



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل / كلية العلوم
قسم الكيمياء

تأثير وجود دواء الميترونيدازول على تكوين واستقرارية المذيلات الشبيهة بالديدان

بشار زهير عبد الحميد اسماعيل

أطروحة دكتوراه

الكيمياء / الكيمياء الفيزيائية

بإشراف

أ.م.د. ميسر محمد القوطجي

أ.د. رباح علي خليل

الخلاصة

تضمنت الدراسة أربع محاور رئيسية يدعم كل منها بنتائجه الآخر. يعالج المحور الأول موضوع تأثير وجود دواء الميترونيدازول في تكوين المذيلات الشبيهة بالديدان لخمس نسب مزج من مادتي الـ (Sodium dodecyl sulfate, SDS) والـ (Cetyltrimethylammonium bromide, CTAB) الأيونيتين الفعّاليتين سطحياً وهي: 100/0 و 90/10 و 80/20 و 70/30 و 60/40 على التوالي وذلك بتتبع التغير بالزوجية الديناميكية لكل مزيج ومقارنة نتائجه في حال عدم وجود الدواء في أربع درجات حراريّة (293, 298, 303, 310 K and). يلاحظ أنّ وجود الدواء لم يحدث إزاحة عن نسبة 80/20 لمزيج الـ SDS والـ CTAB كأعلى لزوجة بالمقارنة بباقي النسب أعلاه، وأن منحنى العلاقة بين لزوجة المحلول وتركيز الميترونيدازول لكل الأمزجة التي يكون الـ SDS أحد مكوناتها يظهر بشكل أعلى قمة عند تركيز (0.01 M) للدواء ثم تتناقص تدريجياً ممّا يدل على أنّ التغير في اللزوجة يعتمد على الوصول إلى الحالة البينية الحرجة للجزيئات وهذه الحالة ليس لها علاقة خطية مع تركيز الميترونيدازول. أظهرت النتائج أنّ قيم المتغيرات الترموديناميكية عند هذا التركيز من الدواء لمزيج 80/20 من الـ SDS والـ CTAB يعطي أعلى انبعاث للحرارة إذ إنّ قيمة الإنثالبي القياسي لتكوين المذيلات الديناميّة (284.6 kJ/mol-)، كما أن العملية أكثر تلقائية دلت عليها قيمة الطاقة الحرة القياسية لتكوين المذيلات بلغت (15.2 kJ/mol-) وأقل عشوائية بقيمة الإنتروبي القياسية لتكوين المذيلات تقدر بـ (919.14 J/mol.K-).

تضمن المحور الثاني دراسة تفاعل تفكك الميترونيدازول بتركيز ابتدائي (0.04 M) مع الزمن في الوسط المائي منفرداً بدون أي إضافات وبوجوده مع (3% wt.) من الـ SDS و(3% wt.) من الـ CTAB و(3% wt.) لمزيج الـ SDS والـ CTAB بنسبة 80/20 على التوالي بدرجتي حرارة (308 K) و(318 K) وذلك بتتبع التناقص بتركيز الدواء مع الزمن باستخدام طيف الأشعة فوق البنفسجية عند طول موجي (320 nm) إذ لا يوجد أي تداخل لهذه الحزمة مع حزم باقي المواد. بتطبيق النتائج على معادلات الرتب الصفر والأولى والثانية تبين أن تفاعل تفكك الميترونيدازول من الرتبة الأولى وأن المواد الفعّالة سطحياً تزيد من سرعة هذا التفاعل طبقاً للتسلسل (CTAB>CTAB/SDS>H₂O>SDS) وهذا ممّا يدل على استقرار الحالة الوسطية لعملية تحلل الدواء في وجود الـ CTAB أكبر مقارنة بباقي المحاليل بسبب التناظر الحاصل بين مجاميع الرأس للـ CTAB مع مجموعة الإيميدازول من الدواء. تبين قيم المتغيرات الترموديناميكية لعملية تفكك الميترونيدازول في الظروف التي أجريت فيها التجارب أنّ التفاعل ماص للحرارة وغير تلقائي وأنّ من بين كل

(2.3×10^{17}) جزيئة ميترونيديازول هناك جزيئة واحدة تعرضت للتفكك. على الرغم من أن استقرارية الدواء تنخفض بوجوده في مزيج العوامل الفعالة سطحياً إلا أنه يمكن إنتاج مستحضر صيدلاني بشكل هلام مع إحتفاظه بتاريخ نفادية أكثر من سنتين وهذا مقبول من ناحية التصنيع الصيدلاني.

