod RST promena entropije mešanja binarne smeše jeste jednaka sa promenom entropije mešanja idealne binarne smeše. Ovo se može dokazati ukoliko se binarna smeša prikaže u 1D prostoru rešetke (Slika 2.37). U 1D prostoru se lako uočava da broj elemenata mikrokanonske ( $E, N, V$ ) populacije, tj. broj mikrokanonskih mikrostanja ( $\Omega_{ij}$ ) jeste jednak sa brojem permutacija sa ponavljanjem elemenata  $N_i$  i  $N_j$  (Slika 2.38):

$$\Omega_{ij} = \frac{N!}{N_i! N_j!} \quad (2.12).$$

Logaritmovanjem jednačine (2.12) se dobija izraz:

$$\ln \Omega_{ij} = \ln N! - \ln(N_i! N_j!), \quad \ln \Omega_{ij} = \ln N! - \ln N_i! - \ln N_j!,$$

na kojem se primenjuje Stirling-ovo pravilo ( $\ln x! = x \ln x - x$ ):

$$\ln \Omega_{ij} = N \ln N - \underbrace{(N_i + N_j)}_N - N_i \ln N_i + \cancel{N_i} - N_j \ln N_j + \cancel{N_j},$$

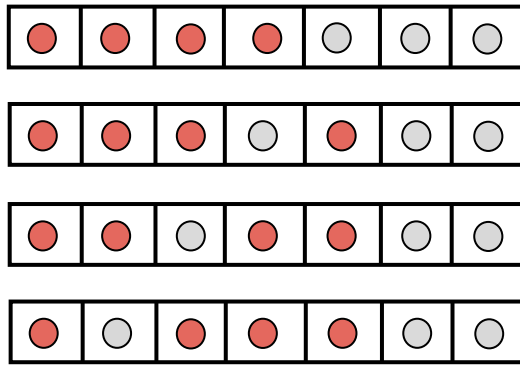
$$\ln \Omega_{ij} = N \ln N - N_i \ln N_i - N_j \ln N_j,$$

$$\ln \Omega_{ij} = (N_i + N_j) \ln N - N_i \ln N_i - N_j \ln N_j,$$

$$\ln \Omega_{ij} = N_i \ln N + N_j \ln N - N_i \ln N_i - N_j \ln N_j,$$



$$\begin{aligned}\ln \Omega_{ij} &= N_i \ln \frac{N}{N_i} + N_j \ln \frac{N}{N_j}, \\ \ln \Omega_{ij} &= N_i \frac{N}{N} \ln \frac{N}{N_i} + N_j \frac{N}{N} \ln \frac{N}{N_j}, \\ \ln \Omega_{ij} &= x_i N \ln \frac{N}{N_i} + x_j N \ln \frac{N}{N_j}, \quad -\ln \Omega_{ij} = N \left( x_i \ln \frac{N_i}{N} + x_j \ln \frac{N_j}{N} \right), \\ -\ln \Omega_{ij} &= N (x_i \ln x_i + x_j \ln x_j)\end{aligned}\tag{2.13}.$$



**Slika 2.38.** Nekoliko mikrokanonskih mikrostanja binarne smeše  $x_i=0.57$  i  $x_j=0.43$  u 1D rešetci

Entropija (konfiguraciona entropija) u  $N$ ,  $V$ ,  $E$  populaciji se definiše:  $S_c = k \ln \Omega$  gde  $k$  odgovara Boltzmann-ovoj konstanti. Uzimajući u obzir izraz (2.10) konfiguraciona entropija binarne smeše jeste:

$$S_c = -kN (x_i \ln x_i + x_j \ln x_j),$$

odnosno ukoliko je  $N = L$ , onda proizvod  $kL$  jeste univerzalna gasna konstanta:

$$S_c = -R (x_i \ln x_i + x_j \ln x_j)\tag{2.14}.$$

$S_c$  je molarna konfiguraciona entropija binarne idealne ili RS smeše.

Prema izrazu za entropiju mešanja  $\Delta_{mix} S_{id}$  prema jednačini (2.15), očigledno je da entropija raste u toku mešanja različitih vrsta tečnosti:

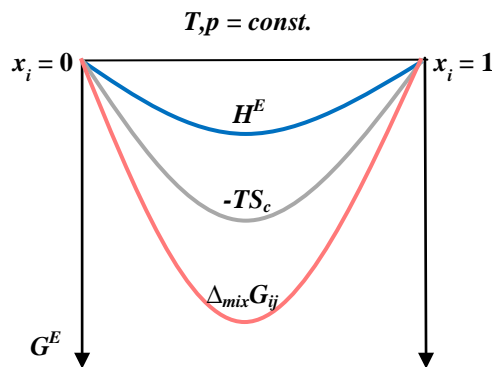
$$\Delta_{mix}S_{id} = - \left( \frac{\partial \left( nRT \sum_i^m x_i \ln x_i \right)}{\partial T} \right)_p = -nR \sum_i^m x_i \ln x_i \quad (2.15)$$

Upoređivanjem jednačina (2.14) i (2.15) vidi se da je molarna konfiguraciona entropija binarne RS smeše jednaka promeni molarne entropije mešanja idealne smeše:  $S_c = \Delta_{mix}S_{ij}^{id}$ .

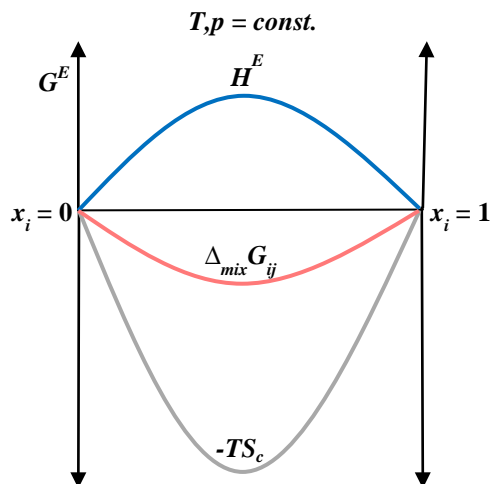
Ukupna molarna Gibbs-ova energija mešanja RS smeše jeste zbir dodatne Gibbs-ove energije mešanja i idealne Gibbs-ove energije mešanja i isključivo je entropijskog porekla (2.14):

$$\begin{aligned} \Delta_{mix}G_{ij} &= G_{ij}^E + \Delta_{mix}G_{ij}^{id} + = G_{ij}^E - TS_c = H_{ij}^E - TS_c = \\ &= RT \left( x_i \ln x_i + x_j \ln x_j \right) + RT \beta_{ij} x_i x_j \end{aligned} \quad (2.16).$$

Negativna dodatna entalpija (Gibbs-ova energija,  $\beta_{ij} < 0$ ) mešanja se superponira na negativnu vrednost idealne Gibbs-ove energije mešanja (**Slika 2.39**), tj. u ovom slučaju pored entropijskog efekta ( $TS_m$ ) mešanje pomaže i egzotermna promene entalpijskog efekta ( $H^E$ ).

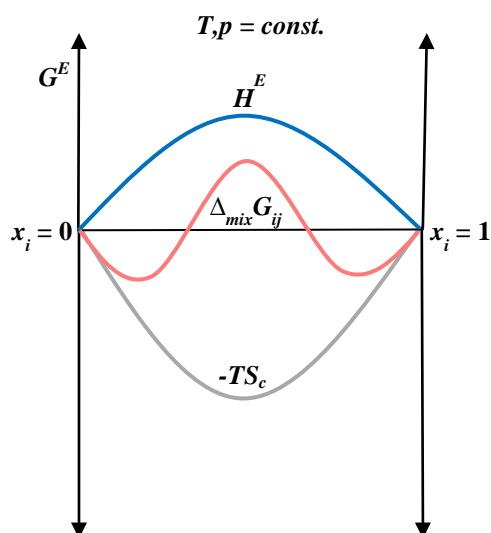


**Slika 2.39.** Gibbs-ova energija mešanja i dodatna entalpija za negativnu vrednost interakcionog parametra



**Slika 2.40.** Gibbs-ova energija mešanja i dodatna entalpija za pozitivnu vrednost interakcionog parametra pri visokoj temperaturi

Endotermni entalpijski efekat ( $\beta_{ij} > 0$ ) deluje suprotno mešanju (energetski su povoljne međumolekulske interakcije istih čestica) međutim ako je temperatura dovoljno visoka onda entropijski efekat ( $TS_m$ ) kompenzuje pozitivnu dodatnu entalpiju mešanje, pa je Gibbs-ova energija mešanja negativna u celom opsegu molskog udela RS binarne smeše (Slika 2.40).



**Slika 2.41.** Gibbs-ova energija mešanja i dodatna entalpija za pozitivnu vrednost interakcionog parametra pri niskoj temperaturi

Ukoliko je temperatura relativno niska a entalpijski efekat i dalje endotermski, onda entropijski efekat ( $TS_c$ ) ne kompenzuje u celom intervalu pozitivnu dodatnu entalpiju (Slika 2.41) [118].

## 2.5. MICELIZACIJA SURFAKTANTA I KRITIČNA MICELARNA KONCENTRACIJA (CMC)

### 2.5.1. Kritična micelarna koncentracija

*Surfaktanti počinju da formiraju micelle kada dostignu CMC*

U merenju različitih fizičko-hemijskih osobina vodenih rastvora surfaktanata uočavaju se mnoge specifičnosti. Pri niskim koncentracijama, većina osobina surfaktanata je slična onima koje imaju prosti elektroliti [12]. Kako se koncentracija amfifilnih supstanci u vodenom rastvoru povećava, tako postaje sve izraženija promena u fizičkim osobinama rastvora. Sva opažanja su u skladu sa promenama koje se dešavaju u rastvoru koji sadrži pojedinačne molekule surfaktanta to jest monomere, u trenutku kada pojedinačni molekuli surfaktanta prelaze u stanje samoudruživanja i samopovezivanja [12,21]. Koncentracija pri kojoj počinje samoagregacija molekula surfaktanta veoma se tačno može odrediti i postaje veća sa povećanjem dužine alkilnog lanca. Prvoformirani agregati surfaktanata uglavnom su sferičnog oblika. Ta aggregate nazivamo *micelama*, a koncentracija pri kojoj micelle počinju da se formiraju poznata je kao *kritična micelarna koncentracija*, skraćeno CMC [1, 12,21].

Ideja po kojoj bi molekuli trebalo da se udružuju pri kritičnoj koncentraciji radi formiranja agregata u rastvoru bila je prilično neobična kada je prvi put predstavljena od strane Mekbejna 1913. godine, ali koncept micelizacije uveliko je ostvario sveopštu prihvaćenost. Micelle su u dinamičkoj ravnoteži sa slobodnim molekulima (monomerima) surfaktanta u rastvoru; to jest, micelle se neprekidno razgrađuju i ponovo formiraju. Ovo je činjenica zbog koje se micelarni rastvori razlikuju od drugih vrsta koloidnih rastvora i ova razlika je naglašena time što se jedinjenja koja formiraju micelle nazivaju *udruženi koloidi* [1]. Glavni razlog formiranja micela je dostizanje stanja minimalne slobodne energije. Pri niskoj koncentraciji, amfifili mogu postići odgovarajuće smanjenje sveukupne slobodne energije

sistema akumuliranjem na površini ili međupovršini tako što će skloniti hidrofobnu grupu od vodenog okruženja. Sa povećanjem koncentracije, ovaj metod smanjenja slobodne energije postaje nedovoljan i monomeri formiraju micelle. Hidrofobne grupe formiraju jezgro micelle i na taj način su zaštićene od vode, tj. hidrofilne faze.

CMC je najznačajnija karakteristika surfaktanta, korisna između ostalog za praktičnu primenu surfaktanata [1].

Dokazano je da se CMC značajno smanjuje sa povećanjem dužine alkilnog lanca surfaktanta, kao i da grananje alkilnog lanca i prisustvo dvostrukih veza, aromatičnih grupa ili drugih polarnih grupa u hidrofobnom delu molekula stvaraju prilično velike promene u CMC vrednostima [12].

Nejonski surfaktanti polioksietilenskog tipa odstupaju od ponašanja drugih vrsta surfaktanata pokazujući izraženo smanjenje vrednosti CMC sa povećanjem temperature. Ova klasa nejona ponaša se drugačije od drugih surfaktanata u odnosu na temperaturne efekte. Pritisak ima mali uticaj na CMC, čak i sa visokim vrednostima.

Za nejonske surfaktante, prisustvo prostih soli dovodi samo do malih promena u vrednostima CMC, gde su moguća i povećanja i smanjenja [12].

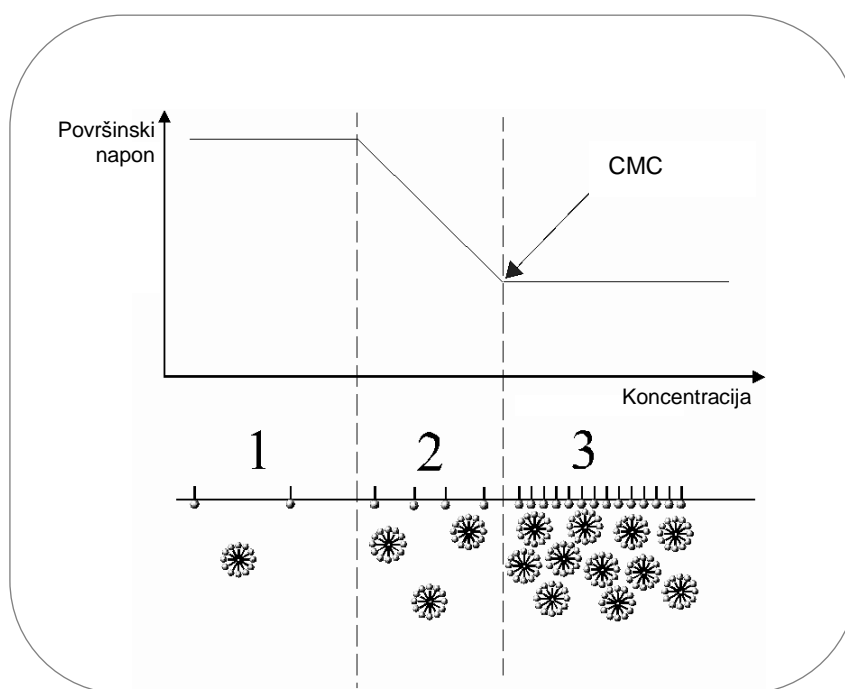
#### *Promena površinskog napona sa koncentracijom surfaktanta – kritična micelarna koncentracija (CMC)*

Surfaktanti su organske materije koje značajno smanjuju površinski napon vode već pri relativno niskim koncentracijama, bar delimičnim rastvaranjem. Pošto se surfaktanti uglavnom apsorbuju na površini rastvora stvarajući tanki monosloj, nazivaju se površinski aktivnim supstancama [12].

Na **Slici 2.42** predstavljen je tipičan grafik zavisnosti površinskog napona od logaritma koncentracije rastvora surfaktanta. Znatno smanjenje površinskog napona evidentno je čak i pri niskim koncentracijama. Sa povećanjem koncentracije surfaktanta, površinski napon nastavlja da se smanjuje kako se koncentracija molekula surfaktanta na površini povećava. Međutim, kada se dostigne određena koncentracija površinski sloj postane potpuno zasićen molekulima surfaktanta i tada dalje smanjenje površinskog napona više nije moguće. Alternativni način zaštite hidrofobnog dela amfifila od vodenog okruženja dalje je omogućen time što molekuli surfaktanta formiraju male sferične agregate ili *micelle* u unutrašnjosti rastvora. Hidrofobne grupe surfaktanata formiraju jezgro ovih agregata i zaštićene su od

kontakta sa vodom svojim hidrofilnim grupama, koje formiraju omotač oko njih. Koncentracija molekula surfaktanta na površinskom sloju ostaje otprilike konstantna u prisustvu micela i stoga linija koja na grafiku prikazuje zavisnost površinskog napona ( $\gamma$ ) od logaritma koncentracije ( $\log c$ ) postaje skoro horizontalna.

Koncentracija pri kojoj se formira prva micela u rastvoru naziva se *kritična koncentracija micela* (cmc) i odgovara koncentraciji u kojoj postoji nagla promena kosine linije na grafiku [1].



**Slici 2.42.** Grafik zavisnosti površinskog napona od koncentracije surfaktanta.

Upotreba micelarnih katalizatora poslednjih decenija igra značajnu ulogu u različitim oblastima kao što su farmaceutska i naftna industrija, zaštita životne sredine kao i nanotehnološki sistemi. Uloga micelarne katalize određena je poznavanjem kritične micelarne koncentracije. Zbog toga je od velikog značaja precizno i tačno određivanje CMC.

Osnovno svojstvo surfaktanata (tenzida) je sposobnost da formiraju micelle. Tu osobinu imaju zahvaljujući prisustvu i hidrofilne i hidrofobne grupe u svakom molekulu surfaktanta. Formiranje micela u rastvoru, daje surfaktantima odlična deterdžentska svojstva i sposobnosti rastvaranja. Stoga, najvažniji parametar u pogledu sposobnosti surfaktanata da mobilišu ili rastvaraju hidrofobne materije je njihova kritična micelarna koncentracija [21].

Kada se rastvaraju, nakon što dostignu određenu koncentraciju, molekuli surfaktanata počinju da se organizuju u složenije jedinice koje se nazivaju micide. Određena vrednost koncentracije pri kojoj započinje proces asocijacije molekula surfaktanata naziva se kritična micelarna koncentracija i označava se simbolom CMC. CMC je jedna od najznačajnijih fizičko-hemijskih karakteristika mnogih biološki aktivnih supstanci i lekova. Sa hemijske tačke gledišta, surfaktanti su uglavnom jedinjenja male molekulske mase, tako da kada su u rastvoru u opsegu ispod vrednosti CMC, formiraju prave rastvore. Micide su agregati sastavljeni od velikog broja pojedinačnih molekula surfaktanata (npr. nekoliko desetina) tako da njihova veličina u opsegu koloidnih rastvora. Zbog toga, micelarni rastvori surfaktanata se smatraju asocijacijom koloida [21].

CMC se u literaturi definiše kao koncentracija rastvora surfaktanata na kojoj se molekuli surfaktanata spontano samoudružuju, obrazujući micide (sfernog oblika). Kritična micelarna koncentracija označava najčešće uski ograničen opseg koncentracija, ispod kojeg je većina molekula surfaktanata u obliku monomera, a iznad kojeg praktično svi dodati molekuli surfaktanata ulaze u micelarno stanje, tj. u sastav micela.

Varijacije u vrednostima CMC sa hemijskim i fizičkim parametrima priža dobar uvid u prirodu molekula surfaktanata i njihovu sposobnost samoasocijacije. Postoje prilično nagle promene u zavisnosti CMC od većeg broja fizičko-hemijskih osobina pri određenoj koncentraciji (što je dovelo do nastanka CMC koncepta) [1, 12].

Vrednost CMC se jako smanjuje sa povećanjem hidrofobnog dela surfaktanta. Snižavanje CMC vrednosti je još izrazitije za nejonske u odnosu na jonske surfaktante [1, 13, 21].

Micelarni rastvori su u stanju da stabilizuju različite supstance i njihov kapacitet solubilizacije je jedna od najvažnijih osobina rastvora surfaktanta. Hidrofobne supstance se mogu solubilizovati unutar micide (emulziona polimerizacija) [21].

#### *Određivanje kritične micelarne koncentracije*

Dve najčešće i opšte primenljive tehnike koje se koriste za određivanje CMC su merenje površinskog napona i solubilizacije, to jest merenje rastvorljivosti slaborastvorljivih jedinjenja. Međutim, pošto je veoma veliki broj fizičko-hemijskih osobina osetljiv na micelizaciju surfaktanta, postoje brojne druge mogućnosti, kao što su merenja samodifuzije i NMR (nuklearno magnetna rezonanca), kao i fluorescentna spektroskopija [1, 12].

Osobine surfaktanta pri niskoj koncentraciji u vodi slične su onima koje imaju molekuli elektrolita, osim što površinski napon opada naglo s porastom koncentracije. Pri određenoj koncentraciji monomeri surfaktanata počinju da se grupišu formirajući zatvorene agregate (micele) u kojima su hidrofobni repovi u unutrašnjosti zaštićeni od vode, a hidrofilne glave su u dodiru sa vodom. Kritična koncentracija agregata je zapravo kritična koncentracija micela u vodenom rastvoru. CMC je svojstvo surfaktanata. Ona zapravo predstavlja trenutak u kojem se završava stvaranje monosloja i osobine površinski aktivnih materija postaju optimalne. Iznad CMC, koncentracija monomera je skoro konstantna. Dakle, ne postoje značajne promene u površinskim svojstvima rastvora, jer monomeri su uzrok površinske aktivnosti. Micele nemaju površinsku aktivnost i svako povećanje koncentracije surfaktanata ne utiče na broj monomera u rastvoru, već na strukturu micela. Tipične CMC vrednosti na sobnoj temperaturi su od  $10^{-3}$  do  $10^{-2}$ M za anjonske teziđe, od  $10^{-3}$  do  $10^{-1}$ M za amfoterne i katjonske surfaktante i od  $10^{-5}$  do  $10^{-4}$ M za nejonske surfaktante. Struktura surfaktanata, temperatura, prisustvo elektrolita, postojanje organskih jedinjenja i prisustvo drugih tečnosti, mogu uticati na vrednost CMC [12].

CMC je koristan alat za izbor površinski aktivnih materija za specifične aplikacije i svojstva. Surfaktanti sa niskim CMC vrednostima su manje iritantni od onih sa visokim CMC vrednostima. CMC se može odrediti merenjem promena fizičkih osobina kao što su elektroprovodljivost, zamućenost, površinski napon, međupovršinski napon, rastvorljivost i autodifuzija.

Većina preparata (lekovitih, kozmetičkih) sadrži više od jednog surfaktanta radi poboljšavanja svojstava proizvoda. Pored toga, komercijalni surfaktanti su smeše jer su napravljene od supstanci mešovitih dužina lanaca, njihovih izomera i nusprozvoda koji zavise od sinteze. Prečišćavanje surfaktanata u velikoj meri nije ekonomski isplativo. Osim toga, dokazano je da smeše surfaktanata pokazuju bolje karakteristike od čistih supstanci u mnogim aplikacijama, kao što su formiranje emulzija, deterdženata i rastvaranje uljanih komponenti. CMC vrednost smeše surfaktanata može biti jednaka srednjoj CMC vrednosti svih pojedinačnih komponenti u smeši, ili može biti manja (pozitivni sinergizam) ili veća (negativni sinergizam) od CMC vrednosti svakog pojedinačnog surfaktanta u smeši [4,12,25,72].

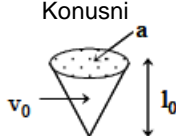
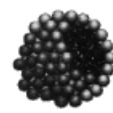



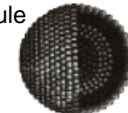
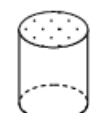
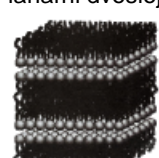




## 2.5.2. Oblik i struktura micela

Micelle su agregati površinski raspršenih molekula u tečnom koloidu. Lekovi mogu biti zarobljeni u jezgru micelle i transportovani u koncentracijama čak većim nego što je njihova stvarna rastvorljivost u vodi. Osobina koja micelle čini atraktivnim je da njihova veličina i oblik mogu da se menjaju [29].

U **Tabeli 2.9** je prikazan odnos između strukture monomera surfaktanta, parametra pakovanja i morfologije agregata. Parametar pakovanja omogućava da se izrazi povezanost između građe i oblika monomera surfaktanta i morfologije i oblika agregata [14].

**Tabeli 2.9.** *Struktura i oblik micelle* [14].

Vrsta surfaktanta	$P(=V_0/a l_0)$	Oblik	Struktura micelle
Jednolančani surfaktanti sa velikim glavama	$< 1/3$	Konusni 	Sferične micelle 
Jednolančani surfaktanti sa malim glavama	$1/3 < P < 1/2$	Zarubljen konusni 	Cilindrične micelle 
Dvolančani surfaktanti sa velikim glavama i fleksibilnim lancima	$1/2 < P < 1$	Zarubljen konusni 	Fleksibilne, dvoslojne vezikule 
Dvolančani surfaktanti sa malim glavama i kritim lancima	$P \sim 1$	Cilindrični 	Planarni dvoslojni 
Dvolančani surfaktanti sa malim glavama i veoma dugim i velikim lancima	$P > 1$	Invertni zarubljeni konusni ili klinasti 	Invertne micelle 

Pokretačka snaga formiranja micela je težnja za eliminacijom kontakta između hidrofobnih alkilnih lanaca i vode. Što je sferna micela veća, to je efikasnija, jer se povećava odnos zapremine u odnosu na površinu micela. Smanjenje veličine micela uvek vodi povećanju kontakta između ugljovodoničnih nizova i vode. Međutim, kad bi sferna micela bila toliko velika da je nijedan molekul surfaktanta ne može doseći iz površine micela ka centru, morala bi se napraviti rupa unutar micela ili bi neki molekuli surfaktanta izgubili kontakt sa površinom, uvodeći time polarne grupe ka centru. Obe alternative su nezadovoljavajuće, što ukazuje da postoje ograničenja u veličini micela [12].

Postoji mogućnost formiranja ekstratanke opne oko micela koja efikasno štiti sadržaj i sprečava njeno prepoznavanje od strane retikuloendotelijalnog sistema, pa tako i prerano odstranjivanje iz krvnog sistema. Micela mogu hemijski da budu izmenjene tako da selektivno ciljaju širok opseg mesta bolesti. [29].

Micela nemaju neograničen vek, ali usled kinetičkih procesa u vodenom rastvoru se stalno stvaraju i razgrađuju. Životni vek micela zavisi od mnogo faktora, između ostalog od dužine ugljovodoničnog niza, stepena disocijacije i agregacionog broja.

Stoga, micela se smatraju izuzetno složenim dinamičkim sistemom koji je u stanju da se brzo raspadne i formira [21].

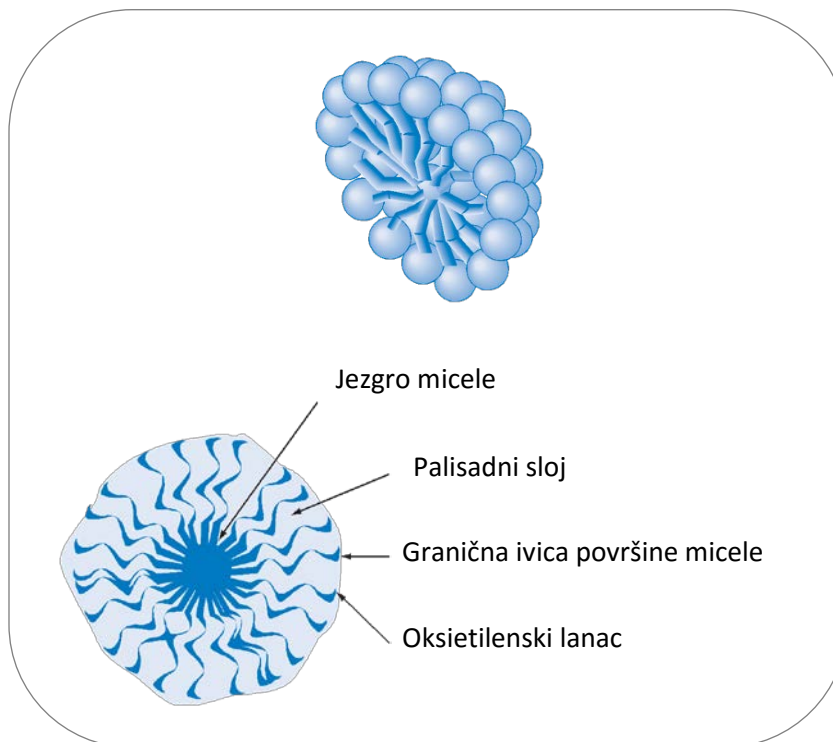
### 2.5.3. Monokomponentne i mešovite micela

#### *Monokomponentne - Nejonske micela*

Uopšteno, nejonski surfaktanti formiraju veće micela nego što to čine njihovi jonski pandani. Razlog ovoga jasno se može pripisati odstranjivanju električnog rada koji mora da se izvrši kada se monomer jonskog surfaktanta pridružuje postojećoj naelektrisanjoj miceli. Kao posledica veće veličine, nejonske micela često su asimetrične [1].

Nejonske micela imaju hidrofobno jezgro okruženo omotačem oksietilenskih lanaca koji se često naziva *palisadni sloj* (**Slika 2.43**). Ovaj sloj sposoban je da mehanički prihvati i veže znatan broj molekula vode, kao i onih molekula koji su vodoničnim vezama vezani za oksietilenske lance. Kao posledica toga, micela nejonskih surfaktanta imaju osobinu da su

visoko hidratne. Spoljna površina palisadnog sloja formira graničnu ivicu površine micela, naime, hidratni molekuli formiraju deo kinetičke micela [1].



**Slika 2.43.** Sferna nejonska micela i šematski prikaz poprečnog preseka [1].

### *Priroda hidrofilne grupe*

Osobine polioksietilenskih nejonskih surfaktanata pokazuju jasnu zavisnost od dužine polioksietilenskog (hidrofilnog) lanca. Povećanje dužine lanca daje veću hidrofilnost molekulu i cmc se povećava [1].

### *Mešovite micelle*

Mešovite micelle privlače veliku pažnju nauke još od ranih 1980-ih, sve do danas [12]. U većini sistema, prisutne su smeše različitih surfaktanata. Predviđene vrednosti CMC smeše surfaktanata kao i sastav micela imaju promenljivu osetljivost u odnosu na vrednost koja je definisana  $\beta$  parametrom. Ova osetljivost zavisi od odnosa između vrednosti CMC pojedinačnih surfaktanata. Kada su vrednosti CMC pojedinačnih surfaktanata slične,

predviđena vrednost CMC smeše ili micela, je veoma osetljiva na male varijacije u vrednostima  $\beta$  parametra. Sa druge strane, kada je odnos između vrednosti CMC pojedinačnih surfaktanata velik, predviđena vrednost CMC smeše ili micela, nije osetljiva na varijacije u vrednostima  $\beta$  parametra [119].

Neidealne binarne mešovite micela sa sinergističkim interakcijama između različitih strukturnih jedinica termodinamički su stabilniji sistemi od jednokomponentnih micela (tj. od micela gradivnih jedinica) [120-122], što sa ekonomskog i ekološkog stanovišta daje opravdanost ispitivanju binarnih smeša surfaktanata [38,90]. Naime, među mešovitim micelama sa privlačnim interakcijama postoji binarna smeša sa takvim odnosom površinski aktivnih supstanci pri kojoj je kritična micelarna koncentracija (CMC) binarne smeše surfaktanta niža od kritične micelarne koncentracije najhidrofobnije gradivne jedinice (kod idealnih binarnih micela  $c_{mc}$  binarne smeše surfaktanata je uvek iznad  $c_{mc}$  vrednosti najhidrofobnije komponente) [121, 122]. Stoga, za postizanje određenog efekta (kao što su smanjenje površinskog napona, micelarna solubilizacija, kvašenje itd.) potrebna je manja količina binarne smeše surfaktanata (određenog sastava i sa sinergističkim interakcijama) od količine najhidrofobnije komponente.

Cilj primene binarnih sistema mešovutih micela je bolja kontrola farmakokinetike lekova, farmakodinamike, nespecifičnog toksiciteta i poboljšanje efikasnosti. Primenom mešovutih micela kao sistema za solubilizaciju i stabilizaciju tečnih oblika nerastvornih lekova, teži se da se umanjí degradacija i gubitak leka, spreče štetni sporedni efekti i poveća dostupnost leka na mestu bolesti [29]. Binarne mešovite micela su značajne i u farmaceutsko-farmakološkim primenama u kojima lek kao površinska aktivna supstanca može da bude gradivna jedinica binarne micela (promena biorasploživosti, mehanizam resorpcije itd.) [151,152]. Takođe su važne i mešovite micela kod kojih su gradivne jedinice biosurfaktanti (biokompatibilni solubilizatori lekova) [123-125]. U kozmetičkoj i industriji deterdženata mešovite micela su uveliko zastupljene [126-129].

Lepota mnogih sistema binarnih mešovutih micela i mogućnost njihove upotrebe inspirišu naučnike da dalje istražuju i razvijaju ovu oblast nauke.

## 2.6. TERMODINAMIČKI MODELI I TEORIJE FORMIRANJA MICELA

### 2.6.1. Teorije formiranja micela

#### *Formiranje micela i termodinamički modeli*

Micelizacija (i uopšteno samoagregacija surfaktanata) je donekle posrednik između fazne separacije i stvaranja jednostavnih tvorevina skupina surfaktanata i to se može ilustrovati na različite načine kojima je micelizacija modelirana u termodinamičkim analizama. Formiranje micela se obično razmatra po jednom od narednih modela [12]. U pokušaju da se opiše proces micelizacije koriste se tri glavna pristupa:

1. *Model fazne separacije*
2. *Model zakona o dejstvu masa*
3. *Višestruki ekvilibrijumski model*

Po modelu fazne separacije, pretpostavlja se da CMC predstavlja koncentraciju zasićenja neudruženih molekula (monomera) surfaktanata i micela se smatraju posebnom fazom koja se izdvaja pri dostizanju CMC [1]. Formiranje micela smatra se i poistovećuje sa razdvajanjem faza (faznom separacijom), gde micela predstavljaju posebnu (pseudo)fazu, a CMC predstavlja koncentraciju zasićenja surfaktanta u monomernom stanju. Dodavanje surfaktanta preko CMC posledično utiče samo na koncentraciju micela, ali ne i na koncentraciju monomera surfaktanta. Aktivnost monomera ostaje konstantna iznad kritične micelarne koncentracije. Iznad CMC, monomeri i micela koegzistiraju u ravnoteži [1, 12]. Prema tome, surfaktant poseduje određen hemijski potencijal  $\mu^\theta$  (micela) u pseudofazi se može prikazati izrazom (2.17) [14]:

$$\mu^\theta(\text{micela}) = \mu^\theta(\text{rastvarača}) + RT \ln [S] \quad (2.17)$$

[S] označava slobodnu entropiju i može se smatrati da odgovara vrednostima CMC (zanemarujući dimere i oligomere). Stoga, standardna slobodna energija micelizacije  $\Delta G_{mic}^\theta$ , koja predstavlja razliku između standardnog hemijskog potencijala molekula surfaktanata u miceli i monomera surfaktanata u razblaženom vodenom rastvoru, može se prikazati jednačinom (2.18):

$$\Delta G_{mic}^{\theta} = \mu^{\theta}(\text{micele}) - \mu^{\theta}(\text{rastvarača}) = RT \ln \text{CMC} \quad (2.18)$$

Treba imati u vidu da model fazne separacije daje najvažnije ali ne i sve karakteristike formiranja micela. Iako potpuno opisuje sam početak mehanizma formiranja micela, ne opisuje kraj tog procesa [14]. U mnogim fizičko-hemijskim istraživanjima posmatra se prosečan broj tokom različitih stanja koje molekul surfaktanta može zauzeti. Model fazne separacije je izuzetno jednostavan, praktičan za primenu, ilustrativan i pogodan za tumačenje eksperimentalnih zapažanja. Kao što se može očekivati, aproksimacija modela je bolja što je veći agregacioni broj.

## 2.6.2. Asocijacioni i mikroskopski model formiranja micela

### *Monokomponentna micela*

Posmatra se promena slobodne entalpije ( $dG$ ) u toku formiranja monokomponentne micela ( $\mathbf{M}\{g_i\}$ ) tačno određenog oblika i veličine iz monomernog surfaktanta  $\mathbf{i}$  uz primenu asociacionog modela ( $g_i$  je agregacioni broj):

$$g_i \mathbf{i}_{(aq)} = \mathbf{M}\{g_i\}_{(aq)} \quad (2.19),$$

$$dG = dn_M \mu_M - dn_i \mu_i \quad (2.20),$$

gde  $dn_i$  i  $dn_M$  predstavljaju promene količine monomernog surfaktanta i micela u sistemu, dok  $\mu_i$  i  $\mu_M$  odgovaraju hemijskim potencijalima surfaktanta i micela. Ukoliko proces asocijacije (2.19) napreduje za diferencijalnu vrednost reakcione koordinate ( $d\xi$ ), onda izraz (2.20) jeste:

$$dG = \mu_M d\xi - g_i \mu_i d\xi,$$

$$\left( \frac{\partial G}{\partial \xi} \right)_p = \mu_M - g_i \mu_i,$$

$$\left( \frac{\partial G}{\partial \xi} \right)_p = \mu_M^{\bullet} - g_i \mu_i^{\bullet} + RT \ln x_M^b - g_i RT \ln x_i^b \quad (2.21),$$

gde  $\mu^\bullet$  označava standardni hemijski potencijal micle odnosno surfaktanta prema Henrijevom zakonu (molarna Gibbs-ova energija pri beskonačno razblaženom stanju), dok  $x^b$  označava molske frakcije surfaktanta i micle u rastvoru. U stanju ravnoteže slobodna entalpija sistema se više ne menja:

$$0 = \mu_M^\bullet - g_i \mu_i^\bullet + RT \ln x_M^b - g_i RT \ln x_i^b,$$

$$\Delta G_M^\bullet = \mu_M^\bullet - g_i \mu_i^\bullet = -RT \ln x_M^b + g_i RT \ln x_i^b \quad (2.22),$$

gde  $\Delta G_M^\bullet$  predstavlja standardnu promenu slobodne entalpije formiranja monokomponentne micle, tj. promena Gibbs-ove energije pri prelasku  $g$  mola (molekula) monomernog surfaktanta iz vodenog rastvora u micelu. Iz jednačine (2.22) dolazi se do funkcije raspodele micle po agregacionom broju u zavisnosti od promene standardne Gibbs-ove energije formiranja micle:

$$\ln x_M^b = \ln (x_i^b)^{g_i} - \frac{(\mu_M^\bullet - g_i \mu_i^\bullet)}{RT},$$

$$x_M^b (\mathbf{M}\{g_i\}) = (x_i^b)^{g_i} \exp \left[ -\frac{(\mu_M^\bullet - g_i \mu_i^\bullet)}{RT} \right] \quad (2.23).$$

Polazeći od jednačine (2.22) može se dobiti međusobna zavisnost  $\Delta G_M^\bullet$  i kritične micelarne koncentracije surfaktanta ( $cmc_i = x_i^b$ ):

$$\Delta G_M^\bullet = \mu_M^\bullet - g_i \mu_i^\bullet = -RT \ln x_M^b + g_i RT \ln x_i^b / \frac{1}{g_i},$$

$$\frac{\Delta G_M^\bullet}{g_i} = \bar{\Delta} G_M^\bullet = \frac{\mu_M^\bullet - g_i \mu_i^\bullet}{g_i} = -RT \ln (x_M^b)^{\frac{1}{g_i}} + RT \ln x_i^b,$$

$$\lim_{g_i \rightarrow \infty} \ln (x_M^b)^{\frac{1}{g_i}} = 0,$$

$$\bar{\Delta} G_M^\bullet = \frac{\mu_M^\bullet - g_i \mu_i^\bullet}{g_i} = RT \ln cmc_i \quad (2.24),$$

gde  $\bar{\Delta} G_M^\bullet$  predstavlja standardnu slobodnu entalpiju formiranja micela po molekulu surfaktanta.

Prema Nagarajan-u  $\bar{\Delta}G_M^\bullet$  jeste zbir sledećih doprinosa (**Slika 2.44**) [103]:

$$\bar{\Delta}G_M^\bullet = \underbrace{\Delta G_{L/V}^\bullet}_{\text{I}} + \underbrace{\Delta H_{ord}^\bullet - RT \ln \frac{\Omega_M}{\Omega_L}}_{\Delta G^\bullet(ord) \text{ II}} - \underbrace{-\gamma(a - a_0)}_{\text{III}} - \underbrace{RT \ln \left(1 - \frac{a_p}{a}\right)}_{\text{IV}} \quad (2.25).$$

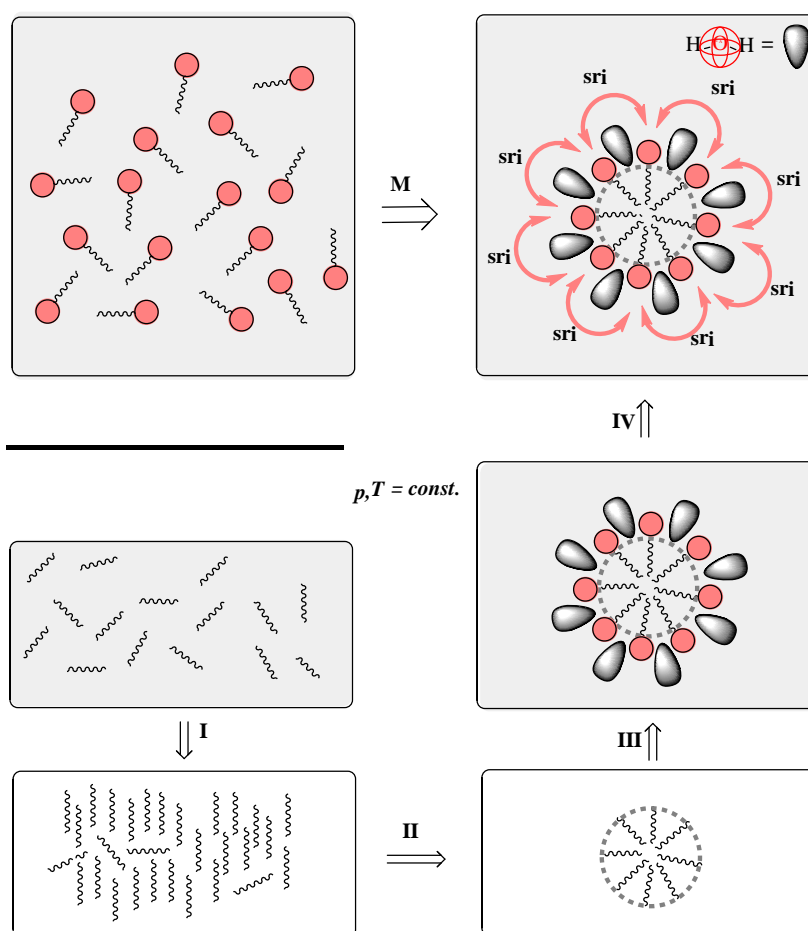
Prvi deo ( $\Delta G_{L/V}^\bullet$ ) u izrazu (2.25) predstavlja promenu standardne molarne slobodne entalpije (po molekulu monomera) prilikom prelaza jednog mol-a ugljovodoničnog niza (hidrofobnog segmenta) surfaktanta iz vodenog (V) rastvora u tečnu lipidnu (L) fazu (**Slika 2.44 I**).

Drugi i treći deo izraza (2.25) predstavlja molarnu standardnu promenu slobodne entalpije (po molekulu monomera) usled uređenja micelarne hidrofobne faze u odnosu na slobodnu hidrofobnu fazu  $\Delta G^\bullet(ord)$  (**Slika 2.44 II**). Naime, u hidrofobnom domenu micidele ugljovodonični segmenti surfaktanata vezani su za polarne grupe (glave) surfaktanata iz granične površine micelarne hidrofobne faze i vodene faze. To znači da je jedan kraj ugljovodoničnog niza vezan za položaj u graničnoj površini micidele, dok terminalni kraj ugljovodoničnog lanca formalno može da zauzme bilo koji položaj u hidrofobnom domenu micidele. Suprotno, u tečnoj hidrofobnoj fazi oba kraja ugljovodoničnog lanca formalno mogu zauzeti bilo koji položaj. Prema tome, u tečnoj hidrofobnoj i micelarnoj fazi razlikuje se broj mogućih konformacija (konfiguracija lanca) ugljovodoničnog niza, što onda rezultuje i razliku u molarnoj konfiguracionoj entropiji:  $R \ln(\Omega_M/\Omega_L)$  ( $\Omega_M$  = broj konfiguracija u micelarnoj hidrofobnoj fazi i  $\Omega_L$  = broj konfiguracija u tečnoj hidrofobnoj (lipidnoj fazi)).  $\Delta H_{ord}^\bullet$  predstavlja standardnu molarnu promenu entalpije usled konfiguracionog uređenja ugljovodoničnog niza u micelarnoj hidrofobnoj fazi u odnosu na tečnu lipidnu fazu. Prema opštoj jednačini  $G = H - TS$ , sledi da  $R \ln(\Omega_M/\Omega_L)$  i  $\Delta H_{ord}^\bullet$  određuju  $\Delta G(ord)$ .

