



การสังเคราะห์และศึกษาความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะกับกรดไดเมอร์แคปโตซัค
ซินิค

SYNTHESIS AND STUDY OF METAL COMPLEX STABILITY WITH
DIMERCAPTOSUCCINIC ACID

บุญยวีร์ เกียรติทอง

บัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2561

การสังเคราะห์และศึกษาความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะกับกรดไดเมอร์
แคปโตซัคซินิค



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

SYNTHESIS AND STUDY OF METAL COMPLEX STABILITY WITH
DIMERCAPTOSUCCINIC ACID



A Thesis Submitted in partial Fulfillment of Requirements
for MASTER OF SCIENCE (Chemistry)
Faculty of Science Srinakharinwirot University

2018

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การสังเคราะห์และศึกษาความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะกับกรดไดเมอร์แคปโตซัค

ชินิค

ของ

บุญยวีร์ เกียรติทอง

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

ที่ปรึกษาหลัก

ประธาน

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุจิตรา ศรีสังข์)

(ศาสตราจารย์ ดร.วิวัฒน์ มณีรัตน์)

ที่ปรึกษาร่วม

กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มะยุช ภูโน)

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐพล อภิรัตน์กุล)

ชื่อเรื่อง	การสังเคราะห์และศึกษาความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อน ของโลหะกับกรดไดเมอร์แคปโตซัคซินิค
ผู้วิจัย	ปญญวีร์ เกียรติทนต์
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2561
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุจิตรา ศรีสังข์

มนุษย์ทุกคนมีโอกาสได้รับโลหะนาโนเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีต่างๆ ไม่ว่าจะผ่านทางเดินหายใจ การสัมผัส ตลอดจนการรับประทาน ปัจจุบันนาโนซิงค์ออกไซด์ (ZnONPs) ถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตสินค้าต่างๆ เช่น ครีมกันแดด อุตสาหกรรมอาหาร อุตสาหกรรมยาง ตลอดจนอุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ เนื่องจากนาโนซิงค์ออกไซด์มีคุณสมบัติที่หลากหลาย จึงเป็นที่น่ากังวลถึงอันตรายของ ZnONPs ที่ส่งผลกระทบต่อร่างกายมนุษย์ทั้งทางตรงและทางอ้อม ทั้งผู้ผลิตและผู้บริโภค เนื่องจาก ZnONPs มีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระในร่างกาย ดังนั้นสารคีเลตอย่างกรดไดเมอร์แคปโตซัคซินิค (DMSA) จึงได้รับความสนใจมากขึ้นในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะพิษจากโลหะหนักต่างๆ เนื่องจาก DMSA มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสูง อีกทั้งยังสามารถใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะพิษจากโลหะหนักต่างๆ ได้หลากหลายชนิด งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ DMSA ในการกำจัด ZnONPs เทียบกับโลหะหนักต่างๆ โดยการสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs และสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs พบว่าสามารถสังเคราะห์ ZnONPs และ DMSA-ZnONPs ได้ด้วยวิธีการอย่างง่าย ประหยัดเวลาและค่าใช้จ่าย โดยมีลักษณะเป็นผงสีขาว อีกทั้งยังจำลองโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs ด้วยวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์ และศึกษาหาอัตราส่วนการเกิดเป็นสารประกอบ ของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs และ DMSA กับโลหะหนักต่างๆ ด้วยวิธี UV Titration อีกทั้งคำนวณหาค่าคงที่ความเสถียรจากสมการ Benesi-Hildebrand ผลการทดลองแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ DMSA ในการกำจัด ZnONPs ตลอดจนโลหะหนักต่างๆ เพื่อนำไปใช้ในการต่อยอดการรักษาผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ : การสังเคราะห์, สารประกอบเชิงซ้อน, ความเสถียร, กรดไดเมอร์แคปโตซัคซินิค, นาโนซิงค์ออกไซด์

Title	SYNTHESIS AND STUDY OF METAL COMPLEX STABILITY WITH DIMERCAPTOSUCCINIC ACID
Author	POONYAWEE KEATTANONG
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2018
Thesis Advisor	Assistant Professor Sujittra Srisung

Everyone has been exposed to nanomaterials they are inhaled with every breath and consumed them with every drink. Nowadays, various Zinc Oxide nanoparticles (ZnONPs) have been developed as a commodity in product such as sunscreen, food additives, rubber manufacturing, and electronic materials. With the wide application of ZnONPs, concerns have been raised regarding their unintentional health. For example, an increase in the amounts of free radicals or reactive oxygen species in the body. A chelating agent such as *meso*-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) have been widely used in the treatment of heavy metals. As DMSA is reasonably safe and ideally effective in removing several toxic metals. The aim of this study was to evaluate the efficacy of DMSA for treatment ZnONPs and compared with other metals. The synthesis and characterized of the ZnONPs and DMSA-ZnONPs complex. It was found that the ZnONPs and DMSA-ZnONPs complex could be synthesized using an uncomplicated method, a short period of time and costs were nanosized with white powder. After that, A simulation to predict the stability of the structure of DMSA and DMSA complexes. Moreover, the constant ratio and the stability constant of the DMSA-ZnONPs and DMSA complexes with other heavy metals by the UV-Vis titration method and Benesi-Hildebrand equation. The results were obtained to show ability and stability of DMSA in therapeutic chelating agents as antidotes for heavy metal poisoning.

Keyword : Synthesis, Metal Complex, Stability, DMSA, ZnONPs

กิตติกรรมประกาศ

ปริญญานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ด้วยความช่วยเหลือ ให้แนะนำ ตลอดจนการให้คำปรึกษาอย่างดียิ่งจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุจิตรา ศรีสังข์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. มะยุ ไซะ ภูโน ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์ และ ดร.นุจรินทร์ วะสุกัน ที่ได้ถ่ายทอดความรู้ แนวคิด คำแนะนำ และการตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องด้วยความเอาใจใส่เป็นอย่างดี นับตั้งแต่การเริ่มต้นดำเนินการวิจัย จวบจนสำเร็จเรียบร้อย ผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอกราบขอบพระคุณ ญญ. ดร.วิวิรรณ มณีรัตนโชติ , รองศาสตราจารย์ ดร.สุนิตย์ สุขสำราญ, รองศาสตราจารย์ ดร.วีณา เสี่ยงเพราะ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐพล อภิตกุล ที่ให้ความกรุณาเข้าร่วมเป็นคณะกรรมการสอบ ตลอดจนให้คำปรึกษา คำแนะนำเป็นอย่างดี เพื่อให้ปริญญานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านในภาควิชาเคมี ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ คอยอบรมสั่งสอน ให้แนวคิด ให้ประสบการณ์ ตลอดจนความรู้ความเข้าใจในสิ่งต่างๆมากขึ้น และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่บัณฑิตวิทยาลัยทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือ ให้คำแนะนำ และอำนวยความสะดวก จนทำให้งานวิจัยฉบับนี้เสร็จสิ้นอย่างสมบูรณ์ได้

ขอขอบคุณ เพื่อนนิสิตในมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ทุกท่าน ที่ได้มอบมิตรภาพที่ดี คอยให้ความช่วยเหลือกันตลอดมา

คุณค่าทั้งหลายที่ได้รับจากปริญญานิพนธ์เล่มนี้ ผู้วิจัยขอมอบเป็นความกตัญญูตเวทีแก่บิดา มารดา และบูรพาจารย์ที่เคยอบรมสั่งสอน ตลอดจนผู้มีพระคุณทุกท่าน

ปุณยวีร์ เกียรติทอง

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	ณ
สารบัญรูปภาพ	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง	1
ความมุ่งหมายของการวิจัย	2
ความสำคัญของการวิจัย	3
ขอบเขตของการวิจัย	3
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
1. การนำโลหะหนักและ ZnONPs มาใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตต่าง ๆ.....	4
2. ผลกระทบของโลหะหนัก และ ZnONPs ต่อมนุษย์	6
3. การศึกษาการนำ DMSA ไปใช้ในการรักษาภาวะเป็นพิษจากโลหะหนัก.....	10
3.1 การใช้ DMSA ขับปรอท.....	11
3.2 การใช้ DMSA ขับ Pb	12
3.3 การใช้ DMSA ขับ As	13
3.4 การใช้ DMSA ขับ Zn และโลหะอื่นๆ	13
4. การศึกษา DMSA ในการรักษาภาวะพิษจากโลหะหนักด้วยเคมีเชิงคอมพิวเตอร์	14
5. กระบวนการสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs ด้วยวิธีต่าง ๆ.....	18

บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย	31
อุปกรณ์และเครื่องมือ.....	31
สารเคมี.....	31
ขั้นตอนการดำเนินการ.....	32
ตอนที่ 1 การสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs, สารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs	32
ตอนที่ 2 การทดลองเพื่อศึกษาความเสถียรของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบ เชิงซ้อนกับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs.....	33
ตอนที่ 3 การทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาของ สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II) และ ZnONPs กับ DMSA ด้วยเคมีคอมพิวเตอร์ โดยใช้ระเบียบวิธี B3LYP/6-31G (d,p)	34
ตอนที่ 4 การวิเคราะห์ผล	35
บทที่ 4 ผลการทดลอง.....	36
ตอนที่ 1 การสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs, สารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs	36
ตอนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ความเสถียรของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ โลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs ด้วย เทคนิค UV-Vis spectroscopy	42
ตอนที่ 3 การทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง สารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II) และ Fe(II) ด้วยเคมี เชิงคอมพิวเตอร์.....	48
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง	63
บรรณานุกรม	66
ประวัติผู้เขียน.....	70



สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 ค่าเฉลี่ยและช่วงของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของโลหะต่างๆ ในเลือดผู้ป่วยก่อนและหลังรับการรักษาด้วย DMSA	13
ตาราง 2 ระเบียบวิธีที่ใช้ในการศึกษาประสิทธิภาพของลิแกนด์ในการรักษาพิษของสารหนูโดยการศึกษามolecular docking ด้วยโปรแกรม Autodock3 ผลการศึกษาพบว่า DMSA มีประสิทธิภาพมากที่สุด ในการรักษาพิษของสารหนู เมื่อเปรียบเทียบกับลิแกนด์ตัวอื่น	17
ตาราง 3 การสังเคราะห์นาโนซิงค์ออกไซด์	21
ตาราง 4 หมู่ฟังก์ชันและ wavenumber ของ DMSA-ZnONPs ที่ได้จากการตรวจวัดด้วยเทคนิค FTIR spectroscopy	40
ตาราง 5 แสดงค่าความยาวคลื่น, ค่าคงที่ความเสถียรและอัตราส่วนของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ Zn(II), Cu(II), Ni(II), Fe(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs ตามลำดับ..	47
ตาราง 6 ภาพโครงสร้างและค่า Binding ของสารประกอบ DMSA แต่ละโครงสร้างที่เป็นไปได้..	48
ตาราง 7 ภาพโครงสร้างและค่า Binding ของสารประกอบ DMSA-Zn(II) แต่ละโครงสร้างที่เป็นไปได้	50
ตาราง 8 ภาพโครงสร้างและค่า Binding ของสารประกอบ DMSA-Ni(II) แต่ละโครงสร้างที่เป็นไปได้	53
ตาราง 9 ภาพโครงสร้างและค่า Binding ของสารประกอบ DMSA-Fe(II) แต่ละโครงสร้างที่เป็นไปได้.....	56
ตาราง 10 ภาพโครงสร้างที่เสถียรที่สุดและค่าพลังงาน Binding Energy ของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II) (ก), DMSA-Ni(II)(ข) และ DMSA-Fe(II)(ค)	60
ตาราง 11 ภาพโครงสร้างที่เสถียรที่สุดและค่าพลังงาน Binding Energy ของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II), DMSA-Ni(II)และ DMSA-Fe(II) โดยแบ่งตามประจุที่เหมือนกัน	61

สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพประกอบ 1 ผลของ ZnONPs ที่ความเข้มข้น 5, 25, 50 และ 100 $\mu\text{g/mL}$ (จากซ้ายไปขวา ตามลำดับ) ที่ทำให้เกิดการ Apoptotic ของเยื่อผนังเซลล์ปอด	9
ภาพประกอบ 2 ผลของสารประกอบซิงค์ที่มีต่อสุขภาพของมนุษย์ จากการรับเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีการสูดดม การกิน และการสัมผัส ทั้งนี้ความรุนแรงจากพิษของสารประกอบซิงค์ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นหรือปริมาณ และระยะเวลาที่ได้รับ โดยมีรายงานผู้เสียชีวิตจากการได้รับสารประกอบซิงค์ที่ความเข้มข้นสูง เป็นระยะเวลานาน อยู่หลายกรณี	9
ภาพประกอบ 3 โครงสร้างของ DMSA.....	10
ภาพประกอบ 4 โครงสร้างของ DMPS (ก) และ NAP (ข)	11
ภาพประกอบ 5 โครงสร้างของ CaNa_2EDTA	12
ภาพประกอบ 6 การยึดจับกันของ glucocorticoid receptor กับ DNA ที่ได้จาก การจำลองทางพลวัตเชิงโมเลกุล	14
ภาพประกอบ 7 การยึดจับกันของ HIV protease กับโมเลกุลตัวยับยั้ง	15
ภาพประกอบ 8 ออร์บิทัลเชิงโมเลกุลสูงสุดที่มีการบรรจุอิเล็กตรอน (HOMO) ของเบสอะดีนีน ที่มีแกนหลักเป็นหมู่เปปไทด์นิวคลีอิกแอซิด ซึ่งได้จากการคำนวณทางกลศาสตร์ควอนตัม	16
ภาพประกอบ 9 ค่าพลังงานของ meso-DMSA แต่ละโครงสร้างที่เป็นไปได้	18
ภาพประกอบ 10 ผลการตรวจสอบ ZnONPs ที่สังเคราะห์จาก ZnCl_2 ด้วย SEM	19
ภาพประกอบ 11 ผลการตรวจสอบ ZnONPs ที่สังเคราะห์จาก ZnCl_2 ด้วย TEM	19
ภาพประกอบ 12 ผลการตรวจสอบ ZnONPs ที่มีขนาดเฉลี่ย 40 nm ด้วยเทคนิค UV-Vis spectrophotometry พบว่ามีค่า $\lambda_{\text{max}} = 361$ นาโนเมตร	20
ภาพประกอบ 13 ผลการตรวจสอบ ZnONPs ที่สังเคราะห์จาก (ก) ZnCl_2 (ข) $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ด้วยเทคนิค FTIR Spectroscopy	20
ภาพประกอบ 14 โครงสร้างของ DMSA แบบ -cis (ซ้าย) และ -trans (ขวา) ตามลำดับ.....	34

ภาพประกอบ 15 ผลการตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs ด้วยเทคนิค UV-Vis spectroscopy ของ ZnONPs (ซ้าย) และ ZnCl_2 (ขวา).....	37
ภาพประกอบ 16 ผลการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของ ZnCl_2 (บน) และ ZnONPs (ล่าง) ด้วยเทคนิค FTIR spectroscopy	38
ภาพประกอบ 17 ผลการตรวจสอบขนาดและรูปร่าง ZnONPs ด้วยเทคนิค SEM.....	38
ภาพประกอบ 18 ผลของ DMSA (บนซ้าย), ZnCl_2 (บนขวา) และ DMSA-ZnONPs (ล่าง) ที่ศึกษา ด้วยเทคนิค UV-Vis spectrophotometry	39
ภาพประกอบ 19 ผลการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชัน ZnCl_2 (บน), DMSA (กลาง) และ DMSA-ZnONPs (ล่าง) ด้วยเทคนิค FTIR spectroscopy.....	40
ภาพประกอบ 20 ผลการตรวจสอบขนาดและรูปร่าง DMSA-ZnONPs ด้วยเทคนิค SEM	41
ภาพประกอบ 21 แสดงโครงสร้างที่เสถียรของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II) (ก), DMSA-Ni(II) (ข) และ DMSA-Fe(II) (ค).....	65

บทที่ 1

บทนำ

ภูมิหลัง

ในปัจจุบันความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทำให้อุตสาหกรรมการผลิตสินค้าและวัสดุต่าง ๆ เติบโตขึ้นอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้สิ่งแวดล้อมและมนุษย์มีความเสี่ยงต่อการรับมลพิษจากอุตสาหกรรมการผลิตเหล่านี้เข้าสู่ร่างกาย โลหะหนักต่าง ๆ ถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตอย่างแพร่หลาย ทำให้เกิดการปนเปื้อนอยู่ในสิ่งแวดล้อมทั้งแหล่งดิน แหล่งน้ำ และไอระเหยในอากาศ ส่งผลให้มนุษย์มีโอกาสได้สัมผัสและรับเข้าสู่ร่างกายผ่านกิจกรรมในชีวิตประจำวันทั้งทางตรง และทางอ้อม แม้ในปริมาณน้อยแต่การสะสมเป็นระยะเวลานานก็อาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพได้ (Jaishankar, Mathew, Shah, T.P., & K.R., 2014) ตัวอย่างการนำโลหะหนักมาใช้ในการอุตสาหกรรมผลิตต่าง ๆ เช่น ทองแดง (Cu) ถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมผลิตอุปกรณ์ไฟฟ้า และอิเล็กทรอนิกส์ อุตสาหกรรมเครื่องประดับ เป็นต้น นิกเกิล (Ni) ถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมผลิตเหรียญกษาปณ์ แบตเตอรี่ และเป็นตัวเร่งในอุตสาหกรรมปิโตรเลียม พลาสติก ยาง เป็นต้น โครเมียม (Cr) ใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเหล็กกล้าไร้สนิม อุตสาหกรรมชุบโลหะ ใช้ในอุตสาหกรรมผลิตสีย้อม เป็นต้น เหล็ก (Fe) ใช้ในอุตสาหกรรมผลิตเหล็กกล้า ใช้ในการก่อสร้าง อุตสาหกรรมไฟฟ้า อุตสาหกรรมยานยนต์ เป็นต้น (ECHEM, 2014) นอกจากนี้ยังมีสังกะสีออกไซด์ (Zinc Oxide) ซึ่งมีคุณสมบัติที่หลากหลาย เช่น เป็นเพียโซอิเล็กทริก (piezoelectric) เฟอร์โรแมกเนติก (ferromagnetic) โฟโตลูมิเนสเซนซ์ (photoluminescence) อิเล็กโตรลูมิเนสเซนซ์ (electroluminescence) เคมีคอลเซนเซอร์ (chemical sensor) ไบโอเซนเซอร์ (biosensor) เป็นต้น จึงถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมอย่างกว้างขวางทั้งอุตสาหกรรมสิ่งทอ อุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ อุตสาหกรรมยาและเครื่องสำอาง เป็นต้น และมีแนวโน้มที่จะมีการผลิตและการพัฒนาผลิตภัณฑ์มากขึ้นโดยเฉพาะสังกะสีออกไซด์ที่มีโครงสร้างในระดับนาโน (ศุภมาส ด้านวิทยาศาสตร์, 2556)

ด้วยเหตุนี้ทั้งผู้ประกอบการ บริโภค และผู้ที่อยู่ในกระบวนการผลิตสินค้าเหล่านี้ จึงมีโอกาสได้รับโลหะหนักเข้าสู่ร่างกาย อันนำไปสู่การเจ็บป่วยเนื่องจากพิษของโลหะหนักต่าง ๆ โดยในปัจจุบันได้มีงานวิจัยมากมายที่ศึกษาผลของโลหะหนักต่อมนุษย์ และพบว่าทั้งโลหะหนักและอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ (ZnONPs) ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ หรือ reactive oxygen species (ROS) อันนำไปสู่ภาวะเครียดออกซิเดชัน (Oxidative stress) ทำให้เซลล์ถูกทำลาย และ

เนื่องจากอนุมูลอิสระมีความสำคัญต่อกระบวนการเกิดมะเร็ง จึงส่งผลให้เซลล์มะเร็งสามารถเพิ่มจำนวนมากขึ้นได้ (H.V. Aposhian, R.M. Maiorino, R.C. Dart, & D.F. Perry, 1989) ดังนั้นสาร Chelating agent จึงถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์เพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีโลหะในร่างกายมากเกินไป โดยสาร Chelating agent ที่น่าสนใจคือ meso-2,3-dimercapto succinic acid (DMSA) มีหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญคือ Carboxylic acid group (-COOH) และ thiol group (-SH) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการจับกับโลหะเพื่อใช้รักษาภาวะเป็นพิษจากโลหะหนัก เช่น ตะกั่ว (Pb) สารหนู (As) เงิน (Ag) สังกะสี (Zn) เป็นต้น และถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วทางกระเพาะอาหาร และกำจัดออกทางไต (Klaassen, 1990) อย่างไรก็ตามเทคนิคทางเคมีคำนวณ หรือเคมีเชิงคอมพิวเตอร์ (Computational chemistry) ได้รับความสนใจและถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางสำหรับการพัฒนาและออกแบบยา เนื่องจากเทคนิคทางเคมีคอมพิวเตอร์สามารถคำนวณหาทุกค่าพลังงานพันธะที่เกี่ยวข้องระหว่างสารที่เป็นตัวยากับโมเลกุลเป้าหมายได้ เช่น แรงแวนเดอร์วาลส์ (Van der Waals), พันธะไฮโดรเจน (Hydrogen Bonding), แรงดึงดูดไฟฟ้าสถิตย (Electrostatic), แรงไฮโดรโฟบิก (Hydrophobic) เป็นต้น ทำให้ทราบความเสถียรของสารที่เป็นตัวยาได้ (Dykstra, Frenking, Kim, & Scuseria, 2005)

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs และสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับ ZnONPs อีกทั้งทำการทดลองเพื่อศึกษาความเสถียรของ ZnONPs ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ DMSA ด้วยวิธี UV-Titration และทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารประกอบเชิงซ้อน DMSA โลหะหนักบางชนิดโดยใช้เคมีคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาเป็นข้อมูลพื้นฐานและนำไปใช้ต่อยอดในการศึกษากลไก รวมถึงการนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเนื่องจากภาวะความเป็นพิษจากโลหะหนัก หรือการพัฒนาวิธีรักษาผู้ป่วยในทางการแพทย์ต่อไป

ความมุ่งหมายของการวิจัย

1. เพื่อสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs และสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับ ZnONPs
2. เพื่อศึกษาความเสถียรของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนักบางชนิดได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III) Cr(III) และ ZnONPs

3. เพื่อทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารประกอบเชิงซ้อน DMSA โลหะหนักบางชนิด ได้แก่ Zn(II), Ni(II) และ Fe(II) โดยใช้เคมีคอมพิวเตอร์

