

ผลของตัวทำละลายและอุณหภูมิที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน
ระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน

ว่าที่ร้อยตรีหญิงพิชญ์ธิดา จิตตมาโร



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

สาขาวิชาวิศวกรรมเคมี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF SOLVENT AND TEMPERATURE ON THE COMPLEXATION
OF ALPHA-MANGOSTIN AND BETA-CYCLODEXTRIN

Acting Second Lieutenant Pichthida Jittamaro



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering Program in Chemical Engineering

Department of Chemical Engineering

Faculty of Engineering

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของตัวทำละลายและอุณหภูมิที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน
โดย	ว่าที่ร้อยตรีหญิงพิชญ์ธิดา จิตตมาโร
สาขาวิชา	วิศวกรรมเคมี
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อภินันท์ สุทธิธารวัช
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ดร. อรุชา รักษัตานนท์ชัย

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร. สุพจน์ เตชวรสินสกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ณิชพร โทณานนท์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อภินันท์ สุทธิธารวัช)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ดร. อรุชา รักษัตานนท์ชัย)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. โศรดา กนกพานนท์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ดร. สุวิมล สุรัสโม)

พิชญ์ธิดา จิตตมาโร : ผลของตัวทำละลายและอุณหภูมิที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (EFFECT OF SOLVENT AND TEMPERATURE ON THE COMPLEXATION OF ALPHA-MANGOSTIN AND BETA-CYCLODEXTRIN) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ดร. อภินันท์ สุทธิธรรวัช, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ดร. อรุชา รักรักษานนท์ชัย, 125 หน้า.

แอลฟาแมงโกสตินเป็นสารที่มีประโยชน์หลายด้าน ทั้งการต้านอนุมูลอิสระ การลดการอักเสบ และการต้านเชื้อแบคทีเรีย ด้วยเหตุนี้สารแอลฟาแมงโกสตินจึงเป็นประโยชน์ในการนำมาพัฒนาทางด้านยาในอนาคต โดยงานวิจัยนี้จะนำสารแอลฟาแมงโกสตินมาเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายและรักษาความเสถียรภาพของสาร อย่างไรก็ตามการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเกิดได้ยาก เนื่องจากแอลฟาแมงโกสตินมีคุณสมบัติเป็นของแข็งที่อุณหภูมิห้องและมีค่าการละลายน้ำต่ำ ในงานวิจัยนี้ได้ใช้การจำลองโมเลกุลเชิงพลวัตเพื่อศึกษาความเป็นไปได้ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพบว่าสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินได้ จากนั้นจึงได้ศึกษาผลของเวลา ตัวทำละลายและอุณหภูมิที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ผลการทดลองพบว่าอัตราส่วนของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินต่อแอลฟาแมงโกสตินในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีเป็น 1:1 โดยสารประกอบเชิงซ้อนในน้ำพบแบบไบนารี ในขณะที่สารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายแอลกอฮอล์พบทั้งแบบไบนารีและเทอร์นารี ซึ่งในการวิเคราะห์หาปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนทั้งสองแบบต้องใช้สมการทางคณิตศาสตร์ จากผลการทดลองพบว่าเวลาที่เกิดภาวะสมดุลของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนคือ 48 ชั่วโมง และอุณหภูมิในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่เหมาะสมในสารละลายเอทานอล คือ 45 องศาเซลเซียส จากการศึกษาซึ่งพบอีกว่าการเติมเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินส่งผลต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในปริมาณที่มากขึ้น และการเติมแอลกอฮอล์ส่งผลให้การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีลดลง ในขณะที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีเพิ่มขึ้นตามการเติมแอลกอฮอล์ โดยที่ความเข้มข้นของแอลกอฮอล์สูงกว่า 10% สารละลายโพรพานอลและไอโซโพรพานอลสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีได้ดีกว่าแตกต่างกับสารละลายเมทานอลและเอทานอลที่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีได้ดีกว่าโพรพานอลและไอโซโพรพานอล

ภาควิชา วิศวกรรมเคมี

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา วิศวกรรมเคมี

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5570314421 : MAJOR CHEMICAL ENGINEERING

KEYWORDS: ALPHA / BETA-CYCLODEXTRIN / TERNARY COMPLEX / INCLUSION COMPLEX

PICHTHIDA JITTAMARO: EFFECT OF SOLVENT AND TEMPERATURE ON THE COMPLEXATION OF ALPHA-MANGOSTIN AND BETA-CYCLODEXTRIN. ADVISOR: ASST. PROF. APINAN SOOTTITANTAWAT, D.Eng., CO-ADVISOR: URACHA RUKTANONCHAI, Ph.D., 125 pp.

Alpha-mangostin is a substance with many beneficial aspects such as antioxidant, antitumoral, and antibacterial. The forming into complex with Beta-cyclodextrin is a good method to develop into pharmaceutical industry. However, they are hard to make complexation because Alpha-mangostin is solid at room temperature and also has a low solubility in water. The molecular dynamics simulation (MD) was employed to check the complex between Beta-cyclodextrin and Alpha-mangostin. The program demonstrates only binary complex between Alpha-mangostin and Beta-cyclodextrin. This research aims to study the effect of the reaction time, solvent and temperature on the complexation. The results showed that a ratio of Beta-cyclodextrin to Alpha-mangostin was 1:1 for binary complex. Binary complex was found in water whereas the complexation in alcohol was binary and ternary. Mathematical analysis was employed to determine both complexes. The result shows 48 hours is the equilibrium of complexation and the temperature at 45 degree celcius is the most suitable for complexation in ethanol solution. Moreover, an addition of alcohol can decrease the binary complexes while the ternary complex was found at high alcohol concentration. At high alcohol concentration (>10%), More ternary complex has found in propanol and isopropanol while binary complex was found in methanol and ethanol.

Department: Chemical Engineering Student's Signature

Field of Study: Chemical Engineering Advisor's Signature

Academic Year: 2015 Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้เป็นอย่างดีจากความช่วยเหลือของ ผศ.ดร.อภิรักษ์ สุธธิธรรวัช อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และ ดร.อุรสา รักตานนท์ชัย ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาให้คำแนะนำและชี้แนะขั้นตอนการแก้ไขปัญหาต่างๆจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดี ขอขอบคุณ ผศ.ดร.ณัฐพร โทณานนท์ ประธานกรรมการ ผศ.ดร.ไตรดา กนกพานนท์ และ ดร.สุวิมล สุรัสโม กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ สำหรับความช่วยเหลือตั้งแต่การตรวจสอบโครงร่างวิทยานิพนธ์ ตลอดจนแนะนำส่วนสำคัญให้กับงานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ ดร.ชมพูนุช รุ่งนิ่ม และคุณศรัญญา พันปี รวมทั้งพี่ๆที่ศูนย์นาโนเทคแห่งชาติช่วยสอนการใช้เครื่องมือและคอยตอบข้อซักถามในงานวิจัย

ขอขอบคุณ ดร.ธัญญา รุ่งโรจน์มงคล และคุณวรรษดา สังเือก รวมทั้งเพื่อนๆที่คณะวิทยาศาสตร์สำหรับการดูแลและตอบข้อสงสัยในแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต

ขอขอบคุณ ชวฤทธิ์ พุทธศรีจารุ สำหรับการตรวจทานข้อบกพร่องในโปรแกรมคำนวณและรายละเอียดอื่นๆ

ขอขอบคุณครอบครัวที่คอยให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้ รวมทั้งขอขอบคุณเพื่อนๆพี่ๆที่คณะวิศวกรรมศาสตร์ และวิทยาศาสตร์ที่มีส่วนช่วยเหลือในด้านข้อมูลในการทำวิจัย

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณศูนย์นาโนเทคแห่งชาติ (NANOTEC) และศูนย์เชี่ยวชาญเทคโนโลยีอนาคต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ดูแลเรื่องค่าใช้จ่าย อุปกรณ์ในการทำแลป รวมทั้งบุคลากรสำหรับการอำนวยความสะดวกในด้านสถานที่ จึงขอกล่าวนามและแสดงความขอบคุณไว้ ณ ที่นี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	1
สารบัญรูปภาพ.....	1
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	1
1.3 ขอบเขตการวิจัย	2
1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ	2
บทที่ 2 ทฤษฎีและหลักการที่เกี่ยวข้อง.....	3
2.1 แอลฟาแมงโกสติน (Alpha-Mangostin).....	3
2.2 เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (β -cyclodextrin)	6
2.3 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน.....	8
2.3.1 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี.....	9
2.3.2 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี.....	11
2.4 วิธีการทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน.....	12
2.4.1 Spray dried.....	12
2.4.2 Kneading.....	12
2.4.3 Cosolvent.....	12
2.4.4 Temperature variation.....	12

2.4.5 Polymer	12
2.4.6 Co-precipitation	13
2.4.7 Slurry complexation.....	13
2.4.8 Paste complexation	13
2.4.9 Damp mixing.....	14
2.4.10 Extrusion	14
2.4.11 Dry mixing	14
2.5 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน	15
2.5.2 ปฏิริยาอุณหพลศาสตร์ระหว่างส่วนประกอบต่างๆ ของระบบ (โมเลกุลของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน แอลฟาแมงโกสทิน และตัวทำละลาย)	16
2.5.2.1 จลนศาสตร์ของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี	16
2.5.2.2 จลนศาสตร์ของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีแบบเทอร์นารี.....	19
2.5.3 ผลของตัวทำละลายร่วม (Cosolvent).....	21
2.5.3.1 โครงสร้างของตัวทำละลายร่วม	22
2.5.3.1.1 เมทานอล.....	23
2.5.3.1.2 เอทานอล.....	23
2.5.3.1.3 โพรพานอล	24
2.5.3.1.4 ไอโซโพรพานอล.....	24
2.5.3.2 ค่าความเป็นขั้ว	25
2.6 แบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต (Molecular Dynamic simulation)	26
2.7 พลังงานอิสระกิบส์ของการ binding.....	29
2.8 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	30
บทที่ 3 ขั้นตอนและวิธีดำเนินงานวิจัย.....	41

3.1 อุปกรณ์.....	41
3.2 สารเคมี.....	41
3.3 วิธีการทดลอง.....	42
3.3.1 การทำแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต (Molecular Dynamics Simulation)	42
3.3.1.1 การเตรียมโครงสร้างโมเลกุลแอลกอฮอล์โดยโปรแกรม Gauss View	43
3.3.1.2 การสร้างค่าประจุของแอลกอฮอล์โดย RESP.....	44
3.3.1.3 การประมวลผลสารประกอบเชิงซ้อนในน้ำโดยโปรแกรม MD	45
3.3.1.4 การคำนวณโมเลกุลน้ำและแอลกอฮอล์	45
3.3.1.5 การประมวลผลสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายแอลกอฮอล์ใน โปรแกรม Packmol.....	46
3.3.1.6 การประมวลผลของสารประกอบเชิงซ้อนโดยใช้ RMSD DISTANCE MM- PBSA.....	46
3.3.2 การทำเฟสการละลาย (Phase solubility)	47
บทที่ 4 ผลการศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูล.....	50
4.1 ผลการทดลองโดยใช้แบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต	50
4.1.1 การประมวลผลของสารประกอบเชิงซ้อนโดยใช้ RMSD (Root Mean Square Deviation).....	52
4.1.2 การประมวลผลของสารประกอบเชิงซ้อนโดยใช้โปรแกรม Distance	53
4.1.3 การหาพลังงานของสารประกอบเชิงซ้อนโดยโปรแกรม MM-PBSA.....	55
4.2 ผลการทดลองโดยใช้เฟสการละลาย (Phase solubility)	56
4.2.1 การศึกษาผลของเวลาในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน.....	56
4.2.2 การศึกษาผลของชนิดตัวทำละลายที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน.....	58
4.2.2.1 น้ำ.....	59
4.2.2.2 เมทานอล.....	61

4.2.2.3 เอทานอล.....	65
4.2.2.4 นอร์มอลโพรพานอล.....	68
4.2.2.5 ไอโซโพรพานอล	71
4.2.2.6 การเปรียบเทียบผลของชนิดสารละลายต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน	75
4.2.3 ผลของอุณหภูมิที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน	78
4.2.3.1 การศึกษาผลของเวลาที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน	78
4.2.3.2 การเปรียบเทียบผลของอุณหภูมิต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน	81
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง.....	83
5.1 สรุปผลการทดลอง.....	83
5.2 ข้อเสนอแนะ	84
รายการอ้างอิง	86
ภาคผนวก ก. การคำนวณสำหรับการทำเฟสการละลาย	93
ภาคผนวก ข. การคำนวณสำหรับแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต	101
ภาคผนวก ค. ผลการทดลองของการทำเฟสการละลาย	104
ภาคผนวก ง. ผลการคำนวณสารประกอบเชิงซ้อน	113
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	125

สารบัญตาราง

ตาราง 1 คุณสมบัติและรายละเอียดของสารแอลฟาแมงโกสติน	4
ตาราง 2 คุณสมบัติและรายละเอียดของไซโคลเด็กซ์ทรินแต่ละชนิด.....	7
ตาราง 3 แสดงการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีแบบต่างๆ	11
ตาราง 4 การจำแนกความเป็นขั้วและค่าคงที่ไดอิเล็กทริก	25
ตาราง 5 รัศมี ค่าคงที่ไดอิเล็กทริกและค่าไดโพลโมเมนต์ของตัวทำละลายรวม	25
ตาราง 6 ค่าการละลายของ Carvedilol ในสภาวะต่างๆ.....	30
ตาราง 7 ส่วนประกอบของสารประกอบเชิงซ้อนในความเข้มข้นแอมโมเนียต่างๆ	31
ตาราง 8 ค่าพลังงานกิ๊บส์อิสระและพลังงานต่างๆ ของสารประกอบเชิงซ้อน	40
ตาราง 9 ค่าประจุของแต่ละอะตอมของแอลกอฮอล์	44
ตาราง 10 ค่าพารามิเตอร์ในการประมวลผลแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต	45
ตาราง 11 ค่าพารามิเตอร์ในการประมวลผลขั้นตอน Minimized	45
ตาราง 12 จำนวนโมเลกุลของสารละลายในแต่ละระบบ	45
ตาราง 13 ค่าพารามิเตอร์ของแต่ละระบบในโปรแกรม MM-PBSA	46
ตาราง 14 สภาวะการทำงานของเครื่อง High Performance Liquid Chromatography	48
ตาราง 15 ภาพจำลองของสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายแอลกอฮอล์ในเวลาที่แตกต่างกัน	51
ตาราง 16 ค่าพลังงานของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน	55
ตาราง 17 ผลต่างของค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสตินในสารละลายเมทานอลที่ความเข้มข้น ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ต่างกัน.....	61
ตาราง 18 ค่าตัวแปรของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเมทานอลที่เวลา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส.....	64
ตาราง 19 ผลต่างของค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสตินในสารละลายเอทานอลที่ความเข้มข้น ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ต่างกัน.....	65
ตาราง 20 ตัวแปรของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเอทานอล	67

ตาราง 21 ผลต่างของค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินในสารละลายโพรพานอลที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่แตกต่างกัน.....	68
ตาราง 22 ตัวแปรของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายนอร์มอลโพรพานอล.....	70
ตาราง 23 ผลต่างของค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินในสารละลายโพรพานอลที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่แตกต่างกัน.....	72
ตาราง 24 ตัวแปรของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายไอโซโพรพานอล.....	73
ตาราง 25 ค่าของตัวแปรในสารละลายแอลกอฮอล์ชนิดต่างๆ.....	75
ตาราง 26 ค่าตัวแปรของสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเอทานอลที่อุณหภูมิต่างๆ.....	81
ซึ่งจากการคำนวณดังกล่าว สามารถนำมาใช้ในระบบ 10% 20% 40% แอลกอฮอล์ได้ดังนี้ตาราง	
27 ตัวแปรสำหรับการคำนวณค่าในทุกระบบ.....	95
ตาราง 28 ปริมาตรของสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและน้ำสำหรับสารละลาย 0% แอลกอฮอล์.....	97
ตาราง 29 ปริมาตรของสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและน้ำสำหรับสารละลาย 10% แอลกอฮอล์.....	98
ตาราง 30 ปริมาตรของสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและน้ำสำหรับสารละลาย 20% แอลกอฮอล์.....	99
ตาราง 31 ปริมาตรของสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและน้ำสำหรับสารละลาย 40% แอลกอฮอล์.....	100
ตาราง 32 แสดงการหาโมเลกุลของน้ำและแอลกอฮอล์ของแต่ละระบบ.....	103
ตาราง 33 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส.....	105
ตาราง 34 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส.....	106

ตาราง 35 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินใน สารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 72 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศา เซลเซียส.....	107
ตาราง 36 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินใน สารละลายเมทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศา เซลเซียส.....	108
ตาราง 37 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินใน สารละลาย โพรพานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศา เซลเซียส.....	109
ตาราง 38 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน ในสารละลายไอโซโพรพานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส	110
ตาราง 39 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินใน สารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 35 องศา เซลเซียส.....	111
ตาราง 40 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินใน สารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 45 องศา เซลเซียส.....	112
ตาราง 41 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสทินทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ.....	114
ตาราง 42 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสทินทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ.....	115
ตาราง 43 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสทินทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ.....	116
ตาราง 44 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์ นารี และแอลฟาโกสทินทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ.....	117
ตาราง 45 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์ นารี และแอลฟาโกสทินทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ.....	118

ตาราง 46 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์ นารี และแอลฟาโกสทินทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ.....	119
ตาราง 47 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสทินทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ.....	120
ตาราง 48 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์ นารี และแอลฟาโกสทินทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ.....	121



สารบัญรูปภาพ

รูป 1 โครงสร้างของแอลฟาแมงโกสติน.....	3
รูป 2 โครงสร้างของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน	6
รูป 3 แผนภาพแสดงการใช้งานของไซโคลเด็กซ์ทรินแต่ละชนิดในตลาดยา	7
รูป 4 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างไซโคลเด็กซ์ทรินและยา.....	8
รูป 5 แผนภาพเฟสการละลายชนิด A และ B	9
รูป 6 โครงสร้างของไซโคลเด็กซ์ทรินแบบแอลฟา เบต้า และแกมมา	15
รูป 7 โครงสร้างของเมทานอล.....	23
รูป 8 โครงสร้างของเอทานอล.....	23
รูป 9 โครงสร้างของโพรพานอล	24
รูป 10 โครงสร้างของไอโซโพรพานอล	24
รูป 11 โครงสร้างทางเคมีของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินจากโปรแกรม Gauss View.....	28
รูป 12 โครงสร้างทางเคมีของแอลฟาแมงโกสตินจากโปรแกรม Gauss View	28
รูป 13 แผนภาพของพลังงานกิบบส์อิสระในการ binding ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน.....	29
รูป 14 แผนภาพการคำนวณพลังงานกิบบส์อิสระของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน	29
รูป 15 การละลายของ Fluasterone ที่ความเข้มข้นของสารละลายเอทานอลแตกต่างกัน.....	31
รูป 16 แผนภาพเฟสการละลายของ Benznidazole	32
รูป 17 เฟสการละลายของ Benznidazole ที่เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินความเข้มข้น 0.015 โมลาร์	32
รูป 18 การละลายของ TF ในสารละลายต่างๆ	33
รูป 19 ลอการิทึมของ TF อิมิตัว และส่วนกลับของอุณหภูมิ.....	34
รูป 20 ลอการิทึมของ TF อิมิตัว ส่วนกลับของอุณหภูมิ และความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วม	34
รูป 21 ค่าการละลายของ Fluasterone กับความเข้มข้นของตัวละลาย	35
รูป 22 สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Aziadamantaneและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในน้ำ	38

รูป 23	ทิศทางการวางโครงสร้างของไซโคลเด็กซ์ทริน.....	38
รูป 24	โครงสร้างของ Polyrotaxane ที่มี oxyethylene 10 โมเลกุล (PEG10).....	39
รูป 25	MD และ RMSD ของสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเอทานอลที่ความเข้มข้นต่างๆ	40
รูป 26	แผนผังสำหรับการทำแบบจำลองเชิงโมเลกุล.....	42
รูป 27	โครงสร้างของโมเลกุลต่างๆ จากโปรแกรม Gauss View	43
รูป 28	ระยะที่เปลี่ยนแปลงไปของสารต่างๆ ใน	53
รูป 29	ระยะห่างระหว่างวงของแอลฟาแมงโกสทินและกึ่งกลางโพรงของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน	55
รูป 30	ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินที่เอทานอลความเข้มข้นต่างๆ	58
รูป 31	ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทินกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในน้ำ	59
รูป 32	กลไกการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบโบนารีในน้ำ	60
รูป 33	ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินในเมทานอล	62
รูป 34	ค่าลอการิทึมของค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเมทานอล	63
รูป 35	ผลต่างของค่าการละลายและค่าแมงโกสทินอิสระในน้ำเทียบกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน	63
รูป 36	ปริมาณแอลฟาแมงโกสทินที่ได้จากการคำนวณในเมทานอล	64
รูป 37	ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินในเอทานอล	66
รูป 38	ค่าลอการิทึมของค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเอทานอล	66
รูป 39	ปริมาณแอลฟาแมงโกสทินที่ได้จากการคำนวณในเอทานอล	67
รูป 40	ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินในโพรพานอล.....	69
รูป 41	ค่าลอการิทึมของการละลายแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของโพรพานอล.....	70
รูป 42	ปริมาณแอลฟาแมงโกสทินที่ได้จากการคำนวณในโพรพานอล	71
รูป 43	ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินในไอโซโพรพานอล.....	72
รูป 44	ค่าลอการิทึมของการละลายแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของไอโซโพรพานอล..	73
รูป 45	ปริมาณแอลฟาแมงโกสทินที่ได้จากการคำนวณในไอโซโพรพานอล.....	74
รูป 46	MD และ RMSD ของสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเอทานอลที่ความเข้มข้นต่างๆ	76

รูป 47 สารประกอบเชิงซ้อนที่เบต้าไฮโคเลเด็กซ์ทริน 10 มิลลิโมลาร์.....	77
รูป 48 ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสตินที่เอทานอล.....	80
รูป 49 สารประกอบเชิงซ้อนที่เบต้าไฮโคเลเด็กซ์ทริน 10 มิลลิโมลาร์.....	82



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบันมีการพัฒนาที่ทำมาจากสารสกัดสมุนไพรให้เห็นอย่างกว้างขวาง เนื่องจากสรรพคุณหลายอย่างของสมุนไพร อีกทั้งผลกระทบและการตกค้างในร่างกายส่งผลอันตรายน้อยกว่าการใช้ยาจากสารเคมี แต่ทั้งนี้สารสกัดที่ได้มาจากสมุนไพรมีข้อเสียที่หลีกเลี่ยงไม่ได้หลายอย่าง เช่น ง่ายต่อการเสื่อมประสิทธิภาพจากปัจจัยต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน แสง ความชื้น และความร้อน รวมถึงประสิทธิภาพของยาเมื่อรับประทานเข้าไปในร่างกาย ซึ่งยาที่ได้จากธรรมชาติ จะออกฤทธิ์เป็นเวลาที่สั้นกว่า จึงทำให้ต้องรับประทานในปริมาณที่มากและบ่อยครั้ง อาจส่งผลกระทบต่ออวัยวะอื่นๆ ภายในร่างกาย

สารแอลฟาแมงโกสตินเป็นสารสกัดที่ได้จากแซนโทน (Xanthone) ซึ่งสามารถพบในราก ใบ และเปลือกผลของต้นมังคุด (*Garciniamangostana* Linn.) โดยสารนี้มีคุณสมบัติที่โดดเด่นหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นการต้านอนุมูลอิสระ การลดการอักเสบ การลดอาการแพ้ การต้านเชื้อแบคทีเรีย การต้านเชื้อไวรัส [1] หรือแม้แต่การรักษาโรคมะเร็ง [2] ด้วยเหตุข้างต้นจึงมีความสนใจมาพัฒนาต่อเพื่อใช้ในอุตสาหกรรมยา และเพื่อความสะดวกในการนำมาใช้งานจึงเลือกวิธีการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนร่วมกับเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินเพื่อป้องกันการเสื่อมสภาพของสารดังกล่าว

ทั้งนี้การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินเกิดขึ้นได้น้อย เนื่องจากเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินอยู่ในเฟสของน้ำ แต่แอลฟาแมงโกสตินนั้นละลายน้ำได้น้อย จึงต้องมีการใช้ตัวทำละลายอื่นเข้ามาช่วย เพื่อนำแอลฟาแมงโกสตินเข้าไปกักเก็บในโพรงของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินได้มากขึ้นในรูปของสารประกอบเชิงซ้อน งานวิจัยนี้มีการทำแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต (Molecular dynamic simulation) เพื่อตรวจสอบการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในรูปของการคำนวณพลังงานอิสระกิบส์ และมีการทดลองเพื่อหาผลของตัวทำละลายและอุณหภูมิที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน รวมถึงคำนวณปริมาณการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเบนารีและแบบเทอร์นารีผ่านแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาผลของชนิดตัวทำละลายที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน

1.2.2 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้าง ค่าความเป็นขั้วของตัวทำละลายต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสทินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในตัวทำละลาย

1.2.3 เพื่อศึกษาผลของอุณหภูมิต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสทิน เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในตัวทำละลาย

1.3 ขอบเขตการวิจัย

ในงานวิจัยนี้มุ่งศึกษาปัจจัยที่มีผลการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารแอลฟาแมงโกสทินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน โดยมีการใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์และแบบจำลองเชิงโมเลกุลมาอธิบายโดยสามารถสรุปเป็นขอบเขตงานวิจัยดังนี้

1.3.1 หาความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสทินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินด้วยแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต (Molecular dynamic simulation)

1.3.2 หาปริมาณแอลฟาแมงโกสทิน และสารประกอบเชิงซ้อนในตัวทำละลายโดยเครื่องไฮเพอร์ฟอแมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี (High Performance Liquid Chromatography; HPLC)

1.3.3 ศึกษาเวลาที่เกิดสภาวะสมดุลของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยศึกษาเวลาในช่วงที่ 24, 48 และ 72 ชั่วโมง

1.3.4 ศึกษาผลของตัวทำละลายในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยใช้ตัวทำละลาย 5 ชนิดคือ น้ำ, เมทานอล, เอทานอล, โพรพานอล และไอโซโพรพานอล

1.3.3 ศึกษาผลของความเข้มข้นของตัวทำละลายต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยศึกษาอัตราส่วนแอลกอฮอล์ต่อน้ำเป็น 0:100, 10:90, 20:80 และ 40:60

1.3.4 ศึกษาผลของอุณหภูมิต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยศึกษาในช่วงอุณหภูมิที่ 25, 35 และ 45 องศาเซลเซียส

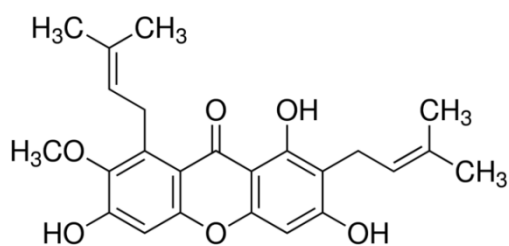
1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถใช้แบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัตเพื่อออกแบบการทดลองของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสทินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน และสามารถอธิบายหลักในการเลือกใช้ตัวทำละลาย อุณหภูมิ และเวลาที่เหมาะสมต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน และสามารถหาปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีและแบบเทอร์นารีได้จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

บทที่ 2

ทฤษฎีและหลักการที่เกี่ยวข้อง

2.1 แอลฟาแมงโกสติน (Alpha-Mangostin)



รูป 1 โครงสร้างของแอลฟาแมงโกสติน

ที่มา: (Jose, 2008)

มังคุด (*Garcinia mangostana* Linn.) เป็นไม้ผลซึ่งสูงประมาณ 6-25 เมตร พบในแถบเขตร้อนอย่างประเทศไทย พม่า อินเดีย มาเลเซีย ศรีลังกาและฟิลิปปินส์ ลักษณะของผลมีเปลือกหนาสีม่วงดำ และภายในมีเนื้อสีขาวรสชาติหวานปนเปรี้ยว โดยส่วนต่างๆของต้นมังคุดได้แก่ ผล เปลือกของผล รากและใบพบสารที่ชื่อแซนโทน (Xanthone) ซึ่งแซนโทนประกอบด้วยสารอีกหลายตัวซึ่งมีสรรพคุณทางยา เช่น แอลฟาแมงโกสติน (α -Mangostin) เบต้าแมงโกสติน (β -Mangostin) แกมมาแมงโกสติน (γ -Mangostin) การ์ทานิน (Gartanin) เป็นต้น [3]

สารแซนโทนจากเปลือกของมังคุดสามารถสกัดสารต่างๆ ออกมาอีก 50 ชนิด ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1855 มีการค้นพบสารแมงโกสติน (mangostin) ลักษณะเป็นสารสีเหลืองได้จากเปลือกและยางแห้งของมังคุด โดยภายหลังเปลี่ยนชื่อเป็นแอลฟาแมงโกสติน (α -Mangostin) [4] ในเวลาต่อมาได้มีงานวิจัยอธิบายโครงสร้างของแมงโกสติน [5, 6] และในปี ค.ศ. 1958 ได้มีการสร้างสูตรโครงสร้างชนิดและตำแหน่งการแทนที่ของแอลฟาแมงโกสติน [7] ส่วนในเวลาถัดมาได้มีการค้นพบบีต้าแมงโกสติน [5] จนกระทั่งปี ค.ศ. 1968 นักวิทยาศาสตร์สามารถทำการแยกระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและบีต้าแมงโกสตินได้สำเร็จ [8] และสามารถสกัดสารอื่นๆ เช่น แกมมาแมงโกสติน [8] และการ์ทานิน

นอกจากนั้นในงานวิจัยอื่นๆ แสดงให้เห็นว่าสามารถสกัดเอาสารแอลฟาแมงโกสตินและบีต้าแมงโกสตินจากรากของไม้พุ่มในตระกูล *Crataxylum cochinchinense* [9] ในภายหลังสามารถแยกระหว่างแอลฟาแมงโกสติน เบต้าแมงโกสตินการ์ทานิน 9-hydroxycalabaxanthone 3-isomangostin และ 8-desoxygartanin โดยสามารถหา มีการหาปริมาณโดยวิธีไฮเพอร์ฟอแมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี (High Performance Liquid Chromatography ; HPLC) [10]

แอลฟาแมงโกสตินมีชื่อตามระบบ IUPAC คือ 1,3,6-trihydroxy-7-methoxy-2,8-bis (3-methylbut-2-en-1-yl)-9H-xanthen-9-one [11] เป็นสารสกัดที่ได้จากสารแซนโทน โดยสารดังกล่าวได้จากเปลือกของผล มีลักษณะเป็นผงสีเหลืองอ่อนจนถึงเหลืองเข้ม สถานะของแข็งที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งมีคุณสมบัติตามตาราง 1

ตาราง 1 คุณสมบัติและรายละเอียดของสารแอลฟาแมงโกสติน

คุณสมบัติ	รายละเอียด	แหล่งข้อมูล
สูตรโมเลกุล	C ₂₄ H ₂₆ O ₆	Sigma-Aldrich
มวลโมเลกุล	410.46 กรัมต่อโมล	Sigma-Aldrich
การละลายน้ำ	0.0094 กรัมต่อลิตร	ALOGPS
จุดหลอมเหลว	180-181 องศาเซลเซียส	HMDB
Polar Surface Area	96.22 Å ²	ChemAxon
Polarizability	45.2	ChemAxon
Log P	4.41	ALOGPS
	5.983	ChEMBL
	6	ChemAxon

แอลฟาแมงโกสตินเป็นสารที่น่าสนใจเนื่องจากมีคุณสมบัติทางยาที่หลากหลายทั้งในด้านการต่อต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ลดอาการบวม (antitumoral) ลดอาการอักเสบ (anti-inflammatory) ลดอาการแพ้ (antiallergy) การต้านแบคทีเรีย (antibacterial) และไวรัส (antiviral) [1] จึงมีงานวิจัยที่กล่าวถึงประโยชน์ของสารนี้

กนิษฐา และรติยา (2013) รายงานว่าสารแอลฟาแมงโกสตินที่สกัดด้วยเอทิลอะซิเตท สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Propionibacterium acnes* ได้ดี ซึ่งเชื้อแบคทีเรียดังกล่าวเป็นแบคทีเรียที่ไม่ชอบออกซิเจน และสามารถเจริญเติบโตบริเวณเซลล์รากผม รวมทั้งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดสิว ผลการศึกษาพบว่าสารแอลฟาแมงโกสตินมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียดังกล่าว ทั้งนี้ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ใช้ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (MIC) เท่ากับ 0.63 มก./มล. และค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ใช้ในการฆ่าเชื้อ (MBC) เท่ากับ 19.06 มก./มล. [12]

Matsumoto และคณะ (2005) ได้ทำการศึกษาสารสกัดที่ได้จากสารแซนโทนบริเวณเปลือกของมังคุด *G.mangostana* ด้วยการสกัดจากเฮกเซน เบนซีนและเมทานอล โดยสารสกัดที่ได้มี 4 ตัว คือ แอลฟาแมงโกสติน เบต้าแมงโกสติน แกมมาแมงโกสติน และเมททอกซีเบต้าแมงโกสติน มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาสารสกัดสมบัติในการต้านมะเร็ง และทำการทดลองกับมะเร็งลำไส้ของมนุษย์

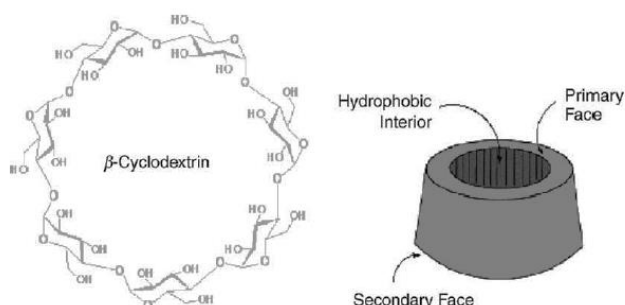
(human colon cancer DLD-1cells) โดยนำสารสกัดที่ได้มาทำละลายกับ DMSO แล้วมาใส่ในเซลล์มะเร็ง จากนั้นดูจำนวนเซลล์ที่รอดชีวิต พบว่าแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าแมงโกสตินสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ในความเข้มข้น 20 μmol และแกมมาแมงโกสตินสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ในความเข้มข้น 10 μmol ส่วนเมททอกซีเบต้าไซโคเดคซ์ทรินไม่สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ และในงานวิจัยก่อนหน้านี้ของ Matsumoto และคณะ (2003) พบว่าแอลฟาแมงโกสตินและสารแซนโทน 5 ตัวมีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ผู้ป่วยลูคีเมียเช่นกัน [13]

Deschamps และคณะ (2007) แสดงให้เห็นถึงความสามารถของแอลฟาแมงโกสตินในการยับยั้ง 12-human lipoxygenase มีค่า IC50 เท่ากับ 0.58 [2]

Sakagomi และคณะ (2005) ได้ทำการศึกษารักษาแอลฟาแมงโกสตินและบีต้าแมงโกสตินโดยนำเปลือกมังคุดมาบดและสกัดด้วยเฮกเซน เมททิลลีนคลอไรด์ เมทานอล เพื่อทำการศึกษาศักยภาพในการต้านแบคทีเรีย การทดลองนี้ทดสอบกับเชื้อจุลินทรีย์ได้แก่ *Vancomycin Resistant Enterococci* (VRE) 5 สายพันธุ์ *Vancomycin Sensitive Enterococci* (VSE) 3 สายพันธุ์ *Methicillin Resistant Staphylococci aureus* (MRSA) 9 สายพันธุ์ *Methicillin sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) 3 สายพันธุ์ จากผลการศึกษาพบว่าสารแอลฟาแมงโกสตินมีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียได้ โดยมีความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ VRE 6.26 $\mu\text{g/ml}$ และมีความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ MRSA 6.25-12.5 $\mu\text{g/ml}$ [14]

Sundaram และคณะ (1983) รายงานว่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาปฏิชีวนะที่จำเป็นในการยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์เป็นการทิ้งไว้ข้ามคืนของแอลฟาแมงโกสตินระหว่าง 12.5 และ 50 $\mu\text{g/ml}$ สำหรับแบคทีเรียและระหว่าง 1 และ 5 $\mu\text{g/ml}$ สำหรับฟังไจ

2.2 เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (β -cyclodextrin)



รูป 2 โครงสร้างของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน

ที่มา : (Valle, 2004)

ไซโคลเด็กซ์ทรินเป็นไซคลิกโพลิกลีโคไซด์ของ α -D-Glucose โดยแบ่งจะผ่านกระบวนการย่อยด้วยเอนไซม์มอลโทเดกซ์ทรินกลูคาโนทรานส์เฟอเรส (maltodextrin glucanotransferase) ทั้งนี้เอนไซม์ดังกล่าวมาจากแบคทีเรียชื่อ บาซิลลัส มาซีแรนส์ (*Bacillus macerans*) ใช้สำหรับตัดโมเลกุลและเชื่อมต่อการ์โบไฮเดรตให้เป็นวง [15] ซึ่งไซโคลเด็กซ์ทรินประกอบด้วยโมเลกุลของกลูโคไพราโนสที่มีพันธะ α -(1,4) และสามารถแบ่งเป็น 3 ชนิดตามจำนวนของโมเลกุลของกลูโคสคือ แอลฟาไซโคลเด็กซ์ทริน (α -cyclodextrin) ประกอบด้วยโมเลกุลกลูโคส 6 หน่วย และมีชื่อเรียกอื่นๆ ว่าไซโคลเฮกซะอไมเลส (cyclohexaamylose) หรือไซโคลมอลโทเฮกโซส (cyclomaltohexaose) เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (β -cyclodextrin) ประกอบด้วยโมเลกุลกลูโคส 7 หน่วย และมีชื่อเรียกอื่นๆ ว่าไซโคลเฮปตะอไมเลส (cycloheptaamylose) หรือไซโคลมอลโตเฮกโทส (cyclomaltoheptaose) แกมมาไซโคลเด็กซ์ทริน (γ -cyclodextrin) ประกอบด้วยโมเลกุลกลูโคส 8 หน่วย และมีชื่อเรียกอื่นๆ ว่าไซโคลออกตะอไมเลส (cyclooctaamylose) ไซโคลมอลโตเฮปโทส (heptamoltoheptaose) [16]

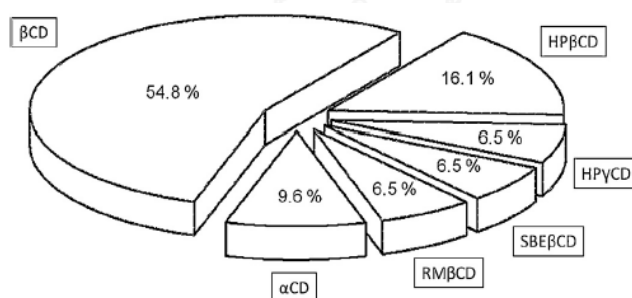
ไซโคลเด็กซ์ทรินมีลักษณะคล้ายโดนัท โครงของไซโคลเด็กซ์ทรินมีลักษณะไม่ชอบน้ำ ในขณะที่ผิวภายนอกมีความชอบน้ำส่งผลให้ไซโคลเด็กซ์ทรินมีความสามารถในการละลายน้ำได้ดี เนื่องจากหมู่ไฮดรอกซิลที่อยู่บริเวณผิวนอกทำหน้าที่เป็นอเล็กโทรฟิลิกจึงสามารถละลายในน้ำได้ และภายในโพรงมีพันธะระหว่าง C-OH ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอฟิลิกจึงดึงดูดสารที่ไม่ชอบน้ำ [1] จากคุณสมบัติดังกล่าวจึงมีการนำไปใช้ในการกักเก็บสารที่ละลายน้ำได้น้อยเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำ รวมถึงการควบคุมการปลดปล่อยของสาร ซึ่งไซโคลเด็กซ์ทรินแต่ละชนิดมีคุณสมบัติตามตาราง 2

ตาราง 2 คุณสมบัติและรายละเอียดของไซโคลเด็กซ์ทรินแต่ละชนิด

ที่มา : (Valle, 2004)

คุณสมบัติ	α -cyclodextrin	β -cyclodextrin	γ -cyclodextrin
จำนวนของกลูโคไพราโนส	6	7	8
มวลโมเลกุล (กรัมต่อโมล)	972	1135	1297
การละลายในน้ำที่ 25°C (%w/v)	14.5	1.85	23.2
รัศมีภายนอก (Å)	14.6	15.4	17.5
รัศมีของโพรง (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
ปริมาตรของโพรง (Å)	174	262	427

การใช้ไซโคลเด็กซ์ทรินมีการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบในสูตรทางเภสัชกรรมมากกว่า 30 สูตรที่มีการใช้ไซโคลเด็กซ์ทริน จากรูป 3 แสดงให้เห็นว่าเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเป็นชนิดที่มีการใช้มากที่สุด เพราะกระบวนการผลิตง่ายและราคาถูก แต่เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินมีค่าการละลายสัมพัทธ์ต่ำ เนื่องจากโครงสร้างของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินทำให้การค่าการละลายต่ำลง อย่างไรก็ตามเพื่อทำให้มีค่าการละลายดีขึ้นจึงมีการพัฒนาต่อมาซึ่งอยู่ในรูปของ 2-hydroxypropyl (HP β CD และ HP γ CD) และ sulfobutylether (SBE β CD) [17]



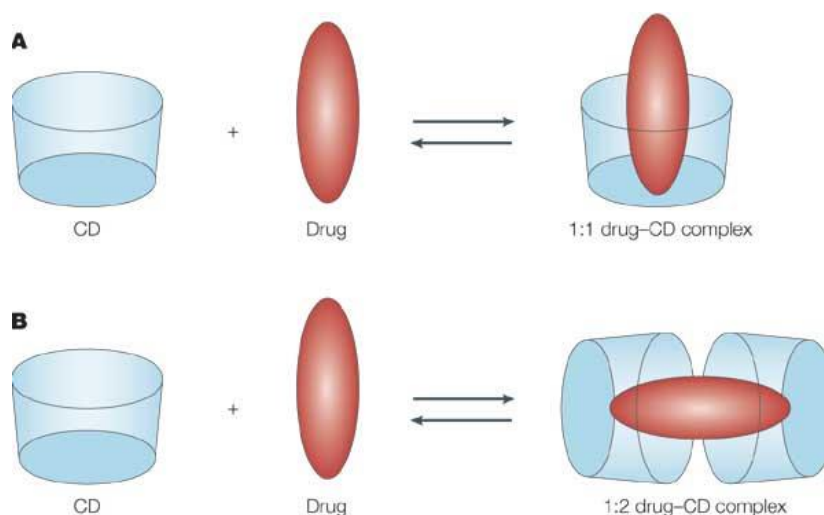
รูป 3 แผนภาพแสดงการใช้งานของไซโคลเด็กซ์ทรินแต่ละชนิดในตลาดยา

ที่มา : (Kurkov, 2013)

การที่สารประกอบเชิงซ้อนฟอร์มตัวและถูกทำให้แห้ง จะมีความเสถียรสูงมากที่อุณหภูมิห้อง ในสภาวะความชื้นต่ำ ทั้งนี้การนำโมเลกุลเกสต์ออกจากสารประกอบต้องใช้ความร้อนมาช่วย แต่โดยทั่วไปโมเลกุลน้ำสามารถมาแทนที่โมเลกุลเกสต์ได้ ดังนั้นในการใช้งานเมื่อนำสารประกอบเชิงซ้อนมาไว้ในน้ำ ส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อนละลาย และมีการแทนที่โมเลกุลน้ำกับโมเลกุลของเกสต์ ซึ่งที่ภาวะสมดุลเป็นสมดุลระหว่างไซโคลเด็กซ์ทรินอิสระและสารประกอบเชิงซ้อนไซโคลเด็กซ์ทริน

นอกจากนี้งานวิจัยอื่นพบว่า สารประกอบเชิงซ้อนแต่ละตัวมีค่าการละลายและอัตราการปลดปล่อยที่แตกต่างกันออกไป [1] และสารละลายเจือจางเป็นแรงผลักดันให้เกิดการสลายตัวของสารประกอบเชิงซ้อน [18]