Četvrti član izraza (2.25) odgovara standardnoj molarnoj Gibbs-ovoj energiji formiranja granične površine između hidrofobnog jezgra micidele i vodene faze (**Slika 2.44 III**). U četvrtom delu izraza (2.25)  $\gamma$  predstavlja makroskopski koeficijent površinskog napona za graničnu površinu voda-ugljovodonična faza,  $a$  odgovara površini hidrofobnog jezgra micidele po molu monomera i  $a_0$  predstavlja površinu (po molu monomera) hidrofobnog jezgra koja je ekranirana, zaklonjena polarnom glavom surfaktanta. Prema tome,  $a - a_0$  predstavlja površinu



hidrofobnog domena micela koja je hidratizirana molekulima vode iz unutrašnjosti rastvora. Poslednji deo izraza u jednačini (2.25) odgovara standardnoj slobodnoj molarnoj entalpiji sterne repulzivne interakcije između polarnih grupa surfaktanata. U ovom izrazu  $a_p$  označava površinu poprečnog preseka polarne glave surfaktanta (po mol-u monomera) (**Slika 2.44 IV**).



**Slika 2.44.** Formiranje monokomponentne nejonske micela (**M**) formalno se može predstaviti kao zbir sledećih procesa: transfer ugljovodoničnih segmenata iz vodene u lipidnu fazu (**I**); formiranje micelarne hidrofobne faze (**II**); hidratisanje slobodne hidrofobne površine micela (**III**) i uključivanje sterne repulzivne interakcije (**sri**) između polarnih grupa (glava) surfaktanata (**IV**)

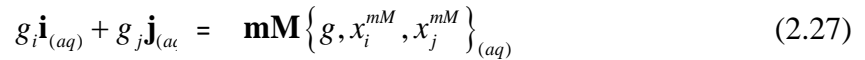
Kod jonskih surfaktanata  $\bar{\Delta}G_M^*$  pored članova iz jednačine (2.25) sadrži i doprinos usled elektrostatičkih interakcija polarnih grupa surfaktanata na graničnoj površini hidrofobnog jezgra micela:

$$\left(\bar{\Delta}G_M^\bullet\right)_{elstat} = \frac{g_{jon}^2 F^2 \Theta}{2\varepsilon RTr} \left( \frac{1 + \kappa a_i}{1 + \kappa a_i + \kappa r} \right) \quad (2.26).$$

$\left(\bar{\Delta}G_M^\bullet\right)_{elstat}$  (2.26) se dobija iz Debye-Hückle-ovog zakona.  $\left(\bar{\Delta}G_M^\bullet\right)_{elstat}$  predstavlja rad naelektrisanja mol-a micelnog jezgra aproksimiranu sferom radijusa  $r$  sa količinom naelektrisanja  $g_{jon}F$  koji se dopremaju iz beskonačne udaljenosti od micela ( $g_{jon} = g_i$ ). U izrazu (2.26)  $F$  odgovara Faradey-ovoj konstanti (mol naelektrisanja),  $\varepsilon$  odgovara dielektričnoj konstanti vode,  $\kappa$  predstavlja recipročnu vrednost Debye-eve dužine,  $a_i$  jeste radijus kontrajona koji se vezuje za micelu i  $\Theta$  predstavlja empirijsku konstantu koja koriguje precenjenu elektostatičku interakciju u Debye-Hückle-ovoj aproksimaciji [130].

### Binarna mešovita micela

U vodenom rastvoru formiranje binarne mešovite micela  $\mathbf{mM}\{g, x_i^{mM}, x_j^{mM}\}$  iz surfaktanata  $\mathbf{i}$  i  $\mathbf{j}$  se može predstaviti sledećim procesom:



gde  $g$  jeste agregacioni broj mešovite micela, dok  $x_i^{mM}$  i  $x_j^{mM}$  predstavljaju molske udele surfaktanata  $\mathbf{i}$  i  $\mathbf{j}$  u mešovitoj miceli. Hemijski potencijali surfaktanata odnosno binarne mešovite micela se mogu izraziti Henry-jevom zakonom, pri čemu se standardno stanje odnosi na beskonačno (idealno) razblaženi rastvor. Prema tome, u stanju ravnoteže za izraz (2.27) važi:

$$\left(\frac{\partial G}{\partial \xi}\right)_{p,T} = 0 = \left(\mu_{mM}^\bullet - g_i \mu_i^\bullet - g_j \mu_j^\bullet\right) + RT \left(\ln x_{mM}^b - g_i \ln x_i^b - g_j \ln x_j^b\right) \quad (2.28).$$

U gornjoj jednačini  $\mu_{mM}^\bullet$  je standardni hemijski potencijal mešovite micela u vodenom rastvoru, dok  $\mu_i^\bullet$  i  $\mu_j^\bullet$  predstavljaju standardne hemijske potencijale surfaktanata (monomera) u vodenom rastvoru,  $x_{mM}^b$ ,  $x_i^b$  i  $x_j^b$  odgovaraju molskim udelima mešovite micela i surfaktanata u vodenom rastvoru. Iz jednačine (2.28) se može dobiti funkcija

raspodele mešovite micela u zavisnosti od standardne Gibbs-ove energije formiranja mešovite micela ( $\Delta G_{mM}^\bullet$ ), tj. zavisnost molskog udela mešovite micela određene veličine (agregacioni broj) i standardne slobodne entalpije formiranja mešovite micela određene veličine:

$$\begin{aligned}
 & -(\mu_{mM}^\bullet - g_i \mu_i^\bullet - g_j \mu_j^\bullet) = -\Delta G_{mM}^\bullet = \\
 & = RT \left( \ln x_{mM}^b - \ln (x_i^b)^{g_i} - \ln (x_j^b)^{g_j} \right), \\
 \ln \frac{x_{mM}^b}{(x_i^b)^{g_i} (x_j^b)^{g_j}} & = \frac{-(\mu_{mM}^\bullet - g_i \mu_i^\bullet - g_j \mu_j^\bullet)}{RT}, \\
 x_{mM}^b \left( \mathbf{mM} \{ g, x_i^{mM}, x_j^{mM} \} \right) & = \\
 = (x_i^b)^{g_i} (x_j^b)^{g_j} \exp \left[ \frac{-(\mu_{mM}^\bullet - g_i \mu_i^\bullet - g_j \mu_j^\bullet)}{RT} \right] & \quad (2.29).
 \end{aligned}$$

Množenjem jednačine (2.28) sa recipročnom vrednošću agregacionag broja binarne mešovite micela dobija se izraz:

$$\begin{aligned}
 & \frac{-(\mu_{mM}^\bullet - g_i \mu_i^\bullet - g_j \mu_j^\bullet)}{g} = \\
 & = RT \left( \ln (x_{mM}^b)^{\frac{1}{g}} - \frac{g_i}{g} \ln x_i^b - \frac{g_j}{g} \ln x_j^b \right) \quad (2.30),
 \end{aligned}$$

u kojem veličine:  $(g_i/g) = x_i^{mM}$  i  $(g_j/g) = x_j^{mM}$  predstavljaju molske udele surfaktanata u binarnoj mešovitoj miceli. Ukoliko je agregacioni broj micela dovoljno velik, onda se može uzeti granična vrednost

$$\lim_{g \rightarrow \infty} \ln (x_{mM}^b)^{\frac{1}{g}} = 0,$$

stoga jednačina (2.30) jeste:

$$\frac{-\left(\mu_{mM}^{\bullet} - g_i \mu_i^{\bullet} - g_j \mu_j^{\bullet}\right)}{g} = -RT \left( x_i^{mM} \ln x_i^b - x_j^{mM} \ln x_j^b \right),$$

$$\bar{\Delta}G_M^{\bullet} = RT \left( x_i^{mM} \ln x_i^b + x_j^{mM} \ln x_j^b \right) \quad (2.31).$$

$\bar{\Delta}G_M^{\bullet}$  odgovara standardnoj (molarnoj) Gibbs-ovoj energiji formiranja binarne mešovite micele po molekulu gradivne jedinice, tj. molarna Gibbs-ova energija prelaska  $g_i$  mola surfaktanta **i** i  $g_j$  mola surfaktanta **j** iz vodenenog rastvora (faze) u micelarnu pseudofazu.

Slično jednačini (2.25)  $\bar{\Delta}G_M^{\bullet}$  se može razložiti [31]:

$$\begin{aligned} \bar{\Delta}G_M^{\bullet} &= -\left( \frac{\mu_{mM}^{\bullet}}{g} - \frac{g_i \mu_i^{\bullet}}{g} - \frac{g_j \mu_j^{\bullet}}{g} \right) = -\left( \frac{\mu_{mM}^{\bullet}}{g} - x_i^{mM} \mu_i^{\bullet} - x_j^{mM} \mu_j^{\bullet} \right) = \\ &= x_i^{mM} \left( \Delta G_{L/V}^{\bullet} + \Delta H_{ord}^{\bullet} - RT \ln \frac{\Omega_M}{\Omega_L} \right)_i + \\ &+ x_j^{mM} \left( \Delta G_{L/V}^{\bullet} + \Delta H_{ord}^{\bullet} - RT \ln \frac{\Omega_M}{\Omega_L} \right)_j + \\ &+ \gamma \left( a - x_i^{mM} a_{0i} - x_j^{mM} a_{0j} \right) - RT \ln \left( 1 - x_i^{mM} \frac{a_{pi}}{a} - x_j^{mM} \frac{a_{pj}}{a} \right) + \\ &+ RT \left( x_i^{mM} \ln x_i^{mM} + x_j^{mM} \ln x_j^{mM} \right) \end{aligned} \quad (2.32).$$

U gornjem razlaganju standardne entalpije formiranja binarne mešovite micele jedino poslednji deo izraza nije sadržan i u razlaganju  $\bar{\Delta}G_M^{\bullet}$ . Izraz  $RT \left( x_i^{mM} \ln x_i^{mM} + x_j^{mM} \ln x_j^{mM} \right)$  predstavlja standardnu idealnu molarnu Gibbs-ovu energiju mešanja.

Kod binarnih mešoviti micela ukoliko su jedna ili obe vrste gradivnih jedinica jonski surfaktanti, onda razlaganje standardne slobodne entalpije formiranja mešovite micele sadrži i izraz koji predstavlja rad naelektrisanja hidrofobnog domena sferne mešovite micele radijusa  $r$  sa količinom naelektrisanja  $g_{jon} F$  iz beskonačne udaljenosti od micelnog objekta:

$$\left( \bar{\Delta}G_M^{\bullet} \right)_{elstat} = \frac{g_{jon}^2 F^2 \Theta}{2 \varepsilon R T r} \left( \frac{1 + \kappa a_i}{1 + \kappa a_i + \kappa r} \right) \quad (2.33).$$

Ukoliko su obe gradivne jedinice katjonski ili anjonski surfaktanti onda jeste:  $g_{jon} = g_i + g_j$ , dok ukoliko jedna gradivna jedinica jeste katjonski a druga anjonski surfaktant onda važi:  $g_{jon} = g_i - g_j$  i ukoliko jedna gradivna jedinica jeste jonski surfaktant (**j**) a druga nejonski surfaktant tada je:  $g_{jon} = g_j$ .

### Statistička termodinamika formiranja micela

Formiranje micela se formalno može razdvojiti na dva procesa:

1. proces prelaska vodoničnim vezama nestabilizovanih molekula vode (NSWM) iz hidratacionog sloja, tj. sa hidrofobne površine monomernih surfaktanta u unutrašnjost rastvora (bulk-W) i

2. procesa asocijacije monomera surfaktanta (**s**) sa formalno desolvatizovanim hidrofobnim površinama u micela sa prosečnim agregacionim brojem  $M = (\overline{BA})_{\overline{n}}$  [104,123,131,132]:

$$N(\text{NSWM}) = N(\text{bulk - W}) \dots K_1^{\bullet} \quad (2.34)$$

$$\overline{ns} = \mathbf{M} \dots K_2^{\bullet} \quad (2.35).$$

Standardna Gibbs-ova energija procesa micelizacije jeste zbir standardnih Gibbs-ovih energija procesa (2.34) i (2.35):

$$\Delta G_M^{\bullet} = \Delta G_1^{\bullet} + \Delta G_2^{\bullet} \quad (2.36).$$

Standardna konstanta ravnoteže formiranja micela uzimajući u obzir formalne procese (2.34) i (2.35) jeste:

$$\Delta G_M^{\bullet} = -RT \ln K_M^{\bullet} = -RT \ln K_1^{\bullet} - RT \ln K_2^{\bullet} \Rightarrow K_M^{\bullet} = K_1^{\bullet} K_2^{\bullet} \quad (2.37).$$

Ukoliko se proces (2.34) odvija u zatvorenom cilindru konstantne ukupne energije i konstante temperature onda se može posmatrati mikrokanonska raspodela ukupnih čestica  $N = N_{\text{NSWM}} + N_{\text{bulk-W}}$  po ukupnoj energiji sistema, odnosno može se posmatrati Boltzmann-ova raspodela  $N$  čestica (**Slika 2.44**):

$$\begin{aligned}
N_i &= \frac{N}{q} \exp\left[-\frac{E_i}{kT}\right] = \frac{N}{q^T q^R} \exp\left[-\frac{(E_i^T + E_i^R)}{kT}\right] = \\
&= N \frac{1}{q^T} \exp\left[-\frac{(E_i^T)}{kT}\right] \frac{1}{q^R} \exp\left[-\frac{(E_i^R)}{kT}\right] \quad (2.38),
\end{aligned}$$

gde  $N_i$  odgovara broju čestica sa energijom  $E_i$  koja se može posmatrati kao zbir kinetičke ( $E_i^T$ ) i rotacione energije ( $E_i^R$ ) molekula vode (energija vibracije u odnosu na rotaciono kretanje pri sobnoj temperaturi se može zanemariti). U jednačini (2.38)  $q$  predstavlja molekularnu partionu funkciju (po svim mogućim energetskim nivoima) koja se može faktorizovati po kinetičkoj i rotacionoj energiji:  $q = q^T q^R$ .

Ukupan broj bulk-W molekula ( $N_{bulk-W}$ ) u sistemu se može dobiti ukoliko se bulk-W molekuli vode iz unutrašnjosti rastvora sabere po odgovarajućim translaciono-rotacionim energetskim nivoima:

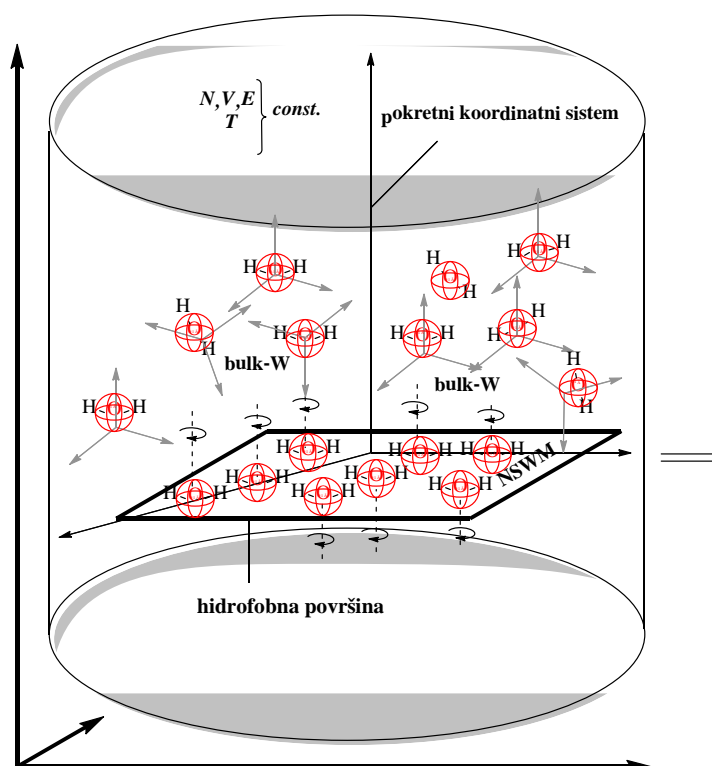
$$\begin{aligned}
N_{bulk-W} &= N \frac{1}{q^T} \sum_i \exp\left[-\frac{(E_i^T)_{bulk-W}}{kT}\right] \frac{1}{q^R} \sum_i \exp\left[-\frac{(E_i^R)_{bulk-W}}{kT}\right], \\
N_{bulk-W} &= N \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q^T q^R} = N \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q} \quad (2.39).
\end{aligned}$$

Naime, molekuli vode iz unutrašnjosti rastvora (bulk-W) od ukupnih energetskih stanja sistema mogu da okupiraju isključivo translaciona i rotaciona stanja koje se odnose na kinetičku i rotacionu energiju molekula vode iz unutrašnjosti vodenog rastvora, ali ne i energetska stanja NSWMM.

Proces asocijacije tj. formalni proces se (2.34) posmatra u pokretnom koordinatnom sistemu koji je vezan za centar mase surfaktanta sa hidratacionim slojem, stoga molekuli vode NSWMM iz hidratacionog sloja nemaju translacionu energiju, već samu rotacionu energiju (naime, usled efekta isključene zapremine /*excluded volume*/ može se zanemariti međusobna zamena mesta molekula vode u 2D prostoru tj. energije  $E_i^{Tx}$  i  $E_i^{Ty}$ ).

Prema tome, ukupan broj NSWMM molekula u sistemu jeste:

$$\begin{aligned}
 N_{NSWM} &= N \frac{1}{q^T q^R} \sum_i \exp \left[ -\frac{(E_i^R)_{NSWM}^*}{kT} \right] = \\
 &= N \frac{1}{q} \sum_i \exp \left[ -\frac{(E_i^R)_{NSWM}^*}{kT} \right] = N \frac{(q_{NSWM}^R)^*}{q}
 \end{aligned} \tag{2.40}$$



**Slika 2.45.** Molekuli NSWM se nalaze na hidrofobnoj površini surfaktanta koji se kreće zajedno sa formalnim cilindrom, proces (2.34) se posmatra u koordinatnom sistemu vezanog za centar mase surfaktanta (pokretni koordinatni sistem)

Međutim, NSWM molekuli vode (hidratacioni sloj sa hidrofobne površine surfaktanta) imaju veću energiju (potencijalnu energiju) u odnosu na molekule vode iz unutrašnjosti rastvora zbog površinskog napona na graničnoj površini hidrofobne faze micela i vodenog rastvora. Stoga, osnovni energetski nivo NSWM molekula u Boltzmann-ovoj raspodeli jeste pomenen za  $\gamma A$  vrednost ( $\gamma$  = koeficijent površinskog napona,  $A$  = hidrofobna površina

surfaktanta) u odnosu na osnovni energetski nivo molekula vode iz unutrašnjosti rastvora (Slika. 2.45). Međutim, kako se prema jednačini (2.40) svaki energetski nivo sa energijom  $(E_i^R)_{NSWM}^*$  računa prema zajedničkoj Boltzmann-ovoj raspodeli gde je osnovni nivo najniži translatorno-rotacioni nivo molekula vode iz unutrašnjosti rastvora (bulk-W), svaka vrednost  $(E_i^R)_{NSWM}^*$  se može napisati kao:  $(E_i^R)_{NSWM}^* = (E_i^R)_{NSWM} + \gamma A$ , tako da jednačina (2.40) jeste:

$$\begin{aligned} N_{NSWM} &= N \frac{1}{q} \sum_i \exp \left[ -\frac{((E_i^R)_{NSWM} + \gamma A)}{kT} \right] = \\ &= N \frac{q_{NSWM}^R}{q} \exp \left[ -\frac{\gamma A}{kT} \right] = N \frac{q_{NSWM}^R}{q} \exp \left[ -\frac{\Delta U}{kT} \right] = \\ &= N \frac{q_{NSWM}^R}{q} \exp \left[ -\frac{\gamma A}{kT} \right] = N \frac{q_{NSWM}^R}{q} \exp \left[ -\frac{\Delta U}{kT} \right] \end{aligned} \quad (2.41).$$

Standardna konstanta ravnoteže za proces (2.34) jeste:

$$K_1^* = \left( \frac{x_{bulk-W}}{x_{NSWM}} \right)^N \quad (2.42),$$

gde  $x_{bulk-W}$  jeste moljski udeo molekula vode iz unutrašnjosti rastvora dok  $x_{NSWM}$  jeste moljski udeo NSWAM molekula vode u sistemu. Ako se jednačina (2.40) i (2.41) dele sa  $N$  (u formalnom procesu (2.34) učestvuju samo molekuli vode), dobijaju se izrazi:

$$x_{bulk-W} = \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q} \quad (2.43),$$

$$x_{NSWM} = \frac{q_{NSWM}^R}{q} \exp \left[ -\frac{\Delta U}{kT} \right] \quad (2.44).$$

Uzimajući u obzir izraz (2.43) i (2.44), standardna konstanta ravnoteže za proces (2.34) jeste:

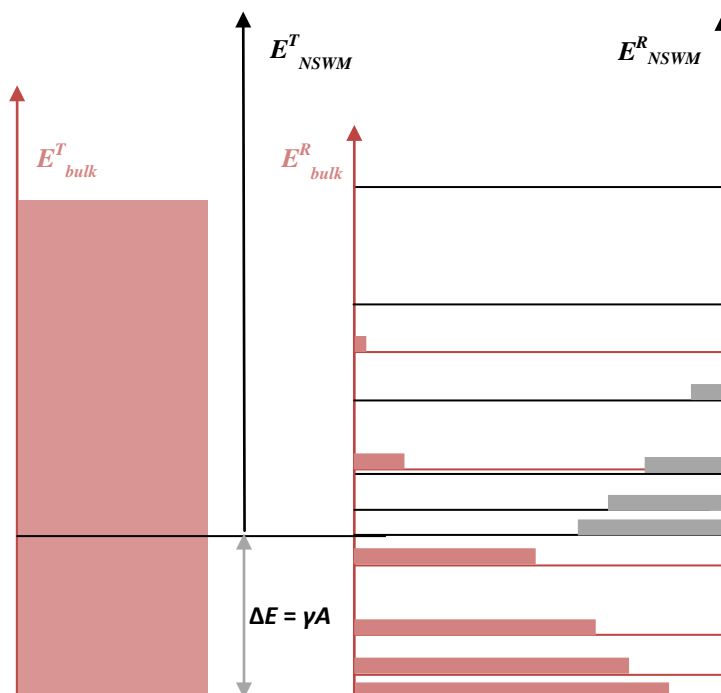
$$K_1^* = \left( \frac{\frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q}}{\frac{q_{NSWM}^R \exp \left[ -\frac{\Delta U}{kT} \right]}{q}} \right)^N =$$



$$= \left( \frac{q_{bulk-w}^T q_{bulk-w}^R}{q_{NSWM}^R} \right)^N \frac{1}{\exp \left[ -\frac{N\Delta U}{kT} \right]} \quad (2.45),$$

gde  $q_{bulk-w}^T q_{bulk-w}^R / q_{NSWM}^R$  predstavlja entropijski doprinos konstanti ravnoteže formalnog procesa (2.34). Kako je  $q_{bulk-w}^T q_{bulk-w}^R > q_{NSWM}^R$  (Slika 2.46, kod molekula iz unutrašnjosti rastvora okupiran je veći broj energetskih nivoa) to znači da u procesu (2.31) raste entropija sistema.  $\Delta U$  predstavlja energetski (tj. pri  $p = const.$ , entalpijski) doprinos formalnom procesu (2.31), i član jeste:

$$1 / \exp \left[ -\frac{N\Delta U}{kT} \right] > 1.$$



**Slika 2.46.** Boltzmann-ova raspodela molekula vode iz hidratacionog sloja sa hidrofobne površine surfaktanta i molekula vode iz unutrašnjosti rastvora

Slično kao kod formalnog procesa (2.34) i kod formalnog procesa (2.35) se može posmatrati mikrokanoška raspodela molekula surfaktanata i micela (određene geometrije i određenog agregacionog broja), tj. posmatra se njihova zajednička Boltzmann-ova raspodela:

$$N_i = \frac{N}{q} \exp\left[-\frac{E_i}{kT}\right] = \frac{N}{q^T q^R} \exp\left[-\frac{(E_i^T + E_i^R)}{kT}\right] =$$

$$N \frac{1}{q^T} \exp\left[-\frac{E_i^T}{kT}\right] \frac{1}{q^R} \exp\left[-\frac{E_i^R}{kT}\right]$$

Ukupan broj monomernog surfaktanta ( $N_s$ ) u sistemu, tj. u zajedničkoj Boltzmann-ovoj raspodeli jeste:

$$N_s = N \frac{1}{q^T} \sum_i \exp\left[-\frac{(E_i^T)_s}{kT}\right] \frac{1}{q^R} \sum_i \exp\left[-\frac{(E_i^R)_s}{kT}\right],$$

$$N_s = N \frac{q_s^T q_s^R}{q^T q^R} = N \frac{q_s^T q_s^R}{q} \quad (2.46),$$

gde  $q_s^T$  i  $q_s^R$  odgovaraju molekularnim particionim funkcijama (translatorne i rotacione energije) monomernih surfaktanata.

Ukupan broj micela (agregata određene geometrije-oblika i određene veličine) u sistemu jeste:

$$N_M = N \frac{q_M^T q_M^R}{q^T q^R} = N \frac{q_M^T q_M^R}{q} \quad (2.47),$$

gde  $q_M^T$  i  $q_M^R$  odgovaraju molekularnim particionim funkcijama (translatorne i rotacione energije) micela kao posebnih čestica.

Jednačine (2.46) i (2.47) važe ako su osnovni translatorno-rotacijski energetske nivoi monomera i micela identični.

Konstanta ravnoteže za proces (2.35) jeste:

$$K_2^\bullet = \frac{x_M}{x_s^n} \quad (2.48)$$

Ukoliko se jednačina (2.46) i (2.47) podele sa  $N$  (koji predstavlja ukupan broj čestica u procesu (2.35)) dolazi se do izraza:

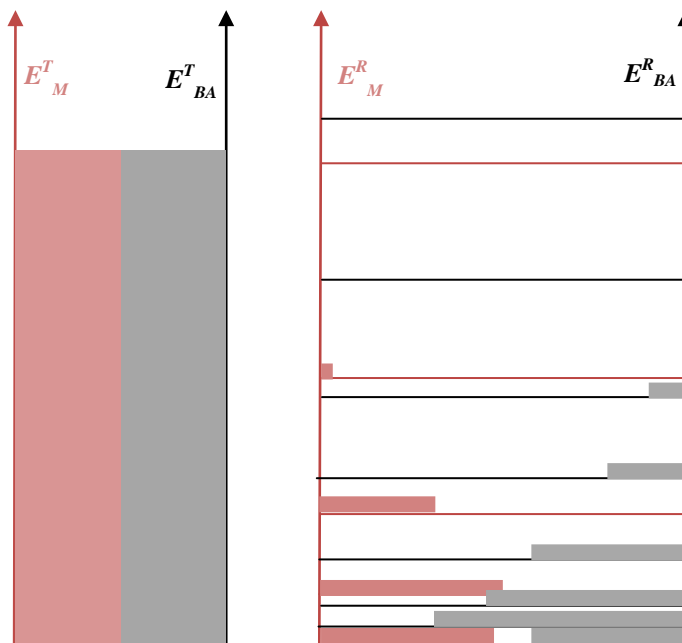
$$x_s = \frac{q_s^T q_s^R}{q^T q^R} = \frac{q_s^T q_s^R}{q} \quad (2.49),$$

$$x_M = \frac{q_M^T q_M^R}{q^T q^R} = \frac{q_M^T q_M^R}{q} \quad (2.50),$$

Prema tome, standardna konstanta ravnoteže formalnog procesa (2.35) jeste:

$$K_2^\bullet = \frac{q_M^T q_M^R q^{n-1}}{(q_s^T q_s^R)^n} \quad (2.51).$$

Ukoliko konstanta ravnoteže zavisi isključivo od molekularnih particionih funkcija kao u slučaju jednačine (2.51), tada je  $K_2^\bullet$  determinisana samo entropijskim efektom. Pošto su molekularne particione funkcije monomera na  $n$ -tom stepenu ( $n =$  agregacioni broj micela), entropija u toku micelizacije prema formalnom procesu (2.35) opada. Svakako treba primetiti da je sama rotaciona molekularna particiona funkcija agregata (micela) veća od molekularne particione funkcije monomera, pošto micela ima veći momenat inercije, što onda rezultuje bliže rotacione energetske nivoe (**Slika 2.47**).



**Slika 2.47.** Boltzmann-ova raspodela monomernog surfatanta i micela kao posebne čestice

Uzimajući u obzir jednačinu (2.37), (2.45) i (2.51) standardna konstanta ravnoteže micelizacije jeste:

$$K_M^\bullet = \left( \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q_{NSWM}^R} \right)^N \frac{q_M^T q_M^R q^{n-1}}{(q_s^T q_s^R)^n} \frac{1}{\exp\left[-\frac{N\Delta U}{kT}\right]} \quad (2.52)$$

Standardna Gibbs-ova energija micelizacije jeste  $\Delta G_M^\bullet = -RT \ln K_M^\bullet$  :

$$\Delta G_M^\bullet = -RT \ln \left\{ \left( \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q_{NSWM}^R} \right)^N \frac{q_M^T q_M^R q^{n-1}}{(q_s^T q_s^R)^n} \frac{1}{\exp\left[-\frac{N\Delta U_m}{RT}\right]} \right\},$$

$$\Delta G_M^\bullet = -RT \left\{ \ln \left( \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q_{NSWM}^R} \right)^N + \ln \frac{q_M^T q_M^R q^{n-1}}{(q_s^T q_s^R)^n} + \frac{N\Delta U_m}{RT} \right\} \quad (2.53).$$

Kako je  $N$  (broj molekula vode koji odlazi sa hidrofobne površine monomernog surfaktanta) veći od agregacionog broja, to je  $\Delta G_M^\bullet$  određen izrazima  $RT \ln \left( \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q_{NSWM}^R} \right)^N$  i  $N\Delta U_m$ . Što je veća hidrofobna površina surfaktanta to su i izrazi  $RT \ln \left( \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q_{NSWM}^R} \right)^N$  i  $N\Delta U_m$  značajniji u standardnoj Gibbs-ovoj energiji micelizacije.

Ukoliko se između gradivnih jedinica micle formiraju vodonične veze, onda formalni proces (2.32) jeste egzoterman (energija H veze), što u tom slučaju znači da je najniži translatorno-rotacioni energetski nivo monomernog surfaktanta povećan za energiju vodonične veze ( $\Delta E_H$ ). Stoga jednačina (2.49) jeste:

$$N_s = N \frac{1}{q^T} \sum_i \exp\left[-\frac{\left((E_i^T)_s + \Delta E_H\right)}{kT}\right] \frac{1}{q^R} \sum_i \exp\left[-\frac{\left((E_i^R)_s + \Delta E_H\right)}{kT}\right],$$

$$N_s = N \frac{\exp\left[\frac{-\Delta E_H}{kT}\right]}{q^T}$$

$$\sum_i \exp\left[-\frac{(E_i^T)_s}{kT}\right] \frac{\exp\left[\frac{-\Delta E_H}{kT}\right]}{q^R} \sum_i \exp\left[-\frac{(E_i^R)_s}{kT}\right],$$

$$N_s = N \frac{\exp\left[\frac{-2\Delta E_H}{kT}\right]}{q^R q^T} \sum_i \exp\left[-\frac{(E_i^T)_s}{kT}\right] \sum_i \exp\left[-\frac{(E_i^R)_s}{kT}\right],$$

$$x_s = \frac{q_s^T q_s^R}{q^T q^R} \exp\left[\frac{-2\Delta E_H}{kT}\right] = \frac{q_s^T q_s^R}{q} \exp\left[\frac{-2\Delta E_H}{kT}\right] \quad (2.54).$$

Odnosno konstanta ravnoteže formalnog procesa (2.35) jeste:

$$K_2^* = \frac{q_M^T q_M^R q^{n-1}}{(q_s^T q_s^R)^n \exp\left[\frac{-2n\Delta E_H}{kT}\right]} \quad (2.55),$$

dok Gibbs-ova energija micelizacije jeste:

$$\Delta G_M^* = -RT \ln \left\{ \left( \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q_{NSWM}^R} \right)^N \frac{q_M^T q_M^R q^{n-1}}{(q_s^T q_s^R)^n} \frac{1}{\exp\left[\frac{-2n\Delta E_{Hm}}{RT}\right] \exp\left[-\frac{N\Delta U_m}{RT}\right]} \right\},$$

$$\Delta G_M^* = -RT \left\{ \ln \left( \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q_{NSWM}^R} \right)^N + \ln \frac{q_M^T q_M^R q^{n-1}}{(q_s^T q_s^R)^n} + \frac{N\Delta U_m}{RT} + \frac{2n\Delta E_{Hm}}{RT} \right\} \quad (2.56).$$

Upoređivanjem (2.53) i (2.56) se može zaključiti da

$$G^E = 2n\Delta E_{Hm}$$

jeste dodatna Gibbs-ova energija (usled formiranja vodoničnih veza) pored hidrofobne Gibbs-ove energije micelizacije.

Formiranje binarne mešovite micelle slično kao formiranje monokomponentne micelle formalno se može predstaviti kao zbir procesa:

$$N(\mathbf{NSWM}) = N(\mathbf{bulk - W}) \dots K_1^* \quad (2.57),$$

gde je  $N(\mathbf{NSWM})$  zbir vodoničnim vezama nestabilizovanih molekula vode sa hidrofobne površine surfaktanata  $\mathbf{i}$  odnosno  $\mathbf{j}$ ,

$$\overline{n_i \mathbf{i}} + \overline{n_j \mathbf{j}} = \mathbf{mM} \left\{ \overline{g} = \overline{n_i} + \overline{n_j}, x_i^{mM}, x_j^{mM} \right\} \dots K_2^* \quad (2.58).$$

Prema tome, izraz za  $K_1^\bullet$  je identičan sa izrazom (2.45) koji se koristi kod monokomponentne micle.

Konstanta ravnoteže sa proces (2.58) jeste:

$$K_2^\bullet = \frac{x_{mM}}{x_i^{n_i} x_j^{n_j}} \quad (2.59).$$

Ukoliko se posmatra Boltzmann-ova raspodela binarne mešovite micle i gradivnih jedinica u zatvorenom sistemu  $N, V, T$ , onda se za molske udele iz (2.59) mogu dobiti sledeće jednačine:

$$x_i = \frac{q_{mM}^T q_{mM}^R}{q} \quad \text{i} \quad x_j = \frac{q_j^T q_j^R}{q} \quad (2.60),$$

$$x_{mM} = \frac{q_{mM}^T q_{mM}^R}{q} \quad (2.61).$$

Stoga konstanta ravnoteže formalnog procesa (2.58) jeste:

$$\begin{aligned} K_2^\bullet &= \frac{\frac{q_{mM}^T q_{mM}^R}{q}}{\left( \frac{q_{mM}^T q_{mM}^R}{q} \right)^{n_i} \left( \frac{q_j^T q_j^R}{q} \right)^{n_j}}, \\ K_2^\bullet &= \frac{\frac{q_{mM}^T q_{mM}^R}{q}}{\frac{(q_i^T q_i^R)^{n_i}}{q^{n_i}} \frac{(q_j^T q_j^R)^{n_j}}{q^{n_j}}}, \\ K_2^\bullet &= \frac{\frac{q_{mM}^T q_{mM}^R}{q}}{\frac{(q_i^T q_i^R)^{n_i} (q_j^T q_j^R)^{n_j}}{q^{n_i+n_j}}}, \\ K_2^\bullet &= \frac{q_{mM}^T q_{mM}^R q^{(n_i+n_j)-1}}{(q_i^T q_i^R)^{n_i} (q_j^T q_j^R)^{n_j}} \quad (2.62). \end{aligned}$$

Standardna Gibbs-ova energija formiranja binarne mešovite micela ( $\Delta G_{mM}^{\bullet} = -RT \ln K_{mM}^{\bullet}$ ) na osnovu (2.62) i (2.45) jeste:

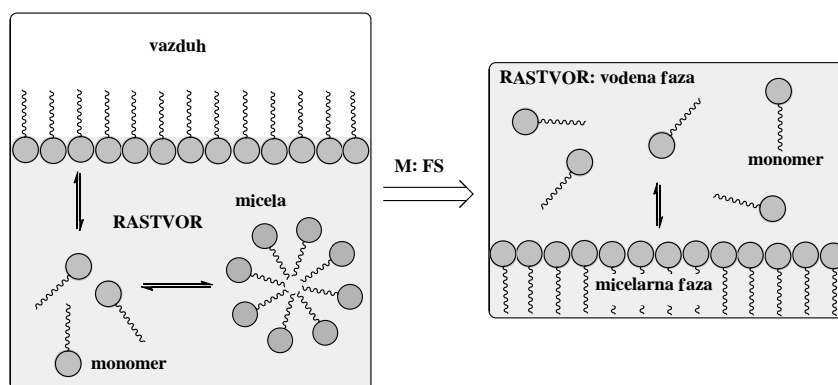
$$\Delta G_{mM}^{\bullet} = -RT \ln \left\{ \left( \frac{q_{bulk-W}^T q_{bulk-W}^R}{q_{NSWM}^R} \right)^N \frac{q_{mM}^T q_{mM}^R q^{(n_i+n_j)-1}}{(q_i^T q_i^R)^{n_i} (q_j^T q_j^R)^{n_j}} \frac{1}{\exp \left[ -\frac{N\Delta U_m}{RT} \right]} \right\} \quad (2.63).$$

### 2.6.3. Teorija fazne separacije i binarne mešovite micela

Ako se posmatra razblaženi vodeni rastvor nejonskog surfaktanta **i** gde važi primena Henry-jevog zakona, onda je hemijski potencijal molekula **i**:

$$\mu_i^b = \mu_i^{\bullet} + RT \ln c_i^b, \quad (2.64)$$

gde je  $\mu_i^{\bullet}$  standardni hemijski potencijal pri koncentraciji  $(c_i^b)^{\bullet} = 1 \text{ mol/dm}^3$  u hipotetički idealnom stanju, što važi za beskonačno razblaženi rastvor. Ako posmatrana koncentracija surfaktanta dovodi do formiranja micela, onda je  $c_i^b = cmc_i$ , gde je  $cmc_i$  kritična micelarna koncentracija surfaktanta **i**. Prema pseudofaznoj aproksimaciji, formirane micela u vodenom rastvoru smatraju se odvojenom, zasebnom fazom koja se naziva pseudofaza (**Slika 2.48**).

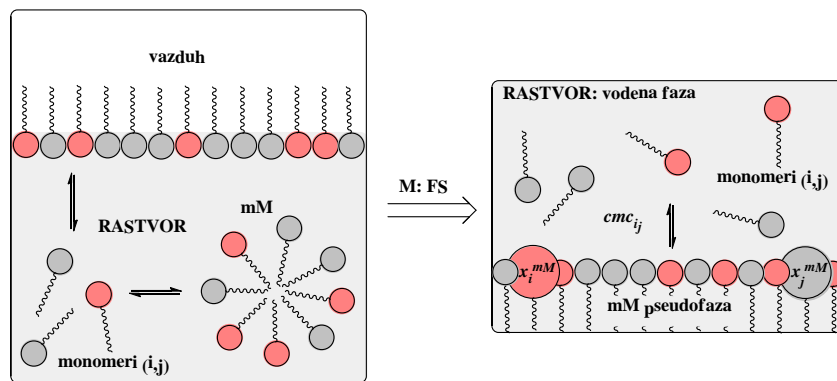


**Slika 2.48.** Prikaz realnog fizičkog sistema prema konceptu pseudofazne separacije (fs) (Model fazne separacije (fs) kod monokomponentne micela)

U stanju ravnoteže, hemijski potencijal surfaktanta **i** u micelarnoj pseudofazi ( $\mu_i^M$ ) jednak je hemijskom potencijalu monomera **i** u vodenom rastvoru ( $\mu_i^b$ ):

$$\mu_i^M = \mu_i^b = \mu_i^\circ + RT \ln cmc_i. \quad (2.65)$$

Ukoliko vodeni rastvor sadrži binarnu smešu surfaktanata (**i, j**: gde je  $\alpha_i$  molski udeo molekula **i** u ukupnoj količini surfaktanata), može se odrediti kritična micelarna koncentracija za binarnu smešu surfaktanata ( $cmc_{ij}$ ).



**Slika 2.49.** Prikaz binarnih mešovutih micela prema pseudofaznoj aproksimaciji

Pošto binarna smeša surfaktanata gradi mešovite micelle, koje se takođe modeluju prema pseudofaznoj aproksimaciji (**Slika 2.49**), hemijski potencijal surfaktanta **i** (ili druge gradivne jedinice) u mešovitoj miceli je

$$\mu_i^{mM} = \mu_i^M + RT \ln x_i^{mM} f_i^{mM} = \underbrace{\mu_i^M + RT \ln x_i^{mM}}_{(\mu_i^{mM})_{id}} + \underbrace{RT \ln f_i^{mM}}_{\mu_i^E} \quad (2.66)$$

odnosno, hemijski potencijal surfaktanta **i** u mešovitoj miceli kao pseudofazi se izražava u odnosu na stanje čiste micelarne pseudofaze, označene sa  $\mu_i^M$  (prema jednačini (2.65)). U izrazu (2.66),  $x_i^{mM}$  je molski udeo molekula **i** u binarnoj mešovitoj miceli, a  $f_i^{mM}$  je koeficijent aktivnosti surfaktanta **i** u mešovitoj miceli, što predstavlja merilo veličine dodatnog hemijskog potencijala surfaktanta **i** ( $\mu_i^E$ ). Ukoliko u binarnoj mešovitoj miceli prosečna energija intermolekularnih interakcija između različitih gradivnih jedinica (to jest,



između **i** i **j**) odstupa od prosečne energije intermolekularnih interakcija jednodimenzionalnih (čistih) micela, onda se hemijski potencijal surfaktanata (**i** i **j**) u binarnim mešovitim micelama razlikuje od idealne parcijalne molarne Gibsove energije i od idealnog stanja, odnosno od idealnog hemijskog potencijala  $(\mu_i^{mM})_{id}$ . Pored toga, u stanju ravnoteže hemijski potencijal surfaktanta **i** (ili **j**) u vodenom rastvoru (gde se primenjuje jednačina (2.64)) jednak je sa hemijskim potencijalom binarne micelarne pseudofaze surfaktanta **i** (ili **j**) ( $\mu_i^{mM} = \mu_i^b$ ,  $\mu_j^{mM} = \mu_j^b$ ):

$$\mu_i^M + RT \ln x_i^{mM} f_i^{mM} = \mu_i^b + RT \ln c_i^b. \quad (2.67)$$

Ako se gornja jednačina (2.67) poveže sa izrazom za  $\mu_i^M$ , to jest sa (2.65), može se zapisati:

$$\mu_i^b + RT \ln cmc_i + RT \ln x_i^{mM} f_i^{mM} = \mu_i^b + RT \ln c_i^b,$$

$$RT \ln cmc_i + RT \ln x_i^{mM} f_i^{mM} = RT \ln c_i^b. \quad (2.68)$$

Izraz (2.68) upotrebljen je u mnogim radovima u kojima se binarna mešovita micela smatra zasebnom fazom, odnosno pseudofazom [120,121,133-135]. Ako se stanje ravnoteže u jednačini (2.68) odnosi na stanje tačno kada započinje formiranje binarnih mešoviti micela, ukupna koncentracija ( $c_T$ ) surfaktanata je:  $c_T = cmc_{ij}$ , a ravnotežna koncentracija surfaktanta **i** u vodenoj fazi može se izraziti pomoću kritičnih micelarnih koncentracija binarnih smeša surfaktanata ( $cmc_{ij}$ ), onda molski udeo surfaktanta (**i**) u ukupnoj količini surfaktanata ( $\alpha_i$ ) jeste:

$$RT \ln cmc_i + RT \ln x_i^{mM} f_i^{mM} = RT \ln \alpha_i cmc_{ij} \quad (2.69)$$

Prema tome, molski udeo surfaktanta **i** u mešovitoj miceli je:

$$x_i^{mM} = \frac{\alpha_i cmc_{ij}}{f_i^{mM} cmc_i} \quad (2.70)$$

Za binarnu micelarnu fazu važi  $x_i^{mM} + x_j^{mM} = 1$ . Ako ovu jednačinu zamenimo u jednačinu (2.67), dobijamo:

$$1 = \frac{\alpha_i cmc_{ij}}{f_i^{mM} cmc_i} + \frac{(1-\alpha_i) cmc_{ij}}{f_j^{mM} cmc_j}. \quad (2.71)$$

Iz gornje jednačine može se dobiti izraz za recipročnu vrednost kritične micelarne koncentracije surfaktanata u binarnoj smeši:

$$\frac{1}{cmc_{ij}} = \frac{\alpha_i}{f_i^{mM} cmc_i} + \frac{1-\alpha_i}{f_j^{mM} cmc_j}. \quad (2.72)$$

Ako se binarna micelarna pseudofaza posmatra kao idealna binarna tečna smeša, onda su koeficijenti aktivnosti jednaki jedinici ( $f_i^{mM} = f_j^{mM} = 1$ ) i dobija se poznata Clint-ova jednačina [136]:

$$\frac{1}{cmc_{ij}} = \frac{\alpha_i}{cmc_i} + \frac{1-\alpha_i}{cmc_j}. \quad (2.73)$$

U slučaju realnih binarnih mešovityh micela, Holand i Rubin su za određivanje koeficijenta aktivnosti (u jednačini (2.72)), primenili RST (teoriju regularnih rastvora), koja se uobičajeno koristi za opisivanje realnih tečnih smeša [121]. Za idealne binarne tečne smeše, važi pretpostavka da je promena entalpije mešanja jednaka nuli ( $\Delta_{mix}H_{ij}^{id} = 0$ ), što znači da je Gibbs-ova energija smeše entropijske prirode:  $\Delta_{mix}G_{ij}^{id} = -T\Delta_{mix}S_{ij}^{id}$ . Prema RST, odstupanje Gibbs-ove energije mešanja realne tečne micelarne faze u odnosu na Gibbs-ovu energiju mešanja idealne tečne micelarne faze, to jest dodatna slobodna energija mešanja ( $G_{ij}^E$ ), je entalpijske prirode i potiče od  $G_{ij}^E = H_{ij}^E$  i  $S_{ij}^E = 0$ . U slučaju realnih tečnih smeša, komponente su proizvoljno, nasumično izmešane jedne sa drugom. Prema RST, koeficijenti aktivnosti povezani su i sa molskim udelima komponenata u micelarnoj fazi i sa koeficijentima interakcije ( $\beta_{ij}$ ):

$$\ln f_i^{mM} = \beta_{ij}(1 - x_i^{mM})^2, \quad (2.74)$$

$$\ln f_j^{mM} = \beta_{ij}(1 - x_j^{mM})^2. \quad (2.75)$$

Koeficijent interakcije (interakcioni parametar) predstavlja razliku između prosečne molarne energije međumolekulskih interakcija dve različite vrste gradivnih jedinica mešovite micle ( $E_{ij}$ ) i zbira prosečnih molarnih energija međumolekulskih interakcija monokomponentnih micela ( $E_{ii} + E_{jj}$ ):

$$\beta_{ij} = \frac{2E_{ij} - (E_{ii} + E_{jj})}{RT}. \quad (2.76)$$

Iz jednačine (2.70), može se izraziti koeficijent aktivnosti za surfaktant **i** ili **j**:

$$\begin{aligned} f_i^{mM} &= \frac{\alpha_i cmc_{ij}}{cmc_i x_i^{mM}} \quad \text{i} \\ f_j^{mM} &= \frac{\alpha_j cmc_{ij}}{cmc_j x_j^{mM}}. \end{aligned} \quad (2.77)$$

Kombinacija izraza (2.74) i RTS jednačina (2.71) i (2.72) daje sledeće:

$$\beta_{ij} (1 - x_i^{mM})^2 = \ln \frac{\alpha_i cmc_{ij}}{cmc_i x_i^{mM}} \Rightarrow \beta_{ij} = \frac{1}{(1 - x_i^{mM})^2} \ln \frac{\alpha_i cmc_{ij}}{cmc_i x_i^{mM}}, \quad (2.78)$$

$$\beta_{ij} (1 - x_i^{mM})^2 = \ln \frac{\alpha_j cmc_{ij}}{cmc_j x_j^{mM}} \Rightarrow \beta_{ij} = \frac{1}{(1 - x_j^{mM})^2} \ln \frac{\alpha_j cmc_{ij}}{cmc_j x_j^{mM}}. \quad (2.79)$$

Dalje, kombinovanjem jednačina (2.78) i (2.79) za molski udeo gradivne jedinice **i** u binarnoj smeši surfaktanata dobija se:

$$1 = \frac{(1 - x_i^{mM})^2 \ln[(1 - \alpha_i) cmc_{ij}] / (cmc_{ij} (1 - x_i^{mM}))}{(x_i^{mM})^2 \ln[(\alpha_i cmc_{ij}) / (cmc_{ij} x_i^{mM})]}. \quad (2.80)$$

Nakon što se odrede eksperimentalne vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija surfaktanata **i** i **j** i njihovih binarnih smeša  $cmc_i$ ,  $cmc_j$  i  $cmc_{ij}$ , izračunava se molski udeo surfaktanta  $x_i^{mM}$  u mešovitoj miceli iterativnom metodom primenom jednačine (2.80). Poznavanjem vrednosti  $x_i^{mM}$  (ili  $x_j^{mM}$ ), može se izračunati koeficijent interakcije u binarnoj mešovitoj miceli primenom jednačine (2.78) ili (2.79), kao i koeficijenti aktivnosti primenom jednačina (2.74) i (2.75).