ความสำคัญของการวิจัย

1. เพื่อทราบวิธีการสังเคราะห์ ZnONPs และสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs
2. ได้ทราบความเสถียรของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนักบางชนิด
3. เพื่อทราบโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และอันตรกิริยาระหว่างสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับโลหะหนักโดยใช้เคมีเชิงคอมพิวเตอร์

ขอบเขตของการวิจัย

1. สังเคราะห์ และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs และสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับ ZnONPs
2. ทำการทดลองเพื่อศึกษาความเสถียรของ ZnONPs ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ DMSA
3. ทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับโลหะหนักโดยใช้เคมีเชิงคอมพิวเตอร์

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. การนำโลหะหนักและ ZnONPs มาใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตต่าง ๆ
2. ผลกระทบของโลหะหนักและ ZnONPs ต่อมนุษย์
3. การศึกษาการนำ DMSA ไปใช้ในการรักษาภาวะเป็นพิษจากโลหะหนัก และ ZnONPs
4. การศึกษา DMSA ในการรักษาภาวะพิษจากโลหะหนักด้วยเคมีเชิงคอมพิวเตอร์
5. กระบวนการสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs ด้วยวิธีต่าง ๆ

1. การนำโลหะหนักและ ZnONPs มาใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตต่าง ๆ

โลหะหนัก (Heavy metal) หมายถึง โลหะที่มีค่าความถ่วงจำเพาะมากกว่าน้ำ 5 เท่า ขึ้นไป เป็นธาตุที่มีเลขอะตอม 23-92 ในจำนวนธาตุทั้งหมด 105 ธาตุ จากจำนวนธาตุที่เป็นโลหะทั้งหมด 83 ธาตุ เช่น ดีบุก (Tin) Zn Cu ตะกั่ว (Pb) สารหนู (As)ปรอท (Hg) แคดเมียม (Cd) เป็นต้น โลหะหนักและสารประกอบโลหะหนักเป็นอันตรายต่อมนุษย์หลายประการ ถ้าได้รับในปริมาณเกินควร โลหะหนักมีความคงตัว มีอัตราการสลายตัวช้า ทำให้สะสมอยู่ในสิ่งแวดล้อมอย่างแหล่งน้ำ แหล่งดิน และอากาศได้นาน อย่างไรก็ตามโลหะหนักได้รับความนิยมนำมาใช้ในอุตสาหกรรมหลายประเภท เช่น

ทองแดง มีคุณสมบัตินำไฟฟ้าและถ่ายเทความร้อนได้ดี ทนต่อการกัดกร่อนสูง สามารถรีดขึ้นรูปได้ง่ายถูก จึงถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตอุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ อุตสาหกรรมสิ่งทอ ผลิตภัณฑ์เซรามิค เป็นสารเร่งการเจริญเติบโตของพืชในปุ๋ย ใช้เป็นส่วนประกอบในยาฆ่าแมลง เป็นต้น (อรธินค์ เวชสิทธิ์, 2551)

นิกเกิล เป็นโลหะที่มีคุณสมบัติด้านการเกิดออกซิเดชัน ทนต่อการกัดกร่อน มีความเหนียวและอ่อนตัว สามารถขึ้นรูปที่อุณหภูมิต่ำได้ง่าย จึงนิยมนำมาใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตเหล็กกล้าไร้สนิม เหล็กกล้าผสม ใช้เคลือบผิวเหล็ก เคลือบผิวอุปกรณ์ประดับยนต์ต่าง ๆ และเครื่องใช้ในครัวเรือน เช่น เต้าไฟฟ้า หม้อหุงข้าว ช้อน ส้อม จาน อุปกรณ์ทำอาหาร เป็นต้น (M. Cempel, 2006)

โครเมียมและสารประกอบโครเมียมถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมต่าง ๆ อาทิ ใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเหล็กกล้าไร้สนิม เหล็กอัลลอย ใช้เป็นสารชุบโลหะ เคลือบโลหะ ใช้ในอุตสาหกรรมฟอกหนังใช้เป็นส่วนประกอบในการผลิตสีย้อมในอุตสาหกรรมสิ่งทอ เป็นส่วนผสมของสารฆ่าเชื้อราและน้ำยารักษาเนื้อไม้ เป็นต้น (John, 2016)

เหล็ก ในธรรมชาติจะพบบ่อยใน 2 รูป คือ เฟอรัส (Ferrous; Fe(II)) กับเฟอริก (Ferric; Fe(III)) เหล็กมีคุณสมบัตินำไฟฟ้าและนำความร้อนได้ดี สามารถหลอมขึ้นรูปได้ง่าย มีความแข็งแรงทนต่อการกัดกร่อน จึงถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมหลายประเภท เช่น อุตสาหกรรมยานยนต์ อุตสาหกรรมขนส่ง อุตสาหกรรมการก่อสร้าง อุตสาหกรรมการผลิตภาชนะบรรจุภัณฑ์ อุตสาหกรรมปิโตรเลียม อุตสาหกรรมการผลิตอุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ และอุตสาหกรรมการผลิตเครื่องใช้ไฟฟ้า และเครื่องใช้ในครัวเรือน เป็นต้น (Ali et al., 2016)

สังกะสี ในธรรมชาติจะอยู่ในรูปของสินแร่ เช่น Sphalerite (ZnS) Marmatite (Fe_2Zn_3) เป็นต้น หรืออยู่ในรูปสารประกอบ สามารถรวมตัวกับสารอินทรีย์ได้ ดังนั้นการสลายตัวของแร่สังกะสีจะได้สังกะสีในรูป Zn(II) ซึ่งเคลื่อนย้ายได้ดีในสภาพแวดล้อมที่เป็นกรด จึงสามารถพบการสะสมของสังกะสีได้ในผิวดินชั้นบน ต้น (อรธังค์ เวชสิทธิ์, 2551) และเนื่องจากสังกะสีมีคุณสมบัติที่หลากหลาย เช่น หลอมขึ้นรูปได้ง่าย แข็ง ทนต่อการเกิดสนิม จึงนิยมนำมาใช้เคลือบโลหะอื่น ๆ เพื่อป้องกันการเกิดสนิม ใช้ในอุตสาหกรรมเซรามิกส์ ใช้ในอุตสาหกรรมยาง อุตสาหกรรมสี ใช้เป็นสารป้องกันเชื้อราในอุตสาหกรรมกระดาษ เป็นต้น (Integrated Risk Information System, 2005) ยิ่งไปกว่านั้น สังกะสีออกไซด์ หรือซิงค์ออกไซด์ (ZnO) ซึ่งมีคุณสมบัติที่หลากหลายก็ถูกนำมาใช้งานในอุตสาหกรรมการผลิตอย่างกว้างขวาง โดยมีคุณสมบัติพิเศษด้านสะท้อนรังสียูวี (Ultraviolet radiation, UV) และยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial) จึงถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตสินค้าด้านสุขภาพมาก เช่น ยา เครื่องสำอาง เสื้อผ้าเครื่องนุ่งห่ม เป็นต้น อีกทั้งยังมีแนวโน้มที่จะมีการผลิตและการพัฒนาผลิตภัณฑ์มากขึ้นเรื่อย ๆ โดยเฉพาะซิงค์ออกไซด์ที่มีโครงสร้างในระดับนาโน ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ที่น่าสนใจของ ZnONPs มาประยุกต์ใช้ ได้แก่ แก๊สเซนเซอร์ ไบโอสเซนเซอร์ ยูวี เลเซอร์ (ศุภมาส ด้านวิทยากุล, 2556) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาทางแสง (Zhang, Ram, Stefanakos, & Goswami, 2012) เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์บำรุงผิวต่าง ๆ เช่น แป้ง ผลิตภัณฑ์บำรุงผิว เครื่องสำอางและครีมกันแดดกายภาพ (L. F. A. Anand & Jayalakshmy, 2015) ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตสิ่งทอ (เนศรา แก้วคง, 2557) และทางด้านเวชภัณฑ์ (Zhang, Nayak, Hong, & Cai, 2013)

2. ผลกระทบของโลหะหนัก และ ZnONPs ต่อมนุษย์

โลหะหนัก รวมถึง ZnONPs มักปนเปื้อนอยู่ตามสิ่งแวดล้อม และสามารถปนเปื้อนไปยังห่วงโซ่อาหารของมนุษย์จากการบริโภคพืชผัก และสัตว์น้ำ ดังนั้นในการดำเนินชีวิตประจำวันของมนุษย์ จึงมีโอกาสได้รับโลหะหนักชนิดต่าง ๆ เข้าสู่ร่างกายได้ง่าย โดยแบ่งเป็น 3 วิธี ได้แก่

1. การสูดดมไอระเหย ซึ่งมักพบในผู้ที่ทำงานอยู่ในอุตสาหกรรมการผลิตวัสดุต่าง ๆ ที่มีโลหะหนัก และ ZnONPs อยู่ในกระบวนการผลิต หรือบุคคลทั่วไปที่สูดดมโลหะหนัก และ ZnONPs ที่ปนเปื้อนอยู่ในสิ่งแวดล้อม ซึ่งมักเกิดจากกระบวนการผลิตในอุตสาหกรรมที่บำบัดไม่หมด

2. การสัมผัสวัสดุหรือผลิตภัณฑ์ที่มีโลหะหนัก และ ZnONPs เป็นส่วนประกอบโดยตรง อย่างในครีมกันแดด ผลิตภัณฑ์บำรุงผิว เครื่องสำอาง เครื่องนุ่งห่ม เวชภัณฑ์ อุปกรณ์ทางการแพทย์

3. การกลืนกิน เมื่อมนุษย์บริโภคพืชผัก สัตว์น้ำ เช่น กุ้ง หอย ปู ปลา โลหะหนัก และอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ ที่มีสะสมอยู่แล้วตามแหล่งน้ำ แหล่งดิน ก็จะเข้าไปสะสมในร่างกายของมนุษย์การได้รับโลหะหนัก และ ZnONPs เข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีที่ต่างกันเหล่านี้ ไม่ว่าจะทางตรงหรือทางอ้อม ก็สามารถทำให้เกิดการสะสมอยู่ในส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ต่างกัน แม้ว่าจะมีปริมาณในร่างกายเพียงเล็กน้อยในระดับที่ไม่ก่อให้เกิดพิษ แต่ก็ก่อให้เกิดความเสียหายต่อร่างกายหลายประการ โดยโลหะหนักจะเข้าไปรบกวนการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย ดังนี้

1. โลหะหนักจะเข้าไปแย่งการทำงานของแร่ธาตุที่จำเป็นต่อร่างกาย ส่งผลให้เอนไซม์ (Enzyme) ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องสูญเสียหน้าที่ และหยุดการทำงานไป

2. โลหะหนักจะเพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระทำให้เกิดความเสียหายแก่ผนังเซลล์และสารพันธุกรรม (DNA) ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง

3. โลหะหนักจะลดระดับของสารต้านอนุมูลอิสระในร่างกาย โดยจับกับหมู่ซัลฟิไฮดริล (Thiol group, -SH) ของสารต้านอนุมูลอิสระที่ร่างกายสร้างขึ้นมา ทำให้สารต้านอนุมูลอิสระไม่สามารถทำงานได้

4. โลหะหนักเป็นพิษโดยตรงต่อผนังเซลล์ ทำให้ผนังเซลล์สูญเสียความแข็งแรง ส่งผลให้เซลล์แตก หรือ เสียหายได้ง่าย

5. โลหะหนักที่ตกค้างอยู่ในผนังเซลล์ตลอดชีวิต ทำให้หลอดเลือดขาดความยืดหยุ่น เป็นสาเหตุหนึ่งของโรคเบาหวาน ความดัน หัวใจ อัมพฤกษ์ อัมพาต

6. โลหะหนักทำลายแบคทีเรียที่มีประโยชน์ในลำไส้ ทำให้เกิดภาวะเยื่อลำไส้สูญเสียความเป็นผนังกันไป เรียก Leaky Gut Syndrome ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลียเรื้อรัง สมอเลื่อมจากภาวะภูมิต่อต้านตัวเอง

7. โลหะหนักทำให้เลือดมีความเป็นกรดมากขึ้น ส่งผลให้มีการดึงแคลเซียมที่สะสมไว้ในกระดูกออกมา

8. โลหะหนักผ่านรกและต่อมน้ำนมได้ง่าย ส่งผลเสียต่อระบบประสาทและการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ และทารกที่ดูดนมแม่

9. โลหะหนักเป็นพิษต่อระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดอาการแพ้ต่างๆ

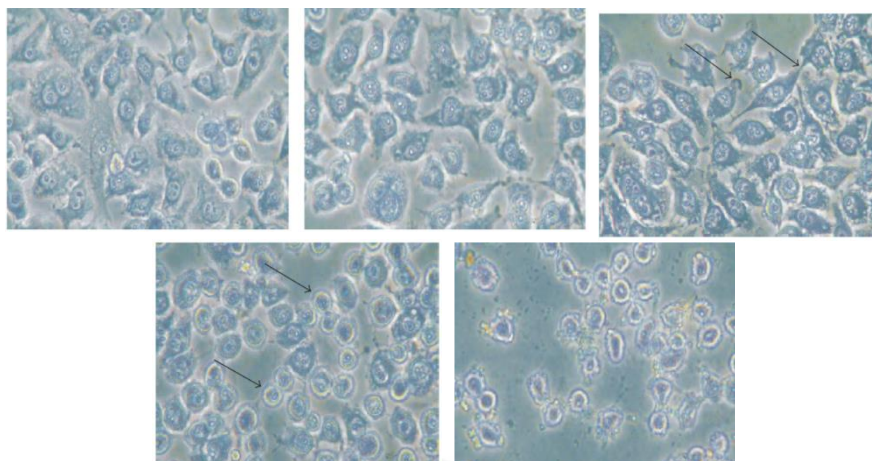
10. โลหะหนักออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ DNA และ RNA ทำให้เซลล์ต่างๆหยุดการทำงาน ส่งผลให้อวัยวะค่อยๆ สูญเสียหน้าที่ไป

11. โลหะหนักทำหน้าที่ขัดขวางตัวรับฮอร์โมน (Hormone) ส่งผลให้เกิดโรคต่างๆตามมา เช่น โรคหลอดเลือดตีบ โรคมะเร็ง โรคสมอเลื่อม โรคปลายประสาทเสื่อม โรคไตเสื่อม โรคเบาหวาน ภาวะภูมิแพ้ เป็นต้น นอกจากนี้การสูดดมไอระเหยของโลหะหนัก และ ZnONPs จะทำให้เกิดโรคที่เรียกว่า ไข้ฟุ้งโลหะ หรือ metal fume fever (MFF) ซึ่งโรคนี้เกิดจากการสูดเอาฟุ้ง (fume หมายถึง อนุภาคของแข็งที่ลอยอยู่ในอากาศ ที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอน) ของโลหะออกไซด์เข้าไปในปริมาณมากหรือที่ความเข้มข้นสูง ในช่วงระยะเวลาสั้นๆ เช่น แมกนีเซียมออกไซด์ ทองแดงออกไซด์ แคดเมียมออกไซด์ เป็นต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งฟุ้งของ ZnONPs ซึ่งพบในผู้ป่วยมากที่สุด และโรคนี้จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 4-12 ชั่วโมง หลังการสัมผัสฟุ้งผ่านทางปากหรือการสูดดมผ่านระบบทางเดินหายใจ โดยทั่วไปมักพบโรคนี้ในผู้ที่ทำงานสัมผัสฟุ้งของ ZnONPs ที่อุณหภูมิสูง เช่น งานเคลือบสังกะสีด้วยความร้อน เชื่อมหรือตัดโลหะเคลือบสังกะสี หลอมสังกะสี เป็นต้น โดยผู้ป่วยจะมีอาการ หนาวสั่น เหงื่อแตก มีไข้ หายใจขัด ไอ เจ็บหน้าอก คลื่นไส้ ลิ้นมีรสโลหะ เจ็บตามข้อ และกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil) สูงขึ้น (วิวัฒน์ เอกบูรณะวัฒน์)

จากการศึกษาผลของ ZnONPs ที่มีต่อเซลล์ปอดของมนุษย์ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีความสำคัญ และควรตระหนักถึง เนื่องจากมีโอกาสได้รับสารระเหย รวมถึงสารก่อมะเร็งง่าย ดังนั้นผู้ที่เกี่ยวข้องในอุตสาหกรรมการผลิต ผลิตภัณฑ์ที่มี ZnONPs เป็นส่วนประกอบ ก็จะมีโอกาสได้รับ ZnONPs ที่ปนเปื้อนมาในรูปของฝุ่นละออง หรือไอสารที่ลอยในอากาศ จากกระบวนการผลิต และสำหรับผู้ที่ใช้ผลิตภัณฑ์ที่มี ZnONPs เป็นส่วนประกอบอย่างครีมกันแดด

สำหรับผิวหน้า หรือผู้ที่บริโภคยาฆ่าเชื้อ ก็มีโอกาสรับ ZnONPs ในรูปของไอระเหยเข้าสู่เซลล์ปอด ผ่านระบบทางเดินหายใจได้เช่นกัน

ในปี 2013 Devashri และคณะได้ศึกษาความเป็นพิษของ ZnONPs ที่มีต่อเซลล์ปอดของมนุษย์ พบว่า เมื่อเซลล์ได้รับ ZnONPs ขนาด 50 นาโนเมตร ที่ความเข้มข้น 25, 50 และ 100 $\mu\text{g/mL}$ จะมีผลต่อการลดลงของสารต้านออกซิเดชัน นั่นคือ Glutathione (GSH) อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสามารถนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ นั่นคือ ROS และส่งผลให้เซลล์เกิดภาวะ Oxidative stress ทำให้เซลล์ถูกทำลาย เนื่องจากอนุมูลอิสระมีความสำคัญต่อกระบวนการเกิดมะเร็ง และทำให้เซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติสามารถเพิ่มจำนวนเซลล์ได้ และจากการศึกษาในหลายชุดการทดลองพบว่าความเป็นพิษของ ZnONPs ที่มีต่อสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะมากกว่าอนุภาคนาโนของสารประกอบออกไซด์ของโลหะอื่น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลของ ZnONPs ที่ทำให้เกิดกระบวนการ Apoptotic ของเซลล์ปอด โดยกระบวนการ Apoptotic เป็นรูปแบบการตายของเซลล์รูปแบบหนึ่งที่ถูกควบคุมโดยยีน โดยมีลักษณะแสดงคือนิวเคลียสรวมตัวกันแน่น (nuclear condensation) โครมาตินเกาะกลุ่ม (Chromatin aggregation) และ DNA ถูกย่อยเป็นชิ้นเล็ก ๆ (endonucleocytic degradation of DNA into nucleosomal fragments) ผลการทดลองพบว่าเมื่อเซลล์ได้รับ ZnONPs ที่ความเข้มข้น 5, 25, 50 และ 100 $\mu\text{g/mL}$ นาน 48 ชั่วโมง จะทำให้เซลล์ปอดเกิดกระบวนการ Apoptotic นั่นคือ เกิดแตกตัวของ DNA เป็นชิ้นเล็ก ๆ (ภาพประกอบ 1) เกิดการเกาะกลุ่มของโครมาติน และเกิดการตายของเซลล์ปอดในที่สุด โดยระดับความเข้มข้นของ ZnONPs ที่เพิ่มขึ้น จะมีผลต่อการเกิดกระบวนการ Apoptotic ในระดับที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (Sahu, Kannan, Vijayaraghavan, Anand, & Khanum, 2013)



ภาพประกอบ 1 ผลของ ZnONPs ที่ความเข้มข้น 5, 25, 50 และ 100 µg/mL (จากซ้ายไปขวา ตามลำดับ) ที่ทำให้เกิดการ Apoptotic ของเยื่อผนังเซลล์ปอด

ที่ ม ๑ : Sahu, D., Kannan, G. M., Vijayaraghavan, R., Anand, T., & Khanum, F. (2013). Nanosized zinc oxide induces toxicity in human lung cells. ISRN Toxicology.

	Systemic									
	Death	Acute	Intermediate	Chronic	Immunologic	Lymphoretic	Neurologic	Reproductive	Developmental	Genotoxic
Inhalation	●	●		●	●	●			●	●
Oral	●	●	●	●	●	●	●	●		●
Dermal		●	●	●						

Human

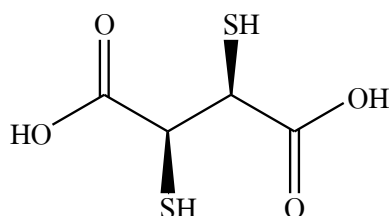
ภาพประกอบ 2 ผลของสารประกอบซิงค์ที่มีต่อสุขภาพของมนุษย์ จากการรับเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีการสูดดม การกิน และการสัมผัส ทั้งนี้ความรุนแรงจากพิษของสารประกอบซิงค์ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นหรือปริมาณ และระยะเวลาที่ได้รับ โดยมีรายงานผู้เสียชีวิตจากการได้รับสารประกอบซิงค์ที่ความเข้มข้นสูง เป็นระยะเวลานาน อยู่หลายกรณี

ที่ ม ๑ : Integrated Risk Information System. (2005). Toxicological review of zinc and compounds.