تم في المحور الثالث اختبار حساسية بكتريا (*Escherichia coli*) و(*Staphylococcus aureus*) لمحلول الميترونيديازول تركيز (0.04 M) مع الزمن في الوسط المائي مُنفرداً وبوجوده مع (3% wt.) من الـ SDS و(3% wt.) من الـ CTAB و(3% wt.) لمزيج الـ SDS والـ CTAB بنسبة 80/20 على التوالي بدرجة حرارة الغرفة إذ يُعدُّ هذا التركيز من الدواء مقارب لتركيزه في المنتج الدوائي (0.75% wt.) من الميترونيديازول بشكل هلام للاستعمال الخارجي. إنَّ تأثير العوامل الفعالة سطحياً على نمو البكتريا يحدث من خلال إذابة هذه المواد للمكونات الدهنية لجدار خلية الميكروب ممَّا يؤدي لزيادة نفاذيته لمكونات الخلية فتتحلل. يُعدُّ تأثير دواء الميترونيديازول ضعيفاً تجاه هذين النوعين من البكتريا اللاهوائية الاختيارية وذلك لأنَّ آلية عمله تعتمد على اختزاله في ظروف لاهوائية داخل البكتريا ليكون الجذور الحرة والتي بدورها تقضي على الميكروب، وهذا ممَّا أثبت عملياً لكن وجود الميترونيديازول في وسط العوامل الفعالة سطحياً أدَّى لزيادة فعاليته نسبياً بطريقتين: أولهما، زيادة نفاذية الدواء إلى داخل خلية الميكروب عن طريق تحلل جدار خلية. وثانيهما، أنَّ وجود الدواء في محيط العوامل الفعالة سطحياً ربما أدَّى لتحوله إلى جسيمات نانوية وهذا ممَّا يكسبه صفات وفعالية استثنائية مقارنة بمحلوله مُنفرداً.

تضمَّن المحور الرابع والأخير دراسة تأثير وجود دواء الميترونيديازول بتركيز (5×10^{-5} , 1×10^{-5} M) على تركيز المذيلات الحرج للعاملين الـ SDS والـ CTAB الفعَّالين سطحياً بدرجات حراريَّة (293, 298, 303 and 308 K) ومقارنتها في حال عدم وجود الدواء باستخدام تقنية التوصيلية الكهربائية للمحاليل. أظهرت النتائج بأنَّ الميترونيديازول يدعم تكوين المذيلات الكروية لمادة الـ SDS إذ يتناقص تركيز المذيلات الحرج بزيادة تركيز الدواء على النقيض من مادة الـ CTAB التي أبدت إزدياداً في قيم تركيز المذيلات الحرج مع وجود الدواء وذلك بسبب احتواء الميترونيديازول على مجموعة الإيميدازول التي تعطي استقراراً لمجاميع الرأس في كرية الـ SDS نتيجة انتشار شحنة السالبة بخلاف مذيلات مادة الـ CTAB التي تركزت فيها الشحنة الموجبة فزاد ذلك من إجهاد السطح ممَّا يعيق تكون المذيلات الكروية إذ ظهر هذا الاختلاف جلياً في تباين قيم درجة التآين ونسبة الأيون المرافق لكلا العاملين. على الرغم من الاختلاف في تأثر الـ SDS والـ CTAB بوجود الميترونيديازول في محلولهما إلا أنَّ تحول كلا العاملين إلى

شكل المذيلات الكرويّة كان تلقائياً وباعثاً للحرارة بموجب القيم السالبة لكل من الطاقة الحرة القياسيّة والإنثالبي القياسيّة على التوالي لعملية تكوين المذيلات وأن تلقائيّة العملية تقل مع ازدياد درجة الحرارة.

ممّا نقدم يتبيّن لنا أهمية هذه الدراسة في تسليط الضوء على إمكانية استغلال صفة تكوين المذيلات الشبيهة بالديدان لمزيج العوامل الفعّالة سطحياً (عند تراكيز معينة) لإنتاج هلام للاستعمال الخارجي باستخدام هذه المواد بالإضافة إلى المضاد الحيوي والاستفادة من الزيادة الحاصلة في الفعاليّة البيولوجيّة جراء وجود هذه المواد الرخيصة الثمن نسبياً.

Abstract

The study included four main parts, each part results supports the findings of the another part. The first part addressed the effect of the presence of metronidazole on the formation of worm-like micelles for five different ratios of the two ionic surfactants sodium dodecyl sulfate, SDS and cetyltrimethylammonium bromide, CTAB: 0/100, 10/90, 20/80, 30/70, and 40/60, respectively. This was achieved by tracking the dynamic viscosity changes of each mixture and comparing the results with those in the absence of the drug at temperatures (293, 298, 303, and 310 K). It is noted that the presence of the drug did not cause a shift from the 20/80 ratio of the SDS and CTAB mixture as the highest viscosity compared to the rest of the above ratios, and the profile of the relationship between the solution viscosity and metronidazole concentration for all mixtures in which SDS is one of its components reached the peak at a concentration of (0.01 M) of the drug and then gradually decreases. This indicated that the change in viscosity depends on reaching the critical state which depends on the intermolecular forces of the molecules, and this state has no linear relationship with the concentration of metronidazole. The values of the thermodynamic variables at this concentration of the drug for the 20/80 mixture of SDS and CTAB give the highest heat release, as the standard enthalpy value for the formation of worm micelles was (-284.6 kJ/mol). The formation is spontaneous, as indicated by the standard free energy value of micelle formation (-15.2 kJ/mol), and less random, as the standard entropy value for micelle formation is estimated to be (-919.14 J/mol.K).

