

อังคณา ชาดิก้อน : การสังเคราะห์และศึกษาโครงสร้างของสารที่ประกอบด้วยเมทฟอร์มินกับสารอื่นเพื่อใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน (SYNTHESIS AND STRUCTURAL STUDY OF MATERIALS COMBINING METFORMIN WITH OTHER COMPOUNDS USED FOR DIABETES THERAPY) อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร.เก็นเนท เจ. แสลดอร์, 120 หน้า.

การสังเคราะห์ผลึกสารตัวใหม่ที่เกิดจากการรวมเมทฟอร์มินกับเคอะเวเนเดตเพื่อใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน โดยคาดว่าสารที่สังเคราะห์ขึ้นมานี้จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา โดยลดปริมาณการใช้เมทฟอร์มินหรือโลหะ ส่งผลให้ความเป็นพิษของสารลดลง ทั้งนี้ยังได้มีการศึกษาวิเคราะห์ว่าสารนั้นเกิดอันตรกิริยากับผิวสัมผัสของไมเซลล์ผกกลับอย่างไร ซึ่งอาจนำไปสู่ความเข้าใจเกี่ยวกับอันตรกิริยาของสารกับเยื่อหุ้มเซลล์

เมทฟอร์มินไฮโดรคลอไรด์เป็นสารที่มีฤทธิ์ทางยาที่แยกได้จากยาเบาหวาน และพิสูจน์เอกลักษณ์ได้โดยใช้เทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี การหาจุดหลอมเหลว และการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ ผลด้านผลึกศาสตร์แสดงให้เห็นว่ามีการเคลื่อนที่ของ π อิเล็กตรอนในกลุ่มของไบกัวไนด์ที่ถูกขัดขวางที่อะตอมกลางของไนโตรเจนที่เป็นตัวเชื่อมระหว่างสองกลุ่มกัวนิดีน เนื่องจากค่ามุมไดฮีดรัล (φ) ที่กว้างมากระหว่างกลุ่มกัวนิดีน นอกจากนี้ยังมีแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลของกลุ่มประจุบวก เป็นพันธะไฮโดรเจนชนิด $N-H \cdots N$ รวมทั้งแรงดึงดูดระหว่างประจุบวกและประจุลบในโครงข่ายสามมิติแบบ $N-H \cdots Cl$ และ $C-H \cdots Cl$

ทั้งนี้ยังมีการศึกษาสารละลายของเมทฟอร์มินไฮโดรคลอไรด์ที่พีเอชต่างๆ พบว่าค่าการเลื่อนทางเคมีของโปรตอนในหมู่เมทิลพบที่ 3.05 พีพีเอ็ม ที่พีเอช 1 และ 2.77 พีพีเอ็ม ที่พีเอช 14 แสดงให้เห็นว่ามีการรับโปรตอนของเมทฟอร์มินในสภาวะที่สารละลายเป็นเบส และผลจากการศึกษาระบบไมเซลล์ผกกลับของเมทฟอร์มินไฮโดรคลอไรด์ในโซเดียมบิส(2-เอทิลเฮกซิล)ซัลโฟซัลโฟเนต (AOT) พบว่าโปรตอนของหมู่เมทิลมีค่าเคมีคัลชิฟท์ที่สนามแม่เหล็กต่ำลง จึงได้เสนอแนะว่าไอออนของเมทฟอร์มินจับอยู่กับผิวสัมผัส

ได้มีการสังเคราะห์และพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่เกิดจากการรวมตัวกันของไอออนบวกของเมทฟอร์มินและไอออนลบของเคอะเวเนเดต พบว่าสารประกอบนี้ไม่ละลายในน้ำแต่ละลายได้เล็กน้อยในไดเมทิลซัลโฟลค์และละลายได้ดีในสารละลายที่ไม่เป็นเนื้อเดียวกันของ AOT ไมเซลล์ผกกลับซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสมบัติการละลายของโซเดียมเคอะเวเนเดต เมื่อพิจารณาจากข้อมูลอ้างอิงพบว่า V_{10} มีคุณสมบัติที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำหน้าที่ของอินซูลินในหนูที่ถูกกระตุ้นให้เป็นโรคเบาหวาน ดังนั้นจึงได้ทำการตรวจวัดสมบัติพื้นฐานของออกโซเมทอลเลตว่าสามารถเกิดอันตรกิริยากับผิวสัมผัสร่วมอย่างไร ตามรายงานอ้างอิงถึงเมทฟอร์มินส่งผลต่อพันธะไฮโดรเจนของน้ำ ดังนั้นจึงได้ทำการวิเคราะห์ว่าเมทฟอร์มินมีผลต่อน้ำภายในไมเซลล์ผกกลับและการ