3. การศึกษาการนำ DMSA ไปใช้ในการรักษาภาวะเป็นพิษจากโลหะหนัก

DMSA ถูกศึกษาอย่างกว้างขวางมาเป็นเวลากว่า 20 ปี แล้ว ในจีน ญี่ปุ่น และรัสเซีย ก่อนที่นักวิทยาศาสตร์ในยุโรป และอเมริกาจะค้นพบ และถูกนำมาใช้ประโยชน์ในช่วงกลางทศวรรษ 1970

DMSA เป็นสารอินทรีย์ที่มีลักษณะเป็นผงสีขาว โครงสร้าง (ภาพประกอบที่ 3) ประกอบด้วยหมู่ฟังก์ชัน -COOH และ-SH มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ ถูกไอออไนซ์ (ionize) ได้ที่สภาวะ pH ในร่างกาย มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 2 วัน DMSA ทำหน้าที่เป็น chelating agent ที่ได้รับความนิยมอย่างมากในทางการแพทย์เพื่อนำมาใช้เป็นยารักษาความเป็นพิษจากโลหะหนัก เช่น Pb As Hg ทอง (Au) เป็นต้น เนื่องจากมีความปลอดภัยสูง ถูกดูดซึมได้เร็วที่ระบบทางเดินอาหารอาหาร จึงสามารถให้ผู้ป่วยรับประทานได้ และสามารถกำจัดออกได้ทางไต (คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี, 2017) โดยทั่วไป หลังจากรับประทานยา DMSA แล้ว ร่างกายมนุษย์จะสามารถดูดซึมไว้ได้ประมาณ 20% ที่ระบบทางเดินอาหาร โดย 95% ของยา DMSA จะเข้าสู่กระแสเลือด ไปจับกับอัลบูมิน (Albumin) โดยหมู่ซัลไฟไฮดริล ของ DMSA หนึ่งหมู่ จะจับกับกรดอะมิโน Cysteine บนอัลบูมิน และหมู่ซัลไฟไฮดริล ของ DMSA อีกหนึ่งหมู่จะจับกับโลหะทำหน้าที่เป็น chelating agent หลังจากนั้น DMSA จะถูกขับออกมาทางปัสสาวะ โดย 90% ของ DMSA จะอยู่ในรูปแบบที่ต่างจากเดิม คือเป็นสารประกอบระหว่าง Disulfides กับ L-Cysteine และอีกประมาณ 10% ที่เหลือจะเป็น DMSA อิสระ การขับ DMSA ออกจากจากร่างกายจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยจะถูกขับออกทางปัสสาวะมากในช่วง 2-4 ชั่วโมงแรก และใน 24 ชั่วโมง DMSA จะถูกขับออกมาประมาณ 75% ซึ่งมักจะพบตะกั่ว และปรอท ในปริมาณมาก และสารหนู ในปริมาณที่รองลงมา ทั้งนี้เนื่องจากหมู่ -SH จับกับปรอทได้ดีกว่าสารหนู (Miller, 1998)

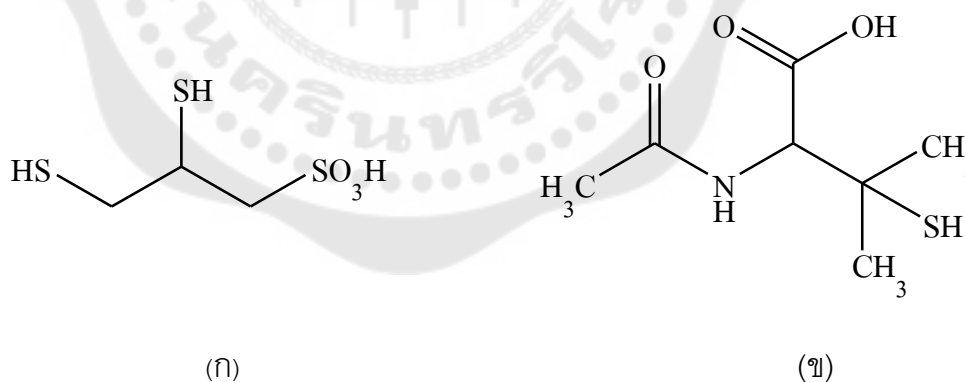


ภาพประกอบ 3 โครงสร้างของ DMSA

ปัจจุบันมีงานวิจัยมากมายที่ศึกษาถึงความสามารถของ DMSA ในการรักษาภาวะพิษของของโลหะหนัก หรือความสามารถในการขับโลหะหนักออกจากร่างกายมนุษย์และสัตว์ รวมถึงการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ DMSA กับ Chelating agent ตัวอื่น โดยโลหะหนักส่วนใหญ่ที่นิยมนำมาศึกษาความสามารถและประสิทธิภาพของ DMSA ได้แก่ Hg Pb As Cd ดังนี้

3.1 การใช้ DMSA ขับปรอท

มีงานวิจัยศึกษาความสามารถของ DMSA ในการขับปรอทออกจากร่างกายมนุษย์ โดยการให้ยา DMSA ทางปากแก่คนงานที่ได้รับปรอทปนเปื้อนเข้าสู่ร่างกายจากการทำงาน พบว่ามีปรอทที่ถูกขับออกมาทางปัสสาวะปริมาณมากใน 24 ชั่วโมงแรก และมากที่สุดภายใน 8 ชั่วโมงแรก (Roels, Boeckx, Ceulemans, & Lauwerys, 1991) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยศึกษาความสามารถของ DMSA เปรียบเทียบกับ chelating agent ตัวอื่นอย่าง DMPS (2,3-Dimercapto-1-propanesulfonic acid) และ NAP (N-acetyl-D, L-penicillamine) (ภาพประกอบ 4) ในการขับปรอทในรูปของ methyl mercuric chloride ออกจากเลือดและเนื้อเยื่อของหนู พบว่า DMSA มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการกำจัดปรอทออกจากเลือด ตับ สมอง ม้าม ปอด ลำไส้ใหญ่ กล้ามเนื้อลาย และกระดูก ส่วน DMPS มีประสิทธิภาพในการกำจัดปรอทออกจากไตมากที่สุด ทั้งนี้ ในส่วนของสมอง พบว่า DMSA สามารถขับสารปรอทออกจากสมองได้มากถึง 2 ใน 3 ในขณะที่ NAP ขับออกได้ครึ่งหนึ่ง และ DMPS ขับออกได้ไม่ถึงครึ่ง (Aaseth & Frieheim, 1978)



ภาพประกอบ 4 โครงสร้างของ DMPS (ก) และ NAP (ข)

สำหรับปริมาณที่เหมาะสมของ DMSA ในการใช้ขับปรอทออกจากร่างกายของผู้ป่วยนั้น ไม่ได้มีค่าที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน แต่มีรายงานการใช้ยา DMSA สูงถึง 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง แต่อย่างไรก็ตามปริมาณของ DMSA ที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ต่อ 3 วัน และหยุดให้ยานาน 14 วัน ก่อนจะกลับมาให้ยาในปริมาณเดิมอีก 3

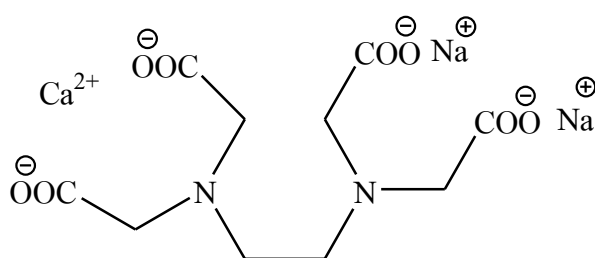
วัน โดยอาจใช้ 5-10 รอบในการรักษา และหลังจาก 5 สัปดาห์ของการรักษาควรมีการตรวจปริมาณโลหะหนักในร่างกายผู้ป่วยเพื่อปรับปริมาณยา DMSA ให้เหมาะสมต่อไป ทั้งนี้ ปัสสาวะของผู้ป่วยจะมีกลิ่นกำมะถันค่อนข้างฉุนเนื่องจากสารประกอบซัลฟไฮไดรล (sulfhydryl compound) ใน DMSA (Frackelton & Christensen, 1998)

3.2 การใช้ DMSA ขับ Pb

DMSA ถูกนำมาใช้เป็นยาแก้พิษตะกั่วในรัสเซีย ญี่ปุ่น และจีน ตั้งแต่ทศวรรษที่ 1950 อีกทั้งยังได้รับการทดสอบแล้วว่ามีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพสูงในการลดระดับตะกั่วในเลือดให้แก่ผู้ป่วยโรคได้ โดยปริมาณที่แนะนำคือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สำหรับ 5 วัน สำหรับผู้ใหญ่เพศชาย ซึ่ง DMSA จะสามารถลดระดับตะกั่วในเลือดได้ถึงร้อยละ 35.5 แต่หากผู้ป่วยมีปริมาณตะกั่วในเลือดสูงมาก สามารถปรับปริมาณยา DMSA เป็น 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งจะสามารถลดระดับตะกั่วในเลือดได้ถึงร้อยละ 72.5 และช่วยให้อาการพิษเนื่องจากตะกั่วทุเลาลง (Graziano, Siris, Lolacono, Silverberg, & Turgeon, 1985)

สำหรับความสามารถในการลดระดับตะกั่วในสัตว์ พบว่า DMSA สามารถลดระดับตะกั่วในเนื้อเยื่ออ่อน (Soft tissue) หรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue) อันได้แก่ เนื้อเยื่อในกลุ่มกล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อไขมัน เส้นประสาท หลอดเลือด ท่อ/สาย/หลอดน้ำเหลือง เอ็น เอ็นกล้ามเนื้อ เอ็นกระดูก และเนื้อเยื่อพังผืดได้ (Cory-Slechta, 1988)

ทั้งนี้ นอกจาก DMSA แล้วยังมีกรดแคลเซียมไดโซเดียมเอทิลีนไดอะมีนเตตระอะซิติก (calcium disodium ethylene-diamine tetraacetic acid, CaNa_2EDTA) (ภาพประกอบ 5) ที่สามารถลดระดับตะกั่วในไต กระดูก และสมองได้เช่นกัน แต่ DMSA จะช่วยลดระดับตะกั่วในสมองได้ดีกว่า (Jones & Basinger, 1994) จึงนำไปสู่การศึกษาผลของการลดระดับตะกั่วในร่างกายเมื่อใช้ DMSA ร่วมกับ CaNa_2EDTA พบว่าเมื่อ DMSA ทำงานร่วมกับ CaNa_2EDTA จะเกิดประสิทธิภาพในการลดระดับตะกั่วในทางเดินอาหาร ตับ ไต และทางเดินปัสสาวะ มากกว่าการใช้ DMSA หรือ CaNa_2EDTA เพียงอย่างเดียวอย่างหนึ่ง (Tandon & Flora, 1989)



ภาพประกอบ 5 โครงสร้างของ CaNa_2EDTA

3.3 การใช้ DMSA ขับ As

มีงานวิจัยศึกษาผลของ DMSA ในการลดระดับสารหนู ในเลือด โดยนำผู้ป่วย 10 คน ซึ่งมีสารหนูอยู่ในร่างกายมารักษาโดยการกินยา DMSA ปริมาณ 32 ไมโครโมล/วัน พบว่าความเข้มข้นของสารหนู ในเลือดลดลงจาก 0.24 เป็น 0.10 ไมโครโมล/ลิตร ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการพิษของสารหนูลดลงภายในเวลาไม่กี่วัน (Fournier et al., 1988)

3.4 การใช้ DMSA ขับ Zn และโลหะอื่นๆ

ในปี 1988 Fournier และคณะได้ทำการศึกษาเชิงเปรียบเทียบของ DMSA ในการลดระดับโลหะอื่นๆ ในเลือดซึ่งได้แก่ Cu Zn Fe Cd และ Mg พบว่า เมื่อใช้ DMSA รักษาผู้ป่วยที่มีระดับของโลหะดังกล่าวในเลือดแล้ว DMSA จะช่วยลดระดับของ Zn ได้มากที่สุดอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตาราง 1

ตาราง 1 ค่าเฉลี่ยและช่วงของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของโลหะต่างๆ ในเลือดผู้ป่วยก่อนและหลังรับการรักษาด้วย DMSA

	Copper ($\mu\text{mol/L}$)	Zinc ($\mu\text{mol/L}$)	Iron ($\mu\text{mol/L}$)	Calcium (mmol/L)	Magnesium (mmol/L)
Median	- 1.5	- 2.8	+ 2.4	- 0.06	- 0.02
Range	(- 3.1+4.3)	(- 4.0+0.9)	(- 9.4+14.2)	(-0.13+0.08)	(- 0.17+0.6)
Mean $\pm$ SD	+ 0.4 $\pm$ 2.1	- 1.8 $\pm$ 1.6	+1.6 $\pm$ 7.0	- 0.05 $\pm$ 0.06	+0.04 $\pm$ 0.26

ที่มา: Fournier, L., Thomas, G., Garnier, R., Buisine, A., & Dally, S. (1988). 2, 3-dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal poisoning in humans. p. 499-504.

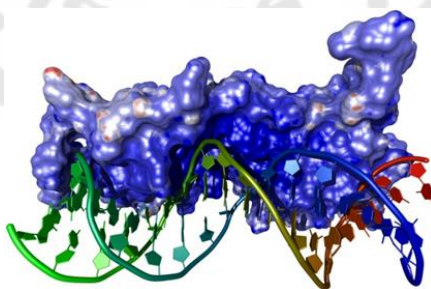
นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาการใช้ DMSA ในเด็ก โดยให้เด็กผู้ชาย 6 คนที่ปกติรับประทานยา DMSA 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หลังจากนั้นทำการตรวจปัสสาวะทุกๆ 2 ชั่วโมง เป็นเวลา 14 ชั่วโมง พบว่า DMSA ที่ถูกขับออกมาทางปัสสาวะ ร้อยละ 12 เป็น DMSA ที่ไม่เปลี่ยนรูป แต่อีกร้อยละ 88 เป็น DMSA ที่เปลี่ยนแปลงรูปไป โดยปริมาณของโลหะที่ถูก DMSA ขับออกมาทางปัสสาวะจะมากที่สุดในช่วง 2-4 ชั่วโมงแรก และโลหะที่ DMSA ขับออกมามากที่สุดคือ Cu Pb Zn (H. Vasken Aposhian, Richard M. Maiorino, Richard C. Dart, & Dana F. Perry, 1989)

สำหรับการศึกษาประสิทธิภาพของ DMSA ในสัตว์ พบว่า เมื่อใช้ DMSA ทำงานร่วมกับ CaNa_2EDTA จะสามารถลดระดับ Zn ในเลือดได้ดีกว่าการใช้ DMSA หรือ CaNa_2EDTA เพียงอย่างเดียวอย่างหนึ่งอีกด้วย (Flora, Bhattacharya, & Vijayaraghavan, 1995)

4. การศึกษา DMSA ในการรักษาภาวะพิษจากโลหะหนักด้วยเคมีเชิงคอมพิวเตอร์

เคมีคำนวณ หรือ เคมีเชิงคอมพิวเตอร์ (computational chemistry) เป็นเคมีแขนงหนึ่งที่ใช้คอมพิวเตอร์สมรรถนะสูงมาคำนวณโครงสร้างและสมบัติต่าง ๆ ของโมเลกุลในทางทฤษฎี ซึ่งผลการคำนวณที่ได้จะสามารถทำนายผลการทดลองที่อาจทำได้ยากในห้องปฏิบัติการ และสามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อลดขอบเขตการทดลองในห้องปฏิบัติการเช่น การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารหลายชนิดที่คาดว่าจะสามารถนำมาเป็นยารักษาโรคได้ จะต้องใช้เวลาและต้นทุนสูง ดังนั้นการนำเทคนิคทางเคมีเชิงคอมพิวเตอร์เข้ามาคำนวณโครงสร้างและสมบัติต่าง ๆ จะช่วยคัดกรองสารที่จะสามารถเป็นตัวยาจริงให้เหลือเพียงไม่กี่ชนิด ทำให้เวลาและต้นทุนในการทดสอบลดลง การศึกษาทางเคมีเชิงคอมพิวเตอร์ที่สำคัญ ได้แก่

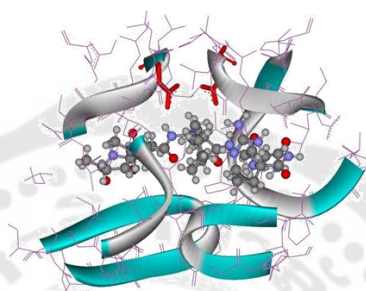
1. การจำลองแบบทางคอมพิวเตอร์ (Computer simulation) เป็นการศึกษาโครงสร้างเฉลี่ย หรือโครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงตามเวลาของระบบที่สนใจศึกษา มี 2 วิธี คือ การจำลองแบบทางพลวัตเชิงโมเลกุล (Molecular dynamics simulation, MD) (ภาพประกอบ 6) และการจำลองแบบโดยวิธีมอนติ คาร์โล (Monte carlo simulation, MC)



ภาพประกอบ 6 การยึดจับกันของ glucocorticoid receptor กับ DNA ที่ได้จากการจำลองทางพลวัตเชิงโมเลกุล

ที่ ม า : Eriksson, M. A., Härd, T., & Nilsson, L. (1995). Molecular dynamics simulations of the glucocorticoid receptor DNA-binding domain in complex with DNA and free in solution. p. 402-426.

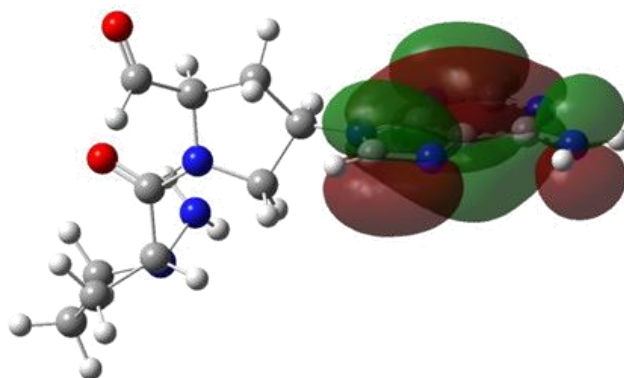
2. การออกแบบโมเลกุล (Molecular design) เป็นการออกแบบโมเลกุลใหม่ให้มีคุณสมบัติตามต้องการ เช่น การออกแบบโมเลกุลของยา โดยมีเทคนิคที่นิยมใช้ คือ วิธีโมเลกุลาร์ดีคกิง (Molecular docking) ซึ่งจะศึกษาการเข้ายึดจับกันและอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลยากับตำแหน่งกัมมันต์ (Active site) ของโมเลกุลเป้าหมาย (เช่น DNA โปรตีน เอนไซม์) (ภาพประกอบ 7) และวิธีศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้าง 3 มิติของโมเลกุลยากับการออกฤทธิ์ (3D quantitative structure-activity relationships, 3D QSAR)



ภาพประกอบ 7 การยึดจับกันของ HIV protease กับโมเลกุลตัวยับยั้ง

ที่มา: Khatcharin Web. (2018). Computational Chemistry.

3. การหาโครงสร้างที่เสถียร (Optimization) และคำนวณพลังงาน (Energy) ของโมเลกุล เป็นการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของโมเลกุลให้มีพลังงานต่ำที่สุด หรือเสถียรที่สุด โดยใช้วิธีการศาสตร์ควอนตัม (Quantum mechanics) (ภาพประกอบ 8) ซึ่งมีความแม่นยำสูง ใช้เวลาในการคำนวณมาก เหมาะกับระบบที่ประกอบด้วยจำนวนอะตอมไม่มากนัก หรือคำนวณด้วยวิธีการศาสตร์โมเลกุล (Molecular mechanics) ซึ่งมีความแม่นยำน้อยกว่า แต่ใช้เวลาน้อยลง ดังนั้นเคมีเชิงคอมพิวเตอร์มาช่วยในการพัฒนาและค้นหาตัวยา ซึ่งไม่เพียงแต่จะช่วยลดเวลาประหยัดค่าใช้จ่าย เพิ่มโอกาสประสบความสำเร็จ แต่ยังลดการใช้สัตว์ทดลองอีกด้วย (Kopetanovic, 2008) กล่าวคือเมื่อได้สารซึ่งอาจจะได้มาจากวิธีการคัดกรอง (Virtual Screening) หรือวิธีการออกแบบตัวยาแล้ว สารดังกล่าวจะถูกนำไปวิเคราะห์คุณสมบัติต่าง ๆ ด้วยเคมีเชิงคอมพิวเตอร์ ก่อนว่ามีคุณสมบัติเหมือนตัวยาหรือไม่ (Drug-likeness Property) แม้ว่าสารจะสามารถจับกับโปรตีนเป้าหมายได้ดี แต่ถ้าคุณสมบัติของสารไม่เหมาะสมที่จะพัฒนาเป็นตัวยา ก็จะไม่ถูกนำมาทดลองกับสัตว์ทดลอง (Lipinski, Lombardo, Dominy, & Feeney, 2001)



ภาพประกอบ 8 ออร์บิทัลเชิงโมเลกุลสูงสุดที่มีการบรรจุอิเล็กตรอน (HOMO) ของเบสอะดีนีน ที่มีแกนหลักเป็นหมู่เปปไทด์นิวคลีอิกแอซิด ซึ่งได้จากการคำนวณทางกลศาสตร์ควอนตัม

ที่มา: ศุภรินทร์ ศิริวงศ์. (2550). ออร์บิทัลเชิงโมเลกุล. p. 28–36.

นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าคอมพิวเตอรส์สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายในกระบวนการค้นพบ ออกแบบและพัฒนายาได้มากถึง 50% (Taft & da Silva, 2008) และมีแนวโน้มในการนำคอมพิวเตอรส์มาช่วยในงานวิจัยทางเภสัชกรรมเพิ่มขึ้นจาก 10% ในปี 2008 เป็น 20% ในปี 2016 (Kapetanovic, 2008)

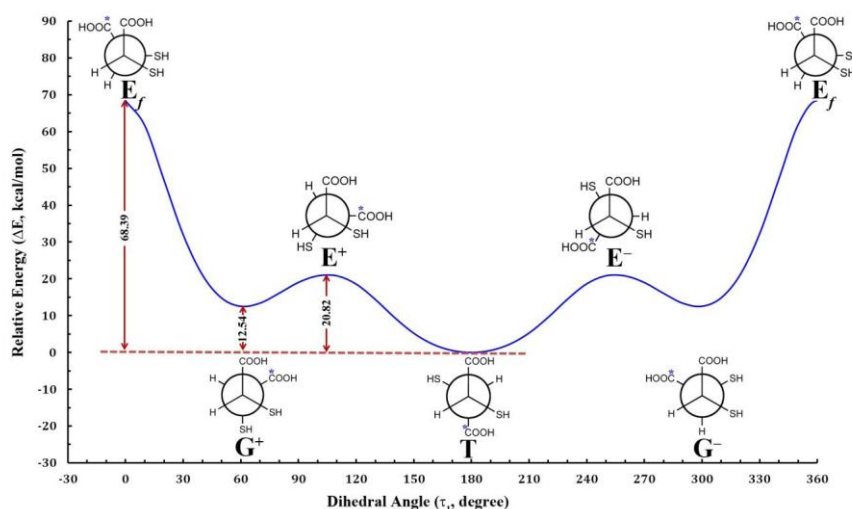
ในปี 2013 Durjoy Majumder และ SayanMukherjee ได้ ทำ การ คี ก ษ า molecular docking โดยใช้โปรแกรม Autodock3 ในการศึกษาประสิทธิภาพของลิแกนด์ ได้แก่ Arsenic trioxide (ATO), Sodium arsenite (SAN), Lipoic acid (α -LA) (ALA), Dimercaprol (BAL), DMSA และ DMPS ในการเป็น chelator เพื่อรักษาพิษของสารหนูใน อัลบูมิน พลาสมา โปรตีน แอคติน และเซลล์เม็ดเลือดแดง โดยใช้ระเบียบวิธี ดังแสดงในตาราง 2

ตาราง 2 ระเบียบวิธีที่ใช้ในการศึกษาประสิทธิภาพของลิแกนด์ในการรักษาพิษของสารหนูโดยการศึกษา molecular docking ด้วยโปรแกรม Autodock3 ผลการศึกษาพบว่า DMSA มีประสิทธิภาพมากที่สุด ในการรักษาพิษของสารหนู เมื่อเปรียบเทียบกับลิแกนด์ตัวอื่น

Lignad	Accession no.
Arsenic trioxide (ATO)	DB01169
arsenite (SAN)	CID443495
Lipoic acid (α -LA) (ALA)	DB00166
Dimercaprol (BAL)	DB06782
DMSA	DB00566
DMPS	12405pdb

ที่มา: Majumder, D., & Mukherjee, S. (2013). Molecular docking assessment of efficacy of different clinically used arsenic chelator drugs. 1-8.