2.3 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน



รูป 4 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างไซโคลเด็กซ์ทรินและยา

ที่มา : (Takahashi, 1998)

สมบัติเด่นของไซโคลเด็กซ์ทริน คือความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างไซโคลเด็กซ์ทรินกับโมเลกุลเกสต์ โดยโมเลกุลเกสต์หรือโมเลกุลที่ถูกกักเก็บภายในโพรงของไซโคลเด็กซ์ทรินสามารถเป็นได้หลายอย่าง เช่น ยาที่ไม่ละลายน้ำ น้ำมันต่างๆ ซึ่งสถานะของเกสต์มีได้หลายรูปแบบไม่ว่าจะเป็นสถานะของแข็ง ของเหลวหรือก๊าซ ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนนี้โมเลกุลของเกสต์จะถูกยึดอยู่ในโพรงของไซโคลเด็กซ์ทริน ทั้งนี้คุณสมบัติดังกล่าวมีผลต่อสมบัติทางเคมีกายภาพ (physicochemical property) ของโมเลกุลเกสต์ โดยสามารถเพิ่มค่าการละลายน้ำสำหรับเกสต์ที่ละลายน้ำได้ไม่ดี และเพิ่มประสิทธิภาพของโมเลกุลเกสต์ที่ไวต่อการเสื่อมสภาพจากการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ความร้อนและแสง ควบคุมการระเหยและการระเหิดของเกสต์ที่สามารถระเหยง่าย ควบคุมการปลดปล่อยของยาและรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ ทั้งนี้ยังมีงานวิจัยระบุว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเพิ่มประสิทธิภาพทางเคมีอย่างมีนัยสำคัญ [19, 20]

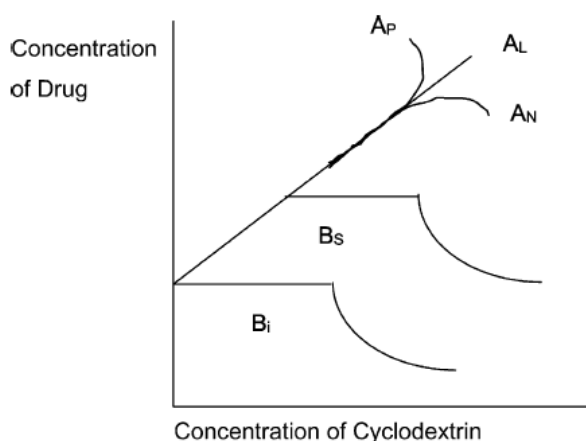
ภายในโพรงไซโคลเด็กซ์ทรินจะมีความไม่ชอบน้ำเนื่องจากพันธะ C-OH ซึ่งมีความเป็นนิวคลีโอฟิลิก ในขณะที่ผิวนอกโพรงมีความชอบน้ำ ดังนั้นสารประกอบเชิงซ้อนจึงมีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีขึ้น โมเลกุลเกสต์ที่ใช้ร่วมกับไซโคลเด็กซ์ทรินมีลักษณะไม่ชอบน้ำและถูกยึดภายในโพรงของไซโคล

เด็กซ์ทรินด้วยแรงไฮโดรโฟบิก ทั้งนี้ลักษณะการอยู่ของโมเลกุลเกสต์ภายในโพรงของไซโคลเด็กซ์ทริน จะอยู่ไม่ถาวรแต่อยู่สภาวะสมดุลไดนามิก ทั้งนี้ยังมีงานวิจัยระบุว่า การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของสารในโมเลกุลของเกสต์ได้อีกด้วย เช่น การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ระหว่างเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและ Mangiferin สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการต้านอนุมูลอิสระของ สารดังกล่าวมากขึ้น [21] นอกจากนี้การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นการควบคุมการปลดปล่อย ซึ่งมีการแพร่เป็นกลไกหลักในการควบคุมการปลดปล่อยสาร

2.3.1 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี

การที่ไซโคลเด็กซ์ทรินเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนร่วมกับเกสต์ 1 ชนิดทำให้เกิดเป็น สารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี (Binary complexation) และมีความเป็นไปได้ที่จะเกิด สารประกอบเชิงซ้อนในปริมาณสารสัมพันธ์ที่แตกต่างกัน โดยมีอัตราส่วนโดยโมลของไซโคลเด็กซ์ทริน กับโมเลกุลของเกสต์ 4 แบบ คือ 1:1 1:2 2:1 2:2 โดยขึ้นอยู่กับขนาดและโครงสร้างของโมเลกุลเกสต์ เทียบกับโพรงของไซโคลเด็กซ์ทริน [1]

ทั้งนี้มีการหาปริมาณสารสัมพันธ์และค่าคงที่ต่างๆ จากทฤษฎีเฟสการละลาย และแผนภาพ เฟสการละลายสามารถแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบคือ ชนิด A และ B [22]



รูป 5 แผนภาพเฟสการละลายชนิด A และ B

ที่มา : (Valle, 2004)

เฟสการละลายชนิด A ใช้สำหรับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ละลายได้ หมายถึง การเกิด สารประกอบเชิงซ้อนส่งผลให้การละลายของโมเลกุลเกสต์ในไซโคลเด็กซ์ทรินมีค่าเพิ่มขึ้น เมื่อความ เข้มข้นของไซโคลเด็กซ์ทรินมีค่ามากขึ้นซึ่งแบ่งได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่

A_L มีลักษณะการละลายของโมเลกุลเกสต์ที่มีค่าเพิ่มขึ้นเป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของไซโคลเด็กซ์ทริน สำหรับเฟสการละลายแบบ A_L จากความสัมพันธ์ในกราฟจะพบว่าเป็นการเกิดสารประกอบของโมเลกุลเกสต์ 1 โมเลกุลกับโมเลกุลไซโคลเด็กซ์ทริน 1 โมเลกุลเกิดสารประกอบเชิงซ้อน 1 โมเลกุล

A_p มีลักษณะการละลายของโมเลกุลเกสต์ที่มีค่าเพิ่มขึ้นเป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของไซโคลเด็กซ์ทริน จนถึงช่วงหนึ่งการละลายของโมเลกุลเกสต์จะเบี่ยงเบนมีค่าเพิ่มขึ้นจากแนวเส้นตรงเดิม สำหรับเฟสการละลายแบบ A_p จากความสัมพันธ์ในกราฟจะพบว่าเป็นการเกิดสารประกอบของโมเลกุลเกสต์ 1 โมเลกุลกับโมเลกุลไซโคลเด็กซ์ทริน 2 โมเลกุลเกิดสารประกอบเชิงซ้อน 1 โมเลกุล

A_N มีลักษณะการละลายของโมเลกุลเกสต์ที่มีค่าเพิ่มขึ้นเป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของไซโคลเด็กซ์ทริน จนถึงช่วงหนึ่งการละลายของโมเลกุลเกสต์จะเบี่ยงเบนมีค่าลดลงจากแนวเส้นตรงเดิม สำหรับเฟสการละลายแบบ A_N จากความสัมพันธ์ในกราฟจะพบว่าเป็นการเกิดสารประกอบของโมเลกุลเกสต์ 2 โมเลกุลกับโมเลกุลไซโคลเด็กซ์ทริน 1 โมเลกุลเกิดสารประกอบเชิงซ้อน 1 โมเลกุล [1]

เฟสการละลาย B ใช้สำหรับสารประกอบเชิงซ้อนจำกัดการละลายของเกสต์ในไซโคลเด็กซ์ทริน แบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ B_1 มีลักษณะการละลายของโมเลกุลเกสต์ที่มีค่าเพิ่มขึ้นเป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของไซโคลเด็กซ์ทรินจนถึงช่วงหนึ่งการละลายของโมเลกุลเกสต์จะมีค่าคงที่ และ B_2 มีลักษณะการละลายของโมเลกุลเกสต์ที่ไม่สามารถละลายได้

ส่วนใหญ่เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินให้แผนภาพการละลายแบบ B เนื่องจากการละลายในน้ำได้ต่ำของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินจึงมีการปรับปรุงเป็น $HP\beta CD$ (Hydroxypropyl- β -cyclodextrin) และ $SBE\beta CD$ (Sulfobutyl ether β -cyclodextrin) เพื่อสร้างเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ละลายน้ำได้ดีเพื่อให้กลายเป็นเฟสการละลายแบบ A [18]

ทั้งนี้สารประกอบเชิงซ้อนสามารถแวนลอยในสารละลายของไซโคลเด็กซ์ทริน โดยใส่โมเลกุลเกสต์มากเกินไป และสามารถทำการตกผลึกของสารประกอบเชิงซ้อนสามารถทำได้ด้วยวิธีง่ายๆ โดยเติมสารตั้งต้นเข้าไปในสารละลายไซโคลเด็กซ์ทรินอิ่มตัว และกวนเป็นเวลา 2 ชั่วโมงถึง 7 วัน แล้วนำสารละลายที่ได้มากรองเพื่อหาปริมาณสารตั้งต้นที่อยู่ภายใน [17]

2.3.2 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี

สารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีเป็นระบบที่ประกอบด้วยโมเลกุลสามชนิดที่แตกต่างกัน เช่น การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างยาสองชนิดและไซโคลเดกซ์ทริน สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างยา ไซโคลเดกซ์ทริน และพอลิเมอร์ สำหรับการประยุกต์ทางการใช้งานในเภสัชกรรมสองในสามคือยาและไซโคลเดกซ์ทริน ส่วนองค์ประกอบที่สามมีที่มาและวัตถุประสงค์ที่หลากหลาย เช่น เพื่อการพัฒนาคุณสมบัติทางด้านเคมีกายภาพ เคมี และการลำเลียงของยา ในกรณีนี้ องค์ประกอบชนิดที่สามพัฒนาประสิทธิภาพของการขนส่งยา และลดปริมาณของไซโคลเดกซ์ทริน เพื่อคุ้มต้นทุนที่สุด และความเป็นพิษน้อยที่สุด [23]

ตาราง 3 แสดงการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีแบบต่างๆ

ที่มา : (Kurkov, 2013)

สารประกอบเชิงซ้อน แบบเทอร์นารี	ตัวอย่าง	อ้างอิง
Drug/CD/metal ion	Doxycycline/HP β CD/Mg ²⁺	He และคณะ (2011) [24]
Drug/CD/organic ion	acetazolamide/HP β CD/TEA	Granero และคณะ (2008) [25]
Drug/CD/polymer	Finasteride/HP β CD/Chitosan	Asbahr และคณะ (2009) [26]
Drug ₁ /CD/Drug ₂	amethasone/ γ CD or HP γ CD /hydrocortisone,indomethacin ,amphotericinB	Jansook และ Loftsson (2009) [27]
Drug/CD ₁ /CD ₂	dexamethasone/ γ CD/HP γ CD	Jansook และคณะ (2010) [28]
Drug/CD/liposome	ketapropfen/ β CD/phosphatidyl choline	Cirri และคณะ (2009) [29]

2.4 วิธีการทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน

วิธีการทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนมีด้วยกันหลายวิธี โดยแต่ละวิธีมีความเหมาะสมกับลักษณะของเกสต์แต่ละประเภท [18] ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

2.4.1 Spray dried

เทคนิคนี้เป็นเทคนิคสำหรับการสร้างผงสำหรับกักเก็บสาร (Encapsulation) โดยอากาศจะถูกดูดผ่านตัวกรอง (filter) แล้วผ่านตัวให้ความร้อนเพื่อเพิ่มอุณหภูมิ จากนั้นดูดผ่านห้องอบแห้ง (dry chamber) ส่วนผลิตภัณฑ์ที่ต้องการอยู่ในรูปของเหลวถูกป้อนผ่านหัวฉีด (nozzle) พ่นออกมาเป็นละอองอนุภาค เมื่อผ่านลมร้อนในห้องอบแห้ง ส่งผลให้น้ำหรือสารละลายระเหยออก เหลือแต่ผงของแข็ง ซึ่งถูกแยกออกจากก๊าซผ่านไซโคลอนในลำดับต่อไป

2.4.2 Kneading

เทคนิคนี้เป็นการนวดผสมระหว่างยากับตัวกลางให้เข้ากัน โดยมีการเติมน้ำหรือของเหลวลงไปเพื่อช่วยเพิ่มความสามารถในการผสมให้ดีขึ้น จากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องพบว่า การนวดผสมสามารถทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีได้

2.4.3 Cosolvent

เทคนิคนี้เป็นเทคนิคการเพิ่มความสามารถในการละลายของเกสต์ เนื่องจากน้ำสามารถละลายเกสต์ได้น้อย จึงใช้วิธีการเติมตัวทำละลายประเภทอื่นๆ เช่น แอลกอฮอล์ ไดออกเซน เป็นต้น เพื่อเพิ่มปริมาณของยาสำหรับการไหลเข้าไปในโพรงไซโคลเด็กซ์ทริน

2.4.4 Temperature variation

เทคนิคนี้เป็นเทคนิคการเพิ่มอุณหภูมิเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายของเกสต์ให้มากขึ้น เนื่องจากโมเลกุลเกสต์ในสารละลายมีปริมาณเพิ่มขึ้นจะเพิ่มโอกาสในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนสูงขึ้นเช่นเดียวกัน ทั้งนี้งานวิจัยที่เกี่ยวข้องพบว่า การเพิ่มอุณหภูมิทำให้ความสามารถในการละลายของเกสต์เพิ่มขึ้น แต่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีลดลง

2.4.5 Polymer

เทคนิคนี้เป็นเทคนิคการใส่พอลิเมอร์ เพื่อเพิ่มการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยพอลิเมอร์ดังกล่าวต้องไม่ทำปฏิกิริยากับเกสต์ และจะต้องไม่แย่งไซโคลเด็กซ์ทรินในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนร่วมกับเกสต์ ทั้งนี้พอลิเมอร์สามารถเพิ่มการเกิดปฏิกิริสัมพันธ์ระหว่างน้ำกับเกสต์ได้

2.4.6 Co-precipitation

เทคนิคนี้เป็นเทคนิคที่ใช้กันอย่างกว้างขวางในห้องปฏิบัติการ โดยนำไซโคลเด็คซ์ทรินมาละลายในน้ำให้ได้สารละลายไซโคลเด็คซ์ทริน พร้อมนำเกสท์ใส่ในขณะที่ปั่นกวนสารละลายดังกล่าว ความเข้มข้นของไซโคลเด็คซ์ทรินสามารถสูงถึงร้อยละ 20 ถ้าโมเลกุลของเกสท์สามารถทนต่ออุณหภูมิสูงๆ ได้ ถ้าเลือกใช้ความเข้มข้นสูงเพียงพอ ความสามารถในการละลายของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างไซโคลเด็คซ์ทรินและเกสท์จะมากขึ้นในขณะที่เกิดปฏิกิริยาของสารประกอบเชิงซ้อน และในขณะที่ใช้ระบบหล่อเย็น ในหลายกรณีสารละลายของไซโคลเด็คซ์ทรินและเกสท์ต้องทำให้เย็นขณะที่ปั่นกวนอยู่ก่อนที่จะตะกอนจะเกิดขึ้น ตะกอนจะรวบรวมโดยการเทของเสียออก (decanting) การเหวี่ยง (centrifuge) หรือการกรอง โดยตะกอนสามารถถูกชะโดยน้ำได้เพียงเล็กน้อยหรือตัวทำละลายอื่นๆ ที่ผสมน้ำได้ เช่น เอทานอล เมทานอล หรือ อะซีโตน การล้างด้วยตัวทำละลายอาจจะทำให้เกิดความเสียหายกับสารประกอบเชิงซ้อน ดังนั้นจึงควรทำการทดสอบก่อนการขยายขนาดการผลิต

ข้อเสียหลักคือ การขยายขนาดการผลิต (Scaling up) เนื่องจากข้อจำกัดของการละลายของไซโคลเด็คซ์ทริน จึงต้องใช้น้ำในปริมาณมาก ความจุของถัง เวลาและพลังงานในการทำให้ร้อนและทำให้เย็น เป็นค่าใช้จ่ายที่สำคัญ ทั้งนี้การบำบัดและการกำจัดของเสียที่ได้หลังจากการเก็บสารประกอบเชิงซ้อนต้องถูกพิจารณาด้วย ซึ่งสามารถลดลงด้วยการนำกลับมาใช้ใหม่ (recycle)

2.4.7 Slurry complexation

เทคนิคนี้เป็นเทคนิคที่ใช้ในการกวนสารในเฟสของสารละลายซึ่งอิมพัลส์ด้วยไซโคลเด็คซ์ทริน เนื่องจากไซโคลเด็คซ์ทรินไม่มีความจำเป็นต้องละลายจนหมดเพื่อจะเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยไซโคลเด็คซ์ทรินสามารถเพิ่มเข้าไปในน้ำได้ถึงร้อยละ 50-60 และเมื่อสารประกอบเชิงซ้อนเกิดการอิมพัลส์จะตกผลึก หรือเกิดสารแขวนลอยแยกออกมาจากน้ำ และสามารถรวบรวมสารเชิงซ้อนได้เหมือนกับวิธีแรก

เวลาที่ใช้ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่สมบูรณ์ไม่แน่นอน ซึ่งขึ้นอยู่กับเกสท์ จึงต้องทำการวิเคราะห์เวลาที่ใช้ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยวิธีนี้จะถูกทำที่อุณหภูมิห้อง สำหรับเกสท์อื่นๆ ต้องใส่ความร้อนเพื่อเพิ่มการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ในขณะที่เดียวกันความร้อนที่มากเกินไปสามารถทำลายความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนส่งผลให้ปฏิกิริยาเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้นไม่สมบูรณ์ ข้อดีคือสามารถลดปริมาณน้ำที่ใช้ และขนาดของเครื่องปฏิกรณ์

2.4.8 Paste complexation

สำหรับวิธีนี้ใช้น้ำในปริมาณน้อยมากใส่ลงในภาชนะและผสมไซโคลเด็คซ์ทรินด้วยครกและสาก หรือในขนาดที่ใหญ่ขึ้นใช้เครื่องนวด เวลาที่ใช้ในการทำขึ้นอยู่กับเกสท์ โดยสารประกอบเชิงซ้อนที่ได้

สามารถทำให้แห้งได้โดยตรงหรือชะด้วยน้ำจำนวนเล็กน้อย และสารประกอบเชิงซ้อนเก็บได้ด้วยวิธีการกรองหรือการเซ็นติฟิว บางทีเมื่อของในภาตแห้งจะได้ลักษณะเป็นมวลที่แข็งมากทานที่จะได้เป็นผงละเอียด โดยทั่วไปต้องนำไปบดอีกรอบ

2.4.9 Damp mixing

วิธีนี้ใช้น้ำบ้างหรือไม่ใช้น้ำเลย ปริมาณน้ำมีได้ตั้งแต่ปริมาณน้ำของการไฮเดรชันในไซโคลเด็กซ์ทรินและเกสท์ไปจนถึงปริมาณน้ำ 20-25% โดยทั่วไปจะพบปริมาณน้ำได้ในฟิลเตอร์เค้กจากวิธีการ co-precipitation หรือ slurry โดยเกสท์และไซโคลเด็กซ์ทรินถูกผสมกันและวางในคอนเทรนเนอร์ที่ซีลรอบ โดยคอนเทรนเนอร์และของภายในจะถูกให้ความร้อนจนถึงอุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส และเกสท์กับไซโคลเด็กซ์ทรินจะถูกนำออกมาและทำให้แห้ง ปริมาณน้ำที่ใส่ไป ระดับการผสม และเวลาที่ให้ความร้อนต้องหาจุดที่เหมาะสมสำหรับเกสท์แต่ละตัว

2.4.10 Extrusion

วิธีนี้การเปลี่ยนวิธีการให้ความร้อนและวิธีการผสมเป็นระบบต่อเนื่อง โดยไซโคลเด็กซ์ทริน น้ำ และเกสท์น้ำมาผสมกันก่อน หรือผสมขณะใส่หัวฉีด โดยระดับการผสม ปริมาณความร้อนและเวลาสามารถถูกควบคุมได้ในบาร์เรลของหัวฉีด โดยสารประกอบเชิงซ้อนที่ถูกฉีดออกมา อาจจะแห้งเมื่อมันเย็นลง หรือไม่ก็ต้องเอาไปใส่ในเตาอบเพื่อให้แห้ง ซึ่งจะใช้วิธีการใดขึ้นอยู่กับปริมาณน้ำ ส่วนข้อดีคือเป็นระบบต่อเนื่องและใช้น้ำน้อยมาก

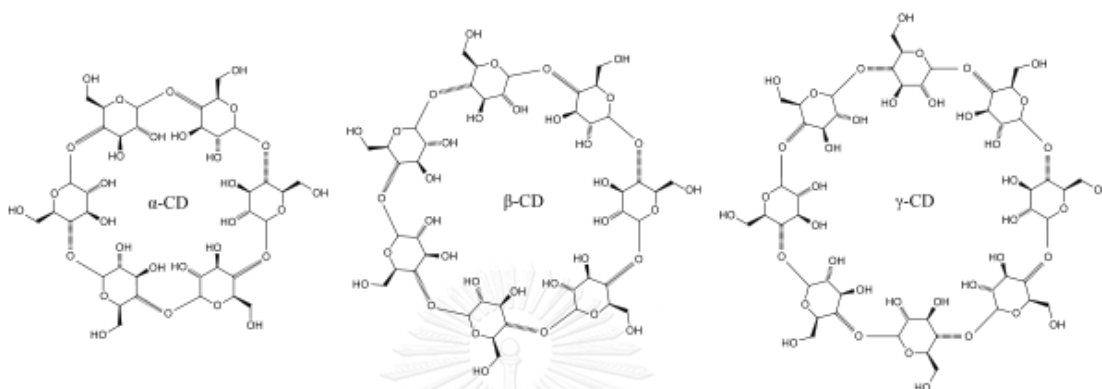
2.4.11 Dry mixing

สำหรับเกสท์หรือสารถูกกักเก็บบางตัวสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนโดยการเพิ่มเกสท์ในไซโคลเด็กซ์ทรินและผสมเข้าด้วยกัน โดยวิธีนี้เหมาะสำหรับเกสท์ที่เป็นน้ำมันหรือของเหลว โดยเวลาที่ใช้ในการผสมขึ้นอยู่กับเกสท์ โดยทั่วไปวิธีนี้ทำที่อุณหภูมิห้อง ข้อดีคือไม่ใช้น้ำ ยกเว้นในตอนการชะข้อเสียคือมีความเสี่ยงในการเกิดเค้ก ทำให้การผสมไม่ดี และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนไม่สมบูรณ์ อีกทั้งเมื่อมีเกสท์มาก เวลาย่อมใช้มากตาม

2.5 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างไซโคลเด็กซ์ทรินกับโมเลกุลเกสต์ที่มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายอย่าง เช่น ขนาดของโพรงและขนาดของเกสต์ อุณหพลศาสตร์ของระบบ ผลจากตัวทำละลาย

2.5.1 ขนาดโพรงของไซโคลเด็กซ์ทรินและขนาดของเกสต์



รูป 6 โครงสร้างของไซโคลเด็กซ์ทรินแบบแอลฟา เบต้า และแกมมา

ที่มา: (WIKIPEDIA The free Encyclopedia. Cyclodextrin (online), 2016)

ปัจจัยเบื้องต้นที่สำคัญ คือ ขนาดของโพรงและขนาดของเกสต์ โดยขนาดของเกสต์ต้องมีขนาดเล็กพอที่จะเข้าไปในโพรงของไซโคลเด็กซ์ทรินได้ และไม่เล็กจนเกินไป เนื่องจากเกสต์สามารถหลุดออกมาจากโพรงได้เช่นเดียวกัน โดยขนาดโพรงของไซโคลเด็กซ์ทรินขึ้นอยู่กับจำนวนโมเลกุลกลูโคสที่ประกอบกันเป็นวง ทั้งนี้โพรงของแอลฟาไซโคลเด็กซ์ทรินมีขนาด 4.7-5.3 Å ส่วนโพรงของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินมีขนาด 6.0-6.5 Å และโพรงของแกมมาไซโคลเด็กซ์ทรินมีขนาด 7.5-8.3 Å (จากตาราง 2) ซึ่งขนาดของไซโคลเด็กซ์ทรินเป็นช่วง เนื่องจากไซโคลเด็กซ์ทรินสามารถงอโค้งได้เมื่ออยู่ในสารละลายจึงสามารถเปลี่ยนแปลงขนาดได้เล็กน้อย ดังนั้นเกสต์ที่มีขนาดที่ไม่เหมาะสม เช่น ขนาดใหญ่กว่าโพรง หรือขนาดเล็กกว่าโพรงมาก จะส่งผลให้โมเลกุลเกสต์ไม่สามารถอยู่ภายในโพรงของไซโคลเด็กซ์ทรินได้ แต่ความสูงของโพรงไซโคลเด็กซ์ทรินมีขนาดเท่ากันทั้งสามชนิด ส่วนจำนวนหน่วยของกลูโคสจะบอกเพียงเส้นผ่านศูนย์กลางภายในและปริมาตรของโพรง โดยอิงจากข้อมูลดังกล่าวแอลฟาไซโคลเด็กซ์ทรินสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโมเลกุลที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำหรือเกิดสารประกอบอะลิฟาติกแบบข้างสายโซ่ ส่วนเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโอรมาติคและเฮเทอโรไซเคิล ส่วนแกมมาไซโคลเด็กซ์ทรินเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโมเลกุลที่ใหญ่กว่า เช่น แมคโครไซเคิล และสเตียรอยด์ [1]

2.5.2 ปฏิกริยาอุณหพลศาสตร์ระหว่างส่วนประกอบต่างๆ ของระบบ (โมเลกุลของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน แอลฟาแมงโกสติน และตัวทำละลาย)

ไซโคลเด็กซ์ทรินสามารถกักเก็บโมเลกุลของเกสต์ที่ไม่ชอบน้ำไว้ในโพรงให้อยู่ในรูปของสารประกอบเชิงซ้อน โดยมีแรงขับเคลื่อนจากปฏิกริยาอุณหพลศาสตร์ของสารต่างๆ ซึ่งกระบวนการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวเป็นกระบวนการผันกลับได้ [18]

2.5.2.1 จลนศาสตร์ของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี

สารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี คือสารประกอบระหว่างไซโคลเด็กซ์ทรินและเกสต์เพียง 1 ชนิด ซึ่งสามารถเขียนอยู่ในรูปสมการดังนี้



โดยที่ m โมเลกุลของเกสต์ (D) มีความสัมพันธ์กับ n โมเลกุลของ CD และเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในรูปของปริมาณสารสัมพันธ์ $m:n$ โดยมี $K_{m:n}$ ค่าคงที่สมดุลของสารเชิงซ้อนเรียกว่า binding constant หรือค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยความเข้มข้นหน่วยเป็นโมลาร์สามารถเขียนอยู่ในรูป

$$K_{m:n} = \frac{[D_m/CD_n]}{[D]^m \cdot [CD]^n} \quad (2)$$

แรงขับเคลื่อนในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนนั้น มีแรงปฏิสัมพันธ์ไฟฟ้าสถิต (electrostatic interactions) แรงแวนเดอร์วาลส์ (Van der waals contribution) แรงจากพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bonding) การปลดปล่อยความเครียดทางโครงสร้าง (conformational strain) ปฏิกริยาการแลกเปลี่ยนอิเล็กตรอน (charge-transfer interactions) [30, 31] จากการศึกษาทางอุณหพลศาสตร์ บางงานวิจัยพบว่าแรงไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic force) สามารถเป็นแรงขับเคลื่อนเมื่อไซโคลเด็กซ์ทรินละลายอยู่ในเฟสของน้ำและโมเลกุลน้ำอยู่ภายในโพรง จากนั้นใส่เกสต์ที่ไม่ชอบน้ำลงในสารละลาย ทำให้เกิดการปลดปล่อยโมเลกุลของน้ำที่มีเอนทัลปีสูงจากโพรงของไซโคลเด็กซ์ทริน และแรงไฮโดรโฟบิกผลักเกสต์ที่ไม่ชอบน้ำให้เข้าโพรงแทน แม้ว่าโมเลกุลของน้ำที่อยู่ภายในโพรงนั้นมีพลังงานสูง (เช่น พลังงานเอนทัลปี) แต่น้ำมีโครงสร้างที่อิสระมาก (เช่น มีพันธะไฮโดรเจนเล็กน้อย) ดังนั้นการขับออกของโมเลกุลน้ำในโพรงมาพร้อมกับการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีเป็นลบ ซึ่งส่งผลให้การเปลี่ยนแปลงของพลังงานอิสระของกระบวนการทั้งหมดจึงเป็นลบ [32]

สำหรับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีสามารถเกิดได้หลายอัตราส่วน ซึ่งทำให้มีค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแตกต่างกัน เมื่อเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างเกสต์ 1 โมเลกุลและ CD 1 โมเลกุล (แบบ A_L) จะได้สมการดังนี้

$$K_{1:1} = \frac{[D/CD]}{[D].[CD]} \quad (3)$$

สำหรับค่าการละลายแท้จริงของเกสท์ (D_0) หากจากค่าการละลายของยาในสารละลาย โดยมีความเข้มข้นของไซโคลเด็กซ์ทรีนเป็นศูนย์

$$[D] = D_0 \quad (4)$$

$$[D]_T = D_0 + [D/CD] \quad (5)$$

โดย $[D]_T$ แสดงการค่าการละลายของเกสท์ทั้งหมดที่พบในสารละลาย ซึ่งตั้งสมมติฐานการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน $[D/CD]$ 1:1 จากสมการที่ (3) สามารถสร้างกราฟระหว่าง $[D]_T$ กับ $[CD]_T$ เป็นเส้นตรง พบว่าจุดตัดแกน y แสดงค่า D_0 และความชัน โดย CE เป็นค่าสัดส่วนระหว่างแอลฟาแมงโกสทินอิสระและแอลฟาแมงโกสทินที่เกิดสารประกอบเชิงซ้อน ดังนี้

$$K_{1:1} = \frac{\text{slope}}{D_0 \cdot (1 - \text{slope})} \quad (6)$$

$$CE = \frac{[D/CD]}{[CD]} = D_0 \cdot K_{1:1} = \frac{\text{slope}}{1 - \text{slope}} \quad (7)$$

สัดส่วนโดยโมลของเกสท์ต่อ CD ในสารละลายที่อิ่มตัวด้วยเกสท์สามารถคำนวณได้ดังนี้

$$D: CD \text{ molar ratio} = 1: \frac{CE+1}{CE} \quad (8)$$

ซึ่งจากความสัมพันธ์ระหว่างโมเลกุลของเกสท์และโมเลกุลของไซโคลเด็กซ์ทรีนจะสามารถหาค่าคงที่สมดุลของปฏิกิริยาได้ตั้งสมการดังต่อไปนี้

$$K_{m:n} = \frac{[D_m CD_n]}{[D]^m \cdot [CD]^n} \quad (2)$$

$$[D] = D_0 \quad (4)$$

$$[D]_T = D_0 + m[D_m CD_n] \quad (9)$$

$$[CD]_T = [CD] + n[D_m CD_n] \quad (10)$$

เมื่อ	$[D]$	คือ	ความเข้มข้นของโมเลกุลของเกสท์
	D_0	คือ	ความเข้มข้นของโมเลกุลของเกสท์เริ่มต้น
	$[D]_T$	คือ	ความเข้มข้นของโมเลกุลของเกสท์ทั้งหมด
	$[CD]$	คือ	ความเข้มข้นของไซโคลเด็กซ์ทรีน
	$[CD]_T$	คือ	ความเข้มข้นของไซโคลเด็กซ์ทรีนทั้งหมด

$[D_mCD_n]$ คือ ความเข้มข้นของสารประกอบเชิงซ้อน

สำหรับเฟสการละลายแบบ A_L จากความสัมพันธ์ในกราฟจะพบว่าเป็นการเกิดสารประกอบของโมเลกุลเกสท์ 1 โมเลกุลกับโมเลกุลไฮโคลเด็กซ์ทริน 1 โมเลกุลเกิดสารประกอบเชิงซ้อน 1 โมเลกุลดังสมการ



$$[D]_T = D_0 + [D \cdot CD] \quad (12)$$

$$[CD]_T = [CD] + [D \cdot CD] \quad (13)$$

$$K_{1:1} = \frac{[D \cdot CD]}{[D] \cdot [CD]} \quad (14)$$

$$[D]_T = D_0 + \frac{K_{1:1} D_0 [CD]_T}{1 + K_{1:1} D_0} \quad (15)$$

$$K_{1:1} = \frac{\text{slope}}{D_0(1 - \text{slope})} \quad (16)$$

เมื่อ $[D \cdot CD]$ คือ ความเข้มข้นของสารประกอบเชิงซ้อน

สำหรับเฟสการละลายแบบ A_p จากความสัมพันธ์ในกราฟจะพบว่าเป็นการเกิดสารประกอบของโมเลกุลเกสท์ 1 โมเลกุลกับโมเลกุลไฮโคลเด็กซ์ทริน 2 โมเลกุลเกิดสารประกอบเชิงซ้อน 1 โมเลกุลดังสมการ



$$[D]_T = D_0 + K_{1:1} CD_0 [CD] + K_{1:1} K_{1:2} CD_0 [CD]^2 \quad (19)$$

สำหรับเฟสการละลายแบบ A_N จากความสัมพันธ์ในกราฟจะพบว่าเป็นการเกิดสารประกอบของโมเลกุลเกสท์ 2 โมเลกุลกับโมเลกุลไฮโคลเด็กซ์ทริน 1 โมเลกุลเกิดสารประกอบเชิงซ้อน 1 โมเลกุลดังสมการ



$$K_{2:1} = \frac{[D \cdot CD]}{[D]^2 \cdot [CD]} \quad (21)$$

$$K_{2:1} = \frac{\text{slope}}{D_0^2(2 - \text{slope})} \quad (22)$$

$$[D]_T = D_0 + \frac{2K_{2:1}D_0^2[CD]_T}{1+K_{2:1}D_0} \quad (23)$$

2.5.2.2 จลนศาสตร์ของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีแบบเทอร์นารี

Ping และคณะ (1999) และ Yan He (2006) ได้ทำการศึกษาสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีของโมเลกุลเกสต์ที่เป็นยา ไฮโคลเด็กซ์ทรินและตัวทำละลายร่วม [33, 34] โดยตั้งสมมติฐานของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี (binary complex) มีอัตราส่วนระหว่างไฮโคลเด็กซ์ทรินและเกสต์ 1:1 และสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี (ternary complex) มีอัตราส่วนระหว่างไฮโคลเด็กซ์ทริน เกสต์และตัวทำละลายร่วม 1:1:1 และเกิดสถานะสมดุลระหว่างเกสต์อิสระ (free guest) [D] และสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี [DL] และเมื่อใส่ตัวทำละลายร่วมจะเปลี่ยนทั้งความเข้มข้นของ [D] [DL] และสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีได้ด้วย ดังนั้นโมเลกุลยาทั้งหมดจะเป็นดังสมการนี้

$$[D_{TOT}] = [D] + [DL] + [DLC] \quad (24)$$

โดย $[D_{TOT}]$ คือ ความเข้มข้นทั้งหมดของเกสต์

$[D]$ คือ ความเข้มข้นของเกสต์ที่ละลายในสารละลายแต่ไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อน

$[DL]$ คือ ความเข้มข้นของเกสต์ที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี

$[DLC]$ คือ ความเข้มข้นของเกสต์ที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี

และมีสมการประกอบการหาความเข้มข้นของสารประกอบเชิงซ้อนแต่ละตัวดังนี้

ส่วนเกสต์อิสระเป็นเกสต์ที่ละลายในสารละลายและไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไฮโคลเด็กซ์ทริน โดยสามารถเขียนความสัมพันธ์ของเกสต์อิสระดังสมการ

$$[D] = [D_u] \times 10^{\sigma[C]} \quad (25)$$

เมื่อ $[D_u]$ คือ ค่าการละลายที่แท้จริงของเกสต์ (intrinsic guest solubility)

σ คือ ค่ากำลังการละลายของตัวทำละลายร่วม (cosolvent solubilizing power) ค่าของ σ ขึ้นกับความเป็นขั้วของตัวทำละลายและตัวทำละลายร่วม จากสมการแสดงให้เห็นว่าผลของการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วมต่อความเข้มข้นของเกสต์อิสระ คือ เมื่อความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วมเพิ่ม ความเข้มข้นของเกสต์อิสระเพิ่มแบบเอกซ์โพเนนเชียล

จากสมการ (25) สามารถเขียนอยู่ในรูปลอการิทึมดังนี้

$$\log[D_{TOT}] = \log[D_u] + \sigma[C] \quad (26)$$

จากสมการ (26) เมื่อความเข้มข้นของไฮโคลเด็กซ์ทรีนเป็นศูนย์ และเพิ่มความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วม ส่งผลให้ค่าลอการิทึมของเกสรมีค่าเพิ่มขึ้นเชิงเส้น ทั้งนี้ความชันของสมการแสดง σ และจุดตัดแกน y แสดง $\log[D_u]$

สำหรับสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีระหว่างไฮโคลเด็กซ์ทรีนและเกสท์ในน้ำมีความสัมพันธ์ดังนี้

$$[D_{TOT}] = [D_u] + K_b[D_u][L] \quad (27)$$

$$[D_{TOT}] - [D_u] = K_b[D_u][L] \quad (28)$$

จากสมการ (28) เมื่อความเข้มข้นของไฮโคลเด็กซ์ทรีนเพิ่มขึ้น ค่าผลต่างการละลายของเกสท์ทั้งหมดกับค่าการละลายแท้จริงของเกสท์เพิ่มขึ้นเป็นเชิงเส้น ส่งผลให้ความชันแสดง $[D_u][L]$

สำหรับสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีระหว่างไฮโคลเด็กซ์ทรีน เกสท์ และตัวทำละลายร่วมมีความสัมพันธ์ดังนี้

$$[D_{TOT}] = [D_u] \times 10^{\sigma[C]} + [K_b][D_u][L] \times 10^{(\sigma-\rho_b)[C]} + [K_t][D_u][L][C] \times 10^{(\sigma-\rho_t)[C]} \quad (29)$$

จากสมการ (29) เมื่อความเข้มข้นของไฮโคลเด็กซ์ทรีนเพิ่ม และเพิ่มความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วมสามารถค่าของ K_t , ρ_b , ρ_t

โดย $\sigma > \rho_b$ ความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วมเพิ่มส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีเพิ่มขึ้นแบบเอกโพเนนเชียล

$\sigma < \rho_b$ ความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วมเพิ่มส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีลดลงแบบเอกโพเนนเชียล

$\sigma = \rho_b$ ความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วมไม่มีผลต่อสารประกอบเชิงซ้อน

$\sigma > \rho_t$ ความเข้มข้นของตัวทำละลายเพิ่มส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีเพิ่มขึ้น

$\sigma < \rho_t$ เมื่อ $[C] > 10^{(\sigma-\rho_t)[C]}$ ความเข้มข้นของตัวทำละลายเพิ่มส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีเพิ่มขึ้น

เมื่อ $[C] < 10^{(\sigma-\rho_t)[C]}$ ความเข้มข้นของตัวทำละลายเพิ่มส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีลดลง

$\sigma = \rho_t$ ความเข้มข้นของตัวทำละลายเพิ่มส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีเพิ่มขึ้นเป็นความสัมพันธ์แบบเชิงเส้น

- จาก $[D_u]$ คือ ค่าการละลายเกสท์ในน้ำ (M^{-1})
- σ คือ ค่ากำลังการละลายของตัวทำละลาย (M^{-1})
- $[C]$ คือ ความเข้มข้นของตัวทำละลาย (M)
- K_b คือ ค่าคงที่สมดุลของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี (M^{-1})
- $[L]$ คือ ความเข้มข้นของไฮโคลเด็กซ์ทรีน (M)
- ρ_b คือ ค่ากำลังลดความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี (M^{-1})
- K_t คือ ค่าคงที่สมดุลของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี (M^{-2})
- ρ_t คือ ค่ากำลังลดความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี (M^{-1})

2.5.3 ผลของตัวทำละลายร่วม (Cosolvent)

น้ำเป็นตัวทำละลายทั่วไปที่มีการใช้มาก สำหรับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนนั้น ยังมีปริมาณไฮโคลเด็กซ์ทรีนในตัวทำละลายได้มากเท่าใด จำนวนโมเลกุลที่จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนก็มีโอกาสมากขึ้น ทั้งนี้โมเลกุลของเกสท์ต้องเข้าไปแทนที่น้ำในโพรงของไฮโคลเด็กซ์ทรีน ในกรณีที่ใช้ตัวทำละลายอื่นๆ ซึ่งสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไฮโคลเด็กซ์ทรีนได้ จะทำให้เกสท์มีโอกาสที่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้น้อยลง ดังนั้นจึงต้องมีการพิจารณาผลของจากตัวทำละลายดังกล่าว เพื่อให้สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้อย่างมีประสิทธิภาพ

หากเกสท์สามารถละลายในน้ำได้เล็กน้อย ทำให้การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นไปได้น้อยหรือแทบจะไม่เกิดขึ้น เนื่องจากเกสท์มีโอกาสเจอกับไฮโคลเด็กซ์ทรีนได้น้อย ในกรณีดังกล่าวควรนำตัวทำละลายอินทรีย์มาใช้เพื่อที่จะละลายเกสท์ ซึ่งตัวทำละลายดังกล่าวในที่นี้เรียกว่าตัวทำละลายร่วม ทั้งนี้ตัวทำละลายไม่ควรเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไฮโคลเด็กซ์ทรีน และสามารถถูกกำจัดได้ง่ายด้วยการระเหย เช่น เอทานอล และไดเอทิลอีเทอร์ เป็นต้น

Yan He และคณะได้ทำการศึกษาการละลายของ Fluasterone ในไฮดรอกซิลโพรพิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรีน (HP β CD) ร่วมกับตัวทำละลายร่วม โดยมีการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่ออธิบายปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้น และใช้เฟสการละลายร่วมกับปริมาณสารสัมพันธ์เพื่อหาค่าคงที่ปฏิกิริยาต่างๆในแบบจำลองคณิตศาสตร์ ในงานวิจัยนี้เลือกใช้ตัวทำละลายร่วมคือ เมทานอล

(methanol) เอทานอล (ethanol) และนอร์มอลโพรพานอล (n-propanol) และทำการศึกษการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนทั้งแบบไบนารีและเทอร์นารี จากการอ้างอิงจากงานวิจัยอื่นที่กล่าวถึง ตัวทำละลายร่วมสามารถแย่งเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไซโคลเดกซ์ทรินได้ หากมีขั้วและขนาดใกล้เคียงกับโมเลกุลของเกสท์ จากการศึกษาพบว่าเมื่อเพิ่มการใส่ตัวทำละลายร่วมจะทำให้ได้สารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีมากกว่าแย่งเกิดปฏิกิริยากับโมเลกุลของ Fluasterone เนื่องจากว่าโมเลกุลของตัวทำละลายร่วมมีขนาดเล็กกว่าโมเลกุลของ Fluasterone มาก และมีขั้วมากกว่า Fluasterone ด้วย ซึ่งภายในโพรงของไซโคลเดกซ์ทรินนั้นเป็นผิวที่ไม่มีขั้ว ดังนั้นจึงส่งผลให้โมเลกุลของ Fluasterone เข้าไปในโพรงได้มากกว่า งานวิจัยนี้สามารถสรุปผลตัวทำละลายร่วมได้ 2 อย่างต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยสามารถให้คำอธิบายในสมการ (32) ดังนี้

1. เพิ่มการเข้าของโมเลกุลของเกสท์ไปในสารประกอบเชิงซ้อนมากขึ้น เพราะช่วยเพิ่มการละลายในสารละลายได้มากขึ้น จาก $10^{\sigma[C]}$

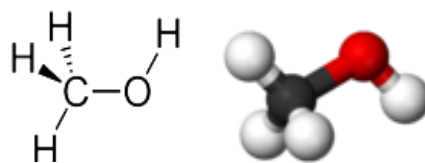
2. ลดการเข้าโมเลกุลของเกสท์ไปในสารประกอบเชิงซ้อน เพราะลดแรงขับเคลื่อนที่ทำให้เกสท์เข้าไปในโพรง จาก $10^{-\rho_b[C]}, 10^{-\rho_t[C]}$

