



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLINIČKA MEDICINA

**TERMODINAMIČKA STABILNOST BINARNIH
MEŠOVITIH MICELA ODABRANIH HOMOLOGA IZ
GRUPA BRIJ SURFAKTANATA I POLISORBATA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof. dr Mihalj Poša

Doc. dr Vesna Tepavčević

Kandidat:

Stoja Obradović

Novi Sad, 2017. godine

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	Stoja Obradović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje) MN	Dr Mihalj Poša, vanredni profesor Dr Vesna Tepavčević, docent
Naslov rada: NR	Termodinamička stabilnost binarnih mešovitih micela odabranih homologa iz grupa Brij surfaktanata i polisorbata
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2017.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	9 poglavlja, 110 stranica, 45 slika, 8 tabela, 162 reference
Naučna oblast: NO	Farmacija
Naučna disciplina: ND	Fizička hemija

Predmetna odrednica, ključne reči: PO	površinski aktivne materije; micle; termodinamika; polisorbati; fizička hemija; fluorescentna spektrometrija
UDK	661.185:544
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>Uloga micela u razvoju farmaceutskih oblika zasniva se na njihovom potencijalu da kao transportni sistemi povećaju bioraspoloživost lekovite supstance i unaprede njen farmakokinetički profil. Micle mogu da modifikuju propustljivost bioloških membrana, omogućavaju kontrolisano oslobađanje lekovite supstance iz farmaceutskog oblika, stabilizuju lekovitu supstancu, itd. Kombinovanje različitih surfaktanata kao gradivih jedinica omogućava konstruisanje micela sa poželjnim fizičko-hemijskim karakteristikama. Takođe, mešovite micle između čijih gradivnih jedinica postoje sinergističke interakcije se formiraju na nižim koncentracijama surfaktanata u poređenju sa monokomponentnim micelama.</p> <p>U doktorskoj disertaciji je ispitana termodinamička stabilnost binarnih mešovitih micela Brij S10 i Brij S20 surfaktanata sa polisorbatom 20, polisorbatom 60 i polisorbatom 80 kao kosurfaktantima. Analiziran je uticaj građe odabranih nejonskih surfaktanata na fizičko-hemijske parametre i stabilnost njihovih mešovitih micela.</p> <p>Vrednosti kritične micelarne koncentracije su dobijene spektrofluorimetrijskim merenjima. Da bi se analizirao uticaj temperature na termodinamičku stabilnost micela, merenja su vršena na sledećim temperaturama: 273.15 K, 283.15 K, 293.15 K, 303.15 K i 313.15 K. Rezultati su tumačeni sa aspekta teorije regularnih rastvora (regular solution theory – RST), uz primenu Porterove jednačine.</p> <p>Na osnovu rezultata istraživanja, predloženi su modeli monokomponentnih i binarnih mešovitih micela. Utvrđeno je da u svim</p>

	<p>analiziranim binarnim mešovitim sistemima postoji dodatna entropija. Može se doneti zaključak da pretpostavka RST o isključivo entalpijskoj prirodi dodatne Gibsove energije nije primenljiva na ispitivane binarne sisteme. Utvrđeno je da postojanje razlike u dužini hidrofobnih segmenata monomera dodatno stabilizuje mešovitu micelu. Sa porastom temperature, ovaj stabilizacioni efekat entropijskog porekla postaje izraženiji. Prisustvo dvostruke veze u ugljovodoničnom lancu polisorbata 80 doprinosi povećanoj rigidnosti njegovih molekula. Rezultat je smanjena termodinamička stabilnost mešovutih micela koje sadrže polisorbat 80 u poređenju sa mešovitim micelama koje sadrže njegov zasićeni homolog, polisorbat 60. Utvrđeno je da razlika u dužini polarnih segmenata monomera koji grade mešovitu micelu utiče na stepen hidratacije micela, a time i na njenu stabilnost.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	13.04.2017.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član: član: član:

UNIVERSITY OF NOVI SAD**FACULTY OF MEDICINE****KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Stoja Obradović
Mentor: MN	Dr Mihalj Poša, Associate Professor Dr Vesna Tepavčević, Assistant Professor
Title: TI	Thermodynamic stability of binary mixed micelles of selected homologues from Brij and polysorbate surfactant classes
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	AP Vojvodina
Publication year: PY	2017.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	9 chapters, 110 pages, 45 figures, 8 tables, 162 references
Scientific field: SF	Pharmacy
Scientific discipline:	Physical chemistry

SD	
Subject, Key words: SKW	Surface-Active Agents; Micelles; Thermodynamics; Polysorbates; Chemistry, Physical; Spectrometry, Fluorescence
UC	661.185:544
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	None
Abstract: AB	<p>The role of the micelles in pharmaceutical formulation lies in their ability to, when used as drug delivery systems, increase the bioavailability of the drug and enhance its pharmacokinetic profile. Micelles may modify the permeability of biomembranes, enable controlled release from drug delivery systems, stabilize the drug, etc. By combining different surfactants as building units it is possible to engineer micelles with favorable physicochemical characteristics. Also, the mixed micelles between whose building units synergistic interactions exist are formed on lower concentrations of surfactants in comparison to single-component micelles.</p> <p>In the doctoral dissertation the thermodynamic stability of binary mixed micelles built of Brij S10 and Brij S20 with polysorbate 20, polysorbate 60 and polysorbate 80 as co-surfactants is examined. The influence of the structure of selected nonionic surfactants on physicochemical parameters and the stability of their mixed micelles is analyzed.</p> <p>Critical micelle concentration values were obtained by spectrofluorimetric measurements. In order to analyze the influence of the temperature on the micelles' thermodynamic stability, measurements were conducted on following temperatures: 273.15 K, 283.15 K, 293.15 K, 303.15 K and 313.15 K. Obtained results were studied using regular solution theory (RST) and Porter's equation.</p> <p>Based on the research results, models of both single-component and binary mixed micelles are introduced. It is deduced that in all analyzed binary mixed systems the excess entropy exists.</p>

	<p>A conclusion can be made that the assumption of RST regarding solely enthalpic nature of the excess Gibbs energy is not applicable to investigated binary systems. The difference in the length of the hydrophobic segments of monomers additionally stabilizes the mixed micelle. With the increase in the temperature, this stabilizing effect of the entropic nature is more noticeable. The existence of the double bond in polysorbate 80 hydrocarbon chain contributes to the increased rigidity of its molecules. As a result, the thermodynamic stability of the mixed micelles containing polysorbate 80 is lesser than the stability of the mixed micelles containing its saturated homologue, polysorbate 60. It is determined that the difference in length of polar segments of mixed micelle monomers affects the micelle hydration and therefore, its stability.</p>
Accepted on Senate on: AS	13.04.2017.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member: member: member:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPŠTI DEO	3
2.1. Definicija surfaktanata	3
2.2. Struktura surfaktanata.....	3
2.3. Površinska aktivnost.....	5
2.4. Klasifikacija surfaktanata	7
2.4.1. Anjonski surfaktanti.....	7
2.4.2. Katjonski surfaktanti	8
2.4.3. Cviterjonski surfaktanti.....	8
2.4.4. Nejonski surfaktanti	9
2.4.4.1. Polisorbati	10
2.4.4.2. Brij surfaktanti	13
2.5. Micelizacija	14
2.6. Oblik i struktura micela.....	16
2.7. Solubilizacija hidrofobnih jedinjenja	19
2.8. Termodinamika binarnih smeša	21
2.8.1. Idealne smeše.....	21
2.8.2. Realne smeše	23
2.8.2.1. <i>Regular solution theory</i>	23
2.8.2.2. Model nezavisne metode.....	28
3. CILJ RADA	30
4. MATERIJAL I METODE	32

4.1. Materijal	32
4.2. Metoda.....	33
4.2.1. Teorijske osnove spektrofluorimetrije	33
4.2.2. Spektrofluorimetrijska merenja.....	35
4.2.3. Obrada rezultata	36
5. REZULTATI.....	37
5.1. Određivanje vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija	38
5.2. Određivanje vrednosti fizičko-hemijskih parametara mešovutih binarnih sistema	42
5.3. Analiza primenljivosti teorije regularnih rastvora na ispitivane binarne mešovite sisteme	57
5.4. Određivanje vrednosti dodatne entropije u ispitivanim sistemima	58
6. DISKUSIJA	61
6.2. Model monokomponentnih micela.....	61
6.1.1. Struktura monokomponentnih micela.....	61
6.1.2. Uticaj temperature na građu micela	65
6.3. Model mešovutih micela	70
6.2.1. Uticaj dužine hidrofobnog segmenta molekula surfaktanta	72
6.2.2. Uticaj zasićenosti hidrofobnog segmenta	77
6.2.3. Uticaj dužine polarnog lanca	81
7. ZAKLJUČAK	84
8. LITERATURA.....	87
9. PRILOG	101

1. UVOD

Surfaktanti ili površinski aktivne materije (PAM) su grupa jedinjenja amfifilnog karaktera koja ispoljavaju specifično ponašanje u rastvorima. Zahvaljujući fenomenima kao što su smanjenje površinskog napona, stabilizacija, solubilizacija, kvašenje, povećanje penivosti i sl., PAM imaju primenu u različitim granama industrije [1-4]. Surfaktanti koji su pogodni za primenu u biološkim sistemima su predmet interesovanja biomedicinskih nauka kao potencijalna sredstva za unapređenje farmaceutskih, kozmetičkih i prehrambenih proizvoda [5-11].

Između molekula različitih surfaktanata koji grade aggregate – micelle, javljaju se interakcije (privlačne ili odbojne) koje modifikuju fizičko-hemijske parametre novonastalih micela [1,12-16]. Ispitivanje i definisanje ovih interakcija odgovornih za odstupanje od idealnog stanja je neophodno da bi se otvorile nove mogućnosti za primenu surfaktanata [17]. Pored efikasnosti i bezbednosti konačnog proizvoda, savremeni tehnološki procesi moraju da ispunjavaju i zahteve ekološke prihvatljivosti i ekonomske isplativosti [15]. Kombinovanjem različitih PAM kao gradivnih jedinica moguće je konstruisati nove transportne sisteme sa pogodnim svojstvima koji ispunjavaju sve ove zahteve [18-28].

U oblasti farmacije, micelle su predmet interesovanja kao potencijalni nosači slabo rastvorljivih lekova do ciljanih tkiva [29-32]. Ovi nosači mogu i da povećaju permeabilnost bioloških membrana za određene lekovite supstance ili umanje njihov efluks iz ćelije čime bi se značajno poboljšao farmakokinetički profil leka [33-35]. Pažljiv odabir gradivnih komponenti micela omogućava podešavanje njihove veličine, solubilizacionog kapaciteta, stabilnosti i drugih parametara. Ove karakteristike u većoj ili manjoj meri omogućavaju ciljano delovanje leka na određena patološka tkiva, kontrolisano oslobađanje lekovite supstance i njenu zaštitu od degradacije i inaktivacije. Optimizacija sastava micela dakle može da dovede do unapređenog učinka leka u organizmu [36-41].

Rastvori binarnih smeša surfaktanata formiraju micelle na nižim koncentracijama u poređenju sa monokomponentnim rastvorima istih surfaktanata. Ovo svojstvo smeša surfaktanata sa praktičnog stanovišta opravdava njihovo detaljnije istraživanje. [15,27,39]. Na polju biomedicinskih istraživanja, smanjenje koncentracije surfaktanta neophodne za ispoljavanje uloge micela kao

transportera ili stabilizatora je poželjno, a u nekim slučajevima i neophodno. Smanjenjem količine surfaktanta u organizmu izbegavaju se, ili u potpunosti eliminišu, njegova neželjena svojstva. Smanjenje količine surfaktanta potrebne za formiranje micela je i sa ekonomskog stanovišta važna prednost binarnih sistema surfaktanta [15,37-41].

Nejonski surfaktanti predstavljaju oblast koja je još uvek nedovoljno istražena i čiji potencijali primene u farmaceutskim formulacijama nisu iscrpljeni. Predmet istraživanja disertacije su predstavnici dve klase nejonskih surfaktanta (polisorbata i Brijeva) i njihove mešovite micelle. Definisani su i izračunati njihovi termodinamički parametri i na osnovu obrađenih rezultata su predloženi modeli mešovitih micela. Dobijeni rezultati su interpretirani sa stanovišta uticaja temperature i strukture surfaktanta na građu i stabilnost micelle.

Polisorbati su relativno stabilna i netoksična jedinjenja koja predstavljaju dobru polaznu tačku u razvoju novih unapređenih formulacija lekova [42-45]. U ovoj disertaciji ispitivana su tri predstavnika ove klase jedinjenja: polisorbat 20, polisorbat 60 i polisorbat 80, koji se međusobno razlikuju prema strukturi hidrofobnog segmenta.

Takođe, kao predmet istraživanja izabrana su dva predstavnika surfaktanta klase Brijeva: Brij S10 i Brij S20, kao molekuli koji su potencijalno podobni za primenu u biološkim sistemima [46,47]. S obzirom da se međusobno razlikuju prema dužini polarnog lanca, ova dva Brij surfaktanta predstavljaju odlične modele za ispitivanje uticaja strukture hidrofilnog domena na stabilnost micelle.

2. OPŠTI DEO

2.1. Definicija surfaktanata

Surfaktanti ili površinski aktivne materije su grupa jedinjenja koja imaju sposobnost da, zahvaljujući svojoj specifičnoj strukturi, menjaju slobodne energije graničnih površina na kojima se akumuliraju [1,2]. Ova dominantna karakteristika je opisana i u samom imenu cele grupe jedinjenja. Naime, reč *surfaktant* predstavlja skraćenicu izraza *surface-active agent*. Pored ovog izraza koji je uobičajen za angloameričko govorno područje, u upotrebi je i internacionalno prihvaćen termin *tenzid* [1,2].

2.2. Struktura surfaktanata

Surfaktanti se odlikuju specifičnom amfifilnom strukturom, njihovi molekuli se sastoje iz dela koji ispoljava afinitet prema polarnim rastvaračima – hidrofilni (lipofobni) segment, i dela koji ispoljava afinitet prema nepolarnim rastvaračima – hidrofobni (lipofilni) segment [1,12,16]. Prilikom šematskog predstavljanja strukture klasičnih surfaktanata, hidrofilni segment se predstavlja kao polarna glava, a hidrofobni deo kao nepolarni rep. Klasična struktura surfaktanata obično podrazumeva jednu polarnu glavu pričvršćenu za jedan kraj ugljovodoničnog niza [2]. Međutim, surfaktanti su velika grupa jedinjenja i raznolikost u njihovoj strukturi nije iznenađujuća. Primer nekonvencionalne građe su gemini surfaktanti (surfaktanti blizanci) koji se sastoje iz dva hidrofobna segmenta i dve polarne glave [1,2].

Nepolarni segmenti su često po hemijskoj strukturi dugački ugljovodonični lanci. Oni mogu biti zasićeni ili nezasićeni, halogenovani, oksigenovani, razgranate ili linearne strukture. Postoje surfaktanti kod kojih su hidrofobni segmenti aromatični ili heterociklični sistemi (sami ili vezani za kraće ili duže ugljovodonične lance), derivati lignina, derivati smola ili siloksanski lanci (koji, analogno ugljovodoničnim, mogu da budu linearni ili razgranati, oksigenovani ili halogenovani) [1,2].

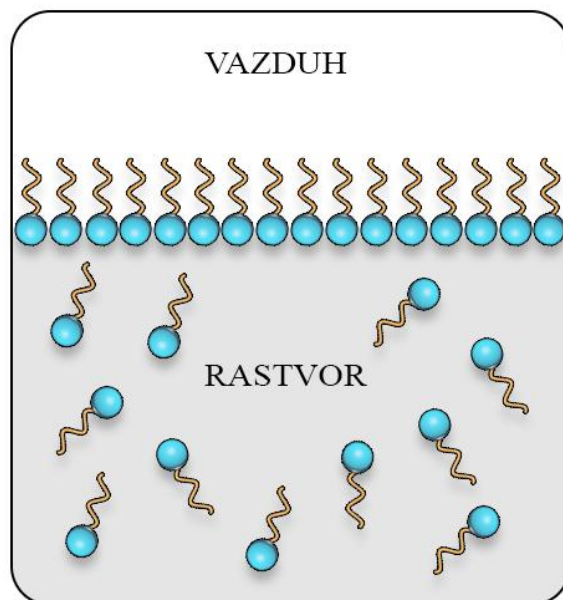
Polarne grupe obično sadrže neki heteroatom (kiseonik, azot, sumpor, fosfor) u okviru funkcionalnih grupa kao što su: hidroksilna, karboksilna, etarska, tiolna, estarska, amidna, sulfatna, fosfatna i druge [1,2]. Ulogu polarnog segmenta mogu da igraju i polipeptidni lanci, polioksietilenski lanci, šećeri itd., dakle polarna grupa ne mora da bude mala i rigidna (kao što je slučaj kod jonskih surfaktanata), već je u nekim slučajevima predstavljena glomaznim, često i fleksibilnim strukturama [1,2]. Priroda polarne grupe u velikoj meri određuje svojstva surfaktanta i zbog toga predstavlja jedan od kriterijuma na osnovu kojih može da se izvrši njihova klasifikacija.

2.3. Površinska aktivnost

Kada se nađu u dovoljno niskoj koncentraciji u sistemu sačinjenom od dve faze koje se međusobno ne mešaju, surfaktanti se spontano nagomilavaju i adsorbuju na graničnoj površini tih faza [1,12,16]. Ovaj proces je najčešće, ali ne i uvek, praćen smanjenjem površinskog napona sistema [1,48].

Površinski napon se definiše, između ostalog i kao najmanji neophodan uloženi rad da bi se stvorila jedinica granične površine između dve faze koje se ne mešaju ili da bi se postojeća granična površina proširila za jedinicu površine [1]. Molekuli tečne faze koji se nalaze u unutrašnjosti rastvora stupaju u interakciju sa većim brojem molekula u poređenju sa molekulima koji se nalaze na njegovoj površini [1,48-50]. S obzirom da su interakcije češće između molekula iste faze, rezultantna sila koje deluju na površinske molekule je usmerena prema unutrašnjosti faze. Rezultat je stalno nastojanje da se molekuli sa površine faze vrate u njenu unutrašnjost, čime bi se smanjila slobodna energija sistema [1,48-51]. Dakle, postoji spontana težnja tečne faze da ima što manju graničnu površinu i time postigne stanje najmanje slobodne energije. Posledica ove pojave je da je neophodno uložiti određeni rad da bi se jedan molekul iz unutrašnjosti doveo na površinu rastvora [1,2,48,51]. Što se dve faze manje mešaju, potreban je veći rad da bi se proširila granična površina, a sami tim veća je i vrednost površinskog napona na granici faza [1,16]. Treba naglasiti da i slobodnu površinu tečne faze koja je u kontaktu sa vazduhom treba posmatrati kao graničnu površinu tečnosti sa gasovitim fazom [1].

Rastvaranjem surfaktanata, koji se sastoje iz liofobnog i liofilnog segmenta, u određenom rastvaraču menja se energija celog sistema [1,52]. Liofilni delovi koji imaju afinitet prema molekulima rastvarača su okruženi njegovim molekulima i često stupaju u interakcije sa njima. Liofobni segmenti koji dolaze u kontakt sa molekulima rastvarača su odgovorni za povećanje energije sistema. Da bi se redukovalo ovo povećanje energije i smanjio kontakt sa molekulima solventa, liofobni delovi molekula surfaktanata bivaju potisnuti u graničnu površinu tečne faze [1,48-53].



Slika 1: Akumuliranje molekula surfaktanata u vodenom rastvoru na graničnoj površini sa vazduhom

Kada su u pitanju vodeni rastvori, surfaktanti se akumuliraju na graničnoj površini, polarne glave surfaktanata bivaju hidratizane, dok se nepolarni segmenti potiskuju i orijentišu tako da izviruju u gasovitu ili nepolarnu tečnu fazu (Slika 1) [1,48,50]. Na površini vodenog rastvora se formira sloj molekula surfaktanata koji smanjuje dodirnu površinu polarne i nepolarne faze (vazduh je smeša gasova i može se takođe posmatrati kao nepolarna faza), čime se smanjuje i površinski napon [1,48]. Što je efikasnije pakovanje molekula surfaktanata na granici faza, efekat snižavanja slobodne energije granične površine je više izražen, tj. površinski napon ima niže vrednosti [1,2].

Pored njihove hemijske prirode, na sposobnost surfaktanata da se akumuliraju na graničnoj površini, a samim tim na njihovu efikasnost, utiču i prirode samih faza koje obrazuju graničnu površinu. Sa porastom koncentracije molekula surfaktanata na graničnoj površini, izraženije je sniženje površinskog napona [1,52,53]. Ova zavisnost važi do momenta dostizanja određene koncentracije – kritične micelarne koncentracije, na kojoj se počinju stvarati micelle. Dalje povećanje koncentracije surfaktanta ne utiče na snižavanje površinskog napona [1].

2.4. Klasifikacija surfaktanata

S obzirom da priroda polarne glave u značajnoj meri utiče na svojstva surfaktanta, iskorišćena je kao kriterijum za njihovu klasifikaciju. Prema prirodi hidrofilnog segmenta razlikuju se [2,54]:

1. anjonski surfaktanti
2. katjonski surfaktanti
3. cviterjonski surfaktanti
4. nejonski surfaktanti

Treba napraviti razliku između termina **cviterjonski surfaktant** i **amfoterni surfaktant**. Cviterjonski surfaktanti imaju dve funkcionalne grupe koje su istovremeno nosioci naelektrisanja različitog predznaka, dok amfoterni surfaktanti mogu da se ponašaju kao katjonski ili cviterjonski ili anjonski, u zavisnosti od pH vrednosti sredine u kojoj se nalaze [1,2]. Aminokiseline su primer amfoternih jedinjenja s obzirom da sa promenom pH vrednosti sredine one mogu da prelaze iz anjonskog u cviterjonski, a zatim i u katjonski oblik i obratno [2].

Neka jedinjenja se, zbog promenljive prirode polarne glave uslovno mogu svrstati u više kategorija. Primer za to su jedinjenja koja sadrže i jonizovane funkcionalne grupe (karboksilatna, sulfatna, grupe u kojima je atom azota nosilac pozitivnog naelektrisanja i sl.) i polioksietilenski lanac u hidrofilnom segmentu [2]. Ukoliko je polioksietilenski lanac dugačak, on predstavlja dominantniju strukturu u polarnom segmentu i surfaktant se smatrati nejonskim, dok kraći polioksietilenski lanac obično ukazuje na dominantnije jonske karakteristike surfaktanta [2].

2.4.1. Anjonski surfaktanti

Anjonski surfaktanti su daleko najveća grupa surfaktanata i imaju najširu upotrebu zbog jednostavnog i jeftinog procesa proizvodnje [2,55]. Ovoj grupi surfaktanata pripadaju sapuni – soli alkalnih metala i viših masnih kiselina. Nisu kompatibilni sa katjonskim surfaktantima i u tvrdoj vodi im se značajno smanjuje efikasnost [2].

Vrsta pratećih katjona može značajno da utiče na prirodu samog surfaktanta, na primer ukoliko su magnezijum i kalcijum prateći katjoni, surfaktanti se bolje rastvaraju u uljima dok joni natrijuma i

joni kalijuma podstiču rastvorljivost u vodi, jon litijuma je prisutan u sredstvima za podmazivanje itd. U najvećem broju slučajeva anjonski surfaktanti su jednovalentni i prisutni u vidu natrijumove soli [2].

2.4.2. Katjonski surfaktanti

Pozitivno naelektrisanje katjonskih surfaktanata mahom potiče od atoma azota u funkcionalnim grupama. Najčešće je u pitanju amonijum grupa ili su to amini [2,55]. Surfaktanti koji su prema strukturi amini gube svoja svojstva kada se nađu u baznoj sredini [2].

S obzirom da su ćelijske membrane i većina čvrstih površina u makro-svetu mahom negativno naelektrisane, anjonski surfaktanti lako bivaju adsorbovani na te površine menjajući njihova svojstva [2]. U industriji se koriste kao baktericidna sredstva, herbicidi, omekšivači, flotaciona sredstva, kondicioneri, antikoroziivna sredstva, antistatička sredstva, disperzna sredstva itd. [1,2,54]. Mogu se koristiti za izradu disperznih sistema, prvenstveno emulzija, kod kojih je neophodno postići kontrolisano razdvajanje faza prilikom kontakta sa supstratom (obično negativno naelektrisanim) [1,54]. Nisu kompatibilni sa anjonskim surfaktantima i ukoliko nisu podložni hidrolizi u vodenoj sredini, mogu ispoljavati visoku toksičnost [2,55].

2.4.3. Cviterjonski surfaktanti

Cviterjonski surfaktanti sadrže dve funkcionalne grupe suprotnog naelektrisanja, najčešće su u pitanju amonijum grupa koja je nosilac pozitivnog i karboksilatna grupa kao nosilac negativnog naelektrisanja [2,55]. Stabilni su, blagi i ne iritiraju kožu, oči ni sluznice tako da su pogodni za primenu u kozmetičkoj i farmaceutskoj industriji [2,54,55].

2.4.4. Nejonski surfaktanti

Surfaktanti koji su analizirani u ovom radu su nejonski surfaktanti. Hidrofilni segment nejonskih surfaktanata je u najvećem broju slučajeva predstavljen polietarskim (polioksietilenskim) lancem ili polihidroksilnim jedinjenjima (sorbitan, sukroza, glikozidi itd). Kompatibilni su sa jonskim surfaktantima i prisustvo elektrolita u vodenom rastvoru ne utiče na njihove performanse [2,56]. Formiraju micelle pri nižim koncentracijama u poređenju sa jonskim surfaktantima. Generalno su rastvorljivi i u vodi i u nepolarnim rastvaračima, međutim, sa povećanjem temperature, rastvorljivost surfaktanata koji sadrže oksietilenske lance se smanjuje [1,2,56]. Za razliku od jonskih surfaktanata čije su polarne glave male i kompaktne, nije retkost da polarni lanac dominira u strukturi nejonskog surfaktanta. Odnos polioksietilenskog segmenta i nepolarnog lanca utiče na rastvorljivost molekula u vodi. Na primer, smatra se da je molekul koji ima nepolarni lanac dužine 12 metilenskih jedinica i polarnu glavu sa 5 oksietilenskih jedinica i više, rastvorljiv u vodi [1,2,16,56].

Jezgro micela nejonskih surfaktanata je okruženo debelim omotačem izgrađenim iz masivnih i dobro hidratiranih polarnih lanaca [57]. Dakle, micelle nemaju jasno definisanu površinu koja ih odvaja od rastvora. Smatra se da polioksietilenske grupe u vodenim rastvorima nejonskih surfaktanata stupaju u interakcije sa molekulima vode. Preko atoma kiseonika iz etarskih grupa se ostvaruju vodonične veze, a etilenske jedinice zauzimaju položaje koji odgovaraju molekulima vode. U prilog ovome govore i istraživanja u kojima je utvrđeno da se dva susedna atoma kiseonika u polioksietilenskim nizovima nalaze na istoj udaljenosti kao i dva atoma kiseonika molekula vode u strukturi leda [58-60]. Pretpostavlja se da polioksietilenski lanci zauzimaju helikalnu konformaciju i kada se surfaktanti nalaze u čvrstom stanju i u vodenim rastvorima, nalik molekulima vode u kristalnoj strukturi leda [58,61]. Utvrđeno je da stepen hidratacije nije uniforman za celokupnu dužinu polioksietilenskog niza. Stepenn hidratacije polarnih lanaca raste idući od jezgra micelle prema njenoj površini [58,62]. Smatra se da je određeni broj molekula vode zadržan i fizički u unutrašnjosti heliksa. Takođe, pošto dugački polioksietilenski nizovi mogu da grade i sekundarne strukture, deo molekula iz hidratacionog sloja ostaje zarobljen i u tim sekundarnim strukturama. [63,64]. Na sposobnost polarnih nizova da grade vodonične veze sa molekulima vode utiče i prisustvo elektrolita u vodenom rastvoru [58].

Porast temperature utiče na slabljenje hidratacije polioksietilenskih lanaca, odnosno na angažovanje manjeg broja molekula vode u interakcijama. Pretpostavlja se da su u oksietilenskim jedinicama veze između dva atoma ugljenika u cisoidnoj konformaciji, a veze između atoma ugljenika i atoma kiseonika u transoidnoj konformaciji. Ovakva konformacija oksietilenske jedinice odgovara stanju najniže energije i najvećeg dipolnog momenta [65,66]. Zahvaljujući tome, lanci lakše stupaju u interakcije sa molekulima vode. Ukoliko se temperatura poveća, veze u polarnim lancima mogu da zauzimaju i drugačije konformacije, dovodeći do smanjenja dipolnog momenta i posledično do slabije interakcije sa molekulima vode. Smanjenje sklonosti ka građenju vodoničnih veza promovise interakcije između samih oksietilenskih grupa [65,66].

U poređenju sa jonskim surfaktantima, nejonski surfaktanti u mnogo manjoj meri dovode do destrukcije bioloških membrana što ih čini manje toksičnim i slabijim iritantima [56]. Ne utiču na pH vrednost rastvora, što ih čini pogodnim za primenu u različitim farmaceutskim oblicima koji zahtevaju fiziološke pH vrednosti [2,56,67]. Komercijalno dostupni surfaktanti su obično smeše molekula sa veoma sličnim hemijskim strukturama koje su visoko prečišćene i dobro definisane. Niozom (Niosome®) je naziv za transportere izgrađene od nejonskih surfaktanata namenjene za transport aktivnih supstanci. Niozomi su predmet opsežnih istraživanja kao potencijalna alternativa lipozomima. U poređenju sa lipozomima (izgrađenim od fosfolipida), niozomi su se pokazali kao stabilniji, jeftiniji sistemi kojima se jednostavnije rukuje [68,69].

2.4.4.1. Polisorbati

Polisorbati su klasa nejonskih surfaktanata koji se dobijaju esterifikacijom viših masnih kiselina i polietoksilovanog alkohola sorbitana. Polarna glava je predstavljena sa četiri polioksietilenska lanca povezana za jedan molekul alkohola sorbitana, dok je nepolarni segment predstavljen masnom kiselinom. Polarna glava sadrži približno 20 oksietilenskih jedinica. Polarana glava zapreminski dominira u strukturi molekula, surfaktanti su uglavnom dobro rastvorljivi u vodi i imaju relativno visoke vrednosti hidrofilno-lipofilnog balansa (HLB)[1,2]. Priroda više masne kiseline koja ulazi u sastav polisorbata je u najvećoj meri odgovorna za razlike u njihovom ponašanju i u njihovim fizičko-hemijskim karakteristikama [70].

Iako su istraživanja pokazala da mogu da podležu pojedinim degradacionim procesima, polisorbati se smatraju relativno stabilnim, netoksičnim i biokompatibilnim molekulima [42-45]. Iz pomenutih

razloga postoji veliki potencijal njihove primene u raznim poljima industrije, prvenstveno u prehrambenoj, farmaceutskoj i kozmetičkoj [71-86].

2.4.4.1.1. Polisorbat 20

Polisorbat 20 (polioksietilen (20) sorbitan monolaurat) je dostupan kao proizvod Sigmee – Aldrich pod komercijalnim nazivom Tween 20[®]. Prema hemijskom sastavu to je parcijalni ester laurinske kiseline i polietoksilovanog sorbitana. Hidrofobni segment je predstavljen zasićenom masnom kiselinom koja sadrži 12 metilenskih jedinica, dok je polarni segment tipičan za klasu polisorbata. Polisorbat 20 je jedan od najbolje istraženih nejonskih surfaktanata iz ove klase. Istraživanja su pokazala da njegova upotreba kao transportera aktivnih principa namenjenih za oralnu primenu poboljšava njihovu bioraspoloživost [68,87-90]. Ovakvi sistemi za transport su se pokazali stabilnim na pH vrednostima digestivnih sokova i u prisustvu žučnih kiselina, a otporni su i na dejstvo enzima (pankreatina i pepsina) [88]. Tween 20 je proučavan kao potencijalna gradivna komponenta pH osetljivih nanosistema za ciljani transport lekova do patoloških tkiva da bi se postigla maksimalna terapijska efikasnost [68]. Studije su pokazale da primena ovog polisorbata kao transportera smanjuje pojavu rezistencije na lek i podstiče njegovu akumulaciju u patogenim ćelijama, inhibišući efluks posredovan glikoproteinima [89,90].

2.4.4.1.2. Polisorbat 60

Polisorbat 60 (polioksietilen (20) sorbitan monostearat) se dobija esterifikacijom stearinske kiseline sa polioksietilenskim sorbitanom. Dostupan je (kao i ostali predstavnici nejonskih surfaktanata) u vidu visoko prečišćene smeše estara pod nazivom Tween 60. Napolarni segment polisorbata je zasićena viša masna kiselina sa 18 C atoma. Tween 60 se primenjuje kao stabilizator emulzija u kozmetičkim preparatima i prehrambenoj industriji [85,91-93]. Postoje podaci o efektima ovog surfaktanta na permeabilnost ćelijskih membrana [89], međutim neophodna su dalja istraživanja o mogućnostima njegove primene kao transportera leka u biološkim sistemima.

2.4.4.1.3. Polisorbat 80

Polisorbat 80, odnosno polioksietilen (20) sorbitan monooleat je široko primenjivani nejonski surfaktant. Komercijalno je dostupan pod nazivom Tween 80[®]. Prema hemijskom sastavu to je parcijalni ester oleinske kiseline i polietoksilovanog sorbitana. Napolarni segment je predstavljen masnom kiselinom koja sadrži 18 ugljenikovih atoma. Specifičnost ovog surfaktanta je prisustvo dvostruke veze u položaju C-9 *cis* konfiguracije. Ova dvostruka veza potencijalno može uticati na rigidnost ugljovodoničnog lanca i sledstveno na proces formiranja micela [94].

Američka agencija za hranu i lekove (FDA – *Food and Drug Administration*) je dozvolila upotrebu Tween 80 kao pomoćnog sredstva u farmaceutskim preparatima za topikalnu, oralnu i parenteralnu upotrebu [95]. Polisorbat 80 se zbog dobre kompatibilnosti sa velikim brojem lekovitih supstanci, dobrog solubilizacionog kapaciteta za nerastvorljive lekove i biokompatibilnosti, koristi kao solubilizator i sredstvo za stabilizaciju u brojnim farmaceutskim i kozmetičkim preparatima [56]. S druge strane, u nekim istraživanjima je potvrđena njegova uloga u pokretanju neimunoloških anafilaktoidnih reakcija [96]. Brojne studije su ispitivale mogućnost upotrebe ovog surfaktanta u sistemima koji poboljšavaju bioraspoloživost ili omogućavaju ciljano delovanje lekova [86,97-105]. Tween 80 je pokazao sposobnost promocije delovanja nekih lekovitih supstanci na taj način što inhibiše njihov efluks iz ćelije. Dokazana je njegova uloga na povećanje koncentracije onih lekova čiji efluks se odvija putem P-glikoproteina kao transportera [75,76,106-112].

2.4.4.2. Brij surfaktanti

Brij surfaktanti su prema hemijskoj strukturi etoksilati alkohola, a u najvećem broju slučajeva u pitanju su masni alkoholi. To su linearni molekuli čiji je polarni segment predstavljen polioksietilenskim lancem koji je etarskom vezom spojen za nepolarni segment – alkohol sa dugačkim ugljovodoničnim nizom. Međusobno se razlikuju prema broju oksietilenskih jedinica i prema broju ugljenikovih atoma u ugljovodoničnom lancu. Odnos dužine polarnog i nepolarnog dela utiče na njihovu rastvorljivost u vodi i površinsku aktivnost [1,2].

Brij S10 i Brij S20 su etoksilati masnog alkohola koji sadrži 18 ugljenikovih atoma – stearil alkohola. Međusobno se razlikuju prema dužini polarnog lanca, Brij S10 sadrži približno 10 oksietilenskih jedinica, a Brij S20 približno 20 jedinica.