ในปี 2017 Ibrahim A. Shaaban และคณะ ได้มีการใช้ระเบียบวิธี DFT-B3LYP/6-31G (d,p) เพื่อทำนายโครงสร้างที่เสถียรที่สุด (Optimization) และมีพลังงาน (Energy) โมเลกุลต่ำที่สุดของ DMSA และพบว่า *meso*-DMSA มีความเสถียรมากกว่าและมีพลังงานต่ำกว่า *rac*-DMSA



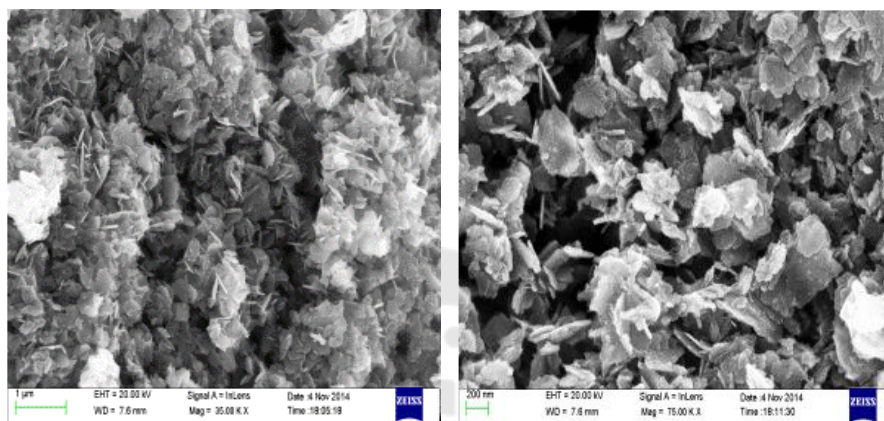
ภาพประกอบ 9 ค่าพลังงานของ *meso*-DMSA แต่ละโครงสร้างที่เป็นไปได้

ที่มา: Ibrahim A. Shaaban & Abdalla Karoyo, (2017). Raman and DRIFT spectra, vibrational assignments and Quantum Mechanical Calculations of centrosymmetric *meso*-2,3-dimercaptosuccinic acid. p. 1-8.

5. กระบวนการสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs ด้วยวิธีต่าง ๆ

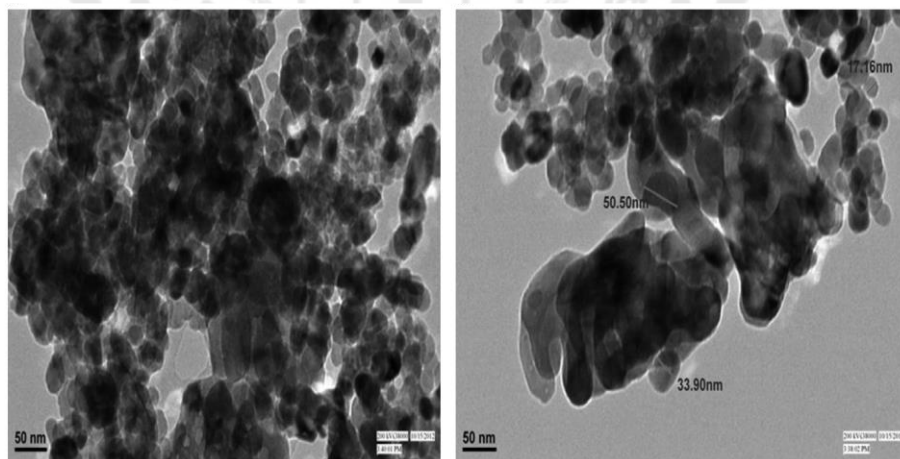
ในปี 2015 N. Srinivasa Rao และคณะได้ทำการสังเคราะห์ ZnONPs ด้วยวิธีการตกตะกอนร่วม (Co-precipitation Method) โดยกวน (stir) สารละลายซิงค์คลอไรด์ (ZnCl_2) หรือซิงค์ไนเตรท ($\text{Zn(NO}_3)_2$) เข้มข้น 0.4 โมลาร์ ในเอทานอล (ethanol) อย่างใดอย่างหนึ่ง และสารละลายโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ (KOH) เข้มข้น 0.8 โมลาร์ ในเอทานอล นาน 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง แยกกัน จากนั้นค่อยๆ หยดสารละลาย KOH ลงในสารละลาย Zn ช้า ๆ เป็นเวลา 45 นาที ที่อุณหภูมิห้อง โดยกวนตลอดเวลา ปฏิกริยาจะเกิดสมบูรณ์ในเวลา 2 ชั่วโมง หลังจากหยดสารละลาย KOH ลงไป เสร็จแล้วปิดฝา กวนทิ้งไว้ 1 คืน ที่อุณหภูมิห้อง และนำมาเข้าเครื่องปั่นเหวี่ยง นาน 10 นาที ก่อนจะนำไปกรองและล้างตะกอนด้วยสารละลายเอทานอลและน้ำ DI (Deionized water) จากนั้นนำไปอบให้แห้งที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส Zn(OH)_2 จะเปลี่ยนเป็น ZnO (Rao & Rao, 2015) สำหรับการตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs สามารถใช้ได้หลายเทคนิค ทั้ง Scanning Electron Microscopy (SEM) (ภาพประกอบ 10) Transmission Electron

Microscopy (TEM) (ภาพประกอบ 11) UV-Vis spectrophotometry (ภาพประกอบ 12) และ Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy (ภาพประกอบ 13) หรือเทคนิคอื่นๆ



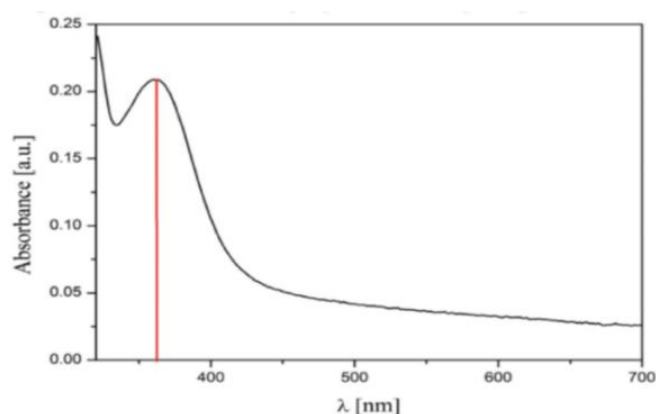
ภาพประกอบ 10 ผลการตรวจสอบ ZnONPs ที่สังเคราะห์จาก ZnCl_2 ด้วย SEM

ที่มา: Rao, N. S., & Rao, M. V. B. (2015). Structural and optical investigation of ZnO nanopowders synthesized from zinc chloride and zinc nitrate. p. 66-68.



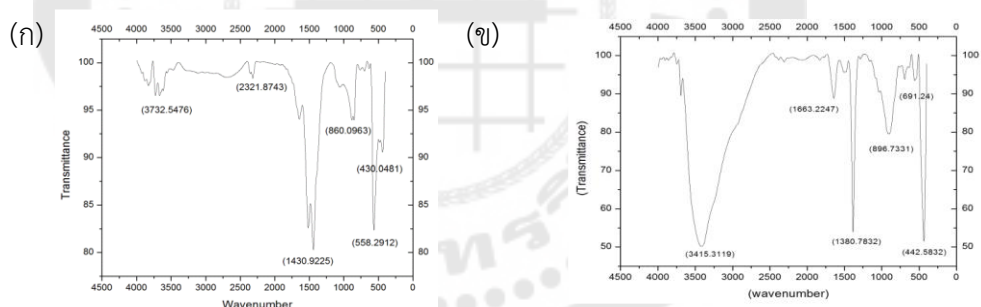
ภาพประกอบ 11 ผลการตรวจสอบ ZnONPs ที่สังเคราะห์จาก ZnCl_2 ด้วย TEM

ที่มา: Srivastava, V., Gusain, D., & Sharma, Y. C. (2013). Synthesis, characterization and application of zinc oxide nanoparticles (n-ZnO). p. 9803-9808.



ภาพประกอบ 12 ผลการตรวจสอบ ZnONPs ที่มีขนาดเฉลี่ย 40 nm ด้วยเทคนิค UV-Vis spectrophotometry พบว่ามีค่า $\lambda_{\text{max}} = 361$ นาโนเมตร

ที่ ม า : Issa, M. E. N., Abdelraouf, A. E., & Nadia, M. A. (2015) Synthesis of Nanometal Oxide-Coated Cotton Composites.



ภาพประกอบ 13 ผลการตรวจสอบ ZnONPs ที่สังเคราะห์จาก (ก) ZnCl_2 (ข) $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ด้วยเทคนิค FTIR Spectroscopy

ที่ มา : Rao, N. S., & Rao, M. V. B. (2015). Structural and optical investigation of ZnO nanopowders synthesized from zinc chloride and zinc nitrate. p. 66-68.

อย่างไรก็ตาม การสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์สามารถทำได้ง่ายด้วยอีกหลากหลายวิธี เช่น วิธีตกตะกอน (precipitation) วิธีไฮโดรเทอร์มัล (hydrothermal synthesis) วิธีโซลเจล (Sol-gel process) วิธีอิมัลชัน (emulsion) วิธีเคมีเชิงกล (mechanochemical

processes) เป็นต้น โดยขนาดและคุณสมบัติของ อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์จะแตกต่างกันไปตามวิธีการสังเคราะห์ (Agnieszka & Teofil, 2014) ดังนี้

ตาราง 3 การสังเคราะห์นาโนซิงค์ออกไซด์

วิธีการสังเคราะห์	สารตั้งต้น	สภาวะในการสังเคราะห์	คุณสมบัติของ ZnONPs	อ้างอิง
เคมีเชิงกล (Mechanochemical process)	ZnCl ₂ , Na ₂ CO ₃ , NaCl	เวลาและอุณหภูมิที่เผา: 2 ชั่วโมง, 600 °C อุณหภูมิที่เผา: 400-800 °C อุณหภูมิที่เผา: 400 °C เวลาที่เผา 0.5 ชั่วโมง อุณหภูมิที่เผา: 300-450 °C	โครงสร้าง: hexagonal structure เส้นผ่านศูนย์กลาง: 21-25 nm โครงสร้าง: hexagonal structure; เส้นผ่านศูนย์กลาง: 18-35 nm เส้นผ่านศูนย์กลาง: 27 nm BET: 47 m ² /g เส้นผ่านศูนย์กลาง: 27-56 nm เส้นผ่านศูนย์กลาง: 51 nm BET: 23 m ² /g	Au et.al, 2016 Stankovic et.al, 2011 Tsuzuki et.al, 2001 Moballeggh et.al, 2007 Aghababaza deh et.al, 2006
การตกตะกอน บริเวณที่มีแรงตึงผิว (Precipitation in the presence of surfactants)	ZnCl ₂ , NH ₄ OH, CTAB	เวลาและอุณหภูมิที่เผา: 2 ชั่วโมง 500 °C	โครงสร้าง: zincite structure; เส้นผ่านศูนย์กลาง: 54-60 nm	Wang et.al, 2002

ตาราง 3 (ต่อ)

วิธีการสังเคราะห์	สารตั้งต้น	สภาวะในการสังเคราะห์	คุณสมบัติของ ZnONPs	อ้างอิง
	Zn(NO ₃) ₂ , NaOH, SDS, TEA	เวลาและอุณหภูมิที่ตกตะกอน: 50 นาที 101 °C	โครงสร้าง: wurtzite structure, รูปร่าง: แท่ง (rod)	Li et.al, 2005
อิมัลชัน (Emulsion)	Zn(NO ₃) ₂ , surfactant (ABS, Tween-80 and 40, C ₂₁ H ₃₈ BrN)	อุณหภูมิของปฏิกิริยา: 25 °C, เวลาและอุณหภูมิที่อบ: 24 ชั่วโมง, 80 °C เวลาและอุณหภูมิที่เผา: 2 ชั่วโมง, 600 °C	ขนาด: 40-50 nm (cationic surfactants), 20-50 nm (nonionic surfactants), 20 nm (anionic surfactants)	Hong et.al, 2006
	Zn(C ₁₇ H ₃₃ COO) ₂ , NaOH, decane, C ₂ H ₅ OH	เวลาและอุณหภูมิของปฏิกิริยา: 2 ชั่วโมง, 90 °C	โครงสร้าง: hexagonal ขนาด: 100-230 nm	Vorobyova et.al, 2004
	Zn(CH ₃ COO) ₂ , NaOH and KOH, cyclohexane, non-ionic surfactants	อุณหภูมิห้อง เวลาและอุณหภูมิที่อบ: 24 ชั่วโมง, 120 °C	โครงสร้าง: hexagonal BET: 8 m ² /g โครงสร้าง: ellipsoids BET: 10.6 m ² /g	Kołodziejczak-Radzimska et.al, 2012
ไมโครอิมัลชัน Microemulsion	Zn(NO ₃) ₂ , NaOH, heptane, hexanol	เวลาและอุณหภูมิของปฏิกิริยา: 15 ชั่วโมง, 140 °C	โครงสร้าง: hexagonal (wurtzite) ขนาด: 50-80 nm	Li et.al, 2009

ตาราง 3 (ต่อ)

วิธีการสังเคราะห์	สารตั้งต้น	สภาวะในการสังเคราะห์	คุณสมบัติของ ZnONPs	อ้างอิง
	Zn(NO ₃) ₂ , NaOH	เวลาที่ใช้ในการสังเคราะห์: 2 ชั่วโมง เวลาและอุณหภูมิที่เผา: 2 ชั่วโมง, 100 °C	เส้นผ่านศูนย์กลาง: 40 nm	Lanje et.al, 2003
	ZnSO ₄ , NH ₄ HCO ₃ , Ethanol	อุณหภูมิที่อบ ข้ามคืน: 100 °C อุณหภูมิที่เผา: 300- 500 °C	โครงสร้าง: wurtzite structure ขนาดผลึก: 9-20 nm BET: 30-74 m ² /g	Wang et.al, 2010
	Zn(CH ₃ COO) ₂ , NH ₃	อุณหภูมิที่ตกตะกอน: 85 °C เวลาและอุณหภูมิที่อบ: 10 ชั่วโมง 60 °C	โครงสร้าง: hexagonal structure, รูปร่าง: แท่ง, ความยาว: 150 nm, ขนาด: 200 nm	Jia et.al, 2012
การตกตะกอน (Precipitation process)	ZnSO ₄ , NH ₄ OH, NH ₄ HCO ₃	เวลาและอุณหภูมิ ปฏิกิริยา: 30 นาที 60 °C เวลาและ อุณหภูมิที่อบ: 12 ชั่วโมง 100 °C เวลา และอุณหภูมิที่เผา: 2 ชั่วโมง 400 °C	โครงสร้าง: hexagonal structure, ความยาว: 60 nm	Cao et.al, 2009

ตาราง 3 (ต่อ)

วิธีการสังเคราะห์	สารตั้งต้น	สภาวะในการสังเคราะห์	คุณสมบัติของ ZnONPs	อ้างอิง
	Microsized ZnO powder	เวลาและอุณหภูมิที่ เกิดปฏิกิริยา: 2 ชั่วโมง, 25 °C, อุณหภูมิที่อบ: 80 °C	โครงสร้าง: hexagonal wurtize	Khoshhesa b et.al, 2012
	NH ₄ HCO ₃	เวลาและอุณหภูมิที่เผา: 1 ชั่วโมง, 350 °C	รูปร่าง: แท่ง, ขนาด: 15-25 nm BET: 50—70 m ² /g	
	Zn(CH ₃ COO) ₂ , NaOH	เวลาและอุณหภูมิของ ปฏิกิริยา: 30 นาที, 75 °C	รูปร่าง: hexagonal structure ความยาว: >800 nm, การนำไปใช้: ยับยั้ง แบคทีเรีย	Kumra et.al, 2013
โซล-เจล (Sol-gel)	Zn(CH ₃ COO) ₂ , oxalic acid, ethanol and methanol	อุณหภูมิของปฏิกิริยา: 60 °C เวลาและอุณหภูมิที่อบ: 24 ชั่วโมง, 80 °C อุณหภูมิที่เผา: 500 °C	ขนาด: ~100 nm, รูปร่าง: แท่ง การ ใช้งาน: neuro- toxic agent ความยาว: ~500 nm	Mahato et.al, 2009
	Zn(CH ₃ COO) ₂ , oxalic acid (C ₂ H ₂ O ₄), ethanol	อุณหภูมิของปฏิกิริยา: 50 °C, 60 นาที อุณหภูมิที่อบเจล: 80 °C, 20 ชั่วโมง เวลาและอุณหภูมิที่เผา: 4 ชั่วโมง, 650 °C	โครงสร้าง: hexagonal wurtize รูปร่าง: ทรงกลม (spherically)	Benhebal et.al, 2013

ตาราง 3 (ต่อ)

วิธีการสังเคราะห์	สารตั้งต้น	สภาวะในการสังเคราะห์	คุณสมบัติของ ZnONPs	อ้างอิง
โซลโวเทอร์มัล ไฮโดรเทอร์มัล และไมโครเวฟ (Solvothermal hydrothermal and microwave techniques)	zinc 2-ethylhexanoate, TMAH, ethanol and 2-propanol	อุณหภูมิของปฏิกิริยา: อุณหภูมิห้อง อุณหภูมิที่อบ: 60 °C	รูปร่าง: แท่ง, ขนาด: 25—30 nm ความยาว: 35—45 nm	Ristic et.al, 2005
	Zn(CH ₃ COO) ₂ , diethanolamine, ethanol	อุณหภูมิของปฏิกิริยา: อุณหภูมิห้อง เวลาและอุณหภูมิที่เผา: 2 ชั่วโมง, 500 °C	โครงสร้าง: hexagonal wurtize ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง: 70 nm	Yue et.al, 2013
	ZnCl ₂ , NaOH	เวลาอุณหภูมิของปฏิกิริยา: 5-10 ชั่วโมง, 100-220 °C	ขนาด: 100-200 nm (แท่ง), 50-200 nm (แผ่น), 50-200 nm (crushed stone), 200-400 nm (ทรงหลายหน้า)	Chen et.al, 2000
	Zn(CH ₃ COO) ₂ , NaOH, HMTA (hexamethylene tetraamine)	อุณหภูมิของปฏิกิริยา: 5-10 ชั่วโมง, 100-200 °C ความเข้มข้นของ HMTA: 0-200 ppm	รูปร่าง: spherical shape ขนาด: 55-110 nm	Ismail et.al, 2005
	Zn(CH ₃ COO) ₂ , Zn(NO ₃) ₂ , LiOH, KOH, NH ₄ OH	เวลาและอุณหภูมิของปฏิกิริยา: 10-48 ชั่วโมง, 120-250 °C	โครงสร้าง: hexagonal (wurtize) ขนาด: 0.1-20 μm	Dem'Yan ets et.al, 2006

ตาราง 3 (ต่อ)

วิธีการสังเคราะห์	สารตั้งต้น	สภาวะในการสังเคราะห์	คุณสมบัติของ ZnONPs	อ้างอิง
	Zn(CH ₃ COO) ₂ , NH ₃ , 2-propanol, zinc 2-ethylhexanoate, TMAH, ethanol	เวลาที่นิ่งฆ่าเชื้อ: 15 นาที, 2-72 ชั่วโมง pH สุดท้าย: 7-10	ขนาด: 20-60 nm BET: 0.49-6.02 m ² /g	Music et.al, 2005
	trimethylamine N-oxide, 4-picoline N-oxide, HCl, toluene, ethylenediamine (EDA), TMEDA	เวลาและอุณหภูมิของปฏิกิริยา: 24-100 ชั่วโมง, 180 °C	โครงสร้าง: wurtzite structure ขนาด: 24-60 nm	Chen et.al, 2003
โซลโวเทอร์มัลไฮโดรเทอร์มัลและไมโครเวฟ (Solvothermal hydrothermal and microwave techniques)	Zn(CH ₃ COO) ₂ , Zn(NO ₃) ₂ , ethanol, imidazolium tetrafluoroborate ionic liquid	อุณหภูมิของปฏิกิริยา: 150—180 °C อุณหภูมิที่อบ: 80 °C อุณหภูมิที่เผา: 500 °C	โครงสร้าง: hexagonal (wurtzite) ขนาด: 2—5 μm	Zhang et.al, 2010
	zinc acetylacetonate, methoxy-ethoxy- and n-butoxyethanol, zinc oximate	ความเข้มข้นของสารตั้งต้น: 2.5—10% โดยมวล สภาวะไมโครเวฟ: 800 วัตต์, 4 นาที อุณหภูมิที่อบ: 75 °C	ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง: 40—200 nm, BET: 10—70 m ² /g	Schneider et.al, 2010

ตาราง 3 (ต่อ)

วิธีการสังเคราะห์	สารตั้งต้น	สภาวะในการสังเคราะห์	คุณสมบัติของ ZnONPs	อ้างอิง
วิธีอื่นๆ (Other method)	Zn(NO ₃) ₂ , deionized water, HMT (hexamethylen etetramine)	สภาวะไมโครเวฟ: 2 นาที่, 90 °C เวลาและอุณหภูมิที่อบ: 2 ชั่วโมง, 60 °C	โครงสร้าง: hexagonal wurtize รูปร่าง: แท่ง (nanorod, nanowire) ความยาว: ~0.7 μm ขนาด: ~280 nm การใช้งาน: อุปกรณ์ อิเล็กทรอนิกส์และใย แก้วนำแสง	Hu et.al, 2004
	Zn(CH ₃ COO) ₂	อุณหภูมิที่ทำให้สาร สลายตัว: 350-800 °C	ขนาด: 20—30 nm	Zhao et.al, 1998
	Zn(NO ₃) ₂ , deionized water, HMT (hexamethylen etetramine)	เวลาและอุณหภูมิที่ฉาย รังสีอัลตราโซนิก: 30 นาที่, 80 °C เวลาและอุณหภูมิที่อบ: 2 ชั่วโมง, 60 °C	โครงสร้าง: hexagonal (wurtize) รูปร่าง: แท่ง ความยาว: ~1 μm ขนาด: ~160 nm การใช้งาน: อุปกรณ์ อิเล็กทรอนิกส์	Hu et.al, 2004
	diethylzinc (DEZ), oxygen	ใช้แก๊สฮีเลียม (He) ใน การขนส่ง	โครงสร้าง: wurtize ขนาด: 9 nm	Akgul et.al, 2013

ตาราง 3 (ต่อ)