Ukoliko se stvaranje mešovite binarne micelarne pseudofaze (odnosno mešovite binarne micelle) posmatra kao proces mešanja čistih micelarnih faza njenih gradivnih jedinica, promena molarne Gibsove energije mešanja se može predstaviti izrazom [122]:

$$\Delta_{mix} G_{ij} = RT(x_i^{mM} \ln x_i^{mM} f_i^{mM} + x_j^{mM} \ln x_j^{mM} f_j^{mM}) = \Delta_{mix} G_{ij}^{id} + G_{ij}^E. \quad (2.81)$$

Izraz (2.81) je opšte primenljiv, to jest model-nezavisan.  $\Delta_{mix}G_{ij}$  odgovara idealnoj molarnoj Gibsovoj energiji mešanja, dok  $G_{ij}^E$  predstavlja meru veličine odsupanja od idealnog stanja u mešovitoj miceli.

Idealna Gibbs-ova energija mešanja monokomponentnih micelarnih pseudofaza ( $\Delta_{mix}G_{ij}^{id}$ ) isključivo je entropijske prirode:

$$\left(\partial(\Delta_{mix}G_{ij}^{id})/\partial T\right)_p = -\Delta_{mix}S_{ij}^{id}.$$

$\Delta_{mix}S_{ij}^{id}$  je zapravo molarna konfiguraciona entropiji (ukoliko se surfaktanti aproksimiraju sa krutim objektima):

$$\Delta_{mix}S_{ij}^{id} = S_c = R \ln \Omega.$$

$\Omega$  jeste broj različitih načina raspodele (tj. broj mikrostanja sa konstantom energijom)  $x_i^{mM}$  mol-a surfaktanta **i** i  $x_j^{mM}$  mol-a surfaktanta **j** u binarnoj mešovitoj miceli (broj permutacija sa ponavljanjem gde je broj ukupnih elementa:  $x_i^{mM} + x_j^{mM} = 1$ ):

$$\Omega = \frac{1}{x_i^{mM} ! x_j^{mM} !}.$$

Prema tome, molarna promena idealne entropije mešanja jeste:

$$\Delta_{mix}S_{ij}^{id} = R \ln \frac{1}{x_i^{mM} ! x_j^{mM} !} = k \ln 1 - k (\ln x_i^{mM} ! + \ln x_j^{mM} !),$$

$$\Delta_{mix}S_{ij}^{id} = -R (x_i^{mM} \ln x_i^{mM} - x_i^{mM} + x_j^{mM} \ln x_j^{mM} - x_j^{mM}),$$

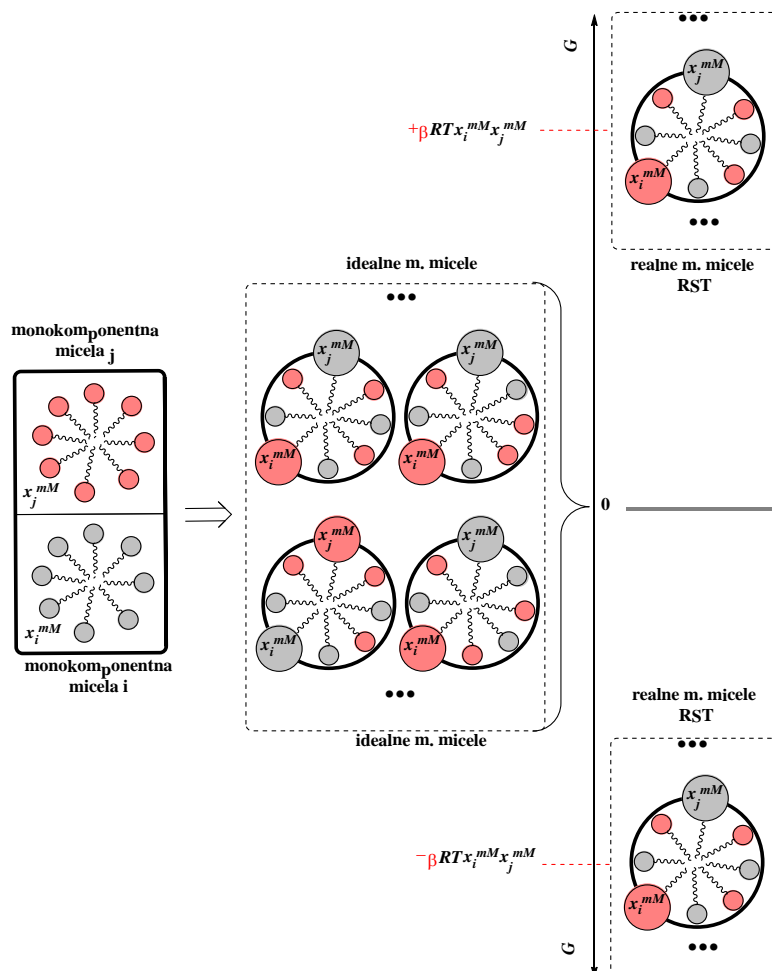
$$\Delta_{mix}S_{ij}^{id} = R \left( -x_i^{mM} \ln x_i^{mM} - x_j^{mM} \ln x_j^{mM} + \underbrace{x_i^{mM} + x_j^{mM}}_1 \right),$$

$$\Delta_{mix}S_{ij}^{id} = -R (x_i^{mM} \ln x_i^{mM} + x_j^{mM} \ln x_j^{mM}).$$

Primenom RST na dodatnu Gibsovu energiju mešanja micelarnih pseudofaza ( $G_{ij}^E$ ) i zamenom koeficijenata aktivnosti RST jednačinama (2.74) i (2.75),  $G_{ij}^E$  se može izraziti funkcijom koja je simetrična u odnosu na  $x_i^{mM} = 0.5$ :

$$G_{ij}^E = RT \beta_{ij} (x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2). \quad (2.82)$$

Ukoliko dodatna Gibsova energija binarne smeše ima negativnu vrednost ( $G_{ij}^E < 0$ ), onda su realne mešovite micelle kao mešovita pseudofaza termodinamički stabilnije od idealnih mešovityh micela (kao pseudofaze). Ovaj fenomen može se videti u jednačini (18):  $\Delta_{mix}G_{ij} < \Delta_{mix}G_{ij}^{id}$ . Prema jednačini (2.82), negativna vrednost dodatne Gibsove energije ( $G_{ij}^E < 0$ ) označava i negativnu vrednost koeficijenta interakcije ( $\beta_{ij} < 0$ ), što ukazuje na postojanje sinergističkih (privlačnih) interakcija između različitih gradivnih jedinica mešovityh micela. Nasuprot tome, ukoliko je  $G_{ij}^E > 0$  binarne mešovite micelle su termodinamički manje stabilne od idealnih mešovityh micela, kao što se vidi i u jednačini (2.81):  $\Delta_{mix}G_{ij} > \Delta_{mix}G_{ij}^{id}$ . Stanje binarnih mešovityh micela gde je  $G_{ij}^E > 0$  označava da je i  $\beta_{ij} > 0$ , što ukazuje na postojanje antagonističkih (odbojnih) interakcija između različitih gradivnih jedinica (Slika 2.50).



**Slika 2.50.** Formiranje idealne binarne mešovite micelle i realne binarne mešovite micelle iz monokomponentnih micela, kod idealnih mešovityh micela postoji veći broj mikrostanja identičnih energija ( $\Delta_{mix}S_{ij}^{id} = S_c = R \ln \Omega$ ) nego kod realnih micela koje se ne pokorevaju RST

Sa industrijske tačke gledišta primene mešovitih micela, poželjna je što negativnija vrednost interakcionog parametra jer u tom slučaju vrednosti koeficijenata aktivnosti teže nuli. U zavisnosti od vrednosti pojedinačnih kritičnih micelarnih koncentracija komponenata binarne smeše (jednačina (2.72)), može se dobiti takva binarna smeša surfaktanata u kojoj je vrednost kritične micelarne koncentracije smeše manja od vrednosti kritične micelarne koncentracije hidrofobnije komponente smeše, što se može prikazati skupom:  $cmc_{ij} < cmc_i \wedge cmc_{ij} < cmc_j$ .

U literaturi se često postavlja pitanje o primeni RST za određivanje sastava mešovitih micela, odnosno primenljivosti zavisnog modela jednačina (2.78) – (2.80) [134,137,138]. Prema RST, vrednost interakcionog parametra (definisana jednačinom (2.76)) ne bi trebala da se menja sa promenama sastava surfaktanta u binarnoj smeši ( $\alpha_i$ ); alternativno, ako se  $\beta_{ij}$  promeni, onda je to konstantno za određene intervale  $\alpha_i$ . Prema tome, u datom intervalu  $\alpha_i$  (u kojem je  $\beta_{ji} = const.$ ), različite gradivne jedinice različito su orijentisane jedna prema drugoj u odnosu na orijentaciju koju imaju pri nekom drugom intervalu  $\alpha_i$ . Dakle, u ovim  $\alpha_i$  intervalima sa različitim vrednostima za  $\beta_{ji} = const.$ ,  $\alpha_i$  intervali imaju različite  $E_{ij}$  vrednosti. Ukoliko se, međutim, zajednička orijentacija različitih gradivnih jedinica promeni ili se promeni stepen konformacione slobode gradivnih jedinica (sferna ili izdužena konformacija), u zavisnosti od  $\alpha_i$ , pretpostavka da je  $S_{ij}^E = 0$  više nije prihvatljiva, što znači da ukoliko je  $S_{ij}^E \neq 0$ , onda RTS više ne važi. Međutim, Hofman (*Hoffmann*) i Posneker (*Pössnecker*) koristili su jednačinu za dodatnu Gibbs-ovu energiju koju je Porter (*Porter*) dobio empirijskim putem [133,139]:

$$G_{ij}^A = A_{ij}(x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2) \quad (2.83).$$

Pošto je ova funkcija model-nezavisna, ne postoje dodatni zahtevi u vezi sa  $S_{ij}^E = 0$ . Poređenjem Porterove jednačine (2.83) sa RST jednačinom (2.82), sledi da je  $RT\beta_{ij} = A_{ij}$ . Prema tome, primena RST za sisteme binarnih mešovitih micela opravdana je ne samo u slučaju  $S_{ij}^E = 0$ , već čak i kad je  $S_{ij}^E \neq 0$ . Ipak, dodatna Gibsova energija mora biti izražena kao simetrična funkcija u odnosu na  $x_i^{mM} = 0.5$ : jednačina (2.82) ili (2.83).

Rodenas (*Rodanas*) i saradnici su razvili metod koji je nezavisan od RST za određivanje  $x_i^{mM}$ . Oni su počeli od jednačine (2.69), koja važi u stanju ravnoteže između

surfaktanata u vodenom rastvoru i surfaktanata u binarnoj mešovitoj miceli kao pseudofazi [134]:

$$\left. \begin{aligned} \ln x_i^{mM} f_i^{mM} cmc_i - \ln \alpha_i = \ln cmc_{ij} \\ \ln x_j^{mM} f_j^{mM} cmc_j - \ln \alpha_j = \ln cmc_{ij} \end{aligned} \right\} \ln x_i^{mM} f_i^{mM} cmc_i - \ln \alpha_i = \ln x_j^{mM} f_j^{mM} cmc_j - \ln \alpha_j \quad (2.84)$$

Diferenciranjem jednačine (2.84) sa  $\alpha_i$  dolazi se do izraza koji se pojednostavljuje uz primenu Gibbs-Duhem-ove (*Gibbs-Duhem*) jednačine:

$$\frac{\partial x_i^{mM}}{\partial \alpha_i} \left( \frac{1}{x_j^{mM}} \right) + \underbrace{x_i^{mM} \frac{\ln f_i^{mM}}{\partial \alpha_i} + x_j^{mM} \frac{\partial \ln f_j^{mM}}{\partial \alpha_i}}_0 = \frac{\partial \ln f_j^{mM}}{\partial \alpha_i} + \frac{x_i^{mM}}{\alpha_i(1-\alpha_i)} \quad (2.84a)$$

Nakon uprošćavanja, jednačina (2.84a) dobija se:

$$-\left( \frac{\partial \ln x_j^{mM} f_j^{mM}}{\partial \alpha_i} \right) = \frac{x_i^{mM}}{\alpha_i(1-\alpha_i)}. \quad (2.84b)$$

Diferenciranjem jednačine (2.69), odnosno izraza  $RT \ln cmc_i + RT \ln x_i^{mM} f_i^{mM} = RT \ln \alpha_i cmc_{ij}$  sa  $\alpha_i$  dobija se sledeći izraz:

$$\frac{\partial \ln x_j^{mM} f_j^{mM}}{\partial \alpha_i} = -\frac{1}{\alpha_i} + \frac{\partial \ln cmc_{ij}}{\partial \alpha_i}, \quad (2.84c)$$

što u kombinaciji sa jednačinom (2.84b) daje izraz:

$$-\left( \frac{\partial \ln x_j^{mM} f_j^{mM}}{\partial \alpha_i} \right) = +\frac{1}{\alpha_i} - \frac{\partial \ln cmc_{ij}}{\partial \alpha_i} = \frac{x_i^{mM}}{\alpha_i(1-\alpha_i)} \quad (2.85)$$

$$-\left( \frac{\partial \ln x_j^{mM} f_j^{mM}}{\partial \alpha_i} \right) = \alpha_i - \alpha_i(1-\alpha_i) \frac{\partial \ln cmc_{ij}}{\partial \alpha_i} = x_i^{mM},$$

$$x_i^{mM} = -\alpha_i(1-\alpha_i) \frac{\partial \ln cmc_{ij}}{\partial \alpha_i} + \alpha_i. \quad (2.86)$$

Poznavanjem funkcionalne zavisnosti kritične micelarne koncentracije binarne smeše surfaktanta od molskog udela surfaktanta  $i$  u ukupnoj količini surfaktanata u binarnoj smeši ( $\alpha_i$ ) može se odrediti  $\partial \ln cmc_{ij} / \partial \alpha_i$ , pa se jednačina (2.86) može primeniti za izračunavanje  $x_i^{mM}$ .

Ako se razlika između molskog udela surfaktanta  $i$  u micelarnoj fazi koji je dat Rodenas-ovom jednačinom (2.86)  $(x_i^{mM})^R$  i molskog udela istog surfaktanta  $i$  koji je dat Rubingh-Holland-ovom jednačinom (2.80)  $(x_i^{mM})^{R-H}$  može zanemariti,  $G_{ij}^E$  predstavlja simetričnu funkciju za određenu smešu surfaktanata, odnosno ove jednačine se mogu upotrebiti u jednačinama (2.82) i (2.83) [13]. Na ovaj način može se dokazati da ukoliko se molski udeli surfaktanata dobijeni primenom Rodenas-ove jednačine (2.86)  $(x_i^{mM})^R$  uvrste u izraz za dodatnu Gibbs-ovu energiju mešanja ( $G_{ij}^E$ ) (model nezavisna jednačina (2.80)) uz postojanje:

$$(\partial \ln cmc_{ij}) / (\partial \alpha_1) = -(\partial \ln cmc_{ij}) / (\partial \alpha_i),$$

sledi:

$$\frac{G_{ij}^E}{RT} = \alpha_i \alpha_j \frac{\partial \ln cmc_{ij}}{\partial \alpha_i} \ln f_j^{mM} + \alpha_j \ln f_j - \alpha_i \alpha_j \frac{\partial \ln cmc_{ij}}{\partial \alpha_i} \ln f_j^{mM} + \alpha_j \ln f_i,$$

$$\frac{G_{ij}^E}{RT} = \alpha_i \alpha_j \frac{\partial \ln cmc_{ij}}{\partial \alpha_i} (\ln f_j^{mM} - \ln f_i^{mM}) + \alpha_j \ln f_j + \alpha_i \ln f_i. \quad (2.87)$$

Diferencijal kritične micelarne koncentracije binarne smeše surfaktanata sa njihovim molskim udelima u jednačini (2.87), na osnovu izraza (2.85), može se zameniti sa:

$$\frac{\partial \ln cmc_{ij}}{\partial \alpha_i} = \frac{\alpha_i - x_i^{mM}}{\alpha_i \alpha_j},$$

prema tome, iz izraza (2.87) se dobija:

$$\frac{G_{ij}^E}{RT} = (\alpha_i x_i^{mM}) (\ln f_j^{mM} - \ln f_i^{mM}) + \alpha_j \ln f_j + \alpha_i \ln f_i. \quad (2.88)$$

Ako za  $G_{ij}^E$  važi Porter-ov empirijski izraz (2.83) ili (2.82), onda se u skladu sa model nezavisnom jednačinom  $RT \ln f_i^{mM} = G_{ij}^E + (1 - x_i^{mM}) \partial G_{ij}^E / \partial x_i^{mM}$  i primenom jednačina



(2.74) i (2.75) za koeficijente aktivnosti surfaktanata u micelarnoj pseudofazi, mogu dobiti sledeće jednačine:

$$\begin{aligned} \frac{G_{ij}^E}{RT} &= \beta_{ij}(\alpha_i - x_i^{mM}) \left( (x_i^{mM})^2 - (x_j^{mM})^2 \right) + \beta_{ij}\alpha_j(x_i^{mM})^2 + \beta_{ij}\alpha_j(x_j^{mM})^2, \\ \frac{G_{ij}^E}{\beta_{ij}RT} &= \alpha_i(x_i^{mM})^2 - \alpha_i(x_j^{mM})^2 - x_i^{mM}(x_i^{mM})^2 + x_i^{mM}(x_j^{mM})^2 + \alpha_j(x_i^{mM})^2 - \alpha_j(x_j^{mM})^2, \\ \frac{G_{ij}^E}{\beta_{ij}RT} &= (x_i^{mM})^2 - (\alpha_i - \alpha_j) + x_i^{mM} \left( (x_j^{mM})^2 - (x_i^{mM})^2 \right), \\ \frac{G_{ij}^E}{\beta_{ij}RT} &= (x_i^{mM})^2 \underbrace{(\alpha_i + \alpha_j)}_1 + x_i^{mM}(1 - 2x_i^{mM}), \\ \frac{G_{ij}^E}{\beta_{ij}RT} &= (x_i^{mM})^2 + x_i^{mM} - 2(x_i^{mM})^2 = x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2. \end{aligned} \quad (2.82')$$

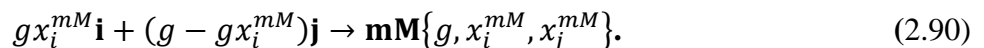
Međutim, ukoliko razlika  $(x_i^{mM})^R - (x_i^{mM})^{R-H} \neq 0$  nije zanemarljiva, dodatna slobodna entalpija ne može se iskazati pomoću simetrične funkcije u odnosu na  $x_i^{mM} = 0.5$ . Prema tome, koeficijenti aktivnosti u model-nezavisnoj jednačini (2.88) se ne mogu izraziti primenom jednačina (2.74) i (2.75). Ovakve vrste binarnih smeša surfaktanata se nazivaju nesimetričnim smešama.

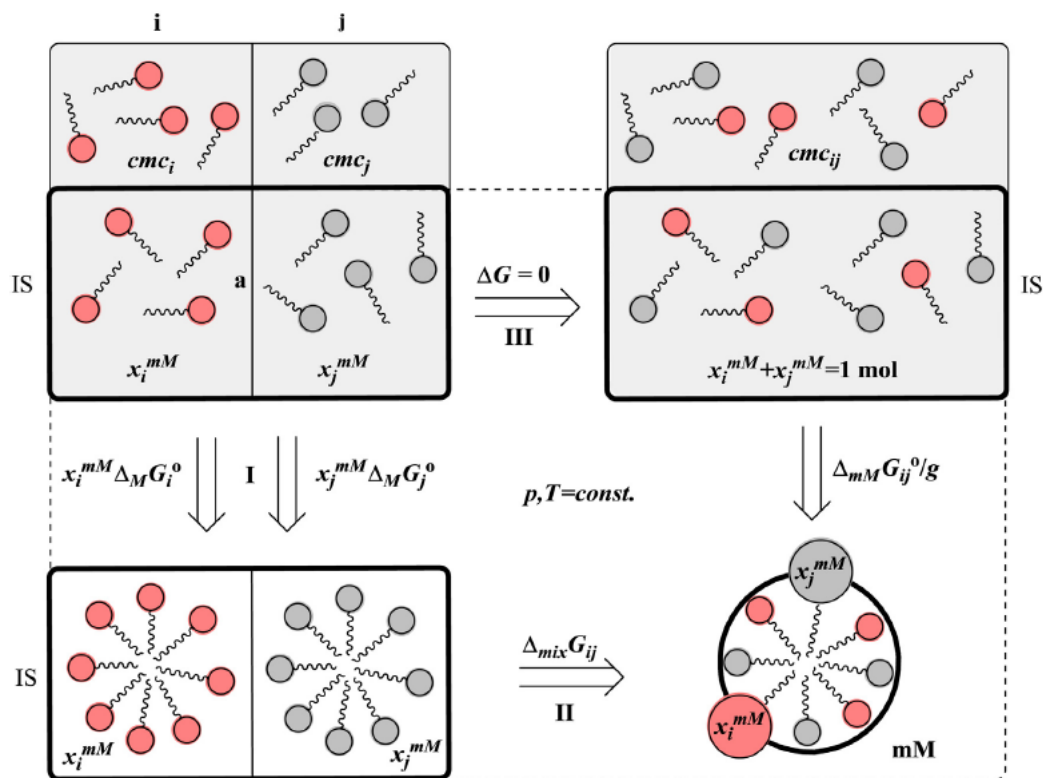
U ovom radu razvijen je metod za određivanje  $G_{ij}^E$  u nesimetričnim binarnim smešama surfaktanata, koji se zasniva na kružnom procesu prikazanom na **Slici 2.51** [25].

Prema **Slici 2.51**, standardna molarna slobodna energija (entalpija) formiranja binarnih mešoviti micela ( $\Delta_{mM}G_{ij}^\bullet$ ) pri  $p, T = const.$ , može se predstaviti kao zbir:

$$\frac{\Delta_{mM}G_{ij}^\bullet}{g} = \underbrace{x_i^{mM}\Delta_{mM}G_i^\bullet + x_j^{mM}\Delta_{mM}G_j^\bullet}_I + \underbrace{\Delta_{mix}G_{ij}^\bullet}_II + \underbrace{\Delta G}_III. \quad (2.89)$$

Nastajanje jednog mol-a binarnih mešoviti micela **mM** kao zasebne faze sa agregacionim brojem  $g$  i sastavom rastvora  $x_i^{mM}$ ,  $x_j^{mM}$  surfaktanata (**i** i **j**) u ukupnoj količini binarne smeše (sastava  $\alpha_i$ ), može se predstaviti sledećom reakcijom:





Slika 2.51. Formalni prikaz formiranja binarnih mešovutih micela

Ukoliko se reakcija (2.90) razmatra u trenutku formiranja prve mešovite micelle, to jest, kada je ukupna koncentracija surfaktanta jednaka sa  $cmc_{ij}$ , onda  $\Delta_{mM}G_{ij}^{\bullet}$  jeste:

$$0 = \mu_{mM}^{\bullet} - gx_i^{mM} \mu_i^b - (g - gx_i^{mM}) \mu_j^b, \quad (2.91)$$

$$\mu_{mM}^{\bullet} = gx_i^{mM} \mu_i^{\bullet} + gx_i^{mM} RT \ln \alpha_i cmc_{ij} + (g - gx_i^{mM}) \mu_j^{\bullet} + (g - gx_i^{mM}) RT \ln(1 - \alpha_i) cmc_{ij},$$

$$\begin{aligned} \mu_{mM}^{\bullet} - gx_i^{mM} \mu_i^{\bullet} - (g - gx_i^{mM}) \mu_j^{\bullet} &= \Delta_{mM}G_{ij}^{\bullet} = \\ &= gx_i^{mM} RT \ln \alpha_i cmc_{ij} + (g - gx_i^{mM}) RT \ln(1 - \alpha_i) cmc_{ij}, \end{aligned}$$

$$\frac{\Delta_{mM}G_{ij}^{\bullet}}{gRT} = x_i^{mM} \ln \alpha_i cmc_{ij} + (1 - x_i^{mM}) \ln(1 - \alpha_i) cmc_{ij}. \quad (2.92)$$

Pošto se mešovite micelle smatraju zasebnim fazama (pseudofazama), kada se razmatra promena reakcione Gibsove energije, kao što se vidi u jednačini (2.90) (i u trenutku uspostavljanja stanja ravnoteže, jednačina (2.91)), hemijski potencijal **mM** ima standardnu

vrednost. Na **Slici 2.51**, reakcija (2.90) se formalno može prikazati kao stvaranje jednog mol-a mešovitih micela iz  $x_i^{mM}$  mol-a monomernog surfaktanta **i** i  $x_j^{mM}$  mola monomernog surfaktanta **j** (bez razmatranja agregacionog broja binarnih micela, to jest, ako je jednačina (2.91)  $g = 1$ , onda se dobija da je **i** u jednačini (2.92)  $g = 1$ , što je molska Gibsova energija formiranja binarne mešovite micelle koja se izračunava po molu binarne smeše surfaktanata **i** i **j**). Proces **I** na **Slici 2.51** formalno predstavlja formiranje jednomolarnog sistema (u čijem su sastavu  $x_i^{mM}, x_j^{mM}$ ), koji je podeljen na dva podsistema sa jednodokomponentnim (čistim) micelama **i** u jednom podsistemu i jednodokomponentim (čistim) micelama **j** u drugom podsistemu iz  $x_i^{mM}$  mola monomernog surfaktanta **i** i  $x_j^{mM}$  mola monomernog surfaktanta **j**. Ako su monomerni surfaktanti takođe obuhvaćeni sistemom koji se sastoji od dva podsistema, jednog sa koncentracijom **i** kao  $cmc_i$  i drugog podsistema sa koncentracijom **j** kao  $cmc_j$ , tada je:

$$x_i^{mM} \Delta_{mM} G_i^\bullet + x_j^{mM} \Delta_{mM} G_j^\bullet = x_i^{mM} RT \ln cmc_i + x_j^{mM} RT \ln cmc_j. \quad (2.93)$$

Proces **II** sa **Slike 2.51** predstavlja formiranje jednog mol-a binarne smeše (mešovitih micela) **mM** počevši od  $x_i^{mM}$  mola čiste pseudofaze (jednodokomponentnih micela) **i** i  $x_j^{mM}$  mola čiste pseudofaze (jednodokomponentnih micela) **j**:

$$\Delta_{mix} G_{ij} = (x_i^{mM} \mu_i^M + x_i^{mM} RT \ln x_i^{mM} f_i^{mM} + x_j^{mM} \mu_j^M + x_j^{mM} RT \ln x_j^{mM} f_j^{mM}) - \\ -(x_i^{mM} \mu_i^M + x_j^{mM} \mu_j^M),$$

$$\Delta_{mix} G_{ij} = RT(x_i^{mM} RT \ln x_i^{mM} f_i^{mM} + x_j^{mM} RT \ln x_j^{mM} f_j^{mM}) = \Delta_{mix} G_{ij}^{id} + G_{ij}^E. \quad (2.81')$$

Proces **III** na **Slici 2.51** predstavlja uklanjanje barijere (**a**) u izolovanom sistemu (IS) razblaženog vodenog rastvora koji sadrži  $x_i^{mM}$  mola monomera **i** i  $x_j^{mM}$  mola monomera **j**, pri čemu se dobija binarna smeša tih surfaktanata u razblaženom vodenom rastvoru. Međutim, u slučaju razblaženog vodenog rastvora gde se primenjuje Raulov zakon i gde je zapremina celokupnog sistema (nakon uklanjanja barijere **a**) podešena da odgovara zapremini jednog podsistema,  $\Delta G = 0$  (za proces **III**) jer se hemijski potencijali surfaktanata ne menjaju.

Razmatranjem jednačina (2.89), (2.92), (2.90) i (2.91'),  $G_{ij}^E$  je

$$G_{ij}^E = x_i^{mM} RT \ln \alpha_i cmc_{ij} + (1 - x_i^{mM}) RT \ln(1 - \alpha_i) cmc_{ij} - \\ - (x_i^{mM} RT \ln cmc_{ij} + x_j^{mM} RT \ln cmc_j) - \\ - (x_i^{mM} RT \ln x_i^{mM} + x_j^{mM} RT \ln x_j^{mM}),$$

$$G_{ij}^E = x_i^{mM} RT \ln \alpha_i cmc_{ij} + (1 - x_i^{mM}) RT \ln(1 - \alpha_i) cmc_{ij} - \\ - x_i^{mM} RT \ln cmc_i - (1 - x_i^{mM}) RT \ln cmc_j - x_i^{mM} RT \ln x_i^{mM} - \\ - (1 - x_i^{mM}) RT \ln(1 - x_i^{mM}),$$

$$G_{ij}^E = x_i^{mM} RT (\ln \alpha_i cmc_{ij} - \ln cmc_{ij} x_i^{mM}) + \\ + (1 - x_i^{mM}) RT (\ln(1 - \alpha_i) cmc_{ij} - \ln cmc_j (1 - x_i^{mM})),$$

$$G_{ij}^E = x_i^{mM} RT \left( \ln \frac{\alpha_i cmc_{ij}}{cmc_i x_i^{mM}} \right) + (1 - x_i^{mM}) RT \left( \ln \frac{(1 - \alpha_i) cmc_{ij}}{cmc_j (1 - x_i^{mM})} \right) \quad (2.94)$$

Pošto su vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija surfaktanata kao i njihove binarne smeše (sastava  $\alpha_i$ ) poznate, a  $x_i^{mM}$  se određuje model-nezavisnom Rodenas-ovom jednačinom (2.86), pomoću jednačine (2.94) može se izračunati  $G_{ij}^E$  za nesimetričnu binarnu smešu surfaktanata.

Prema tvrdnji Huang-a i Somasundaran-a,  $G_{ij}^E$  za nesimetrične binarne mešavine surfaktanata se može izraziti primenom funkcije koja ima dva parametra [140]:

$$(G_{ij}^E)^{H-S} = RT W_{ij} x_i^{mM} (1 - x_i^{mM}) \left( 1 - \frac{x_i^{mM}}{y(\alpha_i)_P} \right). \quad (2.95)$$

$W_{ij}$  je parametar interakcije između različitih vrsta gradivnih jedinica koje čine binarne mešovite micelle. U *Huang-Somasundaranovom* modelu,  $W_{ij}$  ima ulogu sličnu onoj koju ima  $\beta_{ij}$  u RST.

Parametar  $P$  je parametar pakovanja surfaktanata u mešovitoj miceli. Svrha uvođenja pakujućeg parametra može se videti u primeru smeše nejonskih i jonskih surfaktanata. Nejonski surfaktanti su površinski aktivnije komponente i prvi formiraju micelu u koju se zatim ugrađuje jonski surfaktant (mešovita micela obogaćena nejonskim surfaktantom / *non-ionic surfactant rich mixed micelle*, NIRmM) [140]. Sa povećanjem količine jonskog surfaktanta koji se inkorporira u NIRmM, rastu i odbojne elektrostatičke interakcije koje u jednom momentu sprečavaju dalji ulazak jonskog surfaktanta, što znači da je količina jonskog surfaktanta koja može biti spakovana u NIRmM ograničena. U jednačini (2.95),  $x_i^{mM}$  se odnosi na molski udeo manje hidrofobne komponente u mešovitoj miceli, a u funkciji  $y(\alpha_i)$ ,  $\alpha_i$  je molski udeo manje hidrofobne komponente u binarnoj smeši surfaktanata:

$$y(\alpha_i) \begin{cases} \alpha_i \Rightarrow \alpha_i > 0.5 \\ 1 - \alpha_i \Rightarrow \alpha_i \leq 0.5. \end{cases}$$

Parametar pakovanja se modifikuje u odnosu na  $\alpha_i$ . Naime, ako  $\alpha_i \rightarrow 0$  ili  $\alpha_i \rightarrow 1$ , onda je pakovanje surfaktanata u mešovitoj miceli lakše nego kada  $\alpha_i \rightarrow 0.5$ . Ako pakujući parametar ima nižu vrednost, onda je funkcija  $(G_{ij}^E)^{H-S}$  manje simetrična, a minimum krive  $(G_{ij}^E)^{H-S}$  sve se više pomera ka manjim vrednostima  $x_i^{mM}$ . Obratno, ako  $P \rightarrow \infty$ , kriva od  $(G_{ij}^E)^{H-S}$  ima tendenciju da se približi Porter-ovoj simetričnoj funkciji (2.83), čiji je minimum u tački  $x_i^{mM} = 0.5$ . Većim negativnim vrednostima interakcionog parametra odgovara veći negativni ali i veći pozitivni domen krive  $(G_{ij}^E)^{H-S}$ , odnosno iznad ili ispod određenih vrednosti  $x_i^{mM}$  mešovite micelle postaju manje stabilne u poređenju sa idealnim mešovitim micelama (suprotno u odnosu na RST).

Primena jednačine (2.94) može poslužiti da se odredi dodatna Gibbs-ova slobodna entalpija za više binarnih smeša surfaktanata čija je vrednost približna vrednosti  $\alpha_i$ . Određivanjem vrednosti dodatne slobodne entalpije, mogu se odrediti parametri  $W_{ij}$  i  $P$  iz sistema jednačine (2.95) za binarne smeše sa vrednostima bliskim  $\alpha_i$ . Poznavanje vrednosti parametara  $W_{ij}$  i  $P$  je značajano za predviđanje sastava binarnih mešovutih micela pri ukupnim (totalnim) koncentracijama ( $C_T$ ) surfaktanata koje su veće od kritičnih micelarnih

koncentracija binarnih smeša surfaktanata. Naime, na osnovu bilansa mase, molški udeo surfaktanta **i** u mešovitoj miceli je:

$$x_i^{mM} = \frac{\alpha_i c_T - c_i^b}{c_T - c_i - c_j^b}. \quad (2.96)$$

Iz jednačine (2.68), odnosno u stanju hemijske ravnoteže gde je  $c_i = cmc_i x_i^{mM} f_i^{mM}$  ili  $c_j = cmc_j x_j^{mM} f_j^{mM}$ , izraz (2.96) se može napisati kao

$$(x_i^{mM})^2 (cmc_j f_j^{mM} - cmc_i f_i^{mM}) + x_i^{mM} (c_T + cmc_i f_i^{mM} - cmc_j f_j^{mM}) - \alpha_i c_T = 0. \quad (2.97)$$

Ako je binarna smeša surfaktanata u pogledu dodatne Gibbs-ove energije simetrična, onda koeficijenti aktivnosti iz jednačine (2.97) mogu biti zamenjeni izrazima (2.74) i (2.76).

Prema tome, pri konstantnoj vrednosti  $\alpha_i$ , ako je **i** manje hidrofobna komponenta,  $x_i^{mM}$  se povećava u funkciji ukupne koncentracije surfaktanata dok ne dostigne  $x_i^{mM} = \alpha_i$ ; ako je **i** hidrofobnija komponenta, onda se  $x_i^{mM}$  smanjuje u funkciji ukupne koncentracije surfaktanta do vrednosti  $x_i^{mM} = \alpha_i$ . Međutim, ako postoji binarna smeša surfaktanta koja je nesimetrična u pogledu dodatne slobodne entalpije, onda se koeficijenti aktivnosti u jednačini (2.97) ne mogu zameniti sa (2.74) i (2.75), ali se počevši od Huang-Somasundaranove (2.95) i model-nezavisne jednačine (2.98) [122]:

$$RT \ln f_i^{mM} = (G_{ij}^E)^{H-S} + (1 - x_i^{mM}) \frac{\partial (G_{ij}^E)^{H-S}}{\partial x_i^{mM}}, \quad (2.98)$$

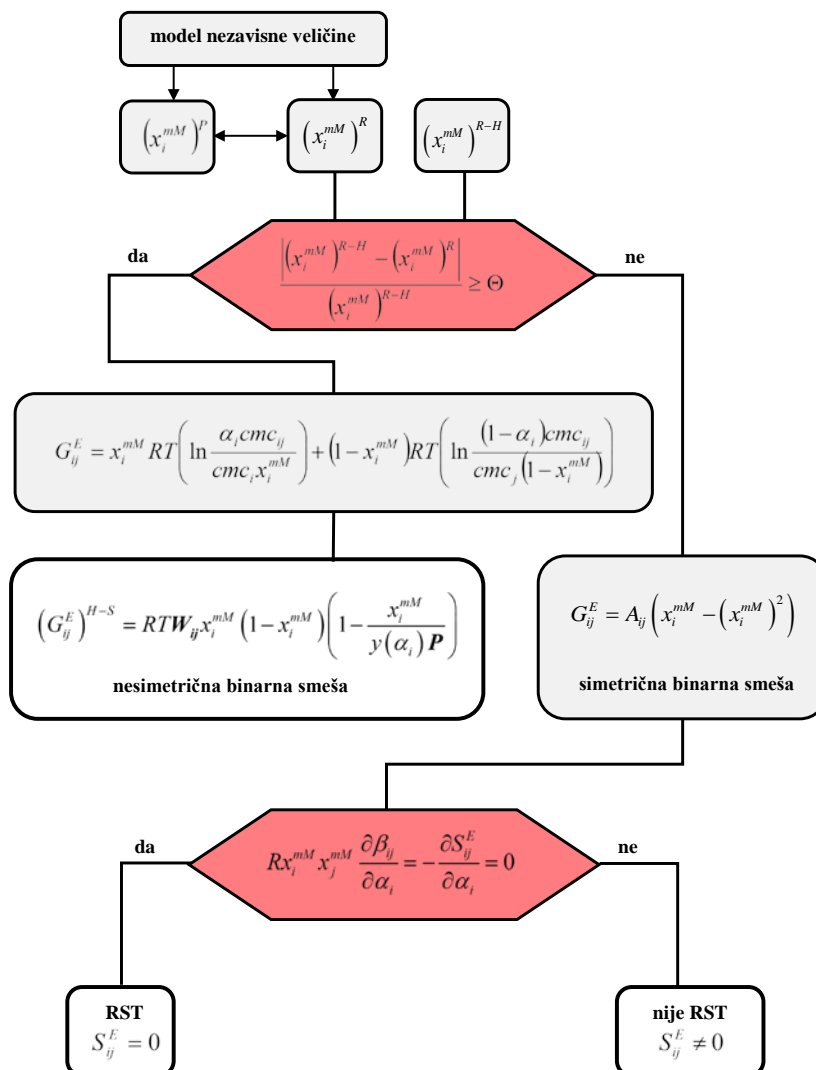
dobija sledeći izraz:

$$RT \ln f_j^{mM} = (G_{ij}^E)^{H-S} + x_i^{mM} \frac{\partial (G_{ij}^E)^{H-S}}{\partial x_i^{mM}}. \quad (2.99)$$

Pomoću jednačine (2.99) mogu se izračunati koeficijenti aktivnosti koji su zavisni od parametara  $W_{ij}$  i  $P$ . Upotrebom  $f_i^{mM}(W_{ij}, P)$  i  $f_j^{mM}(W_{ij}, P)$  u jednačini (2.97) pri koncentracijama  $c_T > cmc_{ij}$ , za  $x_i^{mM}$  se mogu dobiti vrednosti različite od  $x_i^{mM} = \alpha_i$ , odnosno od vrednosti koje se dobijaju za simetrične binarne smeše surfaktanata. Međutim, određivanje  $x_i^{mM}$  pri  $c_T > cmc_{ij}$  pomoću jednačine (2.97) je tačno ukoliko su koeficijenti

aktivnosti gradivnih jedinica ( $f_i^{mM}$ ) iz micelarne faze pri  $c_T > cmc_{ij}$  identični sa koeficijentima aktivnosti pri  $cmc_{ij}$ .

U ovom radu predstavljen je algoritam za ispitivanje binarnih mešovitih smeša surfaktanata (**Slika 2.52**), koji sumira celokupnu izloženu teoriju [25].



**Slika 2.52.** Algoritam za ispitivanje binarnih smeša surfaktana sa nesimetričnom molekulskom strukturom

Prema tome, ako je istinita sledeća jednačina:

$$\frac{|(x_i^{mM})^{R-H} - (x_i^{mM})^R|}{(x_i^{mM})^{R-H}} \geq \theta, \quad (2.100)$$

onda binarna smeša surfaktanata nije simetrična u odnosu na dodatnu Gibsovu energiju. U nejednakosti prikazanoj izrazom (2.100), početni parametar ( $\theta$ ) se procenjuje na osnovu greške određivanja kritične micelarne koncentracije, odnosno na osnovu greške fitovanja funkcije  $\ln cmc_{ij} = f(\alpha_i)$  (koje su neophodne radi dobijanja diferencijala jednačine (2.86)).