ซึ่งทำให้สามารถอธิบายกราฟที่เกิดขึ้นได้ จากในช่วงแรกกราฟมีแนวโน้มลดลง และถึงจุดหนึ่งเมื่อเพิ่มปริมาณของตัวทำละลายร่วมไปกราฟมีค่าสูงขึ้น จากงานวิจัยนี้สรุปในเรื่องของตัวทำละลายร่วมได้คือ เมทานอลที่มีความเป็นขั้วมากที่สุด และมีขนาดเล็กมากที่สุด จะส่งผลให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีได้มากที่สุด อาจจะเพราะความเหมาะสมของขนาดที่สามารถทำให้เข้ากันพอดีกับโพรงของ HP β CD แต่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีลดลง สำหรับนอร์มอลโพรพานอลที่มีความเป็นขั้วน้อย แต่มีขนาดใหญ่ที่สุด ลดการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีมากที่สุด และไม่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีมากที่สุด แต่มีปริมาณความเข้มข้นของยาทั้งหมดเพิ่มขึ้นเพราะเกิดโมเลกุลยาอิสระมากขึ้น [34]

2.5.3.1 โครงสร้างของตัวทำละลายร่วม

ในหัวข้อนี้จะใช้ตัวทำละลายร่วมทั้งหมด 4 ชนิดด้วยกัน ได้แก่ เมทานอล เอทานอล โพรพานอลและไอโซโพรพานอล ซึ่ง เนื่องจากเป็นตัวทำละลายที่สามารถทำละลายสารแอลฟาแมงโกสทินได้ และสามารถละลายน้ำได้

2.5.3.1.1 เมทานอล

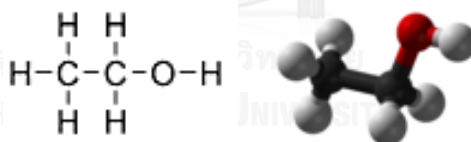


รูป 7 โครงสร้างของเมทานอล

ที่มา: (WIKIPEDIA The free Encyclopedia. Methanol (online), 2016)

ชื่อสามัญตามระบบ IUPAC	เมทานอล (methanol)
สูตรทางเคมี	CH_3OH
มวลโมเลกุล	32.05 กรัมต่อโมล
ลักษณะทางกายภาพ	เป็นของเหลวไม่มีสี
ความหนาแน่น	0.7918 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร
จุดหลอมเหลว	-97 องศาเซลเซียส
จุดเดือดที่อุณหภูมิต่ำ	64.7 องศาเซลเซียส
ความสามารถละลายในน้ำ	ละลายได้หมด

2.5.3.1.2 เอทานอล



รูป 8 โครงสร้างของเอทานอล

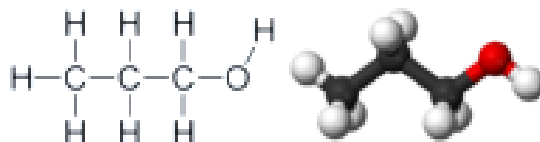
ที่มา: (WIKIPEDIA The free Encyclopedia. Ethanol (online), 2016)

ชื่อสามัญตามระบบ IUPAC	เอทานอล (ethanol)
สูตรทางเคมี	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$
มีมวลโมเลกุล	46.07 กรัมต่อโมล
มีลักษณะทางกายภาพ	เป็นของเหลวไม่มีสี
ความหนาแน่นเท่ากับ	0.789 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร
จุดหลอมเหลว	-114.3 องศาเซลเซียส

จุดเดือด 78.4 องศาเซลเซียส

ความสามารถละลายในน้ำ ละลายได้ทั้งหมด

2.5.3.1.3 โพรพานอล



รูป 9 โครงสร้างของโพรพานอล

ที่มา: (WIKIPEDIA The free Encyclopedia. Propanol (online), 2016)

ชื่อสามัญตามระบบ IUPAC โพรพานอล (propanol)

สูตรทางเคมี C_3H_8O

มวลโมเลกุล 60.10 กรัมต่อโมล

ลักษณะทางกายภาพ เป็นของเหลวไม่มีสี

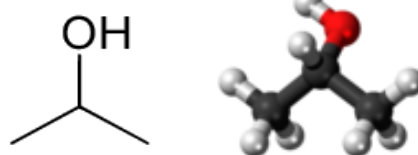
ความหนาแน่น 0.803 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร

จุดหลอมเหลว -126 องศาเซลเซียส

จุดเดือด 97-98 องศาเซลเซียส

ความสามารถละลายในน้ำ ละลายได้ทั้งหมด

2.5.3.1.4 ไอโซโพรพานอล



รูป 10 โครงสร้างของไอโซโพรพานอล

ที่มา: (WIKIPEDIA The free Encyclopedia. Isopropanol (online), 2016)

ชื่อสามัญตามระบบ IUPAC ไอโซโพรพานอล (isopropanol)

สูตรทางเคมี C_3H_8O

มวลโมเลกุล 60.10 กรัมต่อโมล

ลักษณะทางกายภาพ เป็นของเหลวไม่มีสี

ความหนาแน่น	0.786 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร
จุดหลอมเหลว	-89 องศาเซลเซียส
จุดเดือดที่อุณหภูมิต่ำ	82.6 องศาเซลเซียส
ความสามารถละลายในน้ำ	สามารถละลายในน้ำได้หมด

2.5.3.2 ค่าความเป็นขั้ว

ค่าคงที่ไดอิเล็กทริก (dielectric constant, ϵ) เป็นสมบัติทางไฟฟ้าของสาร บ่งบอกถึงความ เป็นขั้ว (polarity) ที่สามารถกักเก็บประจุไฟฟ้าไว้ โดยน้ำในสถานะของเหลวเป็นโมเลกุลมีขั้ว โดย อะตอมของออกซิเจนมีขั้วเป็นลบเล็กน้อย และอะตอมไฮโดรเจนมีขั้วเป็นบวกเล็กน้อย จึงมีค่าคงที่ ไดอิเล็กทริกสูง ถ้าพิจารณาค่าไดโพลโมเมนต์หรือ ไดอิเล็กทริกคอนสแตนต์สามารถแบ่งสารชนิดมีขั้ว (Polar Solvent) โดยจะมีค่าไดโพลโมเมนต์และไดอิเล็กทริกคอนสแตนต์สูง ส่วนสารชนิดไม่มีขั้ว (Nonpolar Solvent) โดยจะมีค่าไดโพลโมเมนต์และไดอิเล็กทริกคอนสแตนต์ต่ำหรือเป็นศูนย์

ตาราง 4 การจำแนกความเป็นขั้วและค่าคงที่ไดอิเล็กทริก

ที่มา : (WIKIPEDIA The free Encyclopedia. Polar solvent (online), 2016)

ชนิด	ช่วงของค่าคงที่ไดอิเล็กทริก
Non polar	1-20
Semipolar	20-50
Polar	>50

ตาราง 5 รัศมี ค่าคงที่ไดอิเล็กทริกและค่าไดโพลโมเมนต์ของตัวทำละลายรวม

ที่มา : (WIKIPEDIA The free Encyclopedia. Solvent (online), 2016)

Polar Protic Solvent	Kinetic diameter	Dipole moment	Dielectric constant
Water	3 Å	1.84 D	80
Methanol	3.8 Å	1.70 D	33
Ethanol	4.3 Å	1.69 D	24.3
1-propanol	4.7 Å	1.68 D	20.1
i-propanol	4.6 Å	1.66 D	18.0

2.6 แบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต (Molecular Dynamic simulation)

โปรแกรม MD ใช้สำหรับจำลองภาพเพื่อดูพฤติกรรมของโมเลกุลสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายและตรวจสอบคุณสมบัติของวัสดุ [35] อีกทั้งไฟล์ ptraj ที่ได้จากการประมวลผลของโปรแกรมสามารถเป็นข้อมูลเบื้องต้นเพื่อใช้ในโปรแกรมอื่นๆ เช่น RMSD DISTANCE HBOND MM-PBSA เพื่อหาพลังงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง โดยส่วนใช้ในงานชีวโมเลกุล เช่น ดีเอ็นเอ สารประกอบเชิงซ้อน โปรตีน เป็นต้น [36]

การใช้โปรแกรม MD จำเป็นต้องใส่ข้อมูลเบื้องต้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน แอลฟาแมงโกสติน โมเลกุลสารละลาย และสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน เพื่อให้โปรแกรมสามารถนำค่าปัจจัยดังกล่าวไปคำนวณได้ ซึ่งรายละเอียดดังต่อไปนี้

สำหรับโครงสร้างของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินประกอบด้วยกลูโคสที่รวมตัวกัน มีลักษณะคล้ายกรวยตัดยอดจึงมีโพรง 2 ด้าน โดยด้านปากแคบมีหมู่ไฮดรอกซิลหลักที่คาร์บอนตัวที่ 6 (C6) และด้านปากกว้างมีกลุ่มหมู่ไฮดรอกซิลที่คาร์บอนตัวที่ 2 (C2) และ 3 (C3) และการจัดเรียงตัวดังกล่าวทำให้โพรงของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินมีลักษณะไม่ชอบน้ำ โครงสร้างรูปทรงเรขาคณิตเริ่มต้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินได้มาจาก PDB databank (3C6G) ส่วนพารามิเตอร์ของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินใช้ Glycam06 force field

สำหรับสารแอลฟาแมงโกสตินใช้โครงสร้างจาก International Union of Crystallography (KP2293) database สำหรับงานวิจัยนี้มีการกำหนดแอลฟาแมงโกสตินออกเป็นวง A B และ C เพื่อให้เหมาะสมต่อการอธิบาย โดยวง A มีหมู่ไฮดรอกซิลที่ออกซิเจนอะตอมที่ 5 6 และวง C มีหมู่ไฮดรอกซิลที่ออกซิเจนอะตอมที่ 3 โดยแอลฟาแมงโกสตินถือว่าเป็นโมเลกุลที่เป็นกลาง (neutral molecular) มีค่าพีเอชเท่ากับ 7 สำหรับโปรแกรม MD [37]

สำหรับโมเลกุลแอลกอฮอล์ต่างๆ เริ่มต้นสร้างโมเลกุลด้วยการใช้โปรแกรม Gauss View โดยเลือกอะตอมและสร้างพันธะระหว่างอะตอม และใช้ RESP (restrained electrostatic potential) หาค่าประจุประจำอะตอม (atomic charge) และพารามิเตอร์ต่างๆ จากนั้นในใช้คำสั่ง anteamber เพื่อให้โมเลกุลเข้ามูอย่างถูกต้อง ทำการเช็คค่าประจุในโปรแกรม Gauss View และเช็คตำแหน่งของอะตอมในโปรแกรม Discovery Studio 3 จากนั้นระบุค่าประจุของแต่ละอะตอมในไฟล์ .prepin

การจัดวางโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี พบว่าวง A ของแอลฟาแมงโกสตินเข้าไปในโพรงด้านปากแคบของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน เนื่องจากโครงสร้างของแอลฟาแมงโกสตินทางด้านวง C มีกิ่งของหมู่ $-C_5H_9$ ในทิศขึ้น และกิ่งของหมู่ $-OCH_3$ ในทิศลง ความเกะกะของโครงสร้างดังกล่าวทำให้เกิดสารประกอบซ้อนเลือกเกิดในตำแหน่ง A [37]

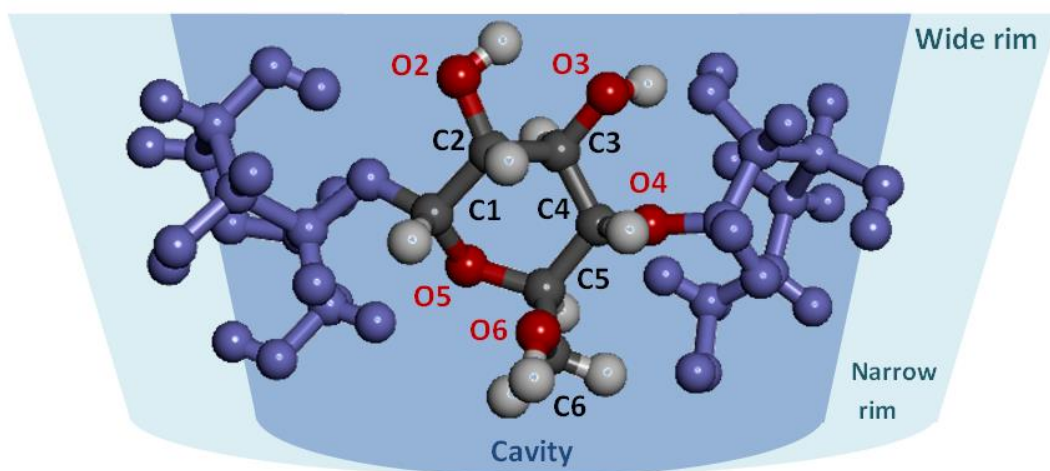
จากนั้นทำการสร้างขอบเขตเพื่อใส่สารประกอบเชิงซ้อน เต็มอะตอมไฮโดรเจน และโมเลกุลน้ำ เมื่อดำเนินการประมวลผลโปรแกรมและทำการ Minimized ระบบจะทำการคำนวณโมเลกุลของน้ำที่อยู่ในกล่อง เนื่องจากในงานวิจัยใช้สารละลายประกอบด้วยน้ำ และแอลกอฮอล์ เช่น เมทานอล เอทานอล โพรพานอล และไอโซโพรพานอล จึงใช้โปรแกรม packmol สำหรับการใส่โมเลกุลแอลกอฮอล์และน้ำลงในระบบ

ขั้นตอนการทำแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต (MD) ของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสทินและเบต้าเคกซ์ทริน ในงานวิจัยนี้เลือกใช้โปรแกรมคำนวณ SANDER module สำหรับค่าพารามิเตอร์ต่างๆมาจากโปรแกรมปฏิบัติการ Amber 10 และเลือกใช้ทฤษฎี particle-mesh Ewald โดยเลือกระยะขอบเขตของลูกบาศก์ที่ 12 Å ขั้นตอนใช้เวลาอินทิเกรชัน 2 fs และใช้อัลกอริทึม SHAKE สำหรับควบคุมพันธะทั้งหมดที่สัมผัสกับอะตอมไฮโดรเจน

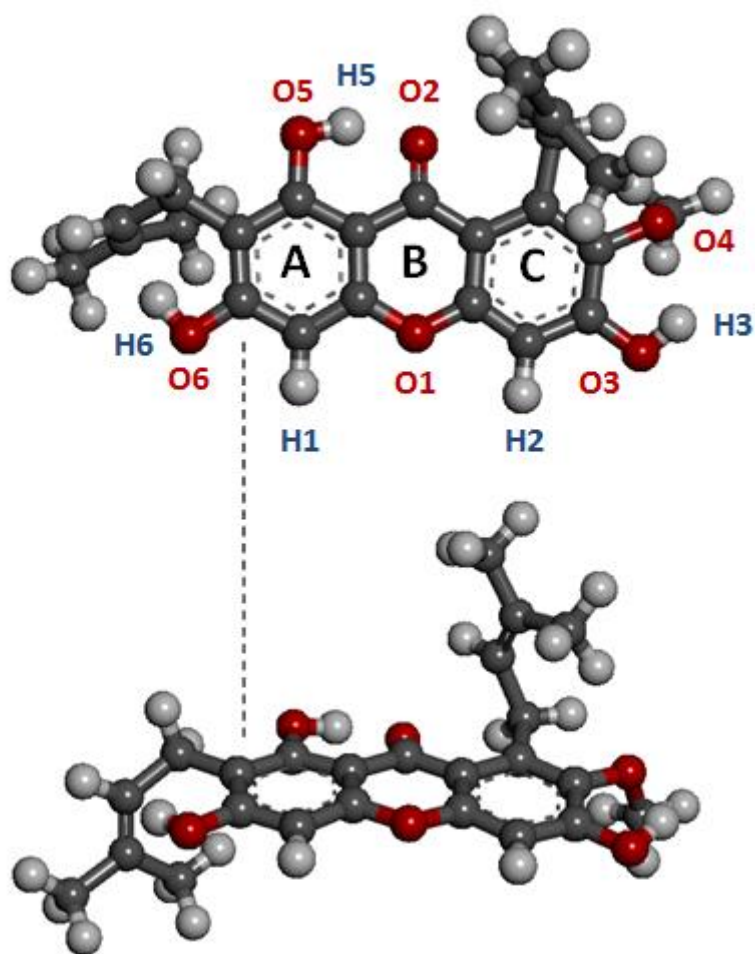
ขั้นตอนแรกนำโมเลกุลของสารละลายมามินิไมส์ 3500 ขั้น หลังจากนั้นเป็นเวลาคลายตัว (relaxation time) ระบบทั้งหมดจะถูกให้ความร้อนจนถึง 300 เคลวินจำนวน 500 ขั้น โดยใช้ อัลกอริทึม Canonical Ensemble (NVT) และ Isobaric-Isothermal ensemble (NPT) ที่ความดัน 1 บรรยากาศและอุณหภูมิ 300 เคลวิน เป็นเวลา 20 ns [37]

หลังจากนั้นใช้วิธี root mean square deviation (RMSD) เพื่อศึกษาตำแหน่งของสารที่เปลี่ยนแปลงไปโดยอ้างอิงตำแหน่งเริ่มต้นจากตำแหน่งของสารในขั้นตอนการทำมินิไมส์ ตำแหน่งการอยู่ในสารละลายของสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวถูกศึกษาเพื่อดูความเสถียรหลังจากอยู่ในสารละลาย และใช้วิธี distance (DIST) ในการศึกษาตำแหน่งของวงแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับจุดกึ่งกลางของโพรงเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน เพื่อดูการวางตัวของแอลฟาแมงโกสทินภายในโพรงเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน โดยโพรงเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินมีความยาวประมาณ 7.9 Å ดังนั้นในการทำกราฟจุด 0 เริ่มจากกึ่งกลางโพรง ระยะจากปลายปากกว้างถึงปลายปากแคบของโพรงที่ -4 ถึง 4 Å

วิธี MM-PBSA (Molecular Mechanics- Poisson Boltzmann Surface Area) ใช้สำหรับหาพลังงานอิสระกิบส์ของการ binding ของสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลาย ซึ่งวิธีนี้ประสบความสำเร็จในการประยุกต์ใช้กับระบบชีวโมเลกุลจำนวนมาก [37]



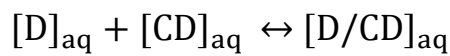
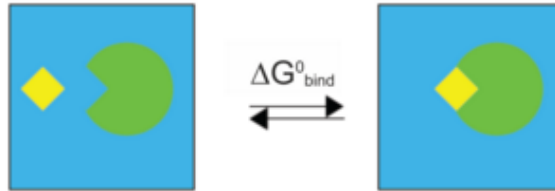
รูป 11 โครงสร้างทางเคมีของเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินจากโปรแกรม Gauss View



รูป 12 โครงสร้างทางเคมีของแอลฟาแมงโกสทินจากโปรแกรม Gauss View

2.7 พลังงานอิสระกิบส์ของการ binding

จากกฎเทอร์โมไดนามิกส์ข้อที่ 2 สมการสามารถดำเนินไปข้างหน้าได้ หากค่า $\Delta G < 0$ ซึ่งการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนมีความสัมพันธ์ดังนี้



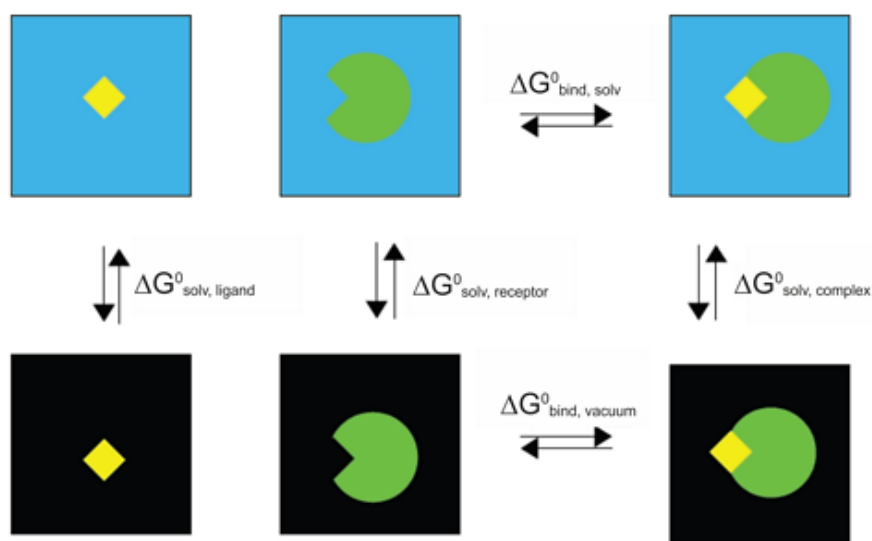
รูป 13 แผนภาพของพลังงานกิบส์อิสระในการ binding ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

ที่มา: (Ambermd.org . Gibbs Free Energy (online), 2016)

สำหรับพลังงานอิสระของการ binding ของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างของแอลฟาแมงโกสตินสามารถหาได้ดังสมการ

$$\Delta G_{bind} = G_{D/CD} - G_D - G_{CD}$$

ทั้งนี้โปรแกรม MM-PBSA ทำการคำนวณค่าความต่างของพลังงานอิสระกิบส์ โดยแยกเป็นสองส่วน คือ ส่วนของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในสภาวะไม่มีสารละลาย (เฟสแก๊ส) และผลของพลังงานอิสระจากโมเลกุลของสารละลาย (Solvation free energy) โดยผลต่างของพลังงานอิสระมีความสัมพันธ์ตามวงจรรูณหพลศาสตร์ดังนี้ [36]



รูป 14 แผนภาพการคำนวณพลังงานกิบส์อิสระของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

ที่มา: (Ambermd.org . Gibbs Free Energy (online), 2016)

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta E_{\text{MM}} + \Delta G_{\text{solv}} - T\Delta S$$

ΔE_{MM} คือผลรวมการพลังงานพันธะและไม่เกิดพันธะ (แรงไฟฟ้าสถิตและแวนเดอร์วาลส์)

ΔG_{solv} คือ พลังงานอิสระของสารละลาย (Solvation free energy)

$T\Delta S$ คือ เอนโทรปีของระบบ

2.8 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Varsha pokharkar และคณะ (2009) ได้ศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีระหว่าง Carvedilol และเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรีนโดยใช้กรดซิตริกเป็นตัวทำละลาย จุดประสงค์เพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายของยา Carvedilol ผ่านวิธีทางกายภาพ (physical mixing) การนวดผสม (kneading) การทำให้แห้งโดยการสเปรย์ (spray drying) จากการศึกษาพบว่าวิธีทางกายภาพไม่สามารถทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีได้ และสารประกอบเชิงซ้อนที่ได้จากวิธีสเปรย์ให้ค่าการละลายที่สูงกว่าวิธีนวดผสม ซึ่งหมายความว่า การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนส่งผลต่อการค่าการละลายมากกว่าวิธีที่ไม่ทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน ทั้งนี้สภาวะที่ค่าพีเอช 4.5 เป็นสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการละลายของ Carvedilol ทุกกรณี [38] โดยดูจากค่าในตารางที่ 6

ตาราง 6 ค่าการละลายของ Carvedilol ในสภาวะต่างๆ

ที่มา: (Pokharkar, 2009)

Solvent	Pure drug (mg mL ⁻¹) ^a	Physical mixture (mg mL ⁻¹) ^a	Ternary complex obtained by knead- ing (mg mL ⁻¹) ^a	Ternary complex obtained by spray drying (mg mL ⁻¹) ^a
Distilled water	0.008 ± 0.003	0.092 ± 0.019	0.650 ± 0.090	0.927 ± 0.060
HCl (pH 1.2)	0.567 ± 0.028	0.548 ± 0.009	0.580 ± 0.075	0.614 ± 0.033
Acetate buffer (pH 4.5)	0.707 ± 0.044	0.826 ± 0.423	1.048 ± 0.016	1.329 ± 0.126
Simulated saliva (pH 6.2)	0.074 ± 0.003	0.076 ± 0.003	0.258 ± 0.092	0.433 ± 0.011

^a Mean ± SD, n = 3.

Casella และคณะ (1998) การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Indomethacin แอมโมเนีย และเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรีน จุดประสงค์เพื่ออธิบายการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยมีตัวทำละลายเป็นสารละลายแอมโมเนีย จากตารางเมื่อเพิ่มปริมาณแอมโมเนีย สารประกอบเชิงซ้อนมีปริมาณ Indomethacin มากขึ้น และจากการวิเคราะห์ HPLC พบว่าไม่มี Indomethacin ที่เสื่อมสภาพ เนื่องจากเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรีนสามารถป้องกันการเสื่อมสภาพของ Indomethacin [39]

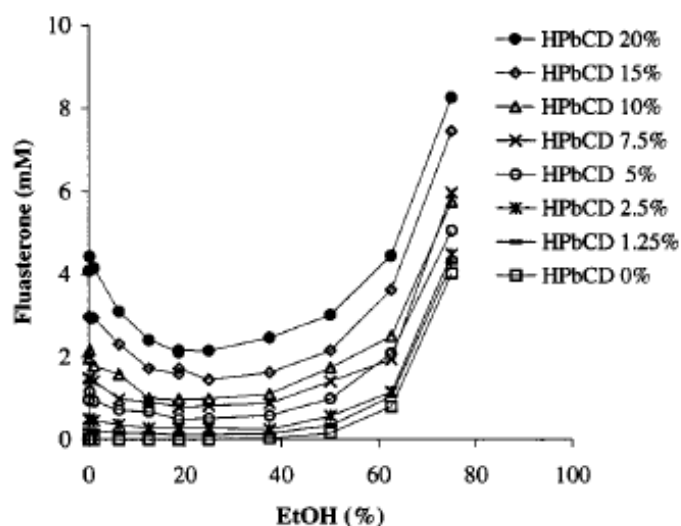
ตาราง 7 ส่วนประกอบของสารประกอบเชิงซ้อนในความเข้มข้นแอมโมเนียต่างๆ
ที่มา: (Casella, 1998)

Complex	Aqueous ammonia ($\times 10^{-2}$ M)	Complex composition (%)		
		Indomethacin ^a	Water	Ammonia
A	2.41	7.69 ± 0.48	9.88	0.20
B	4.82	10.75 ± 0.66	8.53	0.41
C	7.25	13.95 ± 0.67	6.28	0.62
D	9.62	16.27 ± 1.81	5.47	0.73
E	14.50	20.84 ± 0.87	5.48	0.73

^a Mean \pm S.D. of three determinations.

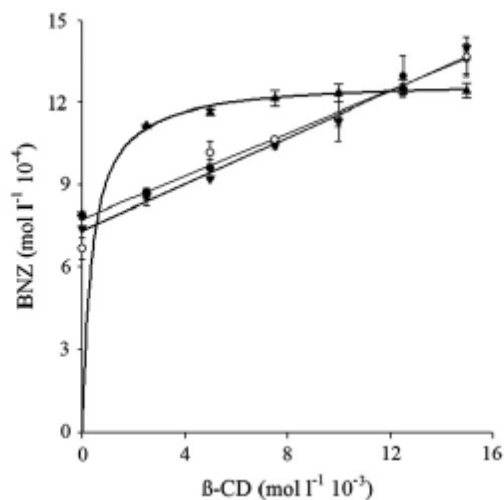
Ping และคณะ (1999) ทำการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Fluasterone กับ HP β CD โดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์มาวิเคราะห์หาปริมาณการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยมีตัวทำละลายคือ เอทานอล สรุปได้ดังนี้เมื่อตัวทำละลายมีความเข้มข้นต่ำ การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนน้อย แต่ที่ความเข้มข้นของตัวทำละลายสูงขึ้น การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนมากขึ้น [33]

Polyanne และคณะ (2012) ศึกษาผลของพอลิเมอร์ต่อสารประกอบเชิงซ้อน benznidazole และเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินโดยเมื่อทำการศึกษาค่าการละลายในสถานะที่มีค่าความเป็นกรดต่างกันพบว่า เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในน้ำ เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินค่าพีเอช 3.0 เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินค่าพีเอช 10.0 เกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นแบบ A_L ในอัตราส่วน 1:1 สำหรับค่าพีเอช 3.0 มีค่าการละลายเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับในน้ำ



รูป 15 การละลายของ Fluasterone ที่ความเข้มข้นของสารละลายเอทานอลแตกต่างกัน

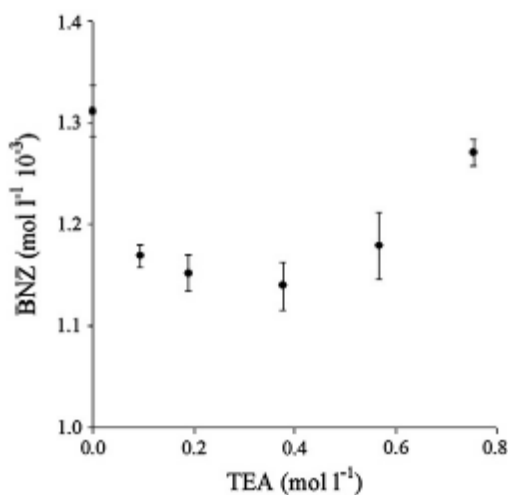
ที่มา: (Melo, 2013)



รูป 16 แผนภาพเฟสการละลายของ Benznidazole

ที่มา: (Melo, 2013)

ทั้งนี้การใส่ตัวทำละลายร่วมสามารถเพิ่มค่าการละลายได้ แต่อาจลดการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน สำหรับค่าการละลายของ TEA (triethanolamine) พบว่าที่ความเข้มข้นของ TEA ต่ำ การละลายของ BNZ ลดลง อาจเกิดการแย่งเกิดปฏิกิริยาของ TEA ในขณะที่ความเข้มข้นของ TEA สูงค่าการละลาย BNZ สูงขึ้นตาม [40]



รูป 17 เฟสการละลายของ Benznidazole ที่เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินความเข้มข้น 0.015 โมลาร์

ที่มา: (Melo, 2013)

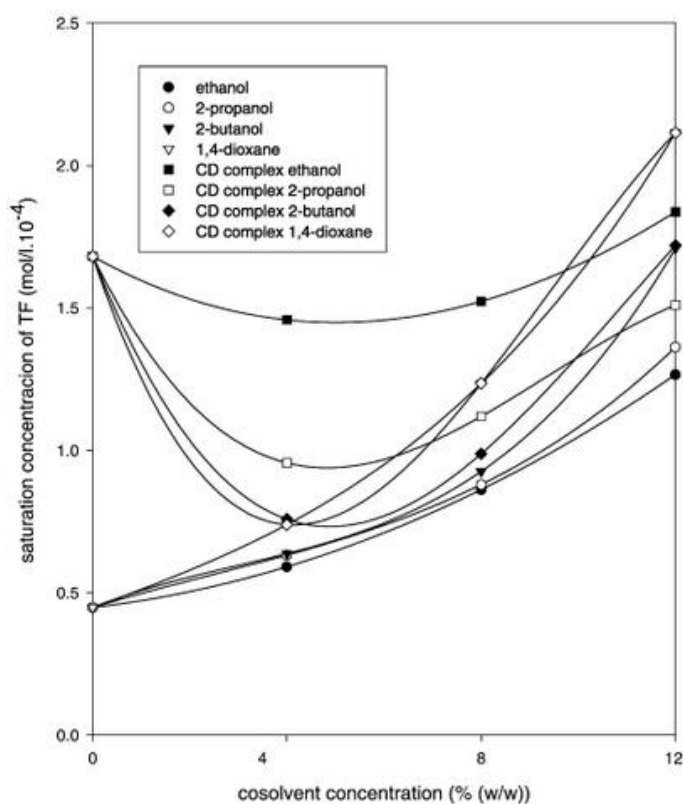
Helmut และคณะ (2002) ศึกษาการเพิ่มค่าการละลายของ Triflumizole โดยทำการเปลี่ยนตัวทำละลายและอุณหภูมิในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Triflumizole และเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน และตัวทำละลาย ในงานวิจัยนี้ได้แก่ EtOH 2-Propanol 2-Butanol 1,4-Dioxane

โดยตัวทำละลายเพิ่มค่าการละลายของ Triflumizole ซึ่งเป็นคุณสมบัติเฉพาะของแต่ละตัวทำละลาย ที่มีผลต่อสมบัติทางเคมีกายภาพของ TF และเมื่อเพิ่มอุณหภูมิ การละลายมีค่าสูงขึ้นตาม สามารถอธิบายได้ดังสมการของ Van't Hoff

$$\ln(CS) = \left(\frac{-\Delta H}{R}\right)\left(\frac{1}{T}\right) + \text{constant}$$

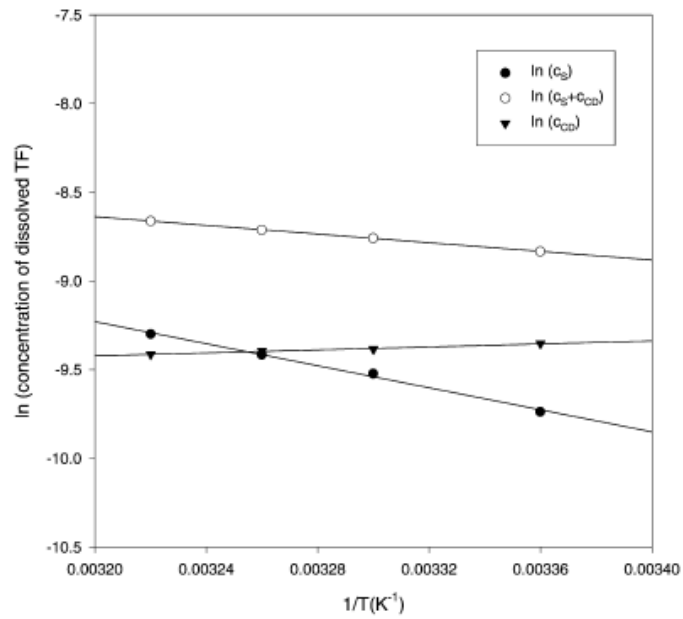
เมื่อความเข้มข้นของตัวทำละลายเพิ่มขึ้น เอนทัลปีสูงขึ้น แต่การทดลองมีความผิดพลาดสูง ทำให้เห็นแนวโน้มไม่ชัดเจนสำหรับชนิดตัวทำละลายที่แตกต่างกัน สำหรับค่าการละลาย Triflumizole สูงขึ้นเมื่อความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินสูงขึ้น เพราะเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างโฮสต์กับเกสต์ โดยโมเลกุลของ Triflumizole 1 โมเลกุลทำปฏิกิริยากับเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 1 โมเลกุล และที่ความเข้มข้นของตัวทำละลายสูงขึ้น การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนมากขึ้น แม้ตัวทำละลายที่มีขั้วอย่าง 1,4-Dioxane ที่ความเข้มข้นสูงก็ส่งผลให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนสูงขึ้น

สำหรับผลของอุณหภูมิพบว่าเมื่อเพิ่มอุณหภูมิการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนมีค่าลดลง และที่ความเข้มข้นของตัวทำละลายมีค่าสูง การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนก็เกิดน้อยลงโดยอุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง 25, 30, 34 และ 38 องศาเซลเซียส [41]

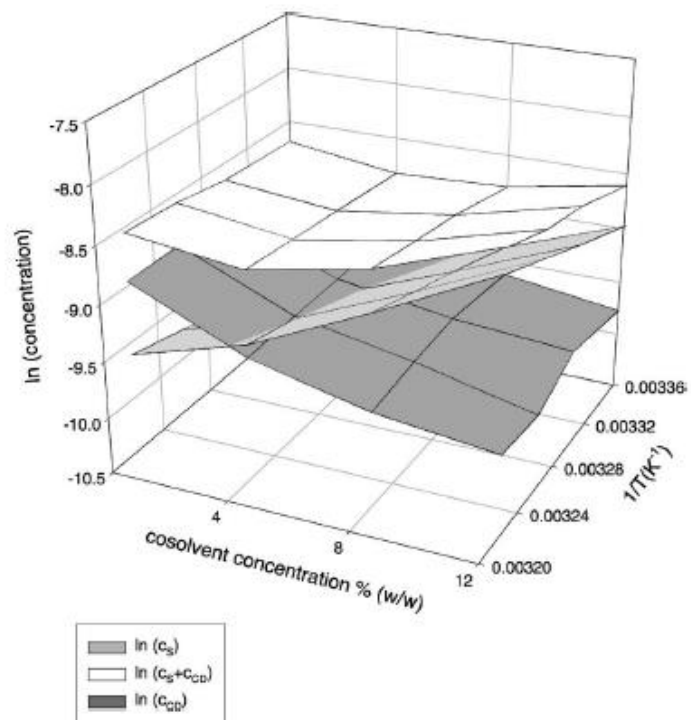


รูป 18 การละลายของ TF ในสารละลายต่างๆ

ที่มา: (Vierstein, 2003)

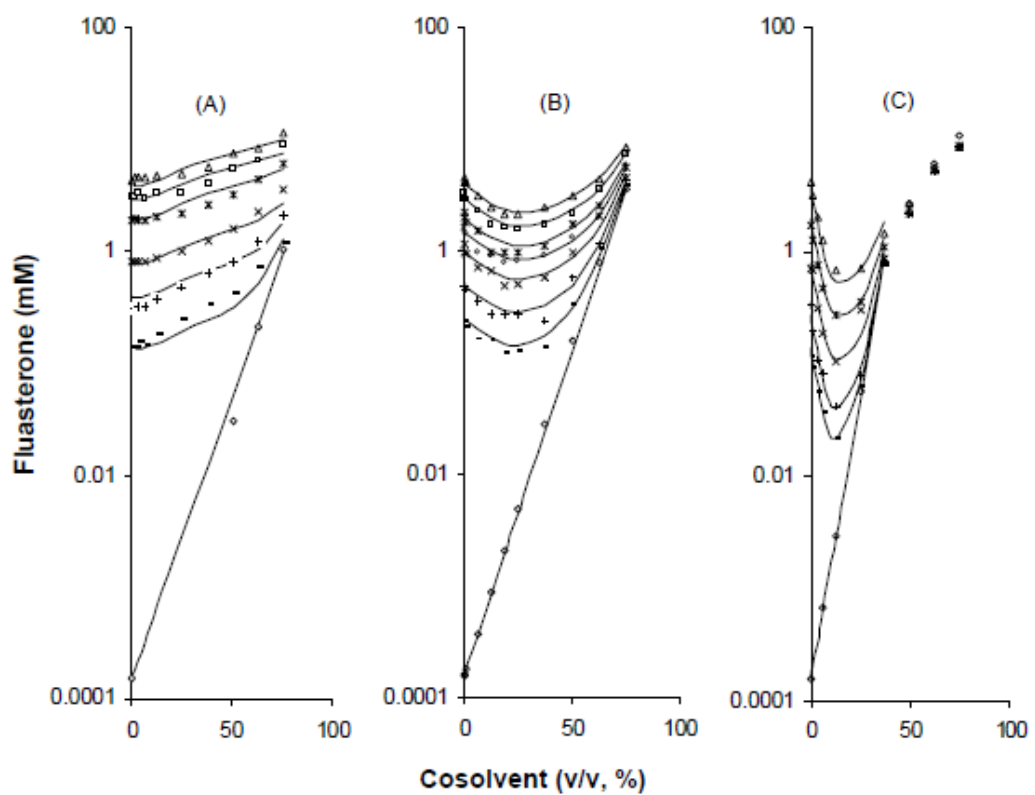


รูป 19 ลอการิทึมของ TF อิมตัว และส่วนกลับของอุณหภูมิ
ที่มา: (Vierstein, 2003)



รูป 20 ลอการิทึมของ TF อิมตัว ส่วนกลับของอุณหภูมิ และความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วม
ที่มา: (Vierstein, 2003)

Yan He และคณะ (2006) ได้ทำการศึกษาการละลายของ Fluasterone ใน HP β CD ร่วมกับตัวทำละลาย เพื่อหาผลของตัวทำละลายที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนและใช้แบบจำลองคณิตศาสตร์เพื่อคำนวณปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนทั้งแบบไบนารีและเทอร์นารี โดยงานวิจัยดังกล่าวเลือกใช้ตัวทำละลายร่วมคือ เมทานอล (methanol) เอทานอล (ethanol) และนอร์มอลโพรพานอล (n-propanol) และทำการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนทั้งแบบไบนารีและเทอร์นารี จากการศึกษาพบว่าเมทานอลทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีมากที่สุด และโพรพานอลเกิดสารประกอบเชิงซ้อนน้อยที่สุด [34]



รูป 21 ค่าการละลายของ Fluasterone กับความเข้มข้นของตัวละลาย

(A) เมทานอล (B) เอทานอล (C) นอร์มอลโพรพานอล

ที่มา: (He, 2006)

Yuan และ Cornelia (1996) ทำการศึกษาผลของแอลกอฮอล์ต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารแซนโทน และไซโคลเด็กซ์ทริน ทั้ง β CD HP β CD γ CD จากการศึกษาพบว่า 1-BuOH ไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี และ 3-PeOH 4-HeOH เกิดสารประกอบเชิงซ้อนน้อยเนื่องจากโครงสร้างแอลกอฮอล์มีขนาดใหญ่ [42]

Martin และคณะ (2011) ศึกษาผลของการเกาะกลุ่มที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Hydrocortisol กับ HP β CD โดยมีเอทานอลเป็นตัวทำละลาย พิจารณาจากอุณหภูมิ การปั่นกววน และตัวทำละลายร่วม เมื่ออุณหภูมิเพิ่มทำให้การเกาะกลุ่มอยู่ในสภาวะกึ่งเสถียร และมีขนาดเล็กลงอย่างเห็นได้ชัด การปั่นกววนส่งผลให้อนุภาคมีการเคลื่อนไหวมากขึ้น และพันธะที่เกิดขึ้นในระหว่างการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนมีความไม่เสถียรและทนต่อการเกิดปั่นกววนไม่ได้ สำหรับตัวทำละลายร่วมสามารถลดขนาดของการเกาะกลุ่มได้ หน้าที่ของแอลกอฮอล์คือ ลดสภาพความเป็นขี้ผึ้งและค่าคงที่จะเพิ่มขึ้นในช่วงแรกเนื่องจากเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี พอถึงจุดหนึ่งและค่าคงที่จะลดลงเนื่องจากแอลกอฮอล์แย่งเกิดปฏิกิริยากับไซโคลเดกซ์ทริน [43]

Tayade และคณะ (2004) ศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่มีผลต่อการละลาย quercetin โดยมี quercetin และ β CD HP β CD และสารละลายแอมโมเนีย พบว่าเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้น ที่ความเข้มข้นตัวทำละลายต่ำ เกิดสารประกอบเชิงซ้อนน้อย แต่ที่ความเข้มข้นสูงๆ การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนมากขึ้น [44]

Margarita และคณะ (2003) ทำการศึกษาผลของ PEG (polymer polyethylene glycol) ที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Naproxen และBCD โดยพอลิเมอร์ไม่เปลี่ยนแปลงปริมาณสัมพันธ์ระหว่างยากับเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่มีอัตราส่วน 1:1 จากงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าพอลิเมอร์ดังกล่าวไม่ทำปฏิกิริยากับยาที่ไม่เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน สามารถสังเกตได้จากค่าคงที่ของอัตราการเกิดปฏิกิริยาที่คงที่ (K_{sv}) เมื่อไม่ใส่เบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในขณะที่ค่าคงที่ปฏิกิริยาของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเพิ่มขึ้น เมื่อความเข้มข้นของพอลิเมอร์มากขึ้น ซึ่งแสดงให้เห็นว่าพอลิเมอร์สามารถผลักดันยาให้เข้าไปในโพรงของไซโคลเดกซ์ทรินได้ แต่ข้อน่าสงสัยเกิดคือจากเครื่อง fluorescence บอก PEG ให้ค่าคงที่ association ที่น้อยลง จากงานวิจัยอื่นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวว่า

1. เกิด Exclusion ของสารประกอบเชิงซ้อนที่ผิวของไซโคลเดกซ์ทริน
2. เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี เพราะสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีมีค่าคงที่ binding น้อยกว่าสารประกอบแบบไบนารี