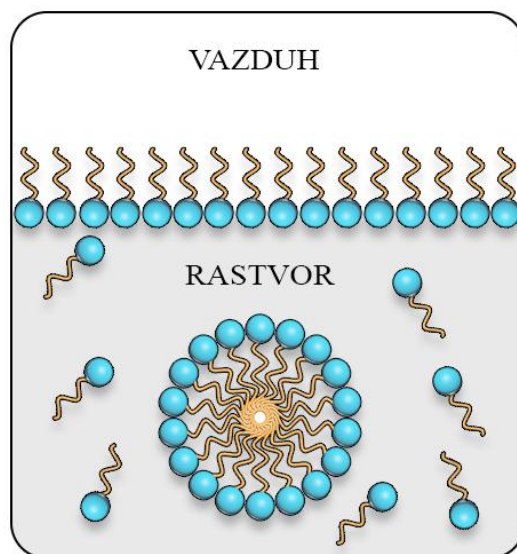
Pripadnici ove klase surfaktanata imaju primenu u industriji, prvenstveno kao stabilizatori emulzija tipa ulje u vodi [1,113]. Brij surfaktanti su ispoljili pozitivne efekte na bioraspoloživost pojedinih lekova [46,47,114-117]. Nanočestice izgrađene od ovih surfaktanata pospešuju akumulaciju lekova u ćeliji stimulacijom endocitoze i suprimiraju njihovu eliminaciju iz ćelije tako što blokiraju glikoproteinske transportere i onemogućavaju trošenje ATP. Objavljena istraživanja su prvenstveno bila usmerena prema potencijalnoj primeni Brij molekula u tretmanu tumorskih ćelija [46,47,115-118]. Eliminacija ovakvih nanočestica je takođe ispitana [119].

Brij surfaktanti su analizirani kao potencijalne gradivne jedinice sferulita (specifičnih multilamelarnih lipozoma) koji bi mogli da, pored ciljanog delovanja lekovitih supstanci, obezbede i njihovo produženo delovanje [46].

2.5. Micelizacija

Pored sposobnosti akumulacije na graničnim površinama faza i snižavanja površinskog napona, jedna od dominantnih karakteristika surfaktanata je njihova sposobnost asocijacije u specifične agregate koji se nazivaju *micelle* kada se nađu u određenoj koncentraciji u rastvoru [2,12,16]. Ovakvi micelarni rastvori se po fizičko-hemijskim karakteristikama u mnogome razlikuju od rastvora u kome su molekuli surfaktanta raspoređeni na graničnoj površini [120-121]. Pojedinačan molekul surfaktanta se u literaturi često označava terminom *monomer*, upravo da bi se istakla njegova uloga potencijalne gradivne jedinice micelle.

Sa povećavanjem koncentracije surfaktanta u rastvoru (u daljem tekstu govorićemo o vodenim rastvorima), povećava se i gustina monomera raspoređenih na graničnoj površini što je praćeno padom površinskog napona [2,12,16,49,50]. Kada se dostigne određena koncentracija surfaktanta u rastvoru, granična faza postaje zasićena njegovim molekulima. Daljim povećavanjem koncentracije, usled nemogućnosti daljeg skladištenja monomera na površini faze, pokreće se novi mehanizam kojim se nastoji smanjiti slobodna energija sistema [2,12,16,49,50]. Naime, monomeri koji ne mogu biti skladišteni na granici faza, svojim hidrofobnim segmentima ponovo dolaze u kontakt sa molekulima vode, čime se povećava slobodna energija sistema što je iz ugla termodinamičke stabilnosti sistema nepoželjno. U cilju potiskivanja hidrofobnih delova iz rastvora, oni bivaju okruženi jedni drugima formirajući micelu (Slika 2) [2,12,16,50]. Koncentracija na kojoj dolazi do formiranja micela naziva se *kritična micelarna koncentracija (cmc)* [1,2]. Između polarnih glava surfaktanata se javljaju odbojne interakcije koje se suprotstavljaju agregaciji monomera u micelle. Odnos ove dve suprotstavljene sile, odnosno odnos hidrofobnog i hidrofilnog segmenta u molekulu surfaktanta, ima presudnu ulogu u odlučivanju da li će doći do formiranja micela ili ne [1,2]. Ukoliko preovladavaju repulzivne interakcije između polarnih glava, surfaktant će se u rastvoru rasporediti u vidu monomera.



Slika 2: Šema micela u vodenom rastvoru surfaktanata; polarne glave su orijentisane prema vodenoj fazi a nepolarni repovi su orijentisani jedni prema drugima formirajući hidrofobno jezgro micela

Ukoliko su ove odbojne interakcije između polarnih glava zanemarljive u odnosu na odbojne interakcije između molekula rastvarača i hidrofobnih segmenata, doći će do izdvajanja surfaktanta u zasebnu fazu [1,2].

Daljim povećavanjem koncentracije surfaktanta iznad kritične micelarne koncentracije izostaje snižavanje površinskog napona, osmotski pritisak takođe postaje konstantan, rasejavanje svetlosti se pojačava itd. Dakle, nastanak agregata - micela u vodenom rastvoru dovodi do promene njegovih fizičko-hemijskih karakteristika [2,12,121].

2.6. Oblik i struktura micela

Najveći broj micela koje se mogu naći u prirodi se mogu, prema obliku i strukturi klasifikovati u jednu od sledećih kategorija [1]:

- sferne micelle – za njih je karakterističan mali agregacioni broj (do 100 monomera),
- izdužene cilindrične micelle – oblik ovih micela može da varira od figure koja se dobija rotiranjem elipse oko njene duže ose do cevastog oblika,
- lamelarne micelle – velike micelle nalik disku,
- vezikule - sadrže lamelarne strukture organizovane na taj način da obrazuju jednu sferu (vezikule) ili koncentrične sfere (lipozomi).

Ono što je zajedničko svim micelama neovisno od njihovog oblika, jeste orijentacija polarnih segmenata monomera prema vodenom rastvoru, dok su nepolarni segmenti orijentisani jedni prema drugima, formirajući unutrašnjost micelle [12]. Za vezikule i lipozome je karakteristično da u unutrašnjosti same strukture, između lamelarnih slojeva ostaje zarobljen jedan deo vodene faze (Slika 3)[1,2].



Slika 3: Šematski prikaz vezikule u čijem se središnjem delu nalazi zarobljena vodena faza

Još jedan način klasifikacije agregata surfaktanata je na:

- ograničene (diskretne) i
- neograničene agregate.

U diskretne strukture se ubrajaju sferne, ovalne, cilindrične micelle i sl. [1,2]. Povezivanjem diskretnih oblika nastaju složeniji, viši tipovi organizacije micela kao što su heksagonalne, lamelarne, kubne strukture itd. Do ovog povezivanja dolazi kada se dostignu dovoljno visoke koncentracije micela u rastvoru. Kod neograničenih agregata, kontinuitet u prostoru može biti ostvaren u jednoj, dve ili tri dimenzije. Ove strukture se nazivaju i *tečnim kristalima* s obzirom da imaju viši stepen prostorne organizacije, ali istovremeno fluidnost i fleksibilnost karakterističnu za tečnosti [1,2].

U slučaju micela izgrađenih od jonskih monomera, granična površina između micelle i vodenog rastvora ima specifičan izgled. Micelle su neposredno obavijene električnim dvoslojem koji se sastoji iz slojeva jona suprotnog naelektrisanja (Stern-ov sloj), a zatim i slojem molekula vode [1,2]. Pojedinačni prateći jon nije strogo vezan za određenu jonizovanu grupu na polarnoj glavi surfaktanta, već svi prateći joni zajedno čine omotač micelle koji je fleksibilan, fluidan i vezan za površinu micelle elektrostatičkim interakcijama dalekog dometa. Ovi prateći joni, kao i cele polarne glave surfaktanta su hidratirane molekulima vode [1,2].

Poluprečnik micelle u najvećem broju slučajeva odgovara dužini opruženog ugljovodoničnog segmenta monomera. Ukoliko bi micelle imale veći prečnik, u središtu micelle bi se stvorila šupljina koja bi morala da bude ispunjena ili molekulima rastvarača ili hidrofobnim lancima samog surfaktanta [2]. Da bi hidrofobni lanac ispunio šupljine u centru, ceo molekul surfaktanta bi morao biti dublje uvučen prema središtu micelle dovodeći njegovu polarnu glavu u kontakt sa nepolarnim segmentima okolnih molekula. Kada bi prečnik micelle bio manji od dužine alkilnog lanca, povećala bi se površina hidrofobnog jezgra micelle koja dolazi u kontakt sa molekulima rastvarača. Dakle, i u slučaju povećanja, i u slučaju smanjenja prečnika micelle, dolazi do povećanja kontakta nepolarnih segmenata sa molekulima solventa i do povećanja slobodne energije sistema [2].

Micelle žučnih kiselina su primer izuzetka od opisanog izgleda micelle zbog steroidnog sistema prstenova u njihovoj strukturi.

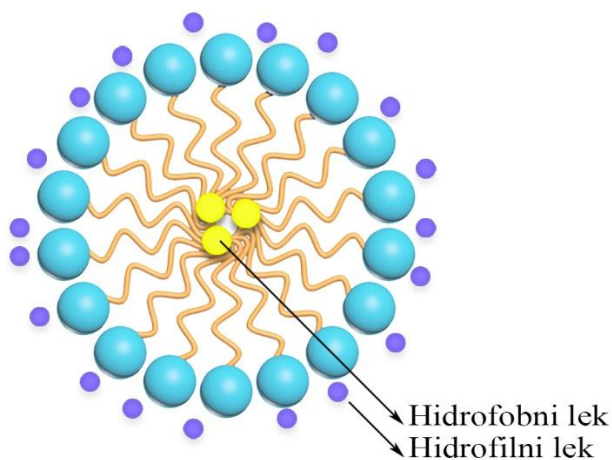
U prostoru između polarnih glava molekula (koji nastaje zbog sternih smetnji ili repulzivnih reakcija) često se nalaze molekuli vode koji dolaze u kontakt sa jezgrom micelle i hidratišu ga. Dakle, u hidratacioni sloj se, u nekim slučajevima mogu uvrstiti i kratki proksimalni delovi hidrofobnih segmenata [1].

Broj molekula surfaktanta koji ulaze u sastav micela naziva se *agregacioni broj*. Agregacioni broj je karakterističan za određeni surfaktant u određenom rastvaraču i definisan je u vidu uskog opsega brojeva. S obzirom da je proces micelizacije složen i da se odvija u više stupnjeva, u realnim rastvorima su prisutne micelle sa različitim agregacionim brojevima. Micelle čiji agregacioni brojevi značajnije odstupaju od definisanih prosečnih vrednosti su prisutne, ali su vrlo retke [2].

2.7. Solubilizacija hidrofobnih jedinjenja

Ukoliko se neka supstanca koja ne ispoljava površinsku aktivnost (ili slabo ispoljava) nađe u micelarnom rastvoru, ona može da spontano stupi u interakciju sa prisutnim micelama. Supstanca koja interaguje sa micelama naziva se *solubilizat*, a ceo proces *solubilizacija* [122]. Na ovaj način se rastvara solubilizat i termodinamički stabilizuje ceo sistem. Značaj solubilizacije leži u mogućnosti rastvaranja supstanci nerastvorljivih u posmatranom rastvaraču [1,122-124].

Priroda samog solubilizata utiče na njegov položaj u miceli. Ukoliko su u pitanju nepolarne supstance, poput alifatičnih ugljovodonika, biće smeštene u središtu hidrofobnog domena micela, dok će slabo polarne supstance biti pozicionirane na njenoj površini (Slika 4).



*Slika 4: Šema solubilizacije leka u miceli;
položaj solubilizovanog leka zavisi od njegove polarnosti*

Veliki polarni molekuli mogu biti smešteni između polarnih glava surfaktanata koji grade micela, najverovatnije formirajući vodonične veze ili stupajući u dipol-dipol interakcije sa njima. Njihova orijentacija će biti slična orijentaciji molekula surfaktanata, odnosno delovi solubilizata koji su manje polarni će biti orijentisani prema jezgru micela [1,2]. Od odnosa polarnog i nepolarnog dela solubilizata zavisi koliko će njihovi molekuli biti smešteni blizu površine micela, odnosno duboko u jezgru micela. Mali polarni molekuli su uglavnom locirani između polarnih lanaca blizu površine micela ili su adsorbovani na samoj graničnoj površini sa vodenom fazom [1,2].

Kapacitet solubilizacije se definiše kao odnos količine solubilizata po jedinici količine micelizovanog surfaktanta. Ovaj parametar obično zadržava konstantne vrednosti na koncentracijama višim od kritične micelarne koncentracije, mada su poznati surfaktanti čija solubilizaciona moć raste sa porastom koncentracije [1].

Kapacitet solubilizacije zavisi kako od veličine samog molekula solubilizata, tako i od veličine domena micela u kome je taj molekul smešten. Zapremina polarnog regiona micela je veća od njenog hidrofobnog domena (ovo je naročito izraženo kod micela sfernog oblika) što objašnjava bolju solubilizaciju polarnih jedinjenja u poređenju sa nepolarnim [1].

Proces solubilizacije ima veliku praktičnu primenu u gotovo svim poljima industrije. S obzirom da su ćelijske membrane u svojoj osnovi lipidni dvosloj, ovaj proces je odgovoran za mehanizam transporta brojnih supstanci u ćeliju i iz nje [1,123,124].

2.8. Termodinamika binarnih smeša

2.8.1. Idealne smeše

Idealne smeše se definišu kao sistemi u kojima prosečne energije međumolekulskih interakcija ne odstupaju značajno od prosečnih energija interakcija u jednodimenzionalnim sistemima [15]. Dakle, u idealnim smešama ne postoje dodatne interakcije između različitih gradivnih jedinica mešovite mase [15,125].

Slobodna entalpija mešanja ($\Delta_{mix}G_{id}$) se u idealnim sistemima definiše kao razlika između slobodne entalpije idealne smeše G_f i slobodne entalpije sistema pre mešanja G_i [15].

Gibsova energija sistema pre mešanja komponenti se može izračunati kao zbir Gibsovih energija svake komponente iz izraza:

$$G_i = \sum_i^m n_i \mu_i^{\bullet} \quad (1)$$

gde n_i predstavlja količinu supstance i , a μ_i^{\bullet} predstavlja standardni hemijski potencijal te supstance. Hemijski potencijal je veličina koja definiše doprinos jednog mola komponente ukupnoj Gibsovoj energiji sistema [15].

Slobodna entalpija idealne smeše (nakon mešanja) G_f se izračunava iz izraza:

$$G_f = \sum_i^m n_i (\mu_i^{\bullet} + RT \ln x_i) \quad (2)$$

gde x_i predstavlja molski udeo, R predstavlja univerzalnu gasnu konstantu ($8,3145 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$) a T predstavlja temperaturu izraženu u Kelvinima [15].

Slobodna energija mešanja u idealnim sistemima se dakle može definisati kao:

$$\Delta_{mix}G_{id} = \sum_i^m n_i RT \ln x_i \quad (3)$$

odnosno:

$$\Delta_{mix}G_{id} = nRT \sum_i^m x_i \ln x_i \quad (4)$$

Slobodna entalpija mešanja uvek ima negativne vrednosti zato što je molski udeo svake komponente u smeši manji od jedan. Ove negativne vrednosti ukazuju na spontanost procesa mešanja čistih komponenti [15].

S obzirom da se kod idealnih sistema, prilikom mešanja ne menjaju srednje energije intermolekulskih interakcija, entalpija mešanja je jednaka nuli, $\Delta_{mix}H_{id} = 0$ [15,125].

Entropija mešanja u idealnim sistemima se dobija iz parcijalnog izvoda slobodne entalpije od temperature i data je izrazom:

$$\Delta_{mix}S_{id} = -nR \sum_i^m x_i \ln x_i \quad (5)$$

S obzirom da je mešanje čistih komponenti u smešu praćeno porastom entropije, $\Delta_{mix}S_{id}$ ima pozitivne vrednosti [15].

Klint [125] je predstavio model idealnih smeša prema kome je koeficijent aktivnosti različitih monomera koji učestvuju u izgradnji idealne mešovite micela jednak jedinici. Iz Klintovog modela izveden je izraz za kritičnu micelarnu koncentraciju idealnih smeša (cmc_{ij}^{id}):

$$\frac{1}{cmc_{ij}^{id}} = \frac{\alpha_i}{cmc_i} + \frac{(1-\alpha_i)}{cmc_j} \quad (6)$$

gde je α_i molski udeo hidrofobnijeg surfaktanta u smeši, cmc_i kritična micelarna koncentracija monokomponentnog rastvora hidrofobnijeg surfaktanta i , cmc_j kritična micelarna koncentracija hidrofilnijeg surfaktanta j [125].

Odstupanje eksperimentalnih kritičnih micelarnih koncentracija od onih koje su predviđene na osnovu Klintovog modela, ukazuje na postojanje sinergističkih ili antagonističkih interakcija između monomera različitih surfaktanata u mešovitoj miceli [126-130].

2.8.2. Realne smeše

2.8.2.1. Regular solution theory

Regular solution theory (RST) definiše regularne smeše kao sisteme kod kojih postoji dodatna entalpija H^E . Naime, nakon mešanja više čistih komponenti u novonastalom rastvoru postoje međumolekulske interakcije čije energije odstupaju od prosečne vrednosti energija međumolekulskih interakcija prisutnih u jednokomponentnim sistemima [15,127-130]. Promena u vrednosti energije interakcije se može definisati izrazom:

$$\Delta E_{ij} = E_{ij} - \frac{E_{ii} + E_{jj}}{2} \quad (7)$$

gde E_{ii} i E_{jj} predstavljaju energije interakcija u čistim komponentama a E_{ij} predstavlja energiju binarne smeše komponentata i i j [15,129,130].

U cilju definisanja ovih promena u vrednostima energija međumolekulskih interakcija, za binarne sisteme RST uvodi veličinu *interakcioni parametar* β [15,129,130]:

$$\beta_{ij} = \frac{z}{RT} \left(E_{ij} - \frac{E_{ii} + E_{jj}}{2} \right) \quad (8)$$

gde z predstavlja prosečan koordinacioni broj. Dodatna entalpija mešanja za binarni sistem (i,j) je prema RST data izrazom:

$$H_{ij}^E = RT\beta_{ij}x_i x_j \quad (9)$$

RST molekule tretira kao rigidne sisteme, tako da je entropija mešanja u realnim smešama jednaka entropiji mešanja idealne smeše [15]. Na osnovu izraza za Gibsovu energiju:

$$G = H - TS \quad (10)$$

dodatnu Gibsovu energiju možemo zapisati kao:

$$G_{ij}^E = H_{ij}^E - TS_{ij}^E \quad (11)$$

a s obzirom da je dodatna entropija jednaka nuli ($S_{ij}^E = 0$) [15]:

$$G_{ij}^E = H_{ij}^E = RT\beta_{ij}x_i x_j \quad (12)$$

Ukoliko interakcioni parametar ima negativne vrednosti, dodatna Gibsova energija će takođe imati negativne vrednosti ($G_{ij}^E < 0$), odnosno realna binarna smeša je termodinamički stabilnija od idealne. Suprotno, sistemi koji se opisuju pozitivnim vrednostima interakcionog parametra ($G_{ij}^E > 0$) su termodinamički manje stabilni od idealnih. Dakle, negativne vrednosti interakcionog parametra ukazuju na postojanje sinergističkih interakcija, a pozitivne vrednosti β parametra ukazuju na postojanje antagonističkih interakcija [15,129-131].

Slobodna entalpija mešanja u realnim sistemima ($\Delta_{mix}G_{ij}$) se može predstaviti kao zbir slobodne entalpije mešanja idealne smeše ($\Delta_{mix}G_{ij}^{id}$) i dodatne slobodne entalpije (G_{ij}^E) [15]:

$$\Delta_{mix}G_{ij} = \Delta_{mix}G_{ij}^{id} + G_{ij}^E \quad (13)$$

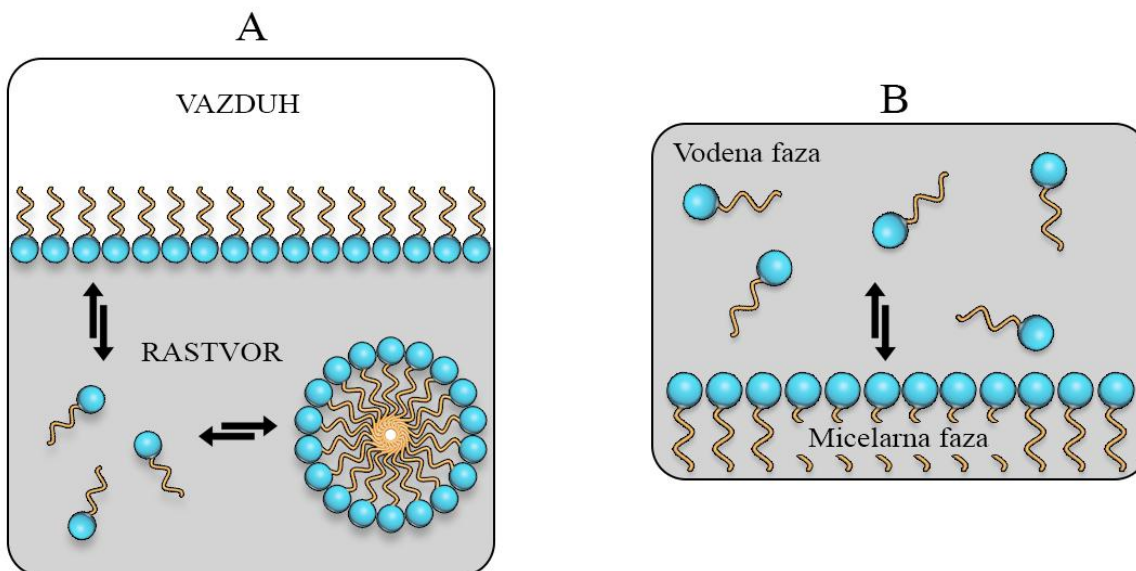
$$\Delta_{mix}G_{ij} = RTx_i \ln x_i + RTx_j \ln x_j + RT\beta_{ij}x_i x_j$$

$$\Delta_{mix}G_{ij} = RT(x_i \ln x_i + x_j \ln x_j) + RT\beta_{ij}x_i x_j \quad (14)$$

Prema modelu fazne separacije, micle formirane u vodenom rastvoru se mogu posmatrati kao zasebna faza – pseudofaza. Između pseudofaze i vodene faze u kojoj se nalaze monomeri surfaktanata postoji ravnoteža (Slika 5) [132]. S obzirom da se na razblažene rastvore surfaktanata može primeniti Henrijev zakon, kada koncentracija surfaktanta i u rastvoru dostigne kritičnu micelarnu koncentraciju, može se zapisati:

$$\mu_i^a = \mu_i^\bullet + RT \ln cmc_i \quad (15)$$

gde μ_i^a predstavlja hemijski potencijal monomera surfaktanta i , μ_i^\bullet predstavlja standardni hemijski potencijal tog surfaktanta a cmc_i njegovu kritičnu micelarnu koncentraciju [127-131].



Slika 5: Šematski prikaz modela fazne separacije; (A) micelle formirane u vodenom rastvoru se mogu posmatrati kao posebna faza (pseudofaza) koja se nalazi u ravnoteži sa vodenom fazom; (B) uvećan prikaz granične površine micelarne pseudofaze i vodene faze

Pošto postoji ravnoteža između pseudofaze i vodenog rastvora, hemijski potencijal surfaktanta i ovim fazama je jednak:

$$\mu_i^a = \mu_i^M = \mu_i^\bullet + RT \ln c m c_i \quad (16)$$

μ_i^M predstavlja hemijski potencijal surfaktanta i u micelarnoj pseudofazi [127-131].

Ukoliko se posmatraju binarni sistemi surfaktanata i i j , hemijski potencijal surfaktanta i u mešovitoj miceli, analogno prethodnoj jednačini, jednak je hemijskom potencijalu tog surfaktanta u vodenoj fazi. Hemijski potencijal surfaktanta i u mešovitoj miceli se može definisati kao zbir hemijskog potencijala u idealnoj mešovitoj miceli i dodatnog hemijskog potencijala. Ovo je posledica odstupanja energije međumolekulskih interakcija u realnim smešama u poređenju sa idealnim smešama [127-131].

$$\mu_i^{mM} = \mu_i^M + RT \ln x_i^{mM} + RT \ln f_i^{mM} \quad (17)$$

pri čemu deo izraza $\mu_i^M + RT \ln x_i^{mM}$ predstavlja hemijski potencijal idealne mešovite micela, a $RT \ln f_i^{mM}$ predstavlja dodatni hemijski potencijal surfaktanta i u mešovitoj miceli. U izrazu se, kao mera ovog dodatnog hemijskog potencijala, pojavljuje nova veličina - *koeficijent aktivnosti* surfaktanta i u mešovitoj miceli (f_i^{mM}) [127-131]. Dakle, u ravnoteži imamo:

$$\mu_i^{mM} = \mu_i^a \quad (18)$$

$$\mu_i^M + RT \ln x_i^{mM} + RT \ln f_i^{mM} = \mu_i^\bullet + RT \ln c_i$$

$$\mu_i^\bullet + RT \ln c_{mc_i} + RT \ln x_i^{mM} + RT \ln f_i^{mM} = \mu_i^\bullet + RT \ln c_i$$

$$RT \ln c_{mc_i} + RT \ln x_i^{mM} f_i^{mM} = RT \ln c_i \quad (19)$$

Koncentracija surfaktanta i (c_i) se može definisati na osnovu molskog udela surfaktanta i u smeši (α_i) i ukupne koncentracije surfaktanata u njoj. U trenutku kada se počinju stvarati mešovite micelle, ukupna koncentracija surfaktanata u rastvoru je jednaka kritičnoj micelarnoj koncentraciji, odakle sledi:

$$c_i = \alpha_i c_{mc_{ij}} \quad (20)$$

Na osnovu izraza (19) i (20) moguće je izraziti molski udeo surfaktanta u mešovitoj miceli kao [127-131]:

$$x_i^{mM} = \frac{\alpha_i c_{mc_{ij}}}{f_i^{mM} c_{mc_i}} \quad (21)$$

U binarnoj mešovitoj miceli važi:

$$x_i^{mM} + x_j^{mM} = 1 \quad (22)$$

RST definiše korelaciju između koeficijenta aktivnosti i interakcionog parametra [129-131]:

$$\ln f_i^{mM} = \beta_{ij} (1 - x_i^{mM})^2 \quad (23)$$

$$\ln f_j^{mM} = \beta_{ij} (1 - x_j^{mM})^2 \quad (24)$$

Na osnovu (21), (23) i (24) jednačina, moguće je izraziti β interakcioni parametar:

$$\beta = \frac{1}{(1 - x_i^{mM})^2} \ln \frac{\alpha_i c_{mc_{ij}}}{x_i^{mM} c_{mc_i}} \quad (25)$$

$$\beta = \frac{1}{(1-x_j^{mM})^2} \ln \frac{\alpha_j cmc_{ij}}{x_j^{mM} cmc_j} \quad (26)$$

Na osnovu cmc vrednosti čistih surfaktanata i i j i cmc vrednosti njihove binarne smeše, molski udeo surfaktanta i u mešovitoj miceli se može izračunati iz izraza [129-131]:

$$1 = \frac{(1-x_i^{mM})^2 \ln[((1-\alpha_i) cmc_{ij}) / (cmc_j (1-x_i^{mM}))]}{(x_i^{mM})^2 \ln[(\alpha_i cmc_{ij}) / (cmc_i x_i^{mM})]} \quad (27)$$

Pošto prema RST modelu, dodatna Gibsova energija je isključivo entropijskog porekla, iz izraza za G_{ij}^E se dobija [15,131]:

$$G_{ij}^E = RT \beta_{ij} x_i^{mM} x_j^{mM} = RT \beta_{ij} (x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2) \quad (28)$$

Dakle, ukoliko interakcioni parametar ima negativne vrednosti, dodatna Gibsova energija će takođe imati negativne vrednosti i Gibsova energija mešanja u realnom binarnom sistemu će imati niže vrednosti od idealne Gibsove energije mešanja ($\Delta_{mix} G_{ij} < \Delta_{mix} G_{ij}^{id}$). U ovom slučaju, realna binarna micela je termodinamički stabilnija od idealne. Ukoliko koeficijent interakcije i dodatna Gibsova energija imaju pozitivne vrednosti, realna binarna micela je termodinamički manje stabilna od idealne [15,129-131].

Hofman i Posneker [133] su kao model nezavisan izraz za dodatnu Gibsovu energiju iskoristili jednačinu do koje je došao Porter [134] na osnovu empirijskih rezultata:

$$G_{ij}^E = A_{ij} (x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2) \quad (29)$$

gde je A_{ij} interakcioni parametar Porterove jednačine analogan interakcionom parametru β koji figurira u RST. Poređenjem izraza (28) i (29) dobijamo odnos:

$$A_{ij} = RT \beta_{ij} \quad (30)$$

Može da se zaključi da se izrazi (28) i (29) mogu primenjivati i u sistemima u kojima dodatna entropija nije jednaka nuli (što predstavlja osnovnu postavku RST), ali samo ukoliko je funkcija simetrična u odnosu na x_i^{mM} [131].

2.8.2.2. Model nezavisne metode

Rodenas [135] je sa saradnicima razvio model nezavisnu metodu za izračunavanje x_i^{mM} :

$$x_i^{mM} = -\alpha_i(1 - \alpha_i) \frac{\partial \ln cmc_{ij}}{\partial \alpha_i} + \alpha_i \quad (31)$$

Ukoliko između vrednosti za $(x_i^{mM})^R$ izračunatih metodom prema Rodenasu (jednačina 31) i $(x_i^{mM})^{R-H}$ izračunatih metodom prema Rubingu i Holandu (jednačina 27), ne postoji razlika ili je razlika zanemarljiva, ispitivana smeša se smatra *simetričnom* i za takvu smešu važi da je funkcija G_{ij}^E simetrična u odnosu na $x_i^{mM} = 0,5$. Ukoliko razlika između $(x_i^{mM})^R$ i $(x_i^{mM})^{R-H}$ vrednosti nije zanemarljiva, G_{ij}^E nije simetrična funkcija u odnosu na $x_i^{mM} = 0,5$, smeša se smatra *nesimetričnom* i G_{ij}^E se izračunava iz model nezavisnog izraza [131]:

$$\frac{G_{ij}^E}{RT} = (\alpha_i - x_i^{mM})(\ln f_j^{mM} - \ln f_i^{mM}) + \alpha_j \ln f_j + \alpha_i \ln f_i \quad (32)$$

S obzirom da se koeficijenti aktivnosti koji figuriraju u ovoj jednačini mogu izračunati iz izraza koji je model nezavisan (izveden iz izraza 21) [127-130]:

$$f_i^{mM} = \frac{\alpha_i cmc_{ij}}{x_i^{mM} cmc_i} \quad (33)$$

i ako se zna da je $x_i^{mM} + x_j^{mM} = 1$, dobija se izraz koji može da se koristi za određivanje dodatne slobodne entalpije kod asimetričnih binarnih smeša [131]:

$$G_{ij}^E = x_i^{mM} RT \left(\ln \frac{\alpha_i cmc_{ij}}{x_i^{mM} cmc_i} \right) + (1 - x_i^{mM}) RT \left(\ln \frac{(1-\alpha_i) cmc_{ij}}{(1-x_i^{mM}) cmc_j} \right) \quad (34)$$

Prema Huang i Somasundaranu [136,137], G_{ij}^E asimetričnih binarnih smeša surfaktanata se može izračunati iz izraza:

$$(G_{ij}^E)^{H-S} = RT W_{ij} x_i^{mM} (1 - x_i^{mM}) \left(1 - \frac{x_i^{mM}}{y(\alpha_i)P} \right) \quad (35)$$

pri čemu je W parametar interakcija koje se javljaju između molekula različitih surfaktanata u binarnoj mešovitoj miceli, P predstavlja parametar pakovanja surfaktanata u mešovitoj miceli, a $y(\alpha_i)$ odgovara molskom udelu manje hidrofobnog surfaktanta u smeši i u navedenoj jednačini služi za modifikovanje parametra pakovanja u skladu sa vrednostima α_i . Naime, kada molski udeo

α_i teži nuli ili jedinici, manje hidrofoban surfaktant će se lakše „spakovati“ u micelu nego u slučaju kada je $\alpha_i \rightarrow 0,5$. Kada parametar pakovanja ima niže vrednosti, funkcija $(G_{ij}^E)^{H-S}$ je manje simetrična. Obrnuto, što je vrednost parametra pakovanja veća, funkcija $(G_{ij}^E)^{H-S}$ više teži Porterovoj simetričnoj funkciji [131,136,137]. S obzirom da Porterova simetrična funkcija ima minimum pri $x_i^{mM} = 0,5$, što je $(G_{ij}^E)^{H-S}$ funkcija manje simetrična, njen minimum je više pomeren prema nižim x_i^{mM} vrednostima [131].

Poša [131] je predložio algoritam za ispitivanje simetričnosti smeša surfaktanata:

$$\frac{(G_{ij}^E)^{R-H} - (G_{ij}^E)^R}{(G_{ij}^E)^{R-H}} \geq \theta \quad (36)$$

Prag (θ) se procenjuje na osnovu greške u određivanju kritičnih micelarnih koncentracija i odstupanja prilikom fitovanja funkcije $\ln cmc_{ij} = f(\alpha_i)$ [131].

3. CILJ RADA

Prvi cilj je ispitati primenljivost teorije regularnih rastvora (RST) na analizirane sisteme. S obzirom da RST odbacuje entropijski doprinos dodatnoj Gibsovoj energiji [129,130], prihvatanje ili odbijanje ove pretpostavke značajno će uticati na pristup obradi podataka i analiziranju dobijenih rezultata. Na osnovu trenutno dostupnih saznanja [15,49,94,95,126,131] očekuje se da pomenuta pretpostavka RST bude odbačena. U tom slučaju, sledeći cilj disertacije je analiza termodinamičke stabilnosti odabranih sistema kako sa stanovišta dodatne entalpije tako i sa stanovišta dodatne entropije.

Jedan od ciljeva doktorske disertacije je ispitivanje postojanja interakcija između gradivnih jedinica u analiziranim binarnim micelama. Definisanjem prirode tih interakcija moguće je utvrditi da li su odabrani realni binarni sistemi termodinamički stabilniji od idealnih ili ne. Dosadašnja istraživanja u ovom polju [127-131,136] ukazala su na postojanje zavisnosti između strukture monomera koji ulaze u sastav micela i njene stabilnosti. Podešavanjem sastava binarnih sistema moguće je dobiti micela sa željenim karakteristikama i sa predvidljivim ponašanjem u biološkim sistemima. Ukoliko između gradivnih jedinica postoje sinergističke interakcije, micela u mešovitim sistemima se formiraju na nižim koncentracijama nego u rastvorima pojedinačnih surfaktanata [128-130]. Smanjenje neophodne količine surfaktanta je važno kako iz aspekta farmakološke bezbednosti tako i iz ekonomskog aspekta. Sve ovo čini da istraživanja binarnih sistema surfaktanata imaju veliki naučni tako i praktični značaj.

Predmet istraživanja u disertaciji su nejonski surfaktanti Brij S10, Brij S20, Tween 20, Tween 60 i Tween 80, odnosno njihove binarne smeše. Odabrani surfaktanti se međusobno razlikuju kako prema dužini svojih polarnih segmenata, tako i prema dužini i zasićenosti nepolarnih lanaca. Selekcija surfaktanata je izvršena tako da rezultati istraživanja pruže uvid u uticaj strukture na proces micelizacije i termodinamičku stabilnost njihovih mešoviti micela, što ujedno predstavlja i primarni cilj doktorske disertacije.

Primenom model nezavisnih metoda na eksperimentalno dobijene podatke, definišće se vrednosti interakcionog parametra, dodatne Gibsove energije i dodatne entropije. Da bi se ispitaio uticaj temperature na termodinamičku stabilnost micela, merenja će biti vršena u temperaturnom opsegu

273.15-313.15 K. Na osnovu izračunatih parametara, i njihove zavisnosti od temperature sistema, biće predloženi modeli strukture mešovutih micela. Očekuje se da predloženi modeli na adekvatan način objasne korelaciju između strukture surfaktanata i termodinamičke stabilnosti njihovih mešovutih micela.

Dakle, očekivani rezultati ovog istraživanja se mogu sumirati u vidu sledećih hipoteza:

1. Pretpostavka teorije regularnih rastvora da je $S_{ij}^E = 0$ ne bi trebalo da je primenljiva na odabrane binarne sisteme. Očekuje se da u ispitivanim mešovitim micelama postoji dodatna entropija.
2. Razlika u dužini hidrofobnih segmenata monomera bi trebalo da dodatno stabilizuje ispitivanu mešovitu micelu. Očekuje se da je entropijski stabilizacioni efekat izraženiji na visokim temperaturama.
3. Prisustvo olefinske veze u hidrofobnom segmentu Tweena 80 bi trebalo da utiče na rigidnost njegovih monomera i da smanjuje stabilnost njegovih mešovutih micela.
4. Razlika u dužini polarnih segmenata monomera u mešovitoj miceli bi trebalo da utiče na hidrataciju površine mešovite micelle, a time i na njenu stabilnost.