Ostaje da se razjasni da li se binarne mešovite micelle mogu opisati pomoću RST ( $S_{ij}^E = 0$ ) kada je binarna smeša surfaktanata koja se proučava simetrična u odnosu na dodatnu Gibsovu energiju (tj. kada je razlika  $(x_i^{mM})^{R-H} - (x_i^{mM})^R \approx 0$  ili kada razlika nije veća od  $\theta 100$  vrednosti  $(x_i^{mM})^{R-H}$ ). Na osnovu jednačine (2.76), parametar interakcije zavisi jedino od energije intermolekularnih interakcija, stoga postojanje varijacija u vrednostima  $\beta_{ij}$  (za neke parove surfaktanata) sa  $\alpha_i$ , ukazuje na to da pretpostavka  $S_{ij}^E = 0$  nije prihvatljiva kod mešovitih micela sa nesimetričnim gradivnim jedinicama. Diferenciranjem funkcije za dodatnu Gibsovu energiju (2.82') po  $\alpha_i$  dolazi se do sledećeg izraza:

$$\left(\frac{\partial G_{ij}^E}{\partial \alpha_i}\right)_{p,T} = RT \left( \beta_{ij} \frac{\partial x_i^{mM} x_j^{mM}}{\partial \alpha_i} + x_i^{mM} x_j^{mM} \frac{\partial \beta_{ij}}{\partial \alpha_i} \right) \quad (2.101)$$

Ako važi RST onda je izraz  $x_i^{mM} x_j^{mM} \partial \beta_{ij} / \partial \alpha_i$  iz jednačine (2.101) jednak nuli i sledi:  $\left(\frac{\partial H_{ij}^E}{\partial \alpha_i}\right)_{p,T,\beta} = \beta_{ij} \left(\frac{\partial x_i^{mM} x_j^{mM}}{\partial \alpha_i}\right)_{p,T}$ . Imajući u vidu diferencijal opšte jednačine za dodatnu Gibsovu energiju  $\left(\frac{\partial G_{ij}^E}{\partial \alpha_i}\right)_{p,T} = \left(\frac{\partial H_{ij}^E}{\partial \alpha_i}\right)_{p,T,\beta} - T \left(\frac{\partial S_{ij}^E}{\partial \alpha_i}\right)_{p,T,x}$ , i poređenjem sa jednačinom (2.101), može se zaključiti da ako se RST ne primenjuje, onda važi:

$$R x_i^{mM} x_j^{mM} \frac{\partial \beta_{ij}}{\partial \alpha_i} = - \frac{\partial S_{ij}^E}{\partial \alpha_i}. \quad (2.102)$$

Razlika  $(x_i^{mM})^{R-H} - (x_i^{mM})^R$  se može potvrditi primenom druge model-nezavisne metode za određivanje  $(X_i^{mM})^R$  (Slika 2.52). Letelier i saradnici su došli do metode za



određivanje  $x_i^{mM}$  koja takođe zavisi od ravnotežne jednačine (2.68) po kojoj se micela posmatra kao pseudofaza, ali su u obzir uzeti i koeficijenti aktivnosti surfaktanata ( $f_i^b$ ) [138, 139]. Prema tome, aktivnost surfaktanta **i** u micelarnoj pseudofazi je:

$$a_i^{mM} = x_i^{mM} f_i^{mM} = \frac{a_i^b}{(a_i^b)^0} = \frac{c_i f_i^b}{cmc_i (f_i^b)^0} \approx \frac{c_i}{cmc_i} = \frac{\alpha_i cmc_{ij}}{cmc_i}. \quad (2.103)$$

Za nejonske surfaktante, koeficijenti aktivnosti u vodenom rastvoru mogu se zanemariti. Gibbs-Duhem-ova jednačina za binarnu pseudofazu koja sadrži  $n_i^{mM}$  mol-ova surfaktanta **i** i  $n_j^{mM}$  mol-ova surfaktanta **j**, jeste:

$$n_i^{mM} d\mu_i^{mM} + n_j^{mM} d\mu_j^{mM} = n_i^{mM} d \ln a_i^{mM} + n_j^{mM} d \ln a_j^{mM} = 0,$$

$$d \ln a_i^{mM} = -\frac{n_j^{mM}}{n_i^{mM}} d \ln a_j^{mM} = -\frac{1-x_i^{mM}}{x_i^{mM}} d \ln a_j^{mM},$$

$$-\frac{d \ln a_i^{mM}}{d \ln a_j^{mM}} = -\frac{a_j^{mM} da_j^{mM}}{a_i^{mM} da_i^{mM}} = -\frac{a_j^{mM}}{a_i^{mM}} \tan \alpha_{a_i^{mM}=f(a_j^{mM})} = \frac{1-x_i^{mM}}{x_i^{mM}}. \quad (2.104)$$

Određivanjem zavisnosti  $a_j^{mM} = f(a_i^{mM})$  (aktivnosti se određuju primenom jednačine (2.103)) može se dobiti tangenti nagib  $\alpha_{a_i^{mM}=f(a_j^{mM})}$ . Primenom izraza (2.104) može se izračunati molski udeo surfaktanata u binarnoj micelarnoj pseudofazi  $(X_i^{mM})^P$ .

## 2.7. SOLUBILIZACIJA

### 2.7.1. Micelarna solubilizacija lekova

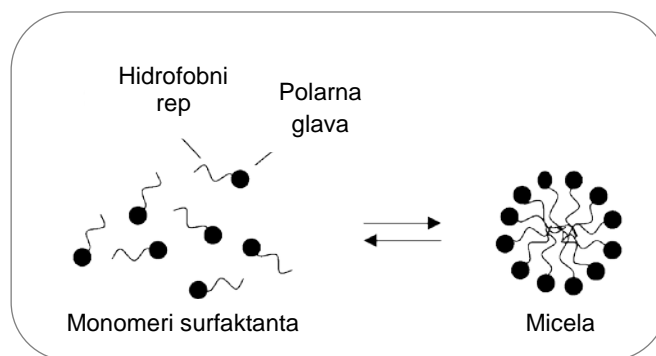
Solubilizacija predstavlja jednu od najznačajnijih pojava za rastvorenje surfaktanata i neposredni je nosilac formulacija lekova i deterdženata [12].

Micelarni rastvori predstavljaju moćno rešenje za rastvaranje hidrofobnih lekova u vodenim rastvorima. Primena micela u sistemima za isporuku lekova pokazala se veoma

korisnom u cilju minimalizacije degradacije i gubitka leka, sprečavanjem i smanjenjem neželjenih efekata, a za povećanje biorasploživosti leka.

Poznato je da surfaktanti igraju ključnu ulogu u mnogim procesima koji su od velikog značaja za osnovne i primenjene nauke. Jedno od najvažnijih svojstava je sposobnost surfaktanata da u rastvoru formiraju klasterne koloidnih veličina, poznatih kao *micelle*, koje imaju poseban značaj u farmaciji zbog sposobnosti da povećavaju rastvorljivost slaborastvorljivih supstanci u vodi (**Slika 2.53**). Zna se i da micelle imaju *anizotropnu distribuciju vode* unutar svoje strukture. Drugim rečima, koncentracija vode opada od površine prema jezgru micelle, dok je samo jezgro potpuno hidrofobno i bez vode. Shodno tome, prostorni položaj rastvorenog leka u vodi, zavisice od njegove polarnosti: nepolarni molekuli biće rastvoreni u jezgru micelle, a supstance sa srednjm polarnošću će biti raspoređene u središnjem prostoru micelle duž molekula surfaktanta.

Micelarni sistemi mogu povećati rastvorljivost slaborastvorljivih lekova i time povećati njihovu biorasploživost, mogu ostati u organizmu (krvi) dovoljno dugo da obezbede postepenu akumulaciju u željenoj oblasti, a njihova veličina im dozvoljava da se akumuliraju u krvnim sudovima sa lošijom cirkulacijom [141].

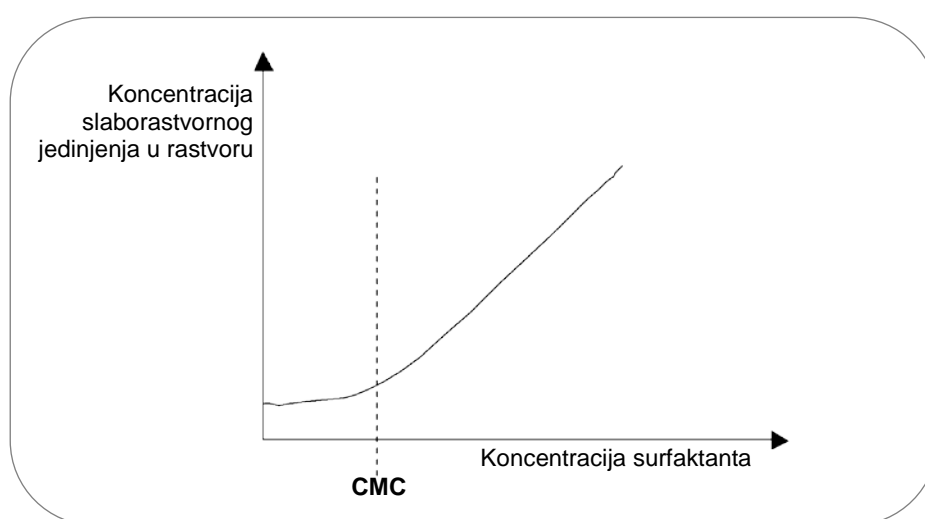


**Slika 2.53.** Šematska ilustracija reverzibilne monomerne micelle u stanju termodinamičke ravnoteže. Kuglice predstavljaju polarni deo, a krivudave linije hidrofobni deo molekula surfaktanta [141].

Generalno, surfaktanti igraju važnu ulogu u savremenoj farmaceutskoj biotehnologiji, jer se uveliko koriste u različitim oblicima doziranja leka, između ostalog za stabilnost, biorasploživost i kontrolu kvašenja.

Veoma bitna osobina micela koja ima poseban značaj u farmaciji je njihova sposobnost da povećavaju rastvorljivost slaborastvornih supstanci u vodi. Prema tome,

solubilizacija se može definisati kao proces spontanog rastvaranja supstance reverzibilnim interakcijama sa micelama surfaktanta u vodi, prilikom čega nastaje termodinamički stabilni izotropni rastvor sa smanjenom termodinamičkom aktivnošću rastvorene supstance. Ako se grafički predstavi zavisnost rastvorljivosti slabo rastvornog jedinjenja od koncentracije surfaktanta, kao što je prikazano na **Slika 2.54**, obično se dešava da je rastvorljivost veoma niska sve dok koncentracija surfaktanta ne dosegne CMC. Pri koncentracijama iznad CMC, rastvorljivost jedinjenja raste linearno sa koncentracijom surfaktanta, što pokazuje da je rastvorljivost u korelaciji sa micelizacijom [141].



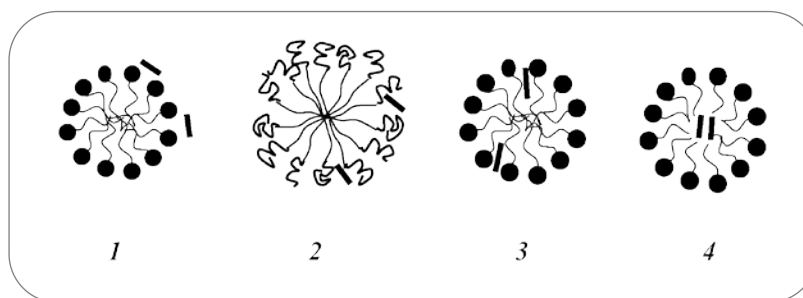
**Slika 2.54.** Grafički prikaz zavisnosti koncentracije slabo rastvornog jedinjenja u funkciji od koncentracije surfaktanta u vodenom rastvoru

Sa termodinamičke tačke gledišta, solubilizacija se može smatrati normalnim rastvaranjem leka između dve faze, micelarne i vodene, a standardna slobodna energija rastvaranja ( $\Delta G_s^\circ$ ) se može izraziti sledećom jednačinom:

$$\Delta G_s^\circ = -RT \ln P$$

gde je R apsolutna gasna konstanta, T temperatura u Kelvinima, a P je parcijalni pritisak između micelarne i vodene faze.

Postoji veliki broj mogućnosti molekula leka da se inkorporira i rastvori u miceli. Neki od primera prikazani su na **Slici 2.55**.



**Slici 2.55.** *Moguća mesta rastvaranja lekova u micelama surfaktanata u zavisnosti od hidrofobnosti leka. Male crne linije (—) predstavljaju lek na različitim lokacijama u miceli. Crne kuglice predstavljaju polarne glave molekula surfaktanta (1, 3, 4), deblje crne uvijene linije (2) predstavljaju takođe polarne glave koje se sastoje od PEO lanaca. Tanke duže linije označavaju hidrogobne lance molakula surfaktanata [141].*

Shodno tome, hidrofilni lekovi se mogu apsorbovati na površini micela, lekovi srednje rastvorljivosti se nalaze u intermedijarnom prostoru unutar micela između polietilenoksidnih hidrogofilnih glava ili u palisadnom sloju između hidrogofilnih grupa i nekoliko prvih atoma ugljenika hidrofobne grupe koji čine spoljni deo jezgra, a potpuno nerastvorni hidrofobni lekovi se mogu nalaziti u unutrašnjem jezgru micela [1,16].

Barry and El Eini su proučavali rastvorljivost nepolarnih steroidnih lekova u vodenim rastvorima u prisustvu nejonskih surfaktanata sa dugim polioksietilenskim nizom i došli su do saznanja da se molarna efikasnost rastvaranja surfaktanata povećava sa porastom dužine polioksietilenskog niza, dok veličina micela opada sa porastom dužine polioksietilenskog niza. Autori su ukazali na to da iako se količina inkorporiranih nepolarnih steroida u miceli smanjuje sa povećanjem dužine polioksietilenskog niza surfaktanata, broj micela u ekvimolarnoj količini surfaktanata raste sa povećanjem dužine polioksietilenskog niza i shodno tome raste ukupna količina rastvorenih molekula steroida po molu surfaktanta. Stoga, kada se molska koncentracija uzme u obzir, sa povećanjem dužine polioksietilenskog niza, povećava se i efikasnost rastvaranja surfaktanata [141,142].

Ong i Manoukian su proučavali rastvorljivost tibemazon acetata, kortikosteroida koji se koristi u antiinflamatornoj terapiji, u vodenom rastvoru nejonskih surfaktanata i takođe su zaključili da sa povećanjem dužine hidrofobnog lanca, raste kapacitet rastvorljivosti surfaktanta [142,143].

### *Uticao temperature*

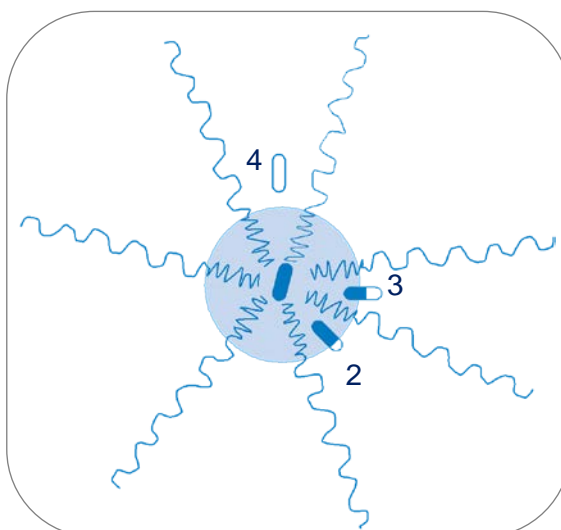
Za polioksietilenske nejonske surfaktante, uticao temperature na stepen rastvaranja leka moze zavistiti u odnosu da to da li se lek nalazi u unurašnjosti hidrofobnog jezgra micela ili u palisadnom sloju. U istom radu je objavljeno da rastvorljivost gliklazida opada sa porastom temperature u slucaju proučavanih nejonskih surfaktanata. Pretpostavlja se da su rastvoreni molekuli tog leka raspoređeni prvenstveno u palisadnom sloju micela i da povećanje temperature uzrokuje dehidraciju polioksietilenskih grupa, čineći ih bliže jednu drugoj i sledstveno tome smanjuje se prostor u području micela dostupan za lekove. Ipak, rastvorljivost lekova koji su locirani pretežno u unutrašnjosti hidrofobnog jezgra micela, očekuje se da se povećava sa porastom temperature, zbog povećanja veličine micela .

Pokazalo se da nejonski surfaktanti obezbeđuju kombinaciju dobrog kapaciteta rastvorljivosti i visoke molekulske koncentracije, zbog niske CMC, što dovodi do povećane rastvorljivosti supstanci [118,125,141,144].

Treba imati u vidu nisku toksičnost nejonskih surfaktanata koja ih čini posebno pogodnim za primenu u farmaciji, za rastvaranje i za isporuku lekova [141].

### **2.7.2. Lokacija solubilizata**

Položaj solubilizacije unutar micela usko je povezan sa hemijskom prirodom solubilizata, tj. supstance koja se rastvara u miceli (**Slika 2.56**). Uopšteno je prihvaćeno da su nepolarni solubilizatori (alifatični hidrokarboni, na primer) rastopljeni u hidrokarbonskom jezgru jonskih i nejonskih micela. Vodeno-nerastvorljiva jedinjenja koja sadrže polarne grupe orijentisana su ka polarnoj grupi u jezgro/površina međuprostoru micela i hidrofobnoj grupi koja je uronjena unutar hidrokarbonskog jezgra micela. Dodatno, solubilizacija u nejonskim polioksietilenskim surfaktantima može se dogoditi u polioksietilenskoj ljusci (palisadni sloj) koja okružuje jezgro [1,8].



**Slika 2.56.** Šematski prikaz mesta rastvaranja u miceli u zavisnosti od hidrofobnosti solubilizata (supstance koja se rastvara). Potpuno nerastvorni hidrofobni molekuli inkorporirani su u jezgro micela (slučaj 1), molekuli rastvorljivi u vodi mogu biti rastvoreni u polioksietilenskom omotaču nejonske micela (slučaj 4); solubilizati srednje rastvorljivosti (hidrofobnosti) su inkorporirani u jezgro micela svojim hidrofobnim delom (plavo), a svojim hidrofилnim delom su u međuprostoru micela i vode (belo) (slučajevi 2 i 3) [1].

Solubilizati (rastvorene supstance) koje su raspoređene u okviru micelnog jezgra povećavaju veličinu micela na dva načina. Micele postaju veće ne samo zato što je njihovo jezgro uvećano solubilizatom već i zato što se broj molekula surfaktanta po miceli (agregatni broj) povećava u pokušaju da se pokrije naraslo jezgro. Solubilizacija u okviru palisadnog sloja, sa druge strane, nema tendenciju da promeni agregatni broj, povećanje veličine micela je rezultat jedino inkorporisanih solubilizovanih molekula [145].

### 2.7.3. Faktori koji utiču na solubilizaciju

#### *Dužina hidrofobnog lanca surfaktanta*

U slučajevima gde je rastvorena supstanca locirana u okviru jezgra ili duboko unutar strukture micela, kapacitet solubilizacije se povećava sa povećanjem dužine alkilnog lanca, kao što se i može očekivati. **Tabela 2.10** jasno pokazuje povećanje kapaciteta solubilizacije

serije polisorbata za odabrane barbiturate pošto se dužina alkilnog lanca povećava od C<sub>12</sub> (Polisorbat 20) do C<sub>18</sub> (Polisorbat 80) [1].

**Tabela 2.10.** Kapacitet rastvorljivosti polisorbata za barbiturate na 30°C [1].

Lek	Surfaktant	Rastvorljivost (mg leka / g surfaktanta)
Fenobarbital	<b>Polisorbat 20</b>	55
	<b>Polisorbat 40</b>	61
	<b>Polisorbat 60</b>	63
	<b>Polisorbat 80</b>	66
Amobarbital	<b>Polisorbat 20</b>	32
	<b>Polisorbat 40</b>	38
	<b>Polisorbat 80</b>	40
Sekobarbital	<b>Polisorbat 20</b>	111
	<b>Polisorbat 80</b>	144

#### *Dužina hidrofилnog (etilen oksidnog) lanca surfaktanta*

Uticao povećanja dužine etilen oksidnog lanca (polarnog hidrofилnog dela molekula) na kapacitet solubilizacije polioksietilenskog nejonskog surfaktanta ponovo zavisi od lokacije solubilizata unutar micela i složen je zbog odgovarajućih promena u veličini micela. Agregacioni broj smanjuje se sa povećanjem hidrofилne dužine lanca, ali iako se broj steroidnih molekula rastvorenih po miceli takođe smanjuje, ukupna količina solubilizovanih molekula po molu surfaktanta (broj steroidnih molekula po miceli × broj micela po molu) zapravo se povećava zbog povećanja broja micela u rastvoru [1].

## 2.7.4. Primena solubilizacije u farmaciji i medicini

Odabir surfaktanta za medicinsku upotrebu obuhvata razmatranje toksičnosti supstance, koja se može uneti u velikim količinama. Upotreba surfaktanata Polisorbata i Tritona koji se koriste u ovoj doktorskoj disertaciji je široko rasprostranjena u farmaceutskim formulacijama [1].

Niska rastvorljivost steroida u vodi predstavlja problem u formulacijama za oftalmološku primenu. Zahtevi optičke čistoće sprečavaju upotrebu uljanih rastvora ili suspenzija i postoji mnogo primera upotrebe nejonskih surfaktanata kao sredstva za proizvodnju pravih bistrih rastvora koji su stabilni na sterilizaciju. U većini formulacija, solubilizacija se postiže primenom polisorbata ili polioksietilenskih sorbitanskih estera masnih kiselina.

Eterična ulja intenzivno se solubiliziraju sa surfaktantima, a polisorbati 60 i 80 su posebno pogodni za ovu svrhu.

Nejonski polisorbati se takođe koriste u pripremi vodenih injekcija liposolubilnih vitamina A, D, E i K. **Tabela 2.11** prikazuje rastvorljivost ovih vitamina u 10% rastvorima polisorbata, a dva najbolja polisorbata za tu primenu su polisorbat 20 i 80 [1].

**Tabela 2.1.** Rastvorljivost liposolubilnih vitamina u 10% rastvorima polisorbata [1].

Polisorbat	Vitamin D <sub>2</sub> (IU/cm <sup>3</sup> )	Vitamin E (mg/cm <sup>3</sup> )	Vitamin K <sub>3</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )	Vitamin A alkohol (mg/cm <sup>3</sup> )
20	20000	5,7	4,7	80000
40	16000	3,8	4,0	60000
60	15000	3,2	3,7	60000
80	20000	4,5	4,5	80000

Surfaktanti koji se najčešće koriste u supozitorijama kao podloga u farmaceutskim formulacijama su estri masnih kiselina polioksietilena i sorbitana. Wart je objavio rezultate da nekoliko derivata polioksietilen sorbata (Tween-ova) se tope u tečnostima na telesnoj temperaturi i da se mešaju sa telesnim tečnostima [19].



### **3. CILJEVI I HIPOTEZE**

Ciljevi istraživanja su sledeći:

1. Utvrditi uticaj dužine ugljovodoničnog niza polisorbata na termodinamičku stabilnost binarne mešovite micela sa Tritonom X100.
2. Izrada algoritma za proveru primenljivosti teorije regularnih rastvora (RST) kod binarnih mešovitih micela.
3. Izračunavanje dodatne Gibbs-ove energije (slobodne entalpije) binarnih mešovitih micela novom model-nezavisnom metodom, uz primenu Gibbs-Duhemove (Gibbs-Duhem) jednačine.

Cilj rada je ispitivanje i određivanje uticaja dužine hidrofobnog segmenta Tween-ova na koeficijent molekulske interakcije u mešovitim micelama sa Triton-om X100, odnosno određivanja sinergizma ili antagonizma između gradivnih jedinica mešovite micela. Ispituje se i uticaj temperature na koeficijent interakcije mešovitih micela polisorbata i Triton-a X100, koji do sada u literaturi nije poznat.

Znajući temperaturnu zavisnost koeficijenta interakcije može se dobiti saznanje o primenljivosti *Regular solution theory* (RST), teorije koja je najviše zastupljena u ispitivanju nejonskih binarnih mešovitih micela.

Takođe, iz ove zavisnosti se može proceniti i entropijsko ili entalpijsko poreklo dodatne slobodne entalpije realnih mešovitih micela.

Cilj rada je i ispitivanje binarnih smeša surfaktanata Tween 85/Triton X100 i Tween 85/Triton X165 u vodenom rastvoru koje u literaturi još nisu proučavane. Naročita pažnja se posvećuje termodinamičkoj stabilizaciji u binarnim mešovitim micelama Tween 85/Triton X100 i Tween 85/Triton X165, odnosno uticaju razlike u dužini polioksietilenskog niza Triton-a X100 i Triton-a X165 na termodinamičke parametre binarnih mešovitih micela sa Tween-om 85. Pri ispitivanju gore pomenutih binarnih mešovitih micela temperatura ima ključnu ulogu. Naime, poznavajući temperaturnu zavisnost dodatne Gibbs-ove energije formiranja binarne mešovite micela može se odrediti da li važi model regularnih rastvora o nula dodatnoj entropiji formiranja mešovite micela, odnosno može se odrediti vrednost dodatne entropije koja daje uvid u način raspodele gradivnih jedinica u micelarnoj fazi, tj. odstupanje od nasumične raspodele gradivnih jedinica idealne binarne mešovite micela.

Cilj doktorske disertacije je procena valjanosti sledećih hipoteza:

1. Sa porastom dužine ugljovodoničnog niza polisorbata, raste termodinamička stabilnost binarne mešovite micela sa Triton-om X100 u odnosu na idealnu micelu.

2. Poznavajući temperaturnu zavisnost koeficienta interakcije gradivnih jedinica (binarne micelle) i temperaturnu zavisnost sastava binarne micelle moguće je dobiti algoritam za proveru primenjivosti teorije regularnih smeša (RST) kod binarnih mešovityh micela.
3. Primenom Gibbs-Duhem-ove jednačine može se eliminisati koeficijent aktivnosti iz termodinamičkih izraza za binarne mešovite micelle, što rezultuje jednačinu za sastav mešovite micelle koja sadrži isključivo eksperimentalne vrednosti kritične micelarne koncentracije (CMC) i daje model-nezavisnu jednačinu za dodatnu Gibbs-ovu energiju mešovite micelle.

## **4. EKSPERIMENTALNI DEO**

## 4.1. Materijal

Za potrebe doktorske disertacije, korišćene su sledeće supstance:

- *Polisorbati (Tween-ovi)*: Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 i Tween 85 (>99%) koji su nabavljeni od proizvođača J.T. Baker, Holandija.
- *Octoxynol-i (Triton-i)*: Triton X100 i Triton X165 (>99%) koji su nabavljeni od proizvođača Alfa Aesar, SAD.

Sve korišćene hemikalije su analitičkog stepena čistoće (>99%). Upotrebljivane se u originalnom, izvornom obliku od proizvođača.

Rastvori surfaktanata su pripremani rastvaranjem tačno odmerenih količina surfaktanata u potrebnim zapreminama dejonizovane vode zasićene pirenom (konduktivnost  $<1 \mu\text{S cm}^{-1}$ , na  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

Piren čistoće >99% (Sigma Aldrich, SAD) korišćen je u disertaciji prilikom spektrofotometrijskog ispitivanja. Koncentracija pirena u dejonizovanoj vodi je iznosila  $0,6 \mu\text{M}$ .

## 4.2. Metode

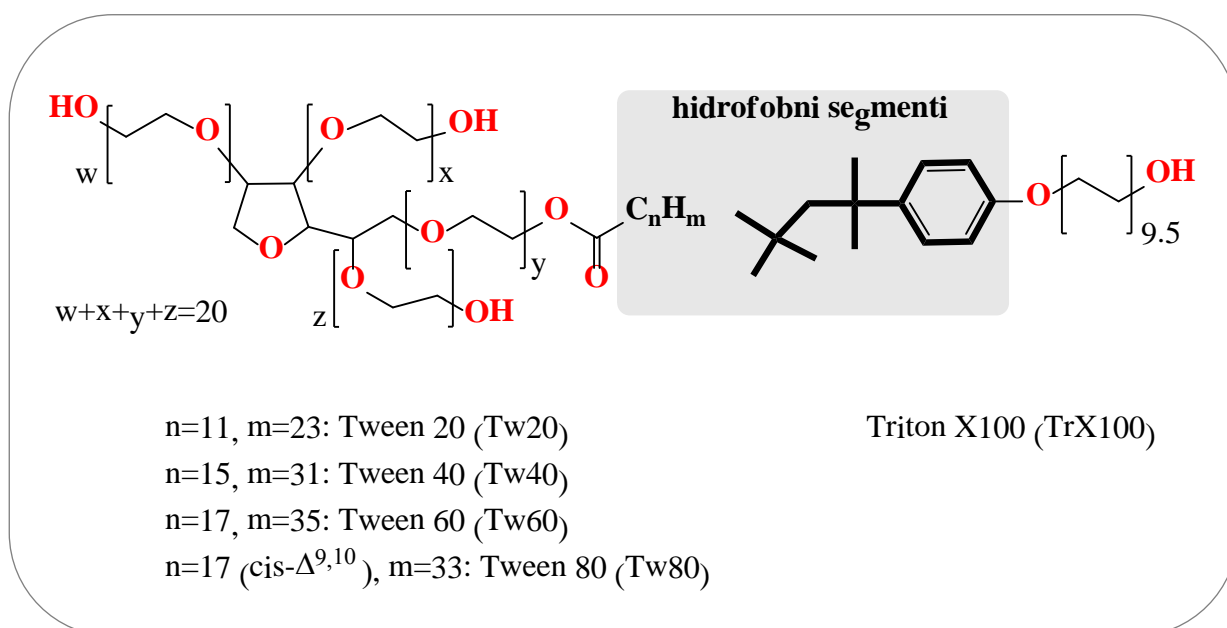
### *Spektrofotometrijska merenja*

Piren je ekscitiran na talasnoj dužini od 334 nm (Agilent Cary Eclipse fluorescentni spektrofotometer). Promena u intenzitetu između prve ( $I_1$ , 373 nm) i treće ( $I_3$ , 384 nm) vibracione veze u emisionom spektru pirena je praćena u funkciji ukupne koncentracije surfaktanata ( $c_T$ ) na sledećim temperaturama: 273,15 K; 283,15K; 298,15 K; 303,15K; 308,15K; 313,15 K; 318,15K; 323,15K i 328,15 K. Kritične micelarne koncentracije čistih surfaktanata kao i CMC vrednosti binarnih smeše surfaktanata su određene kao preseči dve prave različitih tangenti u ravni  $(I_1/I_3) - c_T$ . Greška u određivanju CMC nije prelazila 3% (sva merenja su ponovljena sedam puta) (**Prilog 1**).

## **4. REZULTATI I DISKUSIJA**

## 5.1. Uticaj dužine hidrofobnog segmenta surfaktanata na termodinamičke parametre binarnih mešovitih micela homolognih polisorbata i Tritona X100

U ovom poglavlju proučava se uticaj dužine hidrofobnog segmenta Tween-ova na koeficijent molekulske interakcije u mešovitim micelama sa Triton-om X100 (**Slika 5.1**). Ispituje se i uticaj temperature na koeficijent interakcije mešovitih micela polisorbata i Tritona X100. Naime, znajući temperaturnu zavisnost koeficijenta interakcije može se dobiti saznanje o primenjivosti RST, teorije koja je najviše zastupljena u ispitivanju nejonskih binarnih mešovitih micela. Takođe iz ove zavisnosti se može proceniti i entropijsko ili entalpijsko poreklo dodatne slobodne entalpije realnih mešovitih micela.



**Slika 5.1.** Ispitivani surfaktanti

Kod čistih surfaktanata polisorbata vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija rastu sa povećanjem temperature (**Tabela 5.1**). Takođe, kod svake ispitivane binare smeše surfaktanata polisorbit/Triton X100 kritična micelarna koncentracija raste sa povećanjem temperature. Naime, sa povećanjem temperature povećava se unutrašnje kretanje gradivnih

jedinica agregata. Mešovita micela postaje manje rigidna. Povećava se mogućnost hidratacije hidrofobnog jezgra mešovite micelle, što se manifestuje povećanjem slobodne entalpije formiranja micelle, odnosno povećanjem vrednosti kritične micelarne koncentracije. U svakom ispitivanom binarnom sistemu surfaktanata ako postoji:  $\beta_{ij} < 3$ , onda važi da je molski udeo hidrofobnije komponente (polisorbata) u binarnoj mešovitoj miceli veći od molskog udela hidrofobnije komponente u ukupnoj količini binarne smeše surfaktanata:  $x_i^{mM} > \alpha$  (Tabela 5.1.)

**Tabela 5.1.** Termodinamički parametri binarnih mešovutih micela polisorbata i Tritona X100

$\alpha$	$\frac{cmc_{ij}}{\text{mM}}$	$\frac{cmc'_{ij}}{\text{mM}}$	$x_i^{mM}$	$\frac{A_{ij}}{\text{Jmol}^{-1}}$	$\beta_{ij}$	$f_i^{mM}$	$f_j^{mM}$	$\frac{G_{ij}^E}{\text{Jmol}^{-1}}$
<b>Tw20</b>								
<b>273,15 K</b>								
1,0	0,020							
0,1	0,116	0,138	0,64	-1826	-0,77	0,90	0,72	-420
0,3	0,058	0,060	0,87	-680	-0,28	0,99	0,80	-74
0,5	0,037	0,038	0,92	-953	-0,40	0,99	0,70	-64
<b>298,15 K</b>								
1,0	0,031							
0,1	0,129	0,180	0,54	-3376	-1,36	0,75	0,66	-835
0,3	0,070	0,087	0,74	-3240	-1,30	0,91	0,48	-623
0,5	0,051	0,057	0,84	-2935	-1,18	0,97	0,43	-382
<b>313,15 K</b>								
1,0	0,059							
0,1	0,249	0,246	0,41	109	0,04	1,01	1,00	26,57
0,3	0,145	0,144	0,73	65	0,02	1,00	1,01	12,65
0,5	0,103	0,102	0,87	161	0,06	1,00	1,04	18,02
<b>328,15 K</b>								
1,0	0,091							
0,1	0,428	0,255	0,05	6599	2,42	8,71	1,00	337
0,3	0,280	0,145	0,35	6267	2,30	2,60	1,33	1433
0,5	0,194	0,103	0,49	8215	3,01	2,15	2,10	2053
<b>Tw40</b>								
<b>273,15 K</b>								
1,0	0,013							
0,1	0,071	0,101	0,66	-4018	-1,70	0,82	0,47	-899
0,3	0,027	0,040	0,75	-6982	-2,97	0,83	0,19	-1309
0,5	0,022	0,025	0,87	-4800	-2,04	0,97	0,22	-528



<b>298,15 K</b>								
1,0	0,024							
0,1	0,081	0,154	0,56	-6589	-2,65	0,60	0,43	-1621
0,3	0,040	0,070	0,68	-7778	-3,13	0,73	0,23	-1681
0,5	0,032	0,045	0,77	-7119	-2,87	0,86	0,18	-1249
<b>313,15 K</b>								
1,0	0,042							
0,1	0,158	0,211	0,50	-2996	-1,15	0,75	0,74	-749
0,3	0,092	0,111	0,71	-2640	-1,01	0,92	0,59	-539
0,5	0,061	0,076	0,78	-4163	-1,60	0,93	0,38	-707
<b>328,15 K</b>								
1,0	0,080							
0,1	0,285	0,288	0,36	-106	-0,04	0,98	0,99	-24,5
0,3	0,169	0,182	0,66	-957	-0,35	0,96	0,85	-214
0,5	0,133	0,134	0,83	-87,3	-0,03	0,99	0,97	-12,2
<b>Tw60</b>								
<b>273,15 K</b>								
1,0	0,011							
0,1	0,046	0,088	0,64	-7380	-3,14	0,66	0,28	-1710
0,3	0,021	0,034	0,74	-8583	-3,65	0,78	0,14	-1663
0,5	0,016	0,021	0,82	-7834	-3,33	0,89	0,11	-1181
<b>298,15 K</b>								
1,0	0,022							
0,1	0,071	0,146	0,56	-7451	-3,00	0,57	0,38	-1829
0,3	0,030	0,065	0,66	-10337	-4,17	0,62	0,16	-2316
0,5	0,021	0,042	0,71	-11705	-4,72	0,67	0,09	-2410
<b>313,15 K</b>								
1,0	0,035							
0,1	0,130	0,192	0,53	-4072	-1,56	0,71	0,65	-1015
0,3	0,074	0,096	0,71	-3767	-1,45	0,89	0,49	-769
0,5	0,045	0,064	0,75	-6639	-2,55	0,86	0,24	-1238
<b>328,15 K</b>								
1,0	0,061							
0,1	0,229	0,259	0,44	-1356	-0,50	0,86	0,91	-333
0,3	0,127	0,150	0,68	-2212	-0,81	0,92	0,69	-482
0,5	0,093	0,106	0,79	-2512	-0,92	0,96	0,56	-412
<b>Tw80</b>								
<b>273,15 K</b>								
1,0	0,015							
0,1	0,096	0,112	0,68	-1796	-0,76	0,93	0,67	-384
0,3	0,045	0,046	0,84	-543	-0,23	0,99	0,85	-74,19
0,5	0,028	0,029	0,94	-1638	-0,69	0,99	0,54	-98,16

298,15 K								
1,0	0,024							
0,1	0,109	0,154	0,58	-3601	-1,45	0,77	0,61	-875
0,3	0,056	0,070	0,76	-3626	-1,46	0,92	0,43	-659
0,5	0,040	0,045	0,86	-3393	-1,37	0,97	0,37	-415
313,15 K								
1,0	0,045							
0,1	0,195	0,218	0,49	-1156	-0,44	0,89	0,90	-288
0,3	0,110	0,118	0,75	-999	-0,38	0,98	0,81	-186
0,5	0,076	0,080	0,85	-1374	-0,53	0,99	0,68	-171
328,15 K								
1,0	0,093							
0,1	0,273	0,303	0,25	1208	0,44	1,31	1,02	210
0,3	0,200	0,202	0,57	1844	0,67	1,13	1,24	452
0,5	0,161	0,151	0,86	1331	0,49	1,01	1,43	162

Triton X100 vrednosti cmc: 0,3996 mM (283,15 K); 0,3869 mM (298,15 K);

0,3811 mM (313,15 K); 0,4042 mM (328,15 K).

Uticaoj strukture polisorbata, tj. uticaoj duzine hidrofobnog ugljovodoničnog ostatka estarski vezane masne kiseline polisorbata na stabilnost mešovite micelle polisorbit/Triton X100 se najbolje može uočiti posmatranjem vrednosti  $\beta_{ij}$  parametra. Naime, interakcioni parametar određuje dodatnu Gibbs-ovu energiju, koja je mera stabilizacije mešovite micelle. Može se postaviti pitanje šta je uzrok postojanja  $G_{ij}^E$  na molekularnom nivou. Pošto,  $G_{ij}^E$  jeste:

$$G_{ij}^E = H_{ij}^E - TS_{ij}^E \quad (5.1),$$

a primena RST podrazumeva  $S_{ij}^E = 0$  i dobija se [121, 122]:

$$G_{ij}^E = H_{ij}^E = RT \beta_{ij} \left( x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2 \right) \quad (5.2)$$

da je dodatna Gibbs-ova energija entalpijske prirode, što znači da bi u mešovitoj miceli prema RST i molekulske interakcije koje određuju  $\beta_{ij}$  bile energetske – entalpijske prirode [103,121, 122,133].

Međutim, empirijskim putem Porter je za dodatnu Gibbs-ovu energiju dobio izraz [139]:

$$G_{ij}^E = A_{ij} \left( x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2 \right) \quad (5.3),$$

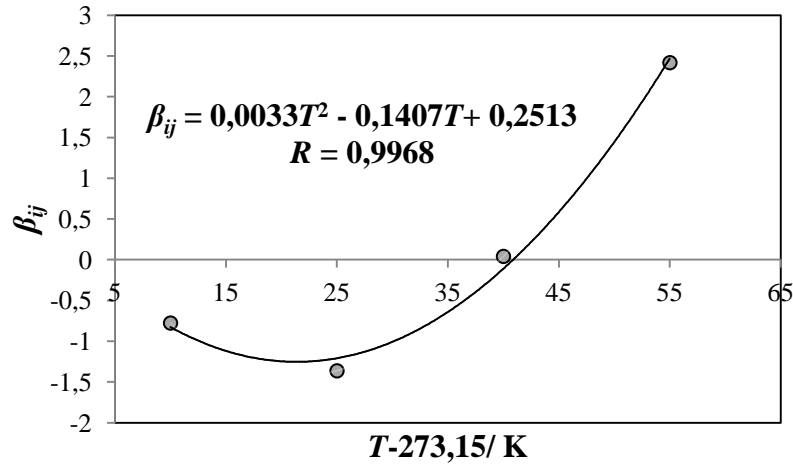
gde  $A_{ij}$  odgovara molekularnom interakcionom parametru kao što je  $\beta_{ij}$  u RST. Za razliku od RST, kod Porter-ovog interakcionog parametra nije uvedena pretpostavka o  $S_{ij}^E = 0$ , već je moguće i stanje sistema sa  $S_{ij}^E \neq 0$ . Prema RST ako se posmatra uticaj temperature na neku izolovanu binarnu mešovitu micelu sastava  $x_i^{mM}$ , onda prema jednačini (5.3) jeste:

$$S_{ij}^E = 0 = - \left( \frac{\partial G_{ij}^E}{\partial T} \right)_{p, x_i^{mM}} = - \underbrace{\left( \frac{\partial A_{ij}}{\partial T} \right)_{p, x_i^{mM}}}_{=0} \left( x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2 \right) \quad (5.4),$$

što znači da je diferencijal interakcionog parametra po temperaturi jednak nuli. Međutim, kao što se vidi iz **Tabele 5.1** kod svakog ispitivanog sistema polisorbat/Triton X100  $\left( \frac{\partial A_{i,j}}{\partial T} \right)_p \neq 0$ . Ovo ukazuje da se RST pretpostavka o  $S_{ij}^E = 0$  za ispitivane binarne sisteme ne može prihvatiti. Pošto eksperimentalno nije moguća izolacija jedne mešovite micela već je u toku eksperimenta micela u stalnom kontaktu sa vodenim rastvorom monomera, promena temperature utiče na ravnotežu monomer-micela, stoga je  $x_i^{mM} \neq const.$  po  $T$  i  $\left( \frac{\partial x_i^{mM}}{\partial T} \right)_p \neq 0$ . Prema tome, izraz (5.4) jeste [144]:

$$\begin{aligned} S_{ij}^E = 0 &= - \left( \frac{\partial G_{ij}^E}{\partial T} \right)_p = - \left( \frac{\partial A_{ij}}{\partial T} \right)_p x_i^{mM} x_j^{mM} - \left( \frac{\partial (x_i^{mM} x_j^{mM})}{\partial T} \right)_p A_{ij}, \\ \left( \frac{\partial A_{ij}}{\partial T} \right)_p x_i^{mM} x_j^{mM} &= \left( \frac{\partial (x_i^{mM} x_j^{mM})}{\partial T} \right)_p A_{ij}, \\ \beta_{ij} + T \left( \frac{\partial \beta_{i,j}}{\partial T} \right)_p &= T \left( \frac{\partial \ln (x_i^{mM} x_j^{mM})}{\partial T} \right)_p \beta_{ij} \end{aligned} \quad (5.5),$$

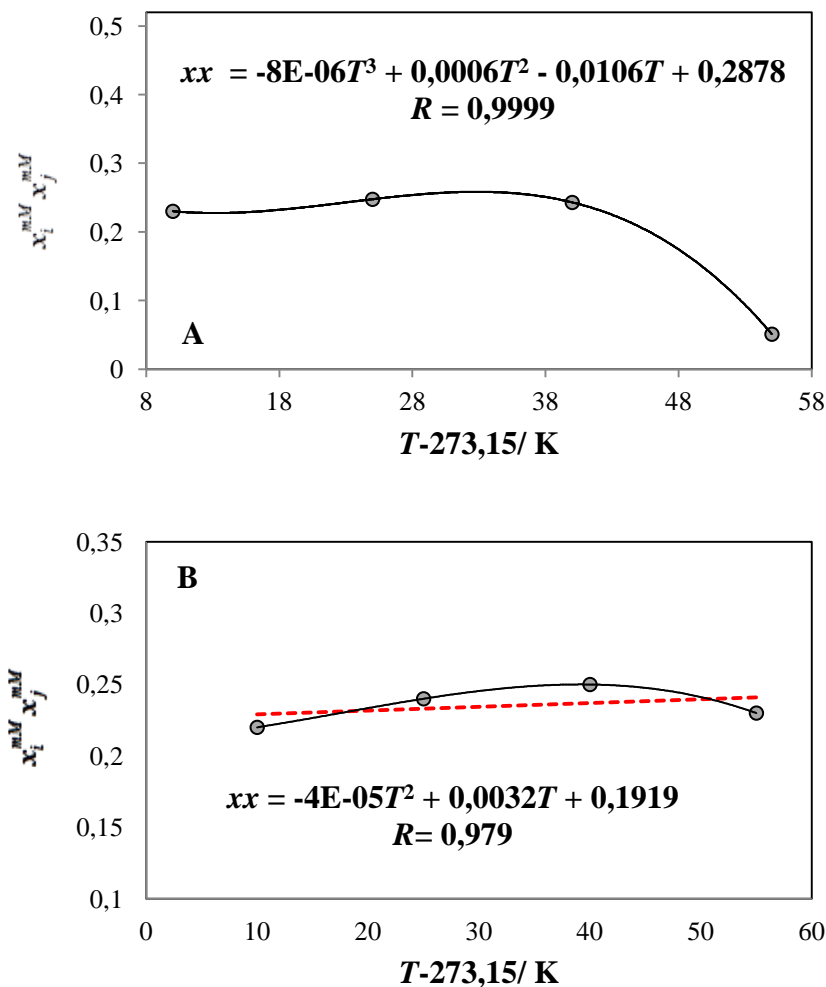
što znači da ako postoji jednakost (5.5) onda važi  $S_{ij}^E = 0$ , u suprotnom je  $G_{ij}^E$  pored  $H_{ij}^E$  određena i dodatnom entropijom.