โดยค่าที่ binding ขึ้นกับปริมาณความเข้มข้นของ PEG และมีค่าลดลงเมื่อมี PEG เนื่องจากผิวที่มีขี้ผึ้งน้อยของยาในสารประกอบเชิงซ้อนถูกล้อมด้วยน้ำและมีการฟอร์มพันธะไฮโดรเจนที่แข็งแรงขึ้นระหว่างยาและไซโคลเดกซ์ทริน เมื่อมีโมเลกุลของ PEG พันธะดังกล่าวถูกทำลายลง หมู่ไฮดรอกซิลของไซโคลเดกซ์ทรินย้ายหมู่คาร์บอกซิลของยาและวงแหวนฟทาไลน์เข้าไปในโพรงน้ำมากกว่าตอนไม่มี PEG และยาจะเข้าไปในโพรงไซโคลเดกซ์ทรินทางด้านเมท็อกซี

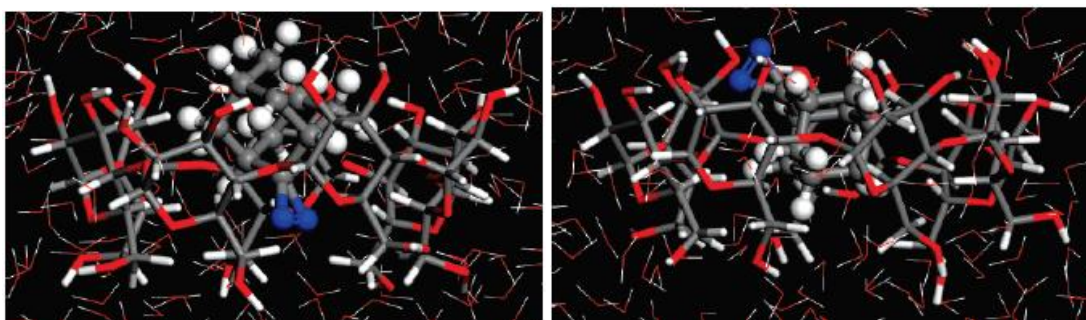
ผลของพอลิเมอร์กับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยพอลิเมอร์ที่ใช้ในงานนี้ได้แก่ HPMC, POL401, PEG4000, PVC, PVP-k30, PEG10000, PEG1500 โดยพอลิเมอร์ที่ใส่ลงไปเพิ่มการละลายของสารประกอบเชิงซ้อน โดยมีกลไกการเกิดจากข้อใดข้อหนึ่ง

1. BNZ ละลายในเมทริกซ์ของพอลิเมอร์
2. พอลิเมอร์เพิ่มการเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างน้ำกับ BNZ
3. การมีอยู่ของพอลิเมอร์ทำให้ BNZ ละลายได้มากขึ้น หรือเป็นผลของตัวทำละลายร่วม

สำหรับจุดประสงค์การนำพอลิเมอร์มาใช้ไม่ได้นำมาเปลี่ยนสมบัติการละลายของ BNZ เมื่อใส่ปริมาณของพอลิเมอร์สูงส่งผลให้สารละลายมีความหนืดมากขึ้น ลดค่าสัมประสิทธิ์ในการแพร่และอัตราการละลาย แต่สามารถเพิ่มอัตราการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ เพราะระหว่าง BNZ และเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินมีปฏิสัมพันธ์ที่อ่อน และพอลิเมอร์เพิ่มค่าพลังงานอิสระ โดยเพิ่มปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาและเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน [45]

Mario Jug และคณะ (2011) ศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Triclosan เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน HPC (hydroxypropylcellulose) และ EPI-BCD (epichlorohydrinpolymer) เพื่อศึกษาผลของพอลิเมอร์ต่อการละลายและการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพบว่า จากทฤษฎีเฟสการละลายระหว่าง TR และ BCD เป็นแบบ B_s แต่เมื่อใส่พอลิเมอร์ลงไปด้วยเปลี่ยนเป็นแบบ A_L ซึ่งค่าละลายเพิ่มขึ้น 30 เท่า และจากการศึกษาผลต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพบกราฟมีความชันลดลง แสดงว่าเมื่อ K_s มีค่าน้อยลง เท่ากับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนลดลง อาจจะเพราะยาและพอลิเมอร์ทำปฏิสัมพันธ์กัน และเกิด steric hindrance effect ขึ้น การศึกษาเรื่องการละลายในช่องปากของ TR และ TR/HPC มีการละลายเล็กน้อย ส่วน TR/BCD และ TR/BCD/HPC มีการละลายในปากที่มากขึ้น แต่ HPC ไม่มีผลต่อการละลาย เนื่องจาก HPC ไม่ได้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนภายในโพรงสำหรับ TR/EPI-CD มีค่าการละลายในช่องปากมากที่สุด ทั้งนี้มีการหาประสิทธิภาพในการต้านจุลินทรีย์ โดยสารประกอบเชิงซ้อน TR/EPI-CD มีประสิทธิภาพสูงสุด รองลงมาคือ TR-BCD [46]

Bernhard Sellner และคณะ (2008) ศึกษาสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Aziadamantane และเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในน้ำด้วยแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต โดยใช้สำหรับการดูทิศทางในการเป็นสารประกอบเชิงซ้อน ซึ่งสารประกอบเชิงซ้อนในทิศทางแบบ A และ B เป็นทิศทางที่มีความเสถียรสูง โดยดูจากค่าพลังงาน ซึ่งทั้งสองรูปแบบมีค่าแตกต่างกันไม่มากนัก

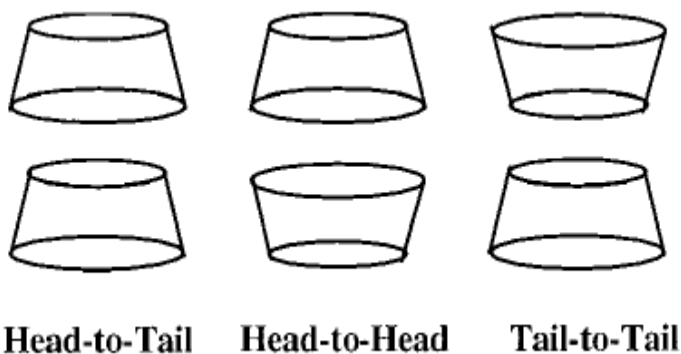


(แบบ A)

(แบบ B)

รูป 22 สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Aziadamantane และเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในน้ำ
ที่มา: (Sellner, 2008)

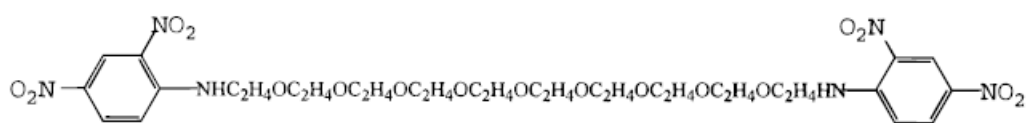
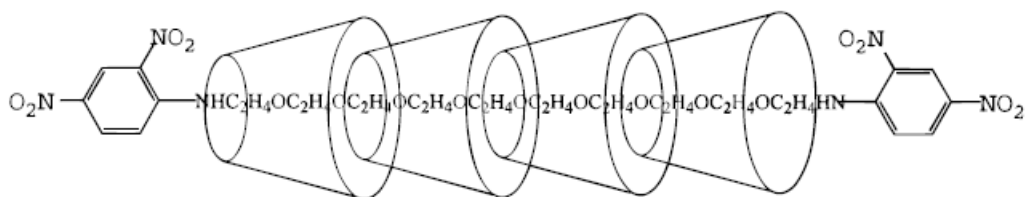
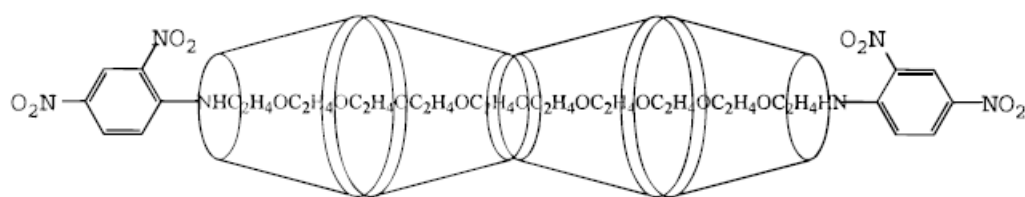
Pascal Binnet และคณะ (2001) ศึกษาผลจากการวางโครงสร้างไซโคลเด็กซ์ทรินรูปแบบต่างๆ ด้วยแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต พบว่า Head-to-Head เป็นการจัดวางโครงสร้างที่มีความเสถียรมากที่สุด เนื่องจากมีจำนวนพันธะไฮโดรเจนมากที่สุด ทั้งนี้ยังพบว่าพลังงานของการ binding เปลี่ยนแปลงโดยขึ้นอยู่กับทิศทางของไซโคลเด็กซ์ทรินด้วย [47]

**Head-to-Tail****Head-to-Head****Tail-to-Tail**

รูป 23 ทิศทางการวางโครงสร้างของไซโคลเด็กซ์ทริน

ที่มา: (Binnet, 2001)

Javier Pozuelo และคณะ (1997) ศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโพลีเอทิลีนไกลคอล (Poly ethylene glycol) และแอลฟาไซโคลเด็กซ์ทรินโดยแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต พบว่าแรงแวนเดอร์วาลส์เป็นแรงตัวหลักที่บอกถึงความเสถียรของ Polyrotaxane ซึ่งในการจัดวางโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนแบบ Head-to-Head และ Tail-to-Tail มีความเสถียรกว่า Head-to-Tail เนื่องจากแรงพันธะไฮโดรเจนระหว่างไซโคลเด็กซ์ทริน [48]

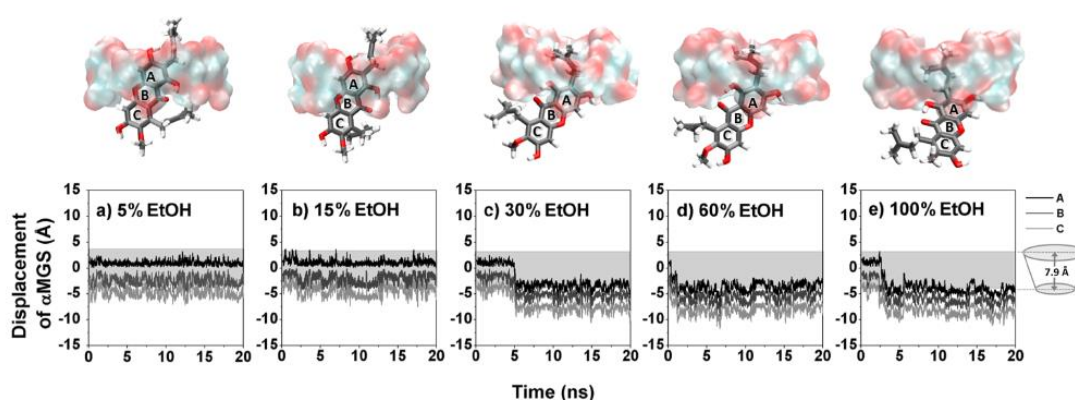
**PEG10****RPEG10CD4HT****RPEG10CD4HH**

รูป 24 โครงสร้างของ Polyrotaxane ที่มี oxyethylene 10 โมเลกุล (PEG10) R-cyclodextrins แบบ Head-to-Tail หรือ Head-to-Head และแบบ Tail-to-Tail ที่มา: (Pozuelo, 1997)

Bodee Nutho และคณะ (2015) ศึกษาสภาวะการ binding และการกักเก็บสารฟลาโวนอยด์ไฟเซตินในโพรงระดับนาโนของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน การทำ molecular docking เสนอทิศทางของไฟเซตินในโพรงเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่เป็นไปได้ 4 ทิศทาง ด้วยการจัดเรียงแบบเรขาคณิตที่แตกต่างกัน 2 แบบ เพราะพันธะระหว่างวงที่สามารถหมุนได้

จากผลของการทำแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต (MD) พบว่าวงฟีนิลของไฟเซตินชอบเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในโพรงเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน การที่เกิด binding น้อยจะสังเกตพบวงโครโมนอยู่ในโพรง MM-PBSA/QM-PBSA สนับสนุนการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนจากการคำนวณพลังงานอิสระ โดยเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างไฟเซตินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ขอบของวงฟีนิล แรงแวนเดอร์วาลส์เป็นแรงสำคัญที่ใช้ในการเกิดสารประกอบดังกล่าว [49]

Chompoonut Rungnim และคณะ (2015) ศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและแอลฟาแมงโกสติน จากผลของการทำแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต (MD) พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของเอทานอลมากกว่า 10% ส่งผลให้ค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสตินมีมากขึ้น ในขณะที่เดียวกันส่งผลให้ค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีลดลง ที่ความเข้มข้นของเอทานอลมากกว่า 30% ส่งผลให้วงของแอลฟาแมงโกสตินที่อยู่นอกโพรงไซโคลเด็กซ์ทรินลดแรง binding แต่เพิ่มการละลายของสารประกอบเชิงซ้อน ดังนั้นสารละลายเอทานอลจะสามารถเพิ่มการละลายของแอลฟาแมงโกสตินและสารประกอบเชิงซ้อน [37]



รูป 25 MD และ RMSD ของสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเอทานอลที่ความเข้มข้นต่างๆ
ที่มา: (Chompoonut Rungnim, 2015)

ทั้งนี้การเติมเอทานอลในปริมาณมากส่งผลให้โมเลกุลแอลฟาแมงโกสตินออกมามากขึ้น เนื่องจากไปลดแรง binding ของสารประกอบเชิงซ้อน โดยงานวิจัยดังกล่าวชี้ให้เห็นปัจจัยที่สำคัญสองปัจจัยได้แก่ค่า interaction energy (พลังงานปฏิสัมพันธ์) และพลังงานอิสระของการใส่สารละลาย

ตาราง 8 ค่าพลังงานกิบส์อิสระและพลังงานต่างๆ ของสารประกอบเชิงซ้อน

ที่มา: (Chompoonut Rungnim, 2015)

	EtOH concentration (% v/v)					
	0%	5%	15%	30%	60%	100%
ΔE_{ele}	-4.61 ± 2.67	-4.30 ± 2.35	-4.99 ± 3.07	-8.69 ± 4.50	-10.17 ± 4.35	-10.20 ± 3.84
ΔE_{vdw}	-37.04 ± 1.93	-37.46 ± 2.55	-36.14 ± 2.53	-28.36 ± 4.43	-26.98 ± 4.10	-22.39 ± 3.72
ΔE_{MM} (1)	-41.65 ± 3.22	-41.76 ± 3.59	-41.13 ± 4.02	-37.05 ± 5.77	-37.15 ± 5.80	-32.58 ± 5.41
ΔG_{nsolv}	-4.53 ± 0.17	-4.49 ± 0.21	-4.48 ± 0.20	-4.01 ± 0.31	-3.91 ± 0.30	-3.54 ± 0.32
ΔG_{psolv}	23.83 ± 3.80	23.03 ± 3.75	22.21 ± 4.10	18.51 ± 3.57	18.86 ± 3.53	16.70 ± 2.95
ΔG_{solv} (2)	19.30 ± 3.72	18.54 ± 3.64	17.73 ± 3.99	14.50 ± 3.42	14.94 ± 3.39	13.16 ± 2.75
$\Delta G_{psolv} + E_{ele}$	19.22 ± 3.00	18.73 ± 3.13	17.22 ± 3.17	9.83 ± 3.3	8.68 ± 3.19	6.50 ± 3.18
$\Delta G_{nsolv} + E_{vdw}$	-41.57 ± 2.10	-41.95 ± 2.76	-40.62 ± 2.73	-32.37 ± 4.74	-30.89 ± 4.40	-25.93 ± 4.04
-TAS (3)	13.29 ± 2.72	13.00 ± 2.73	12.88 ± 2.92	13.04 ± 2.44	13.31 ± 3.10	12.46 ± 2.51
$\Delta G_{bind} (1)+(2)+(3)$	-9.06 ± 2.87	-10.21 ± 2.84	-10.51 ± 2.93	-9.51 ± 3.19	-8.90 ± 3.56	-6.96 ± 3.14

บทที่ 3 ขั้นตอนและวิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 อุปกรณ์

3.1.1 เครื่องไฮเพอร์ฟอแมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี (High Performance Liquid Chromatography; HPLC) รุ่น Alliance 2690 ต่อกับ Photodiode Array (PDA) Detector รุ่น 2998 บริษัท Waters ประเทศสหรัฐอเมริกา

3.1.2 เครื่องปั่นกวนสาร Magnetic stirrer regulator hotplate รุ่น Heidolph MR 3001 บริษัท heidolph ประเทศเยอรมนี

3.1.3 เครื่องเขย่าสาร (Shaking incubator) รุ่น SNR บริษัท Vision scientific ประเทศเกาหลี

3.2 สารเคมี

3.2.1 เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (β CD) บริษัท Wacker Chemical AG ประเทศเยอรมนี

3.2.2 สารสกัดเปลือกมังคุด บริษัท GuanzhouHonsea Sunshine Bio Science & Technology Co., Ltd. ประเทศจีน

3.2.3 เมทานอล (เกรด HPLC) บริษัท Carlo Erba ประเทศอิตาลี

3.2.4 เอทานอล (เกรด HPLC) บริษัท Carlo Erba ประเทศอิตาลี

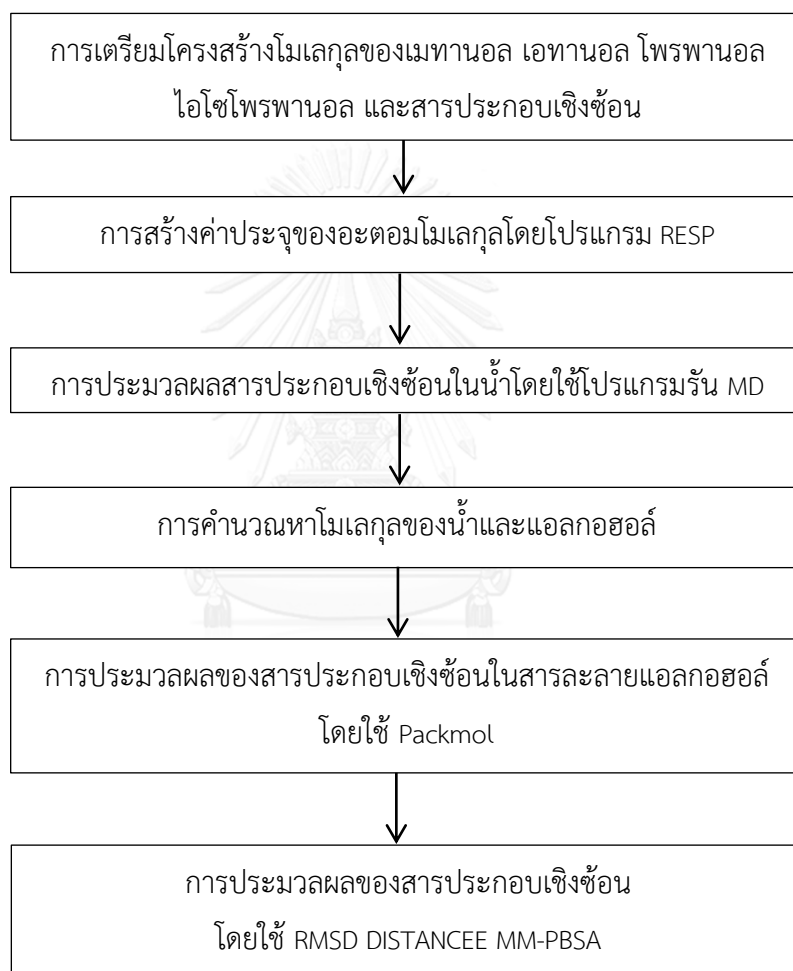
3.2.5 เอ็น-โพรพานอล (เกรด HPLC) บริษัท Carlo Erba ประเทศอิตาลี

3.2.6 ไอโซโพรพานอล (เกรด HPLC) บริษัท Carlo Erba ประเทศอิตาลี

3.3 วิธีการทดลอง

จากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในบทที่ 2 ทำให้เห็นว่าการจำลองโมเลกุลเชิงพลวัตเป็นเครื่องมือที่ช่วยทำให้เห็นภาพโครงสร้างการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนและบอกความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในรูปของพลังงานอิสระกิบส์ นอกจากนี้ยังมีการทำเฟสการละลายเพื่อวิเคราะห์ปริมาณและลักษณะการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

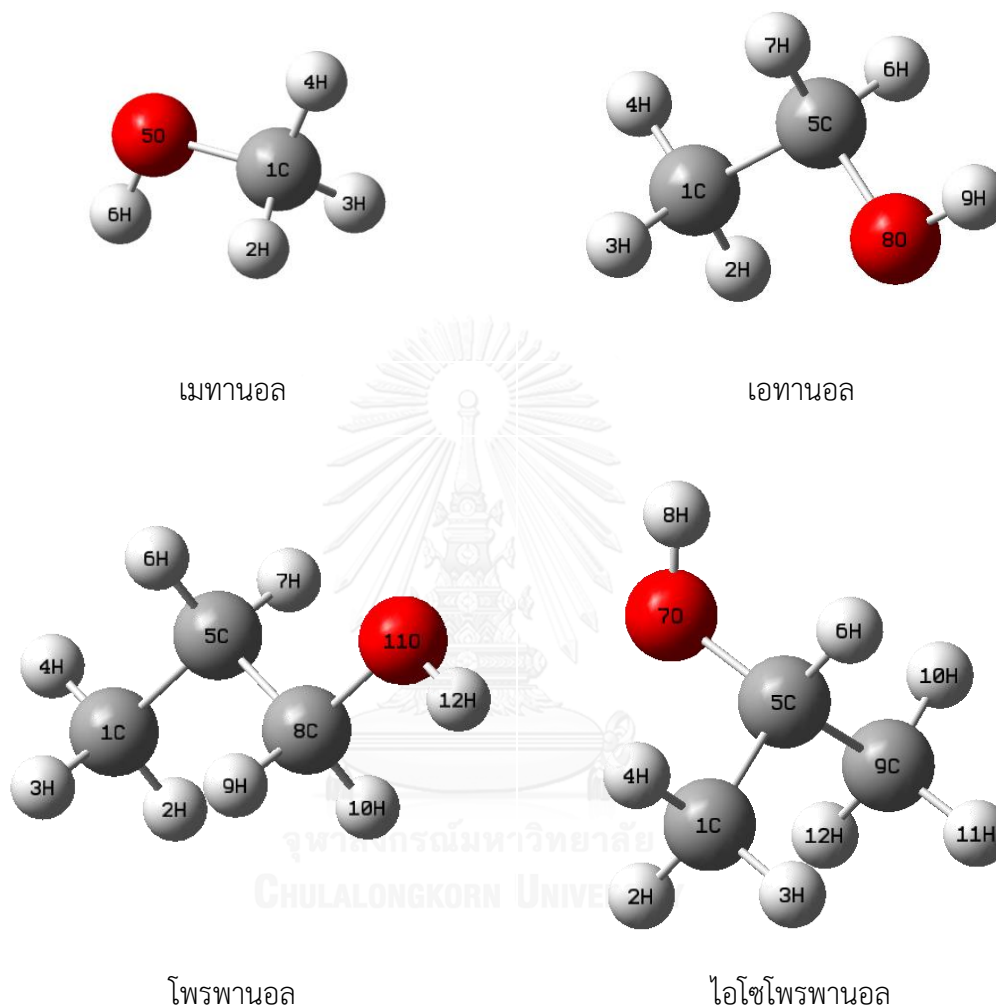
3.3.1 การทำแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต (Molecular Dynamics Simulation)



รูป 26 แผนผังสำหรับการทำแบบจำลองเชิงโมเลกุล

3.3.1.1 การเตรียมโครงสร้างโมเลกุลแอลกอฮอล์โดยโปรแกรม Gauss View

ขั้นตอนแรกเลือกประเภทของอะตอมตัวกลาง เช่น อะตอมคาร์บอนสี่พันธะ อะตอมคาร์บอนสามพันธะ ขั้นตอนที่สองเลือกธาตุที่แทนของอะตอมตัวกลาง เช่น ธาตุออกซิเจน ให้เป็นโมเลกุลต่างๆ



รูป 27 โครงสร้างของโมเลกุลต่างๆ จากโปรแกรม Gauss View

ส่วนข้อมูลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินได้มาจาก PDB databank (3C6G) และพารามิเตอร์ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินใช้ Glycam06 force field สำหรับแอลฟาแมงโกสตินใช้โครงสร้างจาก International Union of Crystallography (KP2293) database

3.3.1.2 การสร้างค่าประจุของแอลกอฮอล์โดย RESP

นำโครงสร้างของโมเลกุลแอลกอฮอล์จากโปรแกรม Gauss View ทำเป็นไฟล์ .pdb จากนั้นนำเข้าโปรแกรม RESP โดยคำสั่ง antechamber เพื่อนำโมเลกุลทำมุมที่ถูกต้องพร้อมสร้างค่าประจุ จากนั้นนำค่าประจุของแต่ละอะตอมซึ่งอยู่ในไฟล์ .log เทียบกับภาพโครงสร้างโมเลกุลในไฟล์ .pdb และใส่ค่าประจุในไฟล์ .prepin จากนั้นส่งเข้าคำสั่ง leap และทำการ minimized ไฮโดรเจน

ตาราง 9 ค่าประจุของแต่ละอะตอมของแอลกอฮอล์

โมเลกุลแอลกอฮอล์	อะตอม	ประจุ	อะตอม	ประจุ
เมทานอล	C1	-0.163	H3	0.147
	H1	0.147	H4	0.178
	H2	0.435	O1	-0.744
เอทานอล	C1	0.006	H4	0.177
	C2	-0.489	H5	0.158
	H1	0.143	H6	0.435
	H2	0.143	O1	-0.749
	H3	0.177		
โพรพานอล	C1	-0.497	H4	0.174
	C2	-0.324	H5	0.174
	C3	0.022	H6	0.141
	H1	0.160	H7	0.141
	H2	0.160	H8	0.434
	H3	0.171	O1	-0.756
ไอโซโพรพานอล	C1	-0.473	H4	0.138
	C2	0.150	H5	0.163
	C3	-0.473	H6	0.151
	H1	0.171	H7	0.171
	H2	0.151	H8	0.440
	H3	0.163	O1	-0.749

3.3.1.3 การประมวลผลสารประกอบเชิงซ้อนในน้ำโดยโปรแกรม MD

การประมวลผลแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต (MD) จำเป็นต้องกำหนดขอบเขตของระบบเพื่อใช้ในการสังเกตสารประกอบเชิงซ้อน ทั้งนี้ในการรัน MD ต้องทำการ Minimized และเติมอะตอมไฮโดรเจนและโมเลกุลน้ำ เพื่อใช้ในการหาปริมาตรที่ต้องใช้ในระบบ โดยมีค่าพารามิเตอร์ดังต่อไปนี้

ตาราง 10 ค่าพารามิเตอร์ในการประมวลผลแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต

สภาวะ	รายละเอียด
ขนาด	50.0 x 50.0 x 50.0 Å ³

ตาราง 11 ค่าพารามิเตอร์ในการประมวลผลขั้นตอน Minimized

Condition	1 st Minimize	2nd Minimize
Imin	1	1
Maxcycle	3000	3000
Ncyc	1000	1000
Ntb	1	1
Ntr	1	0
Cut	12	12

3.3.1.4 การคำนวณโมเลกุลน้ำและแอลกอฮอล์

เมื่อได้จำนวนโมเลกุลของน้ำ จึงนำไปคำนวณเป็นจำนวนโมเลกุลของแอลกอฮอล์และน้ำที่ต้องใช้ในแต่ละระบบซึ่งมีวิธีการคำนวณอยู่ในภาคผนวก ง

ตาราง 12 จำนวนโมเลกุลของสารละลายในแต่ละระบบ

ระบบ	จำนวนของแอลกอฮอล์ (โมเลกุล)	จำนวนของน้ำ (โมเลกุล)
40% เมทานอล	541	1,825
40% เอทานอล	375	1,825
40% โพรพานอล	293	1,825
40% ไอโซโพรพานอล	286	1,825

3.3.1.5 การประมวลผลสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายแอลกอฮอล์ในโปรแกรม Packmol

จากขั้นตอนข้างต้นจะได้จำนวนโมเลกุลของน้ำและแอลกอฮอล์ ซึ่งจะนำมาประมวลผลร่วมกับสารประกอบเชิงซ้อนด้วยโปรแกรม Packmol โดยโปรแกรมจะทำขั้นตอน Minimized ขั้นตอนการเติมไฮโดรเจน และขั้นตอนการเติมโมเลกุลของน้ำและแอลกอฮอล์

3.3.1.6 การประมวลผลของสารประกอบเชิงซ้อนโดยใช้ RMSD DISTANCE MM-PBSA

ทั้งนี้ในการประมวลผลของโปรแกรม RMSD DISTANCE MM-PBSA จะนำไฟล์ Topology มาจากการประมวลผลของโปรแกรม MD โดยใช้ไฟล์ Topology ที่ 40-45 โดยสำหรับการประมวลผลของ MM-PBSA ต้องใช้พารามิเตอร์สำหรับแต่ละระบบ โดยข้อมูลจะถูกป้อนในคำสั่งเพื่อให้โปรแกรมประมวลผล โดยมีตัวแปรดังตาราง

ตาราง 13 ค่าพารามิเตอร์ของแต่ละระบบในโปรแกรม MM-PBSA

	40%เมทานอล	40%เอทานอล	40%โพรพานอล	40%ไอโซโพรพานอล
BOX	YES	YES	YES	YES
NTOTAL	8924	9053	9194	9110
NSTART	1	1	1	1
NSTOP	500	500	500	500
NFREQ	50	50	50	50
NUMBER LIGAND	1	1	1	1
LSTART	148	148	148	148
LSTOP	203	203	203	203
NUMBER RECEPTOR	1	1	1	1
RSTART	1	1	1	1
RSTOP	147	147	147	147
DIELC	1	1	1	1
MAXCYC	5000	5000	5000	5000
DRMS	0.1	0.1	0.1	0.1
IGB	1	1	1	1
PROC	1	1	1	1
SALTCON	0.00	0.00	0.00	0.00
EXTDIEL	61.57[50]	52.10[51]	51.25[52]	51.07[52]
INTDIEL	1.0	1.0	1.0	1.0
SURFTEN	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072

3.3.2 การทำเฟสการละลาย (Phase solubility)

การทำสารประกอบเชิงซ้อนของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินกับสารแอลฟาแมงโกสตินสามารถทำได้โดยใช้วิธีเขย่า โดยในงานวิจัยนี้

1. การศึกษาผลของเวลาที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินกับสารแอลฟาแมงโกสติน

ในขั้นตอนแรกเริ่มจากการเตรียมสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในน้ำที่ความเข้มข้น 0-10 มิลลิโมลาร์ และสารละลายแอลฟาแมงโกสตินในเอทานอล จากนั้นใส่สารละลายแอลฟาแมงโกสตินที่มากเกินไป (20 มิลลิโมลาร์) และสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินจำนวน 5 มิลลิลิตรลงในขวด vial ขนาด 12 มิลลิลิตร โดยให้ความเข้มข้นของเอทานอลเป็น 10% 20% และ 40% นำชุดขวดสารละลายไปโชนิกเป็นเวลา 15 นาที และเขย่าด้วยเครื่องเขย่าที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 250 รอบต่อนาที เป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นทำซ้ำเป็นจำนวน 3 ชุดการทดลอง สุดท้ายเปลี่ยนเวลาที่ใช้ในการเกิดปฏิกิริยาเป็น 24 และ 72 ชั่วโมง

2. การศึกษาผลของชนิดตัวทำละลายที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินกับสารแอลฟาแมงโกสติน

เตรียมสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในน้ำที่ความเข้มข้น 0-10 มิลลิโมลาร์ และสารละลายแอลฟาแมงโกสตินในเมทานอล จากนั้นใส่สารละลายแอลฟาแมงโกสตินที่มากเกินไป (20 มิลลิโมลาร์) และสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินจำนวน 5 มิลลิลิตรลงในขวด vial ขนาด 12 มิลลิลิตร โดยให้ความเข้มข้นของเมทานอลเป็น 10% 20% และ 40% นำชุดขวดสารละลายไปโชนิกเป็นเวลา 15 นาที และเขย่าด้วยเครื่องเขย่าที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 250 รอบต่อนาที เป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นทำซ้ำเป็นจำนวน 3 ชุดการทดลอง สุดท้ายเปลี่ยนตัวทำละลายเป็นเอทานอล นอร์มอลโพรพานอล และไอโซโพรพานอล

3. การศึกษาผลของอุณหภูมิที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินกับสารแอลฟาแมงโกสติน

เตรียมสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในน้ำที่ความเข้มข้น 0-10 มิลลิโมลาร์ และสารละลายแอลฟาแมงโกสตินในเอทานอล จากนั้นใส่สารละลายแอลฟาแมงโกสตินที่มากเกินไป (20 มิลลิโมลาร์) และสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินจำนวน 5 มิลลิลิตรลงในขวด vial ขนาด 12 มิลลิลิตร โดยให้ความเข้มข้นของเอทานอลเป็น 10% 20% และ 40% นำชุดขวดสารละลายไปโชนิกเป็นเวลา 15 นาที และเขย่าด้วยเครื่องเขย่าที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 250

รอบต่อนาที เป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นทำซ้ำเป็นจำนวน 3 ชุดการทดลอง จากนั้นทำซ้ำเป็นจำนวน 3 ชุดการทดลอง สุดท้ายเปลี่ยนอุณหภูมิในการเกิดปฏิกิริยาเป็น 35 และ 45 องศาเซลเซียส

สำหรับการวิเคราะห์นำสารละลายที่ได้กรองด้วย Nylon filter membrane (0.45 μm) นำสารละลายมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคไฮเพอร์ฟอแมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี (High Performance Liquid Chromatography, HPLC:Alliance 2690) ดังแสดงในตาราง 9

ตาราง 14 สภาวะการทำงานของเครื่อง High Performance Liquid Chromatography

สภาวะ	รายละเอียด
คอลัมน์	C 18 (Thermo scientefic) 2.1x250 มิลลิเมตร, 5 ไมครอน
วัฏภาคเคลื่อนที่	1% (v/v) กรดอะซิติกต่อเมทานอล 10:90
อัตราการไหล (มิลลิลิตรต่อนาที)	1
การฉีดตัวอย่างเข้าคอลัมน์ (ไมโครลิตร)	10
เวลาในการวิเคราะห์ (นาที)	15

โดยปริมาณสารที่วัดได้จากเครื่อง HPLC คือความเข้มข้นแอลฟาแมงโกสตินทั้งหมดที่ละลาย ทั้งเกิดสารประกอบเชิงซ้อนและที่ไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อน (D_{TOT}) และมีสมการอธิบายดังนี้คือ

$$[D_{\text{TOT}}] = [D] + [DL] + [DLC] \quad (1)$$

โดย $[D_{\text{TOT}}]$ คือความเข้มข้นทั้งหมดของแอลฟาแมงโกสติน

$[D]$ คือความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตินที่ละลายน้ำแต่ไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อน

$[DL]$ คือความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตินที่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี

$[DLC]$ คือความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตินที่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี

และมีสมการประกอบการหาความเข้มข้นของสารประกอบเชิงซ้อนแต่ละตัวดังนี้

$$[D_{\text{TOT}}] = [D_u] \times 10^{\sigma[C]} \quad (2)$$

$$\log[D_{\text{TOT}}] = \log[D_u] + \sigma[C] \quad (3)$$

-หาสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลาย 0% แอลกอฮอล์ (น้ำ)

$$[D_{\text{TOT}}] = [D_u] + K_b[D_u][L] \quad (4)$$

$$[D_{TOT}] - [D_u] = K_b[D_u][L] \quad (5)$$

- ทหารสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายแอลกอฮอล์

$$[D_{TOT}] = [D] + [DL] + [DLC] \quad (6)$$

$$[D] = [D_u] \times 10^{\sigma[C]} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} [DL] &= (K_b \times 10^{-\rho_b[C]})([D_u] \times 10^{\sigma[C]})[L] \\ &= [K_b][D_u][L] \times 10^{(\sigma-\rho_b)[C]} \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} [DLC] &= (K_t \times 10^{-\rho_t[C]})([D_u] \times 10^{\sigma[C]})[L][C] \\ &= [K_t][D_u][L][C] \times 10^{(\sigma-\rho_t)[C]} \end{aligned} \quad (9)$$

$$[D_{TOT}] = [D_u] \times 10^{\sigma[C]} + [K_b][D_u][L] \times 10^{(\sigma-\rho_b)[C]} + [K_t][D_u][L][C] \times 10^{(\sigma-\rho_t)[C]}$$

โดย $[D_u]$ คือ ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินในน้ำ (M^{-1})

σ คือ ค่ากำลังการละลายของตัวทำละลาย (M^{-1})

$[C]$ คือ ความเข้มข้นของตัวทำละลาย (M)

K_b คือ ค่าคงที่สมดุลของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี (M^{-1})

$[L]$ คือ ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (M)

ρ_b คือ ค่ากำลังลดความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี (M^{-1})

K_t คือ ค่าคงที่สมดุลของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี (M^{-2})

ρ_t คือ ค่ากำลังลดความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี (M^{-1})

บทที่ 4

ผลการศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูล

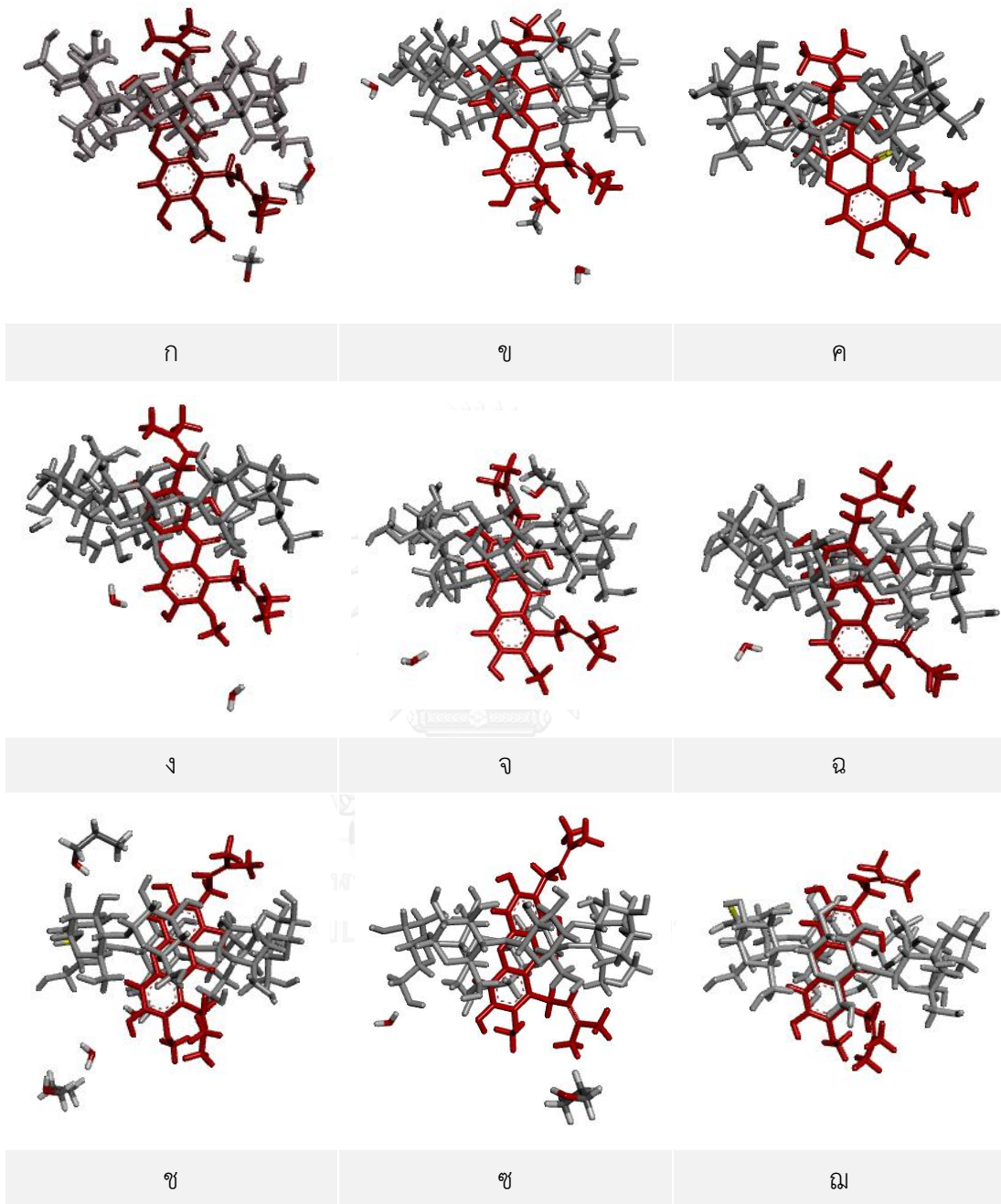
งานวิจัยนี้สามารถแบ่งผลการศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูลได้เป็น 2 ส่วน ประกอบด้วย การทำแบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต และการทำเฟสการละลาย ซึ่งขั้นตอนการจำลองโมเลกุลเชิงพลวัตสามารถให้ผลลัพธ์ในลักษณะของรูปภาพเพื่อแสดงพฤติกรรมของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ระยะการเข้าไปในโพรงของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน และพลังงานอิสระกิบส์ ส่วนการทำเฟสการละลายสามารถให้ผลลัพธ์ในด้านปริมาณการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนทั้งแบบไบนารีและเทอร์นารี ทั้งนี้มีการศึกษาในด้านเวลา ชนิดของแอลกอฮอล์ และอุณหภูมิ

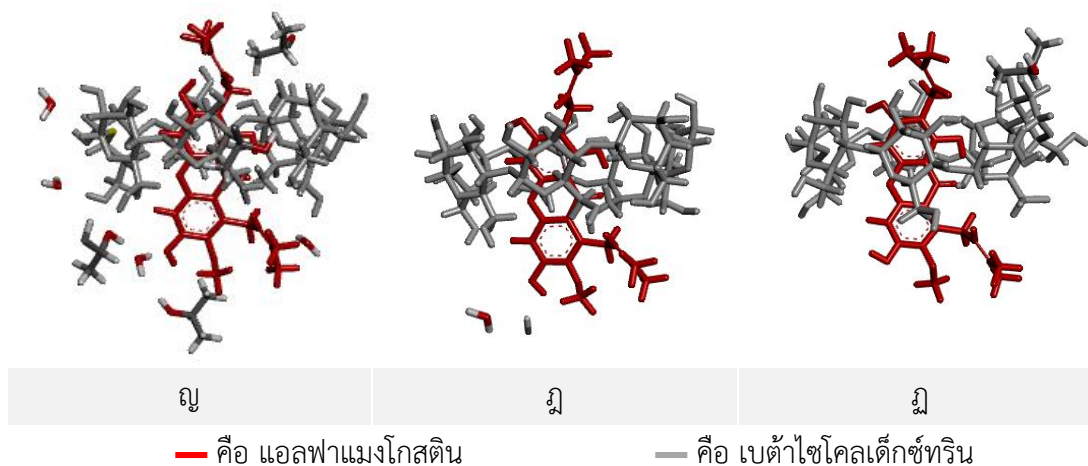
4.1 ผลการทดลองโดยใช้แบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัต

โปรแกรมเชิงพลวัตทำให้เห็นการจัดวางโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินแบบไบนารีพบว่า วง A ของแอลฟาแมงโกสตินเข้าไปในโพรงด้านปากแคบของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน เนื่องจากโครงสร้างของแอลฟาแมงโกสตินทางด้านวง C มีกิ่งของหมู่ $-C_5H_9$ ในทิศขึ้น และกิ่งของหมู่ $-OCH_3$ ในทิศลง ความเกะกะของโครงสร้างดังกล่าวทำให้เกิดสารประกอบซ้อนเลือกเกิดในด้านวง A โดยแอลฟาแมงโกสตินมีหมู่ไฮดรอกซิล 3 หมู่ และไม่เกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน [37] ส่งผลให้แรงไฟฟ้าสถิตย์ไม่เป็นแรงหลักในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนและแรงแวนเดอร์วาลส์จึงมีบทบาทมากขึ้น [48, 49]