Trenutno ne postoje dostupni podaci o mešovitim micelama koje su predmet ovog istraživanja, kao da podaci o uticaju strukture monomera na njihovu stabilnost mogu da budu od velikog značaja za naučnu zajednicu.

4. MATERIJAL I METODE

4.1. Materijal

U ovoj disertaciji ispitivani su vodeni rastvori sledećih komercijalno dostupnih supstanci:

- Brij S10 (polioksietilen (10) stearil etar) – proizvođač: Sigma Aldrich, Nemačka,
- Brij S20 (polioksietilen (20) stearil etar) – proizvođač: Sigma Aldrich, Nemačka,
- Tween 20 (polioksietilen (20) sorbitan monolaurat) – proizvođač: J. T. Baker, Holandija,
- Tween 60 (polioksietilen (20) sorbitan monostearat) – proizvođač: J. T. Baker, Holandija,
- Tween 80 (polioksietilen (20) sorbitan monooleat) – proizvođač: J. T. Baker, Holandija,

i vodeni rastvori njihovih smeša. Deklarisani stepen čistoće za sve ispitivane supstance je veći od 99%, i one su korišćene u eksperimentima bez dodatnog prečišćavanja.

Piren koji je korišćen kao probni molekul u spektrofluorimetrijskim merenjima je kupljen od proizvođača Sigma Aldrich iz Nemačke. Deklarisan stepen čistoće pirena je veći od 99.98% i piren je korišćen bez dodatnog prečišćavanja.

Za izradu pirenske vode korišćena je destilovana voda (provodljivost $<1 \mu\text{S cm}^{-1}$ na 298.15 K).

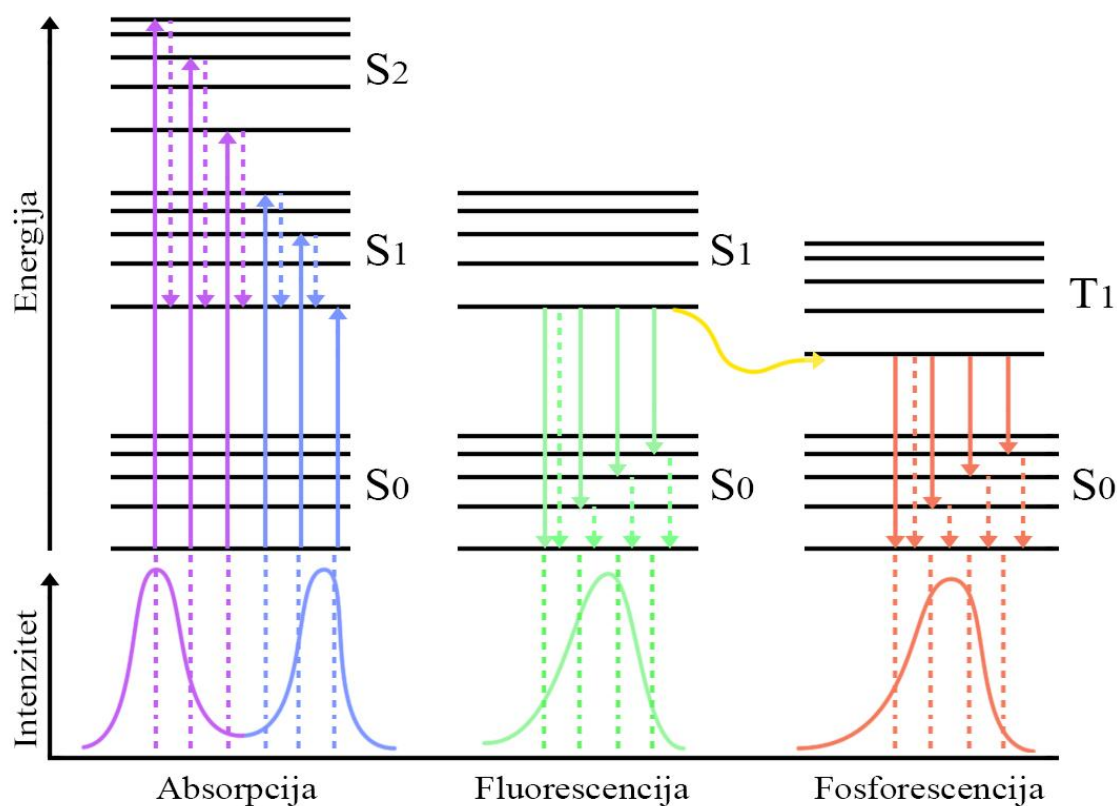
Osnovni rastvor pirena (1 mg/ml) je pripremljen rastvaranjem precizno odmerene mase čiste supstance u etanolu (96% v/v). Pirenska voda je pripremljena tako što se u odmerni sud preneo alikvot etanolnog rastvora pirena nakon čega je etanol uklonjen uparavanjem. Suvi ostatak pirena je zatim rastvoren u destilovanoj vodi. U spektrofluorimetrijskim merenjima korišćen je rastvor pirenske vode koncentracije $0.6 \mu\text{M}$. Ova koncentracija pirena u rastvoru je dovoljno visoka za precizna spektrofluorimetrijska merenja a istovremeno je izbegnuto formiranje dimera pirena.

Osnovni rastvori surfaktanata su pripremljeni rastvaranjem tačno odmerene mase čiste supstance u pirenskoj vodi. Razblaživanjem osnovnih rastvora pirenskom vodom dobijena je serija sekundarnih rastvora opadajućih koncentracija na kojima je vršeno merenje u spektrofluorimetru. Kod svih merenja su korišćeni sveže pripremljeni rastvori.

4.2. Metoda

4.2.1. Teorijske osnove spektrofluorimetrije

Deo elektromagnetne spektroskopije koji se bavi merenjem fluorescencije uzorka naziva se *spektrofluorimetrija*, a uređaji koji mere fluorescenciju – spektrofluorimetri.



Slika 6: Jablonski dijagram

Princip fluorescencije se jednostavno šematski ilustruje Jablonski dijagramom (Slika 6). Deblje horizontalne linije na dijagramu predstavljaju elektronske nivoe, odnosno stanja elektrona. Svako od elektronskih stanja (nivoea) sastoji se od više vibracionih stanja (podnivoea) i ona su na dijagramima obeležena tanjim paralelnim horizontalnim linijama. U svom osnovnom stanju, elektroni imaju najniže energije i nalaze se na najnižim nivoeima koji se označavaju sa S₀ („S“ označava singlet stanje sa spinom 0). Izlaganjem uzorka svetlosti određene talasne dužine, dolazi

do pobuđivanja elektrona i prelaska u ekscitovano stanje [138-140]. Naime, elektron biva pogođen fotonom određene energije, apsorbuje ga i prelazi sa osnovnog na neki od viših energetske nivoa koji su označeni sa S_1 , S_2 , itd., odnosno njihovih vibracionih podnivoa. Ovaj proces je na Jablonski dijagramu označen sa vertikalnom strelicom usmerenom na gore. Da bi do ovog „energetskog skoka“ došlo, potrebno je da energija apsorbiranog fotona odgovara energetskoj razlici između dva elektronska stanja. Ovaj energetski prelaz se vrlo brzo odvija (red veličine 10^{-15} s), da bi već u sledećem koraku (red veličine je 10^{-12} s) ekscitovani elektron prešao na najniži podnivo ekscitovanog stanja S_1 . Do spuštanja elektrona na S_1 nivo dolazi zbog gubitka energije u vidu vibracija i taj proces se naziva *interna konverzija*. Interna konverzija je šematski prikazana kratkim, isprekidanim strelicama usmerenim na dole [138,139]. Dalje, elektron prelazi sa S_1 nivoa na neki od S_0 podnivoa emitujući pri tome foton. Ovaj proces predstavlja fluorescenciju i označen je na dijagramu vertikalnom pravom strelicom usmerenom na dole. Emitovani foton ima energiju nižu od energije fotona koji je doveo do pobuđivanja (veću talasnu dužinu). Ovaj pomak svetlosti prema većim talasnim dužinama naziva se Stoksov pomak. Energija emitovanog fotona odgovara razlici između S_1 i S_0 stanja. Period od apsorpcije fotona do emitovanja drugog fotona je reda veličine 10^{-8} [138,139].

U nekim slučajevima, nakon interne konverzije, elektroni mogu da iz stanja ekscitovanog singleta pređu u stanje ekscitovanog tripleta (T). Ovaj proces je vrlo redak. Iz T_1 stanja elektron se može vratiti u osnovno stanje emitujući pri tome energiju u vidu *fosforescencije*. Ukoliko elektron ponovo pređe iz T_1 u S_1 , a zatim i u S_0 stanje, proces se naziva *odložena fluorescencija* [138,139].

Piren je kondenzovani aromatični ugljovodonik koji ispoljava fluorescenciju nakon izlaganja elektromagnetnom zračenju određene talasne dužine. U spektru fluorescencije pirena, rastvorenog u vidu monomera u nekom solventu, jasno se razlikuju vibracione trake. Ukoliko između rastvarača i molekula pirena ne dolazi do interakcija, intenzitet ovih vibracionih traka zavisi od odnosa potencijalnih energija ekscitovanog stanja i osnovnog stanja [141-144]. Kalianasundaram i Tomas [141] su utvrdili da je odnos intenziteta prve i treće vibracione trake - I_1/I_3 (odnos prvog i trećeg pika spektra) reproducibilan parametar i kao takav pogodan za ispitivanje uticaja sredine na fluorescenciju monomera pirena. Dielektrična konstanta rastvarača i njegov dipolni moment utiču na odnos I_1/I_3 [141-152].

Piren je nepolarno jedinjenje zbog čega se vrlo teško rastvara u vodi (rastvorljivost 2-3 μM). Zbog toga se u micelarnim rastvorima on solubilizuje u unutrašnjem hidrofobnom domenu micela. Odnos intenziteta vibracionih traka pirena I_1/I_3 je funkcija ukupne koncentracije surfaktanata u rastvoru, što ga čini pogodnim probnim molekulom za ispitivanje ovih sistema [141-144]. U blizini kritične micelarne koncentracije, funkcija $I_1/I_3 = f(c_T)$ ima oblik Boltzmanove sigmoidalne krive. Na koncentracijama ispod kritične micelarne krive, funkcija pokazuje negativan pad. Kako se povećava koncentracija surfaktanta u rastvoru, raste hidrofobnost sredine što se ogleda u smanjenju vrednosti I_1/I_3 . Nakon dostizanja kritične micelarne koncentracije, piren biva solubilizovan u unutrašnjosti micela i dalje povećanje ukupne koncentracije surfaktanta nije praćeno padom I_1/I_3 vrednosti [141-152].

Ukoliko se povuče jedna tangenta na deo sigmoidalne krive koji pokazuje oštar pad, i druga tangenta na približno horizontalan deo krive, u preseku te dve tangente može se odrediti kritična micelarna koncentracija ispitivanog sistema [141-144].

4.2.2. Spektrofluorimetrijska merenja

U disertaciji su vrednosti kritične micelarne koncentracije (cmc) ispitivanih surfaktanata i njihovih binarnih smeša dobijene spektrofluorimetrijskim merenjima. U ovu svrhu korišćen je aparat Agilent Cary Eclipse fluorescentni spektrofotometar (Nemačka) koji ima ugrađen Peltier termostat. Merenja su izvođena na temperaturama: 273.15 K, 283.15 K, 293.15 K, 303.15 K i 313.15 K.

Piren je eksцитовan na talasnoj dužini 334 nm. Posmatrane su vrednosti intenziteta prve (I_1 , 373 nm) i treće (I_3 , 384 nm) vibracione trake emisionog spektra pirena. Merenja su vršena na serijama rastvora sa rastućom ukupnom koncentracijom surfaktanata. Praćena je zavisnost vrednosti količnika I_1/I_3 od koncentracije surfaktanata u ispitivanom rastvoru. Iz ove funkcije zavisnosti su izračunate kritične micelarne koncentracije za pojedinačne surfaktante i za njihove binarne smeše.

Sva merenja su ponovljena pet puta i greška određivanja cmc nije bila veća od 3% ($greška = (S_{\bar{x}}/\bar{x})100$, $S_{\bar{x}}$ je standardna devijacija \bar{x}).

4.2.3. Obrada rezultata

Iz podataka dobijenih eksperimentalnim merenjima izračunate su kritične micelarne koncentracije primenom programa *OriginPro v.8.5.1*. Fizičko-hemijski parametri su izračunati i analizirani primenom *Wolfram Mathematica 10.3*, *OriginPro v.8.5.1* i *Microsoft Excel 2016*.

5. REZULTATI

U doktorskoj disertaciji predmet istraživanja su Brij S10, Brij S20, Tween 20, Tween 60 i Tween 80 nejonski surfaktanti kao i njihovi binarni mešoviti sistemi:

- Brij S10 – Tween 20
- Brij S10 – Tween 60
- Brij S10 – Tween 80
- Brij S20 – Tween 20
- Brij S20 – Tween 60
- Brij S20 – Tween 80

U okviru svakog binarnog sistema, fizičko-hemijski parametri su određeni za podsisteme u kojima se vrednosti molskog udela hidrofobnijeg surfaktanta (α_i) kreću od 0.1 do 0.9.

Analizom vrednosti fizičko-hemijskih parametara, prvenstveno β interakcionog parametra, dodatne Gibsove energije i dodatne entropije, i analizom načina na koji se ovi parametri menjaju sa promenom temperature, formulisaće se modeli binarnih mešovutih micela koji će biti izloženi u diskusiji.

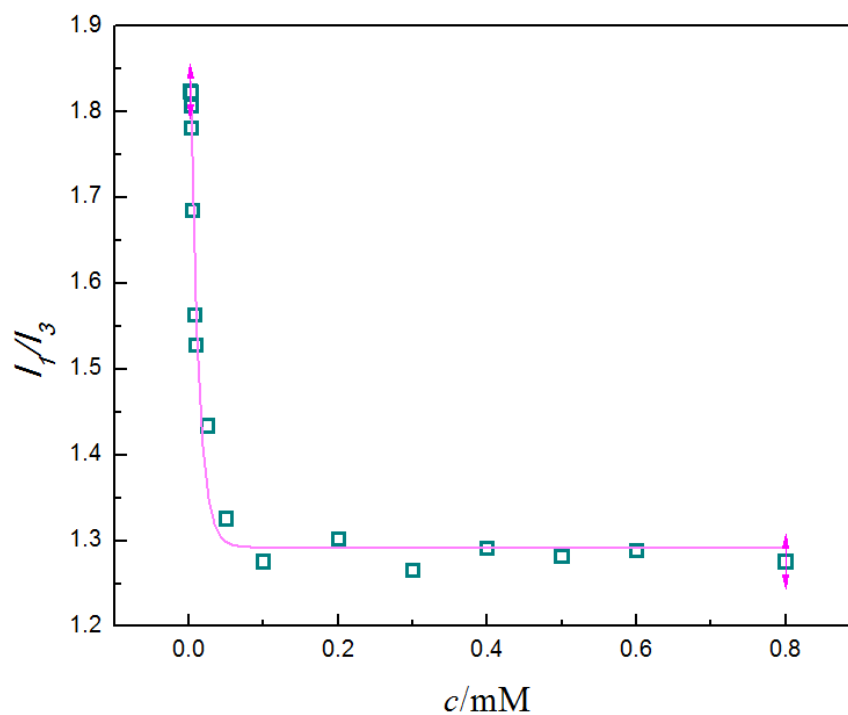
Teorija regularnih rastvora je najšire primenjivan pristup za analiziranje binarnih mešovutih sistema. Teorija koju su razvili Rubing i Holand uzima u razmatranje sinergističke i antagonističke interakcije koje se mogu javiti između različitih gradivnih jedinica mešovite micelle. Sami monomeri se posmatraju kao rigidne strukture, tako da RST uvodi aproksimaciju $S_{ij}^E = 0$ [128-130]. Da bi se zaobišla ova aprokcimacija i da bi se u ovoj disertaciji mogla ispitati njena tačnost, prilikom izračunavanja fizičko-hemijskih parametara za ispitivane binarne sisteme, primenjena je model nezavisna Porterova jednačina [133,134]. Termodinamička stabilnost biće procenjena analiziranjem vrednosti na ovaj način dobijenih fizičko-hemijskih parametara i njihove zavisnosti od temperature.

5.1. Određivanje vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija

Kritične micelarne koncentracije ispitivanih surfaktanata i njihovih binarnih smeša su određene spektrofluorimetrijskim merenjima. Emisioni spektri pirena su osetljivi na promenu polarnosti sredine što ga čini pogodnim probnim molekulom za određivanje vrednosti kritične micelarne koncentracije u micelarnim rastvorima [141-152]. Merenja su vršena na serijama rastvora sa rastućim ukupnim koncentracijama surfaktanata. Posmatrana je zavisnost količnika intenziteta prve i treće vibracione trake emisionog spektra pirena od ukupne koncentracije surfaktanata. Funkcija $I_1/I_3 = f(c_T)$ u blizini kritične micelarne koncentracije ima oblik Bolcmanove sigmoidalne krive.

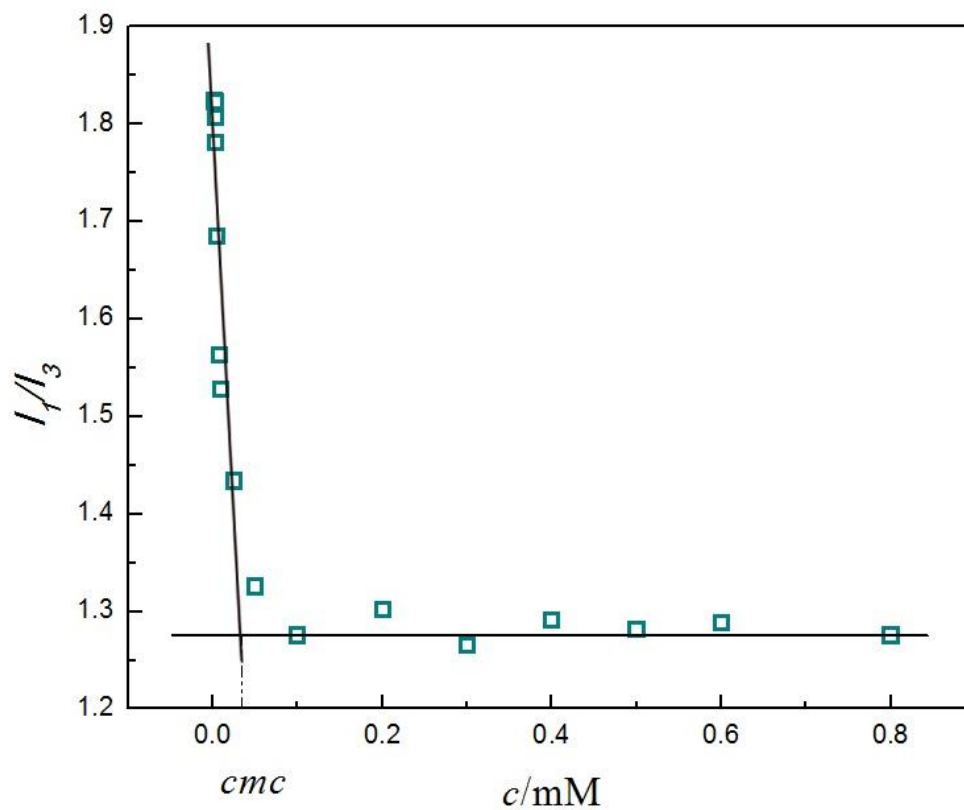
U vrlo razblaženim rastvorima surfaktanata u pirenskoj vodi, sredina u kojoj se nalaze molekuli pirena je polarna. Kako se povećava koncentracija surfaktanta u rastvoru, smanjuje se polarnost sredine što se reflektuje na emisioni spektar pirena. Naime, dok se ne dostigne kritična micelarna koncentracija, vrednost parametra I_1/I_3 brzo opada. Nakon dostizanja cmc u rastvoru se formiraju prve micle i molekul pirena postaje solubilizovan u njihovom hidrofobnom jezgru [141,142]. S obzirom da se takav solubilizovan molekul pirena nalazi u nepolarnoj sredini, dalje povećanje koncentracije surfaktanta u rastvoru neće uticati na njegov emisioni spektar. Dakle, nakon dostizanja kritične micelarne koncentracije, vrednosti količnika I_1/I_3 ostaju konstantne [141,142].

Ukoliko se grafički predstavi zavisnost $I_1/I_3 = f(c_T)$, uočava se deo Bolcmanove krive sa izrazito negativnim nagibom koji odgovara koncentracijama nižim od cmc , i horizontalni deo krive koji odgovara koncentracijama surfaktanta većim od cmc (Slika 7) [141,142].



Slika 7: Grafički predstavljena zavisnost $I_1/I_3 = f(c_T)$ za Tween 20 na 283.15 K; zavisnost je fitovana sa Bolcmanovom sigmoidalnom krivom

Kritična micelarna koncentracija određenog surfaktanta se može odrediti kao tačka preseka dve tangente: jedne povučene na deo sigmoidalne krive sa izrazitim padom i druge tangente povučene na horizontalni deo sigmoidalne krive [141,142] (Slika 8). U Tabeli 1 prikazane su vrednosti *cmc* ispitivanih surfaktanata.

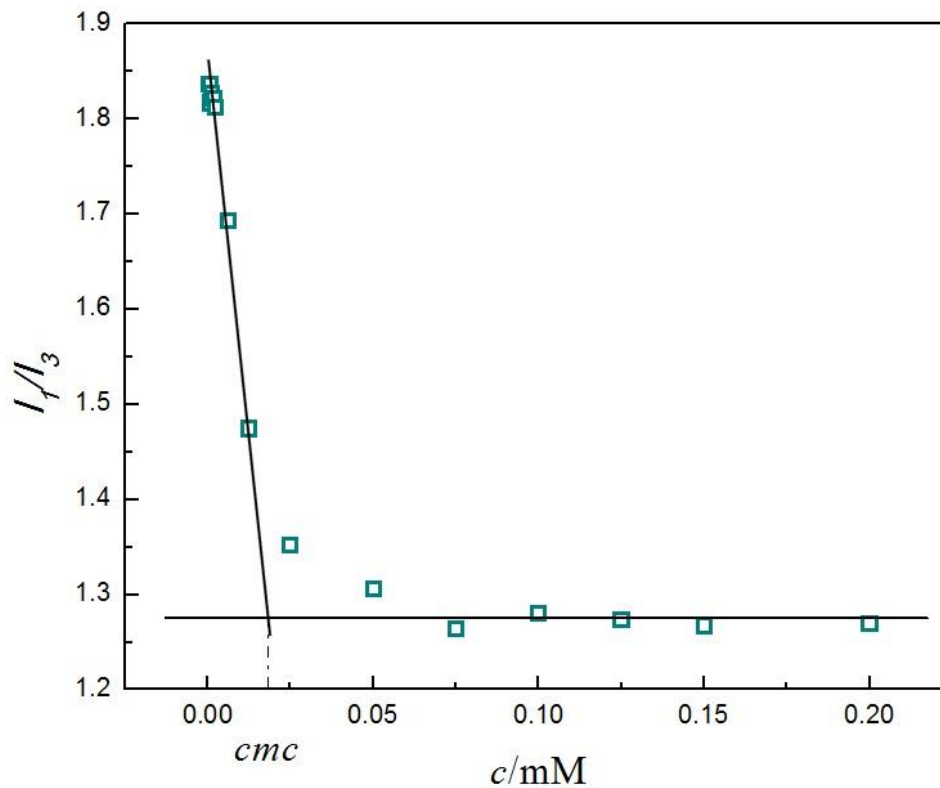


Slika 8: Određivanje vrednosti kritične micelarne koncentracije surfaktanta Tween 20 na $T = 283.15 \text{ K}$, iz tačke preseka dve tangente u ravni $I_1/I_3 - c_T$

Tabela 1: Vrednosti eksperimentalno određene kritičnih micelarnih koncentracija za monokomponentne rastvore ispitivanih surfaktanata

T/K	cmc/mM				
	Brij S10	Brij S20	Tween 20	Tween 60	Tween 80
273.15	0.013	0.010	0.014	0.008	0.014
283.15	0.015	0.014	0.031	0.013	0.016
293.15	0.023	0.018	0.036	0.013	0.025
303.15	0.035	0.031	0.061	0.017	0.033
313.15	0.069	0.035	0.083	0.020	0.045

S obzirom da se vrednost parametra I_1/I_3 menja u zavisnosti od ukupne (totalne) koncentracije surfaktanata (c_T) u rastvoru, na identičan način su određene kritične micelarne koncentracije i za ispitivane binarne smeše (Slika 9).



Slika 9: Određivanje vrednosti kritične micelarne koncentracije binarne smeše surfaktanata Brij S10 - Tween 20 ($\alpha = 0.2$) na $T = 283.15$ K, iz tačke preseka dve tangente u ravni $I_1/I_3 - c_T$

5.2. Određivanje vrednosti fizičko-hemijskih parametara mešoviti binarnih sistema

Rastvori surfaktanata koji su predmet istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji su veoma razblaženi (koncentracije ispitivanih rastvora se kreću u opsegu 0,0005-0,5 mM). Na takve razblažene sisteme se može primeniti Henrijev zakon. Hemijski potencijal određene komponente sistema se može u ovim slučajevima izraziti primenom Raulovog zakona [127-130].

Ukoliko posmatramo momenat kada počinju da se formiraju mešovite micelle, ukupna koncentracija surfaktanata predstavlja kritičnu micelarnu koncentraciju tog binarnog sistema. U stanju ravnoteže, korelacija molskog udela surfaktanta i u mešovitoj miceli (x_i^{mM}) i njegovog koeficijenta aktivnosti (f_i^{mM}) je data pomoću izraza koji je izveden iz Raulovog zakona [127-130]:

$$x_i^{mM} = \frac{\alpha_i cmc_{ij}}{f_i^{mM} cmc_i} \quad (37)$$

gde je α_i molski udeo hidrofobnije komponente i u binarnoj smeši, cmc_i kritična micelarna koncentracija surfaktanta i i cmc_{ij} kritična micelarna koncentracija binarne smeše surfaktanata i i j .

Pomoću sledećeg izraza izračunata je vrednost x_i^{mM} na osnovu eksperimentalno dobijenih vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija čistih komponenti i i j (cmc_i, cmc_j) i njihove binarne smeše (cmc_{ij}) [127-131]:

$$1 = \frac{(1-x_i^{mM})^2 \ln[((1-\alpha_i)cmc_{ij})/(cmc_j(1-x_i^{mM}))]}{(x_i^{mM})^2 \ln[(\alpha_i cmc_{ij})/(cmc_i x_i^{mM})]} \quad (38)$$

S obzirom da su predmet istraživanja binarne mešovite micelle, molski udeo surfaktanta j u mešovitoj miceli (x_j^{mM}) je dobijen iz izraza:

$$x_i^{mM} + x_j^{mM} = 1 \quad (39)$$

Koeficijenti aktivnosti f_i^{mM} i f_j^{mM} su zatim izračunati iz relacije (37) [127-130].

Interakcioni parameter β je izračunat iz sledećih izraza [127-130]:

$$\ln f_i^{mM} = \beta_{ij}(1 - x_i^{mM})^2 \quad (40)$$

$$\ln f_j^{mM} = \beta_{ij}(1 - x_j^{mM})^2 \quad (41)$$

Jedan od definisanih ciljeva ovog doktorata je ispitivanje primenljivosti pretpostavke teorije regularnih rastvora da dodatna entropija (S^E) ne utiče na dodatnu Gibsovu energiju (G^E). Iz tog razloga je dodatna Gibsova energija za ispitivane binarne sisteme izračunata iz Porterove [134] jednačine:

$$G_{ij}^E = A_{ij}(x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2) \quad (42)$$

Ovaj izraz su prvi upotreбили Hofman i Posneker [133] za opisivanje procesa micelizacije u binarnim mešovitim sistemima zato što taj izraz (za razliku od RST) ne sadrži pretpostavku da je dodatna entropija sistema jednaka nuli.

Parametar interakcije A_{ij} koji figurira u Porterovoj jednačini je izračunat iz izraza [133,134]:

$$A_{ij} = RT\beta_{ij} \quad (43)$$

Interakcioni parametar β ukazuje na postojanje odstupanja u energiji međumolekularnih interakcija u realnim micelama od energije međumolekulskih interakcija u idealnim micelama. Ukoliko je interakcioni parametar jednak nuli, mešovita micela je idealna. Što je veća apsolutna vrednost β parametra, interakcije koje se javljaju između molekula kosurfaktanata u mešovitoj miceli su snažnije. Dakle, interakcioni parametar se može posmatrati kao mera devijacije realnih micela od idealnih. Pozitivne vrednosti interakcionog parametra ukazuju na postojanje antagonističkih interakcija između različitih gradivnih jedinica mešovite micelle, dok negativne vrednosti interakcionog parametra ukazuju na postojanje sinergističkih reakcija među njima.

Izračunate vrednosti fizičko-hemijskih parametara za ispitivane binarne smeše surfaktanata su prikazane u Tabelama 2-7.

Tabela 2: Eksperimentalne vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija i izračunati fizičko-hemijski parametri za binarni mešoviti sistem Brij S10 – Tween 20

Brij S10 – Tween 20										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	x_{id}	x_i	x_j	β_{ij}	f_i	f_j	$A_{ij}/\text{J mol}^{-1}$	$G_{ij}^E/\text{J mol}^{-1}$	$x_i x_j$
$\alpha_i = 0.1$										
273.15	0.017	0.110	0.075	0.925	0.694	1.811	1.004	1575.350	109.022	0.069
283.15	0.020	0.185	0.308	0.692	-1.752	0.432	0.847	-4124.495	-878.444	0.213
293.15	0.026	0.147	0.273	0.727	-1.716	0.404	0.880	-4182.565	-829.738	0.198
303.15	0.040	0.162	0.298	0.702	-1.947	0.383	0.842	-4907.884	-1026.115	0.209
313.15	0.049	0.117	0.300	0.700	-2.944	0.237	0.767	-7665.921	-1611.069	0.210
$\alpha_i = 0.2$										
273.15	0.015	0.218	0.157	0.844	0.590	1.521	1.015	1339.100	176.772	0.132
283.15	0.019	0.337	0.400	0.601	-1.329	0.619	0.809	-3127.951	-750.395	0.240
293.15	0.022	0.280	0.377	0.624	-1.790	0.499	0.776	-4363.050	-1024.216	0.235
303.15	0.038	0.303	0.381	0.619	-1.481	0.567	0.806	-3733.797	-880.930	0.236
313.15	0.042	0.230	0.378	0.622	-2.912	0.324	0.660	-7582.329	-1782.542	0.235
$\alpha_i = 0.3$										
273.15	0.017	0.323	0.187	0.813	1.163	2.155	1.042	2640.743	401.971	0.152
283.15	0.025	0.466	0.462	0.538	0.230	1.069	1.050	541.824	134.665	0.249
293.15	0.029	0.399	0.411	0.589	-0.258	0.914	0.957	-628.248	-152.041	0.242
303.15	0.037	0.427	0.454	0.546	-1.229	0.693	0.776	-3097.064	-767.769	0.248
313.15	0.044	0.338	0.425	0.575	-2.448	0.445	0.643	-6375.121	-1557.824	0.244
$\alpha_i = 0.4$										
273.15	0.012	0.426	0.439	0.561	-0.463	0.864	0.915	-1052.024	-259.091	0.246
283.15	0.017	0.576	0.552	0.448	-0.922	0.831	0.755	-2169.838	-536.524	0.247
293.15	0.022	0.509	0.507	0.493	-1.146	0.757	0.745	-2794.183	-698.413	0.250
303.15	0.030	0.536	0.520	0.480	-1.802	0.660	0.615	-4542.116	-1133.766	0.250
313.15	0.039	0.443	0.477	0.523	-2.744	0.472	0.536	-7144.230	-1782.146	0.249

Tabela 2 (nastavak)

Brij S10 – Tween 20										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	<i>x_{id}</i>	<i>x_i</i>	<i>x_j</i>	β_{ij}	<i>f_i</i>	<i>f_j</i>	<i>A_{ij}/J mol⁻¹</i>	<i>G_{ij}^E/J mol⁻¹</i>	<i>x_ix_j</i>
$\alpha_i = 0.5$										
273.15	0.016	0.527	0.544	0.456	0.782	1.177	1.260	1775.369	440.452	0.248
283.15	0.017	0.671	0.630	0.370	-0.699	0.909	0.758	-1645.675	-383.778	0.233
293.15	0.019	0.608	0.562	0.438	-1.540	0.744	0.615	-3752.643	-923.782	0.246
303.15	0.026	0.634	0.566	0.434	-2.158	0.666	0.501	-5438.980	-1335.981	0.246
313.15	0.046	0.544	0.522	0.478	-1.984	0.636	0.582	-5166.317	-1289.033	0.250
$\alpha_i = 0.6$										
273.15	0.017	0.625	0.730	0.271	1.046	1.080	1.745	2376.217	468.898	0.197
283.15	0.018	0.753	0.743	0.257	-0.116	0.992	0.938	-272.886	-52.121	0.191
293.15	0.025	0.700	0.667	0.334	-0.458	0.950	0.816	-1116.710	-248.220	0.222
303.15	0.033	0.722	0.651	0.349	-1.105	0.874	0.626	-2784.186	-632.564	0.227
313.15	0.037	0.642	0.559	0.441	-2.896	0.570	0.404	-7539.444	-1858.349	0.246
$\alpha_i = 0.7$										
273.15	0.016	0.722	0.862	0.138	1.210	1.023	2.456	2747.563	327.237	0.119
283.15	0.019	0.826	0.879	0.121	0.621	1.009	1.616	1461.590	155.010	0.106
293.15	0.024	0.784	0.752	0.248	-0.349	0.979	0.821	-849.482	-158.339	0.186
303.15	0.033	0.802	0.720	0.281	-1.041	0.921	0.583	-2623.200	-529.414	0.202
313.15	0.037	0.736	0.601	0.399	-3.058	0.614	0.332	-7961.226	-1909.576	0.240
$\alpha_i = 0.8$										
273.15	0.018	0.817	0.468	0.532	3.226	2.489	2.030	7327.047	1824.445	0.249
283.15	0.022	0.891	0.547	0.454	3.791	2.181	3.102	8924.491	2211.826	0.248
293.15	0.030	0.861	0.560	0.440	3.126	1.832	2.664	7618.283	1877.236	0.246
303.15	0.037	0.874	0.847	0.153	-0.320	0.993	0.794	-807.748	-104.509	0.129
313.15	0.045	0.827	0.671	0.329	-2.479	0.765	0.327	-6455.158	-1424.371	0.221
$\alpha_i = 0.9$										
273.15	0.016	0.909	0.589	0.411	3.769	1.891	3.696	8560.373	2072.439	0.242
283.15	0.017	0.948	0.668	0.332	3.972	1.550	5.883	9352.133	2074.393	0.222
293.15	0.025	0.933	0.684	0.316	3.273	1.385	4.633	7978.731	1723.379	0.216
303.15	0.036	0.940	0.934	0.066	-0.093	1.000	0.922	-233.368	-14.305	0.061
313.15	0.053	0.915	0.772	0.228	-2.126	0.895	0.282	-5536.115	-975.047	0.176

Tabela 3: Eksperimentalne vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija i izračunati fizičko-hemijski parametri za binarni mešoviti sistem Brij S10 – Tween 60