**Slika 5.2.** Promena koeficijenta interakcije u zavisnosti od temperature: Tw20/TrX100  $\alpha = 0,1$

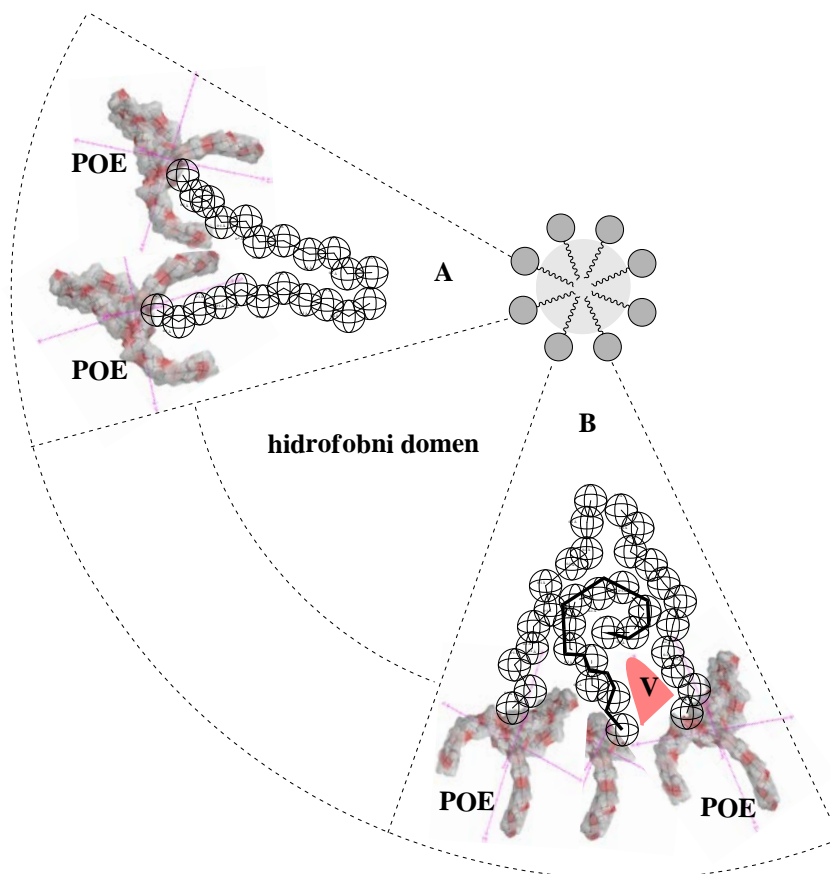
Za svaki ispitivani binarni sistem polisorbata i Triton-a X100 (pri svakoj ispitivanoj  $\alpha$ ) leva i desna strana izraza nisu međusobno jednake (5.5), što znači da postoji i dodatna entropija, tj.  $S_{ij}^E \neq 0$ . Kod ispitivanih sistema polisorbat/Triton X100 pri svakoj  $\alpha$  vrednosti polisorbata funkcija  $\beta_{ij} = f(T)$  ima nesimetričan U oblik (**Tabela 5.1** i **Slika 5.2**), te se fituje sa polinomom drugog ili trećeg stepena. Kod svakog ispitivanog binarnog sistema surfaktanata funkcija  $\beta_{ij} = f(T)$  ima minimum pri 298,15 K. Zavisnost  $x_i^{mM} x_j^{mM}$  od temperature, takođe kod svakog ispitivanog sistema površinski aktivnih supstanci (pri svakoj  $\alpha$ ), može se fitovati polinomom 3. stepena, pri čemu funkcije između 298,15 K i 313,15 K imaju plato (**Slika 5.3**). Ukoliko se funkcija  $x_i^{mM} x_j^{mM} = f(T)$  aproksimira sa linearnom zavisnošću u izrazu (5.5) jednakost i dalje nije zadovoljena, tj. važi:  $S_{ij}^E \neq 0$ . Stoga, uz linearnu aproksimaciju  $x_i^{mM} x_j^{mM} = f(T)$  jednačina (5.4) jeste [144]:

$$S_{ij}^E = -\left(\frac{\partial G_{ij}^E}{\partial T}\right)_p = -\left(\frac{\partial A_{ij}}{\partial T}\right)_p x_i^{mM} x_j^{mM} - \underbrace{\left(\frac{\partial (x_i^{mM} x_j^{mM})}{\partial T}\right)_p}_{const.} A_{ij} \quad (5.6).$$



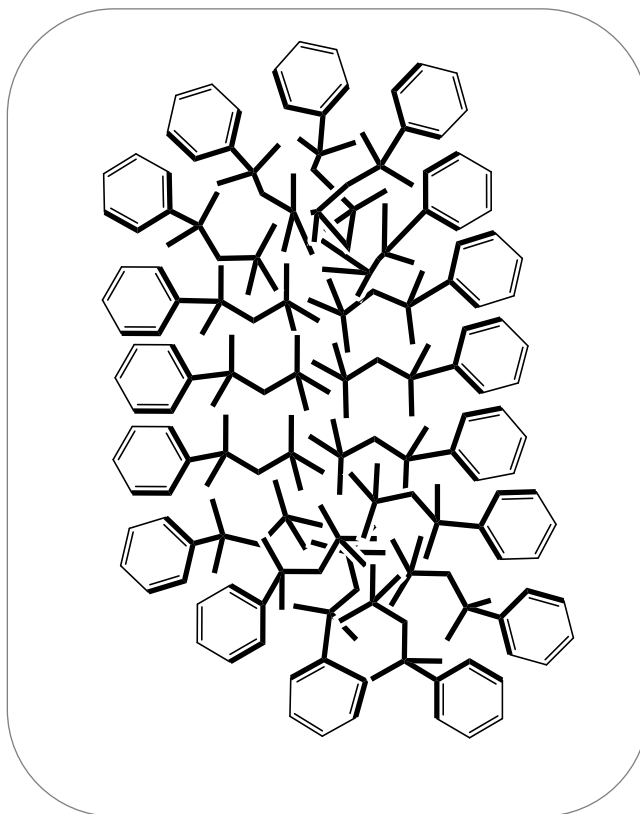
**Slika 5.3.** Promena proizvoda molskih udela polisorbata i Tritona X100 u mešovitoj binarnoj miceli sa temperaturom: Tw20-TrX100  $\alpha = 0,1$  (A) i Tw40-TrX100  $\alpha = 0,1$  (B)

Prema tome, veličina dodatne entropije se može proceniti na osnovu  $-(\partial A_{ij}/\partial T)_p$  ili  $-(\partial \beta_{ij}/\partial T)_p$  (pošto  $-(\partial A_{ij}/\partial T)_p$  je proporcionalan sa  $-(\partial \beta_{ij}/\partial T)_p$ ). Opadanje funkcije  $\beta_{ij} = f(T)$  do 298,15 K, tj.  $(\partial \beta_{ij}/\partial T)_p < 0$ , znači pozitivnu promenu odnosno porast dodatne entropije. Iznad 298,15 K funkcija raste  $(\partial \beta_{i,j}/\partial T)_p > 0$ , što indicira na opadanje dodatne entropije (Slika 5.2). Prema tome, do 298,15 K dodatna Gibbs-ova energija je određena entropijskim doprinosom a iznad 298,15 K entalpijskim doprinosom.



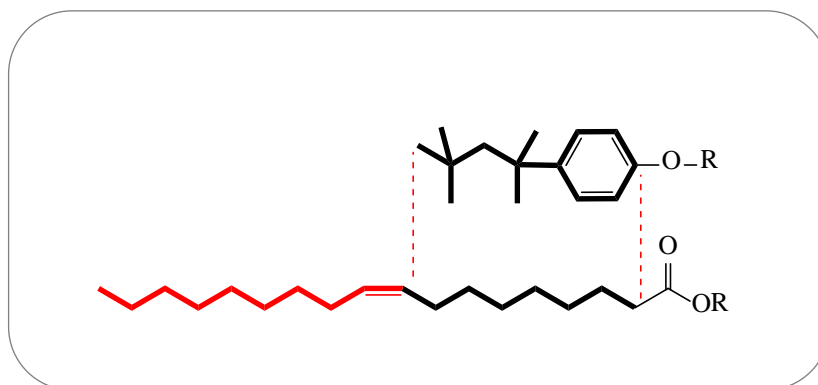
**Slika 5.4.** Konformacione promene u monokomponentnoj miceli ploisorbata: stanje micela ispod 298,15 K (A) i stanje micela iznad 298,15 K (B) – raste konformaciona entropija hidrofobne unutrašnjosti micela; V = molekuli vode u hidrofobnom domenu micela

Na **Slici 5.4** predstavljene su jednokomponentne (tj. čiste) micela. Ukoliko polisorbati formiraju sferne ili elipsoidne micela, onda njihov hidrofobni segment (ugljovodonični rep estarski vezane masne kiseline) ima radijalnu raspodelu [144]. Kako ugljovodonični nizovi imaju određenu debljinu, pri njihovoj radijalnoj distribuciji između hidrofobnih segmenata se pojavljuje prazan prostor koji može biti popunjen molekulima vode, ili u slučaju polisorbata sa njihovim polietilenskim lancima iz polarnih glava (**Slika 5.4 A**). Može se pretpostaviti da su i micela Triton-a X100 slične strukture. Kod obe vrste čistih micela ispod 298,15 K hidrofobni segmenti su verovatno izdužene konformacije. Triton X100 u hidrofobnom segmentu ima i fenilnu grupu, što znatno smanjuje konformacionu fleksibilnost) (**Slika 5.5**).



**Slika 5.5.** Relativno kruto konformaciono hidrofobno jezgro monokomponentne micelle Triton-a X100

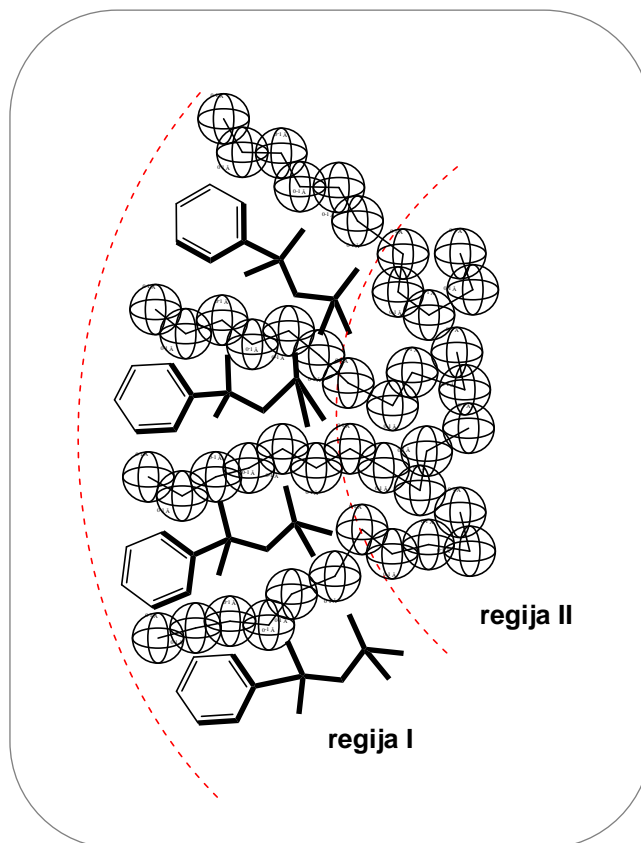
Pretpostavlja se da mešovite micelle nastaju tako što prvo polisorbat kao hidrofobnija komponenta (na osnovu vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija) formira micelu sa radijalnom distribucijom njegovih hidrofobnih segmenata i u tako formiran prazan prostor micelle inkorporiraju se hidrofobni delovi molekula Triton-a X100 [144,146].



**Slika 5.6.** Razlika u dužini hidrofobnog segmenta Tritona X100 i Tween-a 80

Kako je kod Triton-a X100 hidrofobni segment kraći u odnosu na hidrofobni segment polisorbata (**Slika 5.6**), ovo u binarnoj mešovitoj miceli rezultuje formiranje dve regije (**Slika 5.7**) [144,147]. U regiji mešovite micelle koja je određena dužinom 1,1,3,3-tetrametilbutilfenilnog hidrofobnog segmenta Tritona X100 deo ugljovodoničnog niza polisorbata je u razvučenoj konformaciji (**Slika 5.7 regija I**), dok u prostornom delu mešovite micelle do kojeg 1,1,3,3-tetrametilbutilfenilni deo Tritona X100 ne doseže, zbog ispunjenosti prostora ugljovodonični segment polisorbata pored izdužene konformacije mora poprimiti i sklupčanu (globularnu) konformaciju (**Slika 5.7 regija II**) [148,149]. Prema tome, u regionu **II** mešovite micelle postoji veća konformaciona sloboda ugljovodoničnog niza polisorbata nego u jednokomponentnoj miceli Tween-ova. Ako hidrofobni ugljovodonični nizovi imaju izduženu konformaciju onda je konformaciona entropija određena mikrokanoničnom raspodelom. U slučaju da pored izdužene konformacije postoji i globularna konformacija, onda je konformaciona entropija određena kanoničnom raspodelom. Ovo rezultuje pozitivnu promenu konformacione entropije pri formiranju binarne mešovite micelle, koja predstavlja dodatnu entropiju pri 298,15 K (determiniše  $G_{ij}^E < 0$ , odnosno  $\beta_{ij} < 0$ ). U idealnom stanju, pozitivna entropija mešanja determiniše Gibbs-ovu energiju mešanja. Kao što se vidi iz **Tabele 5.1** koeficijent interakcije ( $\beta_{ij}$ ) na temperaturi od 298,15 K pri svakoj  $\alpha$  vrednosti raste polazeći od Tween-a 20 (hidrofobni niz laurinske kiseline C<sub>12</sub>) preko Tween-a 40 (hidrofobni niz palmitinske kiseline C<sub>16</sub>) do Tween-a 60 (hidrofobni niz stearinske kiseline C<sub>18</sub>). Ovim redosledom raste dužina hidrofobnih segmenata polisorbata, što rezultuje većim udelom regiona **II** u ukupnoj zapremini mešovite micelle i većom promenom dodatne entropije (konformacijske entropije). Na temperaturi od 298,15 K vrednosti  $\beta_{ij}$  za Tween 80 su kao kod Tween-a 20. Ovo je najverovatnije rezultat *cis* konfiguracije C<sub>9</sub> dvostruke veze oleinske kiseline (hidrofobni segment Tween-a 80) koja rezultuje smanjenje konformacionog stepena slobode u regionu **II** mešovite micelle.





**Slika 5.7.** Hidrofobni domen mešovite micelle polisorbata i Tritona X100: izdužene konformacije ugljovodoničnih segmenata polisorbata (**regija I**) i globularne konformacije ugljovodoničnih segmenata polisorbata (**regija II**)

Na temperaturama iznad 298,15 K gde je  $(\partial\beta_{ij}/\partial T)_p > 0$  a  $G_{ij}^E < 0$  (**Tabela 5.1**) mora da postoji dodatna entalpija. Naime, pri većim temperaturama polietilenski nizovi (POE) hidrofilnih segmenata polisorbata mogu biti orijentisani prema unutrašnjosti rastvora. Stoga deo prostora između radialno raspoređenih ugljovodoničnih nizova izduženih konformacija polisorbata mora biti ispunjen ugljovodoničnim nizovima sklupčane konformacije da bi se time smanjila hidratacija hidrofobnog domena monokomponentne micelle polisorbata (**Slika 5.4 B**) [144,146,150]. Pri nastajanju mešovite micelle polisorbat/Triton X100 (**Slika 5.7**) promena konformacijske entropije (kao dodatne entropije) je zanemarljiva jer u polaznoj jednokomponentnoj miceli takođe postoji velika konformaciona sloboda (pri popunjavanju slobodnih prostora između radialno raspoređenih hidrofobnih segmenata). Međutim, prema Schulz i saradnicima, u binarnim mešovitim micelama sa gradivnim jedinicama različitih dužina ugljovodoničnih segmenata, usled efikasnijeg pakovanja u hidrofobnom domenu,

zmanjuje se hidracija hidrofobne površine mešovite micela u odnosu na čiste micelle sačinjene od istih gradivnih jedinica [147]. Prema tome,  $G_{ij}^E < 0$  odnosno  $H_{ij}^E < 0$  kod binarnih mešoviti micela jeste posledica smanjenja površinske energije molekula voda u odnosu na jednokomponentne micelle [103]. Kod binarne mešovite micelle Tween 20/Triton X100 na temperaturama od 313,15 i 328,15 K interakcioni parametar ima pozitivnu vrednost, što znači da je realna mešovita micela destabilizovana u odnosu na idealnu binarnu mešovitu micelu. Naime, od svih ispitivanih polisorbata Tween 20 ima najkraći ugljovodonični niz, pa je u ovoj mešovitoj miceli regija **II** najmanja (**Slika 5.7**). Kako pri temperaturama 313,15 i 328,15 K jednokomponentna micela Tween-a 20 u svom hidrofobnom domenu verovatno ima i sklopčanu konformaciju ugljovodoničnog niza, promena konformacione entropije pri nastajanju mešovite micelle je negativna i nije kompenzovana negativnom dodatnom entalpijom. Pošto Tween 20 ima najkraći hidrofobni segment u odnosu na ostale polisorbate, smanjenje površinske energije vode kod ove mešovite micelle je najmanje [147].

## 5.2. Termodinamičko ispitivanje binarnih smeša surfaktanata Tween 85/Triton X100 i Tween 85/Triton X165 u vodenom rastvoru – formiranje binarnih mešovutih micela

Standardna Gibbs-ova energija formiranja (realne) binarne mešovite micela (u vodenom rastvoru) ( $\Delta G_{ij}^{\ominus}$ ) surfaktanata **i** i **j** se može predstaviti jednačinom:

$$\Delta G_{ij}^{\ominus} = x_i \Delta G_i^{\ominus} + x_j \Delta G_j^{\ominus} + RT(x_i \ln x_i + x_j \ln x_j) + RT(x_i \ln f_i + x_j \ln f_j) = \Delta_{id} G_{ij}^{\ominus} + G^E \quad (5.7),$$

gde  $x_i$  predstavlja molski udeo surfaktanta **i** u mešovitoj miceli,  $\Delta G_i^{\ominus}$  odgovara standardnoj Gibbs-ovoj energiji formiranja monokomponentne micela surfaktanta **i**. U izrazu (5.7)  $RT(x_i \ln x_i + x_j \ln x_j)$  jeste idealna Gibbs-ova energija mešanja pseudofaza monokomponentnih micela surfaktanta **i** i **j** pri čemu se dobija pseudofaza binarne mešovite micela (bez međumolekulskih interakcija između različitih gradivnih jedinica binarne mešovite micela). Poslednji deo u izrazu (5.7) odgovara dodatnoj Gibbs-ovoj energiji formiranja mešovite micela ( $G^E$ ), tj. dodatna Gibbs-ova energija jeste razlika između standardne Gibbs-ove energije formiranja realne mešovite micela i standardne Gibbs-ove energije formiranja idealne mešovite micela.  $G^E$  može da potiče od privlačnih ili odbojnih interakcija između različitih gradivnih jedinica, odnosno od razlike u Gibbs-ovoj energiji konformacije surfaktanta u binarnoj mešovitoj miceli i monokomponentnoj miceli, različitom stepenu hidratacije monokomponente odnosno binarne mešovite micela itd. [103,144,147].

Prema Porter-u,  $G^E$  se može predstaviti empirijskom jednačinom [133,139]:

$$G^E = H^E - TS^E = A_{ij} x_i x_j \quad (5.8a),$$

gde  $A_{ij}$  jeste koeficijent proporcionalnosti i obično njena negativna vrednost odgovara sinergističkim interakcijama između različitih gradivnih jedinica binarne mešovite micela, dok pozitivna vrednost koeficijenta  $A_{ij}$  odgovara repulzivnim (antagonističkim) interakcijama između različitih gradivnih jedinica mešovite micela. U teoriji regularnih rastvora (RST) jednačina (5.8a) ima sledeći oblik:

$$G^E = H^E = RT \beta_{ij} x_i x_j \quad (5.8b),$$

gde  $\beta_{ij}$  jeste koeficijent interakcije između različitih gradivnih jedinica binarne mešovite micela ( $RT\beta_{ij} = A_{ij}$ ). Prema RST dodatna Gibbs-ova energija isključivo je determinisan dodatnom entalpijom ( $H^E$ ), što znači da su surfaktanti po ovoj teoriji nasumično raspoređeni (pomešani) u mešovitoj miceli, odnosno da nema konformacijskih promena u molekulima surfaktanata u odnosu na stanje u monokomponentnim micelama, tj. dodatna entropija ( $S^E$ ) jeste nula [103,120-122].

**Tabela 5.2.** Termodinamički parametri binarne mešovite micela: Tween 85/Triton X100.

$\alpha_i$	(T- 85)	$cmc$	$cmc^{id}$	$x_i$	$\beta_{ij}$	$f_i$	$f_j$	$G^E$
		mmol dm <sup>-3</sup>						Jmol <sup>-1</sup>
					273.15 K			
1		0.011						
0.2		0.018	0.050	0.648	-5.513	0.505	0.099	-2854.89
0.3		0.014	0.035	0.680	-5.636	0.561	0.074	-2784.79
0.4		0.013	0.027	0.718	-5.256	0.658	0.067	-2416.74
0.5		0.011	0.021	0.736	-5.547	0.679	0.050	2448.25
0.6		0.010	0.018	0.758	-5.619	0.720	0.049	-2225.32
0.7		0.010	0.016	0.795	-5.296	0.800	0.035	-1960.27
					283.15 K			
1		0.012						
0.2		0.026	0.053	0.669	-3.964	0.648	0.170	-1287.16
0.3		0.019	0.037	0.701	-4.353	0.678	0.118	-2147.66
0.4		0.015	0.029	0.721	-4.702	0.693	0.087	-2226.56
0.5		0.014	0.023	0.758	-4.472	0.770	0.077	-1931.14
0.6		0.013	0.020	0.789	-4.353	0.824	0.067	-1706.54
0.7		0.012	0.017	0.815	-4.444	0.859	0.052	-1577.35
					298.15 K			
1		0.015						
0.2		0.047	0.064	0.721	-1.801	0.848	0.333	-1055.01
0.3		0.045	0.045	0.901	-0.113	0.999	0.912	-24.977
0.4		0.026	0.035	0.782	-2.532	1.139	5.316	1158.85
0.5		0.021	0.029	0.795	-3.028	0.900	0.202	-1025.71
0.6		0.019	0.025	0.829	-2.972	0.915	0.125	-1065.04
0.7		0.016	0.021	0.830	-3.661	0.918	0.129	-862.78

---

				303.15 K			
1	0.015						
0.2	0.057	0.071	0.734	-1.277	0.913	0.503	-627.79
0.3	0.049	0.051	0.856	0.488	1.010	1.430	151.73
0.4	0.043	0.040	0.650	3.612	1.557	4.600	2071.25
0.5	0.035	0.032	0.677	4.017	1,521	6.304	2213.81
0.6	0.028	0.027	0.988	1.654	1.000	5.026	49.44
0.7	0.028	0.024	0.689	5.323	1.673	12.515	2875.26
				308.15 K			
1	0.022						
0.2	0.074	0.087	0.721	-0.890	0.933	0.630	-457.48
0.3	0.067	0.064	0.910	0.492	1.006	1.503	108.89
0.4	0.050	0.050	0.677	2.825	1.368	3.650	1647.52
0.5	0.039	0.041	0.871	1.051	1.018	2.220	302.42
0.6	0.037	0.035	0.695	4.008	1.452	6.931	2176.71
0.7	0.032	0.031	0.720	4.420	1.012	3.511	310.47
				313.15 K			
1	0.025						
0.2	0.100	0.098	0.797	0.091	1.004	1.060	38.33
0.3	0.075	0.072	0.896	0.412	1.004	1.392	99.98
0.4	0.055	0.057	0.695	2.537	1.266	3.406	1399.86
0.5	0.048	0.047	0.684	3.395	0.990	0.521	-212.33
0.6	0.041	0.040	0.704	3.822	0.992	0.630	-162.82
0.7	0.036	0.035	0.722	4.318	0.995	0.397	-183.78
				318.15 K			
1	0.028						
0.2	0.116	0.108	0.816	0.452	1.015	1.351	179.53
0.3	0.108	0.079	0.509	3.407	2.247	2.417	2251.90
0.4	0.087	0.063	0.544	3.973	2.284	3.241	2607.17
0.5	0.068	0.052	0.591	4.305	2.055	4.500	2752.81
0.6	0.044	0.044	0.720	3.440	1.310	5.949	1834.51
0.7	0.043	0.039	0.690	4.614	1.558	8.996	2610.91
				323.15 K			
1	0.032						
0.2	0.134	0.121	0.821	0.621	1.020	1.520	245.41
0.3	0.111	0.090	0.535	3.077	1.945	2.413	2056.23
0.4	0.095	0.071	0.551	3.809	2.155	3.179	2531.56
0.5	0.061	0.059	0.672	3.248	1.418	4.335	1922.97
0.6	0.050	0.051	0.719	3.361	1.304	5.683	1824.90
0.7	0.044	0.044	0.736	3.850	1.308	8.045	2009.62

---

**Tabela 5.3.** Termodinamički parametri binarne mešovite micela: Tween 85/Triton X165.

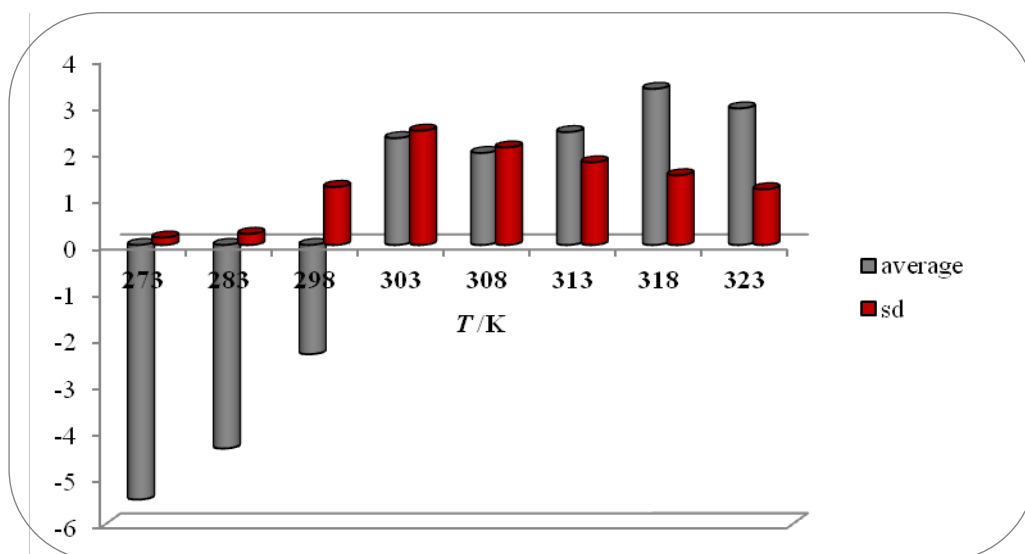
$\alpha_i$ (T-85)	$cmc$	$cmc^{id}$	$x_i$	$\beta_{ij}$	$f_i$	$f_j$	$G^E$
	mmol dm <sup>-3</sup>						Jmol <sup>-1</sup>
273.15 K							
1	0.011						
0.2	0.020	0.051	0.669	-5.560	0.544	0.083	-2795.62
0.3	0.016	0.035	0.705	-5.512	0.619	0.065	-2604.28
0.4	0.014	0.027	0.737	-5.349	0.691	0.055	-2354.47
0.5	0.011	0.022	0.743	-5.997	0.673	0.036	-2600.94
0.6	0.012	0.018	0.800	-5.017	0.818	0.040	-1823.06
0.7	0.020	0.051	0.669	-5.560	0.544	0.083	-2795.62
283.15 K							
1	0.012						
0.2	0.028	0.055	0.694	-4.238	0.672	0.130	-2119.12
0.3	0.020	0.038	0.721	-4.702	0.693	0.087	-2226.56
0.4	0.018	0.029	0.763	-4.338	0.784	0.080	-1847.14
0.5	0.015	0.024	0.781	-4.646	0.362	0.059	-3331.82
0.6	0.015	0.020	0.835	-3.943	0.898	0.064	-1278.19
0.7	0.013	0.017	0.844	-4.398	0.898	0.044	-1363.24
298.15 K							
1	0.015						
0.2	0.063	0.068	0.853	-0.781	0.983	0.567	-242.72
0.3	0.042	0.047	0.861	-1.278	0.976	0.388	-379.67
0.4	0.035	0.036	0.936	-0.696	0.997	0.543	-103.51
0.5	0.024	0.029	0.850	-2.694	0.941	0.143	-852.15
0.6	0.023	0.025	0.928	-1.670	0.991	0.237	-276.68
0.7	0.019	0.021	0.907	-2.621	0.978	0.116	-502.16
303.15K							
1	0.015						
0.2	0.069	0.076	0.829	-0.718	0.979	0.611	-256.37
0.3	0.050	0.053	0.919	-0.713	0.995	0.548	-133.83
0.4	0.039	0.041	0.924	-1.194	0.993	0.361	-211.27
0.5	0.032	0.033	0.943	-0.596	0.998	0.589	-80.66
0.6	0.027	0.028	0.955	-1.066	0.998	0.378	-115.54
0.7	0.023	0.024	0.950	-1.240	0.997	0.327	-148.46
308.15 K							
1	0.022						
0.2	0.079	0.094	0.765	-1.143	0.939	0.511	-526.59
0.3	0.061	0.067	0.848	-0.834	0.981	0.549	-275.55
0.4	0.052	0.052	0.945	0.159	1.000	1.153	21.17
0.5	0.034	0.042	0.829	-2.404	0.932	0.192	-872.32
0.6	0.030	0.036	0.726	1.967	1.159	2.820	1003.13
0.7	0.031	0.031	0.759	4.511	1.300	13.446	2113.96

---

313.15 K							
1	0.025						
0.2	0.140	0.105	0.507	3.261	2.209	2.312	2122.49
0.3	0.069	0.075	0.843	-0.728	0.982	0.596	-250.85
0.4	0.065	0.058	0.644	3.782	1.615	4.800	2257.45
0.5	0.037	0.048	0.628	1.186	1.178	1.596	721.45
0.6	0.034	0.040	0.760	3.616	1.232	8.074	1716.35
0.7	0.033	0.035	0.910	1.885	1.015	4.763	402.04
318.15 K							
1	0.028						
0.2	0.170	0.115	0.461	3.334	2.634	2.031	2192.55
0.3	0.101	0.083	0.571	3.474	1.895	3.104	2250.92
0.4	0.076	0.065	0.616	3.843	1.762	4.298	2404.92
0.5	0.058	0.053	0.667	3.968	1.553	5.843	2331.07
0.6	0.046	0.045	0.718	3.985	1.373	7.802	2134.24
0.7	0.040	0.039	0.738	4.426	1.355	11.141	2263.66
323.15 K							
1	0.032						
0.2	0.213	0.129	0.415	3.406	3.208	1.798	2222.77
0.3	0.105	0.093	0.984	1.488	1.000	4.224	62.95
0.4	0.082	0.073	0.626	3.525	1.637	3.980	2216.94
0.5	0.063	0.060	0.984	1.488	1.000	4.224	62.95
0.6	0.051	0.051	0.727	3.678	1.315	6.986	1961.14
0.7	0.039	0.045	0.775	1.897	1.101	3.125	888.47

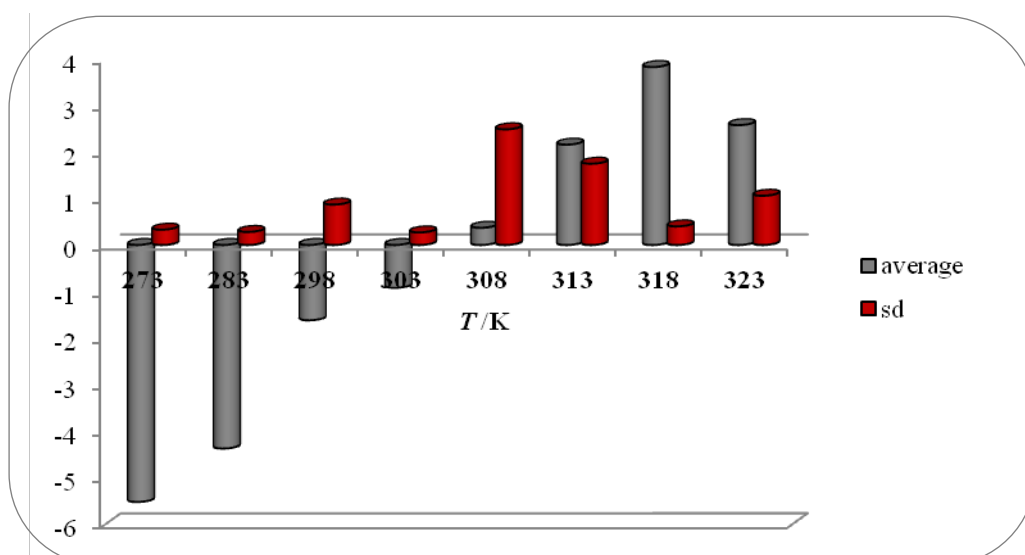
---

Binarne mešovite micelle sistema surfaktanata Tween 85 i Triton X100 u intervalu temperature od 273,15 K i 298,15 K, odnosno binarne mešovite micelle sistema surfaktanata Tween 85 i Triton X165 u intervalu temperature od 273.15 K i 303,15 K (**Tabela 5.2 i Tabela 5.3**) pri svakoj ispitivanoj binarnoj smeši surfaktanata ( $\alpha = 0.2 - 0.7$ ) za koeficijent interakcije imaju negativnu vrednost ( $\beta_{ij} < 0 \wedge G^E < 0$ ), što znači da su njihove (tj. realne) mešovite micelle termodinamički stabilnije od (hipotetičnih) idealnih mešovitih micela Tween 85/Triton X100 i Tween 85/Triton X165, odnosno da eksperimentalne kritične micelarne koncentracije imaju manju vrednost od Clint-ovih idealnih  $cmc^{id}$  vrednosti.



**Slika 5.8.** Srednja vrednost i standardna devijacija (sd) koeficijenta interakcije (unutar intervala molskog udela Tween 85  $\alpha = 0.2-0.7$ ) pri različitim temperaturama za binarnu mešovitu micelu Tween 85/Triton X100.

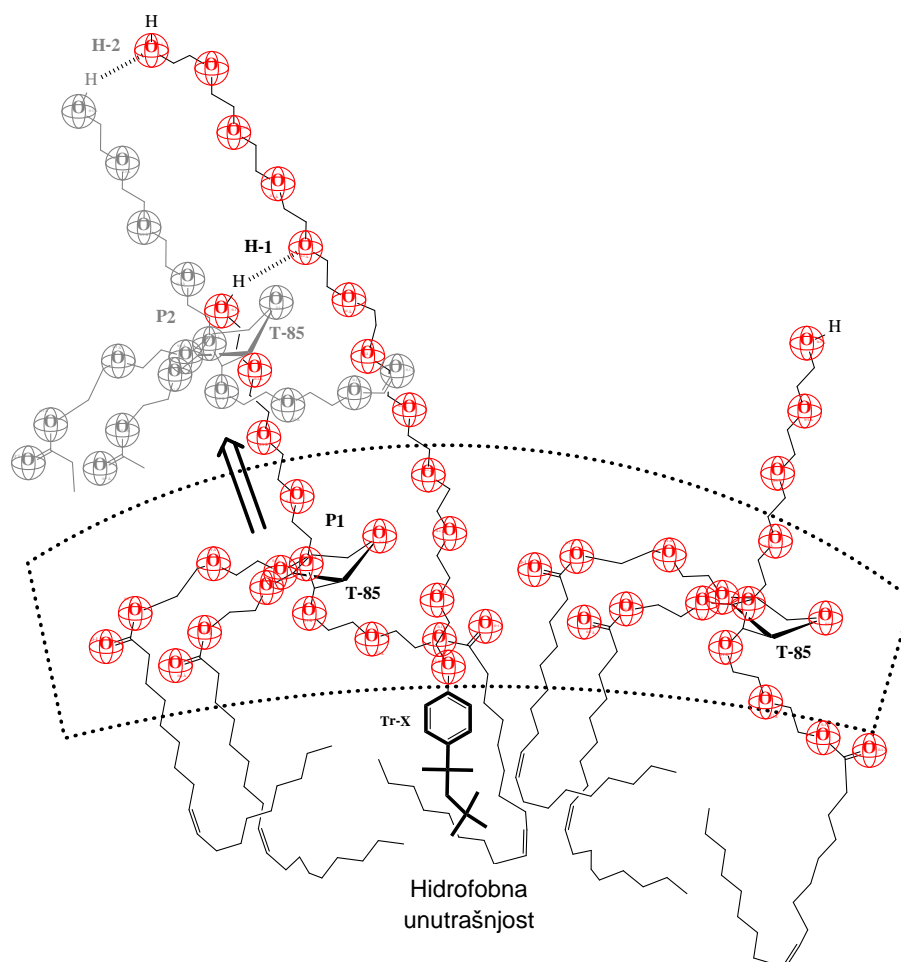
Pri temperaturama 273,15 K i 283,15 K srednje vrednosti koeficijenta interakcije kod binarnih mešovutih micela Tween 85/Triton X100 i Tween 85/Triton X165 se ne razlikuju značajno (tj. pripadaju istoj populaciji) i imaju male vrednosti standardnih devijacija (**Slika 5.8** i **Slika 5.9**).



**Slika 5.9.** Srednja vrednost i standardna devijacija (sd) koeficijenta interakcije (unutar intervala molskog udela Tween 85  $\alpha = 0.2-0.7$ ) pri različitim temperaturama za binarnu mešovitu micelu Tween 85/Triton X165.

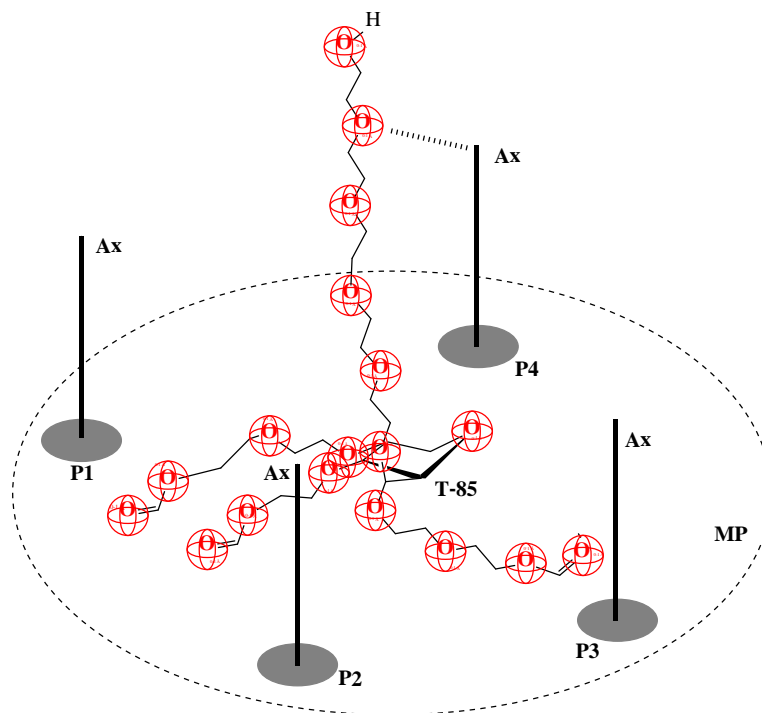


Prema tome, na temperaturama 273,15 K i 283,15 K razlika dužine polioksietilenskog niza Tritona X100 i Tritona X165 ne utiče na stepen termodinamičke stabilizacije binarne mešovite micelle sa Tween-om 85. Na temperaturi od 303,15 K mešovite micelle Tween 85/Triton X165 u celom ispitivanom opsegu  $\alpha = 0.2 - 0.7$  imaju negativnu vrednost koeficijenta interakcije, dok mešovite micelle Tween 85/Triton X100 samo pri vrednosti  $\alpha = 0.2$ . Naime, sa povećanjem temperature u mešovitoj miceli raste pokretljivost gradivnih jedinica, tako da pri radijalnom pomeranju molekula Tween-a 85 njegova terminalna OH grupa polioksietilenskog niza može na više mesta da formira vodoničnu vezu (poreklo sinergističke interakcije) sa Triton-om koji ima duži polioksietilenski niz (Triton X165 ima polioksietilenski niz koji je u proseku duži za 6 oksietilenskih jedinica od polioksietilenskog repa Triton-a X100) (Slika 5.10).



**Slika 5.10.** Prostorni segment binarne mešovite Tween 85 (T-85) i Triton X (Tr-X). Sa porastom temperature raste pokretljivost gradivnih jedinica micelle. T-85 se pomera iz pozicije P1 (uz raskidanje vodonične veze H-1) u poziciju P2 i ukoliko je polioksietilenski niz Tr-X dovoljno dugačak, T-85 ponovo gradi vodoničnu vezu (H-2) sa Tr-X.

Sa povećanjem temperature (od 303.15 K do 313.15 K) intenziviraju se molekulska pomeranja unutar mešoviti micela, odnosno raste broj mogućih konformacija kako hidrofobnog tako i hidrofilnog segmenta surfaktanata, što otežava formiranje vodoničnih veza između različitih gradivnih jedinica mešovite micelle. Ovo je najizraženije pri velikim vrednostima  $\alpha$ , kada je mešovita micela najbogatija Tween-om 85, te usled rotacije ovih molekula u micelarnoj fazi molekuli Triton-a X gube povoljne orijentacije za građenje H veze (Slika 5.11).



**Slika 5.11.** Različiti položaji (P1-P2) ose (Ax) polioksietilenskog niza Triton-a X u okolini Tween-a 85 (T-85), MP = srednja ravan oksapentanskog prstena T-85. Triton X u položaju P4 ima najpovoljniju udaljenost za građenje vodonične veze (položaj naspram C atomu oksapentanskog prstena T-85 bez supstituenta).

Dok pri istom intervalu temperature ali pri manjim vrednostima  $\alpha$  izgleda da postoji dovoljna količina Triton-a X da i pored rotacije molekula Tween-a 85 nagrade vodonične veze i rezultuju sinergističke interakcije. Stoga u intervalu temperature od 303.15 K do 313.15 K i pri niskim vrednostima  $\alpha$  jeste:  $\beta_{ij} < 0$ , dok pri većim vrednostima  $\alpha$  jeste:  $\beta_{ij} > 0$ , što se u ovom intervalu temperature manifestuje sa velikom standardnom devijacijom za srednju

vrednost koeficijenta molekulske interakcije (**Slika 5.8 i Slika 5.9**). Iznad temperature 318,15 K molekulska pomeranja u mešovitoj miceli su još intenzivnija tako da ni pri malim vrednostima  $\alpha$  ne dolazi do formiranja H-veza, tj. u celom opsegu vrednosti  $\alpha$  između različitih gradivnih jedinica binarnih mešovitih micela postoje antagonističke interakcije i ovo se onda manifestuje malim standardnim devijacijama za srednju vrednost koeficijenta interakcije (**Slika 5.8 i Slika 5.9**).