วิธีการสังเคราะห์	สารตั้งต้น	สภาวะในการสังเคราะห์	คุณสมบัติของ ZnONPs	อ้างอิง
	micron scale zinc metal powder	อัตราเร็วในการเติมสาร (Feed rate): 1 กรัม/นาที่ พลังงานของเลเซอร์ (Plasma power): 1 กิโลวัตต์ อัตราการไหลของ O ₂ : 2.5 ลิตร/นาที่ อัตราการไหลของ N ₂ : 12.5 ลิตร/นาที่ อุณหภูมิของปฏิกิริยา: 900 °C	รูปร่าง: แท่ง ความยาว: 1—30 μ m ขนาด: 5—50 nm การใช้งาน: เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในกระบวนการ hydrodesulfurization catalyst	Petzold et.al, 2012

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

ในงานวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ดำเนินการตามขั้นตอนดังนี้

1. การสังเคราะห์ และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs และสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs
2. การทดลองเพื่อศึกษาความเสถียรของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs
3. การทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับโลหะหนักบางชนิด ได้แก่ Zn(II), Ni(II) และ Fe(II) ด้วยเคมีเชิงคอมพิวเตอร์
4. การวิเคราะห์ผล

อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. เครื่องปั่นเหวี่ยง (Centrifuge)
2. ตู้อบลมร้อน (Oven)
3. เครื่อง Ultraviolet-Visible spectroscopy (UV-Vis) SHIMADZU รุ่น UV-2401PC
4. เครื่อง Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR)
5. เครื่องกวนสาร (Stirrer)
6. เครื่อง Field Emission Scanning Electron Microscope รุ่น JSM-7610F

สารเคมี

1. ซิงค์คลอไรด์ (ZnCl_2) Ajax Finechem
2. โพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ (KOH) Malinckrodt
3. เอทานอล ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$) CARLO ERBA
4. ซัคซิเมอร์ (Dimercaptosuccinic acid, $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{S}_2$) Aldrich chemicals company
5. นิกเกิลคลอไรด์ ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) CARLO ERBA
6. โครเมียม (III) ไนเตรท ($\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$) CARLO ERBA
7. ไอร์ออน (III) ไนเตรท ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) LOBA Chemie
8. ไอร์ออน (II) ซัลเฟต ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) Fluka Chemika

9. คอปเปอร์ (II) ไนเตรท ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) CARLO ERBA

10. กรดไนตริก (HNO_3) CARLO ERBA

11. HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) Buffer, pH 7.4
ACROS ORGANICS

ขั้นตอนการดำเนินการ

ตอนที่ 1 การสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs, สารประกอบ เชิงซ้อน DMSA-ZnONPs

1. การสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs

1.1 เตรียมสารละลาย ZnCl_2 0.4 โมลาร์ ในเอทานอล และสารละลาย KOH 0.8
โมลาร์ ในเอทานอล

1.2 กวน (stir) สารละลาย ZnCl_2 และ KOH เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง

1.3 ค่อยๆหยด (drop) สารละลาย KOH ลงในสารละลาย ZnCl_2 ซ้ำๆ เป็นเวลา
45 นาที

1.4 ปิดด้วยพาราฟิล์ม แล้วกวนสารละลายทิ้งไว้ 1 คืน

1.5 นำสารละลายไปเข้าเครื่องปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) นาน 10 นาที จะได้
ตะกอนสีขาว

1.6 กรองและล้างตะกอนด้วยเอทานอลและน้ำ DI (deionized water) 3 ครั้ง

1.7 นำตะกอนไปอบด้วยตู้อบลมร้อน (Oven) ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส
นาน 4 ชั่วโมง

1.8 ตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ โดยชั่งสารผลิตภัณฑ์ 2 มิลลิกรัม ละลายใน 0.1 โม
ลาร์ HNO_3 3 มิลลิลิตร แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่น 200-800 นาโนเมตร ด้วย
เครื่อง UV-Vis spectrophotometer

1.9 ตรวจสอบ หมู่ฟังก์ชันของสารผลิตภัณฑ์ ด้วยเครื่อง FTIR
spectrophotometer

1.10 ตรวจสอบขนาดของผลิตภัณฑ์ด้วยเครื่อง Field Emission Scanning
Electron Microscope รุ่น JSM-7610F

2. การสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs

2.1 เตรียมสารละลาย ZnCl_2 0.2 โมลาร์ ในเอทานอล, DMSA 0.4 โมลาร์ ในเอทานอล และ KOH 0.8 โมลาร์ ในเอทานอล

2.2 กวนสารละลาย ZnCl_2 , DMSA และ KOH เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง

2.3 นำสารละลาย ZnCl_2 และ DMSA ผสมกัน แล้วกวนต่อเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง

2.4 ค่อยๆหยดสารละลาย KOH ลงในสารละลายผสม ช้า ๆ เป็นเวลา 45 นาที

2.5 ปิดด้วยพาราฟิล์ม แล้วกวนสารละลายทิ้งไว้ 1 คืน

2.6 นำสารละลายไปเข้าเครื่องปั่นเหวี่ยงนาน 10 นาที จะได้ตะกอนสีขาว

2.7 กรองและล้างตะกอนด้วยเอทานอลและน้ำ DI 3 ครั้ง

2.8 นำตะกอนไปอบด้วยตู้อบลมร้อนที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส นาน 4 ชั่วโมง

2.9 ตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ โดยชั่งสารผลิตภัณฑ์ 2 มิลลิกรัม ละลายใน 0.1 โมลาร์ HNO_3 3 มิลลิลิตร แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-Vis spectrophotometer

2.10 ตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของสารผลิตภัณฑ์ ด้วยเครื่อง FTIR spectrophotometer

2.11 ตรวจสอบขนาดของผลิตภัณฑ์ด้วยเครื่อง Field Emission Scanning Electron Microscope รุ่น JSM-7610F

ตอนที่ 2 การทดลองเพื่อศึกษาความเสถียรของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs

1. เตรียมสารละลาย HEPES 0.1 โมลาร์ ในน้ำ DI และปรับ pH เป็น 7.4 ด้วย NaOH

2. เตรียมสารละลาย DMSA 0.001 โมลาร์ ใน 0.1 โมลาร์ HEPES pH 7.4

3. เตรียมสารละลายโลหะ 0.001 โมลาร์ ใน 0.01 โมลาร์ HNO_3 ได้แก่ $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 , $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ และ $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

4. ปิเปต HEPES ลงใน คิวเวต (Cuvette) ปริมาตร 2 มิลลิลิตร นำคิวเวต ใส่ลงในเครื่อง UV-Vis spectrophotometer แล้ว set baseline ในช่วงความยาวคลื่น 200-800 นาโนเมตร

5. ปิเปต HEPES ออกจาก Quart Cuvette ปริมาตร 1 มิลลิลิตร แล้วเติม DMSA ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ลงไปผสม (จะได้โมลของ DMSA ใน Quart Cuvette เป็น 1×10^{-6} โมล) แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสง

6. ปิเปตโลหะ ปริมาตร 2 มิลลิลิตร ลงไปผสม ทิ้งไว้ 10 นาที แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสง

7. ทำซ้ำข้อ 2.6 จนได้ค่าการดูดกลืนแสงคงที่

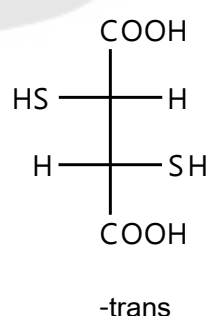
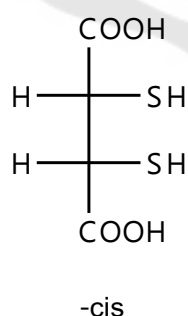
8. นำค่าการดูดกลืนแสงกับค่าอัตราส่วนของ DMSA ต่อโลหะมาพล็อตกราฟเพื่อหาอัตราส่วนการจับกันของ DMSA กับ โลหะ และเพื่อหาความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับโลหะ

9. ทำการทดลองซ้ำอีก 2 ครั้ง เพื่อยืนยันผลการทดลอง

10. ทำการทดลองซ้ำ โดยเปลี่ยนเป็นโลหะชนิดอื่น (Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs)

ตอนที่ 3 การทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II) และ ZnONPs กับ DMSA ด้วยเคมีคอมพิวเตอร์ โดยใช้ระเบียบวิธี B3LYP/6-31G (d,p)

1. ทำการศึกษาหาโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA ด้วยเคมีเชิงคอมพิวเตอร์ จากโครงสร้าง (ภาพประกอบ 14) ดังนี้



ภาพประกอบ 14 โครงสร้างของ DMSA แบบ -cis (ซ้าย) และ -trans (ขวา) ตามลำดับ

2. ทำการศึกษอันตรกิริยาของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง DMSA กับ Zn(II), Ni(II), และ Fe(II)

ตอนที่ 4 การวิเคราะห์ผล

1. วิเคราะห์องค์ประกอบทางเคมีและตรวจสอบลักษณะอนุภาคของ ZnONPs, สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง DMSA-ZnONPs ด้วยเทคนิค UV-Vis spectroscopy, FTIR spectroscopy และ SEM

2. วิเคราะห์ความเสถียรของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs ด้วยเทคนิค UV-Vis spectroscopy และ Benesi Hildebrand equation ดังแสดง (Ruifang et.al, 2017)

$$\frac{1}{A - A_0} = \frac{1}{K(A_{\max} - A_0)[M]} + \frac{1}{A_{\max} - A_0} \quad (1)$$

A = ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายหลังเติมไอออนโลหะที่ความเข้มข้น
ใดๆ

A_0 = ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายเริ่มต้น

K = ค่าคงที่ความเสถียร

$A_{\max}$ = ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายมากที่สุดหลังเติมไอออนโลหะ

[M] = ความเข้มข้นของไอออนโลหะ

อีกทั้งพล็อตกราฟ mole ratio เพื่อทราบอัตราส่วนการจับกันของ DMSA ต่อโลหะ ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน

3. วิเคราะห์โครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง DMSA กับโลหะหนักบางชนิด ได้แก่ Zn(II), Ni(II), และ Fe(II) ด้วยเคมีคอมพิวเตอร์

บทที่ 4

ผลการทดลอง

ในงานวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้แสดงผลการทดลองดังนี้

ตอนที่ 1 การสังเคราะห์ และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs และสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs

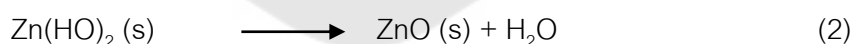
ตอนที่ 2 การทดลองเพื่อศึกษาความเสถียรและอัตราส่วนโมลของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs

ตอนที่ 3 การทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II) และ Fe(II) ด้วยเคมีเชิงคอมพิวเตอร์

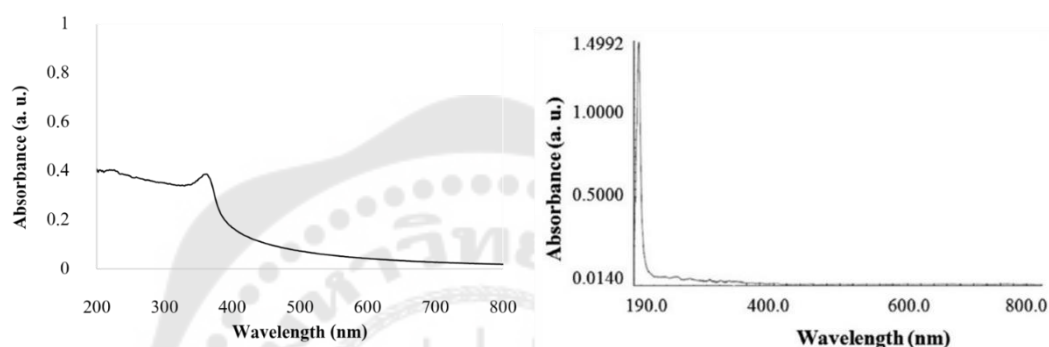
ตอนที่ 1 การสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs, สารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs

2.1 การสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs

ZnONPs ที่สังเคราะห์ได้มีลักษณะเป็นผงสีขาว ซึ่งเกิดจาก ZnCl_2 ทำปฏิกิริยากับ KOH ได้เป็น Zinc hydroxide (Zn(OH)_2) และ Potassium chloride (KCl) เมื่อนำ Zn(OH)_2 ไปอบจึงเกิดเป็น ZnONPs ดังสมการ (Agnieszka, 2014)



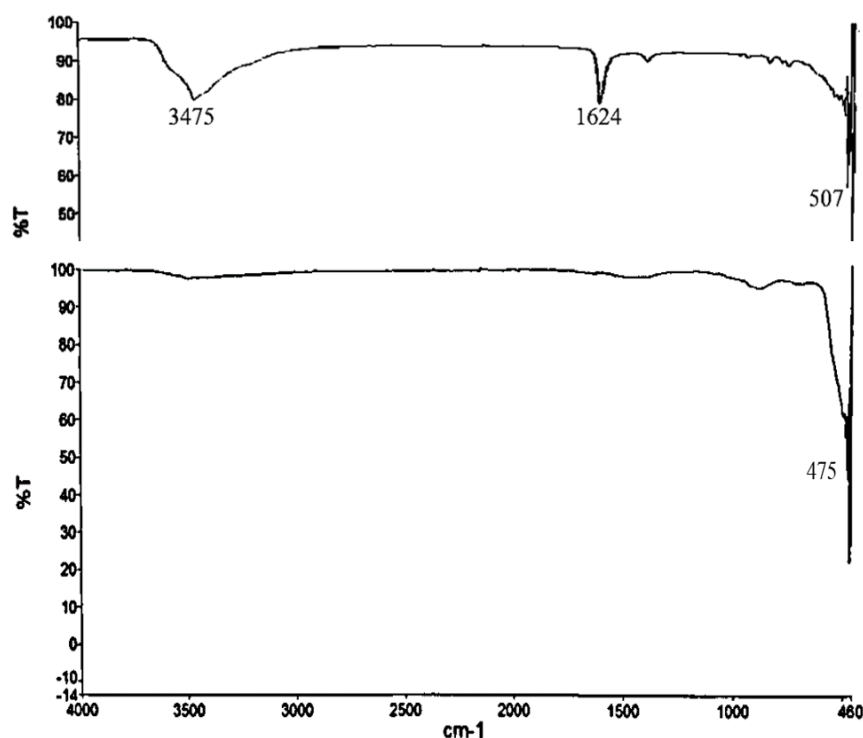
ผลการตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs ด้วยเทคนิค UV-Vis spectroscopy แสดงในภาพประกอบที่ 15 พบว่า ZnONPs มีค่าความยาวคลื่น ($\lambda_{\max}$) เท่ากับ 362 nm (Issa, Abdelraouf, & Nadia, 2016) (ซ้าย) ซึ่งแตกต่างจากสารตั้งต้น ZnCl₂ ที่มีค่าความยาวคลื่น เท่ากับ 197.6 nm (Mahendra, Kalyan, Sethi., & Snehasis, 2017) (ขวา) แสดงให้เห็นถึงการประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ ZnONPs



ภาพประกอบ 15 ผลการตรวจสอบโครงสร้างของ ZnONPs ด้วยเทคนิค UV-Vis spectroscopy ของ ZnONPs (ซ้าย) และ ZnCl₂ (ขวา)

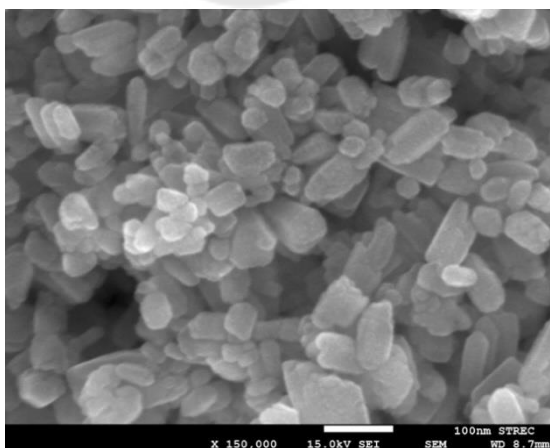
ผลการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของ ZnONPs ด้วยเทคนิค FTIR spectroscopy พบว่า ZnONPs มีค่า wavenumber ดังตารางที่ 11 (Mahendra et al., 2017)

Functional group	Wavenumber (cm ⁻¹)
Zn-O	475
Zn-Cl	507
-OH bending	1624
-OH stretching	3475



ภาพประกอบ 16 ผลการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของ ZnCl_2 (บน) และ ZnONPs (ล่าง)
ด้วยเทคนิค FTIR spectroscopy

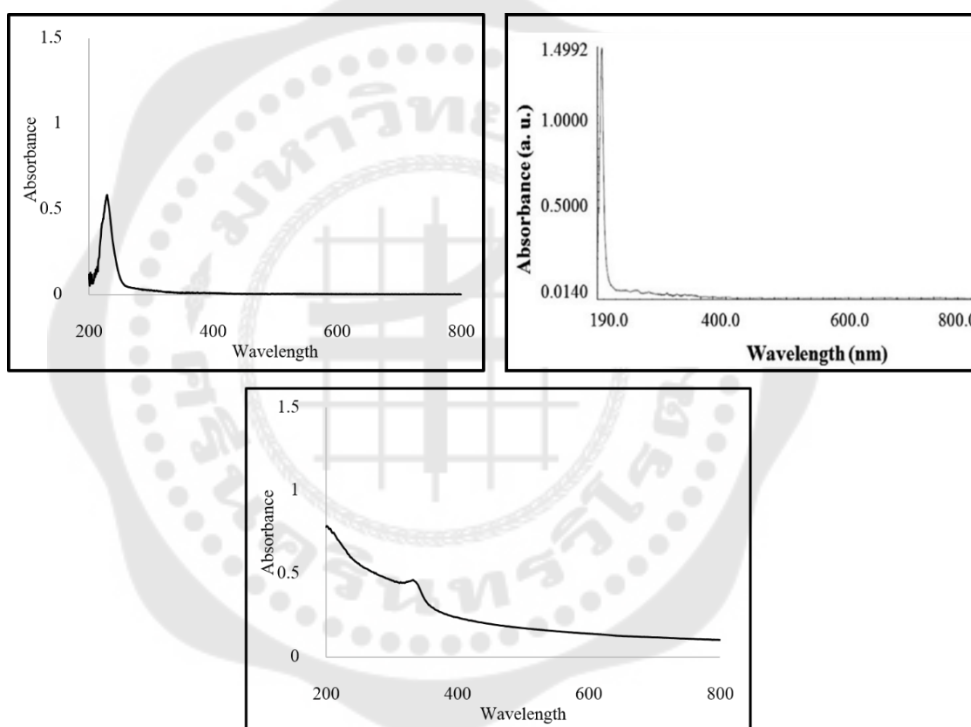
ผลการตรวจสอบขนาดอนุภาคของ ZnONPs ด้วยเครื่อง Field Emission Scanning Electron Microscope (FESEM) พบว่า ZnONPs ที่สังเคราะห์ได้จาก ZnCl_2 มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 40 nm และมีรูปร่างแบบ flower shape (Ageetha, Sakthivel, Mallika, Kannusamy, & Rajendran, 2016) ดังภาพประกอบที่ 17



ภาพประกอบ 17 ผลการตรวจสอบขนาดและรูปร่าง ZnONPs ด้วยเทคนิค SEM

2.2 การสังเคราะห์และตรวจสอบโครงสร้างของ DMSA-ZnONPs

DMSA-ZnONPs ที่สังเคราะห์ได้มีลักษณะเป็นผงสีเหลืองอ่อน เมื่อนำไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิค UV-Vis spectroscopy พบว่า DMSA-ZnONPs มีค่าความยาวคลื่นเท่ากับ 322 nm ซึ่งแตกต่างจากสารตั้งต้น ZnCl_2 ที่มีค่าความยาวคลื่นเท่ากับ 197.6 nm (Mahendra et al., 2017) และสารตั้งต้น DMSA ซึ่งมีค่าความยาวคลื่นเท่ากับ 231 nm แสดงให้เห็นถึงการประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs ดังภาพประกอบที่ 18

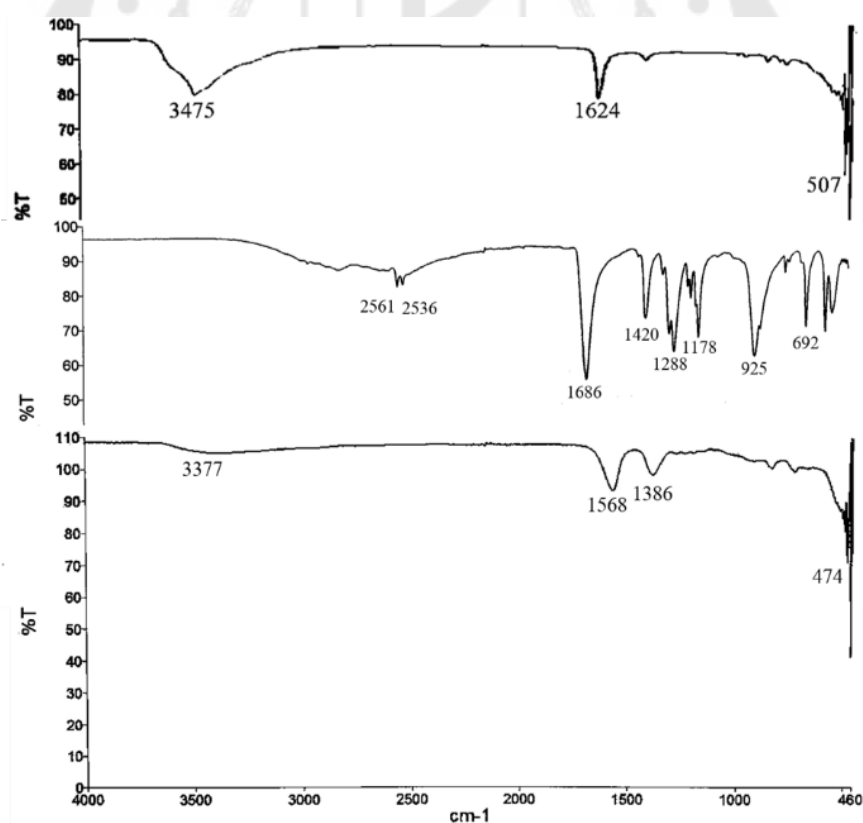


ภาพประกอบ 18 ผลของ DMSA (บนซ้าย), ZnCl_2 (บนขวา) และ DMSA-ZnONPs (ล่าง) ที่ศึกษาด้วยเทคนิค UV-Vis spectrophotometry

ผลการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs ด้วยเทคนิค FTIR spectroscopy พบว่า DMSA-ZnONPs มีค่า wavenumber ดังตารางที่ 10

ตาราง 4 หมู่ฟังก์ชันและ wavenumber ของ DMSA-ZnONPs ที่ได้จากการตรวจวัดด้วยเทคนิค FTIR spectroscopy