Brij S10 – Tween 60										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	<i>x_{id}</i>	<i>x_i</i>	<i>x_j</i>	β_{ij}	<i>f_i</i>	<i>f_j</i>	<i>A_{ij}/J mol⁻¹</i>	$G_{ij}^E/\text{J mol}^{-1}$	<i>x_ix_j</i>
$\alpha_i = 0.1$										
273.15	0.014	0.078	0.064	0.936	0.599	1.690	1.002	1359.861	81.580	0.060
283.15	0.016	0.105	0.085	0.915	0.288	1.273	1.002	678.822	52.739	0.078
293.15	0.024	0.102	0.093	0.907	0.118	1.102	1.001	286.851	24.266	0.085
303.15	0.032	0.093	0.109	0.891	-0.219	0.841	0.997	-551.322	-53.458	0.097
313.15	0.036	0.065	0.192	0.809	-1.986	0.273	0.930	-5169.875	-800.440	0.155
$\alpha_i = 0.2$										
273.15	0.020	0.159	0.201	0.800	0.729	1.594	1.030	1655.801	265.425	0.160
283.15	0.021	0.210	0.142	0.858	0.909	1.952	1.019	2139.987	260.881	0.122
293.15	0.026	0.203	0.130	0.870	0.725	1.732	1.012	1767.323	199.361	0.113
303.15	0.031	0.188	0.223	0.778	-0.380	0.795	0.981	-958.476	-165.810	0.173
313.15	0.039	0.135	0.237	0.763	-1.298	0.469	0.930	-3379.308	-610.550	0.181
$\alpha_i = 0.3$										
273.15	0.013	0.245	0.095	0.905	1.398	3.145	1.013	3175.465	272.496	0.086
283.15	0.023	0.313	0.253	0.747	1.105	1.854	1.073	2601.502	491.275	0.189
293.15	0.028	0.304	0.212	0.788	0.838	1.682	1.038	2042.458	341.322	0.167
303.15	0.033	0.284	0.281	0.719	0.041	1.022	1.003	104.058	21.006	0.202
313.15	0.039	0.212	0.301	0.699	-1.185	0.561	0.898	-3085.209	-649.248	0.210
$\alpha_i = 0.4$										
273.15	0.013	0.336	0.258	0.742	0.777	1.534	1.053	1763.586	337.315	0.191
283.15	0.017	0.414	0.394	0.607	0.403	1.160	1.064	948.581	226.386	0.239
293.15	0.025	0.405	0.391	0.609	0.257	1.100	1.040	625.354	148.909	0.238
303.15	0.033	0.382	0.386	0.614	-0.077	0.971	0.989	-194.230	-46.020	0.237
313.15	0.035	0.295	0.384	0.616	-1.722	0.520	0.776	-4483.652	-1060.477	0.237

Tabela 3 (nastavak)

Brij S10 – Tween 60										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	<i>x_{id}</i>	<i>x_i</i>	<i>x_j</i>	β_{ij}	<i>f_i</i>	<i>f_j</i>	<i>A_{ij}/J mol⁻¹</i>	<i>G_{ij}^E/J mol⁻¹</i>	<i>x_ix_j</i>
$\alpha_i = 0.5$										
273.15	0.014	0.431	0.371	0.629	0.971	1.469	1.143	2206.176	514.831	0.233
283.15	0.016	0.515	0.516	0.484	0.231	1.056	1.064	543.786	135.802	0.250
293.15	0.024	0.505	0.504	0.496	0.076	1.019	1.019	184.971	46.239	0.250
303.15	0.032	0.481	0.483	0.517	-0.252	0.935	0.943	-634.901	-158.540	0.250
313.15	0.034	0.385	0.439	0.561	-1.830	0.562	0.703	-4764.501	-1173.455	0.246
$\alpha_i = 0.6$										
273.15	0.013	0.532	0.541	0.459	0.501	1.111	1.158	1137.720	282.489	0.248
283.15	0.015	0.614	0.604	0.396	-0.202	0.969	0.929	-474.387	-113.505	0.239
293.15	0.019	0.605	0.575	0.425	-0.795	0.866	0.769	-1937.380	-473.476	0.244
303.15	0.030	0.581	0.564	0.436	-0.550	0.901	0.839	-1387.261	-341.133	0.246
313.15	0.033	0.485	0.493	0.508	-2.109	0.581	0.600	-5489.923	-1372.172	0.250
$\alpha_i = 0.7$										
273.15	0.013	0.639	0.687	0.313	0.626	1.063	1.344	1421.180	305.598	0.215
283.15	0.018	0.712	0.791	0.209	0.749	1.033	1.598	1764.212	291.658	0.165
293.15	0.027	0.704	0.775	0.225	0.717	1.037	1.539	1748.038	304.718	0.174
303.15	0.032	0.684	0.660	0.340	-0.330	0.963	0.866	-831.546	-186.492	0.224
313.15	0.043	0.594	0.558	0.442	-1.277	0.779	0.672	-3325.101	-820.128	0.247
$\alpha_i = 0.8$										
273.15	0.015	0.752	0.938	0.062	2.294	1.009	7.535	5209.652	301.603	0.058
283.15	0.017	0.809	0.898	0.102	0.842	1.009	1.971	1981.496	181.497	0.092
293.15	0.025	0.803	0.859	0.141	0.692	1.014	1.667	1687.303	204.364	0.121
303.15	0.030	0.787	0.723	0.277	-0.785	0.941	0.664	-1979.517	-396.793	0.200
313.15	0.034	0.715	0.598	0.402	-2.687	0.647	0.383	-6995.638	-1682.271	0.240
$\alpha_i = 0.9$										
273.15	0.013	0.872	0.911	0.089	0.925	1.007	2.154	2101.619	171.088	0.081
283.15	0.016	0.905	0.928	0.072	0.850	1.004	2.080	2001.394	133.211	0.067
293.15	0.018	0.902	0.765	0.235	-1.863	0.902	0.336	-4541.102	-815.654	0.180
303.15	0.028	0.893	0.782	0.218	-1.464	0.933	0.409	-3689.974	-629.884	0.171
313.15	0.032	0.849	0.652	0.348	-3.618	0.645	0.215	-9419.045	-2137.144	0.227

Tabela 4: Eksperimentalne vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija i izračunati fizičko-hemijski parametri za binarni mešoviti sistem Brij S10 – Tween 80

Brij S10 – Tween 80										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	<i>x_{id}</i>	<i>x_i</i>	<i>x_j</i>	β_{ij}	<i>f_i</i>	<i>f_j</i>	<i>A_{ij}/J mol⁻¹</i>	$G_{ij}^E/\text{J mol}^{-1}$	<i>x_ix_j</i>
$\alpha_i = 0.1$										
273.15	0.009	0.110	0.276	0.724	-2.521	0.267	0.826	-5725.331	-1143.545	0.200
283.15	0.011	0.107	0.270	0.730	-2.443	0.272	0.837	-5751.777	-1133.146	0.197
293.15	0.018	0.105	0.253	0.747	-2.142	0.303	0.872	-5221.210	-986.762	0.189
303.15	0.033	0.095	0.097	0.903	-0.027	0.978	1.000	-69.053	-6.048	0.088
313.15	0.047	0.067	0.062	0.938	0.088	1.081	1.000	229.642	13.355	0.058
$\alpha_i = 0.2$										
273.15	0.008	0.217	0.359	0.641	-2.515	0.356	0.723	-5710.919	-1314.834	0.230
283.15	0.010	0.213	0.346	0.654	-2.182	0.393	0.770	-5136.607	-1162.174	0.226
293.15	0.018	0.209	0.323	0.677	-1.665	0.466	0.841	-4057.128	-887.033	0.219
303.15	0.023	0.191	0.320	0.680	-1.919	0.412	0.821	-4836.335	-1052.908	0.218
313.15	0.031	0.138	0.301	0.699	-2.482	0.298	0.798	-6463.000	-1360.323	0.210
$\alpha_i = 0.3$										
273.15	0.008	0.322	0.412	0.588	-2.203	0.467	0.688	-5002.289	-1211.570	0.242
283.15	0.011	0.316	0.397	0.604	-1.693	0.540	0.766	-3986.320	-953.877	0.239
293.15	0.019	0.312	0.376	0.625	-1.134	0.643	0.852	-2763.990	-648.155	0.234
303.15	0.029	0.288	0.334	0.666	-0.644	0.752	0.931	-1622.399	-360.947	0.222
313.15	0.046	0.216	0.254	0.746	-0.434	0.786	0.972	-1129.286	-214.093	0.190
$\alpha_i = 0.4$										
273.15	0.009	0.425	0.459	0.541	-1.671	0.613	0.703	-3795.962	-942.609	0.248
283.15	0.011	0.419	0.455	0.545	-1.632	0.616	0.714	-3841.880	-952.621	0.248
293.15	0.016	0.414	0.451	0.549	-1.556	0.626	0.729	-3792.965	-939.134	0.248
303.15	0.023	0.387	0.435	0.565	-1.578	0.604	0.742	-3977.400	-977.545	0.246
313.15	0.036	0.300	0.384	0.616	-1.626	0.540	0.787	-4233.128	-1001.615	0.237

Tabela 4 (nastavak)

Brij S10 – Tween 80										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	<i>x_{id}</i>	<i>x_i</i>	<i>x_j</i>	β_{ij}	<i>f_i</i>	<i>f_j</i>	<i>A_{ij}/J mol⁻¹</i>	<i>G_{ij}^E/J mol⁻¹</i>	<i>x_ix_j</i>
$\alpha_i = 0.5$										
273.15	0.009	0.525	0.514	0.486	-1.561	0.692	0.662	-3545.564	-885.676	0.250
283.15	0.012	0.519	0.512	0.488	-1.215	0.749	0.727	-2861.153	-714.876	0.250
293.15	0.018	0.514	0.509	0.491	-1.203	0.748	0.732	-2931.486	-732.645	0.250
303.15	0.027	0.486	0.491	0.509	-0.984	0.775	0.789	-2481.391	-620.128	0.250
313.15	0.035	0.391	0.442	0.558	-1.814	0.569	0.701	-4724.297	-1165.291	0.247
$\alpha_i = 0.6$										
273.15	0.009	0.624	0.566	0.434	-1.808	0.712	0.560	-4106.663	-1008.560	0.246
283.15	0.012	0.618	0.578	0.422	-1.086	0.824	0.696	-2556.222	-623.623	0.244
293.15	0.019	0.613	0.576	0.424	-1.038	0.829	0.709	-2530.801	-618.236	0.244
303.15	0.026	0.587	0.555	0.445	-1.167	0.794	0.698	-2942.545	-726.703	0.247
313.15	0.040	0.491	0.495	0.505	-1.430	0.694	0.705	-3724.205	-930.943	0.250
$\alpha_i = 0.7$										
273.15	0.010	0.721	0.651	0.349	-1.084	0.876	0.632	-2461.746	-559.603	0.227
283.15	0.016	0.716	0.726	0.274	0.115	1.009	1.062	270.156	53.692	0.199
293.15	0.025	0.712	0.728	0.272	0.178	1.013	1.099	433.136	85.768	0.198
303.15	0.026	0.688	0.621	0.379	-1.234	0.837	0.621	-3110.254	-732.101	0.235
313.15	0.037	0.600	0.552	0.449	-1.928	0.679	0.556	-5020.034	-1241.694	0.247
$\alpha_i = 0.8$										
273.15	0.013	0.816	0.802	0.198	-0.151	0.994	0.907	-343.783	-54.674	0.159
283.15	0.017	0.812	0.871	0.129	0.606	1.010	1.584	1426.269	160.042	0.112
293.15	0.025	0.809	0.852	0.148	0.438	1.010	1.374	1067.795	134.645	0.126
303.15	0.036	0.791	0.807	0.193	0.160	1.006	1.109	402.202	62.742	0.156
313.15	0.051	0.720	0.659	0.342	-0.906	0.900	0.675	-2357.638	-530.180	0.225
$\alpha_i = 0.9$										
273.15	0.013	0.909	0.945	0.056	0.599	1.002	1.707	1361.002	71.343	0.052
283.15	0.016	0.907	0.958	0.042	0.964	1.002	2.424	2269.222	90.473	0.040
293.15	0.025	0.905	0.950	0.050	0.794	1.002	2.048	1935.053	91.218	0.047
303.15	0.035	0.895	0.888	0.112	-0.086	0.999	0.934	-217.061	-21.571	0.099
313.15	0.048	0.853	0.720	0.280	-1.847	0.865	0.384	-4809.348	-970.199	0.202

Tabela 5: Eksperimentalne vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija i izračunati fizičko-hemijski parametri za binarni mešoviti sistem Brij S20 – Tween 20

Brij S20 – Tween 20										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	<i>x_{id}</i>	<i>x_i</i>	<i>x_j</i>	β_{ij}	<i>f_i</i>	<i>f_j</i>	<i>A_{ij}/J mol⁻¹</i>	<i>G_{ij}^E/J mol⁻¹</i>	<i>x_ix_j</i>
$\alpha_i = 0.1$										
273.15	0.014	0.138	0.138	0.862	-0.004	0.997	1.000	-9.860	-1.174	0.119
283.15	0.019	0.197	0.320	0.681	-1.795	0.435	0.833	-4226.471	-918.918	0.217
293.15	0.024	0.185	0.307	0.693	-1.737	0.434	0.849	-4232.756	-900.523	0.213
303.15	0.039	0.177	0.309	0.691	-1.915	0.401	0.833	-4827.729	-1031.180	0.214
313.15	0.046	0.208	0.347	0.653	-2.303	0.375	0.758	-5995.798	-1358.777	0.227
$\alpha_i = 0.2$										
273.15	0.013	0.265	0.256	0.744	0.094	1.054	1.006	213.781	40.686	0.190
283.15	0.019	0.356	0.402	0.598	-1.000	0.699	0.851	-2353.765	-565.836	0.240
293.15	0.024	0.338	0.384	0.616	-0.877	0.717	0.878	-2137.576	-505.829	0.237
303.15	0.033	0.327	0.407	0.593	-1.857	0.520	0.735	-4681.863	-1129.711	0.241
313.15	0.041	0.372	0.433	0.567	-1.891	0.544	0.702	-4924.038	-1208.707	0.245
$\alpha_i = 0.3$										
273.15	0.014	0.381	0.348	0.652	0.471	1.222	1.059	1070.680	243.031	0.227
283.15	0.020	0.486	0.489	0.511	-0.490	0.880	0.889	-1152.428	-287.970	0.250
293.15	0.023	0.466	0.475	0.525	-0.702	0.824	0.853	-1711.581	-426.834	0.249
303.15	0.035	0.454	0.472	0.528	-1.262	0.703	0.755	-3181.824	-792.908	0.249
313.15	0.044	0.503	0.502	0.498	-1.119	0.758	0.754	-2913.849	-728.448	0.250
$\alpha_i = 0.4$										
273.15	0.010	0.490	0.492	0.508	-0.728	0.829	0.838	-1653.799	-413.354	0.250
283.15	0.014	0.596	0.553	0.448	-1.686	0.713	0.598	-3968.745	-981.247	0.247
293.15	0.015	0.576	0.538	0.462	-2.041	0.647	0.554	-4974.176	-1236.361	0.249
303.15	0.026	0.564	0.531	0.469	-2.133	0.626	0.548	-5376.664	-1338.966	0.249
313.15	0.032	0.612	0.554	0.446	-2.175	0.649	0.512	-5661.912	-1398.722	0.247

Tabela 5 (nastavak)

Brij S20 – Tween 20										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	x_{id}	x_i	x_j	β_{ij}	f_i	f_j	$A_{ij}/\text{J mol}^{-1}$	$G_{ij}^E/\text{J mol}^{-1}$	$x_i x_j$
$\alpha_i = 0.5$										
273.15	0.011	0.590	0.583	0.417	-0.169	0.971	0.944	-383.821	-93.298	0.243
283.15	0.018	0.688	0.674	0.327	-0.198	0.979	0.914	-466.576	-102.599	0.220
293.15	0.023	0.671	0.657	0.343	-0.204	0.976	0.916	-496.045	-111.815	0.225
303.15	0.039	0.660	0.645	0.355	-0.219	0.973	0.913	-550.956	-126.107	0.229
313.15	0.044	0.703	0.668	0.332	-0.485	0.948	0.805	-1263.706	-280.387	0.222
$\alpha_i = 0.6$										
273.15	0.011	0.683	0.678	0.322	-0.068	0.993	0.970	-153.513	-33.503	0.218
283.15	0.016	0.768	0.729	0.271	-0.460	0.967	0.783	-1081.994	-213.956	0.198
293.15	0.020	0.754	0.710	0.291	-0.539	0.956	0.763	-1313.088	-270.640	0.206
303.15	0.032	0.744	0.678	0.322	-0.907	0.910	0.659	-2286.952	-499.197	0.218
313.15	0.038	0.780	0.708	0.292	-0.915	0.925	0.632	-2382.691	-492.588	0.207
$\alpha_i = 0.7$										
273.15	0.010	0.770	0.731	0.269	-0.459	0.967	0.783	-1041.403	-204.781	0.197
283.15	0.015	0.838	0.790	0.210	-0.545	0.976	0.711	-1282.655	-212.941	0.166
293.15	0.018	0.826	0.759	0.242	-0.805	0.954	0.630	-1961.127	-359.235	0.183
303.15	0.032	0.819	0.746	0.254	-0.882	0.945	0.612	-2223.699	-421.574	0.190
313.15	0.037	0.847	0.772	0.228	-0.905	0.954	0.584	-2357.605	-415.489	0.176
$\alpha_i = 0.8$										
273.15	0.011	0.852	0.893	0.107	0.475	1.005	1.460	1078.366	102.954	0.095
283.15	0.015	0.898	0.879	0.121	-0.259	0.996	0.816	-608.922	-64.903	0.107
293.15	0.018	0.891	0.844	0.156	-0.601	0.985	0.653	-1464.030	-192.861	0.132
303.15	0.031	0.886	0.818	0.182	-0.861	0.972	0.563	-2169.237	-323.085	0.149
313.15	0.034	0.904	0.814	0.186	-1.260	0.957	0.441	-3281.341	-497.632	0.152
$\alpha_i = 0.9$										
273.15	0.009	0.928	0.868	0.132	-0.920	0.984	0.499	-2088.811	-239.481	0.115
283.15	0.014	0.952	0.902	0.098	-0.961	0.991	0.457	-2263.316	-200.432	0.089
293.15	0.017	0.948	0.891	0.109	-1.044	0.988	0.438	-2544.419	-247.708	0.097
303.15	0.030	0.946	0.886	0.114	-1.049	0.986	0.440	-2644.366	-266.887	0.101
313.15	0.035	0.955	0.907	0.093	-0.955	0.992	0.456	-2486.431	-208.923	0.084

Tabela 6: Eksperimentalne vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija i izračunati fizičko-hemijski parametri za binarni mešoviti sistem Brij S20 – Tween 60

Brij S20 – Tween 60										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	<i>x_{id}</i>	<i>x_i</i>	<i>x_j</i>	β_{ij}	<i>f_i</i>	<i>f_j</i>	<i>A_{ij}/J mol⁻¹</i>	$G_{ij}^E/\text{J mol}^{-1}$	<i>x_ix_j</i>
$\alpha_i = 0.1$										
273.15	0.009	0.098	0.145	0.855	-0.626	0.633	0.987	-1421.390	-176.318	0.124
283.15	0.014	0.113	0.187	0.813	-0.936	0.539	0.968	-2203.761	-335.040	0.152
293.15	0.017	0.130	0.264	0.736	-1.870	0.363	0.878	-4558.470	-886.374	0.194
303.15	0.024	0.103	0.249	0.751	-2.115	0.304	0.877	-5329.694	-997.450	0.187
313.15	0.030	0.121	0.269	0.731	-2.122	0.322	0.858	-5524.180	-1086.269	0.197
$\alpha_i = 0.2$										
273.15	0.008	0.197	0.278	0.722	-1.024	0.587	0.924	-2325.489	-467.072	0.201
283.15	0.012	0.224	0.317	0.683	-1.307	0.544	0.877	-3077.012	-666.432	0.217
293.15	0.017	0.251	0.340	0.660	-1.356	0.554	0.855	-3305.120	-742.092	0.225
303.15	0.023	0.206	0.320	0.680	-1.668	0.463	0.843	-4203.191	-915.068	0.218
313.15	0.030	0.237	0.340	0.660	-1.580	0.503	0.833	-4113.045	-922.967	0.224
$\alpha_i = 0.3$										
273.15	0.007	0.296	0.371	0.629	-1.315	0.594	0.835	-2986.607	-696.875	0.233
283.15	0.011	0.331	0.396	0.604	-1.356	0.610	0.809	-3191.280	-763.170	0.239
293.15	0.015	0.365	0.421	0.579	-1.507	0.604	0.765	-3673.014	-895.446	0.244
303.15	0.022	0.307	0.389	0.612	-1.610	0.548	0.784	-4058.108	-964.076	0.238
313.15	0.029	0.348	0.410	0.590	-1.463	0.601	0.782	-3808.359	-920.967	0.242
$\alpha_i = 0.4$										
273.15	0.009	0.395	0.405	0.595	-0.211	0.928	0.966	-479.753	-115.581	0.241
283.15	0.013	0.434	0.446	0.554	-0.454	0.870	0.913	-1069.030	-264.186	0.247
293.15	0.017	0.472	0.479	0.521	-0.729	0.821	0.846	-1777.035	-443.490	0.250
303.15	0.025	0.408	0.440	0.560	-1.086	0.711	0.810	-2737.584	-674.574	0.246
313.15	0.030	0.453	0.470	0.530	-1.109	0.732	0.783	-2886.674	-719.036	0.249

Tabela 6 (nastavak)

Brij S20 – Tween 60										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	<i>x_{id}</i>	<i>x_i</i>	<i>x_j</i>	<i>β_{ij}</i>	<i>f_i</i>	<i>f_j</i>	<i>A_{ij}/J mol⁻¹</i>	<i>G_{ij}^E/J mol⁻¹</i>	<i>x_ix_j</i>
$\alpha_i = 0.5$										
273.15	0.009	0.495	0.495	0.505	-0.255	0.937	0.939	-578.570	-144.630	0.250
283.15	0.014	0.535	0.531	0.469	-0.304	0.935	0.918	-714.707	-178.003	0.249
293.15	0.018	0.572	0.556	0.444	-0.596	0.889	0.832	-1453.070	-358.711	0.247
303.15	0.026	0.509	0.506	0.494	-0.796	0.824	0.816	-2005.432	-501.281	0.250
313.15	0.032	0.554	0.538	0.462	-0.827	0.838	0.787	-2152.905	-535.052	0.249
$\alpha_i = 0.6$										
273.15	0.008	0.595	0.569	0.432	-0.800	0.862	0.772	-1817.601	-445.872	0.245
283.15	0.012	0.633	0.595	0.405	-0.854	0.869	0.739	-2009.407	-484.179	0.241
293.15	0.016	0.668	0.618	0.383	-0.930	0.873	0.702	-2265.614	-535.124	0.236
303.15	0.025	0.608	0.575	0.426	-0.936	0.844	0.734	-2358.128	-576.444	0.244
313.15	0.030	0.651	0.604	0.396	-0.963	0.860	0.704	-2508.560	-599.955	0.239
$\alpha_i = 0.7$										
273.15	0.009	0.696	0.669	0.331	-0.364	0.961	0.850	-826.295	-182.974	0.221
283.15	0.013	0.729	0.701	0.299	-0.343	0.970	0.845	-807.869	-169.361	0.210
293.15	0.017	0.758	0.716	0.284	-0.494	0.961	0.776	-1204.615	-244.899	0.203
303.15	0.026	0.707	0.650	0.350	-0.876	0.898	0.691	-2209.014	-502.617	0.228
313.15	0.031	0.744	0.680	0.320	-0.867	0.915	0.670	-2256.551	-491.188	0.218
$\alpha_i = 0.8$										
273.15	0.010	0.797	0.786	0.215	-0.119	0.995	0.929	-269.407	-45.392	0.168
283.15	0.014	0.822	0.801	0.199	-0.222	0.991	0.867	-522.517	-83.226	0.159
293.15	0.018	0.843	0.817	0.183	-0.288	0.990	0.825	-702.952	-105.144	0.150
303.15	0.029	0.805	0.755	0.245	-0.586	0.965	0.716	-1477.057	-273.520	0.185
313.15	0.031	0.833	0.757	0.243	-0.908	0.948	0.594	-2365.365	-434.868	0.184
$\alpha_i = 0.9$										
273.15	0.010	0.898	0.882	0.118	0.003	1.000	1.002	6.000	0.626	0.104
283.15	0.013	0.912	0.855	0.145	-0.788	0.984	0.562	-1855.103	-229.591	0.124
293.15	0.016	0.923	0.830	0.170	-1.365	0.961	0.390	-3325.932	-468.630	0.141
303.15	0.025	0.903	0.785	0.215	-1.642	0.927	0.364	-4138.901	-698.779	0.169
313.15	0.031	0.918	0.825	0.175	-1.327	0.960	0.405	-3456.360	-499.237	0.144

Tabela 7: Eksperimentalne vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija i izračunati fizičko-hemijski parametri za binarni mešoviti sistem Brij S20 – Tween 80

Brij S20 – Tween 80										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	x_{id}	x_i	x_j	β_{ij}	f_i	f_j	$A_{ij}/\text{J mol}^{-1}$	$G_{ij}^E/\text{J mol}^{-1}$	$x_i x_j$
$\alpha_i = 0.1$										
273.15	0.010	0.137	0.268	0.732	-1.803	0.381	0.878	-4095.484	-803.626	0.196
283.15	0.013	0.115	0.232	0.768	-1.570	0.396	0.919	-3695.990	-658.933	0.178
293.15	0.020	0.134	0.233	0.768	-1.259	0.476	0.934	-3069.233	-547.685	0.178
303.15	0.030	0.105	0.163	0.838	-0.743	0.594	0.981	-1873.262	-254.939	0.136
313.15	0.043	0.124	0.129	0.871	-0.064	0.952	0.999	-167.565	-18.865	0.113
$\alpha_i = 0.2$										
273.15	0.009	0.263	0.358	0.642	-1.564	0.525	0.819	-3550.960	-815.937	0.230
283.15	0.011	0.227	0.343	0.657	-1.843	0.452	0.805	-4338.390	-978.069	0.225
293.15	0.019	0.258	0.329	0.671	-1.007	0.635	0.897	-2455.224	-542.013	0.221
303.15	0.033	0.209	0.206	0.794	0.033	1.021	1.001	83.065	13.582	0.164
313.15	0.055	0.242	0.132	0.868	1.155	2.388	1.020	3008.532	344.927	0.115
$\alpha_i = 0.3$										
273.15	0.010	0.380	0.417	0.583	-0.940	0.727	0.849	-2134.873	-519.047	0.243
283.15	0.013	0.335	0.382	0.618	-0.870	0.717	0.881	-2047.993	-483.434	0.236
293.15	0.018	0.373	0.408	0.592	-0.800	0.756	0.875	-1949.471	-470.939	0.242
303.15	0.031	0.312	0.333	0.667	-0.296	0.877	0.968	-745.641	-165.715	0.222
313.15	0.038	0.353	0.374	0.626	-0.362	0.868	0.951	-942.194	-220.661	0.234
$\alpha_i = 0.4$										
273.15	0.008	0.488	0.493	0.507	-1.556	0.670	0.685	-3533.445	-883.193	0.250
283.15	0.011	0.439	0.462	0.538	-1.219	0.703	0.771	-2870.018	-713.360	0.249
293.15	0.019	0.481	0.484	0.516	-0.392	0.901	0.912	-955.043	-238.519	0.250
303.15	0.034	0.413	0.407	0.593	0.144	1.052	1.024	362.537	87.499	0.241
313.15	0.053	0.459	0.406	0.594	1.155	1.502	1.210	3006.004	725.053	0.241

Tabela 7 (nastavak)

Brij S20 – Tween 80										
<i>T/K</i>	<i>cmc/mM</i>	<i>x_{id}</i>	<i>x_i</i>	<i>x_j</i>	β_{ij}	<i>f_i</i>	<i>f_j</i>	<i>A_{ij}/J mol⁻¹</i>	$G_{ij}^E/\text{J mol}^{-1}$	<i>x_ix_j</i>
$\alpha_i = 0.5$										
273.15	0.009	0.588	0.557	0.443	-1.103	0.806	0.710	-2504.528	-617.909	0.247
283.15	0.011	0.540	0.526	0.474	-1.076	0.785	0.743	-2533.142	-631.573	0.249
293.15	0.016	0.582	0.553	0.447	-1.077	0.807	0.719	-2624.359	-648.634	0.247
303.15	0.028	0.514	0.511	0.489	-0.528	0.881	0.871	-1331.363	-332.677	0.250
313.15	0.036	0.560	0.552	0.448	-0.336	0.935	0.903	-873.862	-216.130	0.247
$\alpha_i = 0.6$										
273.15	0.008	0.682	0.611	0.389	-1.386	0.811	0.596	-3148.358	-748.019	0.238
283.15	0.010	0.638	0.581	0.419	-1.481	0.771	0.607	-3487.231	-848.984	0.243
293.15	0.018	0.676	0.647	0.353	-0.432	0.948	0.834	-1052.528	-240.264	0.228
303.15	0.031	0.613	0.603	0.397	-0.201	0.969	0.930	-505.451	-120.959	0.239
313.15	0.038	0.657	0.657	0.343	0.011	1.001	1.005	29.867	6.727	0.225
$\alpha_i = 0.7$										
273.15	0.008	0.769	0.670	0.330	-1.459	0.853	0.520	-3313.700	-732.772	0.221
283.15	0.011	0.733	0.659	0.341	-1.099	0.880	0.620	-2588.349	-581.733	0.225
293.15	0.016	0.764	0.694	0.306	-0.920	0.917	0.642	-2242.192	-476.161	0.212
303.15	0.030	0.712	0.687	0.313	-0.312	0.970	0.863	-785.441	-168.865	0.215
313.15	0.035	0.748	0.719	0.281	-0.341	0.973	0.838	-888.304	-179.433	0.202
$\alpha_i = 0.8$										
273.15	0.008	0.851	0.718	0.282	-1.846	0.864	0.386	-4193.050	-848.443	0.202
283.15	0.011	0.824	0.726	0.274	-1.260	0.910	0.514	-2966.919	-589.789	0.199
293.15	0.016	0.848	0.775	0.225	-0.873	0.957	0.592	-2127.956	-371.296	0.174
303.15	0.031	0.809	0.797	0.203	-0.130	0.995	0.921	-327.276	-53.028	0.162
313.15	0.040	0.836	0.908	0.092	0.815	1.007	1.958	2122.183	177.279	0.084
$\alpha_i = 0.9$										
273.15	0.009	0.928	0.875	0.126	-0.821	0.987	0.534	-1864.473	-204.625	0.110
283.15	0.014	0.914	0.902	0.099	-0.172	0.998	0.870	-404.080	-35.881	0.089
293.15	0.017	0.926	0.891	0.109	-0.551	0.993	0.646	-1343.106	-130.861	0.097
303.15	0.031	0.905	0.901	0.100	-0.056	0.999	0.956	-141.402	-12.670	0.090
313.15	0.038	0.920	0.974	0.026	1.293	1.001	3.408	3367.359	86.232	0.026

Izračunate vrednosti interakcionog parametra prikazane u Tabelama 2-7 se razlikuju od nule, što govori u prilog tvrdnji RST da se između Brij i Tween monomera u ispitivanim realnim mešovitim micelama javljaju sinergističke i antagonističke interakcije.

Na osnovu relacija (28) i (29), može se zaključiti da se sistemi u kojima interakcioni parametar ima negativne vrednosti, odlikuju i negativnim vrednostima dodatne Gibsove energije. Dakle, takvi sistemi su termodinamički stabilniji od idealnih. S druge strane, realne mešovite micelle koje se karakterišu pozitivnim vrednostima interakcionog parametra imaju i pozitivne vrednosti Gibsove energije. Ovakve micelle su termodinamički manje stabilne od idealnih.

5.3. Analiza primenljivosti teorije regularnih rastvora na ispitivane binarne mešovite sisteme

Teorija regularnih rastvora (RST) opisuje smeše u kojima dodatna Gibsova energija mešanja ima samo entalpijsku prirodu. Dakle, prema RST dodatna Gibsova energija u potpunosti je poreklom od promene u prosečnoj energiji međumolekulskih interakcija između gradivnih jedinica micela. Dodatna entropija u regularnim smešama je jednaka nuli ($S_{ij}^E = 0$), odnosno entropija mešanja regularne smeše jednaka je entropiji mešanja idealne smeše. Monomeri micela su aproksimirani sa krutim objektima kojima se ne menja stepen konformacione slobode u micelama sa promenom temperature ili sastava micela [129,130].

Ukoliko se posmatra uticaj temperature na mešovite micela [153-155]:

$$\left(\frac{\partial G_{ij}^E}{\partial T}\right)_p = -S_{ij}^E \quad (44)$$

Uvođenjem RST izraza (28) dobija se relacija [153-155]:

$$\frac{S_{ij}^E}{R} + \beta_{ij} + T\left(\frac{\partial \beta_{ij}}{\partial T}\right)_p = -T\left(\frac{\partial \ln(x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2)}{\partial T}\right)_p \beta_{ij} \quad (45)$$

S obzirom da je prema RST dodatna entropija jednaka nuli, uvođenjem jednakosti $S^E = 0$ u prethodni izraz, dobijamo [153-155]:

$$\beta_{ij} + T\left(\frac{\partial \beta_{ij}}{\partial T}\right)_p = -T\left(\frac{\partial \ln(x_i^{mM} - (x_i^{mM})^2)}{\partial T}\right)_p \beta_{ij} \quad (46)$$

Rezultati predstavljeni u Tabelama 2-7 ne zadovoljavaju izraz (46), što znači da je u ispitivanim binarnim mešovitim micelama $S_{ij}^E \neq 0$.