U literaturi je prihvaćeno da ukoliko, pri konstantnoj temperaturi pri različitim sastavima binarnih smeša surfaktanata, binarne mešovite micelle imaju koeficijente interakcije koji se međusobno značajno ne razlikuju (tj. srednja vrednost  $\beta_{ij}$  ima malu standardnu devijaciju, kao kod ispitivanih sistema surfaktanata pri temperaturama 273,15 K i 283,15 K, (**Slika 5.8 i Slika 5.9**) onda važi RST [26, 35]. Međutim, ako se uzme u obzir da koeficijent interakcije jeste [121, 122]:

$$\beta_{ij} = \frac{z}{RT} \Delta E,$$

gde  $z$  jeste srednji koordinacioni broj molekula u mešovitoj miceli, dok  $\Delta E$  odgovara razlici energije međumolekulskih interakcija između različitih gradivnih jedinica mešovite micelle i srednje energije međumolekulskih interakcija između surfaktanata u monokomponentnim micelama. Kod strukturno različitih i nesimetričnih molekula surfaktanata sa promenom sastava binarne smeše surfaktanata odnosno promenom sastava binarne mešovite micelle koordinacioni broj odnosno  $\Delta E$  se mogu menjati, tj.  $(\partial z / \partial \alpha)_T \neq 0 \wedge (\partial \Delta E / \partial \alpha)_T \neq 0$ , što smanjuje nasumičnu raspodelu surfaktanata u micelarnoj pseudofazi i  $S^E \neq 0$ . Na **Slici 5.10** očigledna je razlika u veličini između molekula Tween 85 i Tritona X. Stoga pri bogaćenju mešovite micelle sa molekulima Tween-a 85 raste prosečni koordinacioni broj gradivnih jedinica. Male promene u koeficijentu interakcije sa promenom  $\alpha$  mogu biti posledice međusobnih kompenzacija  $(\partial z / \partial \alpha)_T$  i  $(\partial \Delta E / \partial \alpha)_T$ . Naime, pri povećanju molskog udela Tween-a 85 u mešovitoj miceli raste broj i takvih položaja Triton-a X iz kojih je zbog sternih razloga otežano formiranje vodoničnih veza sa Tween-om 85 (**Slika 5.11**), tj.  $(\partial \Delta E / \partial \alpha)_T$  ima negativnu vrednost, dok  $(\partial z / \partial \alpha)_T$  pozitivnu vrednost. Prema tome, za proveru RST (tj. proveru postojanja dodatne entropije) potreban je drugi pristup. Ovo može da bude zavisnost koeficijenta interakcije i sastava  $(x_i, x_j)$  od temperature (**Tabela 5.2 i Tabela 5.3**). Naime, ukoliko važi RST onda jeste:

$$\frac{\partial G^E}{\partial T} = -S^E = 0 = \frac{RT \partial(\beta_{ij} x_i x_j)}{\partial T},$$

$$T \frac{\partial \beta_{ij}}{\partial T} = - \left( \beta_{ij} + \frac{T}{x_i x_j} \frac{\partial(x_i x_j)}{\partial T} \right) \quad (5.9).$$

U ispitivanim binarnim mešovitim micelama jednakost (5.9) nije ispunjena ni pri jednoj vrednosti  $\alpha$  ni na kojoj temperaturi (npr. jednaokost (5.9) za Tween 85/Triton X100 pri  $\alpha = 0.2$  i pri temperaturi 283.15 K jeste:  $38.57 \neq 2.29$ ). Ovo znači da kod ispitivanih binarnih mešovitih micela postoji dodatna entropija, tj.  $S^E \neq 0$ .

Dodatna entropija formiranja ispitivanih binarnih mešovitih micela se može dobiti polazeći od:

$$\frac{\partial G^E}{\partial T} = -S^E = \frac{RT \partial(\beta_{ij} x_i x_j)}{\partial T} \quad (5.10)$$

i ukoliko postoje parcijalni izvodi:  $\partial \beta_{ij} / \partial T \wedge \partial(x_i x_j) / \partial T$  (**Slika 5.12**), onda dodatna entropija jeste:

$$-\frac{S^E}{R} = x_i x_j \left( \beta_{ij} + T \frac{\partial \beta_{ij}}{\partial T} \right) + \beta_{ij} T \frac{\partial(x_i x_j)}{\partial T} \quad (5.11),$$

odnosno ukoliko važi:  $\partial(x_i x_j) / \partial T = const.$  (**Slika 5.13**)

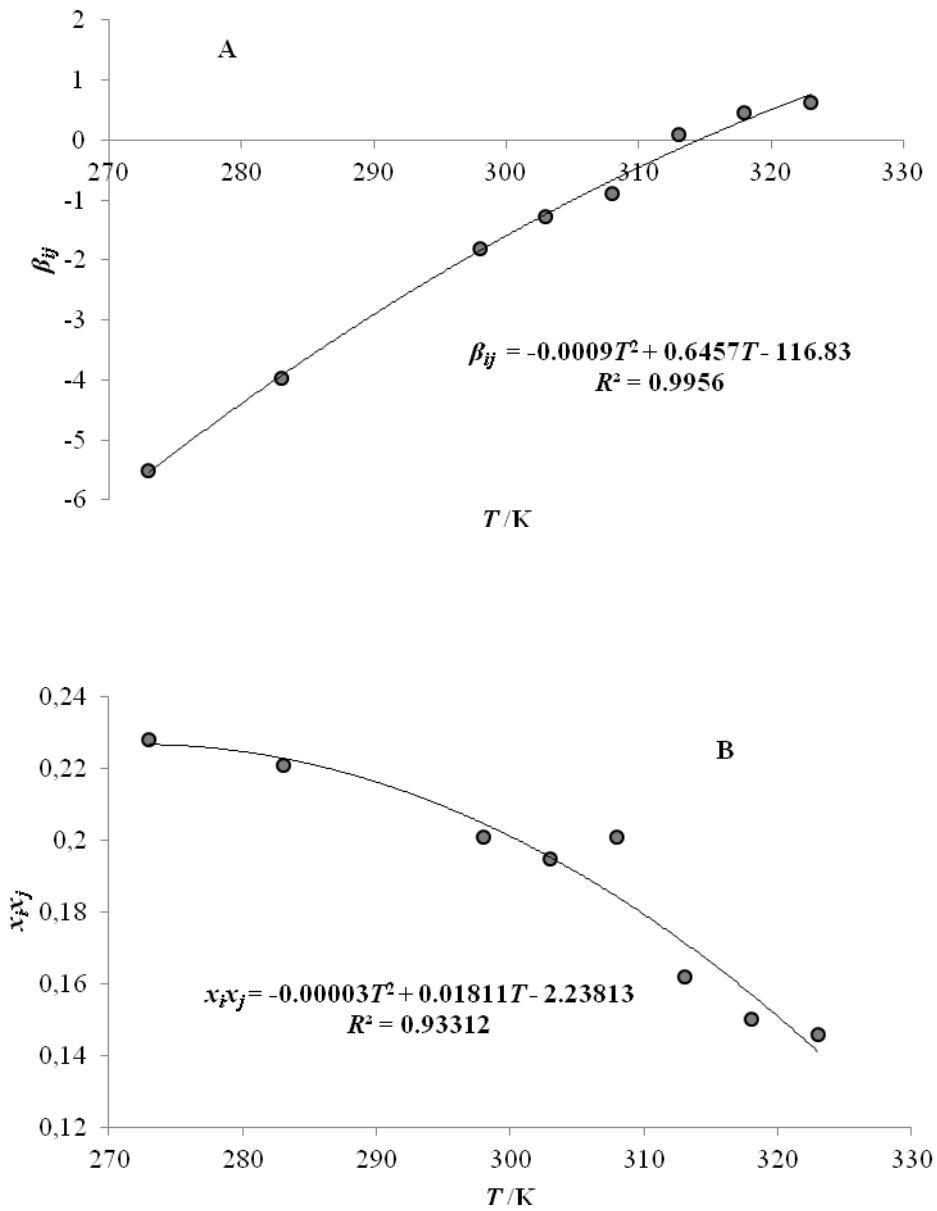
$$-\frac{S^E}{R} = x_i x_j \left( \beta_{ij} + T \frac{\partial \beta_{ij}}{\partial T} \right) \quad (5.12),$$

ili ako jeste:  $\partial \beta_{ij} / \partial T = const.$  (**Slika 5.14**)

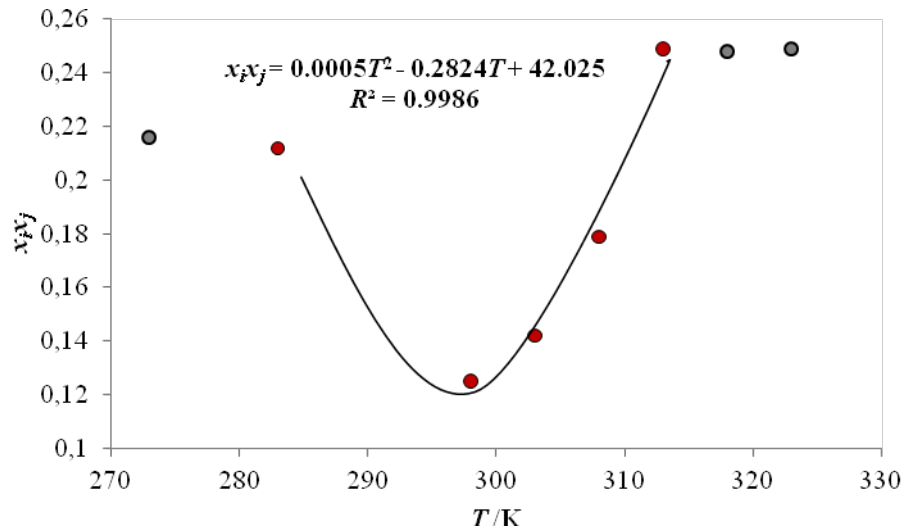
$$-\frac{S^E}{R} = \beta_{ij} \left( x_i x_j + T \frac{\partial x_i x_j}{\partial T} \right) \quad (5.13),$$

ili ukoliko postoji:  $\partial(x_i x_j) / \partial T = const. \wedge \partial \beta_{ij} / \partial T = const.$  (**Slika 5.15**)

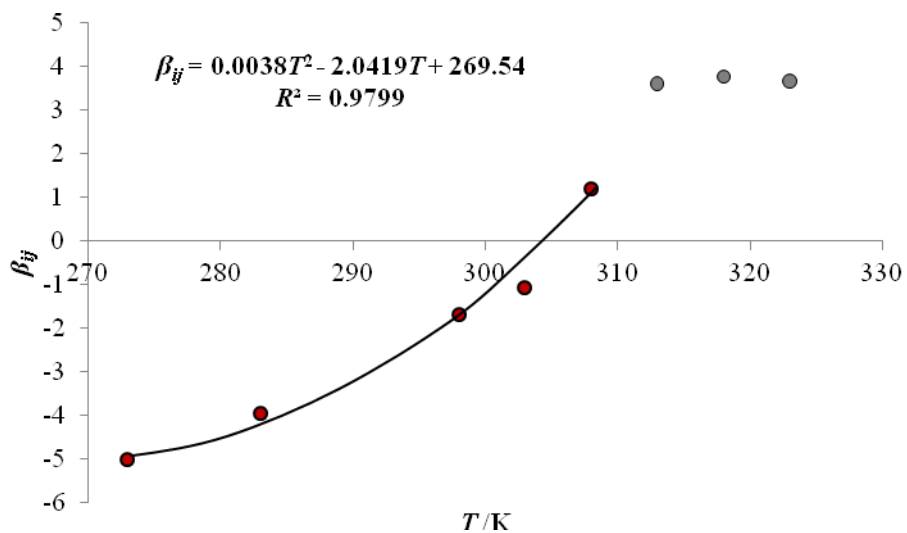
$$-\frac{S^E}{R} = \beta_{ij} x_i x_j \quad (5.14).$$



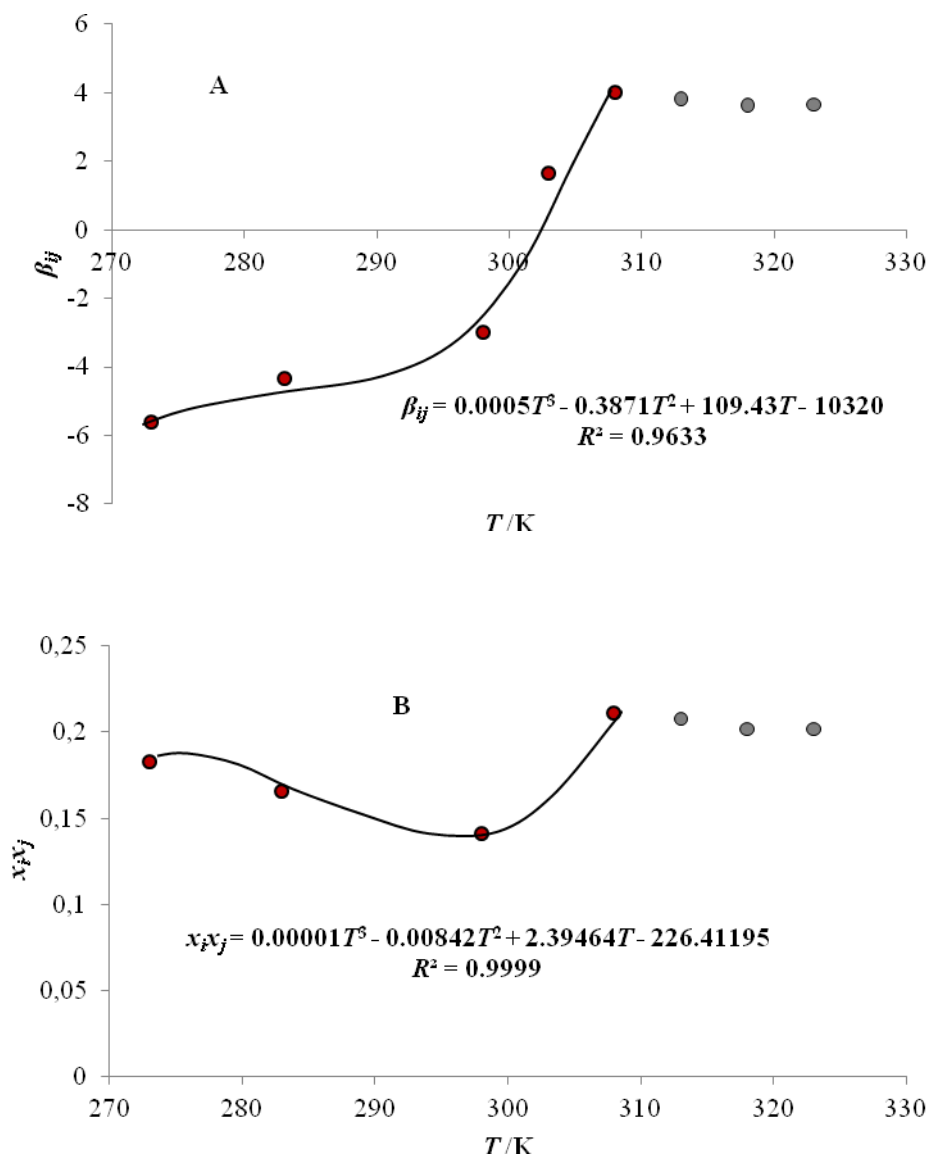
**Slika 5.12.** (A) Zavisnost koeficijenta interakcije od temperature i (B) zavisnost  $x_i x_j$  od temperature (binarna mešovita micela Tween 85/Triton X100,  $\alpha = 0.2$ ).



**Slika 5.13.** Zavisnost  $x_i x_j$  od temperature, u intervalima temperature od 273.15-283.15 K i 313.15-323.15 K  $x_i x_j = \text{const.}$  (binarna mešovita micela Tween 85/Triton X165,  $\alpha = 0.2$ ).



**Slika 5.14.** Zavisnost koeficijenta interakcije od temperature u intervalu temperature 313.15-323.15 K jeste:  $\wedge \partial \beta_{ij} / \partial T = \text{const.}$  (binarna mešovita micela Tween 85/Triton X165,  $\alpha = 0.6$ ).



**Slika 5.15.** (A) Zavisnost koeficijenta interakcije od temperature i (B) zavisnost  $x_i x_j$  od temperature, u intervalu temperature 308.15-323.15 K jeste:  $\partial(x_i x_j)/\partial T = const. \wedge \partial\beta_{ij}/\partial T = const.$  (binarna mešovita micela Tween 85/Triton X100,  $\alpha = 0.6$ ).

Dodatna entropija formiranja mešovite micelle Tween 85/Triton X100 pri  $\alpha = 0.2, 0.4$  i  $0.6$  u celom opsegu ispitivane temperature ima negativnu vrednost (**Tabela 5.4**). U oblastima temperature gde jeste  $\beta_{ij} < 0 \wedge G^E < 0, S^E < 0$  verovatno potiče od uređenja mešovite micelle u smislu da molekuli Triton-a X100 zbog sinergističke interakcije (građenje H-veze sa Tween-om 85) zauzimaju najpovoljniju orijentaciju u odnosu na oksaciklopentanski prsten

Tween-a 85 (**Slika 5.11**). Odnosno imaju ravnomernu raspodelu u micelarnoj fazi pošto njihovo grupisanje bi smanjio mogućnost formiranja vodoničnih veza sa Tween-om 85. Stoga entropija realne binarne mešovite micela Tween 85/Triton X100 jeste manja od entropije iste hipotetične idealne mešovite micela (postoji negativna dodatna entropija) kod koje postoji mogućnost za bilo koju raspodelu Triton-a X100 u micelarnoj fazi, tj. postoji nasumična raspodela (*random distribution*) gradivnih jedinica. Takođe, dodatna entropija formiranja mešovite micela Tween 85/Triton X100 jeste negativna i u oblastima temperature gde postoji  $\beta_{ij} > 0 \wedge G^E > 0$ . Ovo je verovatno posledica da usled povećanja temperature raste broj mogućih konformacija oleinskog ugljovodoničnog niza iza C<sub>9</sub> dvostruke veze (Tween 85). Stoga, u okolini oleinskih nizova potreban je slobodan prostor koji će okupirati njihovi ugljovodonični nizovi (nizovi posle dvostruke veze) pri konformacijskim promenama. Ovo je moguće ukoliko su molekuli Tritona X100 ponovo ravnomerno raspoređeni u micelarnoj pseudofazi.

Kod binarne mešovite micela Tween 85/Triton X165, za razliku od micela Tween 85/Triton X100, pri  $\alpha = 0.2$  i  $0.4$  postoji interval temperature od 298.15 K do 308.15 K gde je dodatna entropija formiranja mešovite micela veća od nule (**Tabela 5.4**).

**Table 5.4.** Dodatne entropije formiranja binarnih mešovitih micela ( $S^E / JK^{-1} mol^{-1}$ ).

Temperature /K	Tween 85/Triton X100			Tween 85/Triton X165		
	$\alpha_i = 0.2$	$\alpha_i = 0.4$	$\alpha_i = 0.6$	$\alpha_i = 0.2$	$\alpha_i = 0.4$	$\alpha_i = 0.6$
273.15	-5.74R	-5.30R	-441R	-6.65R	-2.71R	-5.41R
283.15	-6.74R	-6.18R	-445R	-8.25R	-7.46R	-28.90R
298.15	-6.20R	-6.45R	-453.2R	+3.74R	+0.93R	R
303.15	-5.68R	-19.22R	-75.10R	+4.58R	+4.17R	-4.74R
308.15	-5.57R	-18.8R	-0.84R	+9.21R	R	R
318.15	-3.42R	-0.98R	-0.79R	-0.83R	-0.860R	-0.72R
323.15	-2.81R	-0.87R	-0.679R	-0.81R	-0.79R	-0.80R

$\alpha_i$  se odnosi na Tween 85

U monokomponentnoj miceli Triton-a X165 postoje samo polioksietilenski segmenti iste dužine, stoga su prosečno u jednakoj meri hidratizirani pri nižim temperaturama. Međutim,



u mešovitoj miceli Tween 85/Triton X165 polioksietilenski segment Tween-a 85 je kraći od polioksietilenskog niza Triton-a X165. Deo polioksietilenskog niza Triton-a X165 (koji je u stabilnoj sinperiplanarnoj – izduženoj konformaciji) pored kojeg se ne nalazi polioksietilenski niz Tween-a 85 jer je kraći, pri nižim temperaturama je hidratisan. Sa povećanjem temperature moguće su i konformacije sa većom energijom [151], tj. uvijene – globularne konformacije polioksietilenskog niza. Stoga, molekuli vode koji su učestvovali u hidrataciji polioksietilenskog segmenta na povećanoj temperaturi se vraćaju u unutrašnjost vodenog rastvora i time se povećava njihov stepen slobode tako da raste entropija sistema koja predstavlja dodatnu entropiju formiranja binarne mešovite micelle Tween 85/Triton X165. Naime, u monokomponentnoj miceli Triton-a X165 pri većim temperaturama kada se javljaju i globularne konformacije polioksietilenskih nizova, deo izdužene konformacijske frakcije polioksietilenskog niza postaje duži (u radijalnom smeru steroidne micelle) od skupčane konformacije, tako da raste stepen hidratacije monokomponentne micelle Triton-a X165 u odnosu na niže temperature (suprotan efekat nego u binarnoj mešovitoj miceli). Pri  $\alpha = 0.6$  u celom ispitivanom opsegu temperatura dodatna entropija formiranja binarne mešovite micelle Tween 85/Triton X165 je manja od nule (**Tabela 5.4**). Ovo je verovatno posledica većeg molskog udela ( $x_i$ ) Tween-a 85 pri  $\alpha = 0.6$  u binarnoj mešovitoj miceli u odnosu na  $\alpha = 0.2$  i  $0.4$  (u intervalu temperature gde postoji  $S^E > 0$ ) (**Tabela 5.3**). Stoga, u micelarnoj fazi raste potreba za prostorom zbog konformacione pokretljivosti oleinskog ugljovodoničnog niza iza  $C_9$  dvostruke veze, što se postiže povećanjem stepena ravnomerne raspodele Tritona X165 u mešovitoj miceli.

## **5. ZAKLJUČAK**

1. Povećanje dužine hidrofobnog segmenta polisorbata stabilizuje binarnu mešovitu micelu polisorbata i Tritona X100. Pri temperaturi ispod 298,15 K dodatna Gibbs-ova energija ( $G^E < 0$ ) je entropijskog porekla (konformaciona entropija). Pri temperaturi iznad 298,15 K dodatna Gibbsova energija ( $G^E < 0$ ) je entalpijskog porekla. Prisustvo *cis* dvostruke veze u hidrofobnom segmentu Tween-a 80, usled smanjenja konformacione slobode, ima manji doprinos stabilizaciji mešovite micelle u odnosu na hidrofobni segment iste dužine, ali bez olefinske veze (Tween 60).

2. Kod binarnih mešovutih micela Tween 85/Triton X100 i Tween 85/Triton X165 ne može se prihvatiti aproksimacija teorije regularnih rastova o nula dodatnoj entropiji formiranja binarne micelle. Na nižim temperaturama (273.15-298.15 K) razlika u dužini poliokietilenskih nizova Tritona X100 i Tritona X165 ne utiče na veličinu sinergističkog efekta između različitih gradivnih jedinica binarne mešovite micelle sa Tween-om 85. Međutim, u intervalu temperature 303.15-313.15 K Triton X165, za razliku od Triton-a X100, ima veći stabilizujući efekat i pri većim vrednostima  $\alpha$  (molski udeo Tween-a 85 u binarnoj smeši surfaktanata). Iznad temperature 313.15 K kod obe vrste binarnih mešovutih micela postoje antagonistički efekti, tj. binarne mešovite micelle su termodinamički manje stabilne od istih idealnih micela.

3. U sistemima surfaktanata polisorbata i Tritona X100, odnosno Tritona X165 uopšteno se ne može prihvatiti aproksimacija o 0 (nula) vrednosti dodatne entropije. Prisustvo dodatne entropije može se objasniti sledećim pojavama:

- a. Odsustvo nasumične raspodele gradivnih jedinica u micelarnoj fazi – domenizacija micelarne faze zbog maksimalne moguće apsolutne vrednosti dodatne entalpije.
- b. Usled pojave specifičnih strukturnih elemenata na površini binarne mešove micelle menja se stepen hidratacije u odnosu na hidrataciju površine monokomponentnih micela gradivnih jedinica.
- c. Usled nejednake dužine hidrofobnih nizova kod gradivnih jedinica u mešovitoj micelarnoj fazi (hidrofobna unutrašnjost) menja se konformaciona pokretljivost ugljovodoničnih nizova u odnosu na lipidnu fazu monokomponentnih micela.
- d. Promena konformacione slobode kod polioksietilenskih nizova gradivnih jedinica mešovite micelle u odnosu na monokomponentne micelle.

4. Primena Hoffmann-ove aproksimacije o izračunavanju dodatne Gibbs-ove energije i molskih udela gradivnih jedinica mešovite micelle daje zadovoljavajuće vrednosti gore navedenih parametara.

## **6. LITERATURA**

1. Florence AT, Attwood D. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. 4th edition, London: *Pharmaceutical Press*; 2006.
2. Holmberg K (Ed.), *Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry*, Wiley, Chichester, UK, 2001.
3. Attwood D. The mode of association of amphiphilic drugs in aqueous solution. *Adv. Coll. Interface Sci.*, 1995; 55, 271 – 303
4. Hidalgo AA, Caetano W, Tabak M, Oliveira NO. Interaction of two phenothiazine derivatives with phospholipid monolayers. *Biophys. Chem.* 109, 2004; 85 – 104.
5. Rouchotas C, Cassidy OE, Rowley G. Comparison of surface modification and solid dispersion techniques for drug dissolution. *Int. J. Pharm.* 195, 2000; 1 – 6.
6. Shah JC, Sadhale Y, Chilukuri DM. Cubic phase gels as drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 47, 2001; 229 – 50.
7. Myers D. *Surfactant science and technology*, 2nd Edn, Wiley-VCH, New York, 1999.
8. Shinoda K, *Principles of Solution And Solubility*, Marcel Dekker, New York, 1978.
9. Uchegbu F, Florence AT. Nonionic surfactant vesicles (niosomes): physical and pharmaceutical chemistry. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 1995; 58, 1 – 55
10. Royal Society of Chemistry [homepage on the Internet]. Surfactants: the ubiquitous amphiphiles, *Chemistry World No 7: 2003*; Available from: <http://www.rsc.org/chemistryworld/Issues/2003/July/amphiphiles.asp>
11. Surfactants Market by Product type [Anionic, Non-Ionic, Cationic, Amphoteric] Substrates [Synthetic/Petrochemical based and Natural/Bio-based/Green] and Applications - Global Trends & Forecast to 2019. *marketsandmarkets.com*: 2015. Available from: <http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biosurfactants-market-493.html>
12. Holmberg K, Jönsson B, Kronberg B, Lindman B. *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*. 2<sup>nd</sup> edition, Chichester: Wiley & Sons, Ltd; 2002.
13. Salager JL. *Surfactants, Types and uses*. FIRP Booklet no. E300A; University of Los Andes: Merido, Venezuela, 2002.
14. Wattedled L. *Oligomeric Surfactants as Novel Type of Amphiphiles: Structure – Property Relationships and Behaviour with Additives*. Dissertation, PhD Thesis: Potsdam University; 2006.
15. Eastoe J. *Surfactant chemistry*. Chapter 1: Surfactant Chemistry and General Phase Behaviour. Bristol, UK. 2003; Available from:

[http://www.chm.bris.ac.uk/eastoe/Surf\\_Chem/1%20Surfactant%20chemistry%20and%20general%20phase%20behaviour.pdf](http://www.chm.bris.ac.uk/eastoe/Surf_Chem/1%20Surfactant%20chemistry%20and%20general%20phase%20behaviour.pdf)

16. Rosen MJ. Surfactants and interfacial phenomena. 3rd edition, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2004.
17. Booth C, Attwood D. Effect of block copolymer architecture and composition on the association properties of poly(oxyalkylene) copolymers in aqueous solution. *Macromol. Rapid Commun.*, 21, 2000; 501 – 27.
18. Schramm LL, Stasiuk N, Marangoni DG. Surfactants and their applications. *Annu. Rep. Prog. Chem.*, Sect. C. 2003; 99: 3–48.
19. Mishra M, Muthuprasanna P, Prabha KS, Rani PS, Satish IA, Chandiran IS, Arunachalam G, Shalini S. Basics and potential applications of surfactants: A review. *Int. J. PharmTech Res.* 2009; 1(4):1354–1365.
20. Đaković Lj. Koloidna hemija. 4th edition, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2006.
21. Mandavi R, Sar SK, Rathore N. Critical micelle concentration of surfactant, mixed-surfactant and polymer by different method at room temperature and its importance. *Orient J Chem* 2008;24(2):559-64.
22. Myers D. Surfactant Science and Technology, 3rd ed.; John Wiley and Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2006.
23. Barrett DG, Gellman SH. Effects of amphiphile topology on aggregation properties: Distinctive behavior of contrafacial amphiphiles. *J. Am. Chem. Soc.* 1993; 115(20): 9343-9344.
24. Poša M. Fizičko-hemijske osobine žučnih kiselina sa osvrtom na okso derivate 5 $\beta$ -holanske kiseline. Medicinski fakultet: Novi Sad; 2011.
25. Poša M. Mixed micelles of binary surfactant mixtures: Tween 40 - Na-3,12-dioxo-5 $\beta$ -cholanoate; Tween 80 - Na-3,12-dioxo-5 $\beta$ -cholanoate and their thermodynamic description-characterization. *Chem. Eng. Res. Des.* 2014. 92(12):1826-1839.
26. Holmberg K (ed.), Novel Surfactants. Cleavable surfactants. Synthesis, Applications and Biodegradability, Marcel Dekker, New York, 1998.
27. Lomax EG (Ed), Amphoteric Surfactants, Surfactant Science Series 59, Marcel Dekker, New York, 1996.
28. Van Os NM, Haak JR, Rupert LAM. Physico-Chemical Properties of selected Anionic, Cationic and Nonionic Surfactants, *Elsevier*, Amsterdam, 1993.

29. Šetrajić J, Popović J, Šetrajić-Tomić A. Nanotehnologije u medicini - nanostrukturni materijali u biofarmaciji. *MD-Medical Data* 2012;4(4): 395-403.
30. Ćirin D, Poša M, Krstonošić V. Interactions between selected bile salts and Triton X-100 or sodium lauryl ether sulfate. *Chem. Cent. J.* 2011;5:89.
31. Holmberg K. Cleavable surfactants, in *Novel Surfactants. Synthesis, Applications and Biodegradability*, Holmberg K (Ed.), Surfactant Science Series, 74, Marcel Dekker, New York, 1998.
32. Holmberg K. Cleavable surfactants, in *Reactions and Synthesis in Surfactant Systems*, J. Texter (Ed.), Marcel Dekker, New York, 2001.
33. Guyot A. Polymerizable surfactants, in *Novel Surfactants. Synthesis, Applications and Biodegradability*, Holmberg K (Ed.), Surfactant Science Series, 74, Marcel Dekker, New York, 1998.
34. Hurter PN, Alexandridis P, Hatton AT. Solubilisation in amphiphilic copolymer solutions. In *Solubilisation in Surfactant Aggregates* (ed. Christian SD and Scamehorn JF), Surfactant Science Series 55, Marcel Dekker, New York, 1995; pp. 191 – 235.
35. Nace VM. Nonionic Surfactants. Polyoxyalkylene Block Copolymers, Surfactant Science Series 60, Marcel Dekker, New York, 1996; pp. 185 – 210
36. Piorowski D, McClements D. Beverage emulsions: Recent developments in formulation, production, and applications. *Food Hydrocolloids*, 2014; 42: 5-41.
37. *Pharmacopea Jugoslavica V.* Beograd: Savremena administracija; 2000.
38. Sanan R, Mahajan RK. Effect of fatty acid chain of tweens on the micellar behaviour of dodecylbenzyltrimethylammonium chloride, *Ind. Eng. Chem. Res.* 50. 2011; 7319-7325.
39. Rege BD, Yu LX, Hussain AS, Polli JE. Effect of common excipients on Caco-2 transport of low permeability drugs. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90:1776-1786.
40. Strickley RG. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Farm. Res.* 2004; 21:201-230.
41. Ambruosi A, Yamamoto H, Kreuter J. Body distribution of polysorbate-80 and doxorubicin-loaded [14C] poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles after iv administration in rats. *Journal of drug targeting.* 2005; 13(10):535-542.
42. Araujo L, Löbenberg R, Kreuter J. Influence of the surfactant concentration on the body distribution of nanoparticles. *Journal of drug targeting.* 1999; 6(5):373-385.
43. Ayorinde F, Gelain SV, Johnson J, Wan LW. Analysis of some commercial polysorbate formulations using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry.* 2000; 14(22):2116-2124.



44. Gulyaev AE, Gelperina SE, Skidan IN, Antropov AS, Kivman GY, Kreuter J. Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles. *Pharmaceutical research*, 1999; 16(10):1564-1569.
45. Göppert TM, Müller RH. Polysorbate-stabilized solid lipid nanoparticles as colloidal carriers for intravenous targeting of drugs to the brain: comparison of plasma protein adsorption patterns. *Journal of drug targeting*. 2005; 13(3):179-187.
46. Kreuter J. Drug targeting with nanoparticles. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 1994; 19(3):253-256.
47. Amani A, York P, de Waard H, Anwar J. Molecular dynamics simulation of a polysorbate 80 micelle in water. *Soft Matter*. 2011; 7(6):2900-2908.
48. Fundarò A, Cavalli R, Bargoni A, Vighetto D, Zara GP, Gasco MR. Non-stealth and stealth solid lipid nanoparticles (SLN) carrying doxorubicin: pharmacokinetics and tissue distribution after iv administration to rats. *Pharmacological Research*. 2000; 42(4):337-343.
49. Alves MP, Scarrone AL, Santos M, Pohlmann AR, Guterres SS. Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers. *International journal of pharmaceutics*. 2007; 341(1):215-220.
50. Brandner JD. The composition of NF-defined emulsifiers: Sorbitan monolaurate, monopalmitate, monostearate, monooleate, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, and polysorbate 80. *Drug development and industrial pharmacy*, 1998; 24(11):1049-1054.
51. Loos WJ, Baker SD, Verweij J, Boonstra JG, Sparreboom A. Clinical pharmacokinetics of unbound docetaxel: role of polysorbate 80 and serum proteins. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2003; 74(4):364-371.
52. Sun W, Xie C, Wang H, Hu Y. Specific role of polysorbate 80 coating on the targeting of nanoparticles to the brain. *Biomaterials*. 2004; 25(15):3065-3071.
53. Yilmazer G, Kokini JL. Effect Of Salt On The Stability Of Propylene Glycol Alginate/Xanthan Gum/Polysorbate-60 Stabilized Oil-In-Water Emulsions. *Journal Of Texture Studies*. 1992; 23(2), 195-213.
54. Alvarez-Román R, Naik A, Kalia YN, Guy RH, Fessi H. Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. *Journal of Controlled Release*. 2004; 99(1):53-62.

55. Suppasrivassuth J. *Mutual effects of ibuprofen and polysorbate 40: Micelle behavior and drug distribution*, Doctoral dissertation, Long Island University, The Brooklyn Center, 2009.
56. Fekete S, Ganzler K, Fekete J. Simultaneous determination of polysorbate 20 and unbound polyethylene-glycol in protein solutions using new core-shell reversed phase column and condensation nucleation light scattering detection. *Journal of Chromatography A*. 2010; *1217*(40), 6258-6266.
57. Wang YY. A study on the rheology and particle size distribution of emulsion cosmetics. 2011.
58. Webster LK, Linsenmeyer ME, Rischin D, Urch ME, Woodcock DM, Millward MJ. Plasma concentrations of polysorbate 80 measured in patients following administration of docetaxel or etoposide. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1997; *39*(6):557-560.
59. Baker SD, Zhao M, He P, Carducci MA, Verweij J, Sparreboom A. Simultaneous analysis of docetaxel and the formulation vehicle polysorbate 80 in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Analytical biochemistry*. 2004; *324*(2):276-284.
60. Nair LM, Stephens NV, Vincent S, Raghavan N, Sand PJ. Determination of polysorbate 80 in parenteral formulations by high-performance liquid chromatography and evaporative light scattering detection. *Journal of Chromatography A*, 2003; *1012*(1):81-86.
61. Letchford K, Liggins R, Wasan KM, Burt H. In vitro human plasma distribution of nanoparticulate paclitaxel is dependent on the physicochemical properties of poly (ethylene glycol)-block-poly (caprolactone) nanoparticles. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2009; *71*(2):196-206.
62. Donhowe DP, Hartel RW, Bradley RL. Determination of ice crystal size distributions in frozen desserts. *Journal of dairy science*. 1991; *74*(10):3334-3344.
63. Marianecchi C, Rinaldi F, Di Marzio L, Ciogli A, Esposito S, Carafa M. Polysorbate 20 Vesicles as Multi-drug Carriers: in Vitro Preliminary Evaluations. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2013; *10*(3):212-218.
64. Premkumar T, Kim D, Lee K, Geckeler KE. Polysorbate 80 as a tool: synthesis of gold nanoparticles. *Macromolecular rapid communications*. 2007; *28*(7):888-893.

65. Wohlfart S, Khalansky AS, Gelperina S, Begley D, Kreuter J. Kinetics of transport of doxorubicin bound to nanoparticles across the blood–brain barrier. *Journal of Controlled Release*. 2011; 154(1):103-107.
66. Luisa DM, Sara E, Federica R, Carlotta M, Maria C. Polysorbate 20 vesicles as oral delivery system: in-vitro characterization. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2012.
67. Zhu W, Sabatino P, Govoreanu R, Verbruggen K, Martins JC, Van der Meeren P. Preferential adsorption of polysorbate 20 molecular species in aqueous paliperidone palmitate suspensions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2011; 384(1):691-697.
68. Lei M, Hewitt D, Cornell C, Skidmore K, Kao YH, Sugahara J, Ji J. The effects of membrane filters used in biopharmaceutical processes on the concentration and composition of polysorbate 20. *Biotechnology progress*. 2013, 29(6):1503-1511.
69. Juntawong S, Charoenteeraboon J, Chansiri G, Phaechamud T. Utilization feasibility of emulsifying polymers in cream base. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal*. 2009; 4(4):456-462.
70. Saveyn P, Cocquyt E, Zhu W, Sinnaeve D, Haustraete K, Martins JC, Van der Meeren P. Solubilization of flurbiprofen within non-ionic Tween 20 surfactant micelles: a <sup>19</sup>F and <sup>1</sup>H NMR study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2009;11(26):5462-8.
71. 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;4:303-9.
72. Cui X, Jiang Y, Yang C, Lu X, Chen H, Mao S, Liu M, Yuan H, Luo P, Du Y. Mechanism of The mixed surfactant micelle formation. *J. Phys. Chem. B.* 2010;114:7808-16.
73. Dimitijevic D, Shaw JA, Florence AT. Effects of some non-ionic surfactants on transepithelial permeability in Caco-2 cells. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000;52:157-162.
74. Tadros TF. Applied surfactants. Principles and applications. Weinheim: Wiley-VCH; 2005.
75. Chuo S, et al. A new method of extraction of amoxicillin using mixed reverse micelles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2014; 460: 137-144.
76. Vasudevan M, Wiencek JM. Mechanism of the extraction of protein into Tween85 nonionic microemulsions, *Ind. Eng. Chem.* 1996; 35:1085–1089.

77. Hossain MJ, Takeyama T, Hayashi Y, Kawanishi T, Shimizu N, Naka-mura R. Enzymatic activity of chromobacterium viscosum lipase in an AOT/tween85 mixed reverse micellar system, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 1999; 74:423–428.
78. Kim K, Hwang Y, Chang J, Choi H, Lim J, Lee M. Development of a novel dosage form for intramuscular injection of titrated extract of *Centella asiatica* in a mixed micellar system. *International journal of pharmaceutics*, 2001;220(1):141-147.
79. Montufar B, Traykova T, Planell A, Ginebra P. Comparison of a low molecular weight and a macromolecular surfactant as foaming agents for injectable self setting hydroxyapatite foams: Polysorbate 80 versus gelatine. *Materials Science and Engineering*: 2011;C,31(7):1498-1504.
80. Simoes S, Tapadas J, Marques M, Cruz M, Martins M, Cevc G. Permeabilisation and solubilisation of soybean phosphatidylcholine bilayer vesicles, as membrane models, by polysorbate, Tween 80. *European journal of pharmaceutical sciences*, 2005;26(3):307-317.
81. Wenger M, Bowman A, Thorsteinsson M, Little K, Wang L, Zhong J, DePhillips P. An automated homogeneous method for quantifying polysorbate using fluorescence polarization. *Analytical biochemistry*, 2005;337(1):48-54.
82. Yang S, Liu J, Chen Y, Jiang J. Reversal effect of Tween-20 on multidrug resistance in tumor cells in vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2012;66(3),187-194.
83. Yamaguchi M, Yasueda S, Isowaki A, Yamamoto M, Kimura M, Inada K, Ohtori A. Formulation of an ophthalmic lipid emulsion containing an antiinflammatory steroidal drug, difluprednate, *Int. J. Pharmaceutics* 2005;305:121–128.
84. Rege BD, Kao JP, Polli JE. Effects of nonionic surfactants on membrane transporters in Caco-2 cell monolayers, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 16:237–246.
85. Tellingén O, Beijnen JH, Verweij J, Scherrenburg EJ, Nooijen WJ, Sparreboom A. Rapid esterase-sensitive breakdown of polysorbate 80 and its impact on the plasma pharmacokinetics of docetaxel and metabolites in mice, *Clin. Cancer Res.* 1999; 5(10): 2918–2924.
86. Cornaire G, Woodley J, Hermann P, Cloarec A, Arellano C, Houin G. Impact of excipients on the absorption of P-glycoprotein substrates in vitro and in vivo, *Int. J. Pharm.* 2004; 278 (1):119–131.
87. Schulze JDR, Peters EE, Vickers AW, Staton JS, Coffin MD, Parsons GE, Basit AW. Excipient effects on gastrointestinal transit and drug absorption in beagle dogs, *Int. J. Pharm.* 2005; 300 (1-2) 67–75.

88. Hanke U, May M, Rozehnal V, Nagel S, Siegmund V, Weitschies W. Commonly used nonionic surfactants interact differently with the human efflux transporters ABCB1 (p-glycoprotein) and ABCC2 (MRP2), *Eur. Pharm. Biopharm*, 2010.
89. Djekic L, Primorac M, Jockovic J. Phase behaviour, microstructure and ibuprofen solubilization capacity of pseudo-ternary nonionic microemulsions. *J. Mol. Liq.* 2011; 160, 81–87.
90. Szymczyk K, Janczuk B. The properties of a binary mixture of nonionic surfactants in water at the water/air Interface. *Langmuir* 23, 2007; 4972–7981.
91. Kishore RS, Kiese S, Fischer S, Pappenberger A, Grauschopf U, Mahler HC. The degradation of polysorbates 20 and 80 and its potential impact on the stability of biotherapeutics. *Pharmaceutical research*. 2011; 28(5):1194-1210.
92. Kishore RS, Pappenberger A, Dauphin IB, Ross A, Buergi B, Staempfli A, Mahler HC. Degradation of polysorbates 20 and 80: Studies on thermal autoxidation and hydrolysis. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2011; 100(2):721-731.
93. Kerwin BA. Polysorbates 20 and 80 used in the formulation of protein biotherapeutics: structure and degradation pathways. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008; 97(8):2924-2935.
94. Christiansen A, Backensfeld T, Kuhn S, Weitschies W. Stability of the non-ionic surfactant polysorbate 80 investigated by HPLC-MS and charged aerosol detector. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011; 66(9):666-671.
95. Kerwin BA. Polysorbates 20 and 80 used in the formulation of protein biotherapeutics: structure and degradation pathways. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008; 97(8): 2924-2935.
96. Vu Dang H, Gray AI, Watson D, Bates CD, Scholes P, Eccleston GM. Composition analysis of two batches of polysorbate 60 using MS and NMR techniques. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2006; 40(5):1155-1165.
97. Kerwin BA. Polysorbates 20 and 80 used in the formulation of protein biotherapeutics: structure and degradation pathways. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008; 97(8):2924-2935.
98. Ruiz-Peña M, Oropesa-Nuñez R, Pons T, Louro SRW, Pérez-Gramatges A. Physico-chemical studies of molecular interactions between non-ionic surfactants and bovine serum albumin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010; 75(1):282-289.

