

การเลือกตัวทำละลายสำหรับการสกัดไมทราไจนีน โดยใช้พารามิเตอร์การละลาย ของแฮนเซน

Solvent Selection for Mitragynine Extraction by Hansen Solubility Parameter

สิริวิชญ์ ดิษฐาพรเศรษฐ์, ณัฐพล ฤกษ์เกษมสันต์ และ สุรัตน์ อารีรัตน์*

ภาควิชาวิศวกรรมเคมี, คณะวิศวกรรมศาสตร์, สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ลาดกระบัง ลาดกระบัง กรุงเทพมหานคร 10520

Sirawich Ditthapornset, Nuttapol Lerkkasemsan and Surat Areerat*

Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang,

Lat Krabang, Lat Krabang, Bangkok, 10520, Thailand

*Corresponding Author E-mail: surat.ar@kmitl.ac.th

Received: Aug 10, 2022; Revised: Oct 28, 2022; Accepted: Nov 14, 2022

บทคัดย่อ

พืชกระท่อม (Kratom) หรือ *Mitragyna Speciosa* (Korth.) Havil. มีสรรพคุณทางยามากมาย ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาถึงตัวทำละลายที่สามารถใช้ในการสกัดสารไมทราไจนีนจากใบกระท่อมได้ดี โดยใช้ค่าพารามิเตอร์การละลายของแฮนเซน เพื่อทำนายความสามารถในการละลาย โดยใช้โปรแกรม ProCAPE ในการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์การละลาย แต่เนื่องจากไมทราไจนีนนั้นไม่สามารถหาค่าการละลายได้โดยตรง ในงานวิจัยนี้จึงเลือกวิธีการหาค่าการละลายจากสารอนุพันธ์ของไมทราไจนีนแทน โดยแสดงค่าการละลายของสารอนุพันธ์และตัวทำละลายบนกราฟการละลายสามองค์ประกอบ ตัวทำละลายที่เลือกมาถูกคำนึงถึงความปลอดภัยจาก GSK's Solvent Selection Guide จากผลการพล็อตกราฟสรุปได้ว่า ยังมีตัวทำละลายอีกหลายชนิดที่สามารถละลายไมทราไจนีนได้ดีกว่าตัวทำละลายที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน และเมื่อใช้โปรแกรม ProCAPE ทำนายค่าการละลายของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสกัด พบว่ากราฟที่ได้มีความสอดคล้องกับผลการทดลองของงานวิจัยที่ได้ทำการรวบรวมมา

คำสำคัญ: กระท่อม, ไมทราไจนีน, ค่าพารามิเตอร์การละลาย, ProCAPE, GSK's Solvent Selection Guide

Abstract

Mitragyna speciosa (Korth.) Havil., commonly known as "Kratom" has a wide range of therapeutic benefits. In this research study the solvents that can be used to extract Mitragynine from kratom leaves. To predict solubility parameters, Hansen solubility parameters were employed. Then analyzing the solubility parameters using the ProCAPE application However, Mitragynine cannot directly determine the solubility. Instead, a method for evaluating the solubility from derivatives of Mitragynine was used in this study. A ternary graph shows the solubility of the derivatives and solvents. The solvents selected were considered for safety from the GSK's Solvent Selection Guide. From the results, it was found that several types of solvents which that were dissolved derivatives of Mitragynine better than conventional solvents. Additionally, while using ProCAPE, the solubility parameters were predicted from extraction-related research was applied, and the results were shown as ternary graphs. The graphs were confirmed to be in accordance with the experimental data from the research that was collected.