5.4. Određivanje vrednosti dodatne entropije u ispitivanim sistemima

Ukoliko postoje parcijalni derivati $\partial\beta_{ij}/\partial T$ i $\partial(x_i^{mM}x_j^{mM})/\partial T$ vrednost dodatne entropije može da se izračuna iz jednačine [153-155]:

$$-\frac{S_{ij}^E}{R} = x_i^{mM}x_j^{mM} \left(\beta_{ij} + T \frac{\partial\beta_{ij}}{\partial T} \right) + T \frac{\partial(x_i^{mM}x_j^{mM})}{\partial T} \beta_{ij} \quad (47)$$

U slučaju kada se proizvod molskih udela surfaktanata u miceli ne menja sa promenom temperature ($x_i^{mM}x_j^{mM} = const.$), tada je $\partial(x_i^{mM}x_j^{mM})/\partial T = 0$, i dodatna entropija se izračunava iz izraza:

$$-\frac{S_{ij}^E}{R} = x_i^{mM}x_j^{mM} \left(\beta_{ij} + T \frac{\partial\beta_{ij}}{\partial T} \right) \quad (48)$$

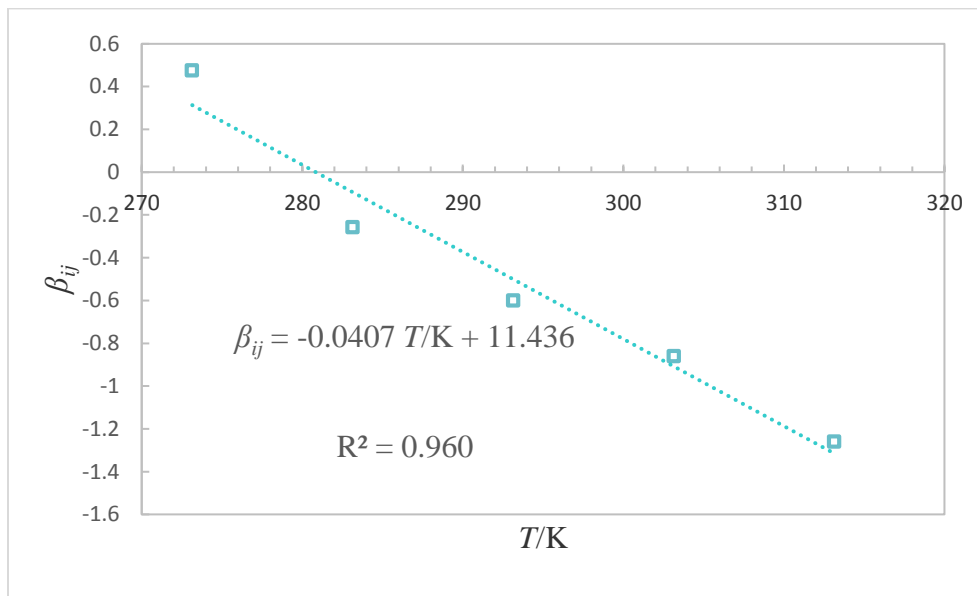
Ukoliko je $\beta_{ij} = const.$, parcijalni derivat je u tom slučaju $\partial\beta_{ij}/\partial T = 0$, a dodatna entropija se izračunava iz jednačine:

$$-\frac{S_{ij}^E}{R} = \beta_{ij} \left(x_i^{mM}x_j^{mM} + T \frac{\partial(x_i^{mM}x_j^{mM})}{\partial T} \right) \quad (49)$$

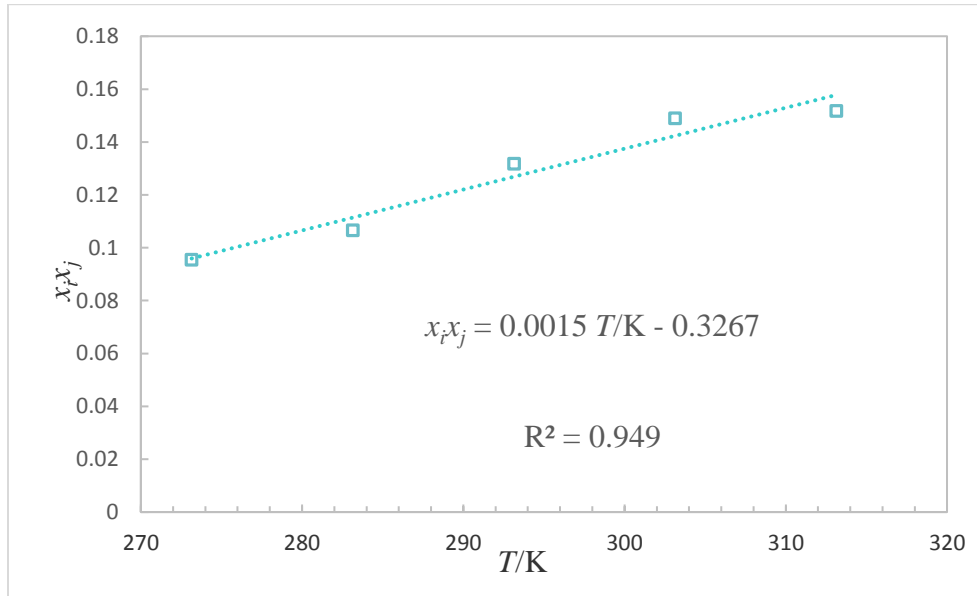
U slučaju kada je $x_i^{mM}x_j^{mM} = const.$ i $\beta_{ij} = const.$, parcijalni derivati ovih parametara su jednaki nuli $\partial(x_i^{mM}x_j^{mM})/\partial T = 0$, $\partial\beta_{ij}/\partial T = 0$, a dodatna entropija sistema se dobija iz izraza:

$$-\frac{S_{ij}^E}{R} = \beta_{ij}x_i^{mM}x_j^{mM} \quad (50)$$

U svim ispitivanim binarnim smešama surfaktanata, vrednosti interakcionog parametra se menjaju sa promenom temperature. Funkcija $\beta_{ij} = f(T)$ je fitovana sa linearnom funkcijom (Slika 10) ili sa polinomskom funkcijom drugog reda. Zavisnost proizvoda molskih udela surfaktanata u mešovitoj miceli od temperature $x_i x_j = f(T)$ je u najvećem broju slučajeva fitovana sa linearnom funkcijom (Slika 11) ili sa polinomskom funkcijom drugog reda. U određenom broju sistema, proizvod molskih udela surfaktanata u smeši ostaje konstantan u celom ispitivanom temperaturnom opsegu (primer je binarni mešoviti sistem Brij S20 – Tween 20, $\alpha_i = 0.4$).



Slika 10: Promena vrednosti interakcionog parametra β_{ij} u funkciji temperature (primer Brij S20 – Tween 20, $\alpha = 0.8$); zavisnost $\beta_{ij} = f(T)$ je fitovana sa linearnom funkcijom



Slika 11: Promena vrednosti $x_i x_j$ u funkciji temperature (primer Brij S20 – Tween 20, $\alpha = 0.8$); zavisnost $x_i x_j = f(T)$ je fitovana sa linearnom funkcijom

Izračunate vrednosti dodatne entropije su prikazane u Tabeli 8.

Tabela 8: Tabelarni pregled izračunatih vrednosti količnika dodatne entropije i gasne konstante (S_{ij}^E/R) za ispitane binarne sisteme

S_{ij}^E/R Brij S10 - Tween 20					S_{ij}^E/R Brij S20 - Tween 20				
T/K	$\alpha_i = 0.2$	$\alpha_i = 0.4$	$\alpha_i = 0.6$	$\alpha_i = 0.8$	T/K	$\alpha_i = 0.2$	$\alpha_i = 0.4$	$\alpha_i = 0.6$	$\alpha_i = 0.8$
273.15	0.765	3.799	4.203	9.753	273.15	2.465	2.961	1.290	0.822
283.15	5.145	4.089	4.862	9.952	283.15	3.839	3.266	1.286	1.366
293.15	5.295	4.340	6.056	10.441	293.15	3.841	3.473	1.401	1.915
303.15	5.426	4.555	6.796	4.992	303.15	4.601	3.604	1.609	2.357
313.15	5.865	4.917	8.739	18.336	313.15	4.828	3.686	1.569	2.716

S_{ij}^E/R Brij S10 – Tween 60					S_{ij}^E/R Brij S20 - Tween 60				
T/K	$\alpha_i = 0.2$	$\alpha_i = 0.4$	$\alpha_i = 0.6$	$\alpha_i = 0.8$	T/K	$\alpha_i = 0.2$	$\alpha_i = 0.4$	$\alpha_i = 0.6$	$\alpha_i = 0.8$
273.15	0.105	1.718	3.653	-1.245	273.15	1.152	1.662	0.471	0.884
283.15	2.279	3.071	3.822	1.809	283.15	1.370	1.838	0.485	0.854
293.15	2.895	3.764	4.185	3.078	293.15	1.471	2.003	0.503	0.818
303.15	3.675	3.954	4.288	8.319	303.15	1.586	2.149	0.533	1.500
313.15	5.718	4.466	4.887	13.328	313.15	1.635	2.241	0.537	1.768

S_{ij}^E/R Brij S10 – Tween 80					S_{ij}^E/R Brij S20-Tween 80				
T/K	$\alpha_i = 0.2$	$\alpha_i = 0.4$	$\alpha_i = 0.6$	$\alpha_i = 0.8$	T/K	$\alpha_i = 0.2$	$\alpha_i = 0.4$	$\alpha_i = 0.6$	$\alpha_i = 0.8$
273.15	-5.661	1.013	-5.574	-3.064	273.15	-3.473	-4.325	-2.432	-4.553
283.15	-3.516	1.189	-3.724	-2.782	283.15	-4.371	-4.538	-2.578	-4.343
293.15	-1.275	1.351	-1.681	-0.922	293.15	-5.167	-4.889	-2.670	-3.838
303.15	1.067	1.600	0.564	3.007	303.15	-3.586	-4.987	-2.930	-3.253
313.15	3.445	1.839	3.070	16.539	313.15	-0.503	-5.327	-2.879	-1.066

6. DISKUSIJA

6.2. Model monokomponentnih micela

U disertaciji su ispitivane fizičko-hemijske karakteristike monokomponentnih rastvora nejonskih surfaktanata Brij S10, Brij S20, Tween 20, Tween 60, Tween 80 kao i njihovih binarnih smeša. Vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija monokomponentnih vodenih rastvora analiziranih surfaktanata u temperaturnom opsegu 273.15 – 313.15 K su prikazane u Tabeli 1. Na osnovu dobijenih rezultata predloženi su modeli monokomponentnih micela.

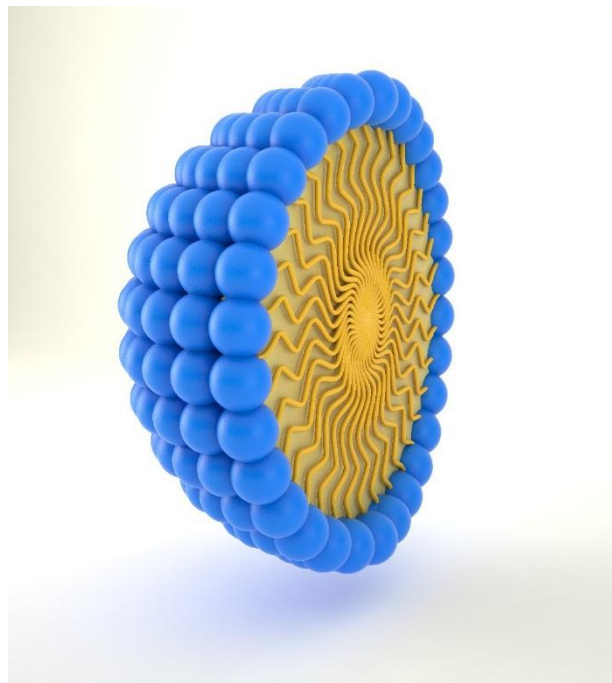
6.1.1. Struktura monokomponentnih micela

Strukture analiziranih surfaktanata su predstavljene na Slici 12. Brij S10 i Brij S20 surfaktanti sadrže jedan polioksietilenski lanac koji predstavlja hidrofilnu polarnu glavu molekula. Kod oba Brij surfaktanta ova polarna glava je pričvršćena za ugljovodonični niz koji se sastoji od osamnaest linearno vezanih ugljenikovih atoma. S obzirom da imaju iste hidrofobne segmente molekula, Brij S10 i Brij S20 molekuli se međusobno razlikuju prema dužini polioksietilenskog lanca. Molekuli Brij S10 imaju polarnu glavu izgrađenu iz deset polioksietilenskih jedinica, dok molekuli Brij S20 surfaktanta imaju polarnu glavu izgrađenu od dvadeset polioksietilenskih jedinica.

Ispitivani Tween surfaktanti su homologični estri viših masnih kiselina. Svi molekuli iz ove grupe surfaktanata imaju polarnu glavu izgrađenu od polietilenglikolovanog sorbitana, a međusobno se razlikuju prema građi hidrofobnog segmenta:

- Tween 20 (estar laurinske kiseline) sadrži zasićen ugljovodonični lanac izgrađen od dvanaest linearno vezanih ugljenikovih atoma,
- Tween 60 (estar stearinske kiseline) sadrži zasićen ugljovodonični lanac izgrađen od osamnaest linearno vezanih ugljenikovih atoma,
- Tween 80 (estar oleinske kiseline) sadrži nezasićen ugljovodonični lanac od osamnaest linearno vezanih ugljenikovih atoma.

Konformacije molekula u kojima je ugljovodonični lanac opružen su energetski najpovoljnije. U ovakvoj konformaciji sinklinalne i sinperiplanarne interakcije su najslabije. Na osnovu ovoga se može zaključiti da bi najstabilniji raspored monomera surfaktanta u vodenom rastvoru bio onaj u kome su svi hidrofobni segmenti u opruženim konformacijama i raspoređeni tako da su im molekularne ose međusobno paralelne. U micelama sfernog oblika, s obzirom da paralelan raspored molekula nije moguć, radijalna organizacija monomera je najverovatnija i energetski najpovoljnija (Slika 13) [153-160].



Slika 13: Šematski 3D prikaz monokomponentne micelle sa radijalnim rasporedom monomera

Opisan raspored monomera u miceli rezultuje postojanjem slobodnih prostora (u daljem tekstu će se koristiti termin „fjordovi“) na površini hidrofobnog jezgra micelle između radijalno raspoređenih opruženih ugljovodoničnih lanaca. Ovi fjordovi mogu biti ispunjeni molekulima vode, segmentima polioksietilenskih nizova monomera ili pak savijenim segmentima ugljovodoničnih lanaca. S obzirom da je način popunjavanja fjordova uslovljen slobodnom energijom sistema, možemo očekivati da se celokupan izgled micelle menja sa promenom temperature sistema [153-156].

Polioksietilenski nizovi koji predstavljaju polarne glave molekula su orijentisani prema vodenom rastvoru i čine debeli hidrofilni omotač koji obavija hidrofobno jezgro micelle. U monokomponentnim micelama, polarni segmenti su uglavnom okruženi drugim polarnim segmentima susednih monomera sa kojima formiraju vodonične veze ili stupaju u dipol-dipol interakcije. Može se pretpostaviti da, usled radijalne organizacije monomera, stepen hidratacije polarnih segmenata raste idući od hidrofobnog jezgra prema površini micelle [58,62]. S obzirom

da su ovi polarni segmenti u značajnoj meri hidratizirani, micelle nisu jasnom graničnom površinom odvojene od vodene faze [57].

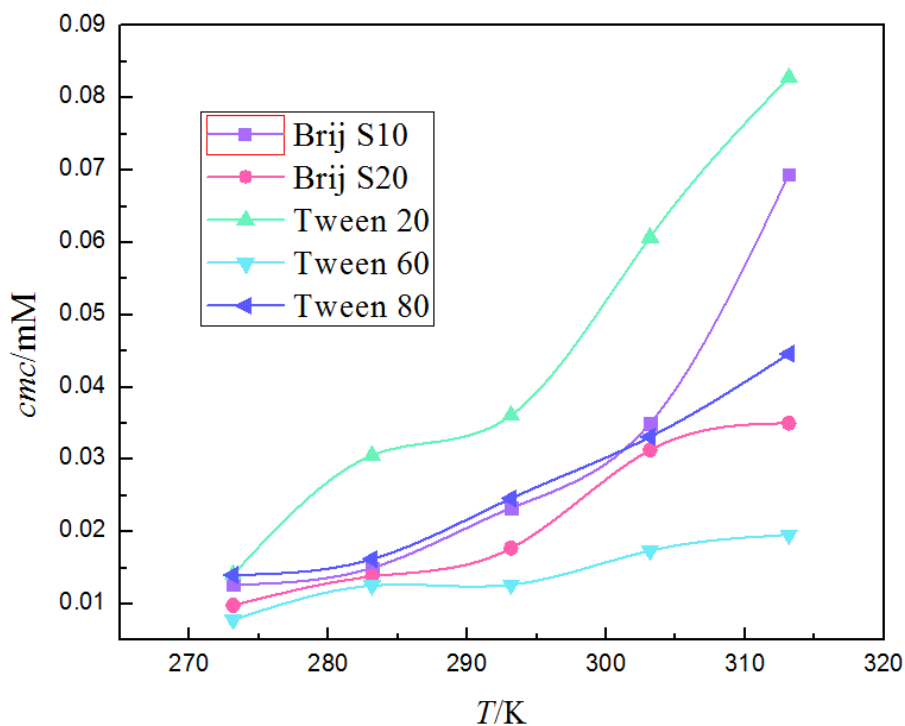
Polarni segmenti imaju specifičnu konformaciju koja je uslovljena njihovom hemijskom strukturom. Naime, usled ostvarivanja vodoničnih veza između atoma kiseonika istog niza, pretpostavlja se da polioksietilenski nizovi zauzimaju helikalnu konformaciju [58-60]. Ove helikalne formacije, mogu da se savijaju i formiraju sekundarne strukture.

6.1.2. Uticaj temperature na građu micela

Kanonska particiona funkcija Q predstavlja statistički ansambl mogućih mikrostanja sistema koja se nalaze u termodinamičkoj ravnoteži na temperaturi T :

$$Q = \sum e^{-E_i/kT} \quad (51)$$

gde E_i predstavlja energiju mikrokanonskog mikrostanja i . U ovom slučaju Q predstavlja sumu (ansambl) mikrokanonskih mikrostanja svih mogućih konformacija na nekoj definisanoj temperaturi. Svaka od mogućih konformacija se karakteriše određenom vrednošću energije, i svaka konformacija može da se realizuje u određenom broju mikrokanonskih mikrostanja [153,161,162].



Slika 14: Grafik prikazuje kako se vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija ispitivanih surfaktanata menjaju u funkciji temperature

Iz rezultata prikazanih u Tabeli 1 i grafika prikazanog na Slici 14, može se videti da u monokomponentnim rastvorima svih analiziranih surfaktanata sa porastom temperature, raste i vrednost kritične micelarne koncentracije. Ovakav uticaj temperature na *cmc* se može objasniti porastom translacione kinetičke energije molekula koji ulaze u sastav micela. Posledica je postojanje više alternativnih konformacija monomera na višim temperaturama nego što je slučaj na nižim temperaturama. Naime, kako raste temperatura izolovanog sistema (sistem se sastoji od micela i molekula vode), vrednost kanonske particione funkcije takođe raste i konformacije koje se karakterišu većim vrednostima energije postaju dozvoljene [153,161,162].

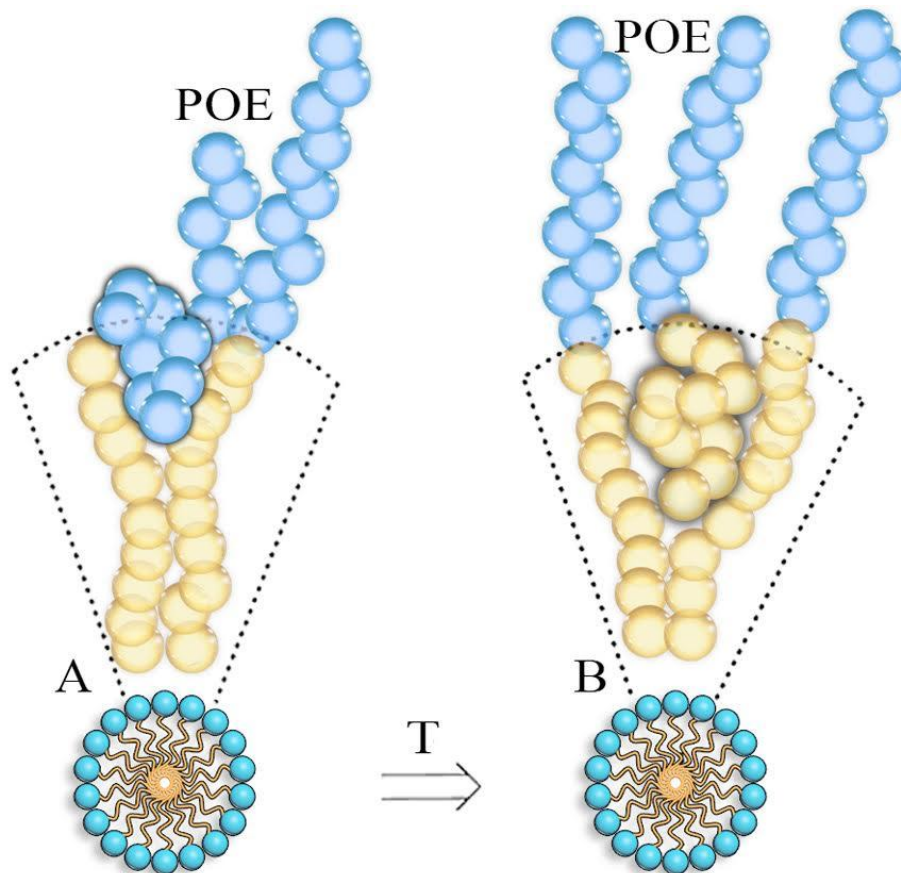
Kao što je prethodno navedeno, fjordovi koji se nalaze na površini hidrofobnog jezgra micela se mogu ispuniti na tri načina:

- segmentima polioksietilenskih nizova koji predstavljaju polarne glave monomera
- molekulima vode
- delovima ugljovodoničnih lanaca koji su u savijenoj konformaciji.

Na niskim temperaturama, popunjavanje fjordova delovima polarnih glava molekula surfaktanata je energetski najpovoljnije, a stoga i najverovatnije. Naime, ovaj način ispunjavanja fjordova je praćen manjim smanjenjem entropije sistema nego što je slučaj kada se isti fjordovi ispunjavaju slobodnim molekulima vode. Naime, oksietilenske jedinice koje se nalaze unutar pomenutih šupljina su međusobno povezane kovalentnim vezama, a cela polarna glava je kovalentnom vezom pričvršćena za hidrofobne delove monomera između kojih se šupljine i javljaju. S druge strane, popunjavanje fjordova molekulima vode (hidratacija površine hidrofobnog jezgra micela) je praćena smanjenjem stepena slobode angažovanih molekula vode, a samim tim i izraženijim smanjenjem entropije sistema [153,154].

Na višim temperaturama, polioksietilenski lanci mogu biti oslobođeni iz fjordova odnosno, ponovno uronjeni u vodeni rastvor ostvarujući kontakt i stupajući u interakcije sa molekulima vode. U ovom slučaju, fjordovi bivaju ispunjeni molekulima vode. Molekuli vode koji su angažovani u hidrataciji hidrofobnog jezgra micela se mogu posmatrati kao molekuli koji se nalaze na graničnoj površini sa nepolarnom fazom i kao takvi se odlikuju većim vrednostima potencijalne energije u poređenju sa slobodnim molekulima vode iz unutrašnjosti rastvora. Pored toga, kao što je prethodno napomenuto, molekuli vode koji ispunjavaju fjordove gube i stepen slobode kretanja,

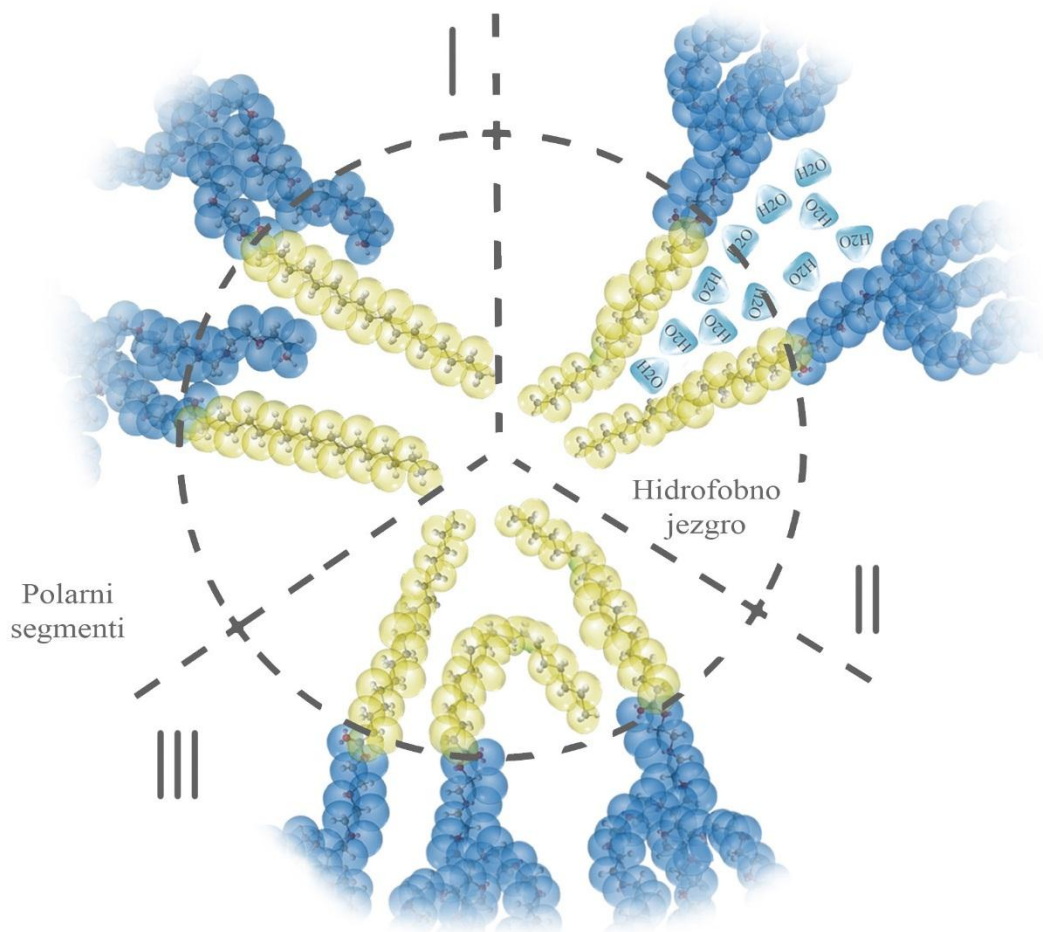
što se odražava na smanjenje ukupne entropije sistema. Dakle, u ovom modelu monokomponentnih micela, proces micelizacije je praćen nepovoljnim doprinosom kako entalpijske, tako i entropijske komponente dodatne Gibsove energije [153,154].



Slika 15: Šema monokomponentne micela Brij S10; (A) segmenti polioksietilenskih nizova (POE) ispunjavaju fjordove na površini jezgra micela na nižim temperaturama; (B) na višim temperaturama savijeni ugljovodonični lanci popunjavaju fjordove

Sa porastom temperature postaje moguć još jedan alternativni model micela. U tom modelu su prazni prostori koji se pojavljuju između radijalno raspoređenih opruženih ugljovodoničnih nizova ispunjeni alkilnim segmentima pojedinih molekula surfaktanta koji zauzimaju savijenu konformaciju. Naime, na dovoljno visokim temperaturama, molekuli imaju energiju dovoljnu da savladaju sinklinalne i sinperiplanarne interakcije i zauzmu savijenu konformaciju. Proces je praćen negativnim entalpijskim doprinosom Gibsovoj slobodnoj energiji sistema. S obzirom da se u ovom modelu veći segmenti savijenih hidrofobnih lanaca nalaze na samoj površini hidrofobnog

domena micela, polarne glave ne mogu u potpunosti da ih zaklone. Delovi koji nisu sakriveni polarnim polioksietilenskim nizovima, dolaze u kontakt sa vodom i bivaju hidratirani. Dakle, na nepovoljne promene u pogledu slobodne energije molekula, adiraju se i nepovoljni entalpijski i entropijski doprinosi procesa hidratacije hidrofobne površine jezgra micela [153-156].

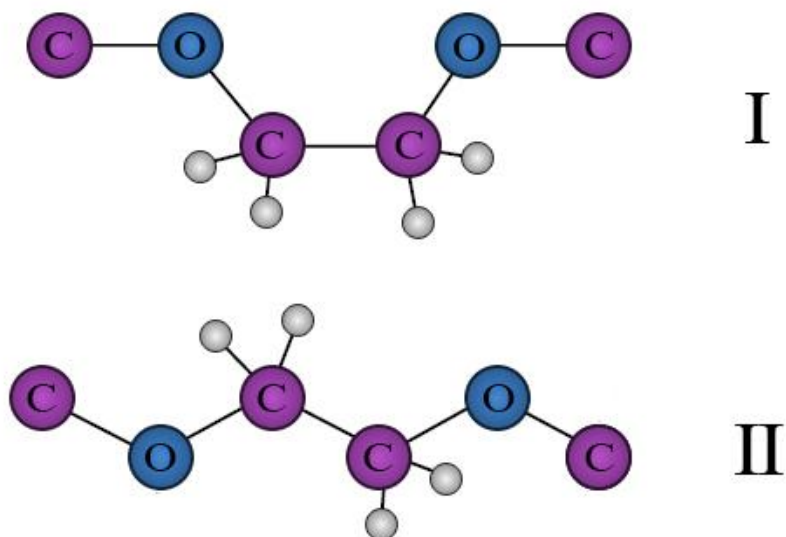


Slika 16: Šematski prikaz uticaja temperature na organizaciju hidrofobnog jezgra micela; region I: na nižim temperaturama segmenti polioksietilenskih lanaca ispunjavaju fjordove na površini jezgra; region II: na višim temperaturama moguća je intenzivna hidratacija fjordova; region III: na visokim temperaturama pojavljuju se savijene konformacije ugljovodoničnih lanaca koje ispunjavaju fjordove na površini jezgra

Porast vrednosti *cmc* koji prati porast temperature se može objasniti i sa aspekta promena u hidrofilnom segmentu molekula surfaktanata. Pretpostavlja se da na nižim temperaturama kovalentne veze u polarnom lancu između dva ugljenika zauzimaju cisoidnu konformaciju, dok

veze između atoma kiseonika i atoma ugljenika zauzimaju transoidnu konformaciju, obezbeđujući time najniže energetske stanje molekula i najveću vrednost dipolnog momenta. Izražen dipolni moment pospešuje formiranje vodoničnih veza između polarnih lanaca i molekula vode iz hidratacionog sloja [65,66].

Sa povećanjem temperature, energija molekula raste, povećava se mogućnost pojave i drugih, manje stabilnih konformacija kovalentnih veza u oksietilenskim jedinicama. Usled smanjenja dipolnog momenta, broj vodoničnih i dipol-dipol interakcija ostvarenih sa molekulima vode se smanjuje. S obzirom da je formiranje vodoničnih veza povoljno sa entalpijskog stanovišta, smanjenje broja interakcija polarnih segmenata sa molekulima vode za posledicu ima smanjenje slobodne energije sistema i povećanje *cmc* vrednosti [15,153,154].



Slika 17: Šematski prikaz polioksietilenskih lanaca surfaktanata na nižim (I) i na višim (II) temperaturama; konformacija lanca koja se pojavljuje na niskim temperaturama (I) obezbeđuje maksimalnu vrednost dipolnog momenta

6.3. Model mešovitih micela

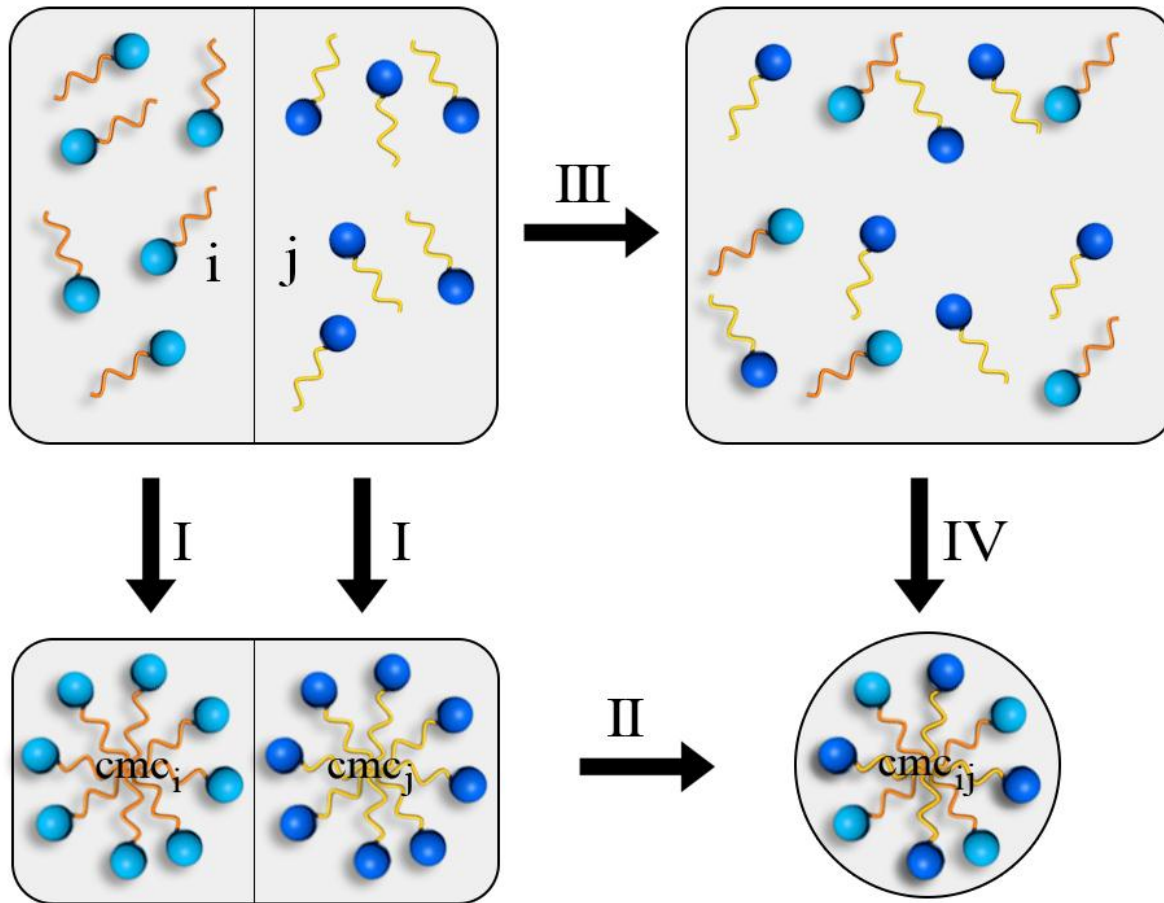
Vrednosti izračunatih fizičko-hemijskih parametara za ispitivane binarne mešovite sisteme su prikazane u Tabelama 2-7. Vrednosti dodatne entropije su prikazane u Tabeli 8.

Analizom vrednosti kritičnih micelarnih koncentracija monokomponentnih sistema (Tabela 1) i analizom hemijske strukture odabranih surfaktanata (Slika 12) može se zaključiti da su Brij surfaktanti hidrofobnije komponente u ispitivanim mešovitim micelama.

Proces formiranja mešovite micelle se, radi olakšavanja dalje analize može pojednostaviti i predstaviti kao prvobitno obrazovanje micela izgrađenih iz hidrofobnijeg surfaktanta (Brij) u koje se zatim ugrađuju molekuli manje hidrofobnog surfaktanta (Tween) [154,156].

Polarne glave Brij molekula su linearne pošto su izgrađene od samo jednog polioksietilenskog lanca. Sa druge strane, Tween surfaktanti imaju hidrofilne delove koji se sastoje iz četiri kraća polioksietilenska niza vezana za strukturu sorbitana kao osnovu. Dakle, molekuli polisorbata imaju voluminozniju polarnu glavu u poređenju sa Brij molekulima. Može se pretpostaviti da u monokomponentnim micelama linearne polarne glave Brij molekula ne pokrivaju u potpunosti celu površinu hidrofobnog domena micelle, ostavljajući jedan deo te površine u kontaktu sa molekulima vode (parcijalna hidratacija nepolarnog jezgra micelle) [153,154,156].

Ugrađivanje polisorbata u micelu je poželjno kako sa entalpijskog tako i sa entropijskog stanovišta. Naime, uvođenje voluminoznih polarnih glava Tween molekula povećava stepen pokrivenosti hidrofobnog jezgra micelle, odnosno hidratacija ove površine je manje izražena. S obzirom da se molekuli vode angažovani u procesu hidratacije karakterišu višim vrednostima slobodne energije i malim stepenom slobode kretanja, ugrađivanje molekula polisorbata u micelle Brij surfaktanta je pogodno sa stanovišta dodatne entalpije kao i dodatne entropije [153,154,156].