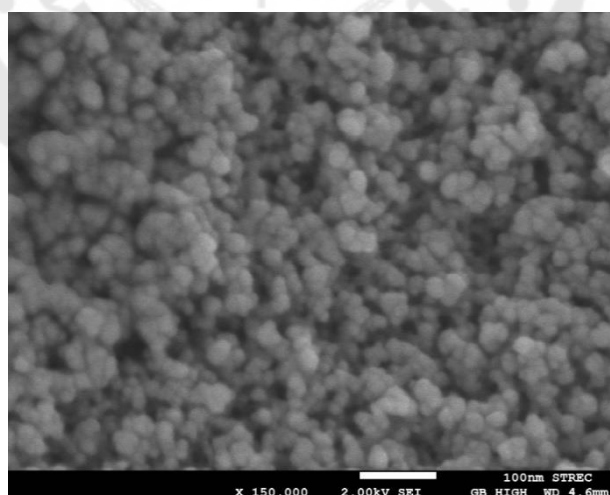
Functional group	Wavenumber (cm ⁻¹)
Zn-O	474
Carboxylate (M(RCOO))	1386, 1568
-OH stretching	3377
-OH stretching	3475
-SH	2561, 2536
C=O	1686
C-O-H	1178
-OH	925
C-H	692



ภาพประกอบ 19 ผลการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชัน ZnCl₂ (บน), DMSA (กลาง) และ DMSA-ZnONPs (ล่าง) ด้วยเทคนิค FTIR spectroscopy

จากผลการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิค FTIR spectroscopy แสดงให้เห็นว่า สารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs ที่สังเคราะห์จาก Zn(II) และ DMSA ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชัน -SH และ -COOH (ภาพประกอบที่ 18ก) ไม่มีค่า wavenumber ที่ 2561 และ 2536 cm^{-1} ของหมู่ฟังก์ชัน -SH เหลืออยู่ อีกทั้งมีค่า wavenumber ที่ 1568 และ 1386 cm^{-1} ซึ่งแสดงถึงหมู่ carboxylate ($\text{M}(\text{RCOO})$) เกิดขึ้น แสดงถึงการประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs โดย Zn(II) จับกับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -SH และ -COOH

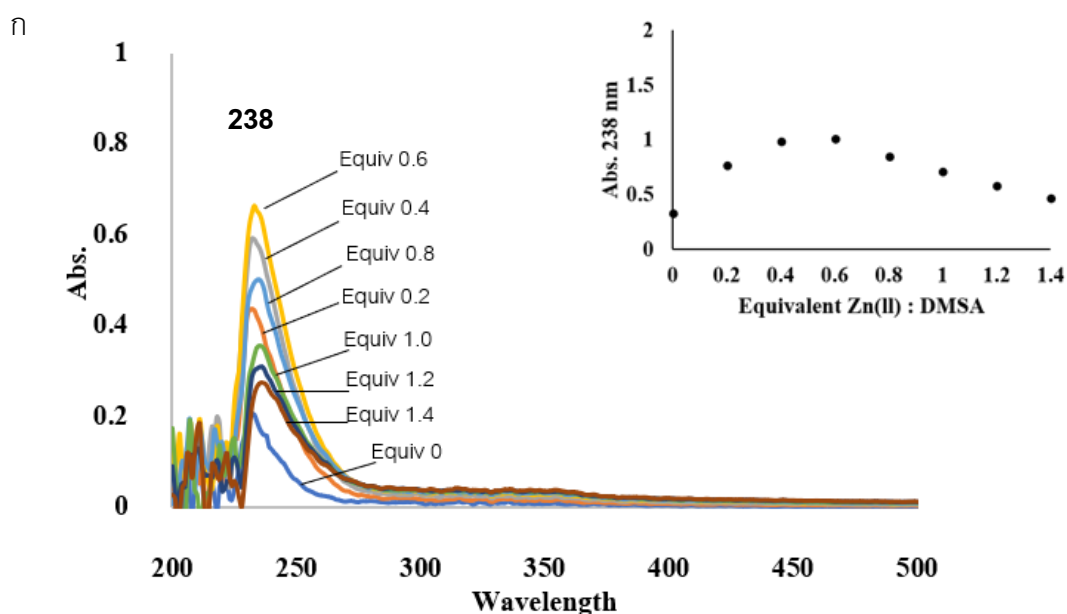
ผลการตรวจสอบขนาดอนุภาคของ DMSA-ZnONPs ด้วยเครื่อง Field Emission Scanning Electron Microscope พบว่า DMSA-ZnONPs ที่สังเคราะห์ได้จาก ZnCl_2 และ DMSA มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 25 nm และมีรูปร่างแบบ spherical shape (ภาพประกอบที่ 20) ทั้งนี้ สารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs ที่สังเคราะห์ได้มีขนาดเล็กลงและมีรูปร่างแตกต่างจาก ZnONPs เนื่องจากรูปร่างและขนาดของ ZnONPs จะแตกต่างกันตามวิธีการสังเคราะห์ โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ อุณหภูมิและระยะเวลาที่ใช้ในการสังเคราะห์ อุณหภูมิและเวลาที่ใช้ในการอบ ตัวทำละลาย และความเร็วในการหยดสารตั้งต้น (Agnieszka & Teofil, 2014)



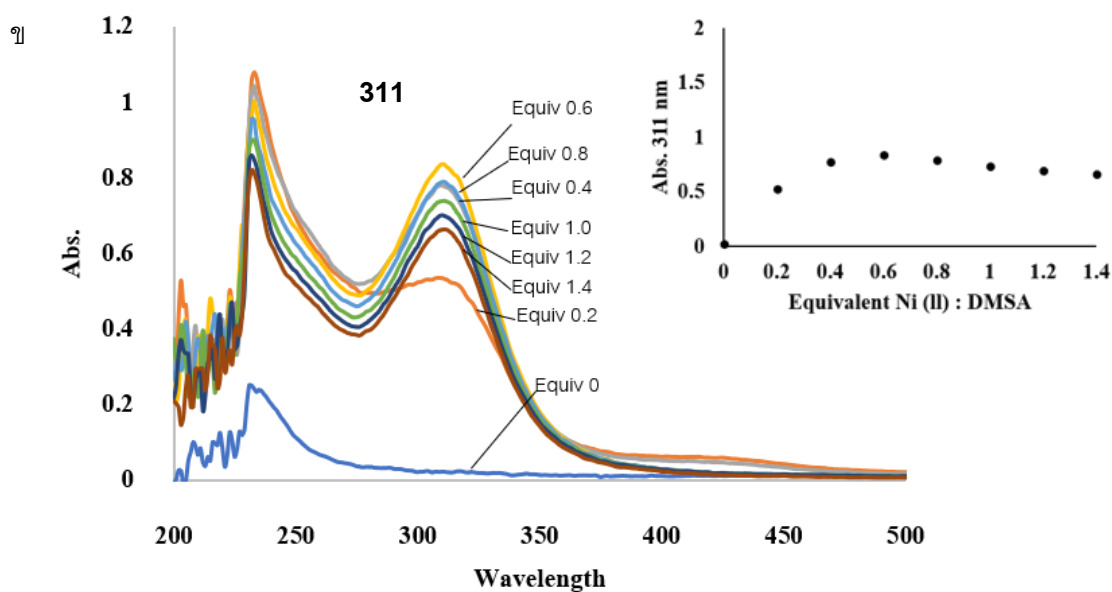
ภาพประกอบ 20 ผลการตรวจสอบขนาดและรูปร่าง DMSA-ZnONPs ด้วยเทคนิค SEM

ตอนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ความเสถียรของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs ด้วยเทคนิค UV-Vis spectroscopy

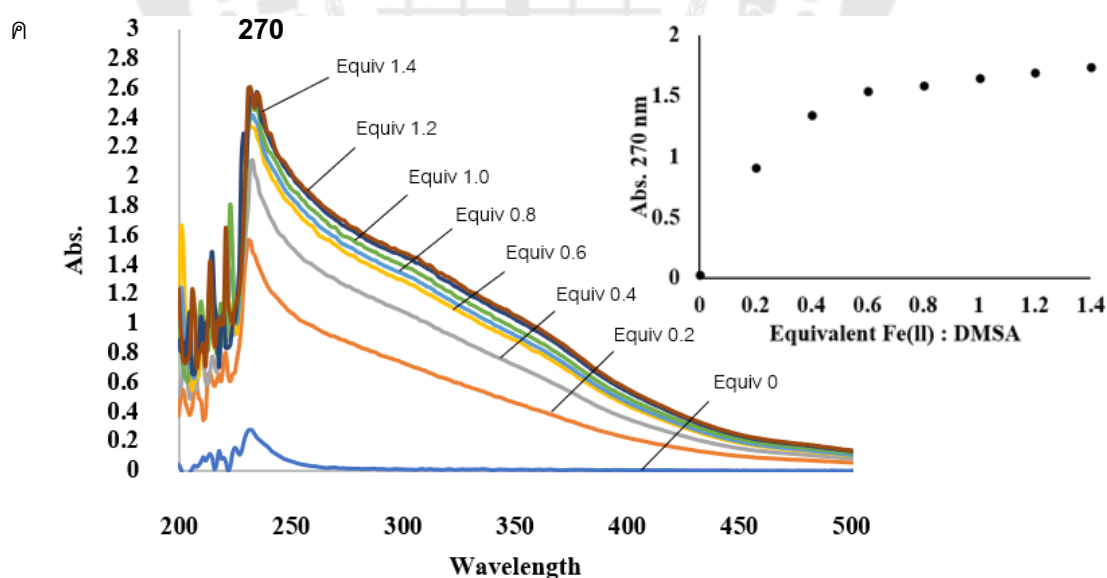
ผลการทดลอง UV Titration ของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs แสดงในรูปกราฟอัตราส่วนโมล และกราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสง (ภาพประกอบที่ 21 ก-ข)



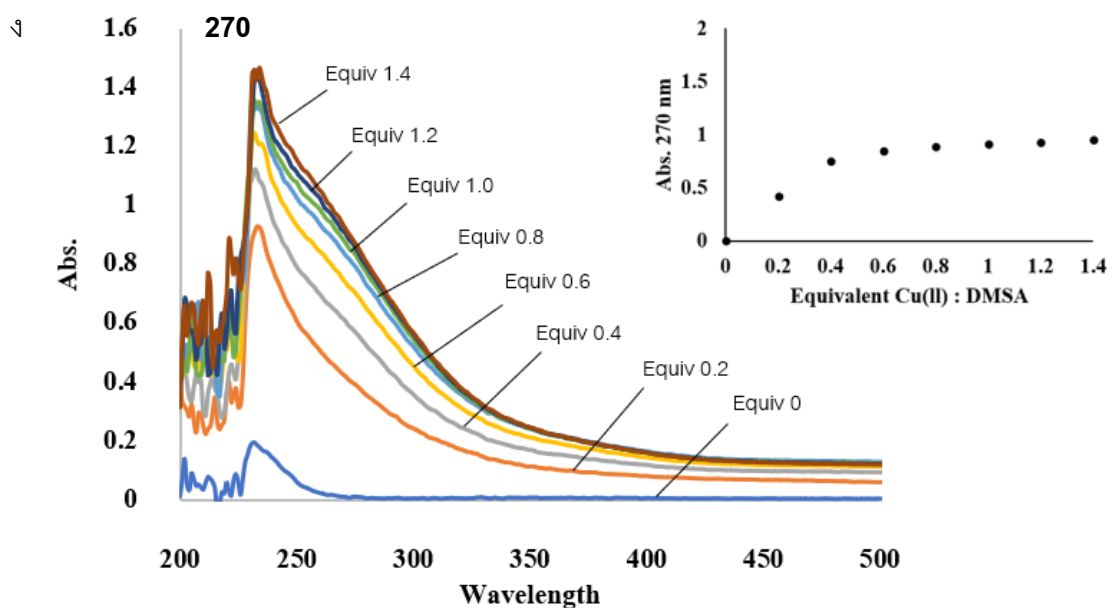
จากกราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสงในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II) แสดงให้เห็นว่า ค่าความยาวคลื่นของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II) เท่ากับ 238 nm และจากกราฟแสดงอัตราส่วนโมลแสดงให้เห็นว่าค่า Equivalent ของ Zn(II) : DMSA ค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนถึง 0.6 แล้วค่อยๆ ลดลงจนคงที่ ดังนั้น DMSA และ Zn(II) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่อัตราส่วน DMSA : Zn(II) เท่ากับ 2 : 1



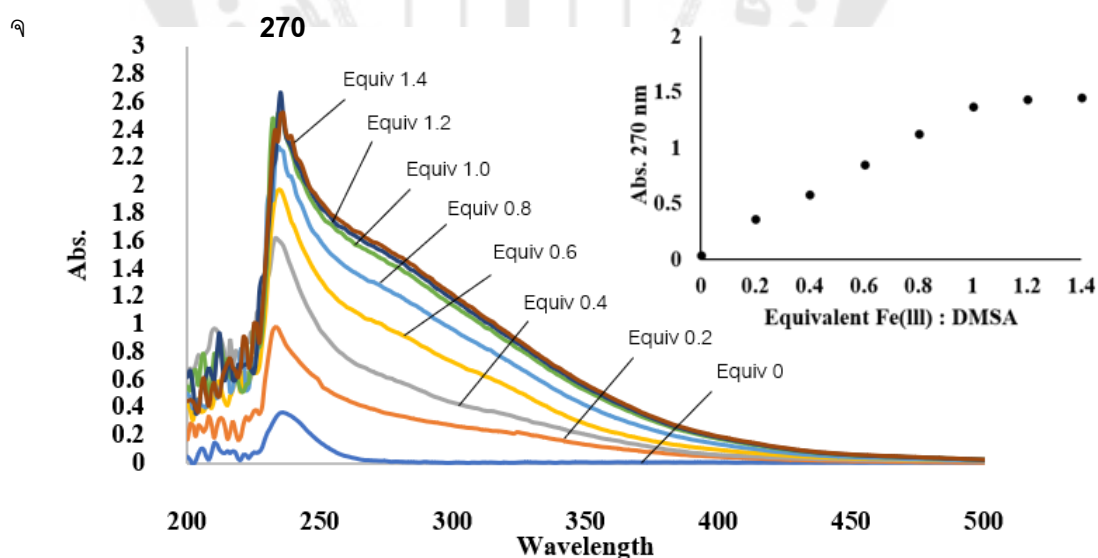
จากกราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสงในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Ni(II) แสดงให้เห็นว่า ค่าความยาวคลื่นของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Ni(II) เท่ากับ 311 nm และจากกราฟแสดงอัตราส่วนโมลแสดงให้เห็นว่าค่า Equivalent ของ Ni(II) : DMSA ค่อยๆ เพิ่มขึ้น จนถึง 0.6 แล้วค่อยๆ ลดลงจนคงที่ ดังนั้น DMSA และ Ni(II) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่อัตราส่วน DMSA : Ni(II) เท่ากับ 2 : 1



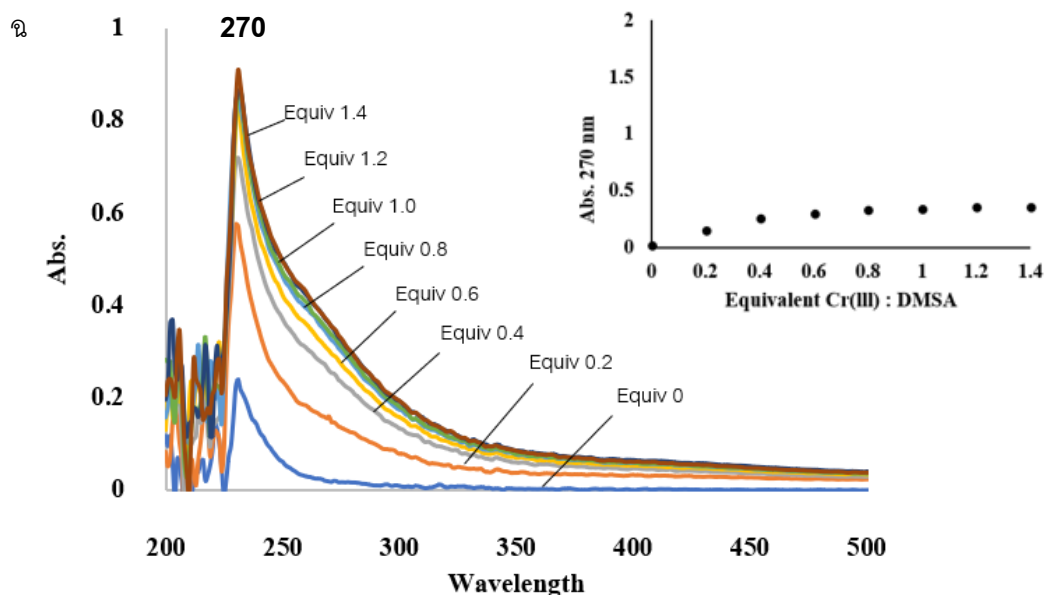
จากกราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสงในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Fe(II) แสดงให้เห็นว่า ค่าความยาวคลื่นของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Fe(II) เท่ากับ 270 nm และจากกราฟแสดงอัตราส่วนโมลแสดงให้เห็นว่าค่า Equivalent ของ Fe(II) : DMSA ค่อยๆ เพิ่มขึ้น จนถึง 0.6 แล้วค่อยๆ ลดลงจนคงที่ ดังนั้น DMSA และ Fe(II) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่อัตราส่วน DMSA : Fe(II) เท่ากับ 2 : 1



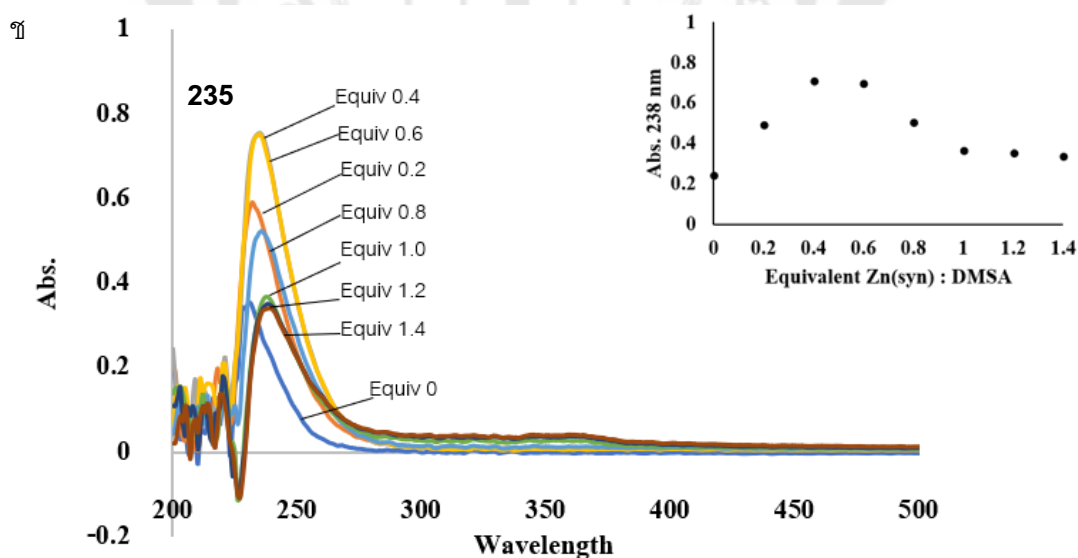
จากกราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสงในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Cu(II) แสดงให้เห็นว่า ค่าความยาวคลื่นของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Cu(II) เท่ากับ 270 nm และจากกราฟแสดงอัตราส่วนโมลแสดงให้เห็นว่าค่า Equivalent ของ Cu(II) : DMSA ค่อยๆ เพิ่มขึ้น จนถึง 0.6 แล้วค่อยๆ ลดลงจนคงที่ ดังนั้น DMSA และ Cu(II) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่อัตราส่วน DMSA : Cu(II) เท่ากับ 2 : 1



จากกราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสงในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Fe(III) แสดงให้เห็นว่า ค่าความยาวคลื่นของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Fe(II) เท่ากับ 270 nm และจากกราฟแสดงอัตราส่วนโมลแสดงให้เห็นว่าค่า Equivalent ของ Fe(III) : DMSA ค่อยๆ เพิ่มขึ้น จนถึง 1 แล้วคงที่ ดังนั้น DMSA และ Fe(III) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่อัตราส่วน DMSA : Fe(III) เท่ากับ 1 : 1



จากกราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสงในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Cr(III) แสดงให้เห็นว่า ค่าความยาวคลื่นของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Cr(III) เท่ากับ 270 nm และจากกราฟแสดงอัตราส่วนโมลแสดงให้เห็นว่าค่า Equivalent ของ Cr(III) : DMSA ค่อยๆ เพิ่มขึ้น จนถึง 0.6 แล้วค่อยๆ ลดลงจนคงที่ ดังนั้น DMSA และ Cr(III) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่อัตราส่วน DMSA : Cr(III) เท่ากับ 2 : 1



จากกราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสงในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs แสดงให้เห็นว่า ค่าความยาวคลื่นของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs เท่ากับ 235 nm และจากกราฟแสดงอัตราส่วนโมลแสดงให้เห็นว่าค่า Equivalent ของ ZnONPs : DMSA ค่อยๆ เพิ่มขึ้น จนถึง 0.6 แล้วค่อยๆ ลดลงจนคงที่ ดังนั้น DMSA และ ZnONPs เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่อัตราส่วน DMSA : ZnONPs เท่ากับ 2 : 1