Keywords: Kratom, Mitragynine, Solubility Parameter, ProCAPE, GSK's Solvent Selection Guide

1. บทนำ

ในอดีตพืชกระท่อม (Kratom) ในประเทศไทยถือเป็นสิ่งผิดกฎหมายตามพระราชบัญญัติยาเสพติด แต่ในปัจจุบันกระท่อมได้รับการยกเลิกจากการเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 ซึ่งมีผลใช้บังคับตั้งแต่วันที่ 24 สิงหาคม 2564 การใช้กระท่อมทำให้ผู้เสพไม่เหน็ดเหนื่อย ทนแดด ทนร้อน สามารถใช้แรงงานได้อย่างต่อเนื่อง แต่เมื่อเสพเป็นระยะเวลานานอาจส่งผลให้เกิดอาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลด ท้องผูก ผิดคำเกรียม เป็นต้น นอกจากกระท่อมออกฤทธิ์เป็นยาเสพติดแล้ว จากหลักฐานพบว่ากระท่อมถูกใช้เป็นสมุนไพรตั้งแต่คริสต์ศตวรรษที่ 19[1] ทางเภสัชวิทยาใช้กระท่อมในการรักษาโรคต่าง ๆ เช่น ใช้เป็นยาแก้โรคบิด ปวดท้อง ท้องร่วง ถ่ายเป็นเลือด และปวดมวนท้อง ตลอดจนใช้กระท่อมเพื่อทดแทนฝิ่น เป็นต้น สารประกอบสำคัญที่อยู่ในใบกระท่อม คือไมทราไจนีน (Mitragynine) และ 7-Hydroxy (7-OH) Mitragynine ซึ่งเป็นสารกลุ่มอัลคาลอยด์ (Alkaloid) ออกฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง (CNS Depressant) เช่นเดียวกับโคเคนจากงานวิจัยเมื่ออาสาสมัครกลุ่มตัวอย่างได้รับ Mitragynine Acetate มากเกินกว่า 50 mg พบว่าทำให้เกิดผลเสีย เช่น อาเจียนและคลื่นไส้ เป็นต้น[2] ในปัจจุบันมีการสกัดสารประเภทอัลคาลอยด์จากใบกระท่อมหลากหลายวิธี โดยทั่วไปนิยมใช้น้ำและตัวทำละลายอินทรีย์ในการสกัด[3] และยังมีการพัฒนาต่อยอดการสกัดด้วยตัวทำละลายร่วมกับคาร์บอนไดออกไซด์ยิ่งยวด ส่งผลให้มีประสิทธิภาพการสกัดที่สูงมากขึ้น[4] แต่ถึงแม้การสกัดด้วยวิธีดังกล่าวจะมีประสิทธิภาพที่ดี แต่ด้วยราคาอุปกรณ์ที่ยังสูงอยู่ และเทคนิคนี้มีความยุ่งยาก รวมไปถึงต้องการผู้ที่ชำนาญการในการดำเนินงาน จึงยังไม่เหมาะสำหรับที่จะนำมาใช้ในระดับอุตสาหกรรม ผู้วิจัยจึงมุ่งเน้นการพัฒนาการสกัดด้วยตัวทำละลาย เพื่อตอบโจทย์สำหรับระดับอุตสาหกรรมมากที่สุด

การสกัดด้วยตัวทำละลาย เป็นเทคนิคที่นิยมใช้สกัดได้ทั้งสารอินทรีย์และอนินทรีย์ ซึ่งถูกใช้ในอุตสาหกรรม

ขนาดใหญ่ เช่น การบำบัดน้ำเสีย อุตสาหกรรมเคมีเพื่อสิ่งแวดล้อม อุตสาหกรรมยา เป็นต้น[5] เนื่องจากการสกัดด้วยตัวทำละลายส่วนใหญ่ทำที่อุณหภูมิห้องหรืออุณหภูมิที่ไม่สูงมากนัก จึงทำให้วิธีการสกัดด้วยตัวทำละลายนี้มีต้นทุนการผลิตที่ต่ำ รวมทั้งยังรักษาคุณสมบัติของตัวทำละลายที่ถูกสกัด เนื่องจากไม่ได้ใช้อุณหภูมิสูง[6] โดยทั่วไปหลักการเลือกตัวทำละลายนั้น นิยมเลือกจากความเหมือนกันของสภาพขั้วระหว่างตัวทำละลายและตัวถูกละลายหรือที่เรียกว่า Like Dissolve Like [7] กล่าวคือ หากสภาพขั้วของตัวทำละลายและตัวถูกละลายเหมือนกันจะสามารถละลายกันได้ดี สามารถนำไปออกแบบการทดลองและหาค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัว หรือ Distribution Coefficient (K_d) ซึ่งสามารถคำนวณได้จากอัตราส่วนของความเข้มข้นตัวถูกละลายที่ละลายอยู่ในวัฏภาคอินทรีย์และความเข้มข้นที่ละลายอยู่ในน้ำ[8] แต่วิธีการนี้จำเป็นต้องใช้ทรัพยากร ตัวทำละลาย และเวลาเป็นจำนวนมาก เนื่องจากต้องออกแบบการทดลองเพื่อเลือกตัวทำละลายที่มีขั้วหรือไม่มีขั้วเป็นจำนวนมากแล้วจึงสามารถสรุปได้ว่าตัวทำละลายตัวใดที่เหมาะสม และมีประสิทธิภาพในการสกัดได้ดีที่สุด