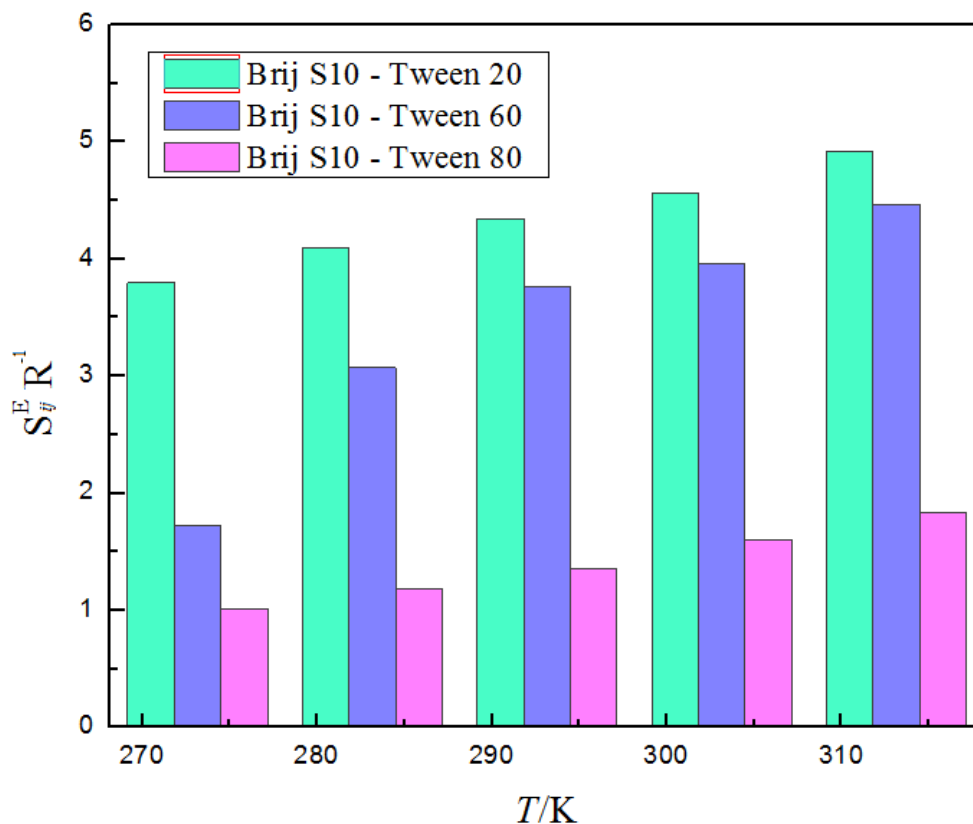
Slika 18: Šema procesa formiranja mešovite micela; (I) povećanjem koncentracije surfaktanta iznad cmc u monokomponentnim rastvorima dolazi do formiranja micela; (II) mešanjem dva micelarna rastvora surfaktanata *i* i *j* nastaje binarni mešoviti sistem; ukoliko je totalna koncentracija surfaktanata u binarnoj smeši c_T veća od cmc_{ij} formiraju se mešovite micela; (III) mešanjem dva razblažena monokomponentna rastvora surfaktanata *i* i *j* nastaje binarni mešoviti sistem; ukoliko je $c_T < cmc_{ij}$ neće doći do formiranja mešovitih micela; (IV) povećanjem c_T u binarnom mešovitom sistemu iznad cmc_{ij} dolazi do formiranja mešovitih micela

6.2.1. Uticaj dužine hidrofobnog segmenta molekula surfaktanta

Brij S10, Brij S20, Tween 60 i Tween 80 imaju ugljovodonični niz od osamnaest linearno vezanih ugljenikovih atoma. S obzirom da Tween 20 ima hidrofobni segment koji je za šest metilenskih jedinica kraći nego u slučaju ostalih ispitivanih surfaktanata, upoređivanje vrednosti fizičko-hemijskih parametara i vrednosti entropije binarnih sistema koji sadrže Tween 20 sa sistemima koji sadrže Tween 60 ili Tween 80, omogućilo je uvid u način na koji dužina hidrofobnog segmenta utiče na stabilnost micela. Važno je skrenuti pažnju na to da se upoređuju binarni sistemi koji sadrže istu hidrofobniju komponentu (isti Brij surfaktant), zato što razlike u strukturi hidrofobnog lanca između analiziranih Brij surfaktanata takođe utiču na dodatnu entropiju sistema. Na osnovu izračunatih parametara formulisani su modeli mešovutih micela koji će biti izloženi u daljem tekstu. U poglavlju Prilog se nalaze grafici na kojima je prikazano poređenje S_{ij}^E vrednosti svih ispitivanih sistema koji sadrže isti Brij i različite Tween surfaktante.

Rezultati prikazani u Tabeli 8 pokazuju da dodatna entropija ima veće vrednosti u sistemima koji sadrže molekule Tween 20 nego u ispitivanim sistemima koji sadrže Tween 60 ili Tween 80 surfaktante (Slika 19).

Imajući u vidu sličnu, klasičnu građu Brij i Tween surfaktanata, može se pretpostaviti da je struktura mešovite binarne micela izgrađene iz ovih surfaktanata slična strukturi njihovih monokomponentnih micela. Ugljovodonični nizovi na nižim temperaturama najverovatnije zauzimaju opružene konformacije u kojima su najmanje sinklinalne i sinperiplanarne interakcije i radijalno su raspoređeni formirajući hidrofobni domen micela. Polarne glave su orijentisane prema vodenom rastvoru i stupaju u brojne međusobne interakcije i interakcije sa molekulima vode. Segmenti pojedinih polarnih lanaca ispunjavaju fjordove koji se pojavljuju na površini nepolarnog jezgra micela [153-159].



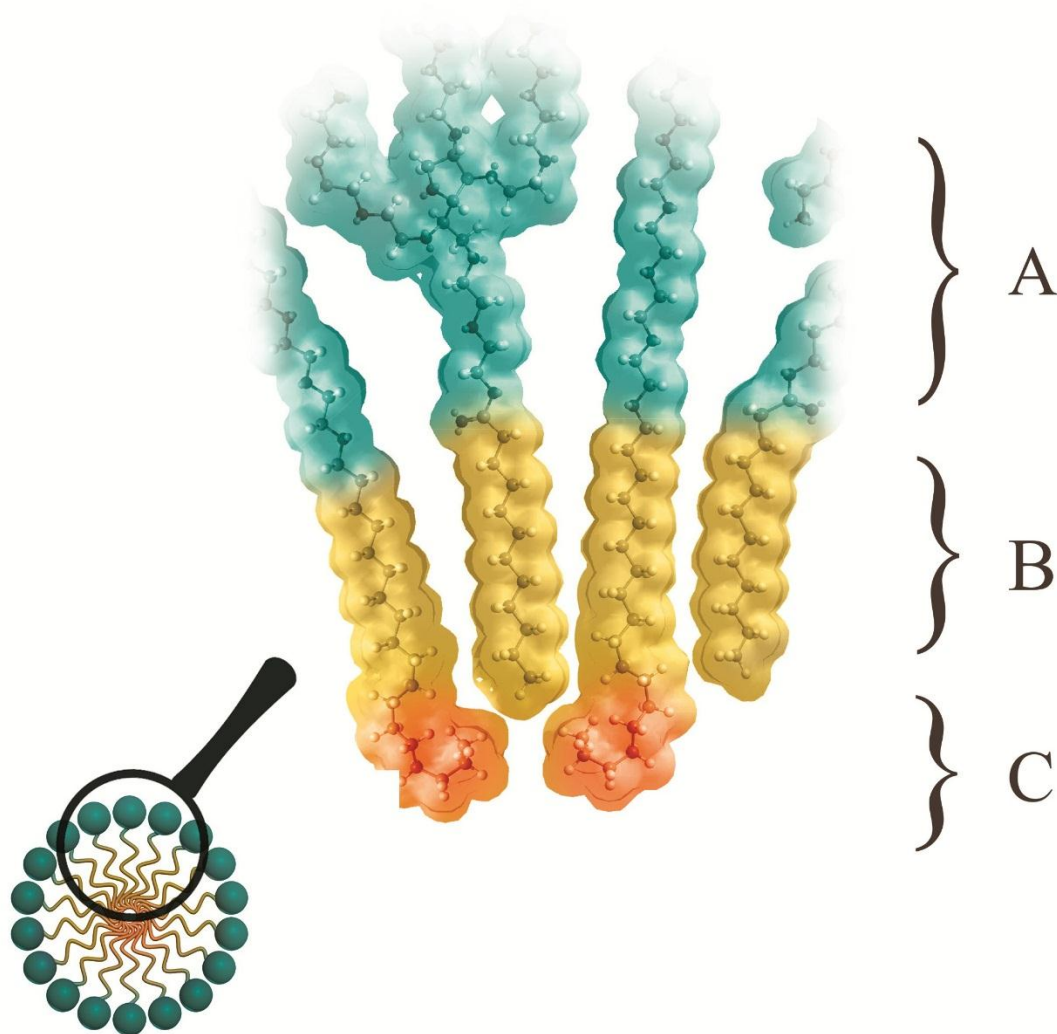
Slika 19: Uporedni prikaz vrednosti S_{ij}^E/R za sisteme Brij S10 – Tween u kojima je molski udeo Brij S10 surfaktanta u smeši $\alpha_i = 0.4$; u celom temperaturnom opsegu vrednosti entropije su najveće za sistem Brij S10 – Tween 20

U skladu sa modelima monokomponentnih micela prikazanih u prethodnom poglavlju, može se pretpostaviti da i u slučaju mešovitenih micela sa porastom temperature raste mogućnost pojave mikrokanonskih mikrostanja koja se odlikuju višim energetske nivoima. Na višim temperaturama pojavljuju se micelle u kojima je hidrofobni lanac pojedinih monomera savijen tako da ispunjava fjordove na površini jezgra ili su ti fjordovi ispunjeni molekulima vode [153,154,156].

U mešovitim micelama Brij S10 – Tween 20 i Brij S20 – Tween 20, s obzirom da se molekuli gradivnih komponenti razlikuju u dužini ugljovodoničnog niza, može se pretpostaviti da ulogu u popunjavanju šupljina na površini jezgra preuzimaju kraći alkilni lanci. Dakle, molekuli Tween 20 surfaktanta verovatno bivaju angažovani u popunjavanju fjordova, dok molekuli Brij surfaktanta zadržavaju energetski stabilniju opruženu konformaciju ugljovodoničnog niza. Od razlike u dužini

hidrofobnih segmenata gradivnih jedinica zavisi da li će i kraći nepolarni lanci takođe zadržati opruženu konformaciju ili će, da bi na efikasan način popunili fjordove, morati da zauzmu savijenu konformaciju [153,154,156].

Pretpostavlja se da je razlika u dužini od šest metilenskih jedinica dovoljna da bi se obezbedilo efikasno pakovanje hidrofobnih segmenata u jezgro micela i istovremeno zadržala opružena konformacija najvećeg broja kraćih hidrofobnih lanaca [156]. U ovakvom modelu Tween 20 monomeri zadržavaju opruženu konformaciju i radijalno su raspoređeni zajedno sa opruženim proksimalnim delovima Brij surfaktanata. Terminalni delovi Brij surfaktanata (približne dužine šest metilenskih jedinica) samostalno ispunjavaju samo središte hidrofobnog jezgra. Da bi se zadržala uniformna gustina celog hidrofobnog domena, može se pretpostaviti da ovi terminalni segmenti Brij molekula formiraju globularne strukture. Dakle, ovaj region hidrofobnog jezgra se odlikuje visokim stepenom konformacione slobode, a samim tim i visokim vrednostima entropije ($S_{ij}^E > 0$). Predložen model mešovite micela objašnjava visoke vrednosti dodatne entropije koje su izračunate za binarne mešovite sisteme Brij S10 – Tween 20 i Brij S20 – Tween 20 [153,154,156].



Slika 20: Šematski prikaz mešovite micelle Brij S10 – Tween 20; (A) polarni segmenti monomera su orijentisani prema površini micelle; (B) u spoljašnjem regionu hidrofobnog domena micelle su radijalno raspoređeni opruženi ugljovodonični nizovi oba kosurfaktanta; (C) centralni region jezgra micelle je izgrađen iz terminalnih delova Brij S10 hidrofobnih lanaca u globularnim konformacijama, region se odlikuje visokim stepenom konformacione slobode ($S^E < 0$)

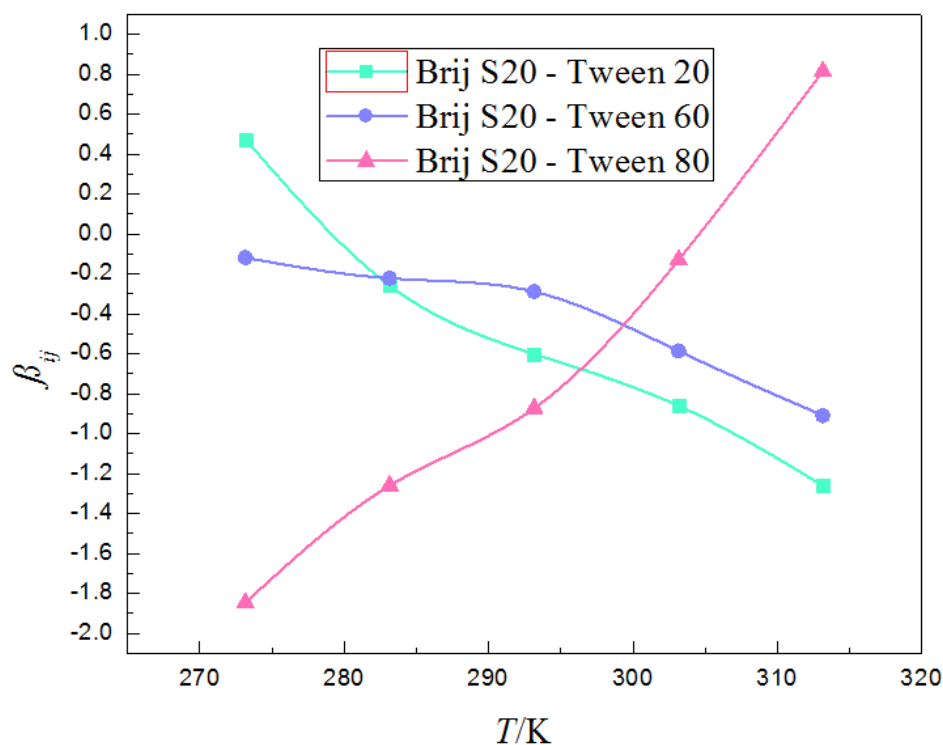
S obzirom da se sa povećanjem energije povećava i vrednost kanonske particione funkcije, povećava se i broj mogućih mikrokanonskih mikrostanja. Sa porastom temperature raste i kinetička energija monomera, povećava se i stepen slobode ugljovodoničnih lanaca i neuređenost središta hidrofobnog jezgra micela. Sve ovo se odražava i na vrednosti dodatne entropije binarnog mešovitog sistema, koje rastu sa porastom temperature (Tabela 8).

U mešovitim micelama koje su izgrađene iz Brij surfaktanata i Tween 60 ili Tween 80 molekula, svi hidrofobni segmenti su iste dužine. Ova činjenica utiče u velikoj meri na organizaciju monomera u miceli kao i na njenu termodinamičku stabilnost. S jedne strane, ugrađivanjem voluminoznih polarnih glava Tween 60 ili Tween 80 surfaktanata u micela sa Brij molekulima pospešuje se pokrivanje površine hidrofobnog jezgra micela i time smanjuje stepen njene hidratacije. S druge strane, efikasnost u popunjavanju fjordova koji postoje na toj površini se ne povećava [153,154,156].

Analogno modelu monokomponentnih micela, u ispitivanim binarnim smešama koje sadrže Tween 60 ili Tween 80 surfaktante, na višim temperaturama se pojavljuju micela u kojima pojedini ugljovodonični lanci zauzimaju savijene konformacije da bi se popunile praznine na površini hidrofobnog domena micela. Ovo se dešava zato što u ovim micelama ne postoje kraći hidrofobni segmenti koji bi preuzeli tu ulogu i svojim opruženim konformacijama adekvatno popunjavali fjordove. Za razliku od mešovite micela koje sadrže Tween 20, ovaj model mešovite micela ne predviđa postojanje centralnog regiona jezgra micela koje se odlikuje prisustvom globularnih struktura. Dakle, odsustvo regiona jezgra koji se odlikuje visokom neuređenošću odnosno visokim stepenom konformacione slobode ugljovodoničnih lanaca je odgovorno za snižene vrednosti dodatne entropije u ovim binarnim sistemima (Slika 19).

6.2.2. Uticaj zasićenosti hidrofobnog segmenta

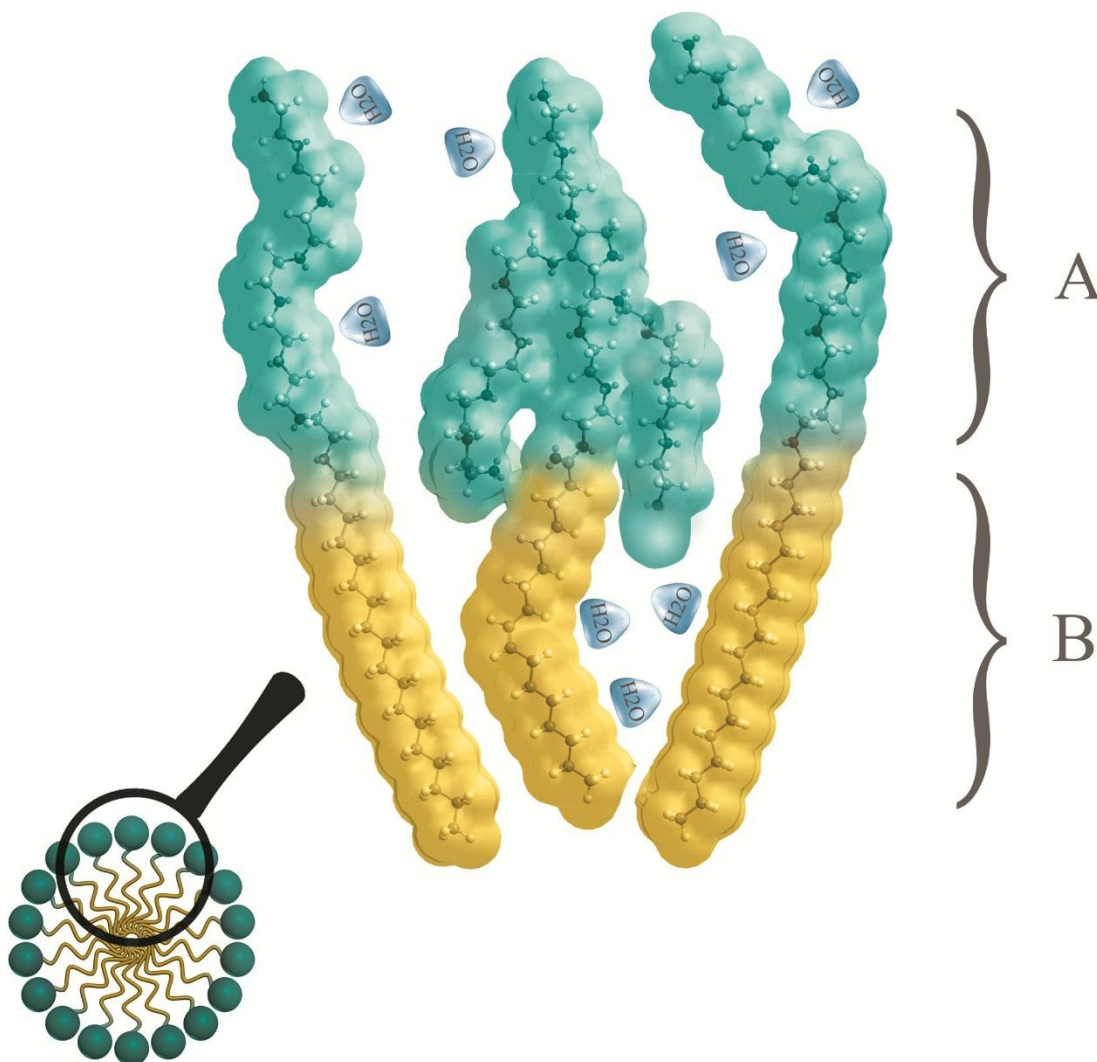
U cilju ispitivanja i izolovanja uticaja stepena zasićenosti hidrofobnog segmenta surfaktanata na stabilnost njihove binarne mešovite micelle, upoređeni su termodinamički parametri sistema Brij S10 – Tween 60 sa sistemom Brij S10 – Tween 80 i sistema Brij S20 – Tween 60 sa sistemom Brij S20 – Tween 80.



Slika 21: Uporedni prikaz funkcija $\beta_{ij} = f(T)$ za sisteme Brij S20 – Tween u kojima je moljski udeo Brij S20 surfaktanta u smeši $\alpha_i = 0.8$

Eksperimentalni rezultati za Brij S10 – Tween 80 sistem pokazuju da β interakcioni parametar i dodatna Gibsova energija pokazuju početni porast vrednosti u temperaturnom opsegu od 273.15 K do 293.15 K. U sistemu Brij S20 – Tween 80 se takođe može primetiti porast u β_{ij} i G_{ij}^E vrednostima u celom ispitivanom temperaturnom opsegu (Slika 21). S druge strane, eksperimentalne vrednosti za binarne sisteme koji sadrže Tween 20 i Tween 60 surfaktante

pokazuju da je porast temperature praćen smanjenjem vrednosti β_{ij} i G_{ij}^E parametara. Objašnjenje ovog fenomena se može naći u uticaju saturacije hidrofobnog segmenta gradivnih komponenti na građu micela i na njenu termodinamičku stabilnost.

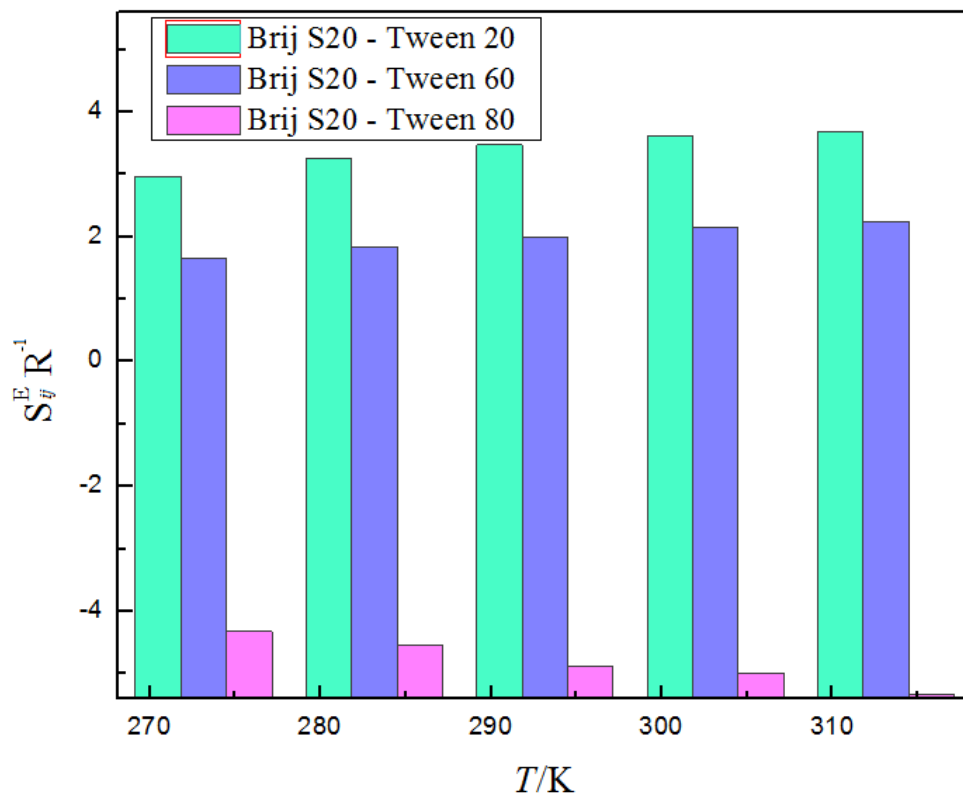


Slika 22: Šematski prikaz mešovite micela Brij S10 – Tween 80; (A) polarni lanci oba kosurfaktanta su parcijalno hidratisani; (B) u hidrofobnom domenu micela se javljaju izraženi fjordovi kao posledica rigidne strukture ugljovodoničnih lanaca Tween 80; šematski je prikazano popunjavanje fjordova segmentima polioksietilenskog lanca i molekulima vode

Tween 60 molekuli (kao i Tween 20 molekuli) sadrže zasićene ugljovodonične nizove koji se odlikuju velikom konformacionom slobodom na visokim temperaturama. Tween 80 molekuli sadrže jednu 9-cis dvostruku vezu u svojim hidrofobnim lancima. Ova dvostruka veza u određenoj meri povećava rigidnost celog nepolarnog segmenta Tween 80 monomera [126,154].

Sa povećanjem temperature sistema, povećava se energija ugljovodoničnih lanaca i samim tim njihova konformaciona sloboda. Ovaj visok stepen konformacione slobode je odgovoran za stabilizaciju binarnih sistema na višim temperaturama na način koji je već opisan u ovom poglavlju. Negativna tendencija dodatne Gibsove energije (G_{ij}^E) koja prati porast temperature u sistemima koji sadrže Tween 20 i Tween 60 surfaktante, govori tome u prilog. S druge strane, rigidna olefinska veza ograničava konformacionu slobodu ugljovodoničnih lanaca Tween 80 molekula, utičući na taj način na entropiju sistema i smanjujući stabilizacioni efekat hidrofobnih segmenata na visokim temperaturama [154].

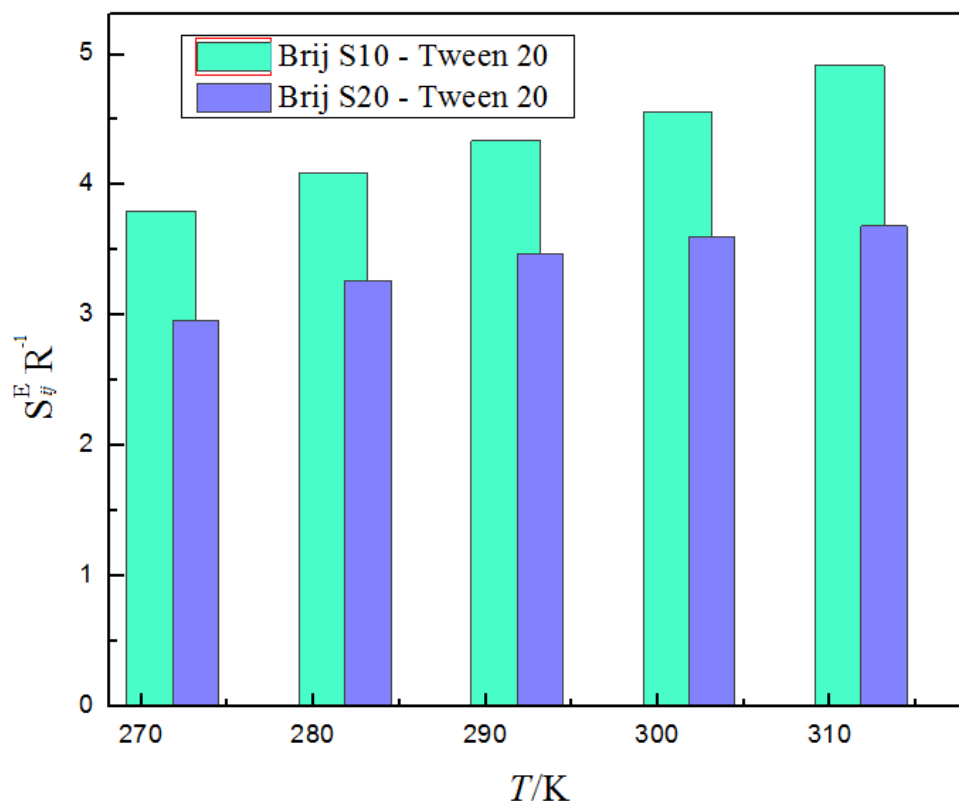
Eksperimentalni rezultati pokazuju da su vrednosti dodatne entropije u Brij S10 – Tween 80 i Brij S20 – Tween 80 mešovitim binarnim sistemima manje nego što je slučaj u sličnim sistemima koji sadrže Tween 60 surfaktant (Tabela 8, Slika 23). Ovaj odnos vrednosti S_{ij}^E postoji u celom ispitivanom temperaturnom opsegu. Rigidna 9-cis dvostruka veza u određenoj meri onemogućava pravilan radijalan raspored monomera u miceli i povećava veličinu fjordova koji se pojavljuju na površini hidrofobnog jezgra [126,154]. Hidratacija ove granične površine je intenzivnija nego što je slučaj u sistemima koji sadrže Tween 60. Dakle, efekat smanjenja stepena slobode molekula vode se adira na smanjenu konformacionu slobodu ugljovodoničnih lanaca Tween 80 rezultujući sveukupno nižim vrednostima dodatne entropije u sistemima koji sadrže Tween 80.



Slika 23: Uporedni prikaz vrednosti S_{ij}^E/R za sisteme Brij S20 – Tween u kojima je molski udeo Brij S20 surfaktanta u smeši $\alpha_i = 0.4$; u celom temperaturnom opsegu vrednosti entropije su najniže za sistem Brij S20 – Tween 80

6.2.3. Uticaj dužine polarnog lanca

Analizirani Brij surfaktanti se razlikuju prema dužini polarne glave. Brij S20 ima dvostruko veći broj polioksietilenskih jedinica u svom hidrofilnom segmentu nego Brij S10. Za razliku od njih, svi ispitivani Tween surfaktanti imaju polarne glave izgrađene iz četiri kraća polioksietilenska lanca pričvršćena za sorbitansku osnovu. Pored stabilizacije mešovityh micela uvođenjem voluminoznijih glava Tween molekula u micela Brija, kao što je ranije objašnjeno u ovom poglavlju, i razlika u dužini hidrofobnih segmenata između monomera koji izgrađuju binarnu mešovitu micelu može da utiče na njenu termodinamičku stabilnost [15]. Da bi se analizirao i izolovao ovaj efekat, upoređene su vrednosti termodinamičkih parametara binarnih mešovityh micela koje sadrže različite Brij surfaktante i identične Tween kosurfaktante (uporedni grafici za sve analizirane sisteme se nalaze u poglavlju Prilog).



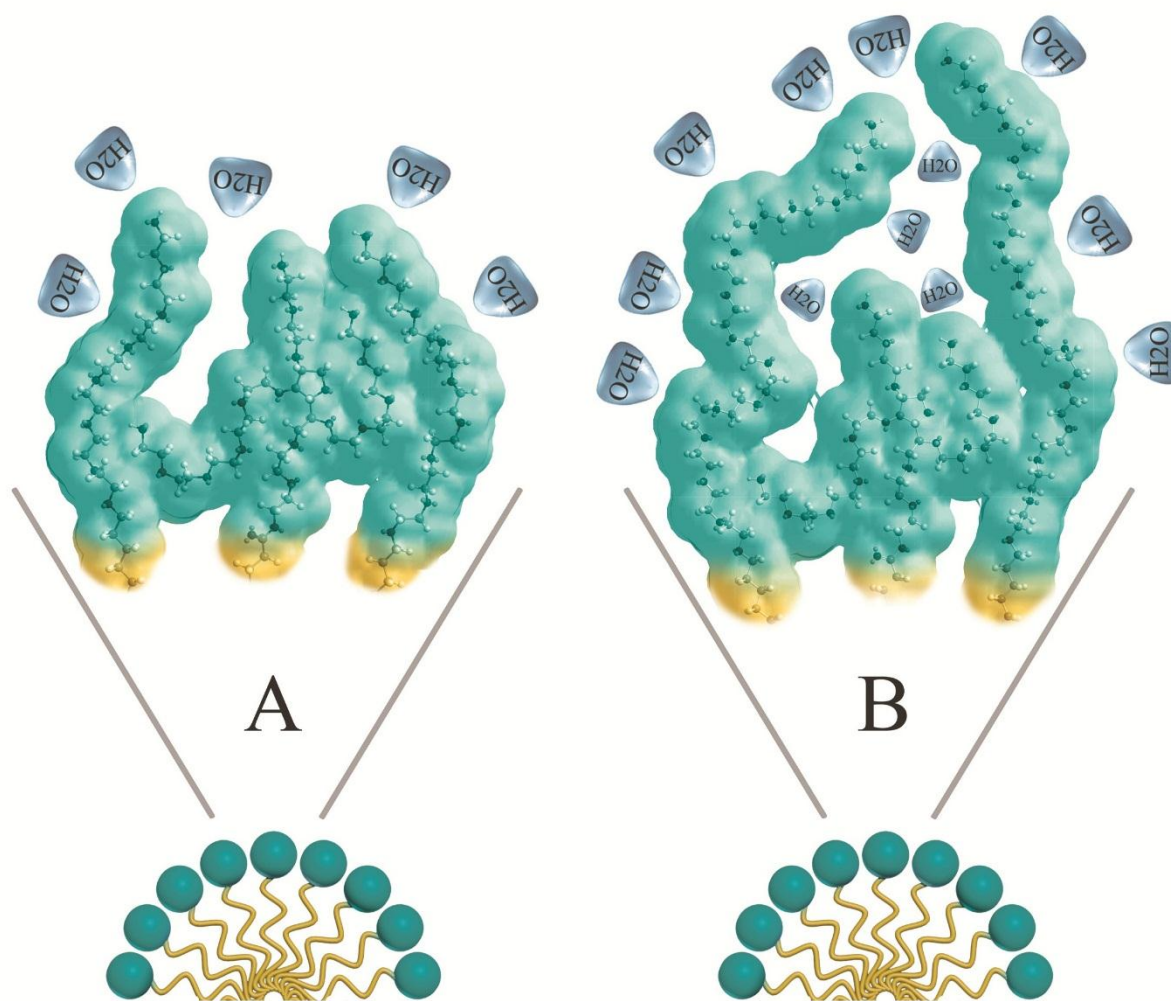
Slika 24: Uporedni prikaz vrednosti S_{ij}^E/R za sisteme Brij – Tween 20 u kojima je molski udeo Brij surfaktanta u smeši $\alpha_i = 0.4$; vrednosti entropije su veće za sistem Brij S10 – Tween 20

U monokomponentnim micelama, s obzirom da su polarni segmenti monomera uniformni, polioksietilenski nizovi su uglavnom okruženi drugim polarnim nizovima sa kojima stupaju u brojne interakcije. Idući prema površini micela, stepen hidratacije se povećava a time i broj ostvarenih vodoničnih veza sa molekulima vode. Polarni segmenti imaju veliku konformacionu slobodu [15,153,154].

U mešovitim micelama, zbog razlike u dužini polarnih segmenata, delovi polioksietilenskih lanaca Brij molekula izviruju iz uniformnog polarnog omotača micela i bivaju uronjeni u slobodan vodeni rastvor. Ovi terminalni segmenti polioksietilenskih lanaca koji nisu okruženi polarnim lancima Tween molekula, stupaju u brojne interakcije sa molekulima vode formirajući vodonične veze sa njima. S obzirom da molekuli vode angažovani u formiranju vodoničnih veza gube slobodu kretanja, binarni mešoviti sistem postaje uređeniji i vrednosti dodatne entropije se smanjuju [153,154].

Pošto su interlančane vodonične veze brojne i u monokomponentnim micelama, može se pretpostaviti da je entalpijski efekat formiranja monokomponentne micela sličan entalpijskom efektu formiranja binarne mešovite micela.

S obzirom da Brij S20 ima duži hidrofilni segment od Brij S10 molekula, njegovi polarni lanci formiraju brojnije vodonične veze sa molekulima vode, a vrednosti entropije sistema su značajnije smanjene. Ovaj model potvrđuju i eksperimentalni rezultati prikazani u Tabeli 8. Sistemi koji u svom sastavu sadrže Brij S20 imaju niže vrednosti dodatne entropije nego sistemi Brij S10 sa istim Tween kosurfaktantom u temperaturnom opsegu 283.15 – 293.15 K. Ovo smanjenje dodatne entropije koje prati elongaciju polarnog lanca je najuočljivije u Brij S20 – Tween 80 sistemu. Naime, ovde se na negativan entropijski efekat hidratacije polarnih segmenata adira negativan entropijski efekat hidratacije fjordova na površini hidrofobnog jezgra micela, kao i izostanak povećanja konformacione slobode rigidnih nezasićenih ugljovodoničnih lanaca Tween 80 molekula [154]. Rezultat su negativne vrednosti S_{ij}^E u celokupnom ispitivanom temperaturnom opsegu.



Slika 25: Šematski prikaz mešovutih micela Brij S10 – Tween 20 (A) i mešovutih micela Brij S20 – Tween 20 (B); hidratacija polarnih segmenata je intenzivnija u mešovitim micelama u kojima je izraženija razlika u dužini polioksietilenskih nizova (B)

7. ZAKLJUČAK

Primenom teorije regularnih rastvora i model nezavisne Porterove jednačine definisane su fizičko-hemijske karakteristike binarnih smeša Brij S10 i Brij S20 sa polisorbatom 20, polisorbatom 60 i polisorbatom 80. Pošto ovaj način definisanja fizičko-hemijskih parametara ne podrazumeva aproksimaciju RST da je dodatna entropija jednaka nuli, bilo je moguće ispitati prisustvo S_{ij}^E u ovim smešama. S obzirom da su spektrofluorimetrijska merenja urađena na temperaturama 273.15 K, 283.15 K, 293.15 K, 303.15 K i 313.15 K, definisana je zavisnost izračunatih fizičko-hemijskih parametara od temperature.

Na osnovu izmerenih vrednosti kritične micelarne koncentracije za monokomponentne rastvore analiziranih surfaktanata i načina na koji se ove vrednosti menjaju sa temperaturom formulisani su modeli monokomponentnih micela. Utvrđeno je da se sa povećanjem temperature povećava i vrednost cmc . Ovo se objašnjava povećanjem vrednosti kanonske particione funkcije na višim temperaturama čime se povećava broj dozvoljenih konformacija. Na višim temperaturama, konformacije koje se karakterišu većim vrednostima energije postaju moguće.

Vrednost β interakcionog parametra i dodatne Gibsove energije se za svaki ispitivani binarni sistem na svim merenim temperaturama razlikuje od 0. Ovo potvrđuje pretpostavku da u realnim mešovitim micelama između različitih gradivnih jedinica postoje sinergističke ili antagonističke interakcije. Vrednosti β interakcionog parametra i dodatne Gibsove energijese menjaju u zavisnosti od temperature za svaki analizirani sistem.