จากกราฟแสดงอัตราส่วนโมลและกราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสง แสดงให้เห็นว่าค่าความยาวคลื่นของ DMSA ในเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Zn(II) ที่อัตราส่วน 2 : 1 เท่ากับ 238 nm โดยกราฟจะสูงขึ้นที่อัตราส่วนโมลเป็น 0 ถึง 0.4 และลดลงที่อัตราส่วนโมลเป็น 0.6 ถึง 1.4 , ค่าความยาวคลื่นของ DMSA ในเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Cu(II) ที่อัตราส่วน 2 : 1 เท่ากับ 270 nm โดยกราฟจะสูงขึ้นที่อัตราส่วนโมลเป็น 0 ถึง 0.4 และคงที่ที่อัตราส่วนโมลเป็น 0.6 ถึง 2 , ค่าความยาวคลื่นของ DMSA ในเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Ni(II) ที่อัตราส่วน 2 : 1 เท่ากับ 311 nm โดยกราฟจะสูงขึ้นที่อัตราส่วนโมลเป็น 0 ถึง 0.4 และลดลงที่อัตราส่วนโมลเป็น 0.6 ถึง 2 , ค่าความยาวคลื่นของ DMSA ในเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Fe(II) ที่อัตราส่วน 2 : 1 เท่ากับ 270 nm โดยกราฟจะสูงขึ้นที่อัตราส่วนโมลเป็น 0 ถึง 0.4 และคงที่ที่อัตราส่วนโมลเป็น 0.6 ถึง 2 , ค่าความยาวคลื่นของ DMSA ในเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Fe(III) ที่อัตราส่วน 1 : 1 เท่ากับ 270 nm โดยกราฟจะสูงขึ้นที่อัตราส่วนโมลเป็น 0 ถึง 1 และคงที่ที่อัตราส่วนโมลเป็น 1 ถึง 2 , ค่าความยาวคลื่นของ DMSA ในเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Cr(III) ที่อัตราส่วน 2 : 1 เท่ากับ 270 nm โดยกราฟจะสูงขึ้นที่อัตราส่วนโมลเป็น 0 ถึง 0.4 และคงที่ที่อัตราส่วนโมลเป็น 0.6 ถึง 2 , ค่าความยาวคลื่นของ DMSA ในเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ ZnONPs ที่อัตราส่วน 2 : 1 เท่ากับ 235 nm โดยกราฟจะสูงขึ้นที่อัตราส่วนโมลเป็น 0 ถึง 0.4 และลดลงที่อัตราส่วนโมลเป็น 0.6 ถึง 1.4

ผลการใช้สมการ Benesi-Hildebrand equation (Ruifang, Qiaohong, & Qiang, 2017)

$$\frac{1}{A - A_0} = \frac{1}{K(A_{\max} - A_0)[M]} + \frac{1}{A_{\max} - A_0}$$

- A = ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายหลังเติมไอออนโลหะที่ความเข้มข้นใด ๆ
 A_0 = ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายเริ่มต้น
 K = ค่าคงที่ความเสถียร
 $A_{\max}$ = ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายมากที่สุดหลังเติมไอออนโลหะ
 $[M]$ = ความเข้มข้นของไอออนโลหะ

ในการคำนวณหาค่าความเสถียรของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 11

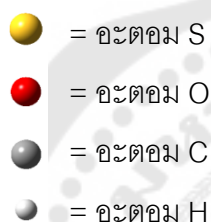
ตาราง 5 แสดงค่าความยาวคลื่น, ค่าคงที่ความเสถียรและอัตราส่วนของ DMSA ในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ Zn(II), Cu(II), Ni(II), Fe(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs ตามลำดับ

Complex	$\lambda_{\max}$ (nm)	Stability constant (K)	Ratio metal : ligand
DMSA-Zn(II)	238	4.81	2 : 1
DMSA-Cu(II)	270	3.40	2 : 1
DMSA-Ni(II)	311	4.15	2 : 1
DMSA-Fe(II)	270	3.58	2 : 1
DMSA-Fe(III)	270	2.28	1 : 1
DMSA-Cr(III)	270	3.42	2 : 1
DMSA-ZnONPs	235	4.21	2 : 1

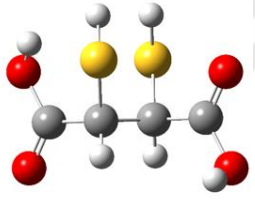
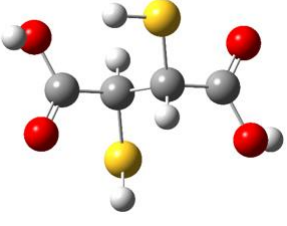
ตอนที่ 3 การทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II) และ Fe(II) ด้วยเคมีเชิงคอมพิวเตอร์

1.1 การทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA

จากการ optimize เพื่อหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของ meso-DMSA ด้วยระเบียบวิธี DFT ที่ระดับ B3LYP/6-31G (d,p) ดังแสดงในตารางที่ 4ก-ข พบว่าเมื่อพิจารณาค่า total energy ของโครงสร้าง -cis และ -trans ของ meso-DMSA มีค่าเท่ากับ -1253.3363 hartree และ 1253.3398 hartree ตามลำดับ สรุปได้ว่าโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของ meso-DMSA คือ โครงสร้างแบบ -trans ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Ibrahim, Shaaban, Lee, and Wilson (2017)



ตาราง 6 ภาพโครงสร้างและค่า Binding ของสารประกอบ DMSA แต่ละโครงสร้างที่เป็นไปได้

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้าง	Total Energy(hartree)
ก		-1253.3363
ข		-1253.3398

1.2 การทำนายโครงสร้างที่เสถียร และการเกิดอันตรกิริยาของ DMSA-Zn(II)

จากการ optimize เพื่อหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสารประกอบ DMSA-Zn(II) ด้วยระเบียบวิธี DFT ที่ระดับ B3LYP/6-31G (d,p) ดังแสดงในตารางที่ 5ก-ง เพื่อตรวจสอบความเป็นไปได้ของโครงสร้าง DMSA-Zn(II) 3 รูปแบบ คือ

- 1) Zn(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ -SH
- 2) Zn(II) เกิดอันตรกิริยากับกับ DMSA ที่หมู่ -SH และ -COOH
- 3) Zn(II) เกิดอันตรกิริยากับกับ DMSA ที่หมู่ -COOH

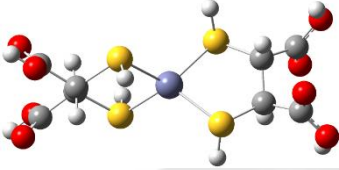
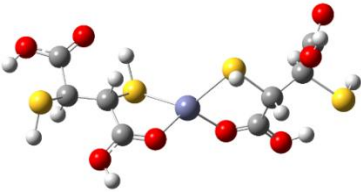
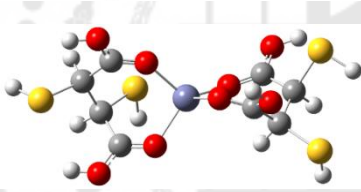
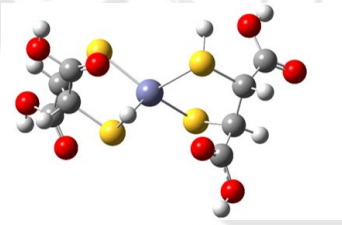
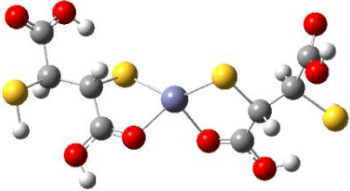
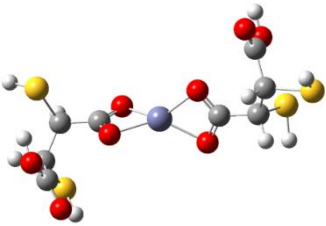
โดยได้พิจารณาประจุรวมของโมเลกุลที่เป็นไปได้มี 4 รูปแบบ ได้แก่

- 1) +2 (โครงสร้างก-ค)
- 2) 0 (โครงสร้าง ง-ฉ)
- 3) -2 (โครงสร้าง ช-ฉ)
- 4) -6 (โครงสร้าง ญ-ฎ)

จากผลการทดลองเมื่อพิจารณาความเสถียรจากค่าพลังงาน Binding Energy พบว่าโครงสร้างที่มีค่าพลังงาน Binding Energy ต่ำที่สุด คือ โครงสร้าง ฎ ซึ่งมีพลังงานเท่ากับ -878.08 kcal/mol โดยมี Zn(II) จับกับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -SH และ -COOH ทั้งนี้เมื่อพิจารณาความเสถียรแยกตามประจุพบว่า โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ +2 คือ โครงสร้าง ค ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Zn(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ -COOH ผังละ 2 แขน โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ 0 คือโครงสร้าง จ ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Zn(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -SH และ -COOH โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ -2 คือโครงสร้าง ช ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Zn(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ -SH และหมู่ -COOH ผังละ 2 แขน โดย H ที่หมู่ -SH หายไปทั้งหมด ทำให้ประจุรวมในโมเลกุลเป็น -2 และโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ -6 คือโครงสร้าง ฎ ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Zn(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ -SH และหมู่ -COOH ผังละ 2 แขน โดย H ที่หมู่ -SH และ -COOH หายไปทั้งหมด ทำให้ประจุรวมในโมเลกุลเป็น -6

-  = อะตอม S
-  = อะตอม O
-  = อะตอม C
-  = อะตอม Zn
-  = อะตอม H

ตาราง 7 ภาพโครงสร้างและค่า Binding ของสารประกอบ DMSA-Zn(II) แต่ละโครงสร้างที่เป็นไปได้

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้าง	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
ก		+2	-277.03
ข		+2	-309.02
ค		+2	-339.57
ง		0	-606.45
จ		0	-631.62
ฉ		0	-628.13

ตาราง 5 (ต่อ)

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้าง	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
ก		-2	-730.88
ข		-2	-756.49
ค		-2	-332.96
ง		-6	-856.41
จ		-6	-878.08
ฉ		-6	-859.51

1.3 การทำนายโครงสร้างที่เสถียร และการเกิดอันตรกิริยาของ DMSA-Ni(II)

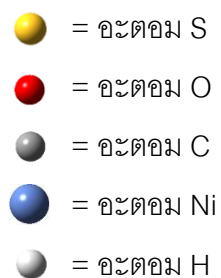
จากการ optimize เพื่อหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสารประกอบ DMSA-Ni(II) ด้วยระเบียบวิธี DFT ที่ระดับ B3LYP/6-31G (d,p) ดังแสดงในตารางที่ 6ก-ง เพื่อตรวจสอบความเป็นไปได้ของโครงสร้าง DMSA-Ni(II) 3 รูปแบบ คือ

- 1) Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่มีหมู่ -SH
- 2) Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่มีหมู่ -SH และ -COOH
- 3) Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่มีหมู่ -COOH

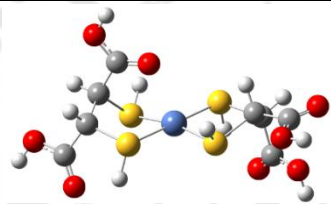
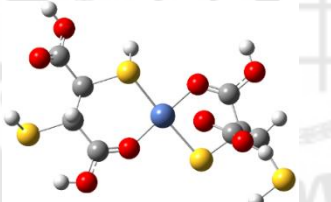
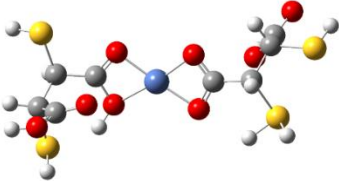
โดยได้พิจารณาประจุรวมของโมเลกุลที่เป็นไปได้มี 4 รูปแบบ ได้แก่

- 1) +2 (โครงสร้างก-ค)
- 2) 0 (โครงสร้าง ง-ฉ)
- 3) -2 (โครงสร้าง ช-ฉ)
- 4) -6 (โครงสร้าง ญ-ฎ)

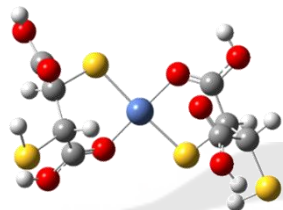
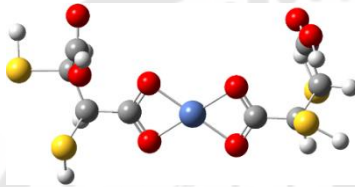
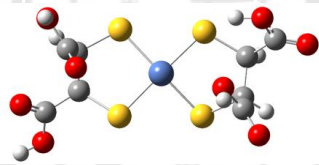
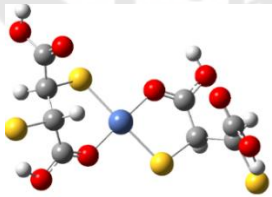
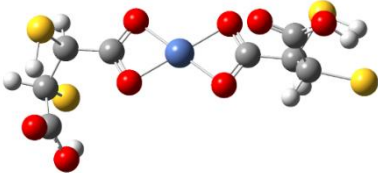
จากผลการทดลองเมื่อพิจารณาความเสถียรจากค่าพลังงาน Binding Energy พบว่าโครงสร้างที่มีค่าพลังงาน Binding Energy ต่ำที่สุด คือ โครงสร้าง ฎ ซึ่งมีค่าพลังงานเท่ากับ -927.36 kcal/mol โดยมี Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่มีหมู่ฟังก์ชัน -COOH ทั้งนี้เมื่อพิจารณาความเสถียรแยกตามประจุพบว่า โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ +2 คือ โครงสร้าง ข ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่มีหมู่ thiol และหมู่ -COOH ผังละ 2 แขน โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ 0 คือโครงสร้าง จ ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่มีหมู่ -SH และ -COOH ผังละ 2 แขน โดย H ที่มีหมู่ -SH หายไปผังละ 1 ตัว ทำให้ประจุรวมในโมเลกุลเป็น 0 โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ -2 คือโครงสร้าง ฉ ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่มีหมู่ -COOH ผังละ 2 แขน โดย H ที่มีหมู่ -SH หายไป 1 ตัว และที่มีหมู่ -COOH หายไป 1 ตัว ทำให้ประจุรวมในโมเลกุลเป็น -2 และโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ -6 คือโครงสร้าง ฎ ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่มีหมู่ -COOH ผังละ 2 แขน โดย H ที่มีหมู่ -SH และ -COOH หายไปทั้งหมด ทำให้ประจุรวมในโมเลกุลเป็น -6



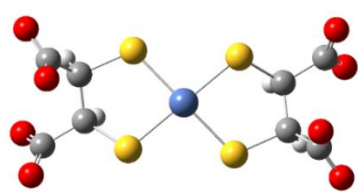
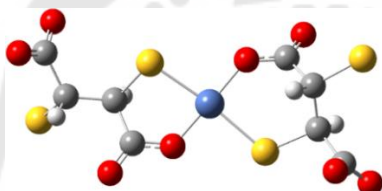
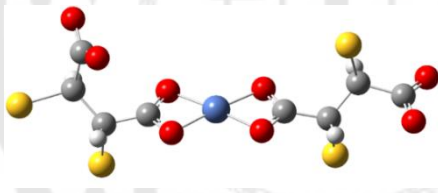
ตาราง 8 ภาพโครงสร้างและค่า Binding ของสารประกอบ DMSA-Ni(II) แต่ละโครงสร้างที่เป็นไปได้

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้าง	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
ก		+2	-382.25
ข		+2	-392.33
ค		+2	-346.75
ง		0	-626.96

ตาราง 6 (ต่อ)

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้าง	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
จ		0	-661.83
ฉ		0	-660.72
ช		-2	-814.26
ฌ		-2	-385.57
ณ		-2	-848.99

ตาราง 6 (ต่อ)

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้าง	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
ญ		-6	-882.60
ฎ		-6	-902.24
ฏ		-6	-927.36

1.4 การทำนายโครงสร้างที่เสถียร และการเกิดอันตรกิริยาของ DMSA-Fe(II)

จากการ optimize เพื่อหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสารประกอบ DMSA-Fe(II) ด้วยระเบียบวิธี DFT ที่ระดับ B3LYP/6-31G (d,p) ดังแสดงในตารางที่ 7 ก-ฎ เพื่อตรวจสอบความเป็นไปได้ของโครงสร้าง DMSA-Fe(II) 3 รูปแบบ คือ

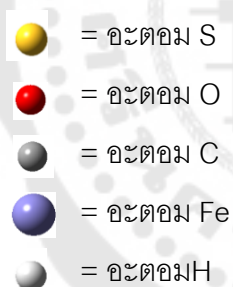
- 1) Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ -SH
- 2) Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ -SH และ -COOH
- 3) Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ -COOH

โดยได้พิจารณาประจุรวมของโมเลกุลที่เป็นไปได้มี 4 รูปแบบ ได้แก่

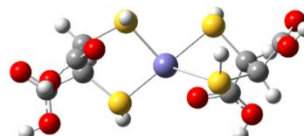
- 1) +2 (โครงสร้างก-ค)
- 2) 0 (โครงสร้าง ง-ฉ)
- 3) -2 (โครงสร้างช-ฉ)

4) -6 (โครงสร้าง ญ-ฏ)

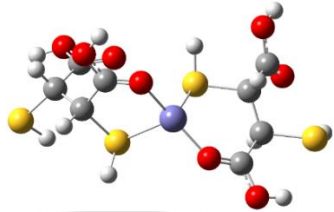
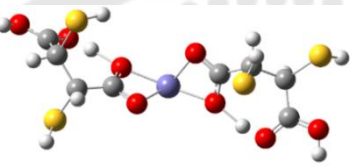
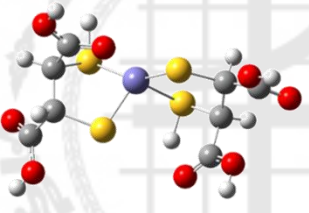
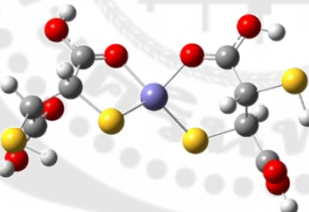
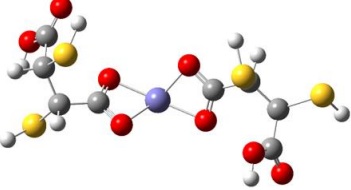
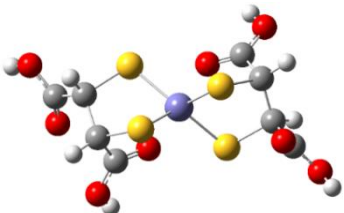
จากผลการทดลองเมื่อพิจารณาความเสถียรจากค่าพลังงาน Binding Energy พบว่า โครงสร้างที่มีค่าพลังงาน Binding Energy ต่ำที่สุด คือ โครงสร้าง ฅ ซึ่งมีพลังงานเท่ากับ -1484.99 kcal/mol โดยมี Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -COOH ทั้งนี้เมื่อพิจารณาความเสถียรแยกตามประจุพบว่า โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ +2 คือ โครงสร้าง ข ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ thiol และหมู่ -COOH ฝั่งละ 2 แขน โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ 0 คือโครงสร้าง ฅ ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ -COOH ฝั่งละ 2 แขน โดย H ที่หมู่ -COOH หายไปฝั่งละ 1 ตัว ทำให้ประจุมรวมในโมเลกุลเป็น 0 โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ -2 คือโครงสร้าง ฌ ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ -COOH ฝั่งละ 2 แขน โดย H ที่หมู่ -SH หายไป 1 ตัว และที่หมู่ -COOH หายไป 1 ตัว ทำให้ประจุมรวมในโมเลกุลเป็น -2 และโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของประจุ -6 คือโครงสร้าง ญ ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคือ Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ thiol ฝั่งละ 2 แขน โดย H ที่หมู่ -SH และ -COOH หายไปทั้งหมด ทำให้ประจุมรวมในโมเลกุลเป็น -6



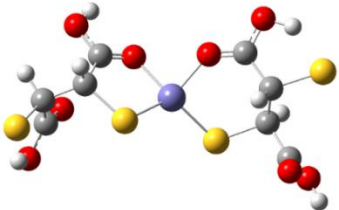
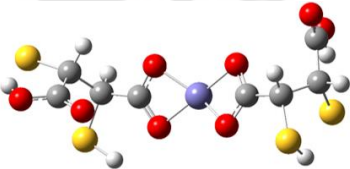
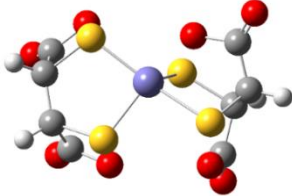
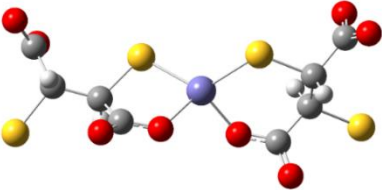
ตาราง 9 ภาพโครงสร้างและค่า Binding ของสารประกอบ DMSA-Fe(II) แต่ละโครงสร้างที่เป็นไปได้

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้าง	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
ก		+2	-337.19

ตาราง 7 (ต่อ)

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้าง	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
ข		+2	-367.99
ค		+2	-357.80
ง		0	-255.39
จ		0	-640.86
ฉ		0	-1484.99
ช		-2	-319.87

ตาราง 7 (ต่อ)

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้าง	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
๕		-2	-366.74
๖		-2	-800.83
๗		-6	-1000.22
๘		-6	-880.69
๙		-6	-898.55

จากผลการ optimize เพื่อหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุด ของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II), DMSA-Ni(II) และ DMSA-Fe(II) ด้วยระเบียบวิธี DFT ที่ระดับ B3LYP/6-31G (d,p) และพิจารณาความเสถียรจากค่าพลังงาน Binding Energy โดยแบ่งประจุมรวมในโมเลกุล เป็น 4 ประเภท คือ +2, 0, -2 และ -6 อีกทั้งรูปแบบการจับกันเป็น 3 ประเภท คือ

- 1) โลหะ เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -SH
- 2) โลหะ เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -SH และ -COOH
- 3) โลหะ เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -COOH

ได้ข้อสรุปดังนี้

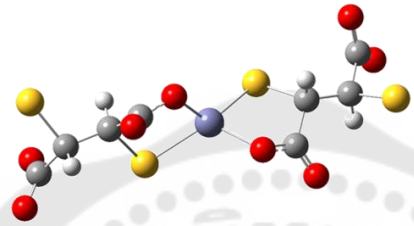
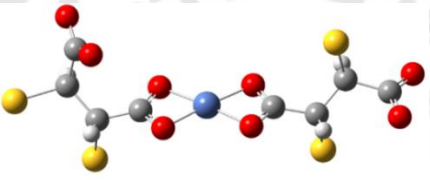
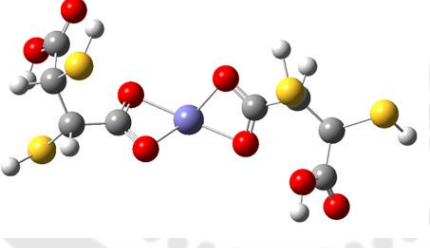
1) ที่ประจุมรวมในโมเลกุลเท่ากับ +2 โครงสร้างที่เสถียรที่สุด คือโครงสร้างของ สารประกอบ DMSA-Ni(II) โดย Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -SH และ -COOH โดยมีลำดับความเสถียรดังนี้ $\text{DMSA-Ni(II)} > \text{DMSA-Fe(II)} > \text{DMSA-Zn(II)}$ ดังแสดงในตารางที่ 9 โครงสร้าง ก-ค

2) ที่ประจุมรวมในโมเลกุลเท่ากับ 0 โครงสร้างที่เสถียรที่สุด คือโครงสร้างของ สารประกอบ DMSA-Fe(II) โดย Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -COOH ทั้ง 4 แขน โดยมีลำดับความเสถียรดังนี้ $\text{DMSA-Fe(II)} > \text{DMSA-Ni(II)} > \text{DMSA-Zn(II)}$ ดังแสดงในตารางที่ 9 โครงสร้าง จ-ช