โปรแกรมหดกล่าวทำการจำลองสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายแอลกอฮอล์ความเข้มข้น 40% จากภาพ ก ข และ ค โปรแกรมโมเลกุลเชิงพลวัตแสดงภาพของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีในสารละลายเมทานอล พบว่าเมื่อเวลาผ่านไปแอลฟาแมงโกสตินมีการเลื่อนออกมาจากโพรงเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินมากขึ้น ในทำนองเดียวกับภาพ ง จ และ ฉ ของสารละลายเอทานอล ในขณะที่ภาพ ช ซ และ ฅ โปรแกรมโมเลกุลเชิงพลวัตแสดงภาพของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีในสารละลายโพรพานอล พบว่าเมื่อเวลาผ่านไปแอลฟาแมงโกสตินมีการเลื่อนเข้าไปในโพรงเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินมากขึ้น ในทำนองเดียวกับภาพ ญ ฎ และ ฏ ของสารละลายไอโซโพรพานอล

ตาราง 15 ภาพจำลองของสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายแอลกอฮอล์ในเวลาที่แตกต่างกัน





(ก) (ข) (ค) สารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเมทานอล ในเวลา 1 , 1.3 และ 2 ns

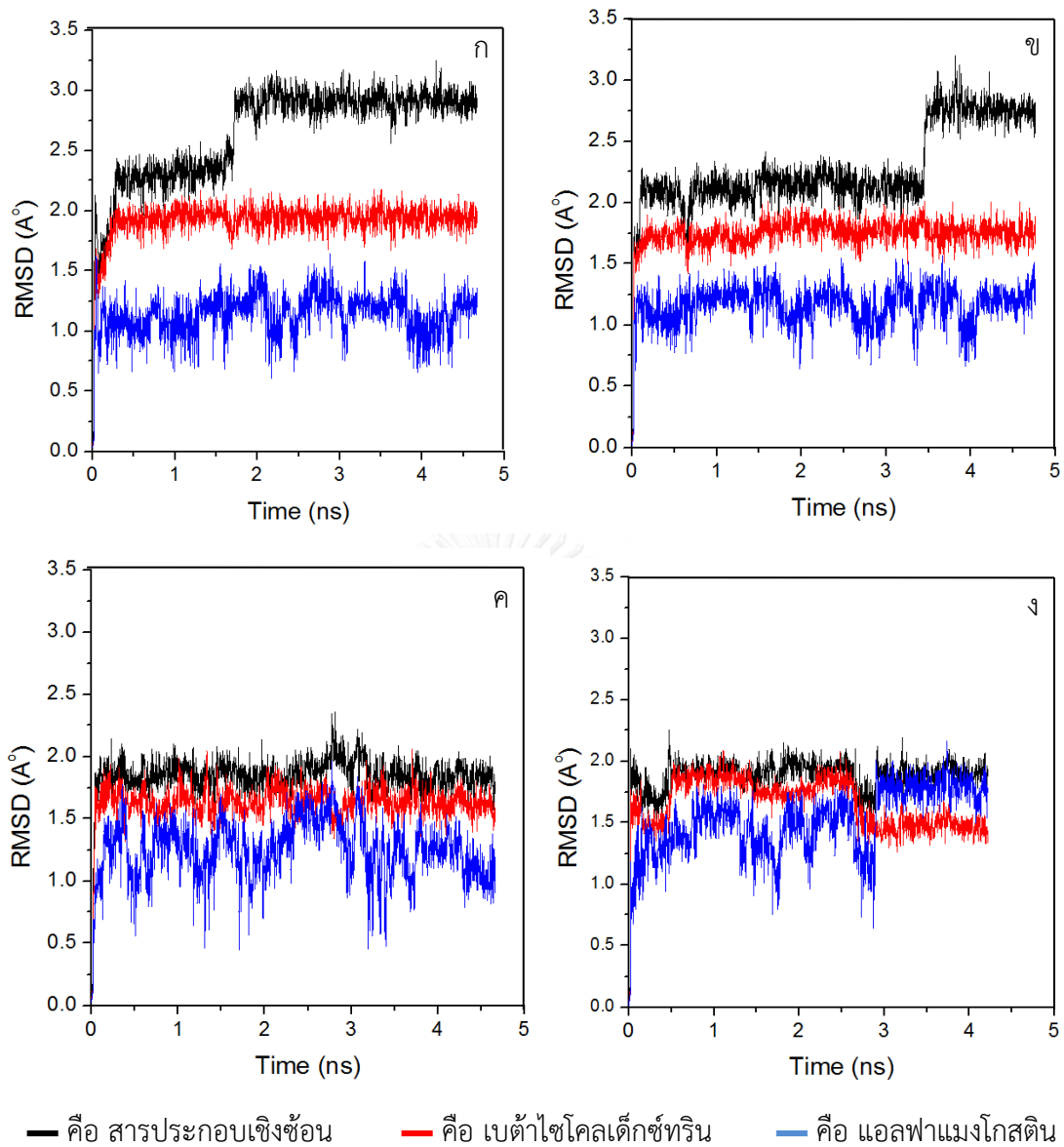
(ง) (จ) (ฉ) สารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเอทานอล ในเวลา 1 , 1.3 และ 2 ns

(ช) (ซ) (ฅ) สารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายโพรพานอล ในเวลา 1 , 1.3 และ 2 ns

(ญ) (ฎ) (ฏ) สารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายไอโซโพรพานอล ในเวลา 1 , 1.3 และ 2 ns

4.1.1 การประมวลผลของสารประกอบเชิงซ้อนโดยใช้ RMSD (Root Mean Square Deviation)

ในขั้นตอนนี้เป็นการหาตำแหน่งที่เปลี่ยนไปของสารประกอบเชิงซ้อน เบต้าไมโครโกลบูลิน และแอลฟาแมงโกสตินในสารละลายแอลกอฮอล์ความเข้มข้น 40% เทียบกับตำแหน่งในขั้นตอนการ Minimized เพื่อหาเวลาที่สารประกอบเชิงซ้อนในทุกระบบเกิดความเสถียร และเลือกช่วงเวลาดังกล่าวไปใช้ในการคำนวณขั้นถัดไป สำหรับเมทานอลมีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของสารประกอบเชิงซ้อนจาก 2.25 Å เป็น 3 Å ในช่วงเวลา 1.8 ns และเอทานอลมีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของสารประกอบเชิงซ้อนจาก 2 Å เป็น 2.75 Å ในช่วงเวลา 3.5 ns ส่วนโพรพานอลและไอโซโพรพานอลมีการเปลี่ยนแปลงของแอลฟาแมงโกสตินมากกว่าตัวอื่นๆ และมีความเสถียรมากขึ้นหลังจาก 3 ns ดังนั้นช่วงเวลาที่ใช้ในการสังเกตพฤติกรรมต้องเป็นช่วงเวลาที่ไม่มีมีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของสารประกอบเชิงซ้อน โดยงานวิจัยนี้เลือกช่วงเวลา 4 ถึง 4.5 ns เนื่องจากสารประกอบเชิงซ้อนมีความเสถียรในทุกระบบ



รูป 28 ระยะที่เปลี่ยนแปลงไปของสารต่างๆ ใน

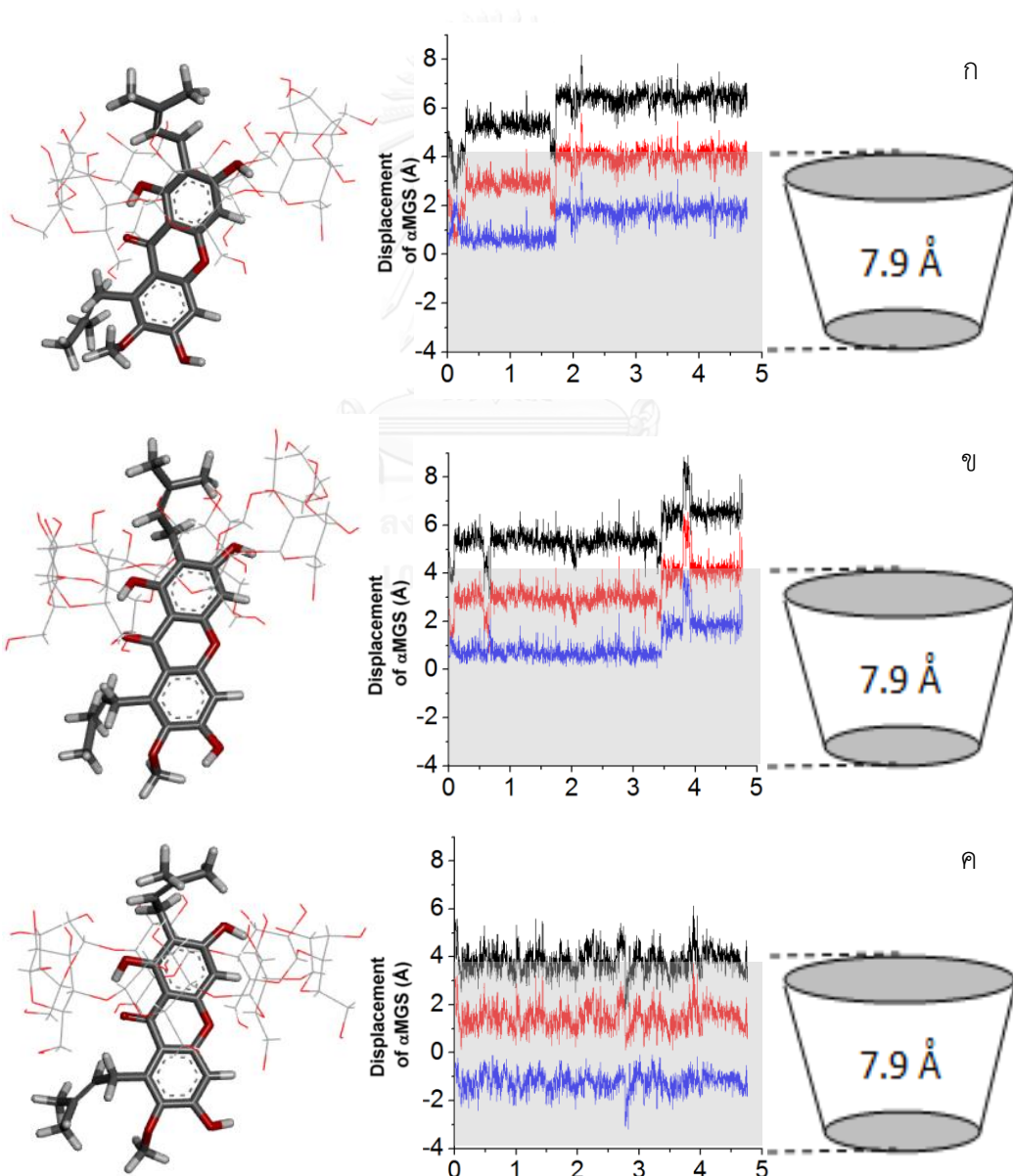
(ก) เมทานอล (ข) เอทานอล (ค) โพรพานอล (ง) ไอโซโพรพานอล

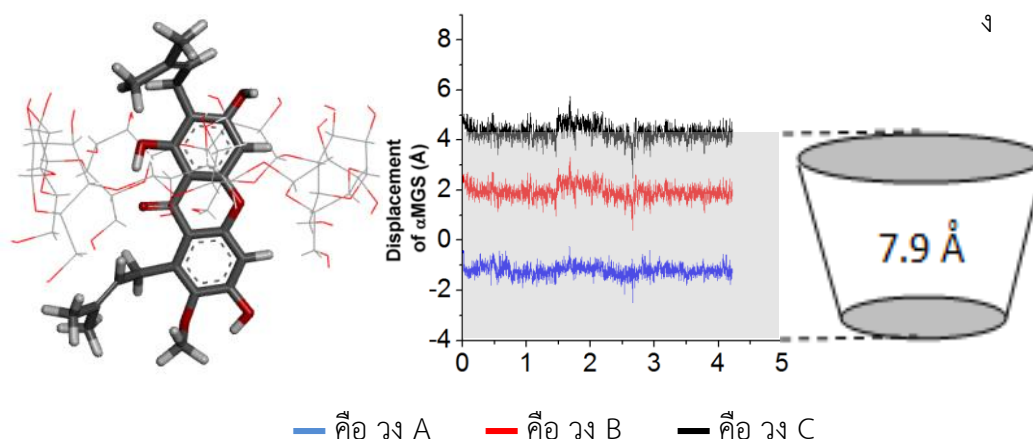
4.1.2 การประมวลผลของสารประกอบเชิงซ้อนโดยใช้โปรแกรม Distance

โปรแกรม Distance เป็นการหาดำแหน่งของสารที่เปลี่ยนไปจากตำแหน่งที่กำหนดไว้ ซึ่งประโยชน์ของโปรแกรมนี้อาจแสดงระยะทางในรูปแบบตัวเลขทำให้เปรียบเทียบได้ว่า สารหลุดออกจากโพรงหรือไม่แทนการมองโครงสร้างผ่านโปรแกรมด้วยตาเปล่า โดยมีการเปรียบเทียบค่าตำแหน่งที่จุด CG ของวง A B C ของแอลฟาแมงโกสตินเทียบกับจุดอ้างอิงคือ กึ่งกลางของโพรงเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน เนื่องจากความยาวของโพรงเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินอยู่ที่ 7.9 Å กราฟที่ได้จากโปรแกรม

ดังกล่าว กำหนดให้ค่า 0 คือจุดกึ่งกลางของโพรงตามความยาว และพื้นที่แรเงาแสดงถึงส่วนที่อยู่ในโพรงของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินมีค่าประมาณ -4 ถึง 4 Å พบว่าในสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเมทานอล 40% ที่เวลา 0.3 ns วง A ของแอลฟาแมงโกสตินเริ่มหลุดออกมาจากโพรงเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน และมีวง B ออกมาที่เวลา 1.7 ns ด้วยเช่นกัน และสำหรับเอทานอล วง B เริ่มออกมาที่เวลา 3.5 ns สำหรับโพพานอลและไอโซโพพานอลมีระยะเวลาเข้าไปของแอลฟาแมงโกสตินลึกกว่า ทำให้กราฟของทุกวงส่วนใหญ่อยู่ในพื้นที่ที่แรเงา

จากโปรแกรม RMSD ได้เลือกช่วงเวลาที่ 4.0 ถึง 4.5 ns และในขั้นตอนนี้ได้ใช้โปรแกรม Distance ตรวจสอบระยะทางระหว่างวงของสารแอลฟาแมงโกสตินและโพรงเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน ดังกล่าวพบว่า โครงสร้างดังกล่าวยังอยู่ในรูปของสารประกอบเชิงซ้อน





รูป 29 ระยะห่างระหว่างวงของแอลฟาแมงโกสทินและกึ่งกลางโพรงของเบต้าไซโลเด็กซ์ทริน

(ก) เมทานอล

(ข) เอทานอล

(ค) โพรพานอล

(ง) ไอโซโพรพานอล

4.1.3 การหาพลังงานของสารประกอบเชิงซ้อนโดยโปรแกรม MM-PBSA

ขั้นตอนสุดท้ายเป็นการใช้โปรแกรม MM-PBSA ในการคำนวณค่าพลังงานอิสระกิบบส์ เพื่อตรวจสอบความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน หากสารประกอบเชิงซ้อนสามารถเกิดขึ้นเองได้ ค่าพลังงานอิสระกิบบส์ของการ binding (ΔG_{bind}) มีค่าเป็นลบ ซึ่งมีรายละเอียดในหัวข้อ 2.7 ตาราง 16 ค่าพลังงานของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

	เมทานอล	เอทานอล	โพรพานอล	ไอโซโพรพานอล
ΔE_{elec}	-12.91±3.33	-12.52±1.77	-9.28±5.60	-8.35±1.63
ΔE_{vdw}	-33.32±2.31	-31.81±4.10	-37.06±2.90	-37.70±1.85
ΔE_{MM} (1)	-46.24±2.92	-44.32±5.32	-46.34±4.17	-46.05±2.49
ΔG_{nsolv}	-4.37±0.17	-4.20±0.32	-4.60±0.13	-4.62±0.12
ΔG_{psolv}	24.49±2.23	23.40±2.26	24.32±1.93	25.26±2.11
ΔG_{solv} (2)	20.12±2.15	19.20±2.05	19.72±1.96	20.64±2.18
$\Delta G_{\text{psolv}}+E_{\text{ele}}$	11.57±1.97	10.88±1.30	15.30±4.43	16.91±1.49
$\Delta G_{\text{nsolv}}+E_{\text{vdw}}$	-37.69±2.48	-36.01±4.42	-41.66±3.03	-42.32±1.97
$-T\Delta S$ (3)	-12.20±1.68	-12.5±4.04	-12.14±0.61	-12.48±1.56
ΔG_{bind} (1)+(2)+(3)	-13.92±0.36	-12.63±0.14	-14.48±2.55	-12.93±1.48

ตารางคำนวณด้านบนเป็นผลจากการนำข้อมูลที่ผ่านการประมวลผลด้วยโปรแกรม MD และการใส่ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ เช่น ค่าไดอิเล็กทริกของสารละลายที่แอลกอฮอล์ความเข้มข้น 40% ทำให้พบว่า ค่า ΔG_{bind} ของทั้งสี่ระบบมีค่าเป็นลบ ซึ่งแสดงว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในสารละลายแอลกอฮอล์ความเข้มข้น 40% เป็นปฏิกิริยาที่สามารถเกิดขึ้นได้เอง ทั้งนี้ค่า ΔG_{bind} ของสี่ระบบมีค่าแตกต่างกันไม่มาก

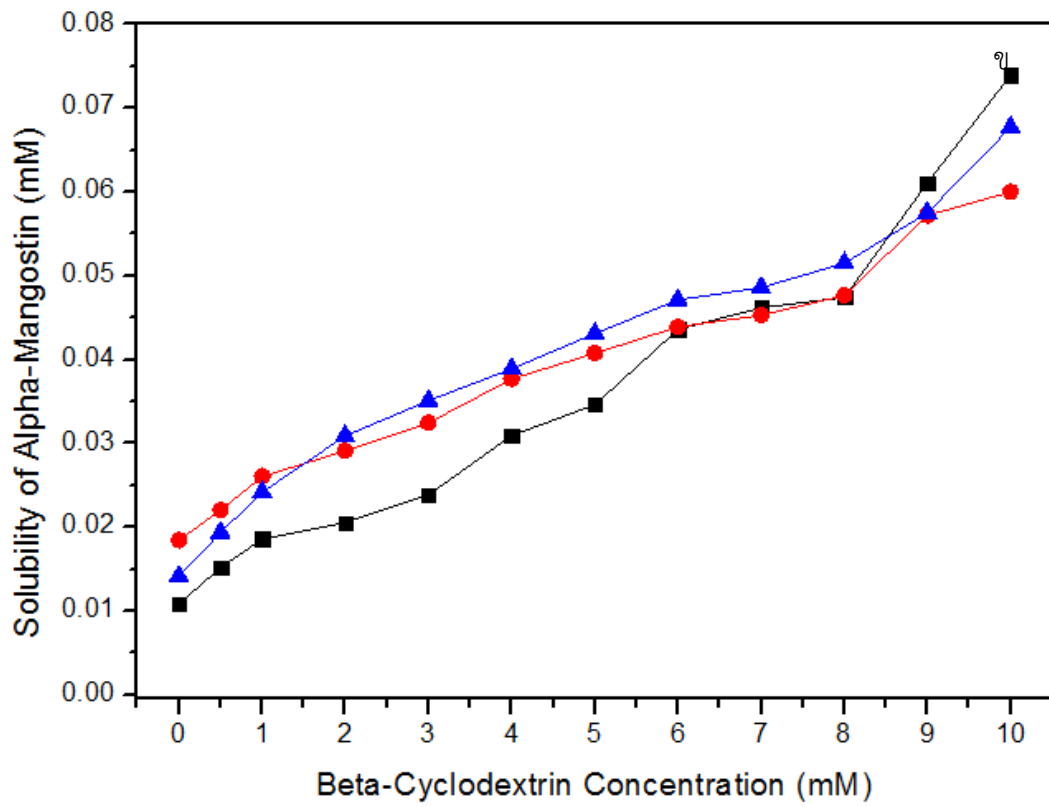
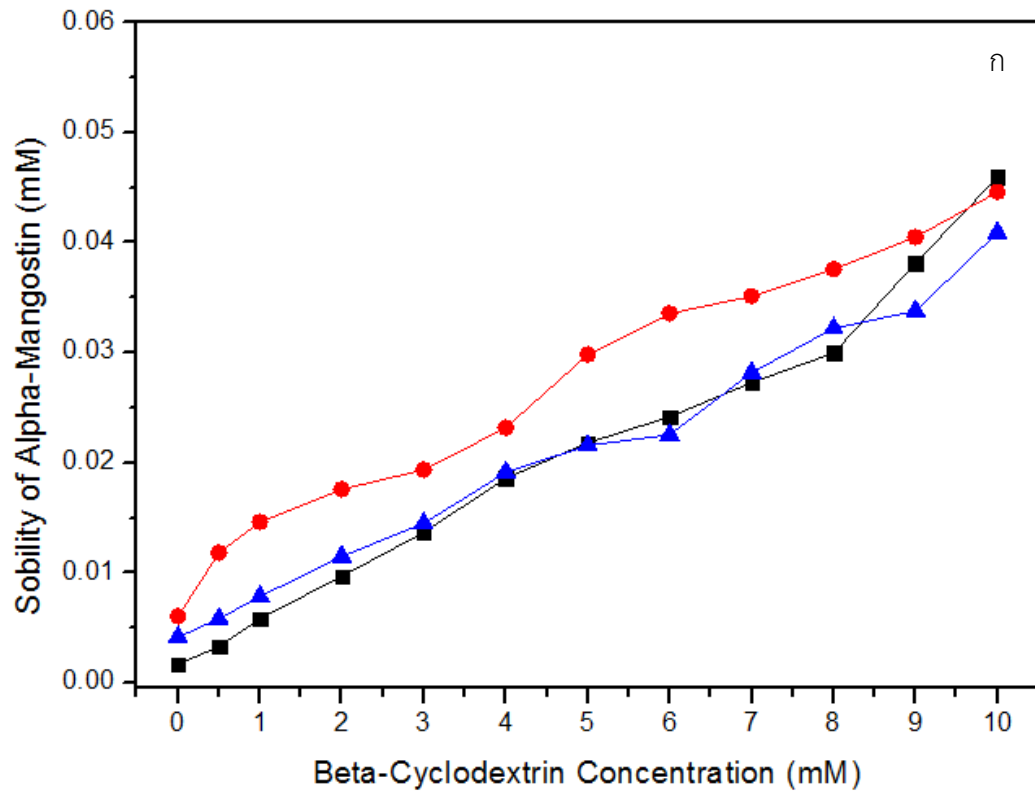
4.2 ผลการทดลองโดยใช้เฟสการละลาย (Phase solubility)

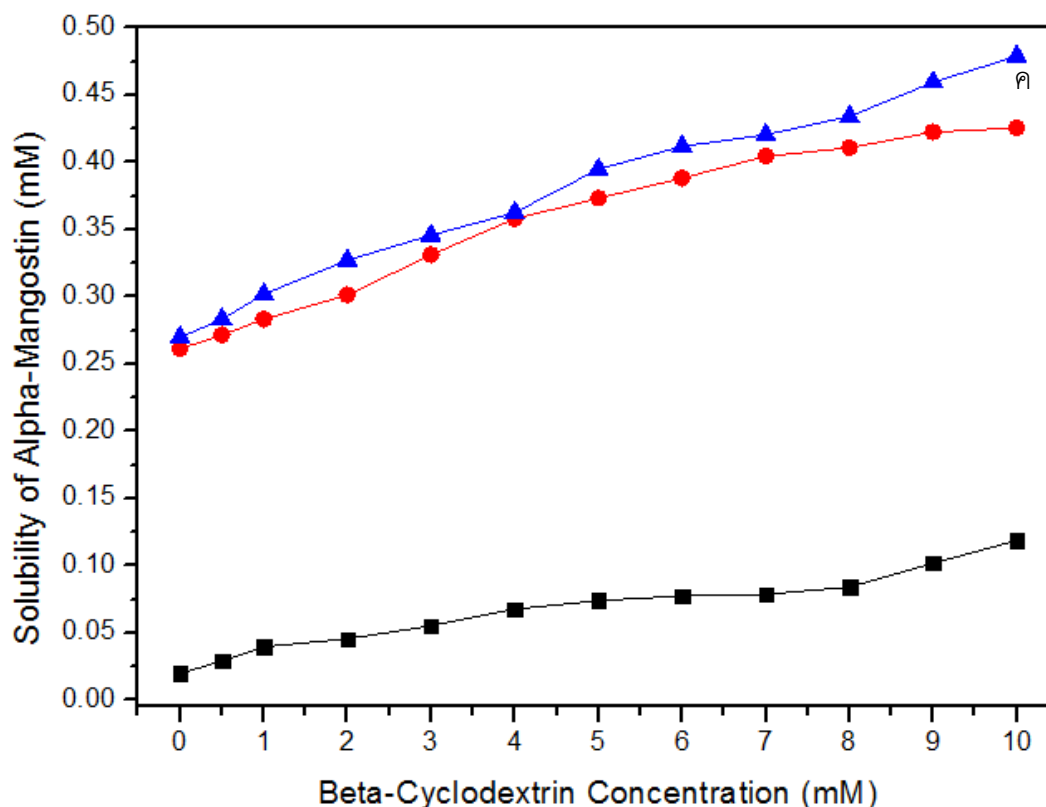
ผลการศึกษาในขั้นตอนเฟสการละลายประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่ ผลของเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา ผลของชนิดของตัวทำละลายในการทำปฏิกิริยา และผลของอุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา

4.2.1 การศึกษาผลของเวลาในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

ในงานวิจัยนี้ทำการศึกษาผลของเวลาในการทำปฏิกิริยาที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเพื่อหาเวลาที่สารประกอบเชิงซ้อนเกิดภาวะสมดุล โดยได้ทำการศึกษาในตัวทำละลายเอทานอลเนื่องจากเอทานอลมีความเป็นพิษกับร่างกายน้อยกว่าแอลกอฮอล์ตัวอื่นที่ใช้ในงานวิจัย จึงสามารถนำไปพัฒนาด้านอื่นๆได้ ทั้งนี้การศึกษาผลของเวลาจะทำการศึกษาที่ 24 48 72 ชั่วโมง โดยมีความเข้มข้นของเอทานอลที่ 10 20 และ 40% และอุณหภูมิของการทำปฏิกิริยาที่ 25 องศาเซลเซียส

จากรูป 41 ก แสดงให้เห็นว่าความสามารถในการละลายของสารแอลฟาแมงโกสตินที่ความเข้มข้นของเอทานอล 10% มีค่าใกล้เคียงกันทุกช่วงเวลา และเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินค่าการละลายยังคงมีค่าเพิ่มสูงขึ้น ส่งผลให้แผนภาพการละลายเป็นแบบ A_L ซึ่งรูป 41 ข แสดงผลในลักษณะเดียวกัน คือเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยามีค่าการละลายแอลฟาแมงโกสตินใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามหากเปรียบเทียบความสามารถในการละลายระหว่างรูป 41 ก และ 41 ข จะพบว่าที่ความเข้มข้นของเอทานอล 20% มีค่าการละลายที่สูงกว่าสารละลายความเข้มข้นของเอทานอล 10% ซึ่งหมายถึงความเข้มข้นของเอทานอลส่งผลต่อการละลายแอลฟาแมงโกสตินที่สูงขึ้น ในขณะที่รูป 41 ค แสดงให้เห็นว่าค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสตินที่เวลา 48 และ 72 ชั่วโมงสูงกว่าค่าการละลายที่เวลา 24 ชั่วโมงมาก เนื่องจากเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยายังไม่เกิดประสิทธิภาพสูงสุดที่ 24 ชั่วโมงแรก ดังนั้นค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสตินแปรผันตรงต่อความเข้มข้นของเอทานอลและเวลาในการละลายของสาร ซึ่งสำหรับสารละลายเอทานอลมีค่าการละลายสูงสุดที่ได้มาจากความเข้มข้น 40% และเวลาการละลายที่ 48 และ 72 ชั่วโมง





รูป 30 ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสตินที่เอทานอลความเข้มข้นต่างๆ
(ก) 10% (ข) 20% (ค) 40%

เวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา (■) 24 ชั่วโมง, (●) 48 ชั่วโมง, (▲) 72 ชั่วโมง

จากผลการทดลองที่ความเข้มข้นของเอทานอล 40% พบว่าการละลายแอลฟาแมงโกสตินที่ 24 ชั่วโมง ต่ำกว่า 48 และ 72 ชั่วโมง เนื่องจากเวลา 24 ชั่วโมงไม่เพียงพอสำหรับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ดังนั้นเวลา 48 ชั่วโมงเป็นเวลาที่ถึงสภาวะสมดุลของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน

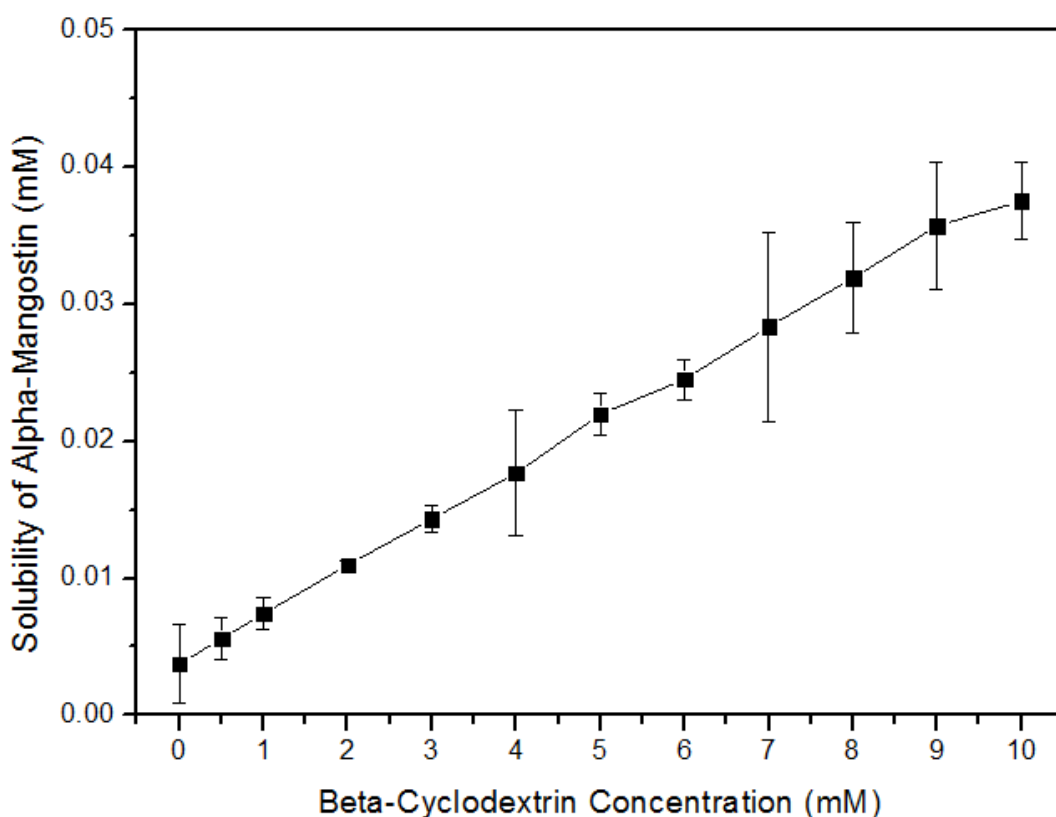
4.2.2 การศึกษาผลของชนิดตัวทำละลายที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

ขั้นตอนนี้เป็นการศึกษาผลของตัวทำละลายต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน โดยสารแอลฟาแมงโกสตินไม่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินได้โดยวิธีทางกายภาพ เนื่องจากมีสถานะเป็นของแข็ง จึงใช้วิธีนำตัวทำละลายอื่นๆมาช่วยในการละลายแอลฟาแมงโกสตินเพื่อให้ง่ายต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน สำหรับงานวิจัยนี้เลือกใช้ตัวทำละลายคือ น้ำ เมทานอล เอทานอล นอร์มอลโพรพานอล และไอโซโพรพานอล โดยมีความเข้มข้นของ

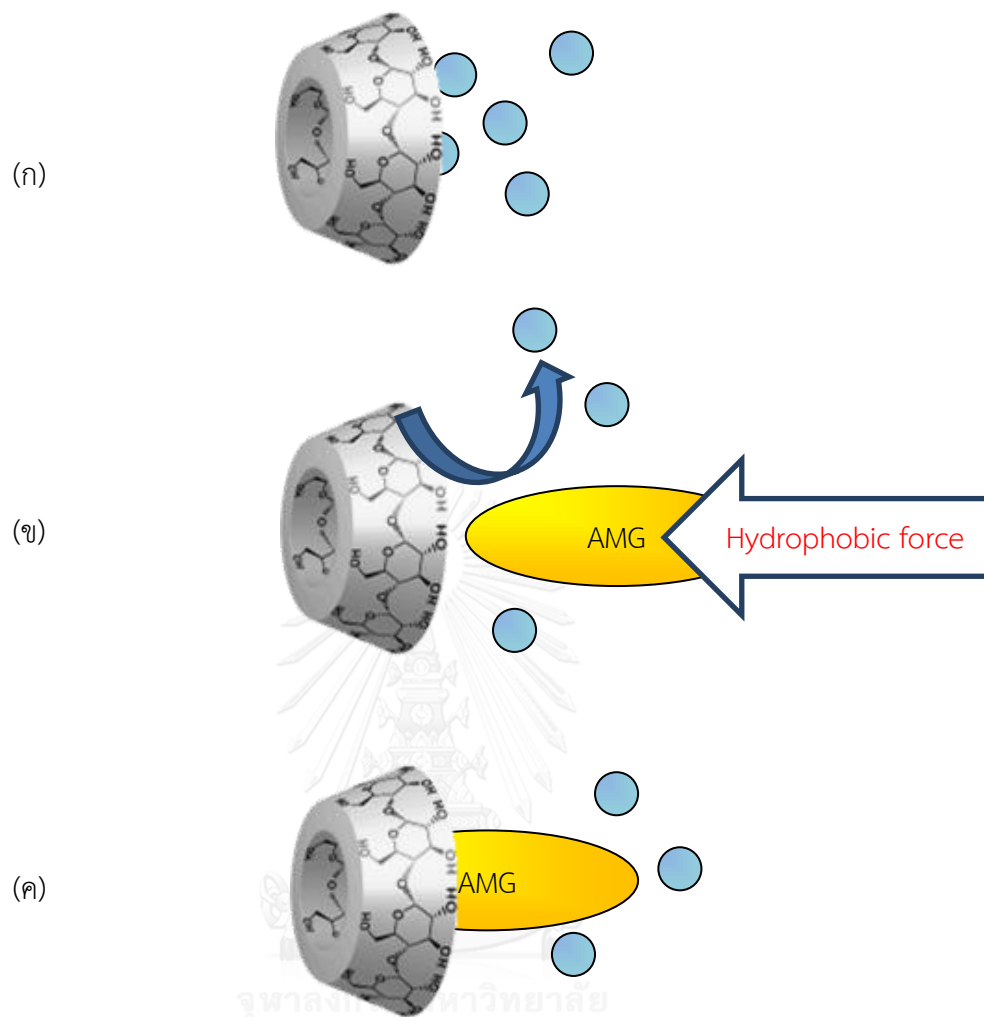
สารละลายที่ 10 20 และ 40 เปอร์เซ็นต์ สำหรับเวลาที่ใช้ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนคือ 48 ชั่วโมง และอุณหภูมิของการทำปฏิกิริยาที่ 25 องศาเซลเซียส

4.2.2.1 น้ำ

น้ำเป็นตัวทำละลายที่ใช้ทั่วไปและสามารถละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินได้ดี จากรูป 27 พบว่าค่าการละลายของสารแอลฟาแมงโกสตินมีค่าเพิ่มขึ้นเป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน โดยการละลายของแอลฟาแมงโกสตินเพิ่มขึ้นได้เนื่องจากเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีระหว่างแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน ส่งผลให้แผนภาพการละลายของของสารแอลฟาแมงโกสตินมีลักษณะการละลายแบบ A_L คือในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีใช้อัตราส่วนเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินต่อแอลฟาแมงโกสติน 1:1 และมีกลไกในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีเริ่มจากที่โมเลกุลของน้ำยึดอยู่ในโพรงของไซโคลเด็กซ์ทริน เมื่อใส่สารไม่ชอบน้ำอย่างแอลฟาแมงโกสติน โมเลกุลน้ำจึงออกมา และโมเลกุลแอลฟาแมงโกสตินเข้าไปในโพรงด้วยแรงไฮโดรโฟบิกดังรูป 28



รูป 31 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตินกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในน้ำ



รูป 32 กลไกการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีในน้ำ

(ก) โมเลกุลน้ำอยู่ในโพรงของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน

(ข) โมเลกุลน้ำออกจากโพรง และแอลฟาแมงโกสทินเข้ามาแทนที่ด้วยแรงไฮโดรโฟบิก

(ค) โมเลกุลแอลฟาแมงโกสทินอยู่ในโพรงเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินใน

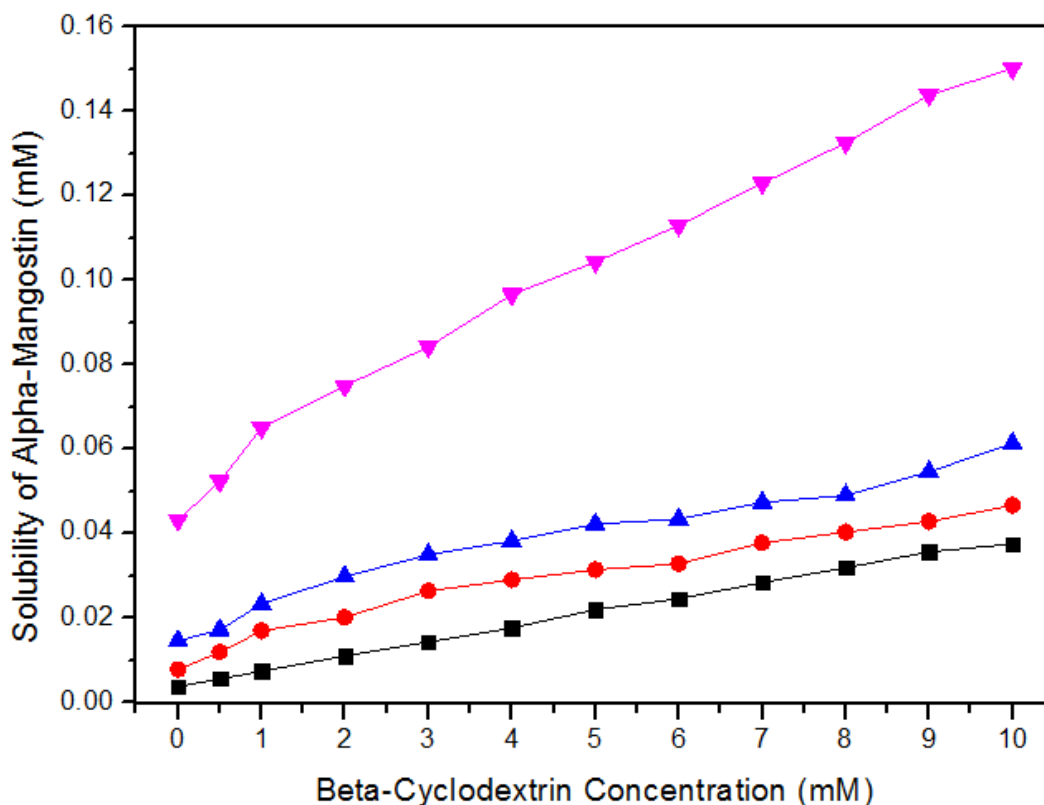
รูปของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี

4.2.2.2 เมทานอล

สำหรับเมทานอลเป็นแอลกอฮอล์ที่มีขนาดโมเลกุลเล็กสุดในงานวิจัยนี้ และมีค่าคงที่ได้อิเล็กทรอนิกส์สูงสุดในแอลกอฮอล์มีค่าเท่ากับ 33 ซึ่งจากการทดลองพบว่าความเข้มข้นของเมทานอลสูงขึ้นส่งผลให้ค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินมีค่าสูงขึ้นเช่นกันดังรูป 33 เมื่อพิจารณาค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินจากความเข้มข้นเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่เพิ่มขึ้นจาก 0 มิลลิโมลาร์ถึง 10 มิลลิโมลาร์พบว่าค่าแอลฟาแมงโกสทินในสารละลายเมทานอลมีค่าเพิ่มขึ้นในลักษณะเชิงเส้น และหากพิจารณาที่ความเข้มข้นเมทานอลแตกต่างกันพบว่าค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินจะมีความชันมากขึ้นหรือมีสารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้น สามารถคำนวณได้ดังตาราง 17 แสดงการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้เช่นเดียวกัน โดยความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่ 0 มิลลิโมลาร์เทียบกับค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 10 มิลลิโมลาร์จะมีค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินที่สูงกว่า ดังนั้นปริมาณที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวบ่งบอกว่าเกิดสารประกอบเชิงซ้อนขึ้น

ตาราง 17 ผลต่างของค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินในสารละลายเมทานอลที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่แตกต่างกัน

ความเข้มข้น ของ เมทานอล (% v/v)	การละลายแอลฟาแมงโกสทิน ที่เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 0 มิลลิโมลาร์ (มิลลิโมลาร์)	การละลายแอลฟาแมงโกสทิน ที่เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 10 มิลลิโมลาร์ (มิลลิโมลาร์)	ผลต่าง (มิลลิโมลาร์)
0	3.73×10^{-3}	3.76×10^{-2}	3.38×10^{-2}
10	7.78×10^{-3}	4.66×10^{-2}	3.88×10^{-2}
20	1.46×10^{-2}	6.14×10^{-2}	4.68×10^{-2}
40	4.32×10^{-2}	1.50×10^{-1}	1.07×10^{-1}

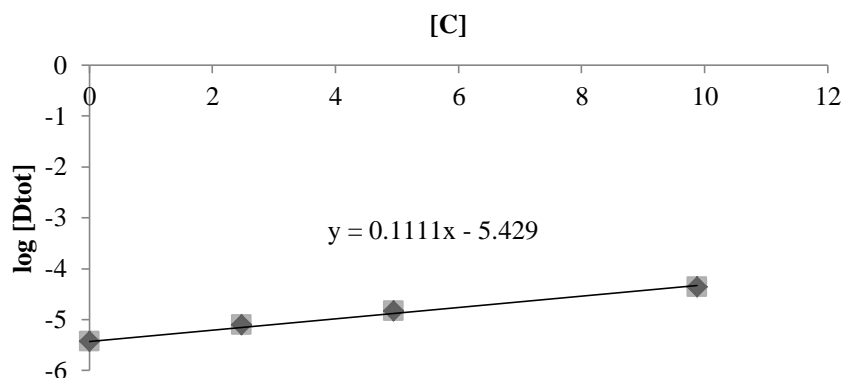


รูป 33 ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินในเมทานอล

(■) 0% (●) 10% (▲) 20% (▼) 40%

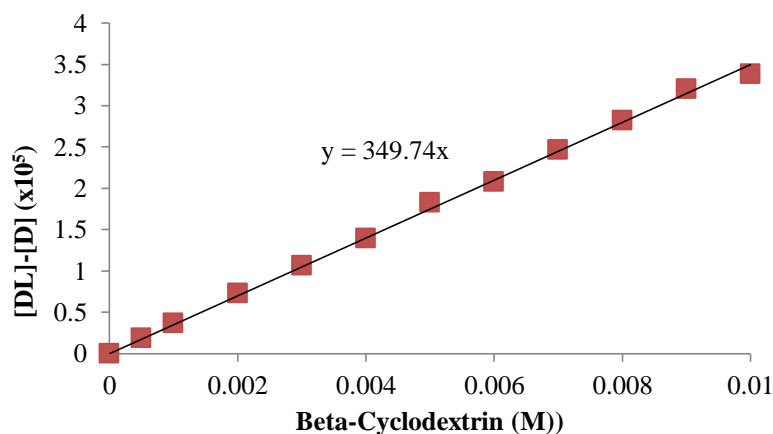
จากสมการ $\log[D_{TOT}] = \log[D_u] + \sigma[C]$ โดยมีค่า $[D_{TOT}]$ เป็นค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 0 มิลลิโมลาร์ และ $[C]$ เป็นค่าความเข้มข้นของเมทานอลหน่วยเป็นโมลาร์ นำค่าลอการิทึมของค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเมทานอล 0-40 เปอร์เซ็นต์ จากความชันของกราฟจะสามารถค่ากำลังการละลายแอลฟาแมงโกสทินของเมทานอล (σ) เป็น 1.11×10^{-1} โมลาร์⁻¹ และที่จุดตัดกราฟแสดงค่าลอการิทึมของค่าการละลายเนื้อแท้ของแอลฟาแมงโกสทิน $\log[D_u]$ ซึ่งสามารถหา D_u ได้ 3.72×10^{-6} โมลาร์