Na osnovu analize zavisnosti β interakcionog parametra i dodatne Gibsove energije od temperature, potvrđena je hipoteza da postoji dodatna entropija u ispitivanim binarnim sistemima ($S_{ij}^E \neq 0$). Zaključeno je da u odabranim binarnim smešama nejonskih surfaktanata aproksimacija teorije regularnih rastvora koja govori da dodatna Gibsova energija ima isključivo entalpijsko poreklo nije prihvatljiva. Izračunate su i upoređene vrednosti dodatne entropije za svaku binarnu smešu u cilju definisanja entropijskog doprinosa dodatnoj Gibsovoj energiji na svim temperaturama.

Na osnovu upoređivanja vrednosti S_{ij}^E u ispitivanim smešama, zaključeno je da sistemi koji sadrže Tween 20 surfaktant imaju više vrednosti dodatne entropije od sistema koji sadrže isti Brij surfaktant i Tween 60 ili Tween 80. Ovo potvrđuje hipotezu da razlika u dužini hidrofobnog segmenta surfaktanata utiče na entropiju sistema. Ova dodatna entropija koja se javlja u Brij – Tween 20 smešama ima stabilizacioni efekat na mešovitu micelu. Pretpostavlja se da razlika u dužini ugljovodoničnih lanaca omogućava njihovo kompaktnije i efikasnije pakovanje u hidrofobnom jezgru. Sa povećanjem temperature raste i vrednost S_{ij}^E u svim ispitivanim smešama koje sadrže Tween 20 surfaktant, što potvrđuje pretpostavku da je na visokim temperaturama stabilizacioni efekat dodatne entropije ovog porekla izraženiji.

Vrednosti entropije u sistemima koji sadrže Tween 80 su niže od S_{ij}^E vrednosti u sistemima koji sadrže Tween 20 i Tween 60 surfaktante što potvrđuje hipotezu da olefinska veza prisutna u molekulima Tween 80 surfaktanata povećava rigidnost njegove strukture i destabilizuje njegove micle. Pretpostavlja se da rigidna *cis* konformacija dvostruke veze uzrokuje neefikasno pakovanje ugljovodoničnih lanaca u mešovitoj miceli, što dalje rezultuje intenzivnijom hidratacijom hidrofobnog jezgra micle.

Upoređivanjem zavisnosti dodatne Gibsove energije i β interakcionog parametra od temperature za smeše različitog kvalitativnog sastava utvrđeno je da postoje razlike u tendencijama β_{ij} i G_{ij}^E vrednosti u sistemima koji sadrže Tween 80 surfaktant od onih u sistemima koji sadrže Tween 20 i Tween 60. U Brij – Tween 20 i Brij – Tween 60 sistemima vrednosti ovih parametara se smanjuju sa porastom temperature. U Brij – Tween 80 sistemima vrednosti $G_{ij}^E = f(T)$ i $\beta_{ij} = f(T)$ su rastuće funkcije. Ovo takođe potvrđuje pretpostavku da *cis* dvostruka veza polisorbata 80 uzrokuje destabilizaciju mešovite micle. Naime, entropijska stabilizacija usled povećanja konformacione slobode ugljovodoničnih lanaca na visokim temperaturama je kod micela koje sadrže Tween 80 ograničena. Površina hidrofobnog domena njegovih micela je hidratisana u većoj meri što je i sa entalpijskog i sa entropijskog stanovišta nepovoljno za stabilnost mešovite micle.

Upoređivanjem vrednosti dodatne entropije za sisteme koji sadrže različite Brij surfaktante i iste Tween kosurfaktante utvrđeno je da mešovite micle koje sadrže Brij S20 imaju niže vrednosti S_{ij}^E . S obzirom da Brij S20 ima dvostruko duži polarni segment od Brij S10 molekula (i identičan hidrofobni segment) ovim je potvrđena hipoteza da dužina polarnog segmenta utiče na stabilnost

binarnog mešovito sistema. Ukoliko je razlika u dužini hidrofobnog segmenta između kosurfaktanata veća, ostvaruje se veći broj vodoničnih i dipol–dipol interakcija sa molekulima vode. Što je veći broj molekula vode koji stupanjem u ove interakcije gube stepen slobode kretanja, dodatna entropija sistema ima niže vrednosti.

8. LITERATURA

1. Rosen MJ. Surfactants and interfacial phenomena. 4th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2012.
2. Holmberg K, Jönsson B, Kronberg B, Lindman B. Surfactants and Polymers in Aqueous Solution. 2nd edition. Chichester: Wiley & Sons, Ltd; 2002.
3. Somasundaran P. Simple colloids in simple environments explored in the past, complex nanoids in dynamic systems to be conquered next: some enigmas, challenges, and strategies. *J. Colloid Interface Sci.* 2002; 256:3-15.
4. Somasundaran P, Wines TH, Metha SC, Garti N, Farinato R. Emulsions and their behavior. In: Rhein LD, Schlossman M, O'Lenick A, Somasundaran P (eds) *Surfactants in personal care products and decorative cosmetics*. New York: CRC Press; 2007.
5. Hirai S, Yashiki T, Mima H. Effect of surfactants on the nasal absorption of insulin in rats. *Int. J. Pharm.* 1981; 9:165- 72.
6. Guentert TW, Oie S, Paalzow L, Frey BM, Brandt R, Aarons LJ, Rowland M. Interaction of mixed micelles formed from glycocholic acid and lecithin with the protein binding of various drugs. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1987; 23:569-77.
7. Gordon GS, Moses AC, Silver RD, Flier JS, Carey MC. Nasal absorption of insulin: enhancement by hydrophobic bile salts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1985; 82(21):7419–23.
8. Balzer D, Varwig S, Weihrauch M. Viscoelasticity of personal care products. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 1995; 99(2-3):233-46.
9. Hoogstraate AJ, Verhoef JC, Tuk B, Pijpers A, Van Leengoed LAMG, Vheijden JHM, Junjinger HE, Bodde HE. Buccal delivery of fluorescein isothiocyanate-dextran 4400 and the peptide drug buserelin with glycodeoxycholate as an absorption enhancer in pigs. *J. Control. Rel.* 1996; 41:77-84.
10. Singla AK, Garg A, Aggarwal D. Paclitaxel and its formulations. *Int. J. Pharm.* 2002; 235:179-92.

11. Hoogstraate AJ, Senel S, Cullander C, Verhoef J, Junginger HE, Bodde HE. Effects of bile salts on transport rates and routes of FTIC-labelled compounds across porcine buccal epithelium in vitro. *J. Control. Rel.* 1996; 40:211-21.
12. Đaković Lj. Koloidna hemija. 4. izdanje Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2006.
13. Myers D. Surfactant science and technology. 2nd Edn. New York: Wiley-VCH; 1999.
14. Shinoda K. Principles of Solution and Solubility. New York: Marcel Dekker; 1978.
15. Poša M. Termodinamika binarnih smeša i binarnih mešovutih micela: sistemi Na soli žučnih kiselina i nejonskih surfaktanata. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2015.
16. Tadros TF (Ed.). Applied Surfactants: Principles and Applications. New York: Wiley VCH; 2005.
17. Kostarelos K. Rational design and engineering of delivery systems for therapeutics: biomedical exercises in colloid and surface science. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2003; 106:147-68.
18. Xia Q, Hao XZ, Lu YY, Xu W, Wei H. Production of drug-loaded lipid nanoparticles based on phase behaviors of special hot microemulsions. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2008; 313-314:27-30.
19. Ghosh S, Moulik SP. Interfacial and micellization behaviors of binary and ternary mixtures of amphiphiles (Tween-20, Brij-35, and sodium dodecyl sulfate) in aqueous medium. *J. Colloid Interface Sci.* 1998; 208(2):357 – 66.
20. Trotta M, Gallarate M, Pattarino F, Morel S. Emulsions containing partially water-miscible solvents for the preparation of drug nanosuspensions. *J. Control. Release.* 2001; 76(1-2):119-28.
21. Frelichowska J, Bolzinger MA, Pelletier J, Valour JP, Chevalier Y. Topical delivery of lipophilic drugs from o/w pickering emulsions. *Int. J. Pharm.* 2009; 371(1-2):56-63.
22. Pouton CW. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 29(3-4):278-87.
23. Owoyomi O, Jide I, Akanni MS, Soriyan OO, Morakinyo MK. Interactions Between Sodium Dodecylsulphate and Triton X-100: Molecular properties and kinetics investigations. *J. Applied Sci.* 2005; 5:729-34.

24. Vora S, George A, Desai H, Bahadur P. Mixed micelles of some anionic–anionic, cationic–cationic, and ionic–nonionic surfactants in aqueous media. *J. Surfactants Deterg.* 1999; 2:213-21.
25. Haque ME, Das AR, Moulik SP. Behaviors of sodium deoxycholate (NaDC) and polyoxyethylene tert-octylphenyl ether (Triton X-100) at the air/water interface and in the bulk. *J. Phys. Chem.* 1995; 99:14032-8.
26. Wang TZ, Mao SZ, Miao XJ, Zhao S, Yu JY. H NMR study of mixed micellization of sodium dodecyl sulfate and Triton X-100. *J. Colloid Interface Sci.* 2001; 241:465-8.
27. 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.
28. Patel T, Ghosh G, Aswal V, Bahadur P. Micellization of sodium dodecyl sulfate and polyoxyethylene dodecyl ethers in solution. *Colloid. Polym. Sci.* 2009; 287:1175-81.
29. Lin Y, Shen Q, Katsumi H, Okada N, Fujita T, Jiang X, Yamamoto A. Effects of Labrasol and other pharmaceutical excipients on the intestinal transport and absorption of rhodamine123, a P-glycoprotein substrate, in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2007;3 0(7):1301-7.
30. Zhang J, Niu S, Ebert C, Stanley TH. An in vivo dog model for studying recovery kinetics of the buccal mucosa permeation barrier after exposure to permeation enhancers: apparent evidence of effective enhancement without tissue damage. *Int. J. Pharm.* 1994; 101:15-22.
31. Gandhi R, Robinson J. Mechanisms of penetration enhancement for transbuccal delivery of salicylic acid. *Int. J. Pharm.* 1992; 85:129-40.
32. Senel S, Hoogstraate AJ, Spies F, Verhoef JC, Bos-van Geest A, Junginger HE, Bodde HE. Enhancement of in vitro permeability of porcine buccal mucosa by bile salts: kinetic and histological studies. *J. Control. Rel.* 1994; 32:45-56.
33. Siegel IA, Gordon HP. Surfactant-induced increase of permeability of rat oral mucosa to non-electrolytes in vivo. *Arch. Oral Biol.* 1985; 30:43-7.
34. Siegel IA, Gordon HP. Effects of surfactants on the permeability of canine oral mucosa in vitro. *Tox. Lett.* 1985; 26:153-7.
35. Steward A, Bayley DL, Howes C. The effect of enhancers on the buccal absorption of hybrid (BDBB) alpha-interferon. *Int. J. Pharm.* 1994; 104:145-9.
36. Aungst BJ, Rogers NJ. Comparison of the effects of various transmucosal absorption promoters on buccal insulin delivery. *Int. J. Pharm.* 1989; 53:227-35.

37. Hammad MA, Müller BW. Solubility and stability of tetrazepam in mixed micelles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1998; 7(1):49-55.
38. Hammad MA, Müller BW. Increasing drug Solubility by means of bile salt-phosphatidylcholine-based mixed micelles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1998; 46(3):361-7.
39. Poša M, Tepavčević V. Mixed micelles of 7,12-dioxolithocholic acid and selected hydrophobic bile acids: Interaction parameter, partition coefficient of nitrazepam and mixed micelles haemolytic potential. *Colloids Surf., B.* 2011; 86:285–91.
40. Yu JN, Zhu Y, Wang L, Peng M, Tong SS, Cao X, Qiu H, Xu XM. Enhancement of oral bioavailability of the poorly water-soluble drug silybin by sodium cholate/phospholipid-mixed micelles. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010; 31:759-64.
41. Jin S, Fu S, Han J, Jin S, Lv Q, Lu Y, Qi J, Wu W, Yuan H. Improvement of oral bioavailability of glycyrrhizin by sodium deoxycholate/phospholipid-mixed nanomicelles. *J Drug Target.* 2012; 7:615-22.
42. 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. *Pharm Res.* 2011; 28(5):1194-210.
43. 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. *J. Pharm. Sci.* 2011; 100(2):721-31.
44. Kerwin BA. Polysorbates 20 and 80 used in the formulation of protein biotherapeutics: structure and degradation pathways. *J. Pharm. Sci.* 2008; 97(8):2924-2935.
45. Christiansen A, Backensfeld T, Kühn S, Weitschies W. Stability of the non-ionic surfactant polysorbate 80 investigated by HPLC-MS and charged aerosol detector. *Pharmazie.* 2011; 66(9):666-71.
46. Zhang P, Huang Y, Makhov AM, Gao X, Zhang P, Li S. Characterization of spherulites as a lipidic carrier for low and high molecular weight agents. *Pharm. Res.* 2013; 30(6):1525-35.
47. Tang J, Wang Y, Wang D, Wang Y, Xu Z, Racette K, Liu F. Key structure of brij for overcoming multidrug resistance in cancer. *Biomacromolecules* 2013; 14(2):424–30.
48. Taylor DJF, Thomas RK, Penfold J. Polymer/surfactant interactions at the air/water interface. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2007; 132:69-110.

49. Poša M. Fizičko-hemijske osobine žučnih kiselina sa osvrtom na okso derivate 5β -holanske kiseline. Novi Sad: Ortomedics; 2011.
50. Tanford C. The hydrophobic effect and the organization of living matter. *Science*. 1978; 200(4345):1012-8.
51. Florence AT, Attwood D. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. 4th edition. London: Pharmaceutical Press; 2006.
52. Shimizu S, Pires P, Loh W, Seoud O. Thermodynamics of micellization of cationic surfactants in aqueous solutions: consequences of the presence of the 2-acylaminoethyl moiety in the surfactant head group. *Colloid Polym. Sci.* 2004; 282:1026-32.
53. Balducci R, Roda A, Pearlman RS. A theoretical model for the critical micelle concentration of bile salts. *J. Solution Chem.* 1989; 18:355-68.
54. De Guertechin LO. Surfactants: Classification. In: Barel AO, Paye M, Maibach HI, editors. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. New York: Informa HealthCare; 2009.
55. Van Os NM, Haak JR, Rupert LAM. *Physico-Chemical Properties of selected Anionic, Cationic and Nonionic Surfactants*. Amsterdam: Elsevier; 1993.
56. Jiao J. Polyoxyethylated nonionic surfactants and their applications in topical ocular drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008; 60:1663-73.
57. 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):1354–65.
58. Morini MA, Messina PV, Schulz PB. The interaction of electrolytes with non-ionic surfactant micelles. *Colloid Polym. Sci.* 2005; 283:1206-18.
59. Blandamer MJ, Powell MF, Fox A, Stafford JL. A viscometric study of poly(ethylene oxide) in t-butyl alcohol/water mixtures. *Makromol. Chem.* 1969; 124(1):222-321.
60. Kjellander R, Florin E. Water structure and changes in thermal stability of the system poly(ethylene oxide)–water. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1.* 1981; 77:2053-77.
61. Kimura N, Umemura J, Hayashi S. Polarized FT-IR Spectra of Water in the Middle Phase of Triton X100-Water System. *J. Colloid Interface Sci.* 1996; 182(2):356-64.
62. Jonstromer M, Jonsson B, Lindman B. Self-Diffusion in Nonionic Surfactant-Water Systems. *J. Phys. Chem.* 1991; 95:3293-300.

63. El Eini, DID, Barry BW, Rhodes CT. Micellar size, shape, and hydration of long-chain polyoxyethylene nonionic surfactants. *J. Colloid Interface Sci.* 1976; 54(3):348-51.
64. Antonsem KP, Hoffman AS. In: Harris MJ (ed) *Poly(ethylene glycol) chemistry: biochemical and biomedical applications*. New York: Plenum; 1992.
65. Karlström G. A New Model for Upper and Lower Critical Solution Temperatures in Poly(ethylene oxide) Solutions. *J. Phys. Chem.* 1985; 89:4962-4.
66. Karlström G, Lindman B. In: Friberg SE, Lindman B (eds) *Organized solutions*. New York: Marcel Dekker; 1992.
67. 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; 305:121–8.
68. Di Marzioa L, Marianecchi C, Petronea M, Rinaldi F, Carafa M. Novel pH-sensitive non-ionic surfactant vesicles: comparison between Tween 21 and Tween 20. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2011; 82(1):18-24.
69. Handjani-Vila RM, Ribier A, Rondot B, Vanlerberghie G. Dispersions of lamellar phases of non-ionic lipids in cosmetic products. *Int. J. Cosmet. Sci.* 1979; 1(5):303-14.
70. Sanan R, Mahajan RK. Effect of fatty acid chain of tweens on the micellar behaviour of dodecylbenzyltrimethylammonium chloride. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2011; 50(12):7319-25.
71. Juntawong S, Charoenteeraboon J, Chansiri G, Phaechamud T. Utilization feasibility of emulsifying polymers in cream base. *Thai Pharm. Health Sci. J.* 2009; 4(4):456-62.
72. Li Y, Hewitt D, Lentz YK, Ji JA, Zhang TY, Zhang K. Characterization and stability study of polysorbate 20 in therapeutic monoclonal antibody formulation by multidimensional ultrahigh-performance liquid chromatography-charged aerosol detection-mass spectrometry. *Anal. Chem.* 2014; 86(10):5150-7.
73. Jiao J, Burgess DJ. Rheology and stability of water-in-oil-in-water multiple emulsions containing Span 83 and Tween 80. *AAPS PharmSci.* 2003; 5(1):1-12.
74. Christov NC, Ganchev DN, Vassileva ND, Denkov ND, Danov KD, Kralchevsky PA. Capillary mechanisms in membrane emulsification: oil-in-water emulsions stabilized by Tween 20 and milk proteins. *J. Control. Rel.* 2002; 209:83–104.

75. Strickley RG. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Farm. Res.* 2004; 21:201-30.
76. Ambruosi A, Yamamoto H, Kreuter J. Body distribution of polysorbate-80 and doxorubicin-loaded [¹⁴C] poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles after iv administration in rats. *J. Drug Target.* 2005; 13(10):535-42.
77. Chuo S, et al. A new method of extraction of amoxicillin using mixed reverse micelles. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2014; 460: 137-44.
78. Vasudevan M, Wienczek JM. Mechanism of the extraction of protein into Tween85 nonionic microemulsions. *Ind. Eng. Chem.* 1996; 35:1085-9.
79. 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; 74:423-8.
80. 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. *Int. J. Pharm.* 2001; 220(1):141-7.
81. 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 ¹⁹F and ¹H NMR study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2009; 11(26):5462-8.
82. Kan P, Chen ZB, Lee CJ, Chu IM. Development of nonionic surfactant/phospholipid o/w emulsion as a paclitaxel delivery system. *J. Control. Release.* 1999; 58(3):271-8.
83. Bhattacharjee J, Verma G, Aswal VK, Date AA, Nagarsenker MS, Hassan PA. Tween 80-sodium deoxycholate mixed micelles: structural characterization and application in doxorubicin delivery. *J. Phys. Chem. B.* 2010; 114(49):16414-21.
84. Dokić P, Sherman P. Study on thermal induced phase inversion of concentrated O/W emulsions stabilized by various tween emulsifiers. *Colloid Polym. Sci.* 1980; 258(10):1159-63.
85. Pichot R, Spyropoulos F, Norton IT. O/W emulsions stabilised by both low molecular weight surfactants and colloidal particles: The effect of surfactant type and concentration. *J. Colloid Interface Sci.* 2010; 352(1):128-35.

86. 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. *Mat. Sci. Eng. C.* 2011; 31(7):1498-504.
87. Marianecchi C, Rinaldi F, Di Marzio L, Ciogli A, Esposito S, Carafa M. Polysorbate 20 Vesicles as Multi-drug Carriers: in Vitro Preliminary Evaluations. *Lett. Drug Des.* 2013; 10(3):212-8.
88. Di Marzio L, Esposito S, Rinaldi F, Marianecchi C, Carafa M. Polysorbate 20 vesicles as oral delivery system: in-vitro characterization. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2013; 104:200-6.
89. Dimitrijevic D, Shaw AJ, Florence AT. Effects of some non-ionic surfactants on transepithelial permeability in Caco-2 cells. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52(2):157-62.
90. Yang S, Liu J, Chen Y, Jiang J. Reversal effect of Tween-20 on multidrug resistance in tumor cells in vitro. *Biomed. Pharmacother.* 2012; 66(3):187-94.
91. Yilmazer G, Kokini JL. Effect of polysorbate-60 on the stability of o/w emulsions stabilized by propylene glycol alginate and xanthan gum. *J. Texture Stud.* 1991; 22(3):289-301.
92. Brandner JD. The composition of NF-defined emulsifiers: Sorbitan monolaurate, monopalmitate, monostearate, monooleate, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, and polysorbate 80. *Drug Dev. Ind Pharm.* 1998; 24(11):1049-54.
93. Korhonen M, Hirvonen J, Peltonen L, Antikainen O, Yrjänäinen L, Yliruusi J. Formation and characterization of three-component-sorbitan monoester surfactant, oil and water-creams. *Int. J. Pharm.* 2004; 269(1):227-39.
94. 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; 376:124-31.
95. Poša M, Ćirin D, Krstonošić V. Physico-chemical properties of bile salt-Tween 80 mixed micelles in the viewpoint of regular solution theory. *Chem. Eng. Sci.* 2013; 98:195-202.
96. Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95(6):593-9.
97. 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. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 26(3):307- 17.

98. 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):2918–24.
99. Araujo L, Löbenberg R, Kreuter J. Influence of the surfactant concentration on the body distribution of nanoparticles. *J. Drug Target.* 1999; 6(5):373-85.
100. Gulyaev AE, Gelperina SE, Skidan IN, Antropov AS, Kivman GY, Kreuter J. Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles. *Pharm. Res.* 1999; 16(10):1564-9.
101. 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. *J. Drug Target.* 2005; 13(3):179-87.
102. Liu T, Guo R. Investigation of PEG 6000/Tween 80/Span 80/H₂O niosome microstructure. *Colloid Polym. Sci.* 2007; 285:711-3.
103. Loos WJ, Baker SD, Verweij J, Boonstra JG, Sparreboom A. Clinical pharmacokinetics of unbound docetaxel: role of polysorbate 80 and serum proteins. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74(4):364-71.
104. 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):3065-71.
105. 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 Chemother. Pharmacol.* 1997; 39(6):557-60.
106. Wohlfart S, Khalansky AS, Gelperina S, Begley D, Kreuter J. Kinetics of transport of doxorubicin bound to nanoparticles across the blood–brain barrier. *J. Control. Release.* 2011; 154(1):103-7.
107. Nerurkar MM, Burton PS, Borchardt RT. The use of surfactants to enhance the permeability of peptides through Caco-2 cells by inhibition of an apically polarized efflux system. *Pharm. Res.* 1996; 13(4):528-34.
108. Yamagata T, Kusuhara H, Morishita M, Takayama K, Benameur H, Sugiyama Y. Effect of excipients on breast cancer resistance protein substrate uptake activity. *J. Control. Release.* 2007; 124(1-2):1-5.

109. Rege BD, Yu LX, Hussain AS, Polli JE. Effect of common excipients on Caco-2 transport of low permeability drugs. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90:1776-86.
110. Rege BD, Kao JP, Polli JE. Effects of nonionic surfactants on membrane transporters in Caco-2 cell monolayers, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 16:237-46.
111. Li M, Si L, Pan H, Rabba AK, Yan F, Qiu J, Li G. Excipients enhance intestinal absorption of ganciclovir by P-gp inhibition: assessed in vitro by everted gut sac and in situ by improved intestinal perfusion. *Int. J. Pharm.* 2011; 403(1-2):37-45.
112. 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):119-31.
113. 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. J. Pharm. Biopharm.* 2010; 76(2):260-8.
114. Shahin M, Abdel Hady S, Hammad M, Mortada N. Development of stable o/w emulsions of three different oils. *Int. J. Pharm. Stud. Res.* 2011; 2(2):45-51.
115. Ribeiro ME, de Moura CL, Vieira MG, Gramosa NV, Chaibundit C, de Mattos MC, Attwood D, Yeates SG, Nixon SK, Ricardo NM. Solubilisation capacity of Brij surfactants. *Int. J. Pharm.* 2012; 436:631-5.
116. Dong X, Mattingly CA, Tseng MT, Cho MJ, Liu Y, Adams VR, Mumper RJ. Doxorubicin and Paclitaxel-loaded Lipid-based Nanoparticles Overcome Multi-Drug Resistance by Inhibiting P-gp and Depleting ATP. *Cancer Res.* 2009; 69(9):3918-26.
117. Yu H, Hu YQ, Ip FC, Zuo Z, Han YF, Ip NY. Intestinal transport of bis (12)-hupyridone in Caco-2 cells and its improved permeability by the surfactant Brij-35. *Biopharm. Drug Dispos.* 2011; 32(3):140-50.
118. Lo YL. Relationships between the hydrophilic-lipophilic balance values of pharmaceutical excipients and their multidrug resistance modulating effect in Caco-2 cells and rat intestines. *J. Control. Release.* 2003; 90(1):37-48.
119. Dong X, Mumper RJ. The metabolism of fatty alcohols in lipid nanoparticles by alcohol dehydrogenase. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2006; 32(8):973-80.
120. Lochhead RY, Huisinga LR. A brief review of polymer/surfactant interaction. *Cosm. & Toil.* 2004; 119(2):37-46.

121. Goddard JM, Hotchkiss JH. Polymer surface modification for the attachment of bioactive compounds. *Prog. Polym. Sci.* 2007; 32:698-725.
122. McClements DJ. Molecular characteristics. In food emulsions: principles, practice, and techniques. Boca Raton: CRC Press LLC; 1999.
123. Malmsten M. Surfactants and polymers in drug delivery. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2002.
124. Kreuter J. Drug targeting with nanoparticles. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1994; 19(3):253-6.
125. Clint JH. Micellization of Mixed nonionic Surface Active Agents. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1.* 1975; 71:1327-34.
126. Ćirin D, Poša M, Krstonišić V, Milanović M. Conductometric study of sodium dodecyl sulfate-nonionic surfactant (Triton X-100, Tween 20, Tween 60, Tween 80 or Tween 85) mixed micelles in aqueous solution. *Chem. Ind.* 2012; 66:21-8.
127. Rubingh DN. In: Mittal KL (Ed) *Solution Chemistry of Surfactants*. New York: Plenum Press; 1979.
128. Holland PM, Rubingh DN. Mixed Surfactant Systems. An Overview. In: Holland PM, Rubingh DN, editors. *Mixed Surfactant Systems*. ACS Symposium Series. Washington DC: American Chemical Society; 1992.
129. Holland PM, Rubingh DN. Nonideal multicomponent mixed micelle model. *J. Phys. Chem.* 1983; 87(11):1984-90.
130. Holland PM. Nonideal mixed micellar solutions. *Adv. Colloid Interface Sci.* 1986; 26:111-29.
131. Poša M. Mixed micelles of binary surfactant mixtures: Tween 40 - Na-3,12-dioxo-5 β -cholanoate; Tween 80 - Na-3,12-dioxo-5 β -cholanoate and their thermodynamic description - characterization. *Chem. Eng. Res. Des.* 2014; 92(12):1826-39.
132. Shinoda K, Hutchinson E. Pseudo-phase separation model for thermodynamic calculations on micellar solutions. *J. Phys. Chem.* 1962; 66:577-82.
133. Hoffmann H, Pössnecker G. The mixing behavior of surfactants. *Langmuir.* 1994; 10:381-9.
134. Porter AW. On the vapour-pressures of mixtures. *Trans Faraday Soc.* 1920; 16:336-45.
135. Rodenas E, Valiente M, Del Sol Villafruela M. Different Theoretical Approaches for the Study of the Mixed Tetraethylene Glycol Mono-n-dodecyl

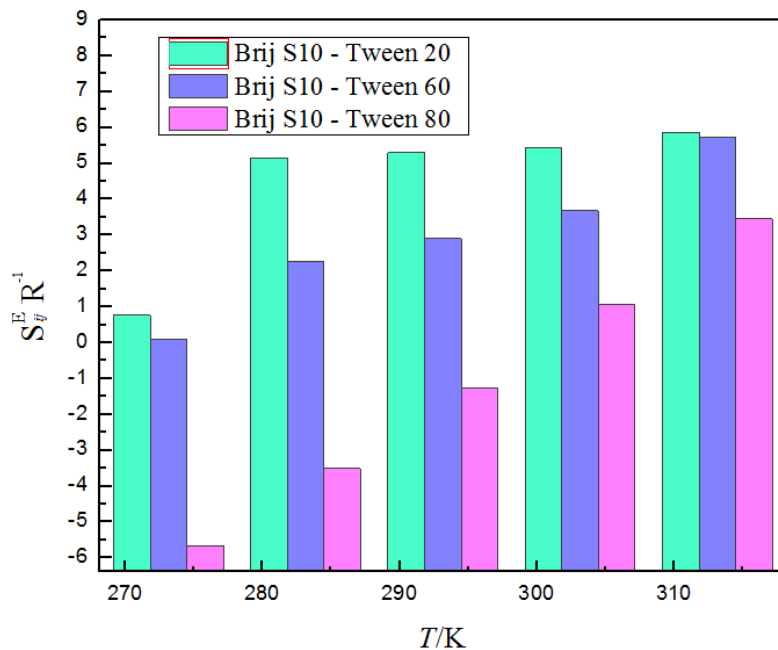
- Ether/Hexadecyltrimethylammonium Bromide Micelle. *J. Phys. Chem. B.* 1999; 103:4549-54.
136. Huang L, Somasundaran P. Changes in Micelle Compositions and Monomer Concentrations in Mixed Surfactant Solutions. *Langmuir.* 1996; 12(24):5790-5.
137. Huang L, Somasundaran P. Theoretical Model and Phase Behavior for Binary Surfactant Mixtures. *Langmuir.* 1997; 13(25):6683-8.
138. Jaffe HH, Miller AL. The fates of electronic excitation energy. *J. Chem. Educ.* 1966; 43(9):469-73.
139. Kalyanasundaram K. *Photochemistry in Microheterogeneous Systems.* New York: Academic Press; 1987.
140. Mammel U, Brun M, Oelkrug D. Absorption and emission spectroscopy in scattering media: modelling of fluorescence decay curves and photometric laws for systems with inhomogeneous absorber distribution. *Fresenius J. Anal. Chem.* 1992; 344(4):147-52.
141. Kalyanasundaram K, Thomas JK. Environmental effects on vibronic band intensities in pyrene monomer fluorescence and their application in studies of micellar systems. *J. Am. Chem. Soc.* 1977; 99(7):2039-44.
142. Aguiar J, Carpena P, Molina-Bolivar JA, Carnero Ruiz C. On the determination of the critical micelle concentration by the pyrene 1:3 ratio method. *J. Colloid Interface Sci.* 2003; 258(1):116-22.
143. Winnik FM. Photophysics of Preassociated Pyrenes in Aqueous Polymer Solutions and in Other Organized Media. *Chem. Rev.* 1993; 93:587-614.
144. Winnik FM, Regismond STA. Fluorescence methods in the study of the interactions of surfactants with polymers. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 1996; 118:1-39.
145. Virtanen J, Holappa S, Lemmetyinen H, Heikki Tenhu H. Aggregation in Aqueous Poly(N-isopropylacrylamide)-block-poly(ethylene oxide) Solutions Studied by Fluorescence Spectroscopy and Light Scattering. *Macromolecules.* 2002; 35(12):4763-9.
146. Ananthapadmanabhan KP, Goddard ED, Turro NJ, Kuo PL. Fluorescence Probes for Critical Micelle Concentration. *Langmuir.* 1985; 1:352-5.
147. Turro NJ, Kuo PL. Photoluminescence Probes for Pressure and Temperature Effects on the Aggregates of Water-Soluble Block Copolymers. *J. Phys. Chem.* 1986; 90:4205-10.

148. Wilhelm M, Zhao CL, Wang Y, Xu R, Winnik MA, Mura JL, Riess G, Croucher MD. Poly(styrene-ethylene oxide) block copolymer micelle formation in water: A fluorescence probe study. *Macromolecules*. 1991; 24:1033-40.
149. Turro NJ, Kuo PL. Pyrene excimer formation in micelles of nonionic detergents and of water-soluble polymers. *Langmuir*. 1986; 2:438-42.
150. Nah JW, Jeong YI, Cho CS. Polymeric Micelle Formation of Multiblock Copolymer Composed of Poly(γ -benzyl L-glutamate) and Poly(ethylene oxide). *Bull. Korean Chem. Soc.* 2000; 21(4):383-8.
151. Turro NJ, Baretz BH, Kuo P-L. Photoluminescence probes for the investigation of interactions between sodium dodecyl sulfate and water-soluble polymers. *Macromolecules*. 1984; 17:1321-4.
152. Torrens F, Abad C, Codoñer A, García-Lopera R, Campos A. Interaction of polyelectrolytes with oppositely charged micelles studied by fluorescence and liquid chromatography. *Eur. Polym. J.* 2005; 41:1439-52.
153. Tepavčević V, Poša M, Obradović S. Binary Mixed Micelles of Polyoxyethylene (10) Stearyl Ether with Polysorbate 20 and Polysorbate 60: Thermodynamic Description. *J. Surfact. Deterg.* 2017; 20:379–89.
154. Obradović S, Poša M. The influence of the structure of selected Brij and Tween homologues on the thermodynamic stability of their binary mixed micelles. *J. Chem. Thermodyn.* 2017; 110:41-50.
155. Poša M, Ćirin D, Vapa I. Thermodynamic investigation of binary surfactant mixtures of Tween 85/Triton X100 and 85/Triton X165 in water solution – binary mixed micelles formation. *J. Chem. Thermodyn.* 2017; 106:113-22.
156. Schulz PC, Rodríguez JL, Minardi RM, Sierra MB, Morini MA. Are the mixtures of homologous surfactants ideal? *J. Colloid Interface Sci.* 2006; 303(1): 264–71.
157. Ben-Shaul A, Szleifer I, Gelbart VM. Chain organization and thermodynamics in micelles and bilayers. I. Theory. *J. Chem. Phys.* 1985; 83:3597–611.
158. Ben-Shaul A, Szleifer I, Gelbart VM. Chain organization and thermodynamics in micelles and bilayers. II. Model calculations. *J. Chem. Phys.* 1985; 83:3612-20.
159. Szleifer I, Ben-Shaul A. Statistical Thermodynamics of Molecular Organization in Mixed Micelles and Bilayers. *J. Chem. Phys.* 1987; 86:7094–109.

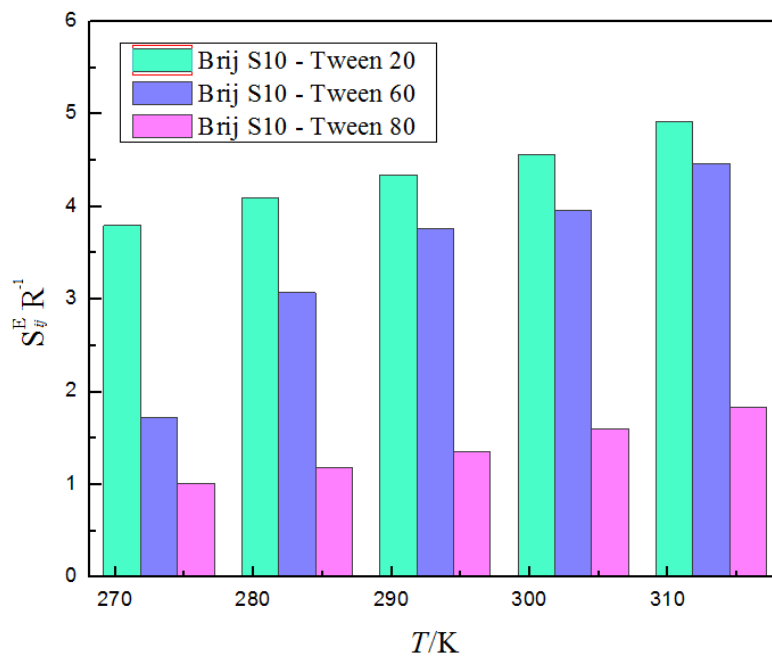
160. Kadam Y, Yerramilli U, Bahadur A. Solubilization of poorly water-soluble drug carbamazepine in pluronic micelles: effect of molecular characteristics, temperature and added salt on the solubilizing capacity. *Colloids Surf., B: Biointerfaces*. 2009; 72:141–7.
161. Poša M. *Fizička hemija*. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2016.
162. Chandler D. *Introduction to Modern Statistical Mechanics*. Oxford: Oxford University Press; 1987.