The second part included study the reaction of dissociation of metronidazole with time in the aqueous medium alone without any additives and in the presence of (3% wt.) of SDS, (3% wt.) of CTAB and (3% wt.) of a mixture of SDS and CTAB at a ratio of 20/80, respectively, at temperatures (308 K) and (318 K). The decrease in the drug concentration with time was monitored at a wavelength of (320 nm), as there is no interference of this band with the bands of the rest of the materials. By applying the results to zero-, first- and second-order equations, it was shown that the dissociation reaction of metronidazole is first-order, and that surfactants accelerate this reaction according to the sequence (CTAB>CTAB/SDS>H₂O>SDS). This indicates that the stability of the intermediate state of the drug's dissociation in CTAB is greater than that of the drug itself, due to the repulsion between the CTAB head groups and the imidazole group of the drug. The thermodynamic parameters of the dissociation of metronidazole under the experimental conditions indicate that the reaction is endothermic and non-spontaneous, and that one molecule of

metronidazole dissociates for every 2.3×10^{17} metronidazole molecules. Although the drug's stability decreases when it is present in a surfactant mixture, a gel-like formulation with a shelf life of more than two years can still be produced, which is pharmaceutically acceptable.

In the third part, the sensitivity of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* bacteria to a solution of metronidazole (0.04 M) was tested over time in aqueous media alone and in the presence of (3% wt.) SDS, (3% wt.) CTAB and (3% wt.) SDS/CTAB mixture at a ratio of 20/80 at room temperature. This concentration of the drug is close to its concentration in the pharmaceutical product (0.75%) of metronidazole in gel form for external use. The effect of surfactants on bacterial growth might be due to the dissolution of the lipid components of the microbe's cell wall, which leads to increased permeability of the drug to the cell components, causing them to decompose. Metronidazole exhibits a weak effect on these two types of facultative anaerobic bacteria. This is because its mechanism of action relies on its reduction under anaerobic conditions within the bacteria, producing free radicals that destroy the microbe. However, the presence of metronidazole in a surfactant medium significantly increases its effectiveness in two ways: First, it increases the drug's permeability to the microbe cell by dissolving its cell wall. Second, the presence of the drug in the surfactant medium may result in its transformation into nanoparticles, giving it exceptional properties and effectiveness compared to its stand-alone solution.

The fourth and final part included study the effect of the presence of metronidazole at concentrations (1×10^{-5} , 5×10^{-5} , 1×10^{-4} and 5×10^{-4} M) on the critical micelle concentration of the surfactants SDS and CTAB at temperatures (293, 298, 303 and 309 K) using the specific conductivity technique for solutions. The results showed that metronidazole supports the formation of spherical micelles of SDS, as the critical micelle concentration decreased with increasing drug concentration, in contrast to CTAB, which showed an increase in critical micelle concentration values in the presence of the drug. This is due to the imidazole group contained in metronidazole, which stabilizes the headgroups in the SDS globule due to the diffusion of the negative surface charge, unlike CTAB micelles, which are inherently positively charge, which increased surface stress, hindering the formation of spherical micelles. This difference was clearly evident in the variation in the values of the degree of ionization and the percentage of the accompanying ion for both agents. Despite the difference in the effects of SDS and CTAB on the presence of metronidazole in their solutions, the conversion of both agents to the spherical

micelle form was spontaneous and exothermic, given the negative values of both the standard free energy and standard enthalpy for the micelle formation process, and the spontaneity of the process decreased with increasing temperature.

From the above, we can see the importance of this study in highlighting the possibility of exploiting the worm-like micelle formation characteristic of a mixture of surface-active agents (at certain concentrations) to produce a gel for external use. Combining the use of these materials and the antibiotic results in synergistic biological effectiveness, which emphasize the use of these relatively inexpensive materials.

**The Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Mosul University/ College of Science
Department of Chemistry**



The Effect of the Presence of Metronidazole Drug on the Formation and Stability of Worm-like Micelles

Bashar Zuhair Abdul-hameed Ismaeel

Ph.D. Thesis

Chemistry / Physical Chemistry

Supervised by

Dr. Rabah Ali Khalil

Professor

Dr. Myasar M. Alkotaji

Assist. Professor

1447 A.H.

2025 A.D.