ดังรูป 34



รูป 34 ค่าลอการิทึมของค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเมทานอล

จากสมการ $[D_{TOT}] - [D_u] = K_b[D_u][L]$ แสดงผลต่างของค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินในน้ำกับค่าการละลายเนื้อแท้ เมื่อนำกราฟมาพล็อตกับความเข้มข้นเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 0-10 มิลลิโมลาร์ จากสมการแสดงความชันของกราฟอยู่ในรูป $K_b[D_u]$ ซึ่งสามารถหาค่าคงที่สมดุลของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี K_b เป็น 9.40×10^2 โมลาร์⁻¹ ดังรูป 35

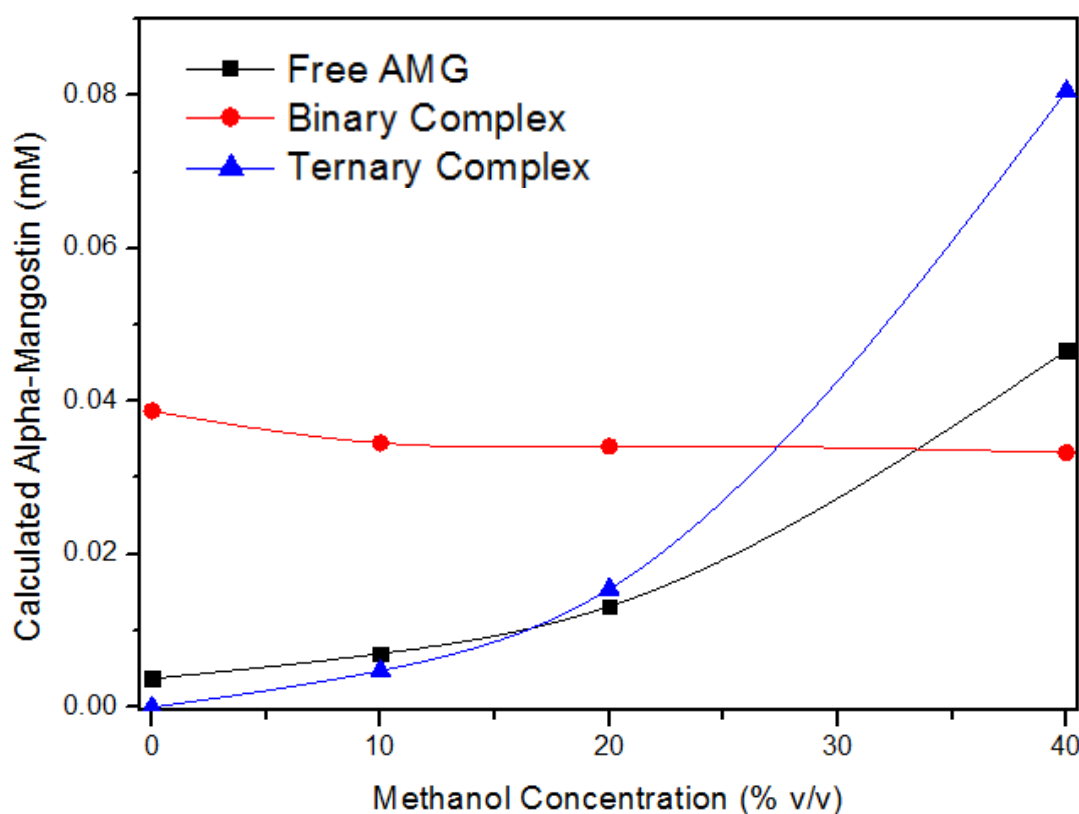


รูป 35 ผลต่างของค่าการละลายและค่าแมงโกสทินอิสระในน้ำเทียบกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน

$[D_{TOT}] = [D_u] \times 10^{\sigma[C]} + [K_b][D_u][L] \times 10^{(\sigma-\rho_b)[C]} + [K_t][D_u][L][C] \times 10^{(\sigma-\rho_t)[C]}$ สามารถข้อมูลใช้ในการคำนวณได้ค่ากำลังในการลดความเสถียรภาพของตัวทำละลายร่วมในสารประกอบเชิงซ้อนไบนารี (ρ_b), ค่ากำลังในการลดความเสถียรภาพของตัวทำละลายร่วมในสารประกอบเชิงซ้อนเทอร์นารี (ρ_t) และค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี (K_t) เป็น 3.21×10^1 โมลาร์⁻¹ 1.13×10^{-1} โมลาร์⁻¹ และ 2.67×10^{-2} โมลาร์⁻² ตามลำดับ สามารถสรุปตัวแปรต่างๆ ได้ดังตาราง 18

ตาราง 18 ค่าตัวแปรของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเมทานอลที่เวลา 48 ชั่วโมง
อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ตัวแปร	ค่า
σ (M^{-1})	1.11×10^{-1}
D_u (M^{-1})	3.72×10^{-6}
K_b (M^{-1})	9.40×10^2
K_t (M^{-2})	3.21×10^1
ρ_b (M^{-1})	1.13×10^{-1}
ρ_t (M^{-1})	2.67×10^{-2}



รูป 36 ปริมาณแอลฟาแมงโกสตินที่ได้จากการคำนวณในเมทานอล

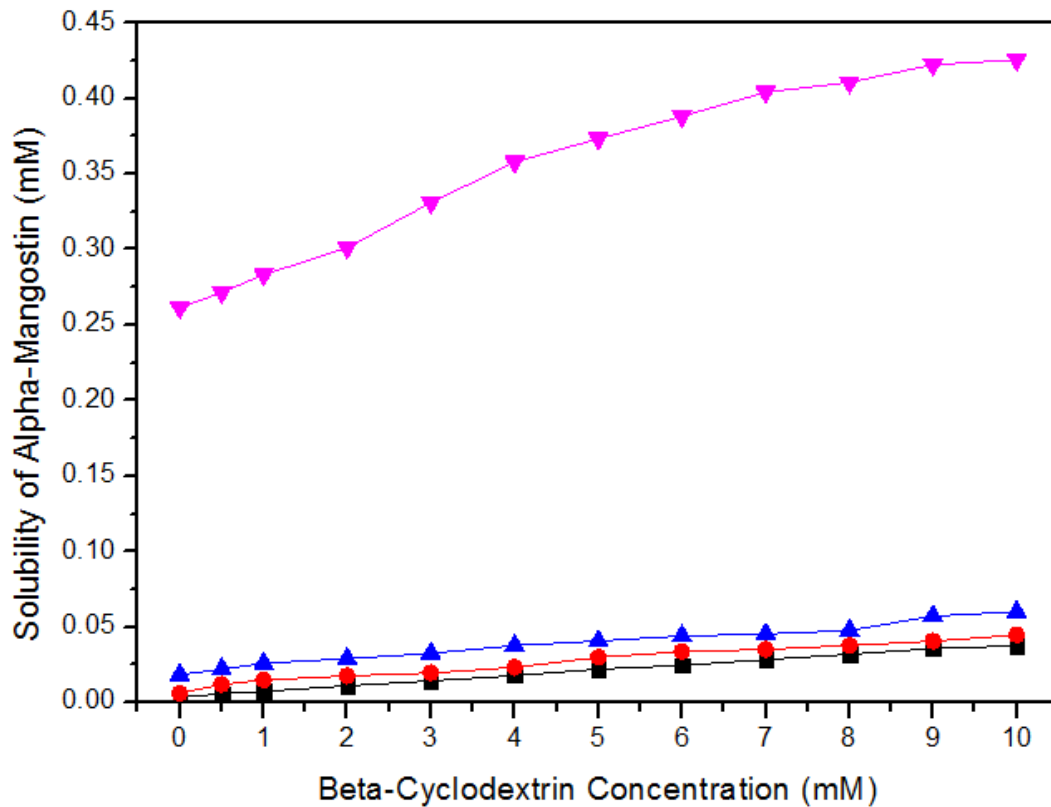
จากรูป 36 พบว่าเมื่อความเข้มข้นของเมทานอลปริมาณของแอลฟาแมงโกสตินอิสระเพิ่มขึ้น และสารประกอบเชิงซ้อนเพิ่มขึ้น โดยสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อย ในขณะที่สารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีเพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยที่ความเข้มข้นเมทานอล 20% พบสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีมากกว่าแอลฟาแมงโกสตินอิสระ

4.2.2.3 เอทานอล

เอทานอลเป็นแอลกอฮอล์ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่าเมทานอล และมีค่าคงที่ไดอิเล็กทริกต่ำกว่าเมทานอล ซึ่งจากการทดลองพบว่าความเข้มข้นของเอทานอลสูงขึ้นส่งผลให้ค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินมีค่าสูงขึ้นเช่นกันดังรูป 37 เมื่อพิจารณาค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินจากความเข้มข้นเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่เพิ่มขึ้นจาก 0 มิลลิโมลาร์ถึง 10 มิลลิโมลาร์พบว่าค่าแอลฟาแมงโกสทินในสารละลายเอทานอลมีค่าเพิ่มขึ้นในลักษณะเชิงเส้น และหากพิจารณาที่ความเข้มข้น เอทานอลแตกต่างกันพบว่าค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินจะมีความชันมากขึ้นหรือมีสารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้น สามารถคำนวณได้ดังตาราง 19 โดยพิจารณาจาก ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่ 0 มิลลิโมลาร์ และความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 10 มิลลิโมลาร์จะมีค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินที่สูงกว่า ดังนั้นปริมาณที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวบ่งบอกว่าเกิดสารประกอบเชิงซ้อนขึ้น

ตาราง 19 ผลต่างของค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินในสารละลายเอทานอลที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่แตกต่างกัน

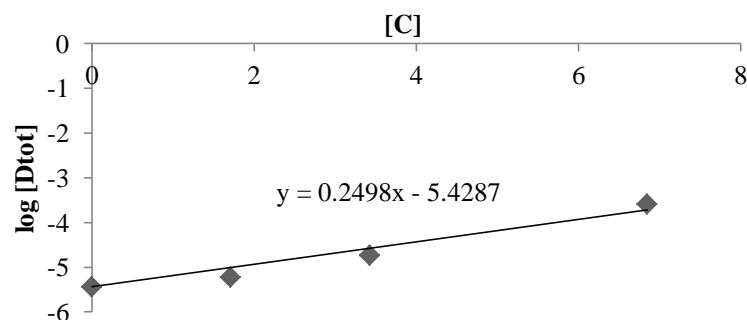
ความเข้มข้น ของ เอทานอล (% v/v)	การละลายแอลฟาแมงโกสทิน ที่เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 0 มิลลิโมลาร์ (มิลลิโมลาร์)	การละลายแอลฟาแมงโกสทิน ที่เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 10 มิลลิโมลาร์ (มิลลิโมลาร์)	ผลต่าง (มิลลิโมลาร์)
0	3.73×10^{-3}	3.76×10^{-2}	3.38×10^{-2}
10	6.06×10^{-3}	4.46×10^{-2}	3.86×10^{-2}
20	1.84×10^{-2}	6.00×10^{-2}	4.16×10^{-2}
40	2.61×10^{-1}	4.26×10^{-1}	1.64×10^{-1}



รูป 37 ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินในเอทานอล

(■) 0% (●) 10% (▲) 20% (▼) 40%

จากสมการ $\log[D_{TOT}] = \log[D_u] + \sigma[C]$ โดยมีค่า $[D_{TOT}]$ เป็นค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 0 มิลลิโมลาร์ และ $[C]$ เป็นค่าความเข้มข้นของเอทานอลหน่วยเป็นโมลาร์ นำค่าลอการิทึมของค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเอทานอล 0-40 เปอร์เซ็นต์ จากความชันของกราฟจะสามารถค่ากำลังการละลายแอลฟาแมงโกสทินของเอทานอล (σ) เป็น 2.50×10^{-1} โมลาร์⁻¹ และที่จุดตัดกราฟแสดงค่าลอการิทึมของค่าการละลายเนื้อแท้ของแอลฟาแมงโกสทิน $\log[D_u]$ ซึ่งสามารถหา D_u ได้ 3.72×10^{-6} โมลาร์ตั้งรูป 38

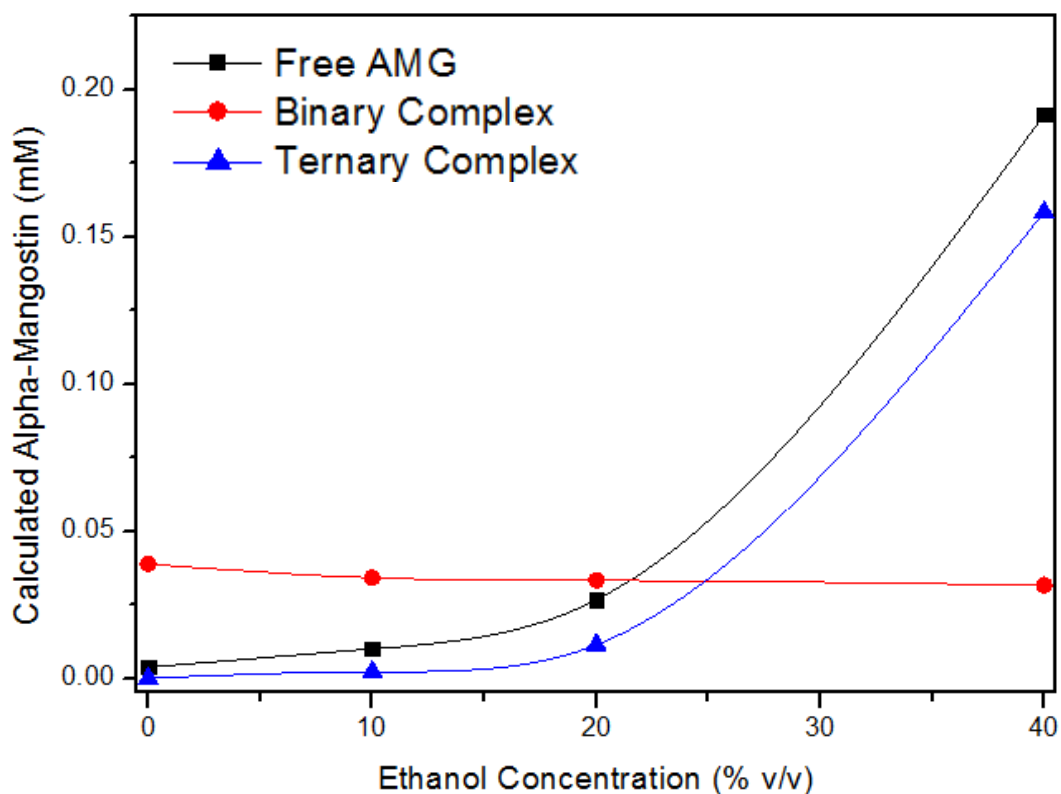


รูป 38 ค่าลอการิทึมของค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเอทานอล

$[D_{TOT}] = [D_u] \times 10^{\sigma[C]} + [K_b][D_u][L] \times 10^{(\sigma-\rho_b)[C]} + [K_t][D_u][L][C] \times 10^{(\sigma-\rho_t)[C]}$
 สามารถข้อมูลใช้ในการคำนวณได้ค่ากำลังในการลดความเสถียรภาพของตัวทำละลายร่วมใน
 สารประกอบเชิงซ้อนไบนารี (ρ_b), ค่ากำลังในการลดความเสถียรภาพของตัวทำละลายร่วมใน
 สารประกอบเชิงซ้อนเทอร์นารี (ρ_t) และค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี (K_t)
 เป็น 2.56×10^{-1} โมลาร์⁻¹, 3.74×10^{-3} โมลาร์⁻¹ และ 1.28×10^1 โมลาร์⁻² ตามลำดับ สามารถสรุป
 ตัวแปรต่างๆ ได้ดังตาราง 20

ตาราง 20 ตัวแปรของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเอทานอล

ตัวแปร	ค่า
σ (M^{-1})	2.50×10^{-1}
D_u (M^{-1})	3.72×10^{-6}
K_b (M^{-1})	9.40×10^2
K_t (M^{-2})	1.28×10^1
ρ_b (M^{-1})	2.56×10^{-1}
ρ_t (M^{-1})	3.74×10^{-3}



รูป 39 ปริมาณแอลฟาแมงโกสตินที่ได้จากการคำนวณในเอทานอล

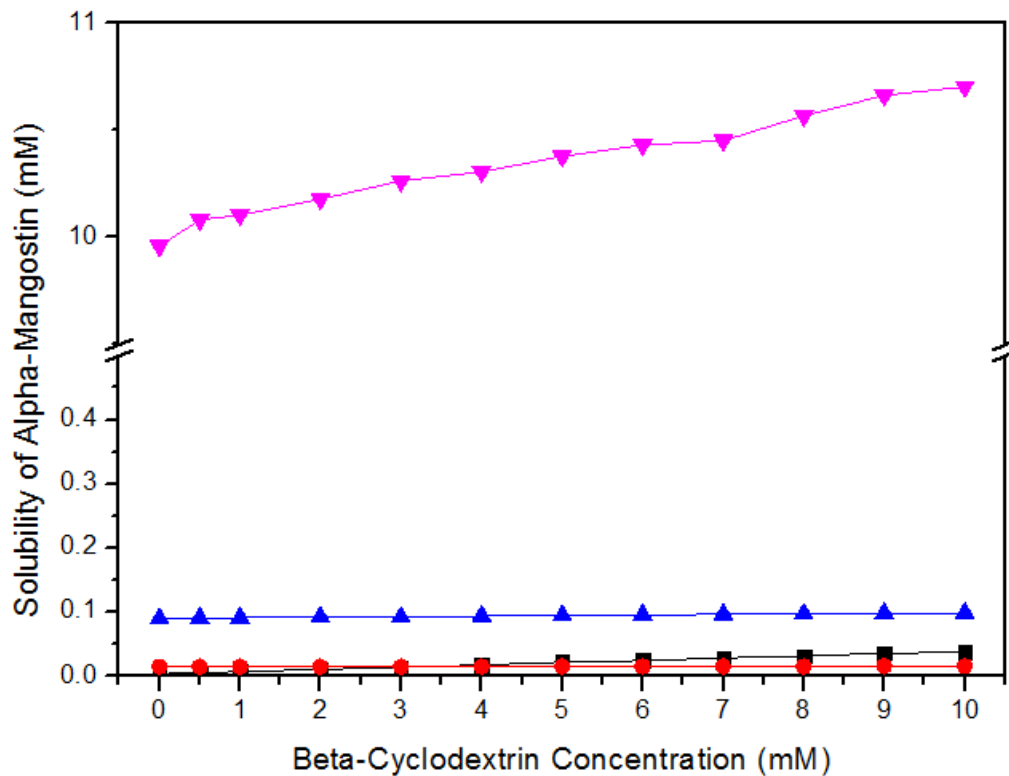
จากรูป 39 พบว่าเมื่อความเข้มข้นของเอทานอลปริมาณของแอลฟาแมงโกสทินอิสระเพิ่มขึ้น และสารประกอบเชิงซ้อนเพิ่มขึ้น โดยสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อย ในขณะที่สารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีเพิ่มขึ้นอย่างมาก

4.2.2.4 นอร์มอลโพรพานอล

นอร์มอลโพรพานอลเป็นแอลกอฮอล์ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่าเอทานอล และมีค่าคงที่ไดอิเล็กทริกต่ำกว่าเอทานอล ซึ่งจากการทดลองพบว่าความเข้มข้นของโพรพานอลสูงขึ้นส่งผลให้ค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินมีค่าสูงขึ้นเช่นกันดังรูป 40 โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ 40% โพรพานอลมีค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินสูงมากเมื่อเทียบกับที่ความเข้มข้นอื่นๆ เมื่อพิจารณาค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินจากความเข้มข้นเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่เพิ่มขึ้นจาก 0 มิลลิโมลาร์ถึง 10 มิลลิโมลาร์พบว่าค่าแอลฟาแมงโกสทินในสารละลายโพรพานอลมีค่าเพิ่มขึ้นในลักษณะเชิงเส้น และหากพิจารณาที่ความเข้มข้นโพรพานอลแตกต่างกันพบว่าค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินจะมีความชันมากขึ้นหรือมีสารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้น สามารถคำนวณได้ดังตาราง 21 โดยพิจารณา ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่ 0 มิลลิโมลาร์เทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 10 มิลลิโมลาร์จะมีค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินที่สูงกว่า ดังนั้นปริมาณที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวบ่งบอกว่าเกิดสารประกอบเชิงซ้อนขึ้น

ตาราง 21 ผลต่างของค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินในสารละลายโพรพานอลที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่แตกต่างกัน

ความเข้มข้น ของ เอทานอล (% v/v)	การละลายแอลฟาแมงโกสทิน ที่เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 0 มิลลิโมลาร์ (มิลลิโมลาร์)	การละลายแอลฟาแมงโกสทิน ที่เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 10 มิลลิโมลาร์ (มิลลิโมลาร์)	ผลต่าง (มิลลิโมลาร์)
0	3.73×10^{-3}	3.76×10^{-2}	3.38×10^{-2}
10	1.45×10^{-2}	1.57×10^{-2}	1.20×10^{-3}
20	8.98×10^{-2}	9.87×10^{-2}	8.90×10^{-3}
40	9.96	10.70	7.40×10^{-1}

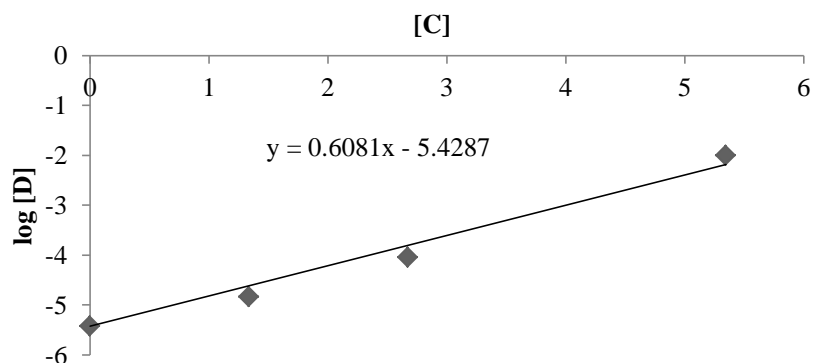


รูป 40 ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินในโพรพานอล

(■) 0% (●) 10% (▲) 20% (▼) 40%

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากสมการ $\log[D_{TOT}] = \log[D_u] + \sigma[C]$ โดยมีค่า $[D_{TOT}]$ เป็นค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 0 มิลลิโมลาร์ และ $[C]$ เป็นค่าความเข้มข้นของนอร์มอลโพรพานอลหน่วยเป็นโมลาร์ นำค่าลอการิทึมของค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของนอร์มอลโพรพานอล 0-40 เปอร์เซ็นต์ จากความชันของกราฟจะสามารถค่ากำลังการละลายแอลฟาแมงโกสทินของนอร์มอลโพรพานอล (σ) เป็น 6.08×10^{-1} โมลาร์¹ และที่จุดตัดกราฟแสดงค่าลอการิทึมของค่าการละลายเนื้อแท้ของแอลฟาแมงโกสทิน $\log[D_u]$ ซึ่งสามารถหา D_u ได้ 3.72×10^{-6} โมลาร์ดังรูป 35

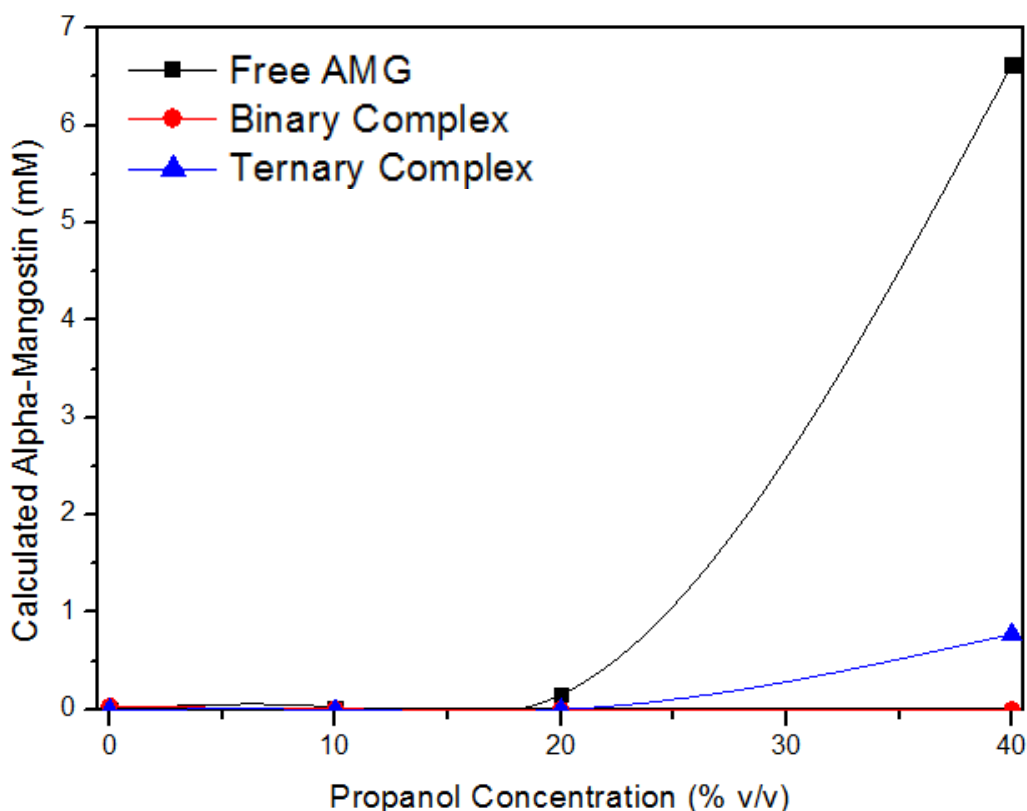


รูป 41 ค่าลอการิทึมของการละลายแอลฟาแมงโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของโพรพานอล

$[D_{TOT}] = [D_u] \times 10^{\sigma[C]} + [K_b][D_u][L] \times 10^{(\sigma-\rho_b)[C]} + [K_t][D_u][L][C] \times 10^{(\sigma-\rho_t)[C]}$
 สามารถข้อมูลใช้ในการคำนวณได้ค่ากำลังในการลดความเสถียรภาพของตัวทำละลายร่วมใน
 สารประกอบเชิงซ้อนไบนารี (ρ_b), ค่ากำลังในการลดความเสถียรภาพของตัวทำละลายร่วมใน
 สารประกอบเชิงซ้อนเทอร์นารี (ρ_t) และค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี (K_t)
 เป็น 1.09 โมลาร์^{-1} , $1.60 \times 10^{-5} \text{ โมลาร์}^{-1}$ และ 2.20 โมลาร์^{-2} ตามลำดับ สามารถสรุปตัวแปรต่างๆ ได้
 ดังตาราง 22

ตาราง 22 ตัวแปรของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายนอร์มอลโพรพานอล

ตัวแปร	ค่า
σ (M^{-1})	6.08×10^{-1}
D_u (M^{-1})	3.72×10^{-6}
K_b (M^{-1})	9.40×10^2
K_t (M^{-2})	2.20
ρ_b (M^{-1})	1.09
ρ_t (M^{-1})	1.60×10^{-5}



รูป 42 ปริมาณแอลฟาแมงโกสทินที่ได้จากการคำนวณในโพรพานอล

จากรูป 42 พบว่าเมื่อความเข้มข้นของโพรพานอลสูงขึ้น แอลฟาแมงโกสทินอิสระ และสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีมีค่าสูงขึ้น โดยแอลฟาแมงโกสทินอิสระที่อยู่ในสารละลายมีเป็นปริมาณสูงมากเนื่องจากโพรพานอลสามารถละลายแอลฟาแมงโกสทินได้ดี

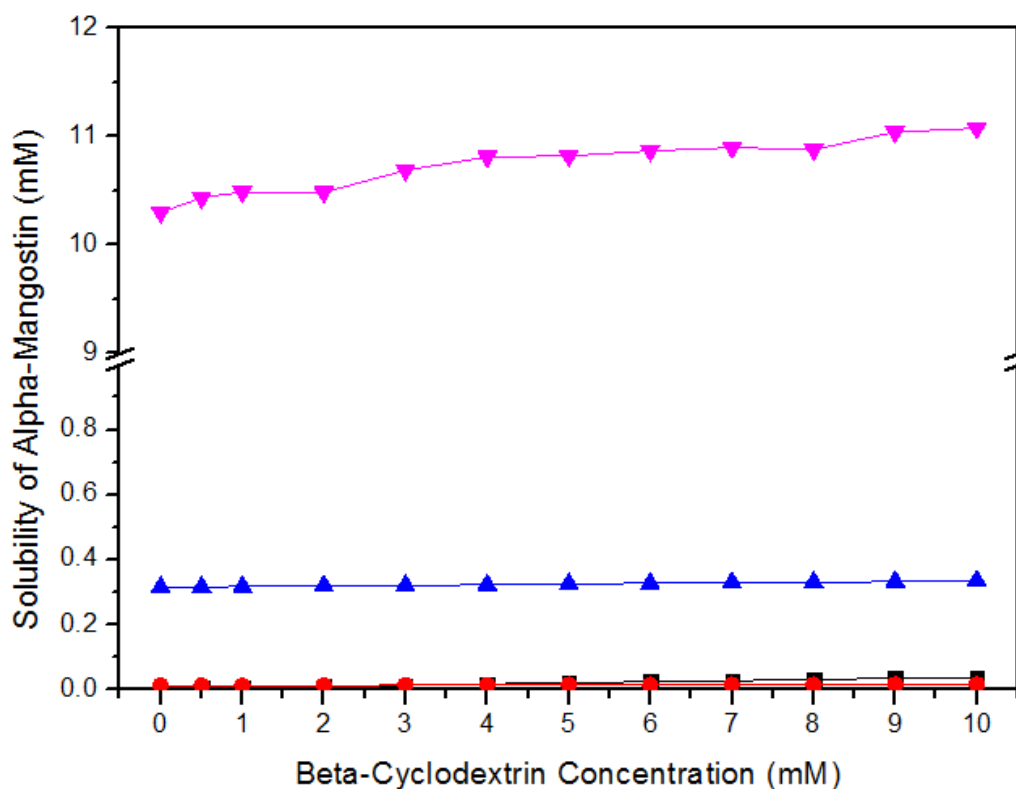
4.2.2.5 ไอโซโพรพานอล

ไอโซโพรพานอลเป็นแอลกอฮอล์ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ที่สุดในงานวิจัย และมีค่าคงที่ไดอิเล็กทริกต่ำกว่าแอลกอฮอล์ตัวอื่นๆ ซึ่งจากการทดลองพบว่าความเข้มข้นของไอโซโพรพานอลสูงขึ้นส่งผลให้ค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินมีค่าสูงขึ้นเช่นกันดังรูป 43 โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ 40% ไอโซโพรพานอลมีค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินสูงมากเมื่อเทียบกับที่ความเข้มข้นอื่นๆ เมื่อพิจารณาค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินจากความเข้มข้นเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่เพิ่มขึ้นจาก 0 มิลลิโมลาร์ถึง 10 มิลลิโมลาร์พบว่าค่าแอลฟาแมงโกสทินในสารละลายไอโซโพรพานอลมีค่าเพิ่มขึ้นในลักษณะเชิงเส้น และหากพิจารณาที่ความเข้มข้นไอโซโพรพานอลแตกต่างกันพบว่าค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินจะมีความชันมากขึ้นหรือมีสารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้น สามารถคำนวณได้ดังตาราง 23 แสดงค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่ 0 มิลลิโมลาร์

ลาร์เทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินสูงกว่า 0 มิลลิโมลาร์จะมีค่าการละลายแอลฟาแมงโกสตินที่สูงกว่า ดังนั้นปริมาณที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวบ่งบอกว่าเกิดสารประกอบเชิงซ้อนขึ้น

ตาราง 23 ผลต่างของค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสตินในสารละลายโพรพานอลที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่แตกต่างกัน

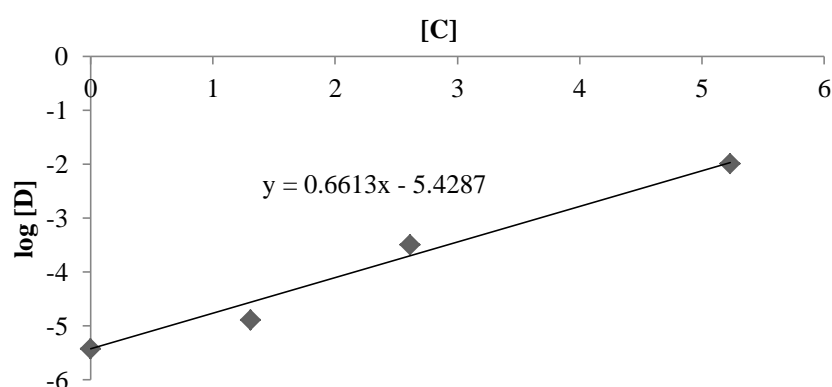
ความเข้มข้น ของ เอทานอล (% v/v)	การละลายแอลฟาแมงโกสติน ที่เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (มิลลิโมลาร์)	การละลายแอลฟาแมงโกสติน ที่เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (มิลลิโมลาร์)	ผลต่าง (มิลลิโมลาร์)
0	3.73×10^{-3}	3.76×10^{-2}	3.38×10^{-2}
10	1.29×10^{-2}	1.66×10^{-2}	3.70×10^{-3}
20	3.16×10^{-1}	3.36×10^{-1}	2.00×10^{-2}
40	10.30	11.08	7.80×10^{-1}



รูป 43 ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสตินในไอโซโพรพานอล

(■) 0% (●) 10% (▲) 20% (▼) 40%

จากสมการ $\log[D_{TOT}] = \log[D_u] + \sigma[C]$ โดยมีค่า $[D_{TOT}]$ เป็นค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสดินที่ความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 0 มิลลิโมลาร์ และ $[C]$ เป็นค่าความเข้มข้นของไอโซโพรพานอลหน่วยเป็นโมลาร์ นำค่าลอการิทึมของค่าการละลายแอลฟาแมงโกสดินเทียบกับความเข้มข้นของไอโซโพรพานอล 0-40 เปอร์เซ็นต์ จากความชันของกราฟจะสามารถค่ากำลังการละลายแอลฟาแมงโกสดินของไอโซโพรพานอล (σ) เป็น 6.61×10^{-1} โมลาร์⁻¹ และที่จุดตัดกราฟแสดงค่าลอการิทึมของค่าการละลายเนื้อแท้ของแอลฟาแมงโกสดิน $\log[D_u]$ ซึ่งสามารถหา D_u ได้ 3.72×10^{-6} โมลาร์ดังรูป 44

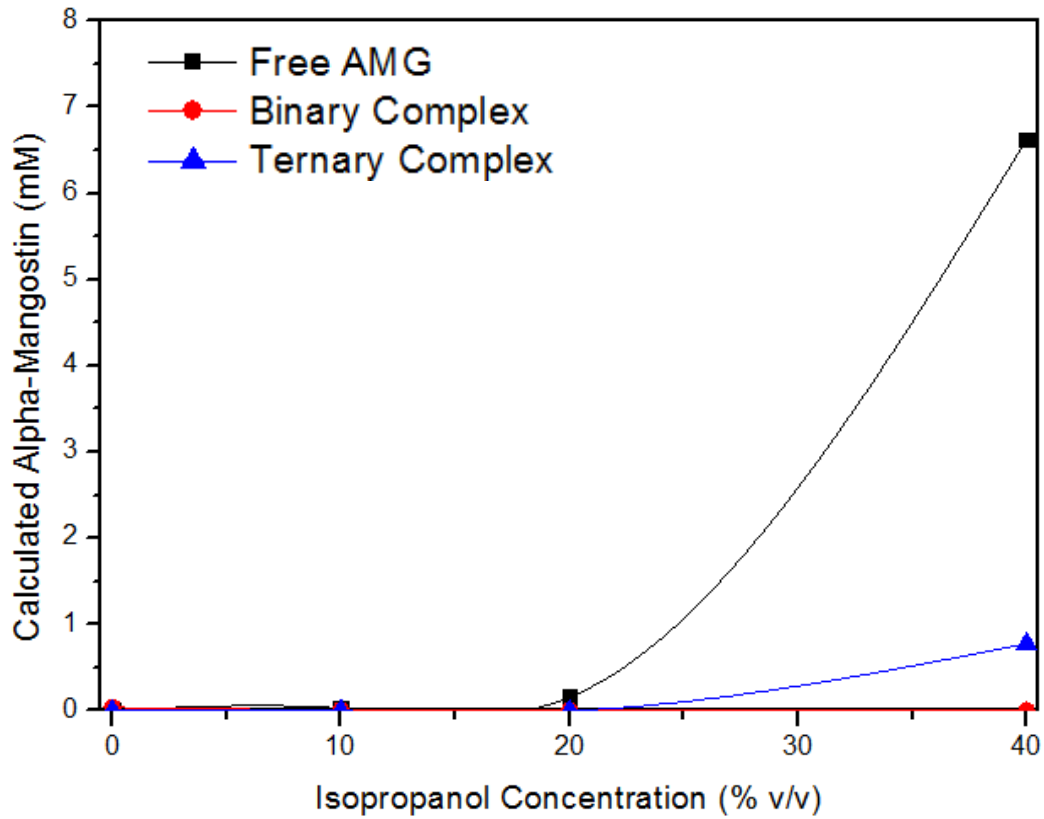


รูป 44 ค่าลอการิทึมของการละลายแอลฟาแมงโกสดินเทียบกับความเข้มข้นของไอโซโพรพานอล

$[D_{TOT}] = [D_u] \times 10^{\sigma[C]} + [K_b][D_u][L] \times 10^{(\sigma-\rho_b)[C]} + [K_t][D_u][L][C] \times 10^{(\sigma-\rho_t)[C]}$
 สามารถข้อมูลใช้ในการคำนวณได้ค่ากำลังในการลดความเสถียรภาพของตัวทำละลายร่วมในสารประกอบเชิงซ้อนไบนารี (ρ_b), ค่ากำลังในการลดความเสถียรภาพของตัวทำละลายร่วมในสารประกอบเชิงซ้อนเทอร์นารี (ρ_t) และค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี (K_t) เป็น 1.14 โมลาร์⁻¹, 1.78×10^{-4} โมลาร์⁻¹ และ 1.53 โมลาร์⁻² ตามลำดับ สามารถสรุปตัวแปรต่างๆ ได้ดังตาราง 24

ตาราง 24 ตัวแปรของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายไอโซโพรพานอล

ตัวแปร	ค่า
σ (M ⁻¹)	6.61×10^{-1}
D_u (M ⁻¹)	3.72×10^{-6}
K_b (M ⁻¹)	9.40×10^2
K_t (M ⁻²)	1.53
ρ_b (M ⁻¹)	1.14
ρ_t (M ⁻¹)	1.78×10^{-4}



รูป 45 ปริมาณแอลฟาแมงโกสตินที่ได้จากการคำนวณในไอโซโพรพานอล

จากรูป 45 พบว่าเมื่อความเข้มข้นของไอโซโพรพานอลสูงขึ้น แอลฟาแมงโกสตินอิสระและสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีมีค่าสูงขึ้น โดยแอลฟาแมงโกสตินอิสระที่อยู่ในสารละลายมีเป็นปริมาณสูงมากเช่นเดียวกับโพรพานอล เนื่องจากไอโซโพรพานอลและโพรพานอลมีค่าคงที่ไดอิลิกทริกใกล้เคียงกันจึงสามารถละลายแอลฟาแมงโกสตินได้ดีเหมือนกัน

4.2.2.6 การเปรียบเทียบผลของชนิดสารละลายต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

จากผลการทดลองในหัวข้อที่ผ่านมาสามารถนำมาวิเคราะห์ด้วยสมการทางคณิตศาสตร์ เพื่อหาปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีและเทอร์นารี โดยมีค่าตัวแปรต่างๆดังตาราง 25

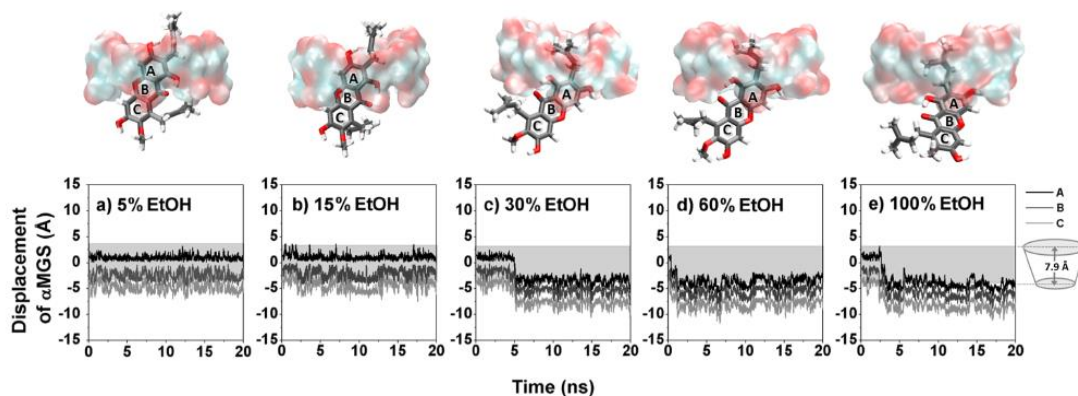
ตาราง 25 ค่าของตัวแปรในสารละลายแอลกอฮอล์ชนิดต่างๆ

ตัวแปร	เมทานอล	เอทานอล	นอร์มอลโพรพานอล	ไอโซโพรพานอล
σ (M^{-1})	1.11×10^{-1}	2.50×10^{-1}	6.08×10^{-1}	6.61×10^{-1}
D_u (M^{-1})	3.72×10^{-6}	3.72×10^{-6}	3.72×10^{-6}	3.72×10^{-6}
K_b (M^{-1})	9.40×10^2	9.40×10^2	9.40×10^2	9.40×10^2
K_t (M^{-2})	3.21×10^1	1.28×10^1	2.20	1.53
ρ_b (M^{-1})	1.13×10^{-1}	2.56×10^{-1}	1.09	1.14
ρ_t (M^{-1})	2.67×10^{-2}	3.74×10^{-3}	1.60×10^{-5}	1.78×10^{-4}

จากตาราง 25 พบว่าค่าคงที่การละลาย (σ) ของแอลกอฮอล์สามารถเรียงลำดับได้ดังนี้ ไอโซโพรพานอล > นอร์มอลโพรพานอล > เอทานอล > เมทานอล และค่าคงที่ไดอิเล็กทริกสามารถเรียงลำดับได้ดังนี้ เมทานอล > เอทานอล > นอร์มอลโพรพานอล > ไอโซโพรพานอล ซึ่งสามารถสรุปความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การละลายและค่าไดอิเล็กทริกได้ในลักษณะการแปรผกผันซึ่งกันและกัน โดยที่แอลกอฮอล์ที่มีค่าคงที่ไดอิเล็กทริกต่ำสามารถละลายแอลฟาแมงโกสทินได้ดี

ในการพิจารณาสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีสามารถพิจารณาได้จากค่าคงที่สมดุลการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี (K_b) และค่ากำลังในการลดความเสถียรภาพของตัวทำละลายร่วมในสารประกอบเชิงซ้อนไบนารี (ρ_b) สำหรับค่า K_b ของสารละลายมีค่าเท่ากัน เพราะได้จากการคำนวณค่าการละลายของแอลฟาแมงโกสทินเมื่ออยู่ในน้ำ และสำหรับ ρ_b เป็นผลจากการเติมแอลกอฮอล์เข้าไปในระบบ ซึ่งแอลกอฮอล์ต่างชนิดกันจะมีค่า ρ_b ที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ค่า ρ_b ที่มากกว่าค่า σ จะทำให้การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีลดลง ซึ่งผลการคำนวณแสดงให้เห็นว่าค่า ρ_b ของสารละลายแอลกอฮอล์ทั้งสี่ตัว มีค่ามากกว่า σ ดังนั้นเมื่อเติมแอลกอฮอล์มากขึ้น สารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีจะลดลงสอดคล้องกับงานวิจัยของ Choopoonuch และคณะ (2015) พุดถึงค่าพลังงานอิสระการ binding ของสารประกอบเชิงซ้อน ค่าพลังงานดังกล่าวเป็นพลังงานที่รวมค่าพลังงานไฟฟ้าสถิตย์และแรงแวนเดอร์วาลส์ จากการศึกษาพบว่าค่าพลังงานอิสระลดลงเล็กน้อยเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของเอทานอล ส่งผลให้เกิดการลดลงของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีและส่งผลกระทบต่อเสถียรภาพของสารประกอบเชิงซ้อน เมื่อพิจารณาจากรูป 25 พบว่าเมื่อเติม

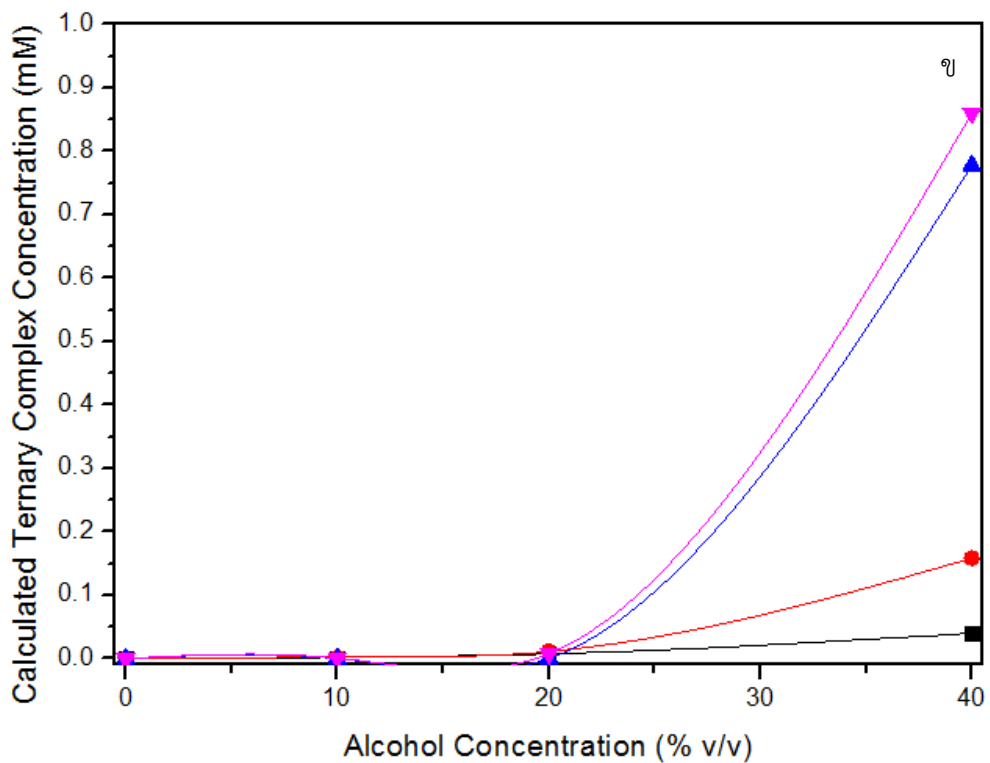
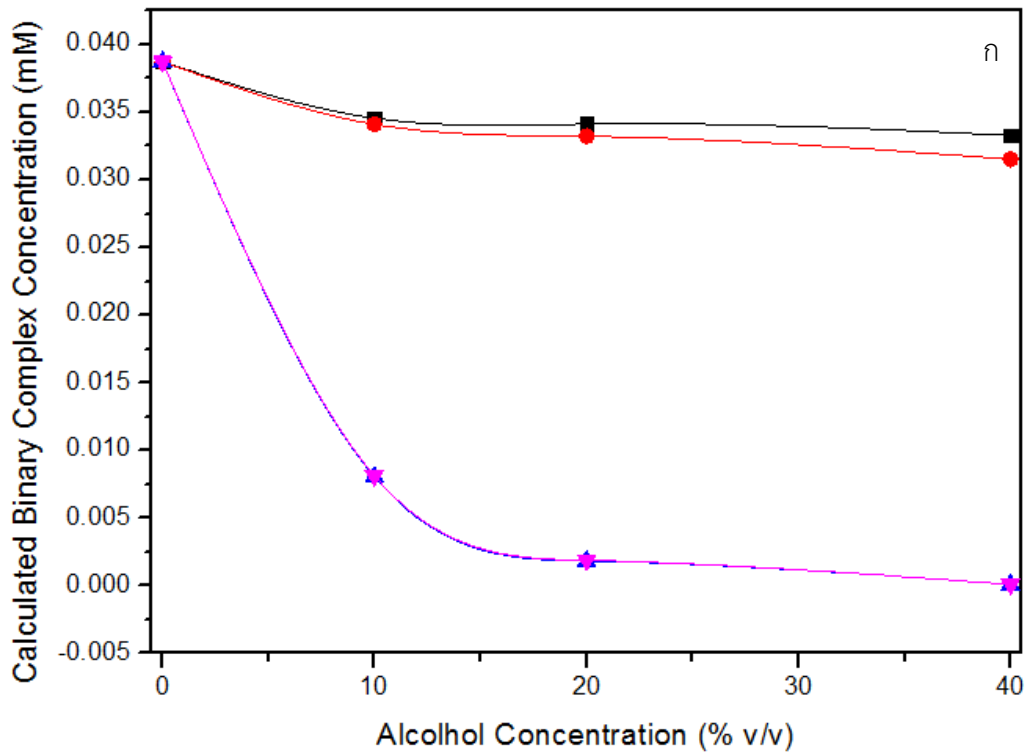
เอทานอลทำให้ลักษณะการอยู่ในโพรงของแอลฟาแมงโกสตินดีขึ้น จากงานวิจัยนี้ชี้ให้เห็นว่าการใส่เอทานอลหรือแอลกอฮอล์ตัวอื่นๆ มีแนวโน้มจะส่งผลให้สารประกอบซ้อนแบบไบนารีลดลง



รูป 46 MD และ RMSD ของสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเอทานอลที่ความเข้มข้นต่างๆ
ที่มา: (Chompoonut Rungnim, 2015)

สำหรับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีสามารถพิจารณาค่าคงสมดุลการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี (K_t) และค่ากำลังในการลดความเสถียรภาพของตัวทำละลายร่วมในสารประกอบเชิงซ้อนเทอร์นารี (ρ_t) จากการทดลองพบว่า K_t ของเมทานอล > เอทานอล > โพรพานอล > ไอโซโพรพานอล ซึ่งสอดคล้องกับขนาดโมเลกุล โดยเมทานอลมีขนาดเล็กที่สุดจึงสามารถเข้าไปโพรงพร้อมกับแอลฟาแมงโกสตินได้ดีกว่าแอลกอฮอล์ตัวอื่น แต่สำหรับไอโซโพรพานอลที่มีรูปร่างเป็นกิ่งมากที่สุด ทำให้โครงสร้างไม่สามารถเข้าไปในโพรงเบต้าไฮโคเลเด็กซ์ทรินได้สะดวก เมื่อพิจารณาค่า ρ_t ส่งผลเพียงเล็กน้อยในแต่ละสารละลาย [37]

จากรูป 47 (ก) พบว่าการใส่แอลกอฮอล์ลงไปส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีลดลง ซึ่งสอดคล้องจากงานวิจัยอื่นๆ เนื่องจากแอลกอฮอล์สามารถลดความเป็นขั้วของระบบลง ส่งผลให้แรงไฮโดรโฟบิกที่ช่วยดันแอลฟาแมงโกสตินเข้าไปในโพรงเบต้าไฮโคเลเด็กซ์ทรินมีค่าลดลงเช่นกัน ดังรูป 34 นอกจากนี้ลักษณะการลดลงของไบนารีแปรผันตรงกับค่าคงที่ไดอิเล็กทริก โดยเมทานอลทำให้การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีลดลงน้อยกว่าแอลกอฮอล์ตัวอื่นๆ โดยสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีในสารละลายเมทานอล เอทานอล โพรพานอลและไอโซโพรพานอล มีค่าน้อยลงตามลำดับ จากรูป 47 (ข) สามารถแบ่งการเกิดสารประกอบแบบเทอร์นารีได้เป็นสองช่วง คือช่วงน้อยกว่า 10% และช่วงที่มากกว่า 10% โดยช่วงแรกเมทานอลและเอทานอลสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีได้ดีกว่าโพรพานอลและไอโซโพรพานอล ในขณะที่ช่วงสองโพรพานอลและไอโซโพรพานอลมีปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีสูงกว่าเมทานอล และเอทานอล



(■) เมทานอล, (●) เอทานอล, (▲) นอร์มอลโพรพานอล, (▼) ไอโซโพรพานอล

รูป 47 สารประกอบเชิงซ้อนที่เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 10 มิลลิโมลาร์

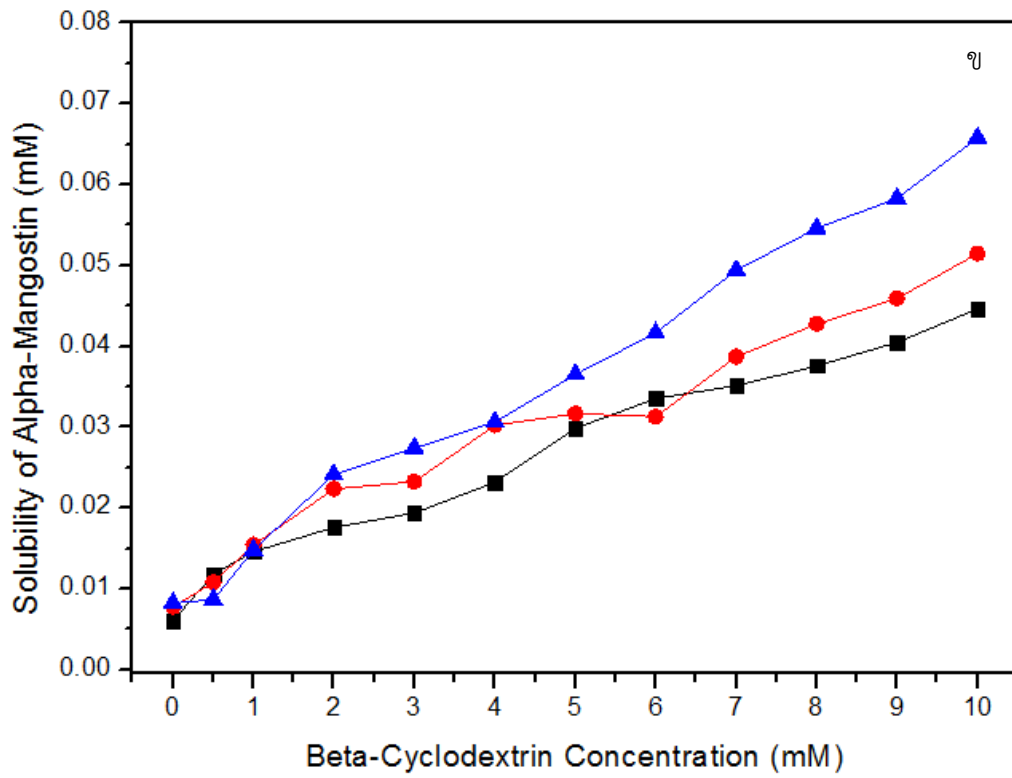
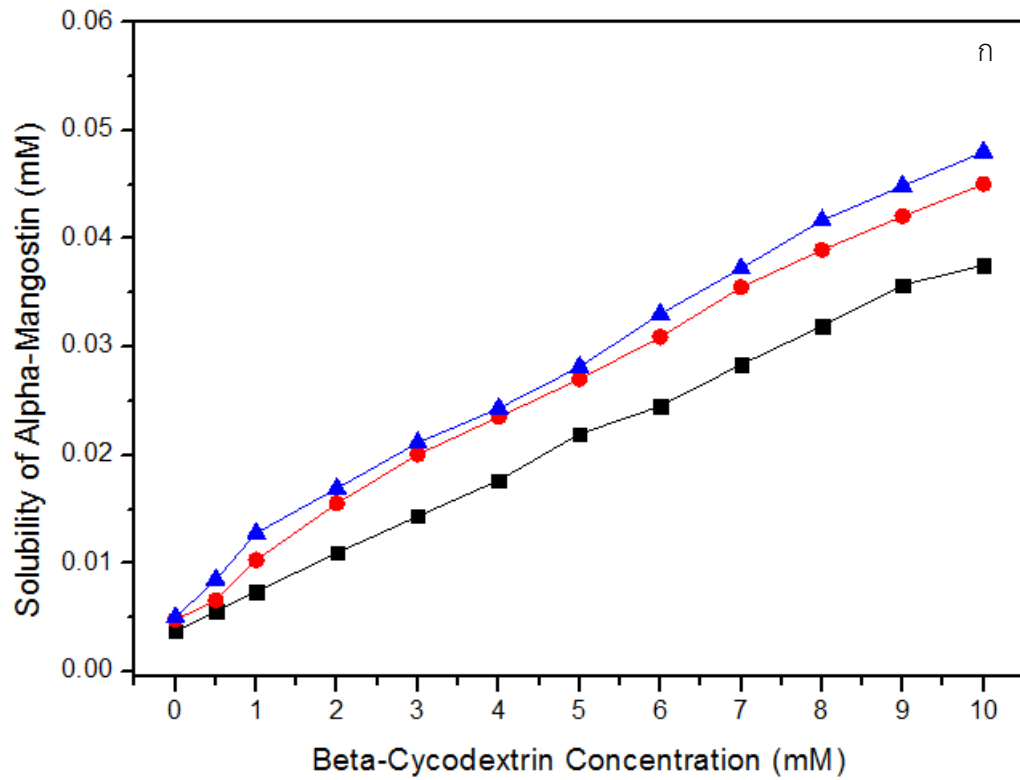
(ก) ไบนารี (ข) เทอร์นารี

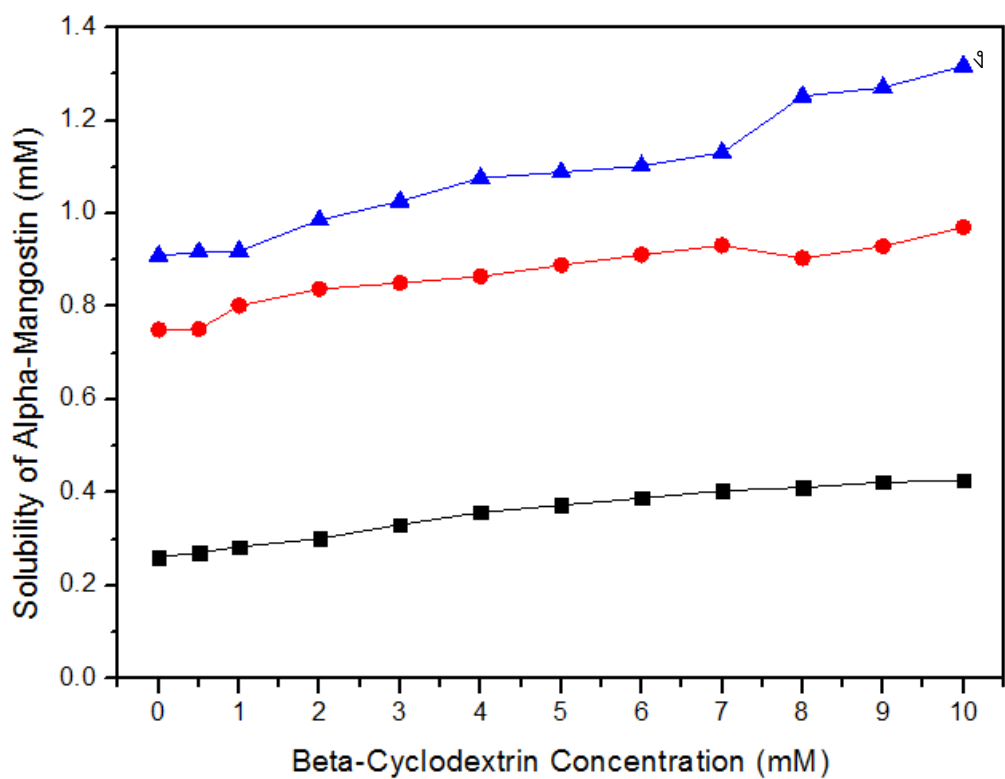
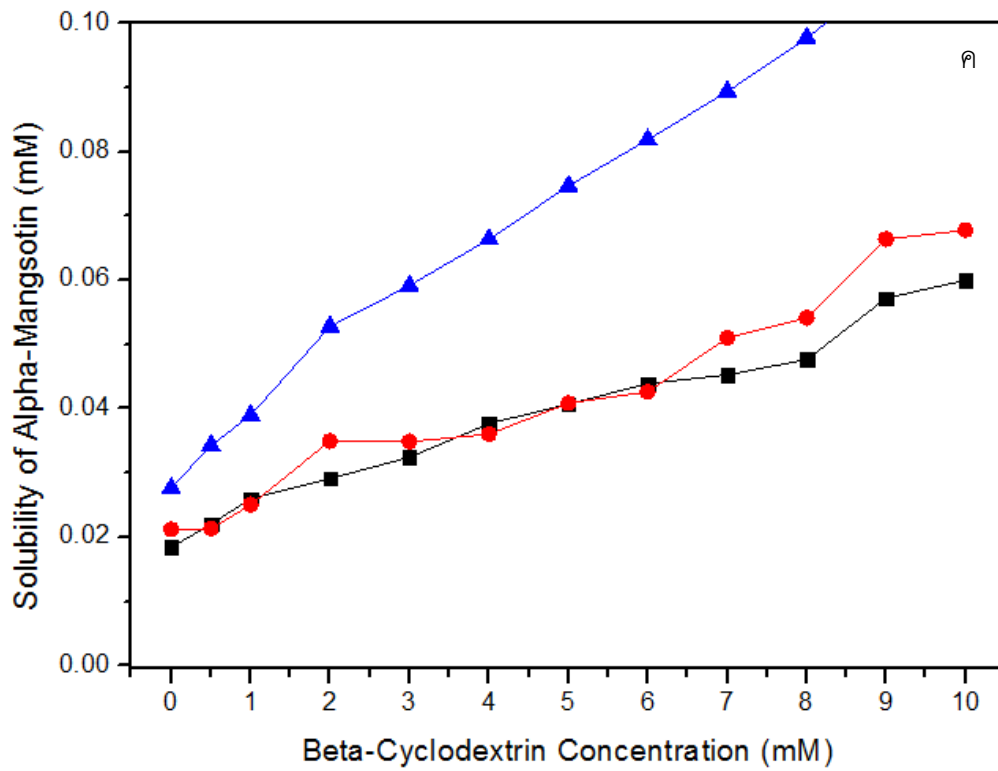
4.2.3 ผลของอุณหภูมิที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

ในงานวิจัยนี้ทำการศึกษาผลของอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยาที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในตัวทำละลายเอทานอล เนื่องจากเอทานอลมีขนาดโมเลกุลและความเป็นขั้วอยู่ระหว่างตัวทำละลายชนิดอื่นๆที่ใช้ในงานวิจัยนี้ อีกทั้งเอทานอลมีความเป็นพิษกับร่างกายน้อยกว่าเมทานอล โพรพานอล และไอโซโพรพานอล ทั้งนี้การศึกษาผลของเวลาจะทำการศึกษาที่ 24 48 72 ชั่วโมง โดยมีความเข้มข้นของเอทานอลที่ 10 20 และ 40% และอุณหภูมิของการทำปฏิกิริยาที่ 25 องศาเซลเซียส

4.2.3.1 การศึกษาผลของเวลาที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

จากรูป 48 ก แสดงให้เห็นว่าความสามารถในการละลายของสารแอลฟาแมงโกสตินที่ความเข้มข้นของเอทานอล 0% มีค่าแตกต่างกัน โดยการละลายแอลฟาแมงโกสตินได้ดีที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียสเมื่อเทียบกับอุณหภูมิในช่วงอื่นๆ แต่มีค่าแตกต่างกันไม่มาก ในขณะที่ความเข้มข้นของเอทานอลเพิ่มขึ้นความแตกต่างของการละลายแอลฟาแมงโกสตินเริ่มมีค่ามากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้การละลายแอลฟาแมงโกสตินมีค่ามากที่ 45 องศาเซลเซียส > 35 องศาเซลเซียส > 25 องศาเซลเซียส ตามลำดับ และแผนภาพการละลายเป็นแบบ A_L อย่างไรก็ตามหากเปรียบเทียบความสามารถในการละลาย จะพบว่าที่ความเข้มข้นของเอทานอล 40% มีค่าการละลายที่สูงกว่าสารละลายความเข้มข้นของเอทานอล 20% และ 10% ซึ่งหมายถึงความเข้มข้นของเอทานอลส่งผลต่อการละลายแอลฟาแมงโกสตินที่สูงขึ้น





อุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา (■) 25, (●) 35, (▲) 45 องศาเซลเซียส

รูป 48 ค่าการละลายแอลฟาแมงโกสตินที่เอทานอล

(ก) 0% (ข) 10% (ค) 20% (ง) 40%

4.2.3.2 การเปรียบเทียบผลของอุณหภูมิต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

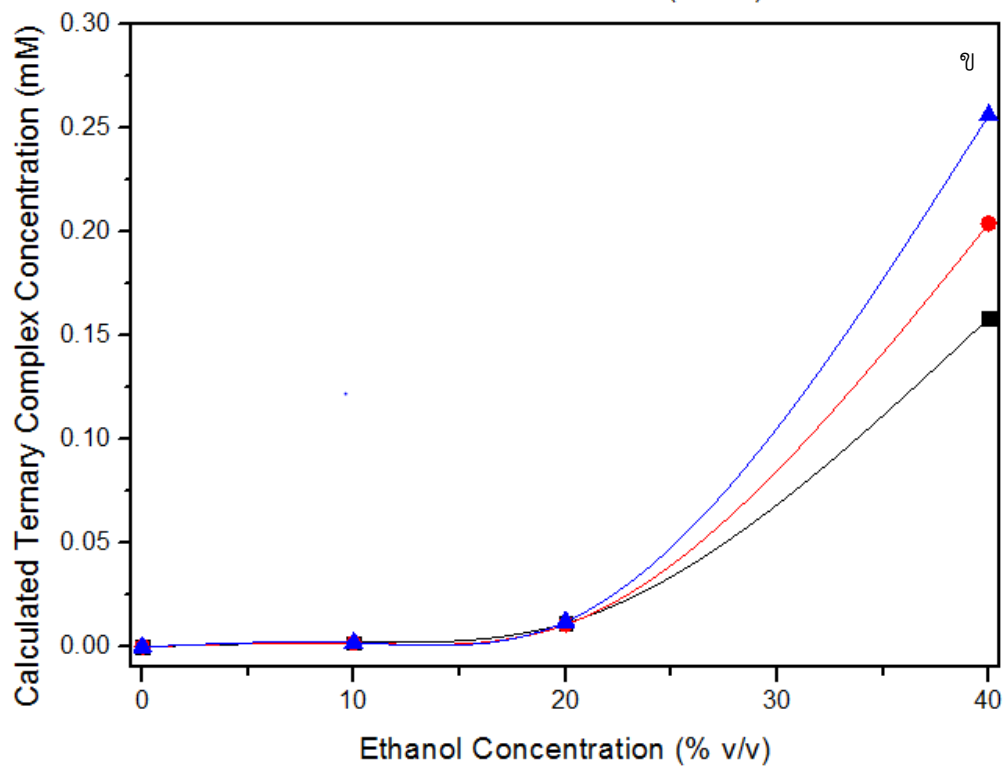
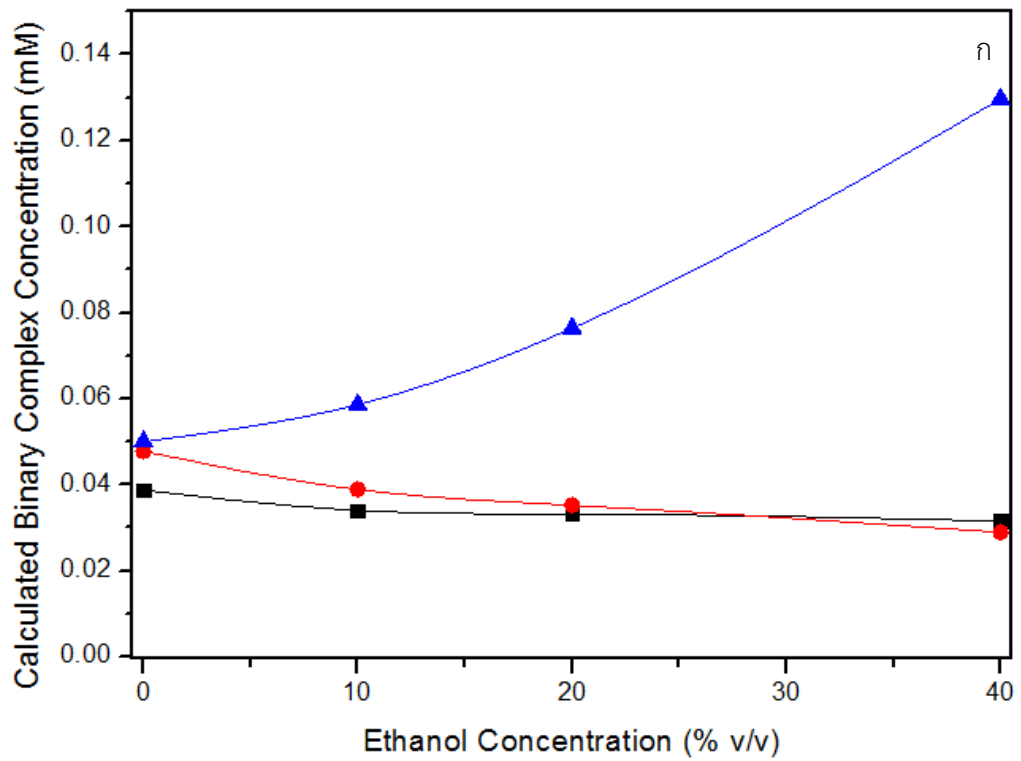
จากผลการทดลองในหัวข้อที่ผ่านมาสามารถนำมาวิเคราะห์ด้วยสมการทางคณิตศาสตร์ เพื่อหาปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีและเทอร์นารี โดยมีค่าตัวแปรต่างๆดังตาราง 26

ตาราง 26 ค่าตัวแปรของสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายเอทานอลที่อุณหภูมิต่างๆ

ตัวแปร	25 องศาเซลเซียส	35 องศาเซลเซียส	45 องศาเซลเซียส
σ (M^{-1})	2.50×10^{-1}	2.86×10^{-1}	2.99×10^{-1}
D_u (M^{-1})	3.72×10^{-6}	4.80×10^{-6}	5.00×10^{-6}
K_b (M^{-1})	9.40×10^2	8.95×10^2	9.00×10^2
K_t (M^{-2})	1.28×10^1	6.84	6.74
ρ_b (M^{-1})	2.56×10^{-1}	3.10×10^{-1}	2.32×10^{-1}
ρ_t (M^{-1})	3.74×10^{-3}	0.00	8.30×10^{-5}

จากตาราง 26 ค่ากำลังการละลายของตัวทำละลาย (σ) ของอุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียสมีค่ามากกว่าที่ 35 และ 25 องศาเซลเซียส แสดงถึงความสามารถในการละลายของเอทานอลเพิ่มขึ้น ที่อุณหภูมิสูง และค่าคงที่การละลายของแอลฟาแมงโกสทินของน้ำ (D_u) มีค่าสูงขึ้นเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ซึ่งสอดคล้องการละลายสารของน้ำจะเพิ่มขึ้นที่อุณหภูมิสูงขึ้น สำหรับค่าคงที่สมดุลของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี (K_b) ของอุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสมีค่ามากที่สุด และค่าคงที่สมดุลของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี (K_t) ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสมากกว่าอุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นไปได้ว่าการเพิ่มอุณหภูมิส่งผลทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนลดลง ดังนั้นอุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสเหมาะสมที่สุดในการเกิดการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน สำหรับค่า ρ_b ของอุณหภูมิ 25 และ 35 องศาเซลเซียสมีค่ามากกว่า σ แสดงที่อุณหภูมิดังกล่าวการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนจะลดลงที่ความเข้มข้นของเอทานอลสูง และค่า ρ_b มีค่าน้อยกว่า σ ทั้งสามอุณหภูมิมีค่าต่ำกว่า σ ส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีเพิ่มขึ้นที่ความเข้มข้นของเอทานอลสูง

จากภาพ 49 พบว่าที่ 45 องศาเซลเซียสสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีมากที่สุด และสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีได้มากที่สุดเช่นเดียวกัน โดยปริมาณการเกิดสารประกอบไบนารีและเทอร์นารีเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของเอทานอล ในขณะที่อุณหภูมิ 25 และ 35 องศาเซลเซียสมีสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีลดลงที่ความเข้มข้นของเอทานอลสูง



(■) 25 องศาเซลเซียส (●) 35 องศาเซลเซียส (▲) 45 องศาเซลเซียส

รูป 49 สารประกอบเชิงซ้อนที่เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 10 มิลลิโมลาร์

(ก) ไบนารี (ข) เทอร์นารี

บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

5.1 สรุปผลการทดลอง

ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสทินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในน้ำสามารถเกิดขึ้นได้ในปริมาณน้อย ดังนั้นการใช้ตัวทำละลายร่วมสามารถทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้มากขึ้น ซึ่งในงานวิจัยนี้ใช้ตัวทำละลายได้แก่ น้ำ เมทานอล เอทานอล นอร์มอลโพรพานอล ไอโซโพรพานอล สำหรับบิวทานอลไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ได้ เนื่องจากเกิดการแยกชั้นระหว่างน้ำและบิวทานอล ส่งผลให้สารแอลฟาแมงโกสทินไม่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในชั้นน้ำได้ ซึ่งเมื่อพิจารณาจากตัวแปรอื่นๆ สามารถสรุปได้ดังนี้

1. สารแอลฟาแมงโกสทินสามารถเกิดสารประเชิงซ้อนกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในน้ำได้ แต่การละลายของสารแอลฟาแมงโกสทินในน้ำต่ำ ส่งผลให้มีสารประกอบเชิงซ้อน ซึ่งการละลายดังกล่าวมีลักษณะเป็นแบบ A_L แสดงว่ามีอัตราส่วนระหว่างเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและแอลฟาแมงโกสทินเป็น 1:1
2. แบบจำลองโมเลกุลเชิงพลวัตแสดงให้เห็นว่า สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอลฟาแมงโกสทินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินสามารถเกิดขึ้นได้เอง
3. จากผลการทดลองพบว่าค่าการละลายแอลฟาแมงโกสทินที่เอทานอล 40% ของเวลา 24 ชั่วโมงมีค่าน้อยกว่าค่าการละลายของช่วงเวลาอื่นๆ และผลการทดลองเวลา 48 ชั่วโมงและ 72 ชั่วโมง มีค่าการละลายที่ใกล้เคียงกัน จึงสามารถนำเวลา 48 ชั่วโมงมาเป็นเวลาที่สารประกอบเชิงซ้อนถึงภาวะสมดุลได้
4. ตัวทำละลายมีความเป็นขั้วต่ำหรือค่าคงที่ของไดอิเล็กทริกต่ำจะสามารถละลายสารแอลฟาแมงโกสทินได้ดี โดยสามารถเรียงลำดับดังนี้

ไอโซโพรพานอล > นอร์มอลโพรพานอล > เอทานอล > เมทานอล > น้ำ

5. การเติมแอลกอฮอล์ทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีลดลง เนื่องจากแอลกอฮอล์สามารถลดแรงไฮโดรโฟบิกที่หลักแอลฟาแมงโกสทินในโพรงเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินได้
6. การเติมแอลกอฮอล์ส่งผลให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารีเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากความเป็นขั้วของแอลกอฮอล์มีความใกล้เคียงกับแอลฟาแมงโกสทิน แต่มีขนาดเล็กกว่า

แอลฟาแมงโกสตินมาก จึงทำให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี ด้วยเหตุนี้ โพรพานอลและไอโซโพรพานอลจึงเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเทอร์นารีได้ดี

7. จากผลการทดลองพบว่า อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารีกับเทอร์นารีได้ดีกว่าที่อุณหภูมิ 25 และ 35 องศาเซลเซียส

5.2 ข้อเสนอแนะ

สำหรับการใช้ตัวทำละลายร่วม เช่น แอลกอฮอล์ สามารถทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ แต่ในการนำไปใช้จริง ควรวิธีในการแยกตัวทำละลายดังกล่าวออก เพื่อให้เกิดผลกระทบกับการนำไปใช้ให้น้อยที่สุด





รายการอ้างอิง



- [1] M. D. Valle, "Cyclodextrins and their uses: a review," *Process Biochemistry*, vol. 39, pp. 1003-1046, 2004.
- [2] J. T. G. Joshua D. Deschamps, Stephanie Whitman, Tyler A. Johnson, Nadine C. Gassner, Phillip Crews, Theodore R. Holman, "Discovery of platelet-type 12-human Lipoxygenase selective inhibitors by high-throughput screening of structurally diverse libraries," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 15, pp. 6900-6908, 2007.
- [3] C.-R. N. Pedraza-Chaverri J., Orozco-Ibarra M., Pérez-Rojas JM., "Medicinal Properties of Mangosteen (*Garcinia mangostana*)," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 46, pp. 3227-3229, 2008.
- [4] S. W., "Ueber das mangostin.," *Liebigs. Ann. Chem.*, vol. 93, pp. 83-89, 1855.
- [5] D. O., "Über das Harz von *Garcinia Mangostana* L.," *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, vol. 482, pp. 280-301, 1930.
- [6] M. M., "Über die Konstitution des Mangostins," *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, vol. 496, pp. 122-151, 1932.
- [7] S. G. H. Yates P., "The structure of Mangostin," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 80, pp. 1691-1700, 1958.
- [8] S. F. Jefferson A.Q.A., Sim K.Y. , "Isolation of alpha-Mangostin from *Garcinia Mangostana* and preparation of the natural Mangostins by selective demethylation," *Australian Journal of Chemistry*, vol. 23, pp. 2539-2543, 1970.
- [9] S. J. K. Laphookhieo S., Kiattansakul R., Chantrapromma K., "Cytotoxic and antimalarial prenylated xanthenes from *Cratoxylum cochinchinense*," *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, vol. 54, pp. 745-747, 2006.
- [10] W. E.B., "HPLC analysis of selected xanthenes in mangosteen fruit," *Journal Separation Science*, vol. 30, pp. 1229-1234, 2007.
- [11] PubChem. alpha-Mangostin [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
- [12] ร. ค. กนิษฐา อุดมทรัพย์, "ผลของสารสกัดเปลือกมังคุดต่อเชื้อ *Propionibacterium acnes*," โครงการประชุมวิชาการ เรื่องความงามตามธรรมชาติและสุขภาพดีผ่านวิทยาศาสตร์ความงาม, vol. 1, pp. 245-249, 2013.

- [13] A. Y. Matsumoto K., Ohguchi K., Ito T., Tanaka T., Iinuma M., Nozawa Y., "Xanthenes induce cell-cycle arrest and apoptosis in human colon cancer DLD-1 cells," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 13, pp. 6064-6069, 2005.
- [14] I. M. Sakagami Y, Piyasena KG, Dharmaratne HR., "Antibacterial activity of alpha-mangostin against *vancomycin resistant Enterococci* (VRE) and synergism with antibiotics.," *Phytomedicine*, vol. 12, pp. 203-208, 2005.
- [15] J. B. Catherine L. Lawson, P.M. Bruinenberg, Bauke W. Dijkstra, "Maltodextrin-dependent crystallization of Cyclomaltodextrin Glucanotransferase from *Bacillus circulans*," *Journal of Molecular Biology*, vol. 214, pp. 807-809, 1990.
- [16] K. A. Cornors, "The stability of Cyclodextrin complexes in solution " 1997.
- [17] M. E. B. Mark E. Davis, "Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future," *Nature Reviews Drug Discovery* vol. 3, pp. 1023-1035, 2004.
- [18] T. L. Sergey V. Kurkov, "Review Cyclodextrins," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 453, pp. 167-180, 2013.
- [19] G. G. Vaitkus R., Norkus E., "Inhibition of cyclodextrin acid hydrolysis by some inclusion complexes," *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 69, pp. 345-347, 2011.
- [20] G. G. Vaitkus R., Norkus E., "Peculiarities of beta-cyclodextrin acid hydrolysis," *Chemija*, vol. 19, pp. 48-51, 2008.
- [21] I. B. V. Fabricia da Rocha Ferreira, Edgar Luís Catarí Ramones, Maria Teresa Salles Trevisan, Claudio Olea-Azar, Fernanda Perez-Cruz, Fabiane Caxico de Abreu, Marília Oliveira Fonseca Goulart, "Antioxidant activity of the Mangiferin inclusion complex with beta-Cyclodextrin," *LWT - Food Science and Technology*, vol. 51, pp. 129-134, 2013.
- [22] C. K. A. Higushi T., "Phase-solubility techniques," *Advance Analysis Chemistry*, vol. 4, pp. 117-212, 1965.
- [23] B. M. E. Loftsson T., "Cyclodextrins as functional excipients : methods to enhance complexation efficiency," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 101, 2012.
- [24] Z.-h. W. Zi-xin He, Hao-hao Zhang, Xin Pan, Wen-ru Su, Dan Liang, Chuan-bin Wu, "Doxycycline and hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Complex in Poloxamer

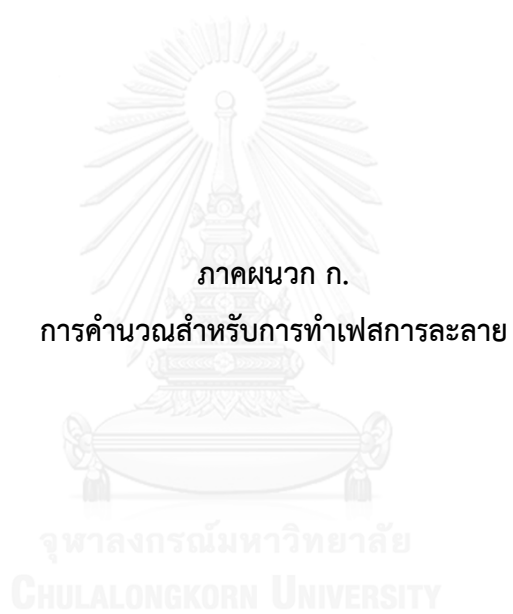
- Thermal Sensitive Hydrogel for Ophthalmic Delivery," *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 1, pp. 254-260, 2011.
- [25] M. M. M. Gladys E. Granero, Claudia Garnero, Marcela R. Longhi, "Synthesis, characterization and in vitro release studies of a new Acetazolamide-HP-beta-CD-TEA inclusion complex," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 43, pp. 464-470, 2008.
- [26] L. F. Ana Carolina C. Asbahr, Andersson Barison, Caroline W.P. Silva, Humberto G. Ferraz, Leticia N.C. Rodrigues, "Binary and ternary inclusion complexes of finasteride in HP-beta-CD and polymers: Preparation and characterization," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 17, pp. 2718-2723, 2009.
- [27] L. T. Jansook P., "Cyclodextrins as solubilizers: effects of excipients and competing drugs," *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 13, pp. 336-350, 2010.
- [28] R. G. C. Jansook P., Ueda, H., Stefinsson. E., Loftsson T., "gamma-CD/HP-gamma-CD mixtures as solubilizer: solid-state characterization and sample Dexamethasone eye drop suspension," *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 13, pp. 336-350, 2010.
- [29] M. F. Cirri M., Mennini N, Mura P, "Physical-chemical characterization of binary and ternary systems of ketoprofen with cyclodextrins and phospholipids," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 50, pp. 683-689, 2009.
- [30] G. Q. Liu L., X., "The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrin," *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 42, pp. 1-14, 2002.
- [31] L. T. Brewster M.E., "Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers," *Advance Drug Delivery Reviews*, vol. 59, pp. 645-666, 2007.
- [32] K. Takahashi, "Organic reactions mediated by Cyclodextrins," *Chemical Reviews*, vol. 98, pp. 2013-2035, 1998.
- [33] L. Z. Ping Li, Samuel H. Yalkowsky, "Combined effect of cosolvent and Cyclodextrin on solubility of nonpolar drugs," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 88, pp. 1107-1111, 1999.

- [34] P. L. Yan He, Samuel H. Yalkowsky, "Solubility of Fluasterone in cosolvent/cyclodextrin combinations," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 264, pp. 25-34, 2003.
- [35] G. Z. Bernhard Sellner, Andreas Kornherr, Danial Krols, Udo H. Brinker, "Molecular dynamics simulations of beta-cyclodextrin-Aziadamantane complex in water," *Journal Physical Chemistry B*, vol. 112, pp. 710-714, 2008.
- [36] T. S. Ross Walker. Amber14 [Online].
- [37] S. P. Chompoonut Rungrim, Manachai Kunaseth, Supawadee Namuangruk, Kanin Rungsardthong, Thanyada Rungrotmongkol, Urasha Ruktanonchai, "Co-solvent effect on the binding mode of alpha-Mangostin/beta-cyclodextrin inclusion complex," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 11, pp. 2306-2317, 2005.
- [38] A. K. Varshar Pokhakar, Vinod Venkatpurwar, Sheetal Dhar, Leenata Mandpe, "Ternary complexation of carvidilol, beta-cyclodextrin and citric acid for mouth-dissolving tablet formulation," *Acta Pharmaceutica* vol. 59, pp. 121-132, 2009.
- [39] D. A. W. R. Casella, S.S. Jambhekar, "Solid-state beta-cyclodextrin complexes containing Indomethacin, ammonia and water. I. Formation studies," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 165, pp. 1-14, 1998.
- [40] E. G. B. Polyanne Nunes de Melo, Lilia Basilio de Caland, Hugo Carpegianni, Claudia Garnero, Marcela Longhi, Matheus de Freitas Fernandes-Pedrosa, Arnobio Antonio da Silva-Junior, "Host-guest interactions between benznidazole and beta-cyclodextrin in multicomponent complex systems involving hydrophilic polymers and triethanolamine in aqueous solution " *Journal of Molecular Liquids*, vol. 186, pp. 147-156, 2013.
- [41] P. W.-G. Helmut Viernstein, Peter Wolschann, "Solubility enhancement of low soluble biologically active compounds-temperature and cosolvent dependent inclusion complexation," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 256, pp. 85-94, 2003.