99. Mahler HC, Printz M, Kopf R, Schuller R, Müller R. Behaviour of polysorbate 20 during dialysis, concentration and filtration using membrane separation techniques. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008; 97(2):764-774.
100. Deechongkit S, Wen J, Narhi LO, Jiang Y, Park SS, Kim J, Kerwin BA. Physical and biophysical effects of polysorbate 20 and 80 on darbepoetin alfa. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2009; 98(9):3200-3217.
101. Chou DK, Krishnamurthy R, Randolph TW, Carpenter JF, Manning MC. Effects of Tween 20<sup>®</sup> and Tween 80<sup>®</sup> on the stability of Albutropin during agitation. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2005; 94(6):1368-1381.
102. Ambruosi A, Yamamoto H, Kreuter J. Body distribution of polysorbate-80 and doxorubicin-loaded [14C] poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles after iv administration in rats. *Journal of drug targeting*. 2005; 13(10):535-542.
103. Schick MJ (Ed.). Nonionic Surfactants, Marcel Dekker, New York, 1967.
104. Das J, Ismail K. Aggregation, adsorption, and clouding behaviors of Triton X-100 in formamide, *J. Colloid Interface Sci*. 2009; 337:227–233.
105. Egan RW, Jones MA, Lehninger AL. Hydrophile–lipophile balance and critical micelle concentration as key factors influencing surfactant disruption of mitochondrial membranes, *J. Biol. Chem*. 1976; 251:4442–4447.
106. Singh SK, Kishore N. Thermodynamic insights into the binding of Triton X-100 to globular proteins: a calorimetric and spectroscopic investigation, *J. Phys. Chem*. 2006; 110:9728–9737.
107. Bordier C, Phase separation of integral membrane proteins in Triton X-114 solution, *J. Biol. Chem*. 256, 1981; 604–1607.
108. Liu YM, Schneider M, Sticha CM, Toyooka T, Sweedler JV. Separation of amino acid and peptide stereoisomers by nonionic micelle-mediated capillary electrophoresis after chiral derivatization, *J. Chromatogr. A*. 1998; 800: 345–354.
109. Paradies HH. Shape and size of a nonionic surfactant micelle, Triton X-100 in aqueous solution, *J. Phys. Chem*. 1980; 84:599–607.
110. Zhu DM, Feng KI, Schelly ZA. Reverse micelles of Triton X-100 in cyclohexane: effects of temperature, water content, and salinity on the aggregation behavior, *J. Phys. Chem*. 1992; 96:2382–2385.
111. Mukherjee S, Mitra D, Bhattacharya SC, Panda AK, Moulik SP. Physicochemical studies on the micellization behavior of cetylpyridinium chloride and Triton X-100 binary mixtures in aqueous medium. *Colloid journal*, 2009; 1(5), 677-686.

112. Dharaiya N, Bahadur P, Singh K, Marangoni DG, Bahadur P. Light scattering and NMR studies of Triton X-100 micelles in the presence of short chain alcohols and ethoxylates. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2013; 436, 252-259.
113. Arnold T, Linke D. Phase separation in the isolation and purification of membrane proteins. *Biotechniques*. 2007; 43:427-430.
114. Preté PS, Domingues CC, Meirelles NC, Malheiros SV, Goñi FM, de Paula E, Schreier S. Multiple stages of detergent-erythrocyte membrane interaction—A spin label study. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2011; 1808(1):164-170.
115. Doige CA, Yu XH, Sharom FJ. The effects of lipids and detergents on ATPase-active P-glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta* 1146, 1993; 65–72.
116. Beyhl FE. Interactions of detergents with microsomal enzymes: Effects of some ionic and nonionic detergents on glucose-6-phosphatase. *IRCS Med. Sci.* 14, 1986; 417–418.
117. Guggenheim EA. Thermodynamics. Amsterdam: North Holland Publ. Co, 1967.
118. Poša M. Termodinamika binarnih smeša i binarnih mešovutih micela: sistemi Na soli žučnih kiselina i nejonskih surfaktanata, Novi Sad: Medicinski fakultet, 2011.
119. Ogiono K, Abe M, Mixed Surfactant Systems, Surfactant Science Series 46, Marcel Dekker, New York, 1993.
120. Rubing DN in: Solution chemistry of surfactants, K.L. Mittal (Ed), Vol.1, Plenum, New York, 1979.
121. Holland PM, Rubingh DN. Nonideal multicomponent mixed micelle model. *J. Phys. Chem.* 1983; 87:1984-1990.
122. Holland PM. Nonideal mixed micellar Solutions, *Advances in Colloid and Interface Science*. 1986; 26:111-129.
123. Ćirin D, Poša M, Krstonošić V. Interactions between selected bile salts and Triton X-100 or sodium lauryl ether sulfate. *Chem. Cent. J.* 2011;5:89.
124. Poša M, Ćirin D. Mixed micelles of sodium salts of bile acids and Tween 40: Effect of the steroid skeleton on the coefficient of interaction in mixed micelles, *Ind. Eng. Chem.* 2012; 51:14722-14728.
125. Poša M, Ćirin D, Krstonošić V. Physico-chemical properties of bile salt-Tween 80 mixed micelles in the viewpoint of regular solution theory, *Chemical Engineering Science* 98:2013; 195-202.
126. Christian SD, Schamehorn JF. Solubilization in Surfactant Aggregates, Marcel Dekker New York, 1995.

127. Ogiono K, Abe M, Mixed Surfactant Systems, Surfactant Science Series 46, Marcel Dekker, New York, 1993.
128. Motomura K, Aratono M, In: Ogino K, Abe M.(Eds.). Mixed Surfactant Systems. Marcel Dekker, New York, 1993; pp.99–144.
129. Sehgal P, Doe H, Sharma M. Micellar behaviour of short chains phospho-lipids binary mixture in anaqueous medium: interfacial and fluorescence study. *Colloid Polym. Sci.* 2003; 282:188–192.
130. Tanford C. The hydrophobic effect: Formation of Micelles and Biological membranes, Wiley, New York, 1980.
131. Poša M, Pilipović A, Lalić M. The influence of NaCl on hydrophobicity of selected, pharmacologically active bile acids expressed with chromatographic retention index and critical micellar concentration. *Colloids Surf. Biointerface.* 2010; 81:336-343.
132. Poša M, Bjedov S, Škorić D, Sakač M. Micellization parameters (number average aggregation number and critical micellar concentration) of bile salt 3 and 7 ethylidene derivatives: role of the steroidal skeleton II. *BBA – Gen. Subj.* 2015; 1850:1345-1353.
133. Hoffmann H, Pössnecker G. The mixing behavior of surfactants. *Langmuir* 10: 1994; 381-389.
134. Rodenas E, Valiente M, Del Sol Villafruela M. Different theoretical approaches for the study of the mixed tetraethylene glycol mono-n-dodecyl ether / hexadecyltrimethylammonium bromide micelles. *J. Phys. Chem.* 1999; B 103: 4549-4554.
135. Yu H, Narusawa H, Itoh K, Oshi A, Yoshino N, Ohblu K, Shirakawa T, Fukada K, Fujii M, Kato T, Seimiys T. Hydrophilicity of polar and apolar domains of amphiphiles. *J Colloid Interface Sci.* 2000; 229:375-390.
136. Clint JH. Micellization of mixed nonionic surface active agents. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. I.* 1975; 71:1327-1334.
137. Letellier P, Mayaffre A, Turmine M. Thermodynamics of mixed micelles: determination of the aggregate composition. *J. Colloid Interface Sci.* 2008;327: 186-199.
138. Letellier P, Mayaffre A, Turmine M. Thoughts on the ideal behavior of mixed micelles and the appropriate application of regular solution theory (RST). *J. Colloid Interface Sci.* 2011.;354: 248-255.
139. Porter AW. On the vapour-pressures of mixtures. *Trans. Faraday Soc.* 1920;16:336-345.

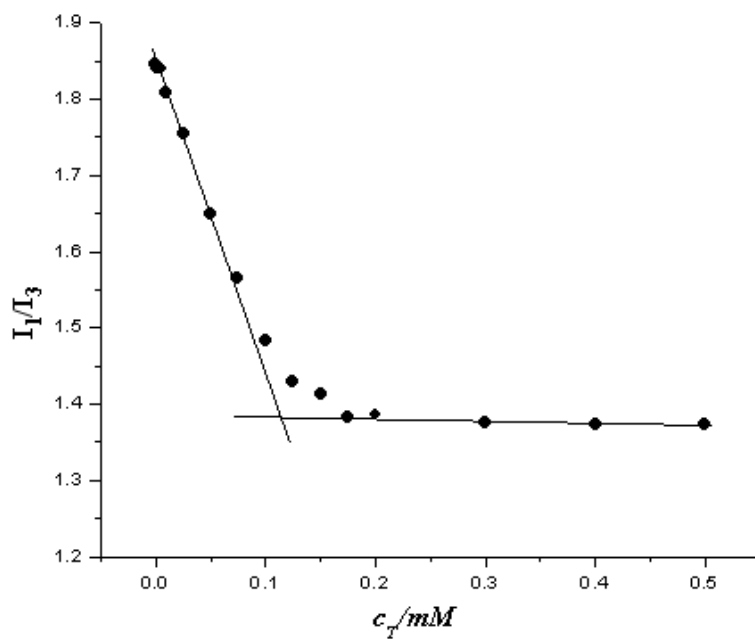


140. Huang L, Somasundaran P. Changes in micelle compositions and monomer concentrations in mixed surfactant solutions. *Langmuir* 1996;12:5790-5795.
141. Rangel-Yagui CO, Pessoa A, Tavares LC. Micellar solubilization of drugs. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2005;8:147–163.
142. Barry BW, El Eini DID. Solubilization of hydrocortisone, dexamethasone, testosterone and progesterone by long-chain polyoxyethylene surfactants. *J Pharm Pharmac.* 1976;28:210-218.
143. Ong JTH, Manoukian E. Micellar solubilization of timbesone acetate in aqueous and aqueous propylene glycol solutions of nonionic surfactants. *Pharm Res.* 1988. 3(11):704-708.
144. 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.
145. Evans DF, Wennerstöm H. The Colloidal Domain, Where Physics, Chemistry, Biology and Technology Meet, Wiley–VCH, New York, 2nd Edn., 1999; Chs 1 and 4.
146. Huang L, Somasundaran P. Theoretical model and phase behaviour for binary surfactant mixtures, *Langmuir* 13, 1997; 6683-6688.
147. Schulz PC, Rodríguez JL, Minardi RM, Sierra MB, Morini MA. Are the mixtures of homologous surfactants ideal?. *J. Colloid Interface Sci.* 2006: 303, 264-271.
148. Ben-Shaul A, Szleifer I. Chain organization and thermodynamics in micelles and bilayers. I. Theory, *J. Chem. Phys.* 1985; 83:3597-3611.
149. Szleifer I, Ben-Shaul A, Gelbart WM. Statistical thermodynamics of molecular organization in mixed micelles and bilayers. *The Journal of chemical physics*, 1987; 86.12: 7094-7109.
150. Sanan R, Mahajan RK. Effect of fatty acid chain of tweens on the micellar behaviour of dodecylbenzyltrimethylammonium chloride, *Ind. Eng. Chem. Res.* 50 2011; 7319-7325.
151. Kabir-ud-Din, Rub MA, Naqvi AZ. Mixed micelle formation between amphiphilic drug amitriptyline hydrochloride and surfactants (Conventional and Gemini) at 293.15–308.15 K, *J. Phys. Chem.* 2010; 114:6354-6364.
152. Kabir-ud-Din, Yaseen Z. Formulation of amphiphilic drug amitriptyline hydrochloride by polyoxyethylene sorbitan esters in aqueous electrolytic solution, *Colloids Surf. B* 93, 2012; 208-214.
153. Hinchliffe A. *Molecular Modelling for Beginners*, Wiley, Manchester, 2008.

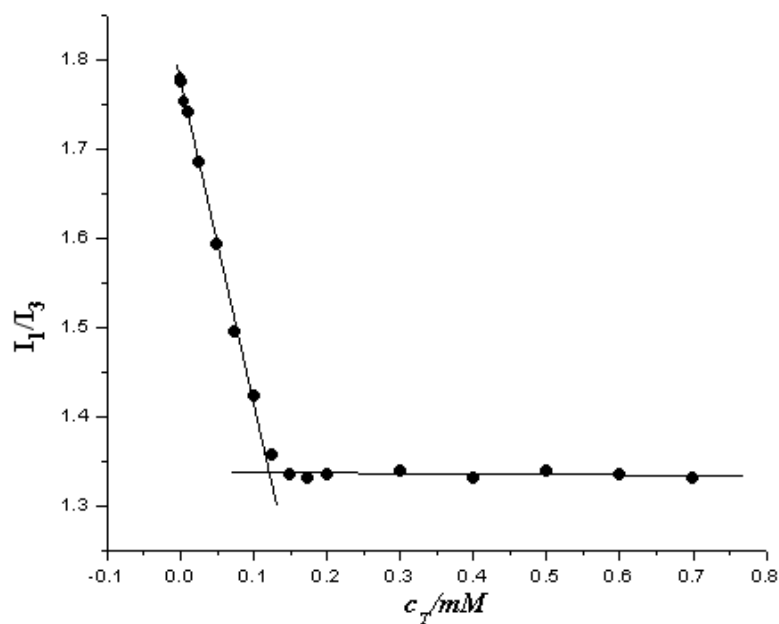
## **8. PRILOG**

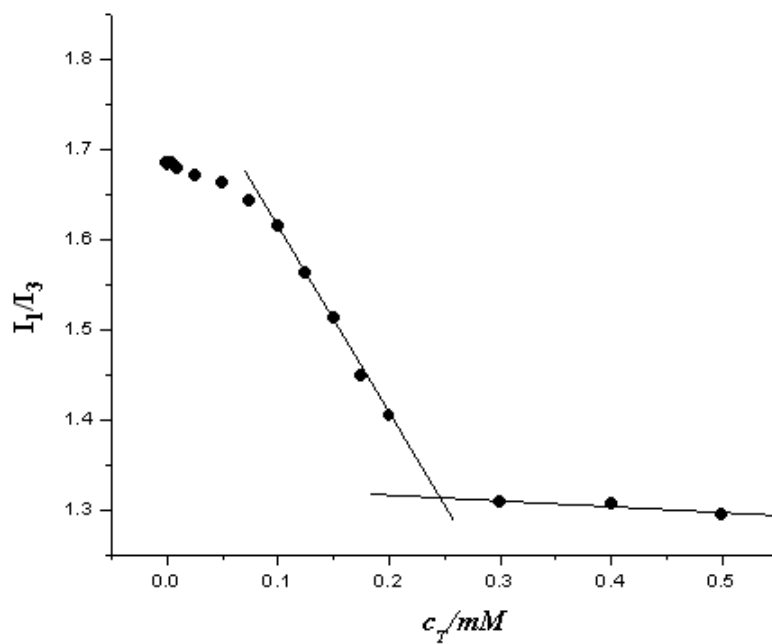
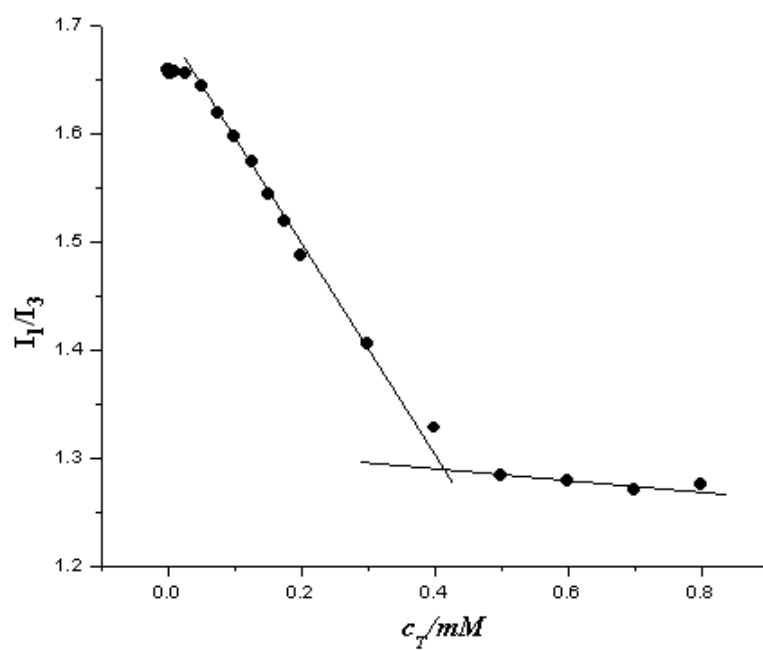
## Prilog 1: Spektrofluometrijsko određivanje kritične micelarne koncentracije (CMC) binarnih mešovutih micela

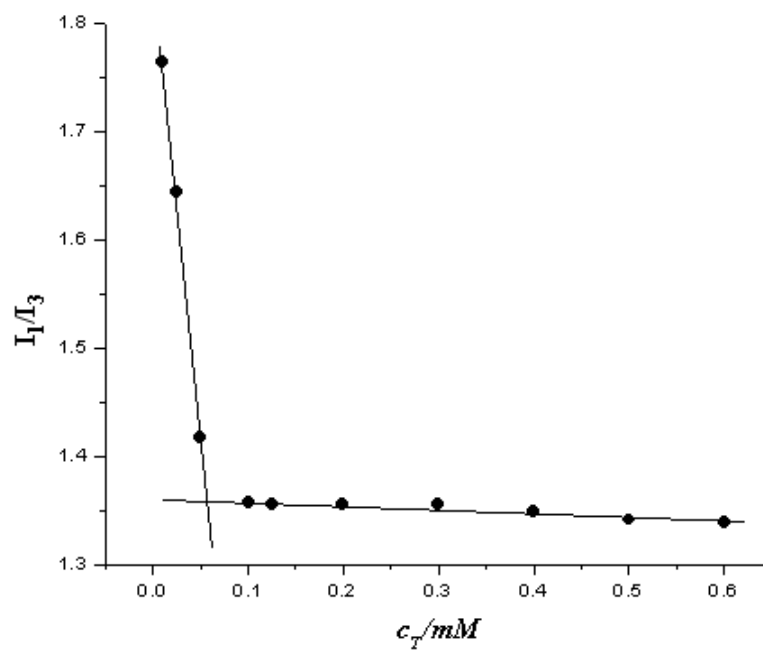
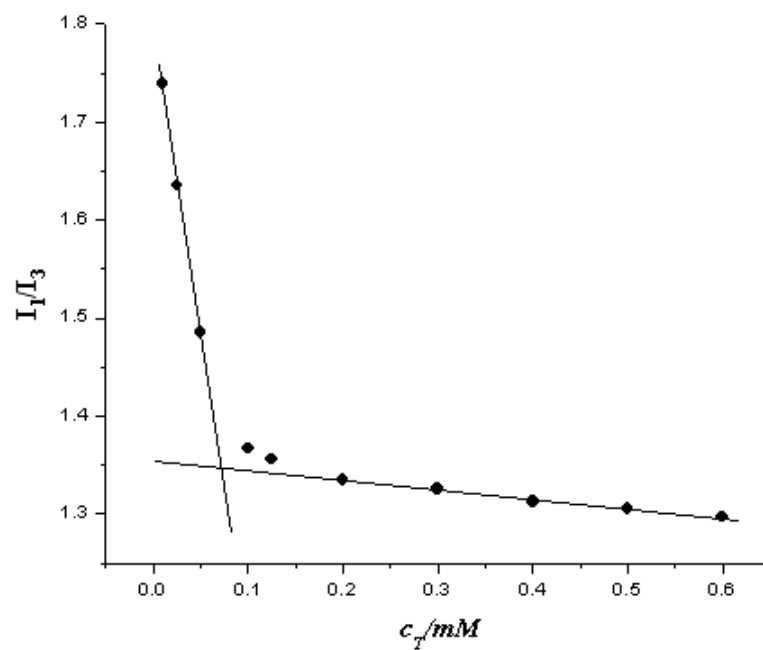
Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.1$  (283 K)

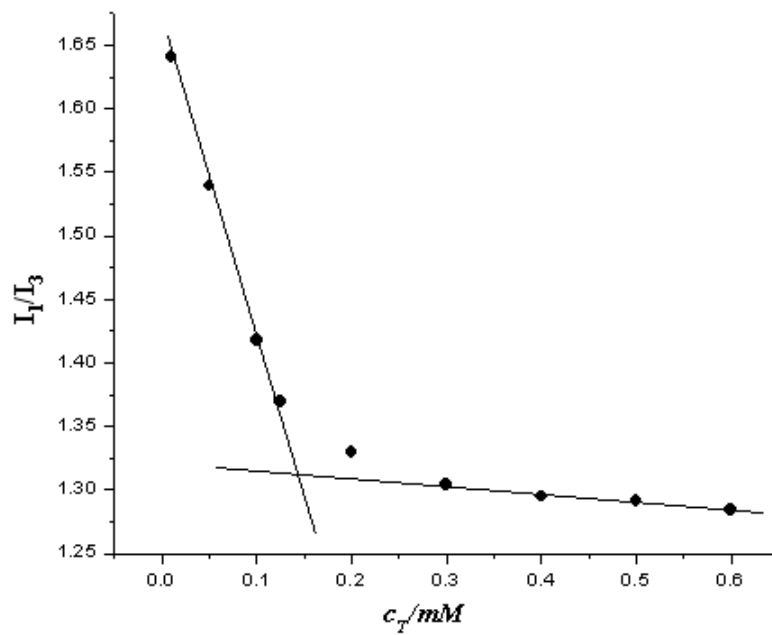
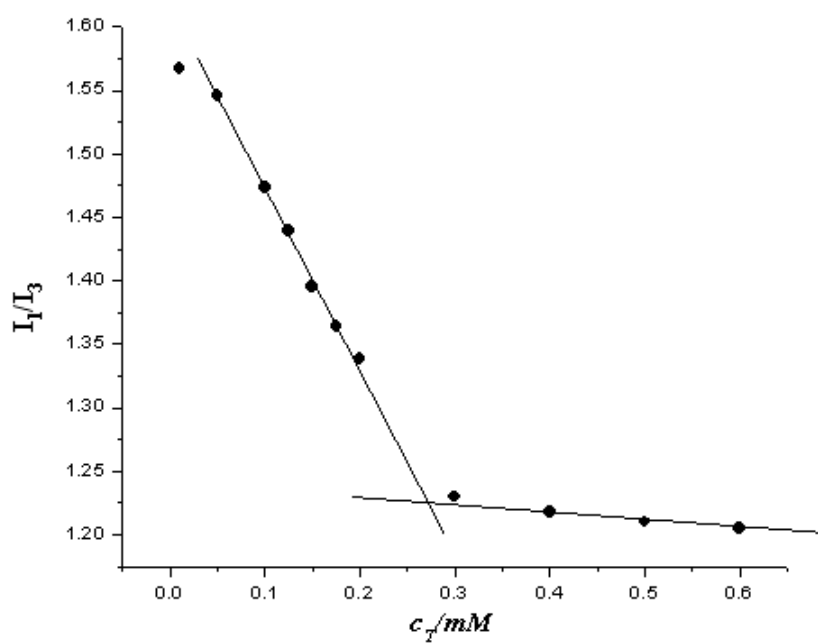


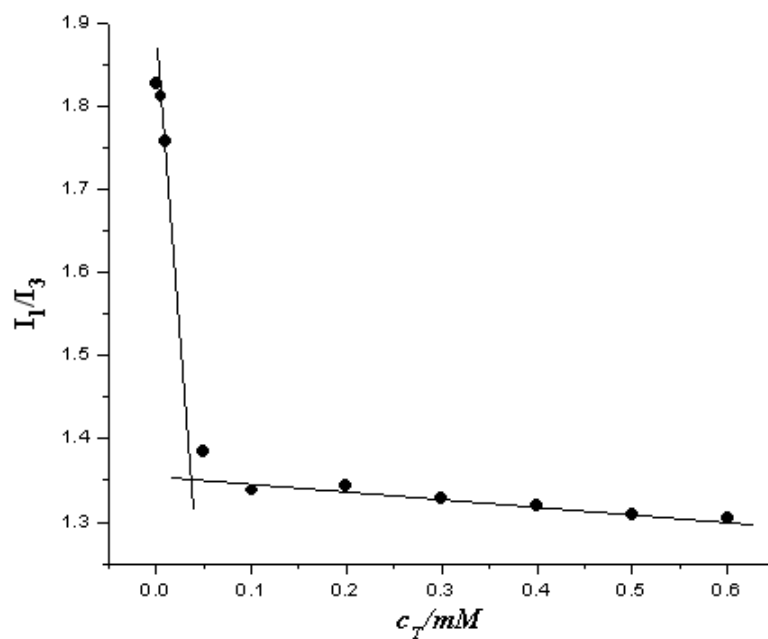
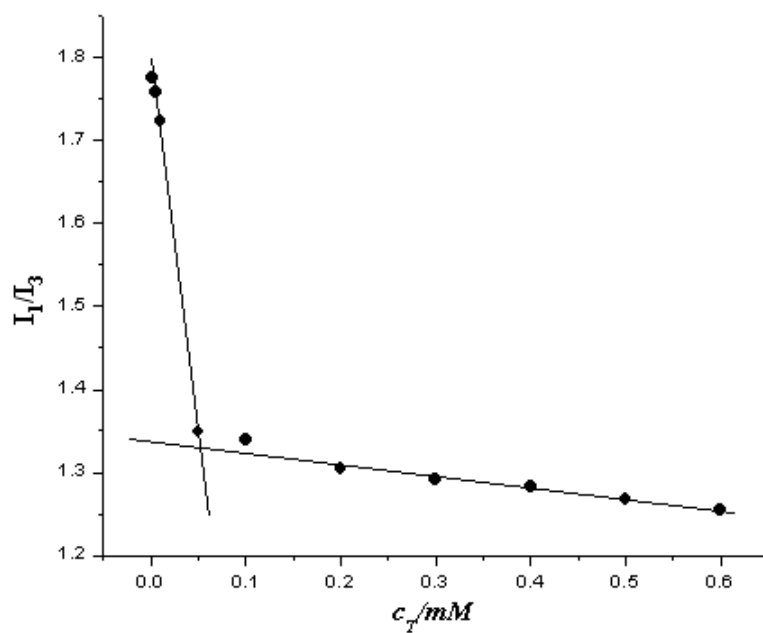
Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.1$  (298 K)

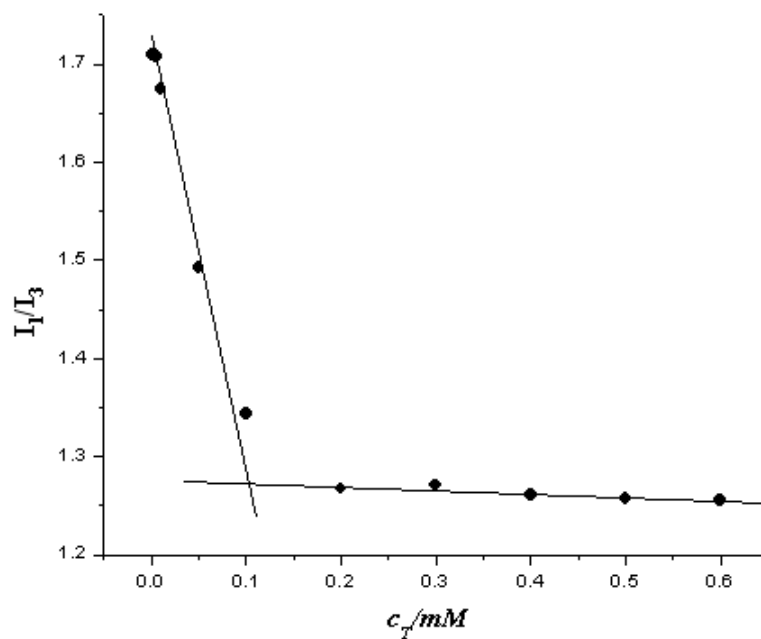
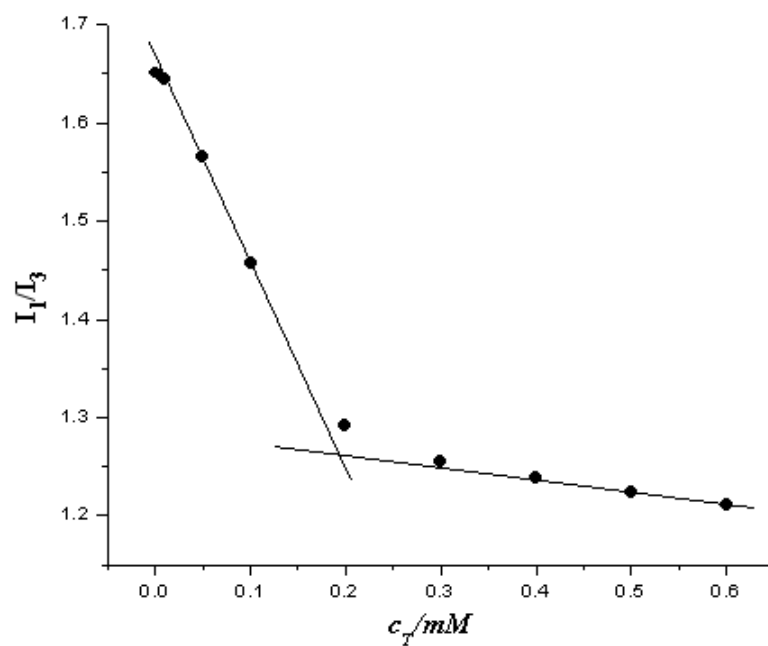


**Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.1$  (313 K)****Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.1$  (328 K)**

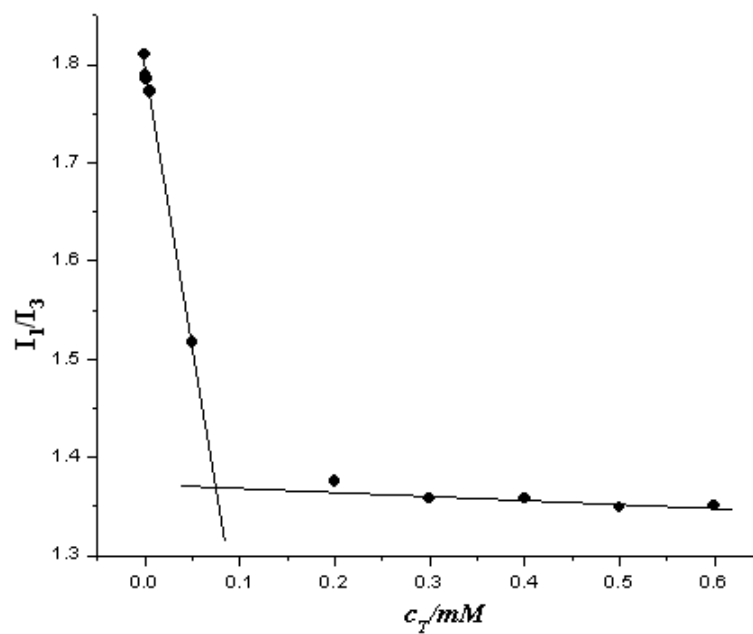
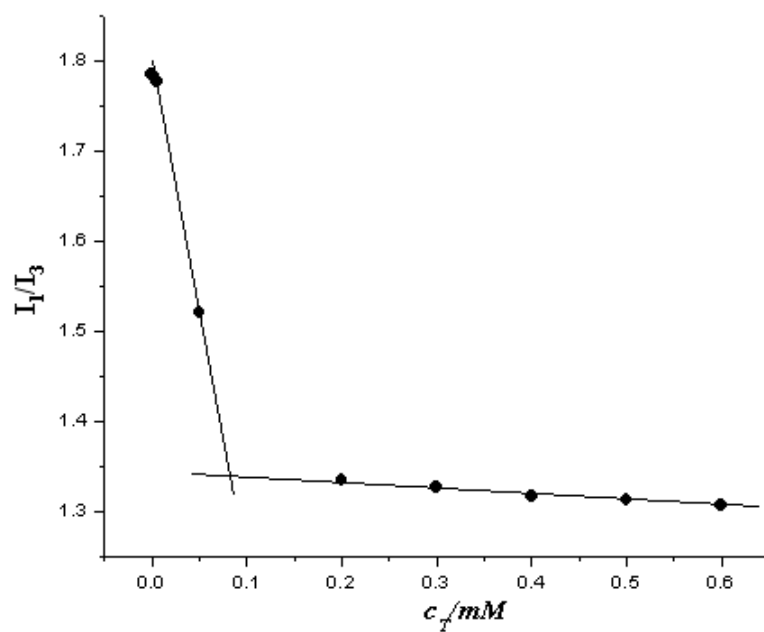
**Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.3$  (283 K)****Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.3$  (298 K)**

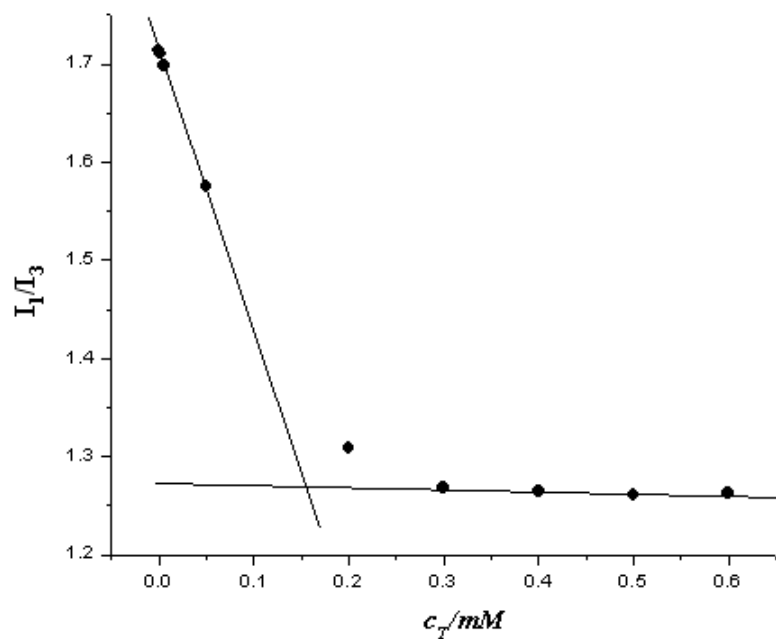
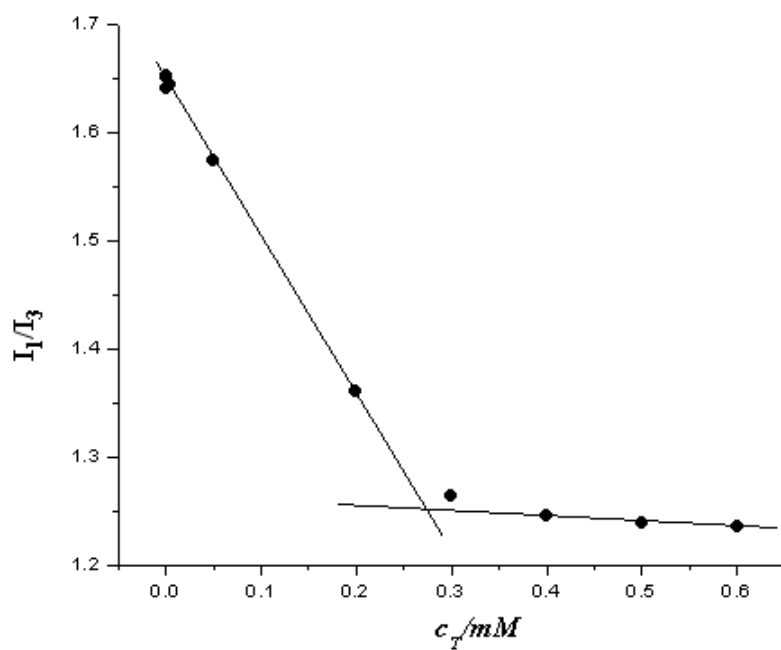
**Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.3$  (313 K)****Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.3$  (328 K)**

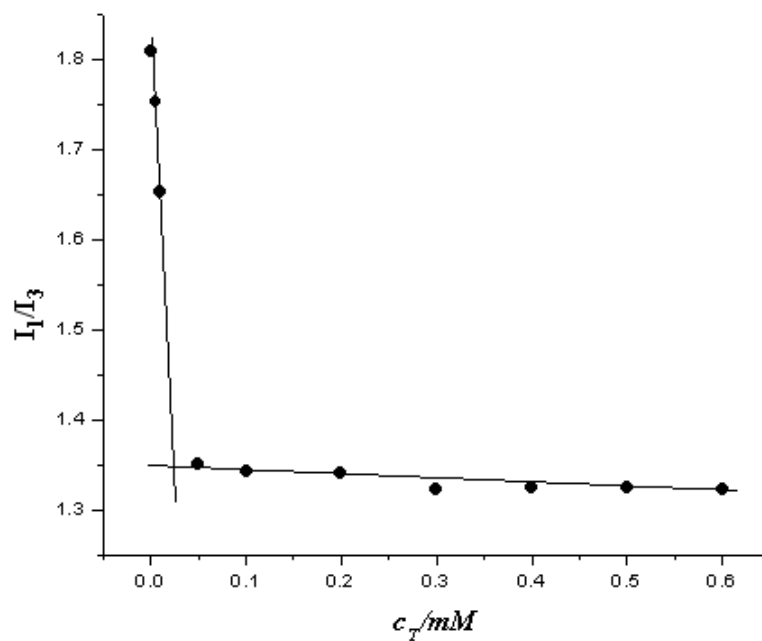
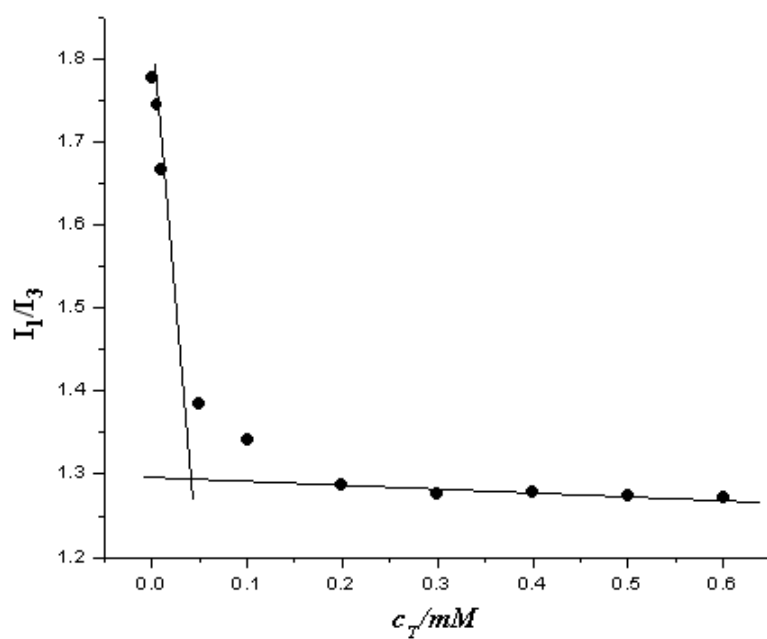
**Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.5$  (283 K)****Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.5$  (298 K)**

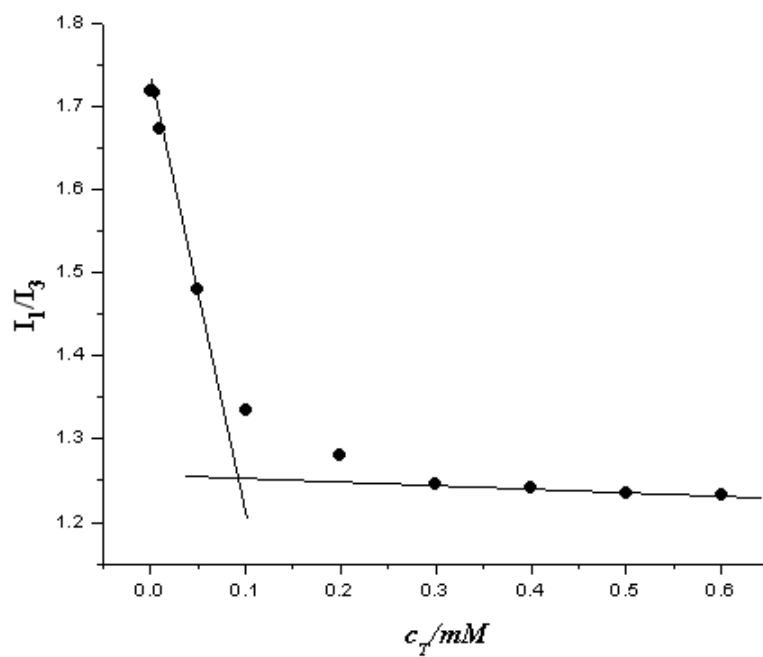
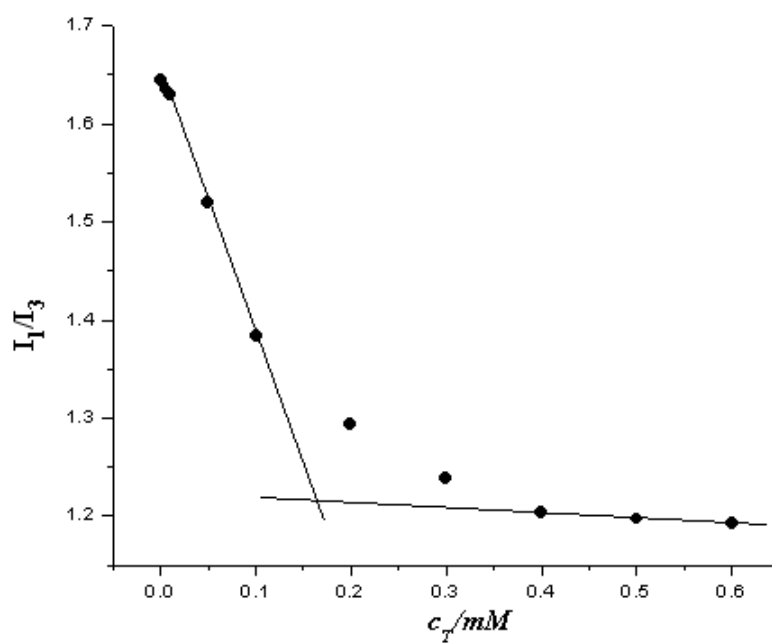
**Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.5$  (313 K)****Triton X100 / Tween 20:  $\alpha = 0.5$  (328 K)**

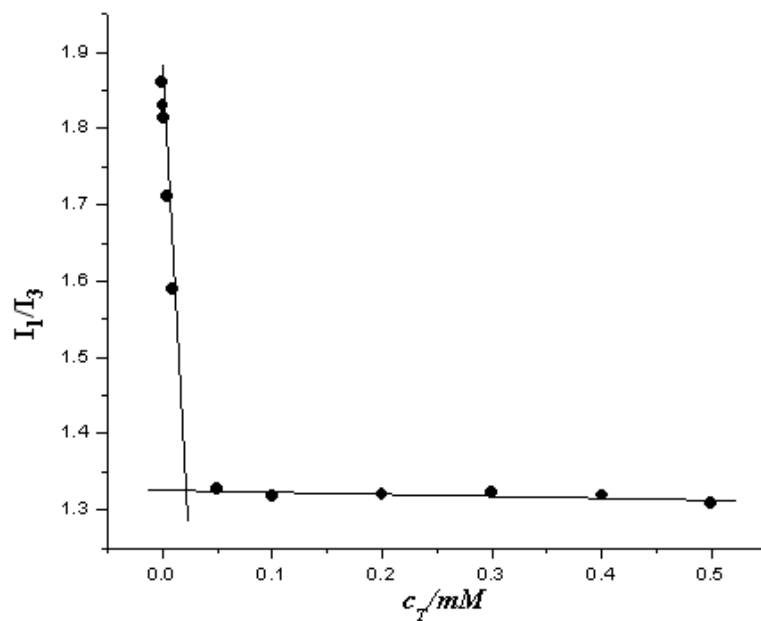
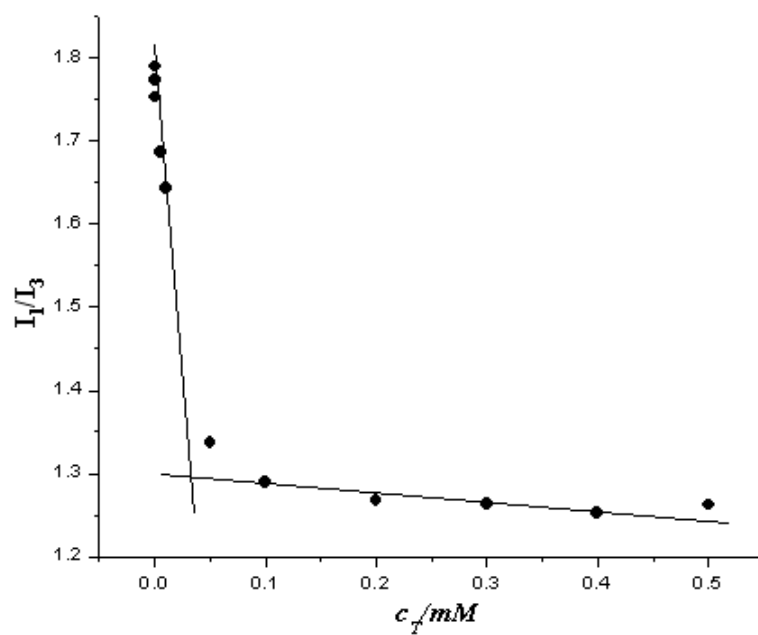