9. PRILOG

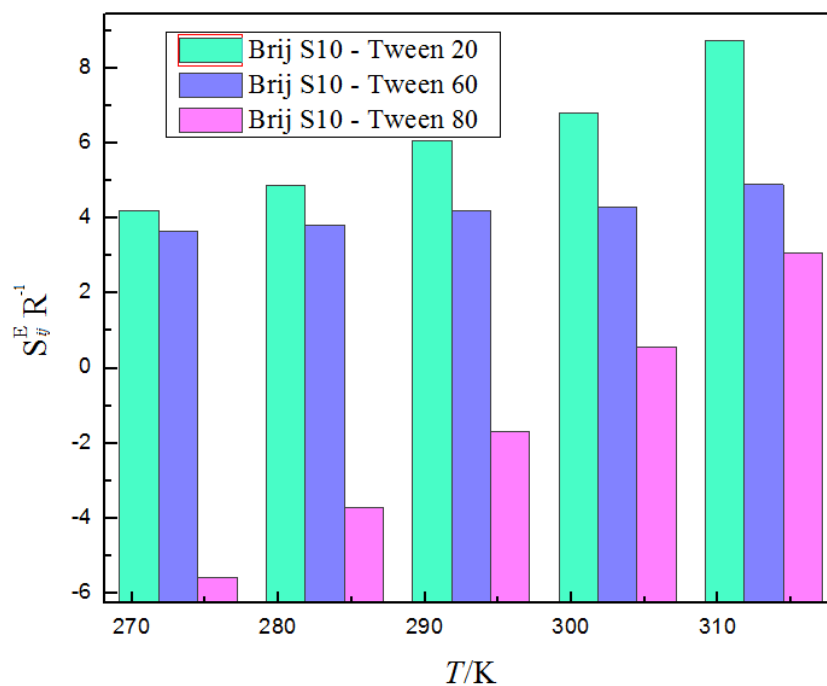
Prilog 1. Poređenje vrednosti S^E/R za binarne sisteme koji sadrže različite Tween surfaktante:



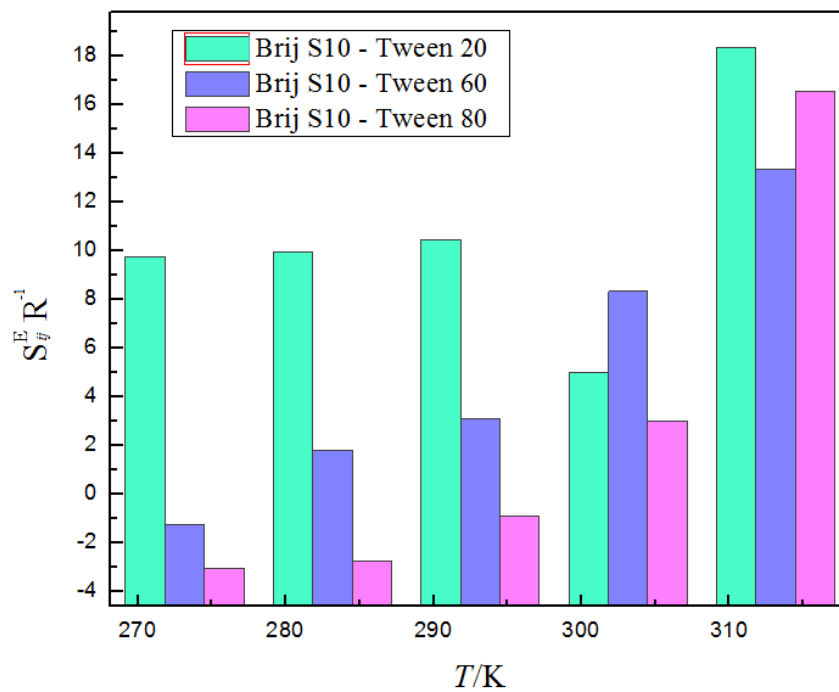
Slika 26. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij S10 – Tween ($\alpha_i = 0.2$)



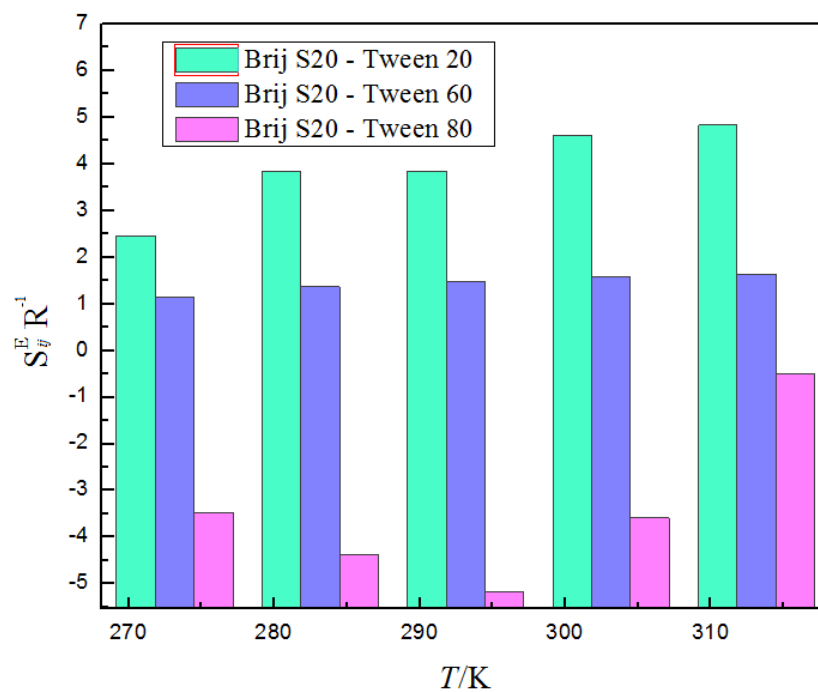
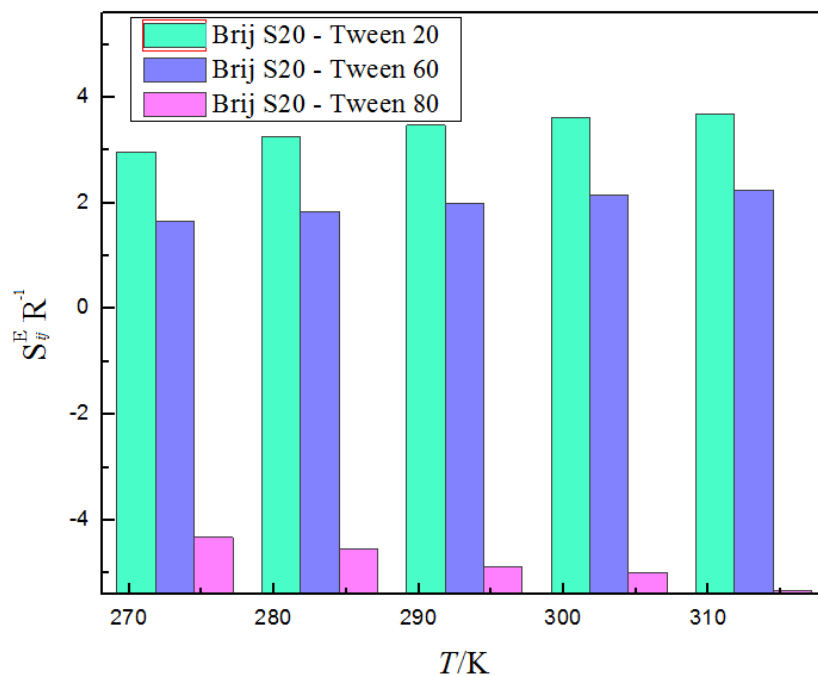
Slika 27. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij S10 – Tween ($\alpha_i = 0.4$)

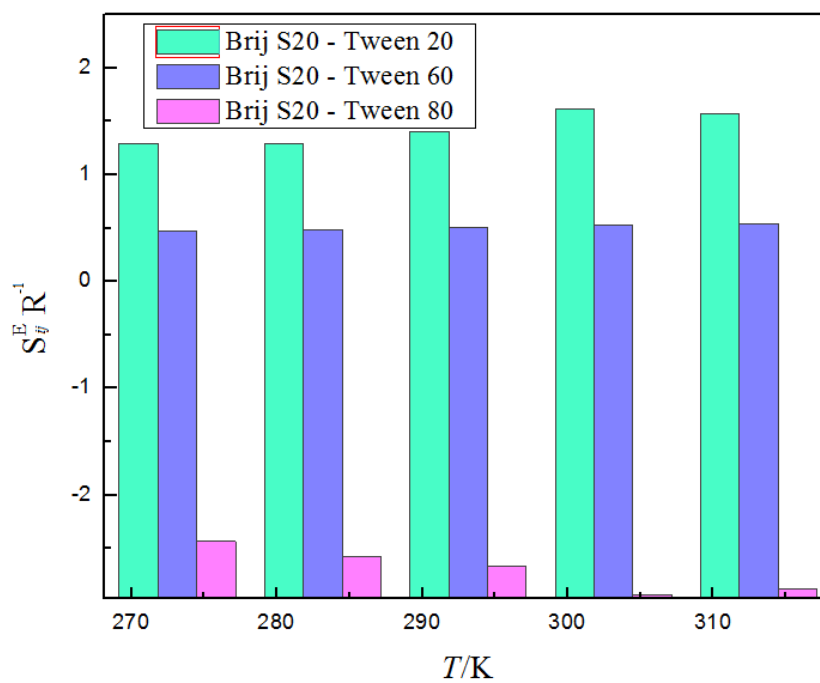


Slika 28. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij S10 – Tween ($\alpha_i = 0.6$)

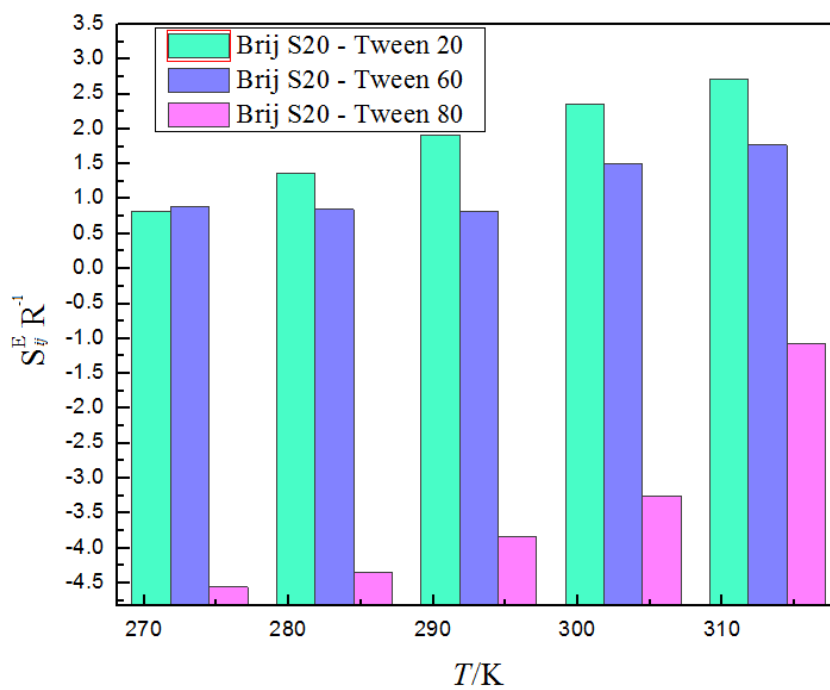


Slika 29. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij S10 – Tween ($\alpha_i = 0.8$)

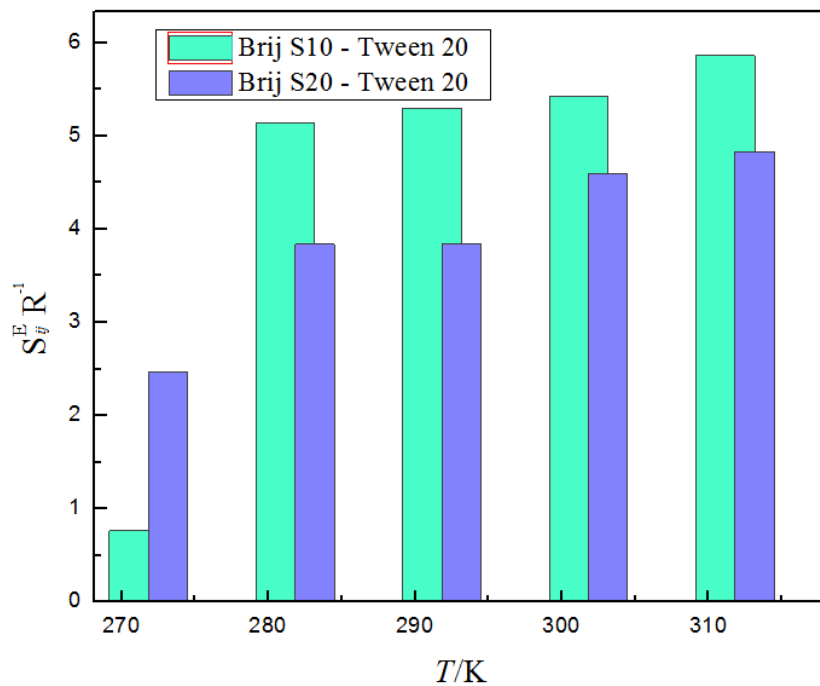
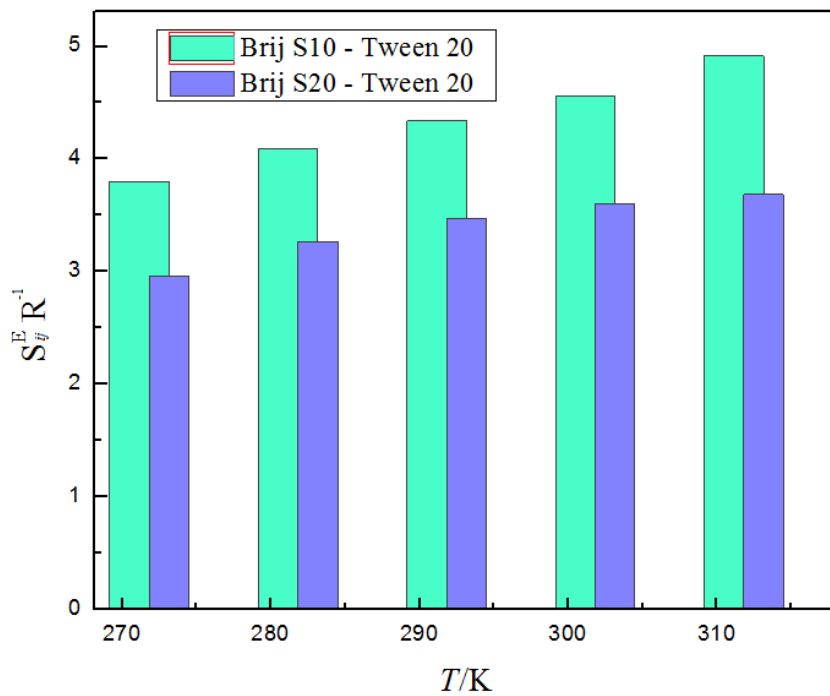
Slika 30. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij S20 – Tween ($\alpha_i = 0.2$)Slika 31. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij S20 – Tween ($\alpha_i = 0.4$)

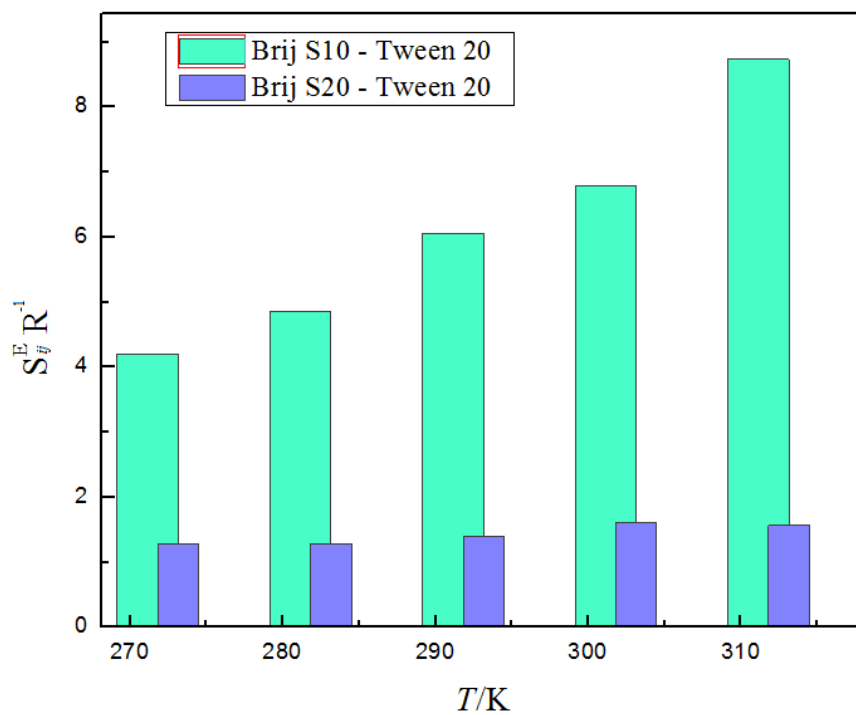
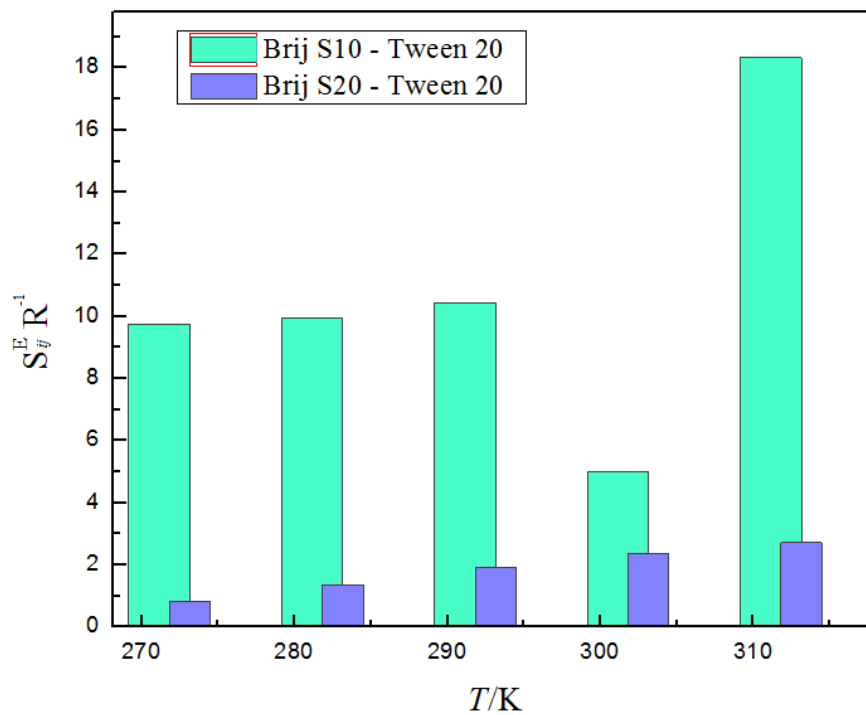


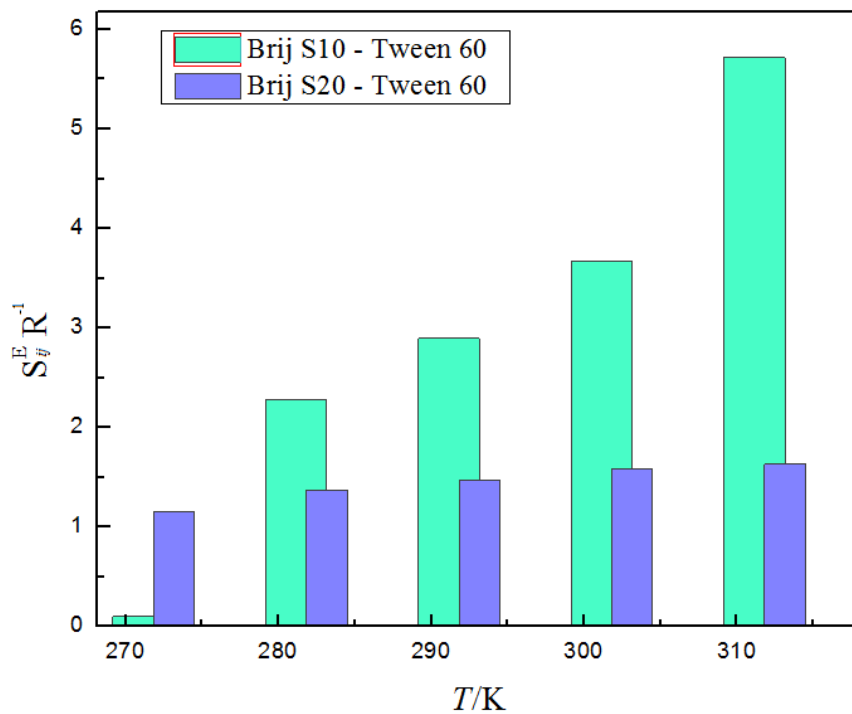
Slika 32. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij S20 – Tween ($\alpha_i = 0.6$)



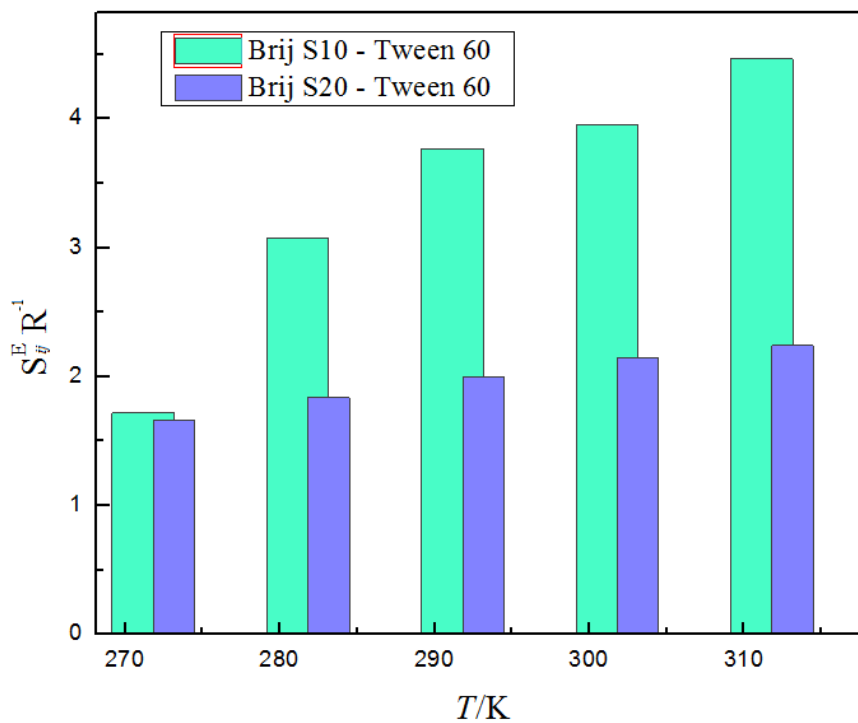
Slika 33. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij S20 – Tween ($\alpha_i = 0.8$)

Prilog 2. Poređenje vrednosti S^E/R za binarne sisteme koji sadrže različite Brij surfaktante:Slika 34. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 20 ($\alpha_i = 0.2$)Slika 35. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 20 ($\alpha_i = 0.4$)

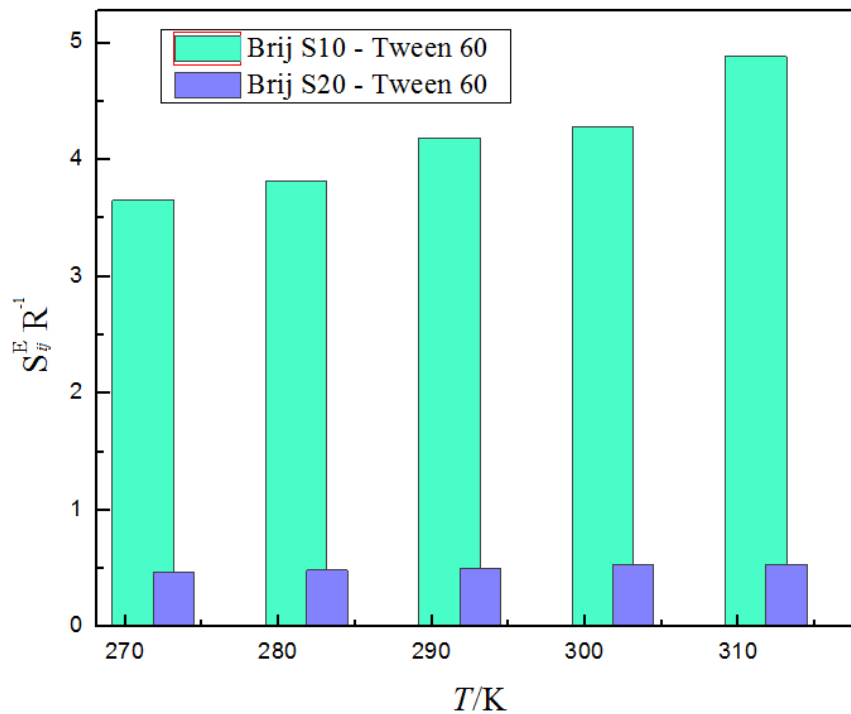
Slika 36. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 20 ($\alpha_i = 0.6$)Slika 37. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 20 ($\alpha_i = 0.8$)



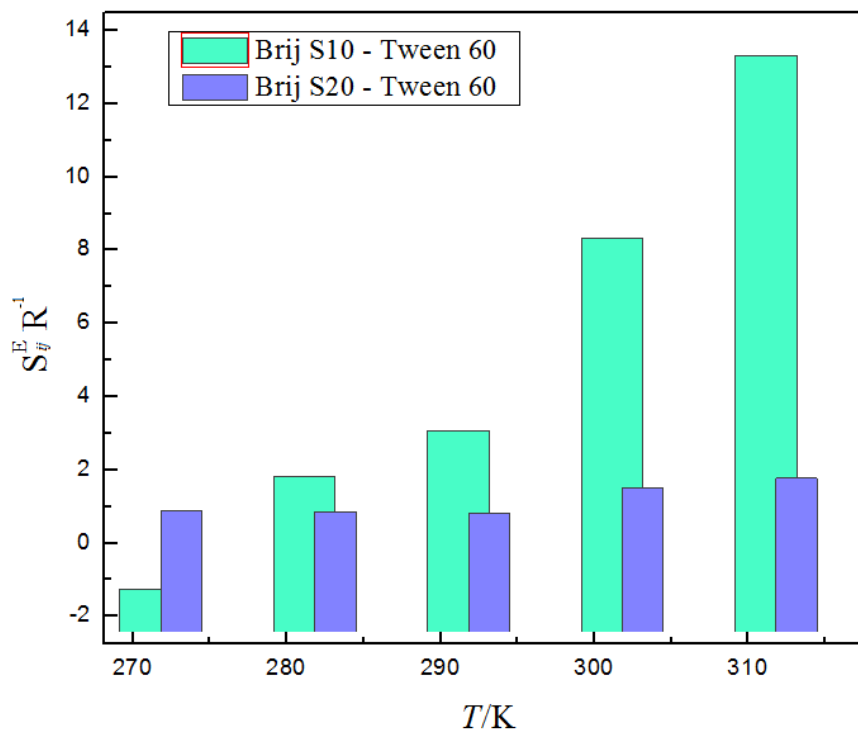
Slika 38. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 60 ($\alpha_i = 0.2$)



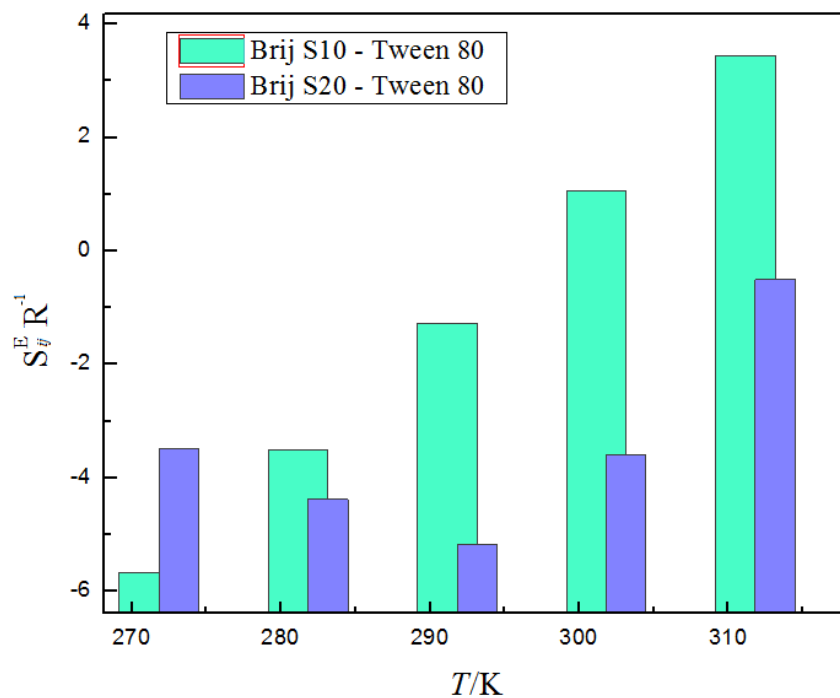
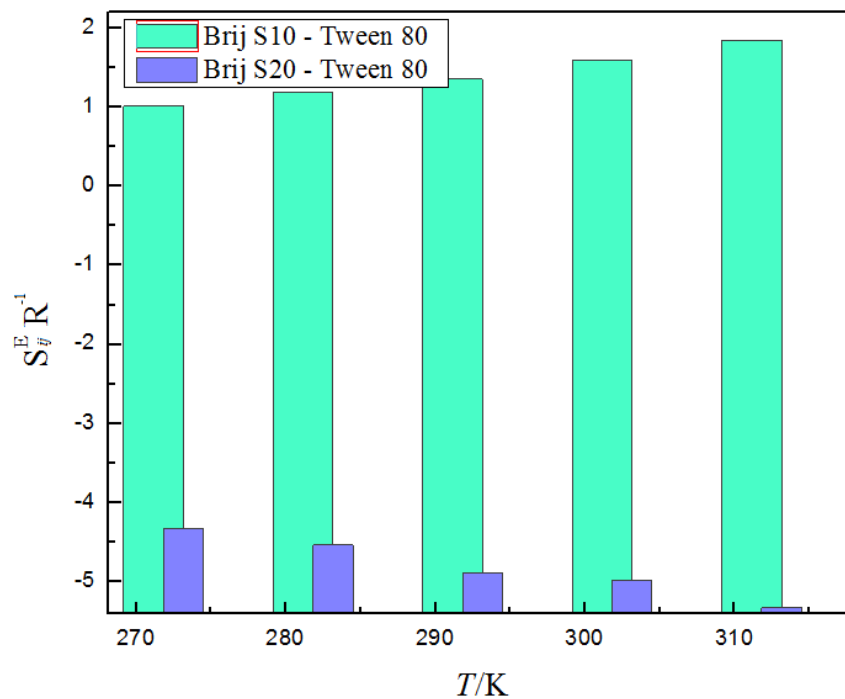
Slika 39. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 60 ($\alpha_i = 0.4$)

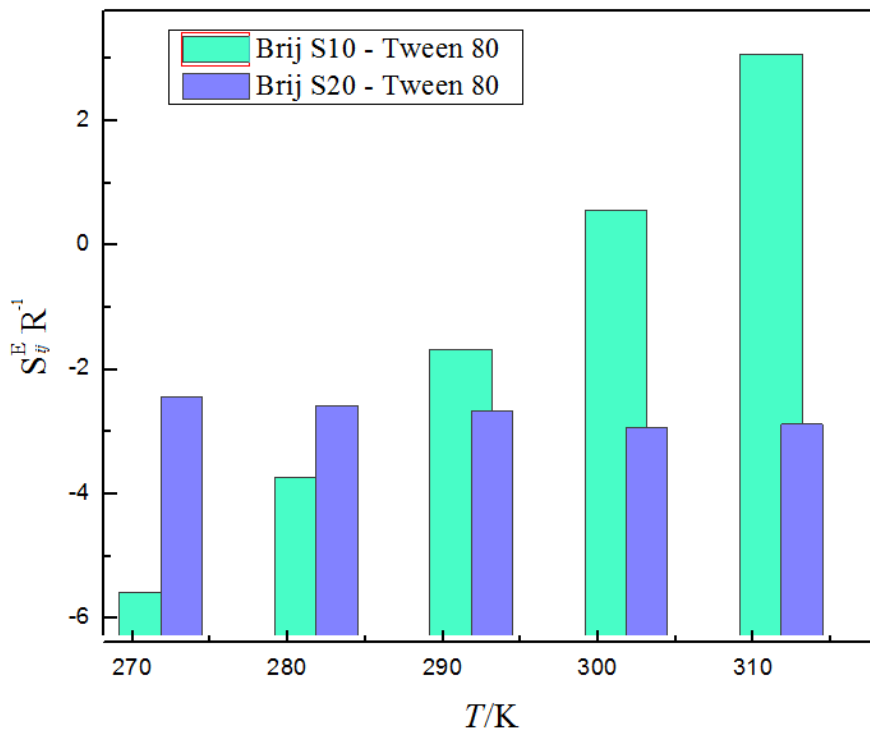


Slika 40. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 60 ($\alpha_i = 0.6$)

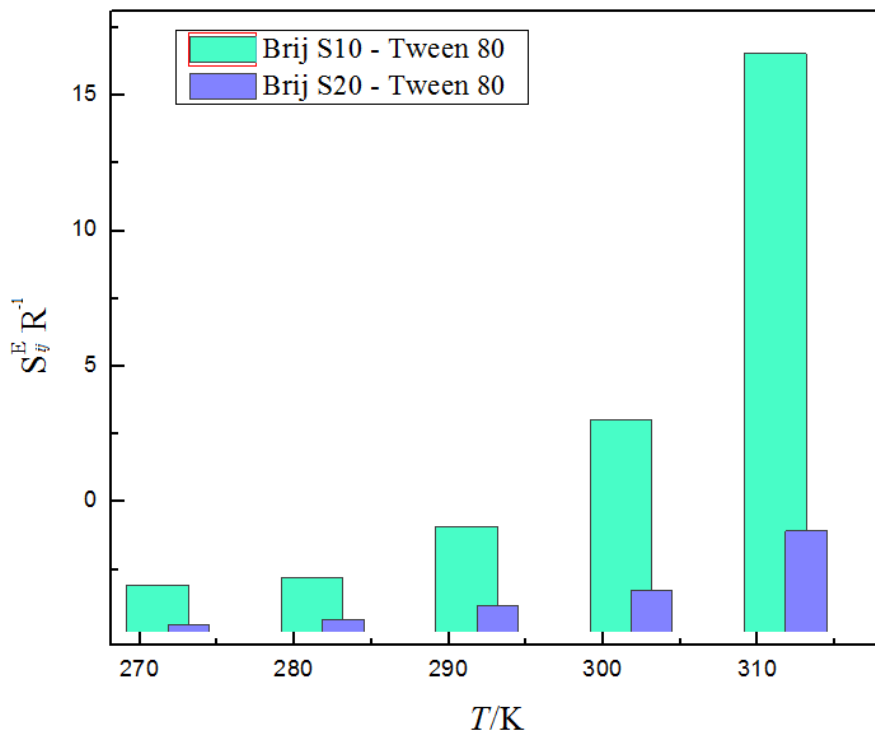


Slika 41. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 60 ($\alpha_i = 0.8$)

Slika 42. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 80 ($\alpha_i = 0.2$)Slika 43. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 80 ($\alpha_i = 0.4$)



Slika 44. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 80 ($\alpha_i = 0.6$)



Slika 45. Vrednosti S_{ij}^E/R za binarni sistem Brij – Tween 80 ($\alpha_i = 0.8$)