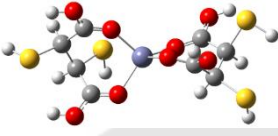
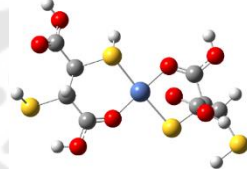
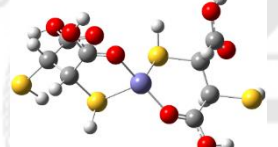
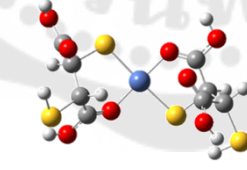
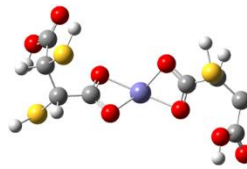
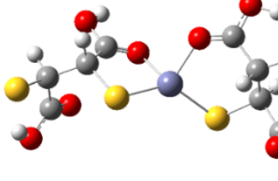
3) ที่ประจุมรวมในโมเลกุลเท่ากับ -2 โครงสร้างที่เสถียรที่สุดคือโครงสร้างของ สารประกอบ DMSA-Ni(II) โดย Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -COOH ทั้ง 4 แขน โดยมีลำดับความเสถียรดังนี้ $\text{DMSA-Ni(II)} > \text{DMSA-Fe(II)} > \text{DMSA-Zn(II)}$ ดังแสดงในตารางที่ 9 โครงสร้าง ช-ฉ

4) ที่ประจุมรวมในโมเลกุลเท่ากับ -6 โครงสร้างที่เสถียรที่สุดคือโครงสร้างของ สารประกอบ DMSA-Fe(II) โดย Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน -SH ทั้ง 4 แขน โดยมีลำดับความเสถียรดังนี้ $\text{DMSA-Fe(II)} > \text{DMSA-Ni(II)} > \text{DMSA-Zn(II)}$ ดังแสดงในตารางที่ 9 โครงสร้าง ญ-ฎ

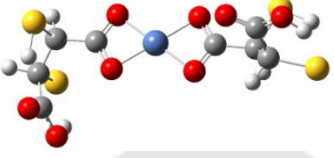
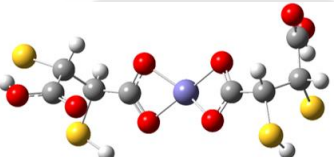
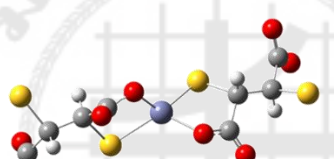
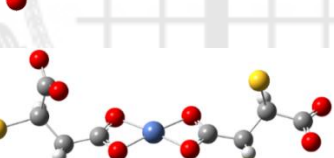
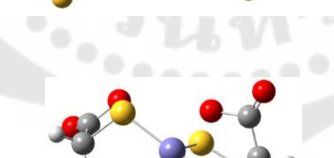
ตาราง 10 ภาพโครงสร้างที่เสถียรที่สุดและค่าพลังงาน Binding Energy ของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II) (ก), DMSA-Ni(II)(ข) และ DMSA-Fe(II)(ค)

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้าง	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
ก		-6	-878.08
ข		-6	-927.36
ค		0	-1484.99

ตาราง 11 ภาพโครงสร้างที่เสถียรที่สุดและค่าพลังงาน Binding Energy ของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II), DMSA-Ni(II) และ DMSA-Fe(II) โดยแบ่งตามประจุที่เหมือนกัน

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้างที่เสถียรที่สุด	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
ก DMSA-Zn(II)		+2	-339.57
ข DMSA-Ni(II)		+2	-392.33
ค DMSA-Fe(II)		+2	-367.90
ง DMSA-Zn(II)		0	-631.62
จ DMSA-Ni(II)		0	-661.83
ฉ DMSA-Fe(II)		0	-1484.99
ช DMSA-Zn(II)		-2	-756.49

ตาราง 9 (ต่อ)

โครงสร้าง	ภาพโครงสร้างที่เสถียรที่สุด	ประจุ	Binding Energy (kcal/mol)
๗ DMSA-Ni(II)		-2	-848.99
๘ DMSA-Fe(II)		-2	-800.83
๙ DMSA-Zn(II)		-6	-878.08
๑๐ DMSA-Ni(II)		-6	-927.36
๑๑ DMSA-Fe(II)		-6	-1000.22

บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสังเคราะห์ ZnONPs และสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs ด้วยวิธีอย่างง่าย ประหยัดเวลา และประหยัดค่าใช้จ่าย อีกทั้งศึกษาความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับโลหะหนักต่าง ๆ ด้วยวิธี UV Titration นอกจากนี้ยังทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II) และ Fe(II) ด้วยเคมีเชิงคอมพิวเตอร์

จากผลการทดลองสังเคราะห์ ZnONPs และสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs ใช้สารตั้งต้นเป็น ZnCl_2 และ DMSA โดยดัดแปลงวิธีการสังเคราะห์จากงานวิจัยของ N. Srinivasa Rao และคณะ ในปี 2015 และตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิค UV-Vis spectrophotometry, FTIR spectrophotometer และ SEM พบว่าสามารถสังเคราะห์ ZnONPs ที่มีรูปร่างแบบ flower ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 40 nm และได้สารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs ที่มีรูปร่างแบบ spherical shape ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 25 nm ทั้งนี้วิธีการสังเคราะห์ ZnONPs และ DMSA-ZnONPs เป็นวิธีที่ง่าย ใช้สารตั้งต้นน้อย ประหยัดเวลา และประหยัดค่าใช้จ่าย

จากผลการทดลอง UV Titration ระหว่าง DMSA กับโลหะทั้ง 6 ชนิด และ ZnONPs ที่อุณหภูมิห้อง และที่ $\text{pH} = 7.4$ แสดงให้เห็นว่า DMSA เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Cr(III) และ ZnONPs ในอัตราส่วน 2 : 1 ในขณะที่ DMSA เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Fe(III) ในอัตราส่วน 1 : 1 ทั้งนี้ และ Ni(II) และ Cu(II) จับกับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน thiol ส่วน Fe(II) และ Fe(III) จับกับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน carboxylic ในขณะที่ Zn(II) จับกับ DMSA ที่หมู่ฟังก์ชัน thiol และ carboxyl ตามทฤษฎี Hard-Soft Acid Base (HSAB) เนื่องจาก Zn(II), Ni(II), Fe(II) และ Cu(II) เป็น Borderline ในขณะที่ Fe(III) กับ Cr(III) เป็น hard acid และ thiol เป็น soft base ส่วน carboxylic เป็น hard base

จากผลการคำนวณหาค่าคงที่ความเสถียร (stability constant, K) โดยใช้สมการ Benesi-Hildbrand พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนของ DMSA กับ Zn(II), Ni(II), Fe(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III) และ ZnONPs ที่อุณหภูมิห้อง $\text{pH} 7.4$ มีลำดับความเสถียร ดังนี้ $\text{Zn(II)} > \text{ZnONPs} > \text{Ni(II)} > \text{Fe(II)} > \text{Cr(III)} > \text{Cu(II)} > \text{Fe(III)}$

สำหรับการทำนายโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารประกอบเชิงซ้อน DMSA กับโลหะหนัก ได้แก่ Zn(II), Ni(II) และ Fe(II) ด้วยเคมีเชิงคอมพิวเตอร์ โดยใช้ระเบียบวิธี Density Functional Theory (DFT) ระดับ B3YLP/6-31G(d,p) พบว่า โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของ DMSA คือโครงสร้างแบบ -trans โดยมีค่าพลังงาน Total Energy เท่ากับ -1253.3398 hartree ในขณะที่โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II) คือโครงสร้างที่ Zn(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ thiol และ carboxyl โดยมีประจุมรวมในโมเลกุลเท่ากับ -6 และมีค่าพลังงาน Binding Energy เท่ากับ -878.08 kcal/mol โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Ni(II) คือโครงสร้างที่ Ni(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ carboxylic โดยมีประจุมรวมในโมเลกุลเท่ากับ -6 และมีค่าพลังงาน Binding Energy เท่ากับ -927.36 kcal/mol และโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Fe(II) คือโครงสร้างที่ Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ carboxyl โดยมีประจุมรวมในโมเลกุลเท่ากับ 0 และมีค่าพลังงาน Binding Energy เท่ากับ -1484.99 kcal/mol ทั้งนี้โครงสร้างที่เสถียรที่สุดของแต่ละสารประกอบเชิงซ้อน ได้แก่ Zn(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ thiol และ carboxyl ในขณะที่ Ni(II) และ Fe(II) เกิดอันตรกิริยากับ DMSA ที่หมู่ carboxyl เนื่องจาก Zn(II), Ni(II), Fe(II) เป็น Borderline โดยที่ thiol เป็น soft base และ carboxylic เป็น hard base ตามทฤษฎี Hard-Soft Acid Base (HSAB) โดยมีโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II), DMSA-Ni(II) และ DMSA-Fe(II) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 22 (ก-ค)

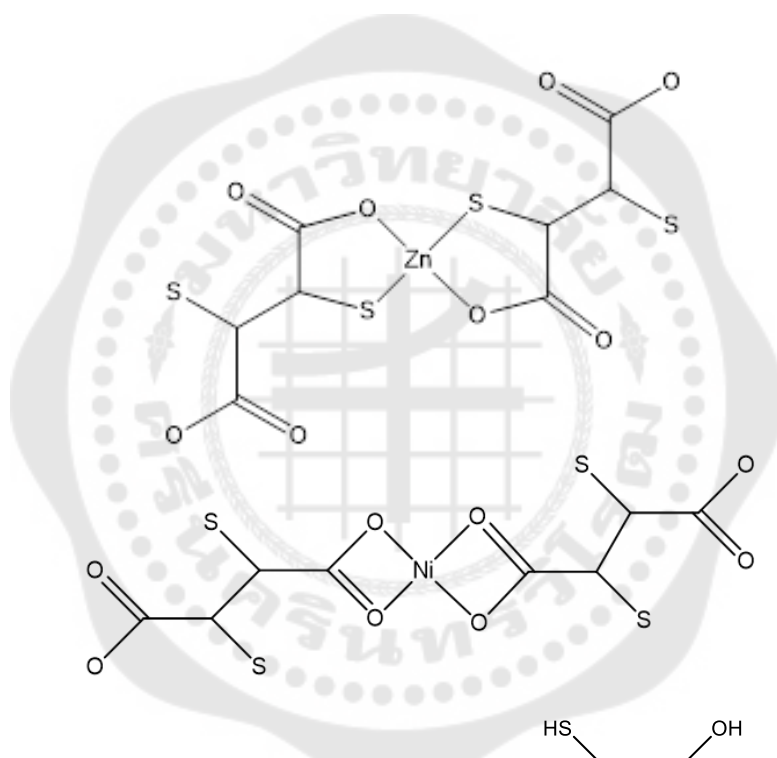
ทั้งนี้การทำนายโครงสร้างที่เสถียรของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II), DMSA-Ni(II) และ DMSA-Fe(II) ได้แบ่งโครงสร้างตามประจุมรวมในโมเลกุลเป็น 4 ประเภท คือ +2, 0, -2 และ -6 เพื่อเปรียบเทียบโครงสร้างที่เสถียรที่สุดสำหรับประจุแต่ละแบบ พบว่าที่ประจุ +2, 0 และ -6 สารประกอบเชิงซ้อนทั้งสามประเภทมีลำดับความเสถียรดังนี้ DMSA-Fe(II) > DMSA-Ni(II) > DMSA-Zn(II) ในขณะที่ที่ประจุ -2 สารประกอบเชิงซ้อนทั้งสามประเภทมีลำดับความเสถียรเป็น DMSA-Ni(II) > DMSA-Fe(II) > DMSA-Zn(II) ซึ่งไม่สอดคล้องกับลำดับความเสถียรที่ทำการทดลองด้วยวิธี UV-Titration เนื่องจาก การทดลองด้วยวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์เป็นการทดลองที่สภาวะ gas phase ในขณะที่การทดลองด้วยวิธี UV-Titration เป็นการทดลองที่สภาวะสารละลาย และมีค่า pH = 7.4 (Ezequiel A. et, al.)

นอกจากนี้ผลการทดลองหาโครงสร้างที่เสถียรของ DMSA-Zn(II) สอดคล้องกับผลการสังเคราะห์ DMSA-ZnONPs โดยจากผล FTIR ของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-ZnONPs พบว่ามีหมู่ฟังก์ชัน thiol ที่หายไป และมีหมู่ฟังก์ชัน carboxylate เกิดขึ้น แสดงให้เห็นถึงการจับกันที่หมู่

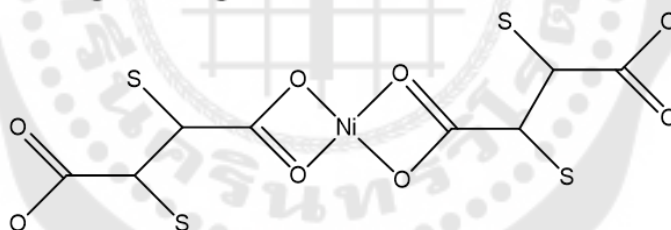
thiol และ carboxyl ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองด้วยเคมีคอมพิวเตอรืที่พบว่าโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของ DMSA-Zn(II) คือโครงสร้างที่ Zn(II) เกาะกับ DMSA ที่หมู่ thiol และ carboxyl นั่นคือสารประกอบ DMSA-ZnONPs จับกันได้โดย DMSA เข้าจับ ZnONPs ที่ Zn(II) (Ting-Yu Liu et,al)

ผลการทดลองจากงานวิจัยนี้เป็นข้อมูลพื้นฐานที่สามารถนำไปใช้ต่อยอดในการศึกษากลไก ทำนายโครงสร้างที่เสถียร รวมถึงการนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเนื่องจากภาวะความเป็นพิษจากโลหะหนัก หรือการพัฒนาวิธีการรักษาผู้ป่วยในทางการแพทย์ต่อไป

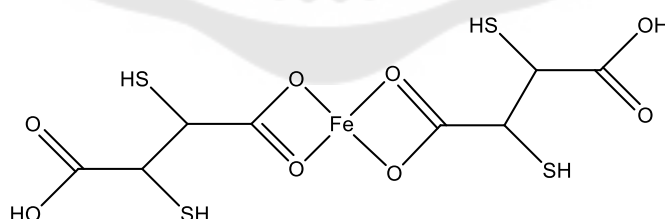
ก.



ข.



ค.



ภาพประกอบ 21 แสดงโครงสร้างที่เสถียรของสารประกอบเชิงซ้อน DMSA-Zn(II) (ก),
DMSA-Ni(II) (ข) และ DMSA-Fe(II) (ค)

บรรณานุกรม

- Aaseth, J., & Frieheim, E. A. (1978). Treatment of methyl mercury poisoning in mice with 2,3-dimercaptosuccinic acid and other complexing thiols. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 42(4), 248-252.
- Ageetha, A., Sakthivel, R., Mallika, J., Kannusamy, R., & Rajendran, R. (2016). Green Synthesis of Antibacterial Zinc Oxide Nanoparticles Using Biopolymer Azadirachta indica Gum. *Oriental journal of Chemistry*, 32(2), 955-963.
- Agnieszka, K.-R., & Teofil, J. (2014). Zinc Oxide—From Synthesis to Application: A Review. *Materials*, 7, 2833-2881.
- Ali, A., Zafar, H., Zia, M., Ul, H. I., Phull, A., Ali, J., & Hussain, A. (2016). Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticle. *Nanotechnol Sci Appl*, 9, 49-67.
- Aposhian, H. V., Maiorino, R. M., Dart, R. C., & Perry, D. F. (1989). Urinary excretion of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 45(5), 520-526.
- Aposhian, H. V., Maiorino, R. M., Dart, R. C., & Perry, D. F. (1989). Urinary excretion of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in human subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 45(5), 520-526.
- Cory-Slechta, D. A. (1988). Mobilization of lead over the course of DMSA chelation therapy and long-term efficacy. *J Pharmacol Exp Ther*, 246(1), 84-91.
- Dykstra, C. E., Frenking, G., Kim, K. S., & Scuseria, G. E. (2005). *Theory and Applications of Computational Chemistry*.
- ECHEM, O. G. (2014). Determination of the levels of heavy metal (Cu, Fe, Ni, Pb and Cd) up take of pumpkin (*Telfairia occidentalis*) leaves cultivated on contaminated soil. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 18, 71-77.
- Flora, S. J., Bhattacharya, R., & Vijayaraghavan, R. (1995). Combined therapeutic potential of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and calcium disodium edetate on the mobilization and distribution of lead in experimental lead intoxication in rats.

- Fundam Appl Toxicol*, 25(2), 233-240.
- Fournier, L., Thomas, G., Garnier, R., Buisine, A., Houze, P., Pradier, F., & Dally, S. (1988). 2,3-dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal poisoning in humans. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience*, 3(6), 499-504.
- Frackelton, J. P., & Christensen, R. L. (1998). Mercury poisoning and its potential impact on hormone regulation and aging: Preliminary clinical observations using a new therapeutic approach. *Journal of Advancement in Medicine*, 11(1), 9-25.
- Graziano, J. H., Siris, E. S., Lolacono, N., Silverberg, S. J., & Turgeon, L. (1985). 2,3-Dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 37(4), 431-438.
- Integrated Risk Information System. (2005). Toxicological review of zinc and compounds. Retrieved from https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0426tr.pdf
- Issa, M. E. N., Abdelraouf, A. E., & Nadia, M. A. (2016). Synthesis of Nanometal Oxide-Coated Cotton Composites. Retrieved from <https://www.intechopen.com/books/cotton-research/synthesis-of-nanometal-oxide-coated-cotton-composites>
- Jaishankar, M., Mathew, B. B., Shah, M. S., T.P., K. M., & K.R., S. G. (2014). Biosorption of few heavy metal ions using agricultural wastes. *J. Environ. Pollut. Hum.*, 2(1), 1-6.
- John, F. P. (2016). *Chromium*: USGS science for a changing world.
- Jones, M., & Basinger, M. (1994). Effect of chelate treatments on kidney, bone and brain lead levels of lead-intoxicated mice. *Toxicology*, 89 91-100.
- Kapetanovic, I. M. (2008). Computer-aided drug discovery and development (cadd): In silico-chemico-biological approach. *Chem Biol Interact*, 171(2), 165-176.
- klaassen, C. D. (1990). *Heavy metals and heavy metal antagonist in Goodman and Gilman's. the pharmacological basis of therapeutics*.
- L. F. A. Anand, R., & Jayalakshmy, E. (2015). Effect of zinc oxide nanoparticle produced by Zingiber officinale against pathogenic bacteria. *J. chem. pharm. sci.*, 8(1), 124-

127.

- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1), 3-26.
- M. Cempel, G. N. (2006). Nickel: A review of its sources and environmental toxicology. *Pol. J. Environ. Stud.*, 15(3), 375-382.
- Mahendra, K. T., Kalyan, K., Sethi., P. P., & Snehasis, J. (2017). A comprehensive physicochemical, thermal, and spectroscopic characterization of zinc (II) chloride using X-ray diffraction, particle size distribution, differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis/differential thermogravimetric analysis, ultraviolet-visible, and Fourier transform-infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 33-39.
- Miller, A. L. (1998). Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. *Altern Med Rev*, 3(3), 199-207.
- Rao, N. S., & Rao, M. V. B. (2015). Structural and optical investigation of ZnO nanopowders synthesized from zinc chloride and zinc nitrate. *American Journal of Materials Science*, 5, 66-68.
- Roels, H. A., Boeckx, M., Ceulemans, E., & Lauwerys, R. R. (1991). Urinary excretion of mercury after occupational exposure to mercury vapour and influence of the chelating agent meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Br J Ind Med*, 48(4), 247-253.
- Ruifang, M., Qiaohong, L., & Qiang, Z. (2017). A novel selective chemosensor for Mg²⁺ detection based on quinoline-hydrazone-crown ether. *Indian Journal of Chemistry*, 57, 120-126.
- Sahu, D., Kannan, G. M., Vijayaraghavan, R., Anand, T., & Khanum, F. (2013). Nanosized zinc oxide induces toxicity in human lung cells. *ISRN Toxicol*, 2013, 316075.
- Taft, C. A., & da Silva, V. B. (2008). Current topics in computer-aided drug design. *J Pharm Sci*, 97(3), 1089-1098.
- Tandon, S. K., & Flora, S. J. (1989). Therapeutic efficacy of dimercaptosuccinic acid and

thiamine/ascorbic acid on lead intoxication in rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 43(5), 705-712.

Zhang, Y., Nayak, T. R., Hong, H., & Cai, W. (2013). Biomedical applications of zinc oxide nanomaterials. *Curr. Mol. Med.*, 13(10), 1633-1645.

Zhang, Y., Ram, M. K., Stefanakos, E. K., & Goswami, D. Y. (2012). Synthesis, characterization, and applications of ZnO nanowires. *Journal of Nanomaterials*, 22.

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ศูนย์พิษวิทยา รามาธิบดี. (2017).

DMSA (Succimer). Retrieved from <https://med.mahidol.ac.th/poisoncenter/th/anti-cov/dmsa>

เจนศรา แก้วคง. (2557). การพัฒนาผ้ายับยั้งแบคทีเรียบนวัสดุสิ่งทอ. Retrieved from <http://www.repository.rmutt.ac.th/bitstream/handle/123456789/2525/146377.pdf?sequence=1>

วิวัฒน์ เอกบูรณะวัฒน์. Zinc. Retrieved from http://www.summacheeva.org/documents/occtox_zinc.pdf

สุภมาส ด่านวิทยากุล. (2556). ซิงค์ออกไซด์...วัสดุอนุกรมประสงค์. Retrieved from https://www2.mtec.or.th/th/e-magazine/countfavor_article.asp?a=load&fileid=556&Run_no=dlkevesia

อรอินทร์ เวชสิทธิ์. (2551). การศึกษาคุณภาพน้ำและปริมาณโลหะหนักในน้ำ ดินตะกอน และพรรณไม้น้ำบางชนิด บริเวณแม่น้ำท่าจีน. Retrieved from <http://dric.nrct.go.th/Search/SearchDetail/273301>

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล

บุญยวีร์ เกียรติทอง

วัน เดือน ปี เกิด

26 พฤษภาคม 2535

สถานที่เกิด

กรุงเทพมหานคร

วุฒิการศึกษา

พ.ศ. 2553 สายวิทย์-คณิต

โรงเรียนนวมินทราชินูทิศ หอวัง นนทบุรี

พ.ศ. 2557 วิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาเคมี

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ กรุงเทพมหานคร

ที่อยู่ปัจจุบัน

310/485 หมู่บ้านปิ่นเจริญ 3 ถนนสงระภา

แขวงดอนเมือง เขตดอนเมือง กรุงเทพมหานคร

10210