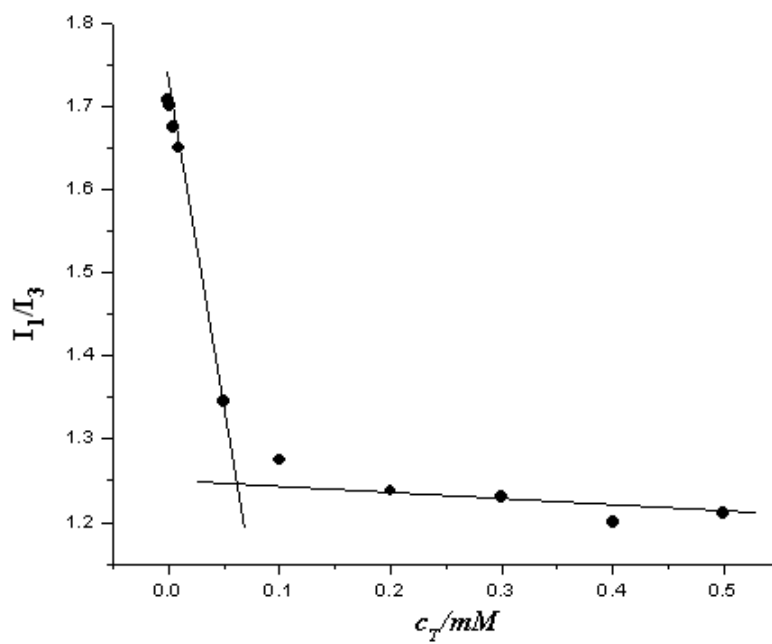
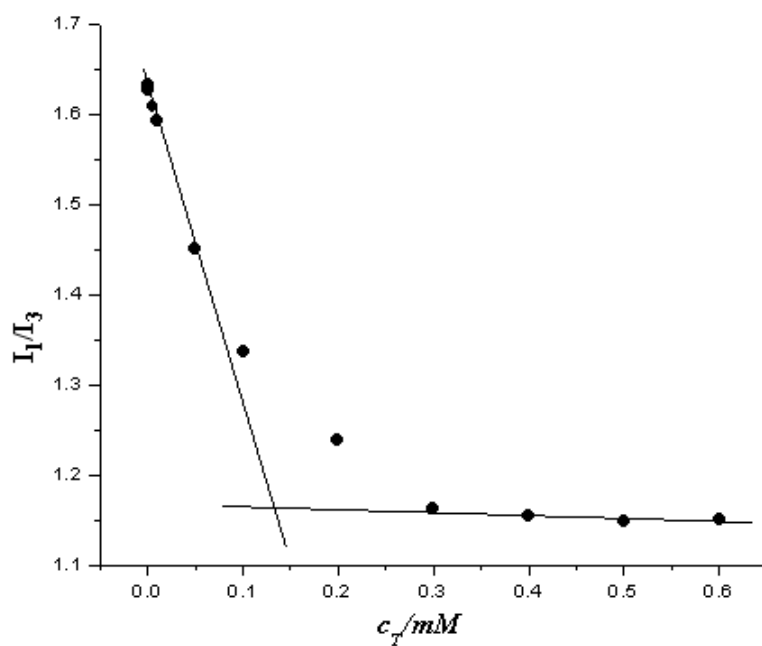
**Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.1$  (283 K)****Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.1$  (298 K)**

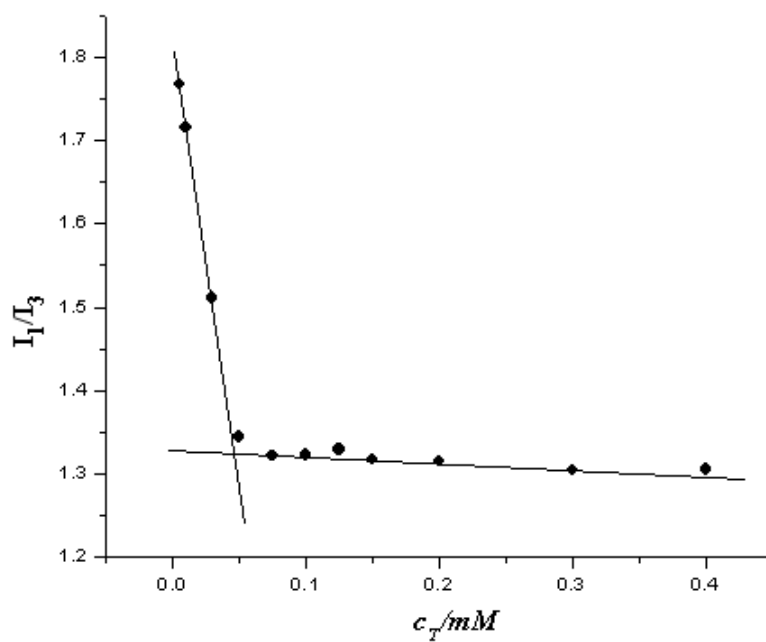
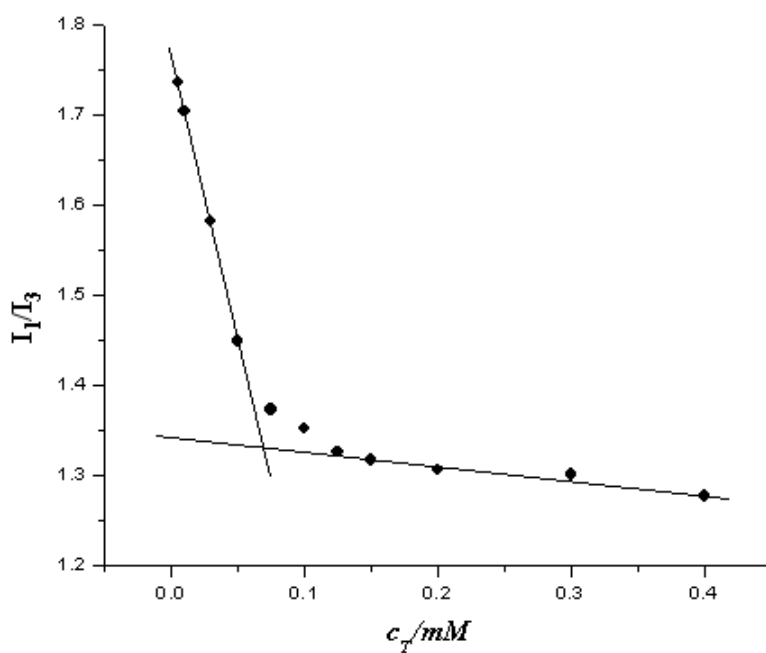
**Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.1$  (313 K)****Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.1$  (328 K)**

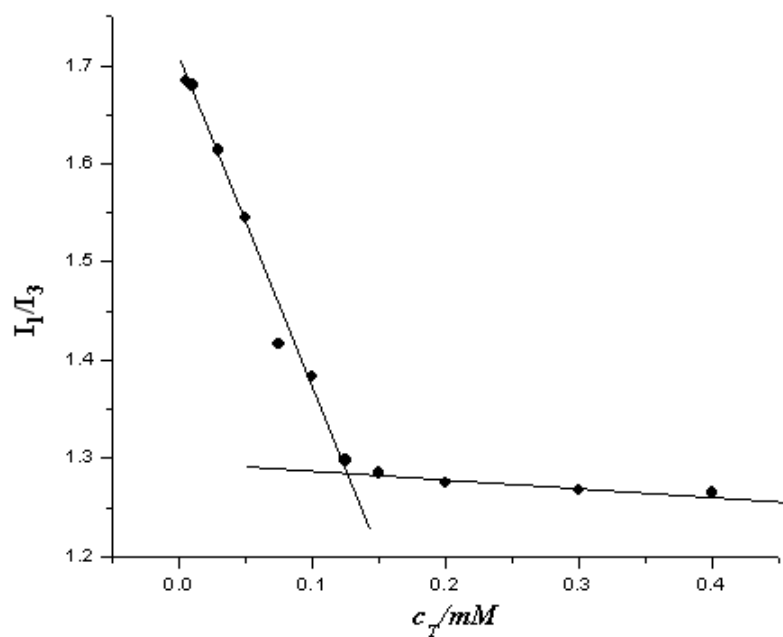
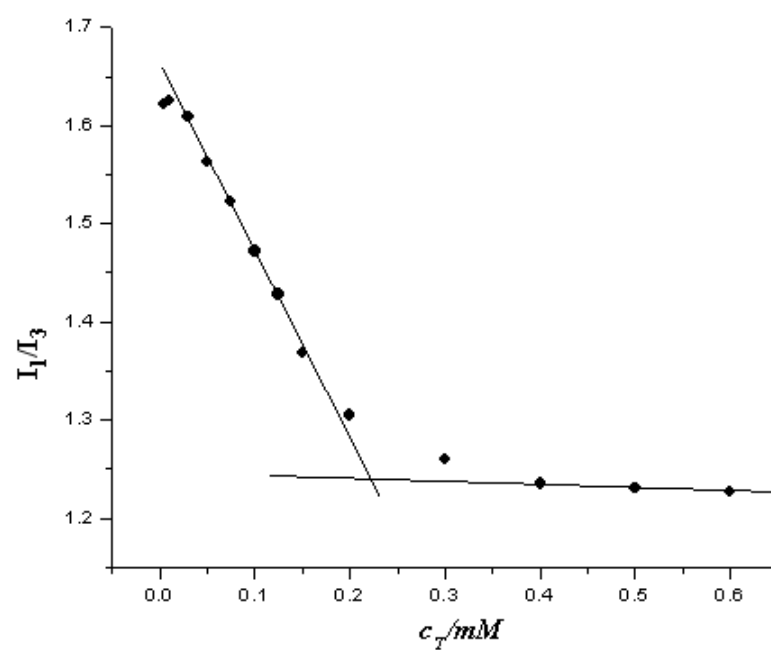
**Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.3$  (283 K)****Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.3$  (298 K)**

**Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.3$  (313 K)****Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.3$  (328 K)**

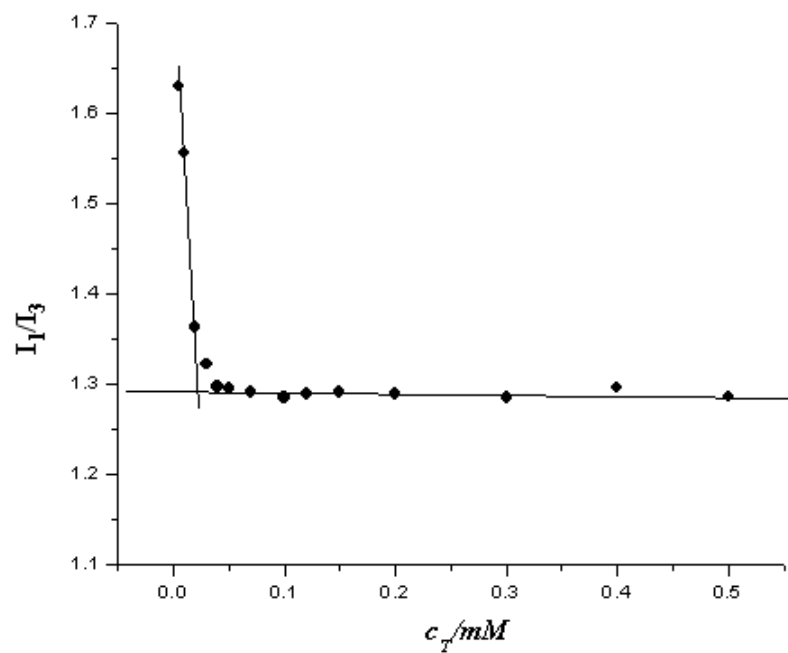
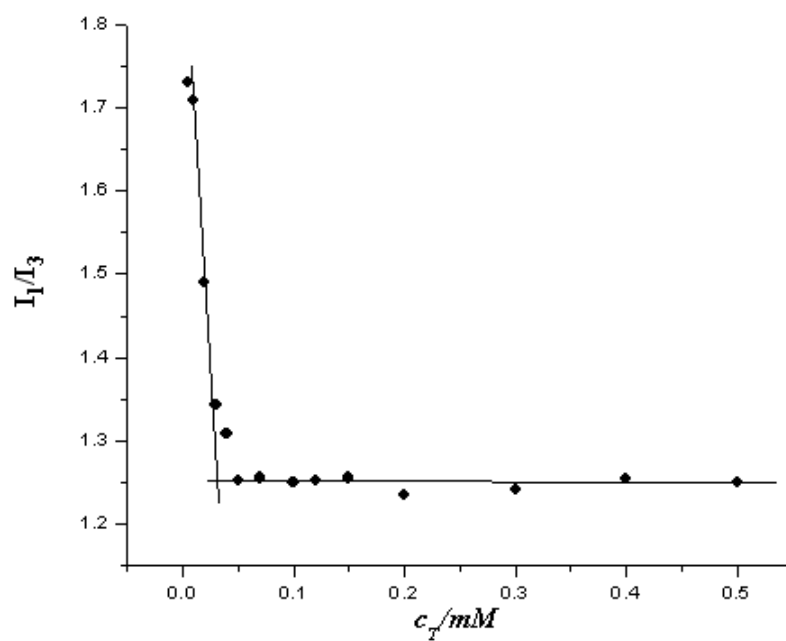
**Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.5$  (283 K)****Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.5$  (298 K)**

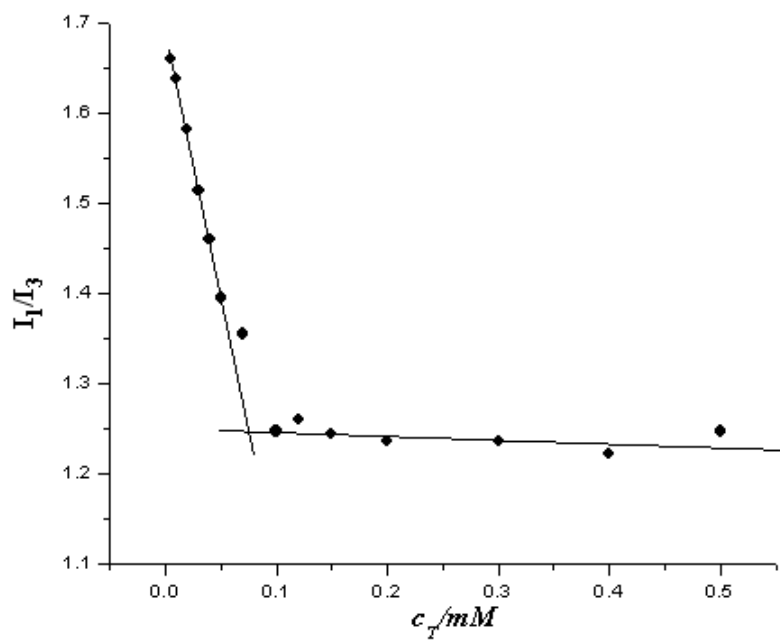
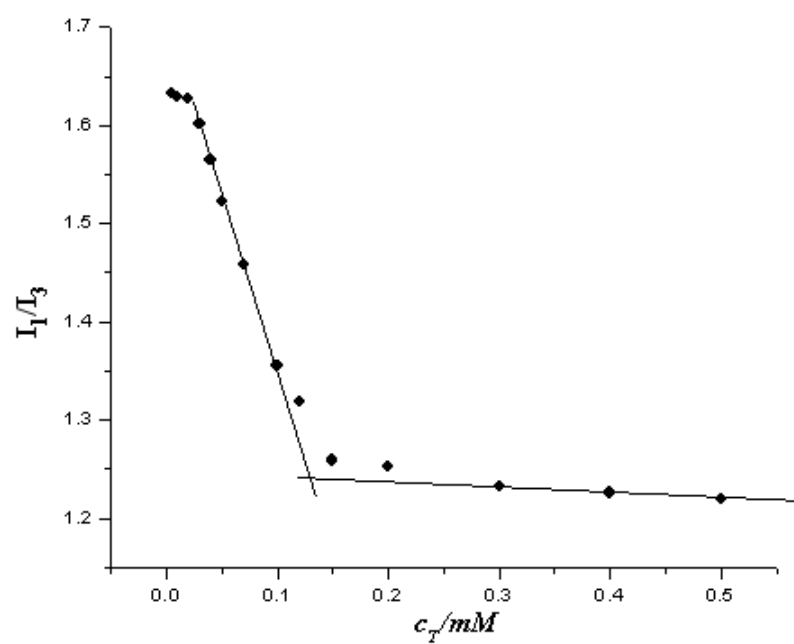
**Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.5$  (313 K)****Triton X100 / Tween 40:  $\alpha = 0.5$  (328 K)**

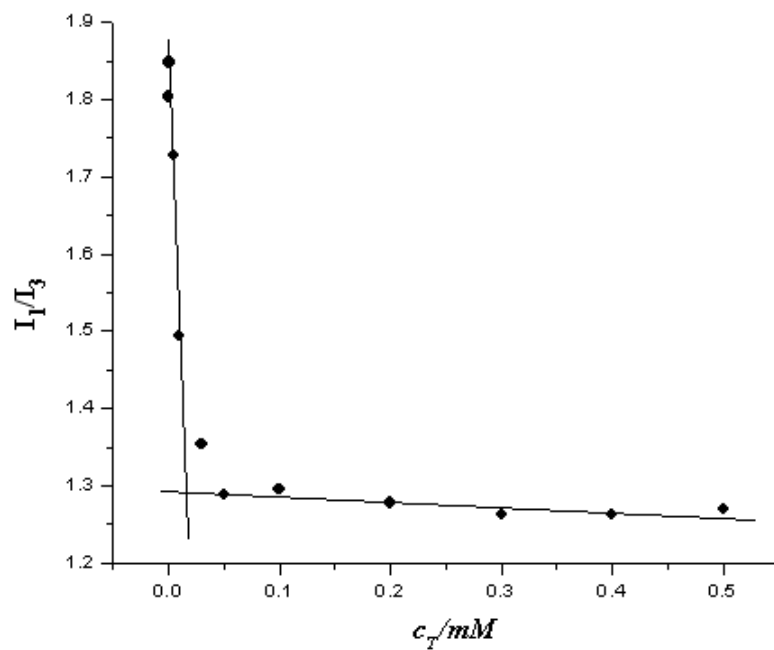
**Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.1$  (283 K)****Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.1$  (298 K)**

**Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.1$  (313 K)****Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.1$  (328 K)**

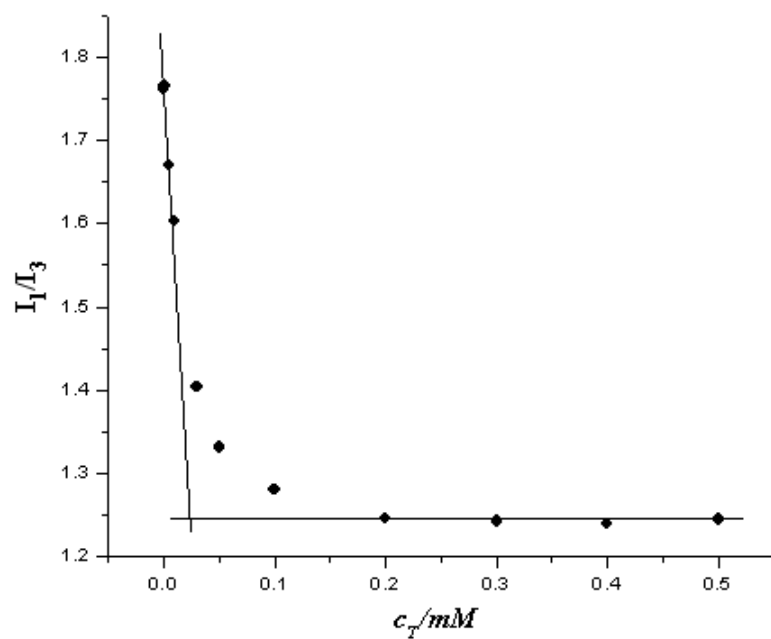


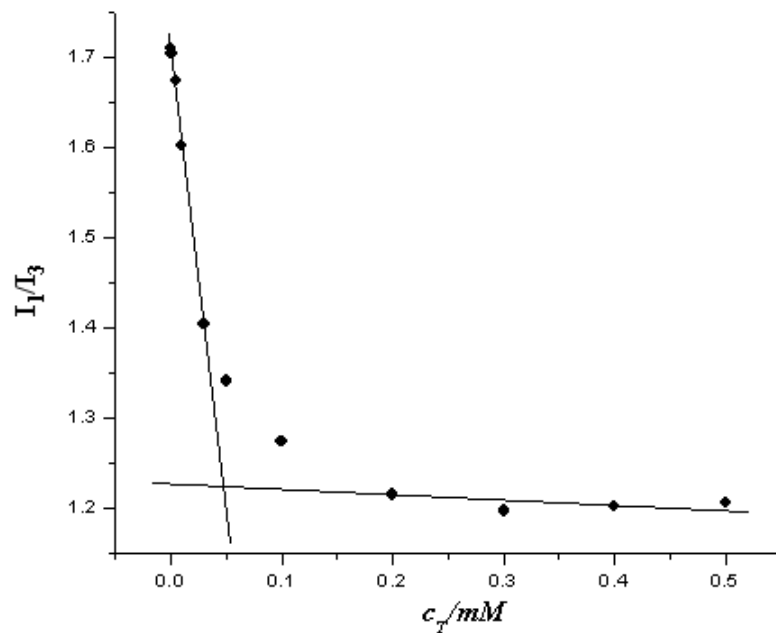
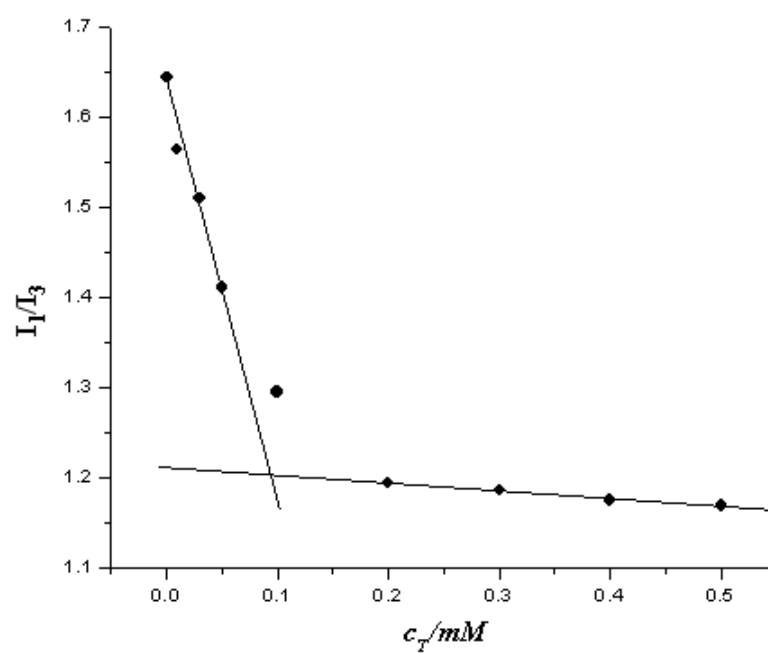
**Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.3$  (283 K)****Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.3$  (298 K)**

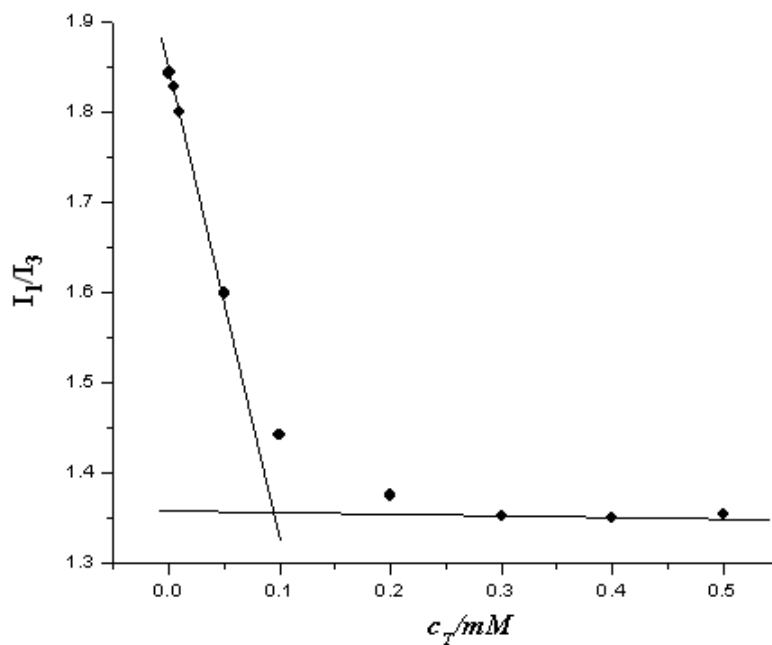
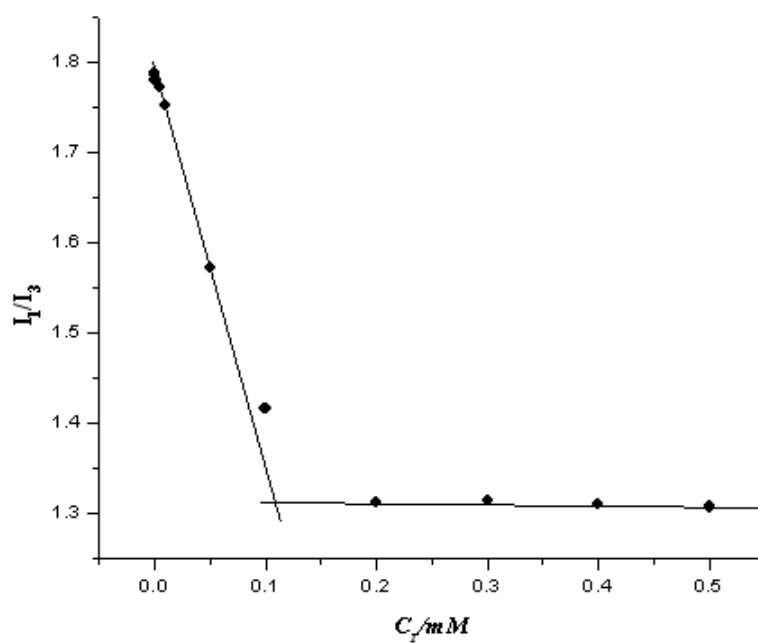
**Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.3$  (313 K)****Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.3$  (328 K)****Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.5$  (283 K)**

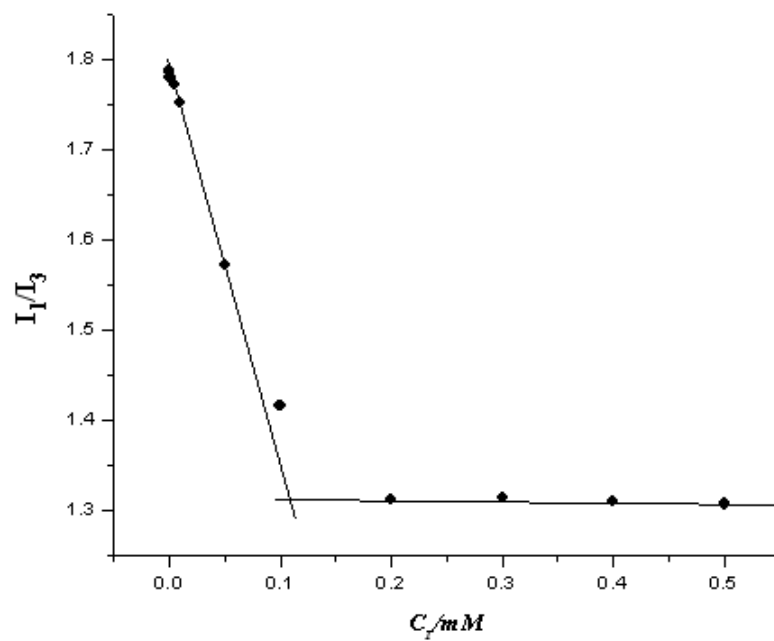
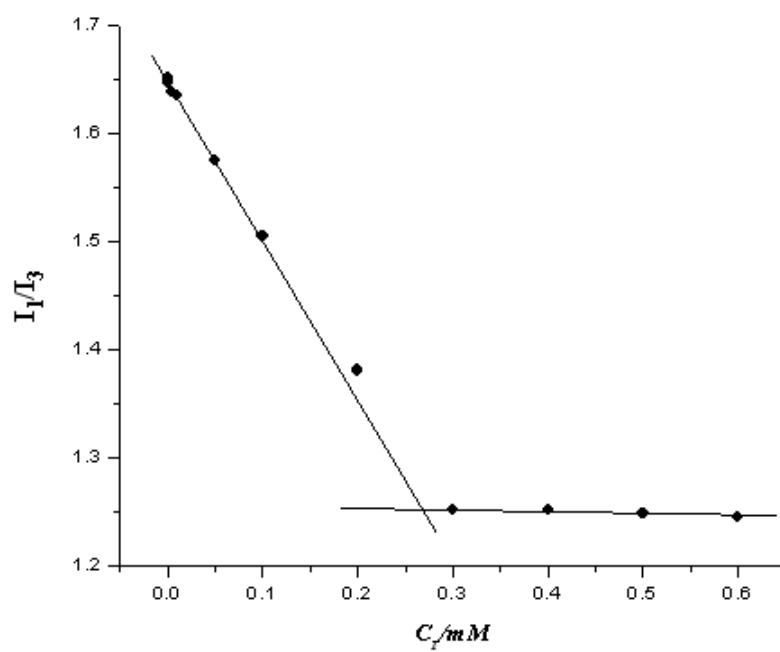


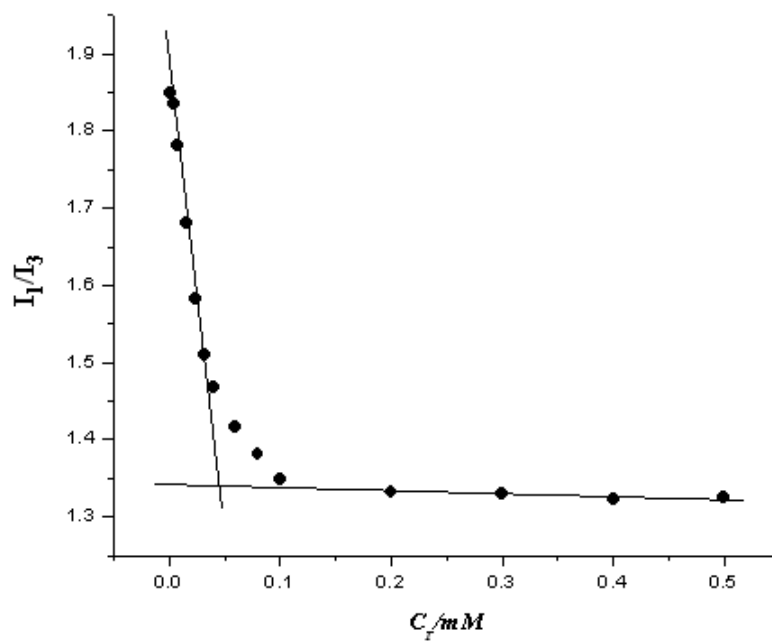
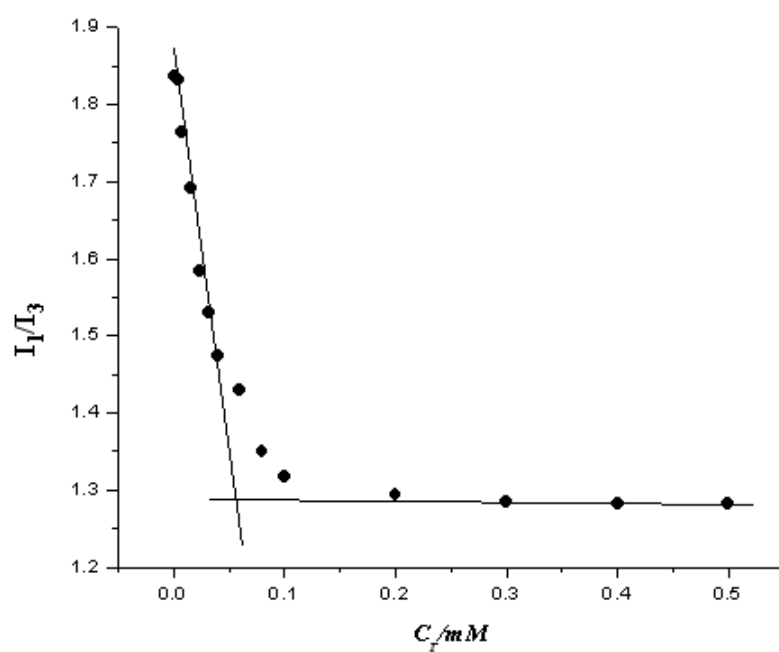
**Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.5$  (298 K)**

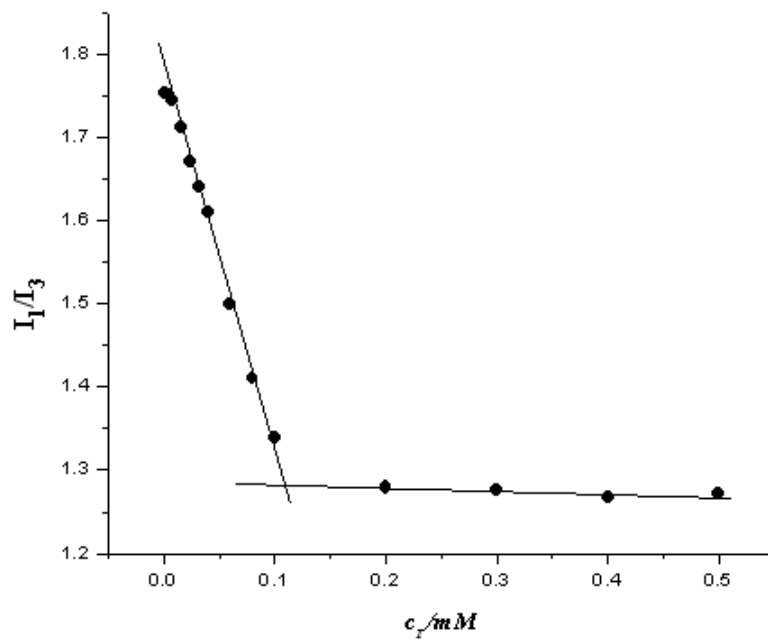
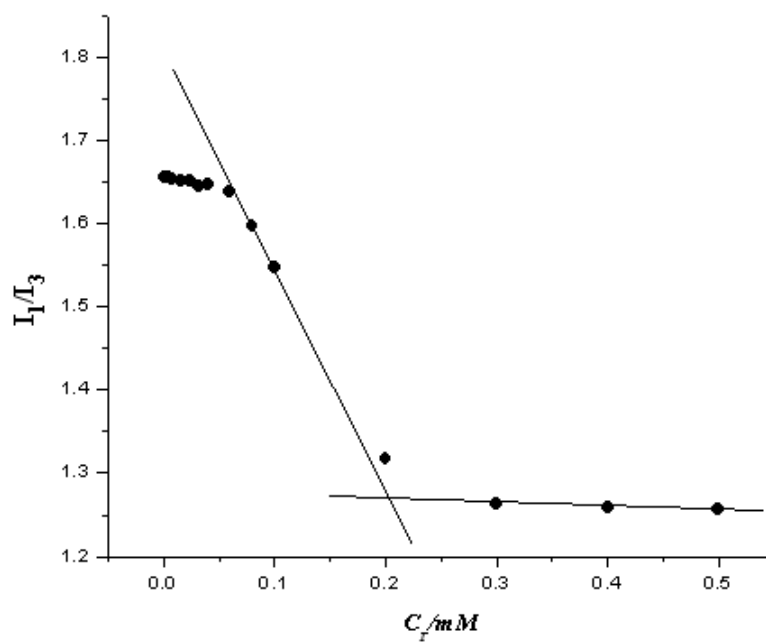


**Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.5$  (313 K)****Triton X100 / Tween 60:  $\alpha = 0.5$  (328 K)**

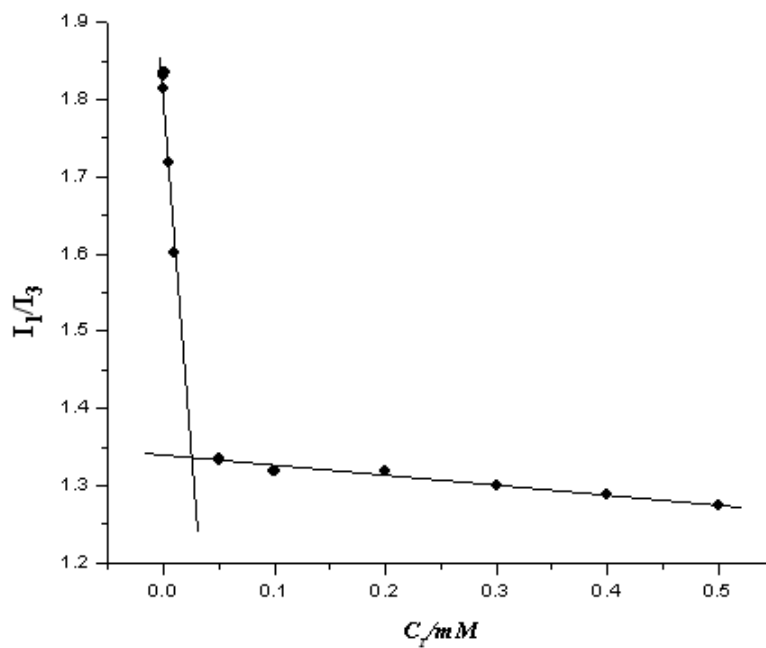
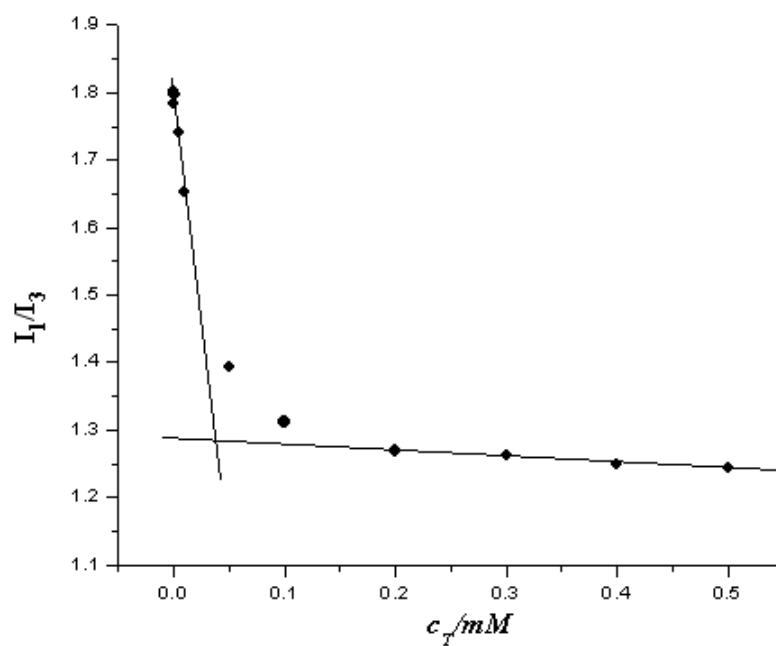
**Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.1$  (283 K)****Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.1$  (298 K)**

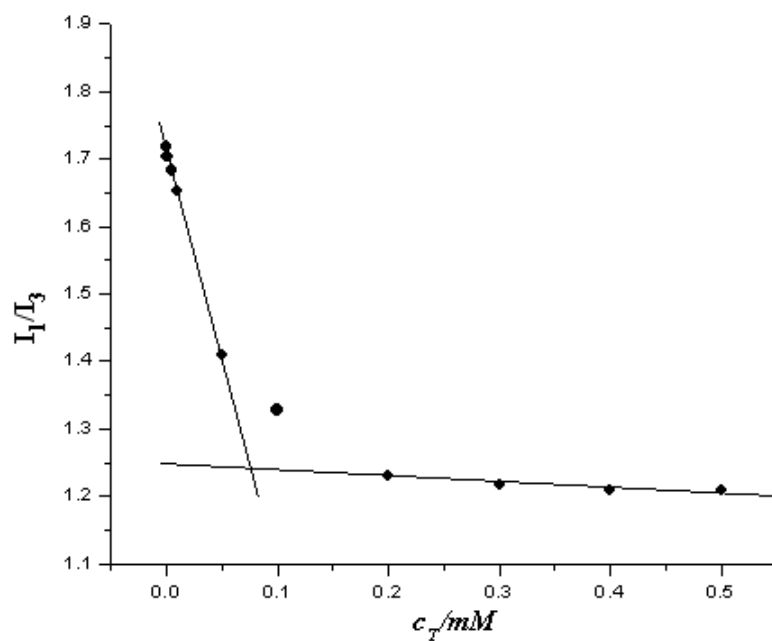
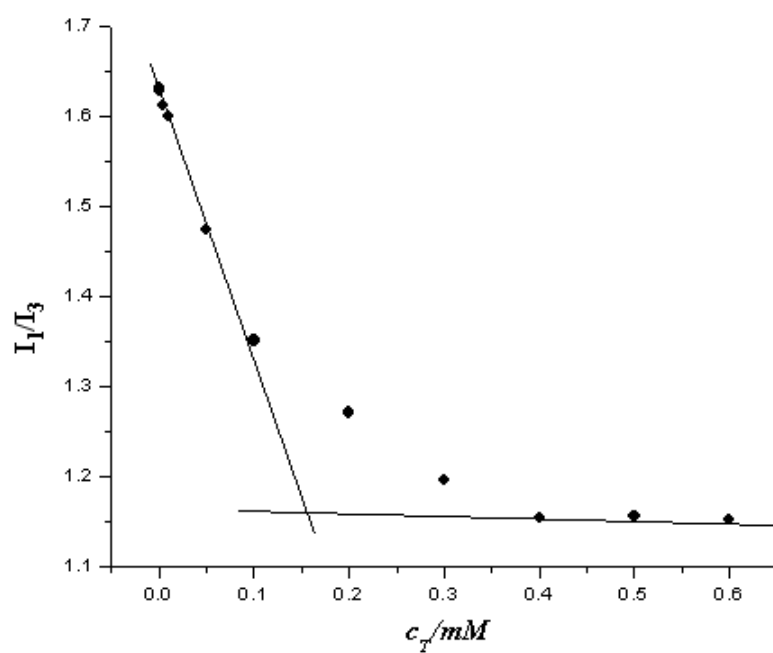
**Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.1$  (313 K)****Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.1$  (328 K)**

**Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.3$  (283 K)****Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.3$  (298 K)**

**Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.3$  (313 K)****Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.3$  (328 K)**



**Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.5$  (283 K)****Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.5$  (298 K)**

**Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.5$  (313 K)****Triton X100 / Tween 80:  $\alpha = 0.5$  (328 K)**

## Biografija

Ivana Vapa je rođena u Novom Sadu 1983. godine, gde je završila osnovno i srednje obrazovanje i kao odličan učenik stekla Vukove diplome. Tokom osnovnog i srednjeg obrazovanja, kao član Centra za talente Republike Srbije, osvaja pet medalja na Republičkim takmičenjima, iz oblasti hemije.

Kao prvoplasirana upisuje studije Farmacije na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Novom Sadu, 2002. godine. Zvanje diplomiranog farmaceuta stiče 2008. godine, sa prosečnom ocenom 9.09. Iste godine upisuje doktorske akademske studije Kliničke medicine na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Novom Sadu. Tokom doktorskih akademskih studija napisala je nekoliko naučno-istraživačkih radova.

Nakon završetka osnovnih akademskih studija i sticanja licence za samostalni rad, obavljala je poslove šefa apoteke u trajanju od dve godine. Svoje profesionalno usavršavanje nastavlja angažovanjem u stečajnom postupku privrednog društva za veleprodaju lekova, na poslovima diplomiranog farmaceuta.

Specijalističke akademske studije, na studijskom programu Toksikološka procena rizika od zagađivača životne sredine, na Farmaceutskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu pohađa od 2015. godine.