จัดตัวของน้ำบริเวณผิวสัมผัสร่วมอย่างไร ในงานวิจัยนี้รายงานผลของไอออนบวกของเคอะเวเนเดต ส่งผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการละลายของเกลือ แม้เพียง 1% ของการแทนที่ไอออนบวกโซเดียมในสถานะของสารละลายที่ไม่เป็นเนื้อเดียวกัน การแทนที่ของไอออนบวกในระบบของโซเดียม AOT ไมเซลล์ผันกลับด้วยไอออนของเมทฟอร์เมียมส่งผลต่อการจัดโครงสร้างในระดับนาโนนั้นช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการละลายและคาดว่าจะส่งผลต่อความสามารถในการผ่านเข้าออกเยื่อเลือกผ่านของไอออนลบ

ดังนั้นการศึกษานี้อาจนำมาประยุกต์สำหรับออกแบบและติดตามการเกิดอันตรกิริยาของไอออนเมทฟอร์เมียมและเคอะเวเนเดตกับผิวสัมผัสร่วมของไมเซลล์ผันกลับ และการผ่านเข้าสู่เยื่อหุ้มเซลล์ของไอออนเคอะเวเนเดตที่ถูกกระตุ้น โดยผลของไอออนบวกของเมทฟอร์มีน



AUNGKANA CHATKON : SYNTHESIS AND STRUCTURAL STUDY OF MATERIALS COMBINING METFORMIN WITH OTHER COMPOUNDS USED FOR DIABETES THERAPY. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. KENNETH J. HALLER, Ph.D. 120 PP.

METFORMIN/DECAVANADATE/AOT REVERSE MICELLES/DIABETES

Syntheses of new crystalline materials containing metformin in combination with the therapeutic agent decavanadate, used in treating diabetes, are of interest as potential candidates for new synergistic materials to decrease required dosage of metformin or metal resulting in a decrease in their toxicity as treatments. Investigation into how these combined materials interact with the interface of reverse micelles may give insight into their interactions with cell membranes.

The active pharmaceutical agent, metformin hydrochloride (MetHCl), was isolated from the drug and characterized by FTIR, melting point, and X-ray diffraction techniques. The crystallographic results show a pronounced π -electron delocalization on the biguanide group that is interrupted at the center bridging N atom, with a large dihedral angle (φ) between the two guanidine groups. The presence of intermolecular N–H...N' hydrogen bonding interactions between cation groups and N–H...Cl and C–H...Cl hydrogen bonding between cation and anion form a 3D supramolecular network.

Solutions of MetHCl at various pH were studied; ^1H NMR chemical shifts at 3.05 ppm at pH = 1 and 2.77 ppm at pH = 14 of the $-\text{CH}_3$ group are consistent with deprotonation of metformin at alkaline pH. In sodium bis(2-ethylhexyl)sulfosuccinate (AOT) reverse micelle systems the methyl protons show downfield chemical shifts that can suggest that metformium ion is associated with the interface.

A compound containing metformium cation (HMet^+) and decavanadate anion (V_{10}) was synthesized and characterized. The material is not soluble in water but slightly soluble in dimethylsulfoxide and very soluble in the inhomogeneous environment of AOT reverse micelles, deviating significantly from the properties of sodium decavanadate. Considering the fact that V_{10} is reported to have insulin enhancing activity in STZ induced diabetic rats, the fundamental properties of how this oxometalate interacts with interfaces was investigated. Since metformin is reported to affect the H-bonding in water, how it affects the water pool and water organization near the interface of the reverse micelles was investigated. These studies demonstrate that the counterion to the decavanadate anion significantly affects the solubility of the salt, and thus illustrates the importance of even 1% substitution of the sodium cations in inhomogeneous environments. The presence of HMet^+ ions that replace the counter ion to AOT in a sodium AOT reverse micellar system affects the organization of the nanostructure and significantly improves the solubility and presumed permeability of the anion.

This may have important implications in the design and monitoring of metformium and decavanadate ion interactions with the interface of reverse micelles and implies the potency of coadministration of metformin cation to activate transfer of decavanadate across the cell membrane.