- [42] C. B. Yuan Liao, "Alcohol effect on equilibrium constants and dissociation dynamics of Xanthone-cyclodextrin complexes," *Journal of Physical Chemistry*, vol. 100, pp. 734-743, 1996.
- [43] S. V. K. Martin Messner, Marta Maraver Palazon, Berta Alvarez Fernandez, Marcus E. Brewster, Thorsteinn Loftsson, "Self-assembly of cyclodextrin complexes: Effect of temperature, agitation and media composition on aggregation," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 419, pp. 322-328, 2011.
- [44] K. R. Tayade Pralhad, "Study of freeze-dried quercetin-cyclodextrin binary system by DSC, FT-IR, X-ray diffraction and SEM analysis," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 34, pp. 333-339, 2004.
- [45] C. C. Margarita Valero, Licesio J. Rodriguez, "Ternary naproxen: beta-cyclodextrin: Polyethylene glycol complex formation " *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 265, p. 141:149, 2003.
- [46] I. K. Mario Jug, Francesco Maestrelli, Paola Mura, "Analysis of triclosan inclusion complexes with beta-cyclodextrin and its water-soluble polymeric derivative," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 54, pp. 1030-1039, 2011.
- [47] C. J. Pascal Bonnet, Lue Morin Allory, "alpha- beta-, gamma-Cyclodextrin dimers molecular modeling studies by molecular mechanics and molecular dynamics simulations," *Journal Organic Chemistry*, vol. 66, pp. 689-692, 2001.
- [48] F. M. Javier Pozuelo, Wagne L. Mattice, "Inclusion complexes of chain molecules with cyclodextrins molecular dynamics simulations of Polyrotaxanes formed by Poly(ethylene glycol) and alpha-cyclodextrins," *Macromolecules*, vol. 30, pp. 3685-3690, 1997.
- [49] W. K. Bodee Nutho, Chompoonut Rungrinim, Piansook Pongsawasdi, Peter Wolschann, Alfred Karpfen, Nawee Kungwan, ThanyadaRungratmongkol, "Binding mode and free energy prediction of Fisetin/beta-cyclodextrin inclusion complexes," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 10, pp. 2789-2799, 2014.

- [50] C. S. D. Kanse K.S., Mali C.S., Kumbarkhane A.C., Mehrotra S.C., "Dielectric constant of the mixture (1) water; (2) methanol," *Indian Journal Physics*, vol. 80, p. 265, 2006.
- [51] K. A. C. Puranik S.M., Mehrotra S.C., "Dielectric constant of the mixture (1) water; (2) ethanol," *Proceedings of the National Academy of Sciences India A*, vol. 63, p. 415, 1993.
- [52] O.Madelung, "Static dielectric constants of pure liquids and binary mixtures," vol. 6, pp. 457,465, 1991.





การคำนวณสำหรับการทำเฟสการละลาย

สำหรับชุดการทดลองเฟสการละลายจะประกอบด้วย 12 vial ซึ่งประกอบด้วยสองส่วนหลักคือส่วนของสารแอลฟาแมงโกสทินและส่วนของสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน ทั้งนี้สำหรับระบบ 0% แอลกอฮอล์หรือน้ำ จะทำการตวงสารแอลฟาแมงโกสทินที่ละหอดการทดลอง และสำหรับระบบอื่นจะอยู่ในสารละลายแอลฟาแมงโกสทินในแอลกอฮอล์

- การเตรียมสารแอลฟาแมงโกสทินสำหรับ 0% แอลกอฮอล์ (น้ำ)

โดยความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทินในแต่ละหลอดมีค่าเท่ากับ 20 มิลลิโมลาร์ในปริมาตร 5 มิลลิลิตร มีการคำนวณหามวลของแอลฟาแมงโกสทินที่ใส่ในแต่ละหลอดดังนี้

สมการ $m = n \times mw \times v$

ตัวแปร m คือมวลของแอลฟาแมงโกสทินที่ใช้ (กรัม)

n คือจำนวนโมลของแอลฟาแมงโกสทินที่ต้องการเตรียม (โมล)

mw คือมวลโมเลกุลของแอลฟาแมงโกสทิน (กรัมต่อโมล)

v คือปริมาตรทั้งหมดของสารละลายในหลอด *vial*

การคำนวณ $m = 20 \text{ mM} \times \frac{410.46 \text{ g}}{\text{mol}} \times 5 \text{ ml}$

$$m = 0.41 \text{ g}, 41.05 \text{ mg}$$

- การเตรียมสารละลายแอลฟาแมงโกสทินในสารละลายแอลกอฮอล์สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วน คือ

1. การคำนวณเพื่อหาความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทินที่ต้องผสมเพื่อใช้ในการทดลอง
2. การคำนวณเพื่อหาหน่วยน้ำหนักของแอลฟาแมงโกสทินที่ใช้ในการผสม

ขั้นตอนที่หนึ่ง หาความเข้มข้นสารละลายแอลฟาแมงโกสทินที่ใช้ในการผสม ในปริมาตร 2 มิลลิลิตร เพื่อทำการคำนวณสารละลายแอลฟาแมงโกสทินเพื่อการทดลอง 20 mM ในสารละลายแอลกอฮอล์ความเข้มข้นร้อยละ 40 ในปริมาตร 5 มิลลิลิตร

สมการ $C_1 v_1 = C_2 v_2$

ตัวแปร C_1 คือความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทินที่ต้องการ

v_1 คือปริมาตรทั้งหมดของสารละลายในหลอด *vial*

C_2 คือความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตินที่ใช้ในการผสม

v_2 คือปริมาตรของแอลฟาแมงโกสตินในหลอด *vial*

การคำนวณ $C_1 v_1 = C_2 v_2$

$$(20 \text{ mM})(5 \text{ mL}) = c_2(2 \text{ mL})$$

$$c_2 = 50 \text{ mM}$$

จากการคำนวณจะได้เข้มข้น 50 มิลลิโมลาร์ในแอลกอฮอล์ ซึ่งงานวิจัยนี้จำเป็นต้องใช้สารละลาย 25 มิลลิลิตรต่อหนึ่งชุดการทดลอง (12 หลอด)

สมการ $m = c_2 \times mw \times v_3$

ตัวแปร m คือมวลของแอลฟาแมงโกสตินที่ใช้ (กรัม)

mw คือมวลโมเลกุลของแอลฟาแมงโกสติน (กรัมต่อโมล)

v_3 คือปริมาตรของแอลฟาแมงโกสตินที่ต้องการเตรียม

การคำนวณ $m = \frac{50 \text{ mmol}}{L} \times \frac{410.46 \text{ g}}{\text{mol}} \times 25 \text{ mL}$

$$m = 513.1 \text{ mg}$$

ซึ่งจากการคำนวณดังกล่าว สามารถนำมาใช้ในระบบ 10% 20% 40% แอลกอฮอล์ได้ดังนี้ ตาราง 27 ตัวแปรสำหรับการคำนวณค่าในทุกะบบ

ระบบ	$v_2(\text{mL})$	$c_2(\text{mM})$	$v_3(\text{mL})$	$m(\text{mg})$
10% แอลกอฮอล์	0.5	200	10	820.9
20% แอลกอฮอล์	1	100	25	1026.2
40% แอลกอฮอล์	2	50	25	513.1

หลังจากชุดการทดลองมีสารแอลฟาแมงโกสตินแล้วทำการเติมสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและน้ำตามสัดส่วนดังนี้ ขั้นตอนแรกเตรียมสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 5 กรัมในน้ำ 100 มิลลิลิตร นำไปให้ความร้อนถึง 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที สามารถหาความเข้มข้นได้จากสมการ

สมการ $C = \frac{m}{mw \times v}$

ตัวแปร C คือความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ต้องการเตรียม (โมลต่อลิตร)

m คือมวลของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ใช้ (กรัม)

mw คือมวลโมเลกุลของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (กรัมต่อโมล)

v คือปริมาตรทั้งหมดของสารละลายในหลอด *vial* (มิลลิลิตร)

การคำนวณ $c = 5 \text{ g} \times \frac{\text{mol}}{1135 \text{ g}} \times \frac{1}{100 \text{ ml}}$

$$c = 0.044 \frac{\text{mol}}{\text{L}}, 44.05 \text{ mM}$$

สมการ $c_1 v_1 = c_2 v_2$

ตัวแปร c_1 คือความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ต้องการ

v_1 คือปริมาตรทั้งหมดของสารละลายในหลอด *vial*

c_2 คือความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่เตรียม

v_2 คือปริมาตรที่ต้องใช้ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน

การคำนวณ $c_1 v_1 = c_2 v_2$

$$(10 \text{ mM})(5 \text{ mL}) = (44.05 \text{ mM})v_2$$

$$v_2 = 1.135 \text{ mL}, 1135 \mu\text{L}$$

ซึ่งจากการคำนวณพบว่า ต้องเติมน้ำในแต่ละหลอดการทดลองเพิ่มเพื่อให้สารละลายมีปริมาตร 5 มิลลิลิตร ดังนั้นแต่ละหลอดจึงมีปริมาณการเติมน้ำและสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินตามตารางด้านล่าง

ตาราง 28 ปริมาตรของสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและน้ำสำหรับสารละลาย 0% แอลกอฮอล์

ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (มิลลิโมลาร์)	ปริมาตรของสารละลาย เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (ไมโครลิตร)	ปริมาตรของน้ำ (ไมโครลิตร)
0	0	5000
0.5	57	4943
1	114	4886
2	227	4773
3	341	4659
4	454	4546
5	568	4432
6	681	4319
7	795	4205
8	908	4092
9	1022	3978
10	1135	3865

ตาราง 29 ปริมาณของสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและน้ำสำหรับสารละลาย 10% แอลกอฮอล์

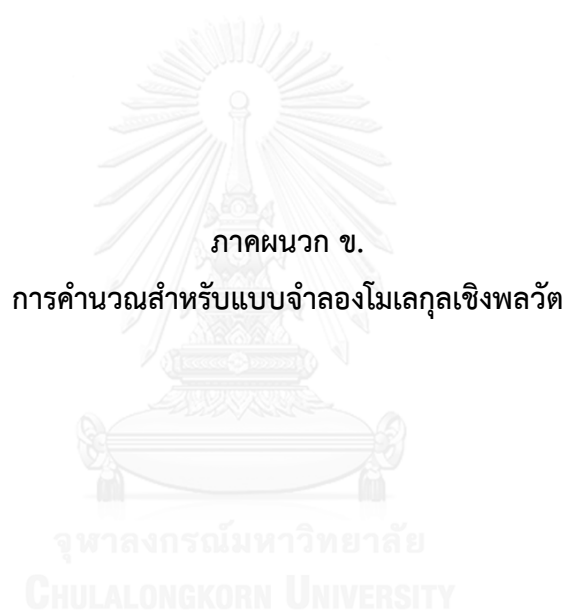
ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (มิลลิโมลาร์)	ปริมาณของสารละลาย เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (ไมโครลิตร)	ปริมาณของน้ำ (ไมโครลิตร)
0	0	4500
0.5	57	4443
1	114	4386
2	227	4273
3	341	4159
4	454	4046
5	568	3932
6	681	3819
7	795	3705
8	908	3592
9	1022	3478
10	1135	3365

ตาราง 30 ปริมาณของสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและน้ำสำหรับสารละลาย 20% แอลกอฮอล์

ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (มิลลิโมลาร์)	ปริมาณของสารละลาย เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (ไมโครลิตร)	ปริมาณของน้ำ (ไมโครลิตร)
0	0	4000
0.5	57	3943
1	114	3886
2	227	3773
3	341	3659
4	454	3546
5	568	3432
6	681	3319
7	795	3205
8	908	3092
9	1022	2978
10	1135	2865

ตาราง 31 ปริมาณของสารละลายเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและน้ำสำหรับสารละลาย 40% แอลกอฮอล์

ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (มิลลิโมลาร์)	ปริมาณของสารละลาย เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (ไมโครลิตร)	ปริมาณของน้ำ (ไมโครลิตร)
0	0	3000
0.5	57	2943
1	114	2886
2	227	2773
3	341	2659
4	454	2546
5	568	2432
6	681	2319
7	795	2205
8	908	2092
9	1022	1978
10	1135	1865



การคำนวณหาจำนวนโมเลกุลของตัวทำละลายเพื่อเติมจำนวนของโมเลกุลสารละลายในโปรแกรม

ในการทำแบบจำลอง ขั้นตอนแรกสร้างโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนและกำหนดขอบเขตของสารละลาย จากนั้นทำการ docking จำนวน 500 โครงสร้าง และเลือก 1 โครงสร้างที่พลังงานต่ำสุดเพื่อนำจำนวนโมเลกุลมาคำนวณหาปริมาตรที่ใช้

โครงสร้างที่ 1	น้ำ 3042 โมเลกุล
โครงสร้างที่ 2	น้ำ 3056 โมเลกุล
โครงสร้างที่ 3	น้ำ 3094 โมเลกุล

แทนค่าจำนวนโมเลกุลน้ำของโครงสร้างที่ 1 ในสมการเพื่อหาปริมาตรที่สารประกอบเชิงซ้อนใช้

$$v_{\text{water}} (\text{m}^3) = \frac{n}{6.02 \times 10^{23} \text{ molecule mol}^{-1}} \times \frac{18 \text{ g}_{\text{water}}}{\text{mol}_{\text{water}}} = 0.99997 \text{ g}_{\text{water}} \text{ m}^{-3}$$

$$v_{\text{water}} (\text{m}^3) = \frac{3042 \text{ molecule}}{6.02 \times 10^{23} \text{ molecule mol}^{-1}} \times \frac{18 \text{ g}_{\text{water}}}{\text{mol}_{\text{water}}} = 0.99997 \text{ g}_{\text{water}} \text{ m}^{-3}$$

$$v_{\text{water}} (\text{m}^3) = 9.10 \times 10^{-20}$$

จากความเข้มข้นของเมทานอล 40% โดยปริมาตรสามารถคำนวณได้ดังนี้

$$v_{\text{water}} (\text{m}^3) = 0.6 \times 9.10 \times 10^{-20} = 5.46 \times 10^{-20}$$

$$v_{\text{Methanol}} (\text{m}^3) = 0.4 \times 9.10 \times 10^{-20} = 3.64 \times 10^{-20}$$

นำค่าปริมาตรของเมทานอลและน้ำมาคำนวณเป็นมวลได้จากสูตร $m = \rho V$ โดยที่ความหนาแน่นของน้ำมีค่า 0.99997 g/m^3 และ ความหนาแน่นของเมทานอลมีค่า 0.792 g/m^3

$$m_{\text{water}} (\text{g}) = 0.99997 \text{ g/m}^3 \times 5.46 \times 10^{-20} \text{ m}^3 = 5.46 \times 10^{-20} \text{ g}$$

$$m_{\text{methanol}} (\text{g}) = 0.792 \text{ g/m}^3 \times 3.64 \times 10^{-20} \text{ m}^3 = 2.88 \times 10^{-20} \text{ g}$$

จากนั้นหาจำนวนโมเลกุลจากสูตร $n = \frac{m \times 6.02 \times 10^{23}}{\text{molecular weight}}$ โดยที่มวลโมเลกุลของน้ำมีค่า 18 gmol^{-1} และมวลโมเลกุลของเมทานอลมีค่า 32.05 gmol^{-1}

$$n_{\text{water}} (\text{molecule}) = \frac{5.46 \times 10^{-20} \text{ g} \times 6.02 \times 10^{23} \text{ molecule mol}^{-1}}{18 \text{ gmol}^{-1}}$$

$$n_{\text{water}} (\text{molecule}) = 1,825 \text{ molecule}$$

$$n_{\text{methanol}} (\text{molecule}) = \frac{2.88 \times 10^{-20} \text{g} \times 6.02 \times 10^{23} \text{molecule mol}^{-1}}{32.05 \text{ gmol}^{-1}}$$

$$n_{\text{methanol}} (\text{molecule}) = 541 \text{ molecule}$$

จากการคำนวณดังกล่าวเราสามารถหาค่าของระบบอื่นๆ ตามตารางดังนี้

ตาราง 32 แสดงการหาโมเลกุลของน้ำและแอลกอฮอล์ของแต่ละระบบ

ระบบ	ความหนาแน่น (kg/m ³)	มวลโมเลกุล (gmol ⁻¹)	จำนวนโมเลกุล ของน้ำ (โมเลกุล)	จำนวนโมเลกุล ของแอลกอฮอล์ (โมเลกุล)
40% เมทานอล	792	32.05	1,825	541
40% เอทานอล	789	46.07	1,825	375
40% โพรพานอล	803.4	60.10	1,825	293
40% ไอโซโพรพานอล	786	60.10	1,825	286



ผลการทดลองของการทำเฟสการละลาย

ข้อมูลสำหรับสร้างกราฟเพื่อหาค่าตัวแปรต่างๆ และดูผลจากการเติมแอลกอฮอล์ลงในระบบ ตาราง 33 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเดกซ์ ทริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทิน (มิลลิโมลาร์)			
	เอทานอล 0%	เอทานอล 10%	เอทานอล 20%	เอทานอล 40%
0	0.0037	0.0017	0.0109	0.0198
0.5	0.0056	0.0033	0.0152	0.0293
1	0.0074	0.0059	0.0186	0.0398
2	0.0110	0.0097	0.0205	0.0456
3	0.0143	0.0137	0.0239	0.0552
4	0.0177	0.0186	0.0310	0.0676
5	0.0220	0.0218	0.0346	0.0740
6	0.0245	0.0242	0.0436	0.0774
7	0.0284	0.0273	0.0462	0.0786
8	0.0319	0.0300	0.0474	0.0843
9	0.0357	0.0381	0.0611	0.1018
10	0.0376	0.0459	0.0739	0.1188

ตาราง 34 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเดกซ์ ทริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทิน (มิลลิโมลาร์)			
	เอทานอล 0%	เอทานอล 10%	เอทานอล 20%	เอทานอล 40%
0	0.0037	0.0061	0.0184	0.2613
0.5	0.0056	0.0118	0.0221	0.2716
1	0.0074	0.0146	0.0260	0.2834
2	0.0110	0.0176	0.0291	0.3012
3	0.0143	0.0194	0.0324	0.3311
4	0.0177	0.0232	0.0377	0.3579
5	0.0220	0.0298	0.0408	0.3734
6	0.0245	0.0336	0.0439	0.3882
7	0.0284	0.0351	0.0453	0.4043
8	0.0319	0.0376	0.0476	0.4108
9	0.0357	0.0405	0.0572	0.4224
10	0.0376	0.0446	0.0600	0.4257

ตาราง 35 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 72 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเดกซ์ ทริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทิน (มิลลิโมลาร์)			
	เอทานอล 0%	เอทานอล 10%	เอทานอล 20%	เอทานอล 40%
0	0.0037	0.0042	0.0142	0.2699
0.5	0.0056	0.0058	0.0194	0.2833
1	0.0074	0.0079	0.0242	0.3021
2	0.0110	0.0115	0.0309	0.3269
3	0.0143	0.0145	0.0351	0.3458
4	0.0177	0.0192	0.0389	0.3625
5	0.0220	0.0216	0.0431	0.3949
6	0.0245	0.0225	0.0471	0.4117
7	0.0284	0.0282	0.0486	0.4203
8	0.0319	0.0322	0.0515	0.4342
9	0.0357	0.0338	0.0575	0.4594
10	0.0376	0.0409	0.0677	0.4789

ตาราง 36 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในสารละลายเมทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเดกซ์ ทริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทิน (มิลลิโมลาร์)			
	เมทานอล 0%	เมทานอล 10%	เมทานอล 20%	เมทานอล 40%
0	0.0037	0.0078	0.0146	0.0432
0.5	0.0056	0.0119	0.0172	0.0523
1	0.0074	0.0170	0.0233	0.0651
2	0.0110	0.0201	0.0298	0.0750
3	0.0143	0.0264	0.0350	0.0843
4	0.0177	0.0290	0.0382	0.0966
5	0.0220	0.0314	0.0423	0.1043
6	0.0245	0.0328	0.0434	0.1130
7	0.0284	0.0378	0.0474	0.1230
8	0.0319	0.0404	0.0490	0.1326
9	0.0357	0.0429	0.0546	0.1438
10	0.0376	0.0466	0.0614	0.1502

ตาราง 37 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในสารละลาย โพรพานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเด็กซ์ ทริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทิน (มิลลิโมลาร์)			
	โพรพานอล 0%	โพรพานอล 10%	โพรพานอล 20%	โพรพานอล 40%
0	0.0037	0.0145	0.0898	9.9591
0.5	0.0056	0.0146	0.0907	10.0808
1	0.0074	0.0147	0.0914	10.1052
2	0.0110	0.0147	0.0920	10.1782
3	0.0143	0.0149	0.0923	10.2638
4	0.0177	0.0150	0.0936	10.3065
5	0.0220	0.0151	0.0946	10.3782
6	0.0245	0.0151	0.0957	10.4310
7	0.0284	0.0152	0.0967	10.4519
8	0.0319	0.0154	0.0971	10.5671
9	0.0357	0.0156	0.0979	10.6632
10	0.0376	0.0157	0.0986	10.7030

ตาราง 38 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน
ในสารละลายไอโซโพรพานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศา
เซลเซียส

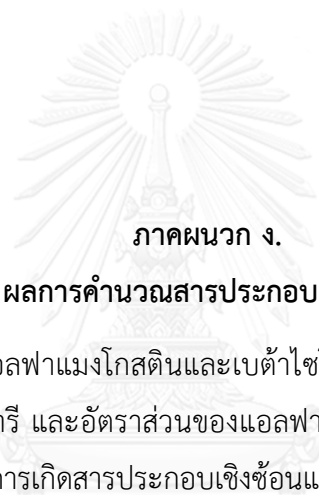
ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเด็กซ์ ทริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทิน (มิลลิโมลาร์)			
	ไอโซโพรพานอล 0%	ไอโซโพรพานอล 10%	ไอโซโพรพานอล 20%	ไอโซโพรพานอล 40%
0	0.0037	0.0129	0.3158	10.2992
0.5	0.0056	0.0129	0.3168	10.4341
1	0.0074	0.0134	0.3180	10.4899
2	0.0110	0.0135	0.3202	10.4854
3	0.0143	0.0139	0.3213	10.6883
4	0.0177	0.0145	0.3234	10.8123
5	0.0220	0.0147	0.3262	10.8209
6	0.0245	0.0150	0.3281	10.8667
7	0.0284	0.0151	0.3298	10.8977
8	0.0319	0.0156	0.3314	10.8788
9	0.0357	0.0164	0.3334	11.0418
10	0.0376	0.0166	0.3355	11.0760

ตาราง 39 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเดกซ์ ทริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทิน (มิลลิโมลาร์)			
	เอทานอล 0%	เอทานอล 10%	เอทานอล 20%	เอทานอล 40%
0	0.0048	0.0078	0.0212	0.7502
0.5	0.0066	0.0108	0.0213	0.7520
1	0.0103	0.0154	0.0251	0.8025
2	0.0156	0.0224	0.0350	0.8379
3	0.0201	0.0233	0.0349	0.8511
4	0.0235	0.0303	0.0361	0.8651
5	0.0270	0.0317	0.0409	0.8895
6	0.0309	0.0313	0.0427	0.9117
7	0.0355	0.0387	0.0511	0.9317
8	0.0390	0.0428	0.0542	0.9041
9	0.0421	0.0459	0.0664	0.9300
10	0.0450	0.0515	0.0678	0.9708

ตาราง 40 ค่าการละลายของแอลฟาโกสทินเทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไซโคลเด็กซ์ ทริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทิน (มิลลิโมลาร์)			
	เอทานอล 0%	เอทานอล 10%	เอทานอล 20%	เอทานอล 40%
0	0.0050	0.0082	0.0277	0.9095
0.5	0.0085	0.0087	0.0343	0.9174
1	0.0128	0.0148	0.0390	0.9198
2	0.0169	0.0241	0.0528	0.9863
3	0.0212	0.0274	0.0592	1.0268
4	0.0243	0.0307	0.0664	1.0770
5	0.0282	0.0365	0.0747	1.0890
6	0.0330	0.0416	0.0819	1.1026
7	0.0373	0.0494	0.0893	1.1317
8	0.0417	0.0546	0.0977	1.2532
9	0.0449	0.0583	0.1075	1.2709
10	0.0480	0.0658	0.1170	1.3180



ภาคผนวก ง.

ผลการคำนวณสารประกอบเชิงซ้อน

โดยมีอัตราส่วนของแอลฟาแมงโกสตินและเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินเป็น 1:1 สำหรับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี และอัตราส่วนของแอลฟาแมงโกสติน เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน และแอลกอฮอล์เป็น 1:1:1 สำหรับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบเทอร์นารี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตาราง 41 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสตีน์ทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ เบต้าไฮโดรคัลเทอรินในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไฮโดรคัลเทอริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตีน์ (มิลลิโมลาร์)													
	เอทานอล 0%			เอทานอล 10%			เอทานอล 20%			เอทานอล 40%				
	[DL]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]
0	0.0037	0.0074	0	0	0.0055	0	0	0.0080	0	0	0.0173	0	0	0.0173
0.5	0.0055	0.0092	0.0019	0.0002	0.0076	0.0021	0.0005	0.0107	0.0026	0.0021	0.0221	0.0026	0.0021	0.0221
1	0.0072	0.0109	0.0039	0.0003	0.0097	0.0043	0.0010	0.0133	0.0053	0.0042	0.0268	0.0053	0.0042	0.0268
2	0.0107	0.0144	0.0078	0.0007	0.0139	0.0086	0.0020	0.0186	0.0106	0.0085	0.0364	0.0106	0.0085	0.0364
3	0.0142	0.0179	0.0116	0.0010	0.0181	0.0129	0.0029	0.0239	0.0158	0.0127	0.0459	0.0158	0.0127	0.0459
4	0.0177	0.0214	0.0155	0.0013	0.0223	0.0172	0.0039	0.0292	0.0211	0.0169	0.0554	0.0211	0.0169	0.0554
5	0.0212	0.0249	0.0194	0.0017	0.0265	0.0215	0.0049	0.0344	0.0264	0.0211	0.0649	0.0264	0.0211	0.0649
6	0.0247	0.0284	0.0233	0.0020	0.0307	0.0258	0.0059	0.0397	0.0317	0.0254	0.0744	0.0317	0.0254	0.0744
7	0.0282	0.0319	0.0272	0.0023	0.0350	0.0301	0.0069	0.0450	0.0370	0.0296	0.0839	0.0370	0.0296	0.0839
8	0.0317	0.0354	0.0310	0.0027	0.0392	0.0344	0.0078	0.0503	0.0423	0.0338	0.0934	0.0423	0.0338	0.0934
9	0.0352	0.0389	0.0349	0.0030	0.0434	0.0387	0.0088	0.0556	0.0475	0.0380	0.1029	0.0475	0.0380	0.1029
10	0.0387	0.0424	0.0388	0.0033	0.0476	0.0430	0.0098	0.0608	0.0528	0.0423	0.1124	0.0528	0.0423	0.1124

ตาราง 42 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสตีน์ทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ เบต้าไฮโดรคัลเทอริโนในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไฮโดรคัลเทอริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตีน์ (มิลลิโมลาร์)											
	เอทานอล 0%			เอทานอล 10%			เอทานอล 20%			เอทานอล 40%		
	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[DL]	[Dtot]	[DLC]
0	0.0037	0.0074	0	0	0.0100	0	0	0.0267	0	0	0.1915	
0.5	0.0055	0.0092	0.0017	0.0001	0.0118	0.0017	0.0006	0.0289	0.0016	0.0079	0.2010	
1	0.0072	0.0109	0.0034	0.0002	0.0136	0.0033	0.0011	0.0312	0.0032	0.0158	0.2105	
2	0.0107	0.0144	0.0068	0.0004	0.0172	0.0066	0.0023	0.0356	0.0063	0.0317	0.2295	
3	0.0142	0.0179	0.0102	0.0006	0.0208	0.0100	0.0034	0.0401	0.0095	0.0475	0.2485	
4	0.0177	0.0214	0.0136	0.0009	0.0245	0.0133	0.0045	0.0445	0.0126	0.0634	0.2675	
5	0.0212	0.0249	0.0170	0.0011	0.0281	0.0166	0.0057	0.0490	0.0158	0.0792	0.2865	
6	0.0247	0.0284	0.0205	0.0013	0.0317	0.0199	0.0068	0.0535	0.0189	0.0950	0.3055	
7	0.0282	0.0319	0.0239	0.0015	0.0353	0.0232	0.0080	0.0579	0.0221	0.1109	0.3245	
8	0.0317	0.0354	0.0273	0.0017	0.0390	0.0266	0.0091	0.0624	0.0252	0.1267	0.3435	
9	0.0352	0.0389	0.0307	0.0019	0.0426	0.0299	0.0102	0.0668	0.0284	0.1426	0.3625	
10	0.0387	0.0424	0.0341	0.0022	0.0462	0.0332	0.0114	0.0713	0.0315	0.1584	0.3815	

ตาราง 43 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไปนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสตีน์ทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ เบต้าไฮโดรเต็กซ์ทรินในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไฮโดรเต็กซ์	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตีน์ (มิลลิโมลาร์)													
	เอทานอล 0%			เอทานอล 10%			เอทานอล 20%			เอทานอล 40%				
ทริน (มิลลิโมลาร์)	[DL]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]
0	0.0037	0.0074	0	0	0.0096	0	0	0.0248	0	0	0.1654	0	0	0.1654
0.5	0.0055	0.0092	0.0018	0.0001	0.0115	0.0018	0.0007	0.0273	0.0019	0.0090	0.1763	0.0019	0.0090	0.1763
1	0.0072	0.0109	0.0036	0.0003	0.0135	0.0037	0.0013	0.0298	0.0039	0.0180	0.1872	0.0039	0.0180	0.1872
2	0.0107	0.0144	0.0072	0.0005	0.0173	0.0073	0.0027	0.0349	0.0077	0.0359	0.2090	0.0077	0.0359	0.2090
3	0.0142	0.0179	0.0108	0.0008	0.0212	0.0110	0.0040	0.0399	0.0116	0.0539	0.2308	0.0116	0.0539	0.2308
4	0.0177	0.0214	0.0143	0.0010	0.0250	0.0147	0.0054	0.0449	0.0154	0.0718	0.2526	0.0154	0.0718	0.2526
5	0.0212	0.0249	0.0179	0.0013	0.0288	0.0184	0.0067	0.0499	0.0193	0.0898	0.2744	0.0193	0.0898	0.2744
6	0.0247	0.0284	0.0215	0.0016	0.0327	0.0220	0.0081	0.0549	0.0231	0.1077	0.2962	0.0231	0.1077	0.2962
7	0.0282	0.0319	0.0251	0.0018	0.0365	0.0257	0.0094	0.0600	0.0270	0.1257	0.3180	0.0270	0.1257	0.3180
8	0.0317	0.0354	0.0287	0.0021	0.0404	0.0294	0.0108	0.0650	0.0308	0.1436	0.3398	0.0308	0.1436	0.3398
9	0.0352	0.0389	0.0323	0.0023	0.0442	0.0330	0.0121	0.0700	0.0347	0.1616	0.3616	0.0347	0.1616	0.3616
10	0.0387	0.0424	0.0358	0.0026	0.0481	0.0367	0.0135	0.0750	0.0385	0.1795	0.3835	0.0385	0.1795	0.3835

ตาราง 44 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไปนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสตีน์ทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไฮโดรคัลเด็กซ์ทรินในสารละลายเมทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของเบต้าไฮโดรคัลเด็กซ์ทริน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตีน์ (มิลลิโมลาร์)													
	เมทานอล 0%			เมทานอล 10%			เมทานอล 20%			เมทานอล 40%				
	[DL]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]
0	0.0037	0.0074	0	0	0.0070	0	0	0.0132	0	0	0.0132	0	0	0.0467
0.5	0.0055	0.0092	0.0017	0.0002	0.0090	0.0017	0.0008	0.0157	0.0017	0.0040	0.0523	0.0017	0.0040	0.0523
1	0.0072	0.0109	0.0035	0.0005	0.0109	0.0034	0.0015	0.0181	0.0033	0.0081	0.0580	0.0033	0.0081	0.0580
2	0.0107	0.0144	0.0069	0.0010	0.0149	0.0068	0.0031	0.0231	0.0067	0.0161	0.0694	0.0067	0.0161	0.0694
3	0.0142	0.0179	0.0104	0.0014	0.0188	0.0102	0.0046	0.0280	0.0100	0.0242	0.0808	0.0100	0.0242	0.0808
4	0.0177	0.0214	0.0138	0.0019	0.0227	0.0137	0.0062	0.0330	0.0133	0.0322	0.0922	0.0133	0.0322	0.0922
5	0.0212	0.0249	0.0173	0.0024	0.0267	0.0171	0.0077	0.0380	0.0166	0.0403	0.1036	0.0166	0.0403	0.1036
6	0.0247	0.0284	0.0207	0.0029	0.0306	0.0205	0.0093	0.0429	0.0200	0.0484	0.1150	0.0200	0.0484	0.1150
7	0.0282	0.0319	0.0242	0.0033	0.0345	0.0239	0.0108	0.0479	0.0233	0.0564	0.1264	0.0233	0.0564	0.1264
8	0.0317	0.0354	0.0276	0.0038	0.0385	0.0273	0.0123	0.0528	0.0266	0.0645	0.1378	0.0266	0.0645	0.1378
9	0.0352	0.0389	0.0311	0.0043	0.0424	0.0307	0.0139	0.0578	0.0300	0.0725	0.1492	0.0300	0.0725	0.1492
10	0.0387	0.0424	0.0346	0.0048	0.0463	0.0341	0.0154	0.0627	0.0333	0.0806	0.1605	0.0333	0.0806	0.1605

ตาราง 45 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไปนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสทินทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไฮโดลเด็กซ์ทรีนในสารละลายโพพรานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของเบต้าไฮโดลเด็กซ์ทรีน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทิน (มิลลิโมลาร์)											
	โพพรานอล 0%			โพพรานอล 10%			โพพรานอล 20%			โพพรานอล 40%		
	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[DL]	[Dtot]	[DLC]
0	0.0037	0.0075	0	0	0.0242	0	0	0.1571	0	0	0.1571	0
0.5	0.0055	0.0092	0.0004	3.55x10 ⁻⁸	0.0246	9.21x10 ⁻⁵	4.61x10 ⁻⁷	0.1572	4.85x10 ⁻⁶	3.89x10 ⁻²	0.1572	4.85x10 ⁻⁶
1	0.0072	0.0110	0.0008	7.10x10 ⁻⁸	0.0250	1.84x10 ⁻⁴	9.22x10 ⁻⁶	0.1573	9.70x10 ⁻⁶	7.78x10 ⁻²	0.1573	9.70x10 ⁻⁶
2	0.0107	0.0145	0.0016	1.42x10 ⁻⁷	0.0258	3.69x10 ⁻⁴	1.84x10 ⁻⁶	0.1575	1.94x10 ⁻⁵	1.56x10 ⁻¹	0.1575	1.94x10 ⁻⁵
3	0.0142	0.0180	0.0024	2.13x10 ⁻⁷	0.0266	5.53x10 ⁻⁴	2.77x10 ⁻⁶	0.1577	2.91x10 ⁻⁵	2.33x10 ⁻¹	0.1577	2.91x10 ⁻⁵
4	0.0177	0.0215	0.0032	2.84x10 ⁻⁷	0.0274	7.37x10 ⁻⁴	3.69x10 ⁻⁶	0.1579	3.88x10 ⁻⁵	3.11x10 ⁻¹	0.1579	3.88x10 ⁻⁵
5	0.0212	0.0250	0.0040	3.55x10 ⁻⁷	0.0282	9.21x10 ⁻⁴	4.61x10 ⁻⁶	0.1581	4.85x10 ⁻⁵	3.89x10 ⁻¹	0.1581	4.85x10 ⁻⁵
6	0.0247	0.0285	0.0048	4.26x10 ⁻⁷	0.0290	1.11x10 ⁻³	5.54x10 ⁻⁶	0.1582	5.82x10 ⁻⁵	4.67x10 ⁻¹	0.1582	5.82x10 ⁻⁵
7	0.0282	0.0320	0.0056	4.97x10 ⁻⁷	0.0298	1.29x10 ⁻³	6.46x10 ⁻⁶	0.1584	6.79x10 ⁻⁵	5.44x10 ⁻¹	0.1584	6.79x10 ⁻⁵
8	0.0317	0.0355	0.0064	5.68x10 ⁻⁷	0.0306	1.47x10 ⁻³	7.38x10 ⁻⁶	0.1586	7.76x10 ⁻⁵	6.22x10 ⁻¹	0.1586	7.76x10 ⁻⁵
9	0.0352	0.0390	0.0072	6.39x10 ⁻⁷	0.0314	1.66x10 ⁻³	8.30x10 ⁻⁶	0.1588	8.73x10 ⁻⁵	7.00x10 ⁻¹	0.1588	8.73x10 ⁻⁵
10	0.0387	0.0425	0.0080	7.10x10 ⁻⁷	0.0322	1.84x10 ⁻³	9.22x10 ⁻⁶	0.1590	9.70x10 ⁻⁵	7.78x10 ⁻¹	0.1590	9.70x10 ⁻⁵

ตาราง 46 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไปนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสตีนิทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไฮโคเดคทีทรีนในสารละลายไอโซโพรพานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ												
เบต้าไฮโคเดคทีทรีน												
ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตีนิ (มิลลิโมลาร์)												
ทริน (มิลลิโมลาร์)	ไอโซโพรพานอล 0%			ไอโซโพรพานอล 10%			ไอโซโพรพานอล 20%			ไอโซโพรพานอล 40%		
	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]
0	0.0037	0.0075	0	0	0	0.0273	0	0	0.2000	0	0	10.73
0.5	0.0055	0.0092	0.0004	2.74x10 ⁻⁵	0.0277	9.47x10 ⁻⁵	0.0004	0.0004	0.2005	5.13x10 ⁻⁶	0.0430	10.78
1	0.0072	0.0110	0.0008	5.48x10 ⁻⁵	0.0282	1.89x10 ⁻⁴	0.0008	0.0008	0.2010	1.03x10 ⁻⁵	0.0860	10.82
2	0.0107	0.0145	0.0016	1.10x10 ⁻⁴	0.0290	3.79x10 ⁻⁴	0.0016	0.0016	0.2020	2.05x10 ⁻⁵	0.1720	10.91
3	0.0142	0.0180	0.0024	1.64x10 ⁻⁴	0.0299	5.68x10 ⁻⁴	0.0024	0.0024	0.2030	3.08x10 ⁻⁵	0.2580	10.99
4	0.0177	0.0215	0.0033	2.20x10 ⁻⁴	0.0308	7.58x10 ⁻⁴	0.0032	0.0032	0.2040	4.10x10 ⁻⁵	0.3440	11.08
5	0.0212	0.0250	0.0041	2.74x10 ⁻⁴	0.0316	9.47x10 ⁻⁴	0.0040	0.0040	0.2050	5.13x10 ⁻⁵	0.4300	11.16
6	0.0247	0.0285	0.0049	3.29x10 ⁻⁴	0.0325	1.14x10 ⁻³	0.0048	0.0048	0.2059	6.15x10 ⁻⁵	0.5160	11.25
7	0.0282	0.0320	0.0057	3.83x10 ⁻⁴	0.0334	1.33x10 ⁻³	0.0056	0.0056	0.2069	7.18x10 ⁻⁵	0.6020	11.34
8	0.0317	0.0355	0.0065	4.38x10 ⁻⁴	0.0343	1.52x10 ⁻³	0.0064	0.0064	0.2079	8.20x10 ⁻⁵	0.6880	11.42
9	0.0352	0.0390	0.0073	4.93x10 ⁻⁴	0.0351	1.70x10 ⁻³	0.0072	0.0072	0.2089	9.23x10 ⁻⁵	0.7740	11.51
10	0.0387	0.0425	0.0081	5.48x10 ⁻⁴	0.0360	1.89x10 ⁻³	0.0080	0.0080	0.2099	1.03 x10 ⁻⁴	0.8600	11.59

ตาราง 47 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไปนารี แบบเพอร์นารี และแอลฟาโกสตีน์ทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของ เบต้าไฮโดลด์คิทธิรในในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของ เบต้าไฮโดลด์คิทธิร (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตีน์ (มิลลิโมลาร์)												
	เอทานอล 0%			เอทานอล 10%			เอทานอล 20%			เอทานอล 40%			
	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[DL]	[Dtot]	[DLC]	[Dtot]
0	0.0048	0.0096	0	0	0.0148	0	0	0.0457	0	0	0.4357	0	0.4357
0.5	0.0070	0.0118	0.0019	0.0001	0.0169	0.0018	0.0005	0.0480	0.0014	0.0102	0.4473	0.0102	0.4473
1	0.0091	0.0139	0.0039	0.0002	0.0189	0.0035	0.0011	0.0503	0.0029	0.0204	0.4590	0.0204	0.4590
2	0.0134	0.0182	0.0078	0.0003	0.0230	0.0071	0.0021	0.0549	0.0058	0.0408	0.4823	0.0408	0.4823
3	0.0177	0.0225	0.0117	0.0005	0.0270	0.0106	0.0032	0.0595	0.0087	0.0612	0.5055	0.0612	0.5055
4	0.0220	0.0268	0.0156	0.0007	0.0311	0.0141	0.0043	0.0641	0.0116	0.0816	0.5288	0.0816	0.5288
5	0.0263	0.0311	0.0195	0.0009	0.0352	0.0176	0.0054	0.0687	0.0145	0.1020	0.5521	0.1020	0.5521
6	0.0306	0.0354	0.0234	0.0010	0.0392	0.0212	0.0064	0.0733	0.0173	0.1224	0.5754	0.1224	0.5754
7	0.0349	0.0397	0.0273	0.0012	0.0433	0.0247	0.0075	0.0779	0.0202	0.1428	0.5987	0.1428	0.5987
8	0.0392	0.0440	0.0311	0.0014	0.0474	0.0282	0.0086	0.0825	0.0231	0.1632	0.6220	0.1632	0.6220
9	0.0435	0.0483	0.0350	0.0016	0.0514	0.0317	0.0096	0.0871	0.0260	0.1836	0.6453	0.1836	0.6453
10	0.0478	0.0526	0.0389	0.0017	0.0555	0.0353	0.0107	0.0917	0.0289	0.2040	0.6686	0.2040	0.6686

ตาราง 48 แสดงความเข้มข้นจากการคำนวณของสารประกอบเชิงซ้อนแบบไบนารี แบบเทอร์นารี และแอลฟาโกสตีนิทั้งหมด เทียบกับความเข้มข้นของเบต้าไฮโคเลตต์ที่พรีนในสารละลายเอทานอล 0-40% (v/v) เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 48 ชั่วโมง อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของเบต้าไฮโคเลตต์ที่พรีน (มิลลิโมลาร์)	ความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสตีนิ (มิลลิโมลาร์)													
	เอทานอล 0%			เอทานอล 10%			เอทานอล 20%			เอทานอล 40%				
	[DL]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]	[DL]	[DLC]	[Dtot]
0	0.0050	0.0100	0	0	0.0162	0	0	0.0527	0	0	0.0527	0	0	0.5562
0.5	0.0073	0.0123	0.0029	0.0001	0.0193	0.0038	0.0006	0.0572	0.0065	0.0128	0.5755			
1	0.0095	0.0145	0.0059	0.0002	0.0223	0.0076	0.0012	0.0616	0.0130	0.0256	0.5948			
2	0.0140	0.0190	0.0117	0.0004	0.0283	0.0153	0.0024	0.0704	0.0259	0.0513	0.6334			
3	0.0185	0.0235	0.0176	0.0006	0.0344	0.0229	0.0036	0.0793	0.0389	0.0769	0.6720			
4	0.0230	0.0280	0.0235	0.0007	0.0404	0.0306	0.0049	0.0882	0.0519	0.1025	0.7106			
5	0.0275	0.0325	0.0293	0.0009	0.0465	0.0382	0.0061	0.0970	0.0649	0.1282	0.7492			
6	0.0320	0.0370	0.0352	0.0011	0.0525	0.0458	0.0073	0.1059	0.0778	0.1538	0.7878			
7	0.0365	0.0415	0.0410	0.0013	0.0586	0.0535	0.0085	0.1147	0.0908	0.1794	0.8264			
8	0.0410	0.0460	0.0469	0.0015	0.0646	0.0611	0.0097	0.1236	0.1038	0.2051	0.8650			
9	0.0455	0.0505	0.0528	0.0017	0.0707	0.0688	0.0109	0.1324	0.1167	0.2307	0.9036			
10	0.0500	0.0550	0.0586	0.0019	0.0767	0.0764	0.0122	0.1413	0.1297	0.2563	0.9422			





ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ว่าที่ร้อยตรีหญิง พิชญ์ธิดา จิตตมาโร เกิดเมื่อวันที่ 26 ธันวาคม พ.ศ.2532 ที่จังหวัด นครปฐม เข้าศึกษาระดับชั้นมัธยมศึกษาที่โรงเรียนเทพศิรินทร์ นนทบุรี สำเร็จการศึกษา วิทยาศาสตร์บัณฑิต ภาควิชาเคมีวิศวกรรม คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี การศึกษา 2554 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิตที่จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัยในปีการศึกษา 2555