หนึ่งในคุณสมบัติของสารอินทรีย์ที่ใช้แสดงความสามารถในการละลาย คือพารามิเตอร์การละลาย (Solubility Parameter) ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของสารเพื่อช่วยในการเลือกตัวทำละลายได้อย่างเหมาะสมโดยสารอินทรีย์ที่มีค่าพารามิเตอร์การละลายใกล้เคียงกันจะสามารถละลายเข้าด้วยกันได้ดี[9] ปัจจุบันค่าพารามิเตอร์การละลายมีใช้กันอยู่หลายชนิด โดยงานวิจัยนี้เลือกใช้ค่าพารามิเตอร์การละลายของแฮนเซน (Hansen Solubility Parameter) ซึ่งเป็นค่าพารามิเตอร์การละลายที่ถูกวิจัยต่อยอดมาจากค่าพารามิเตอร์การละลายของฮิล-เดอบรัน (Hildebrand Solubility Parameter) เพื่อช่วยในการทำนายค่าการละลายที่เหมาะสม และช่วยในการลดจำนวนชนิดของตัวทำละลายที่ใช้ในการทดลองลดค่าใช้จ่าย และลด

เวลาในการทดลอง นับเป็นการพัฒนาการหาตัวทำละลายใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ คือการศึกษาเทคนิคการเลือกตัวทำละลายที่เหมาะสมได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยใช้ค่าพารามิเตอร์การละลาย โดยศึกษาการใช้งานซอฟต์แวร์ ProCAPE และ โมเดล ในการทำนายค่าพารามิเตอร์การละลาย ซึ่งมีขอบเขตการวิจัย คือการหาช่วงการละลายของไมทราไจนิน โดยใช้ค่าพารามิเตอร์การละลายของแชนเซนที่อุณหภูมิคงที่ โดยเลือกใช้ตัวทำละลายที่แนะนำใน GSK's Solvent Selection Guide

2. ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 กระท่อม

พืชกระท่อม (Kratom) อยู่วงศ์ *Rubiaceae* ซึ่งอยู่วงศ์เดียวกับกาแฟ มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Mitragyna Speciosa* (Korth.) Havil. มีชื่อเรียกได้หลากหลาย เช่น ในภาคกลางเรียกอีต้าง ภาคใต้เรียกท่อม เป็นต้น โดยทั่วไปลำต้นมีความสูง 4–9 m กว้างประมาณ 5 m เมื่อรวมความสูงของกิ่งก้านอาจสูงได้ถึง 15–30 m ใบคล้ายกระดังงา ชนิดก้านใบมีทั้งสีเขียวและสีแดง ใบมีความยาวได้ถึง 17 cm กว้าง 10 cm[10] พบมากในบริเวณป่าดิบชื้น เช่น ทางตอนเหนือของมาเลเซียและทางตอนใต้ของประเทศไทย[11] องค์ประกอบทางเคมีของพืชกระท่อม ประกอบไปด้วยสารประกอบหลายประเภท เช่น Alkaloids, Flavonoids, Phenolic Compounds, Lignans, Triterpenes เป็นต้น ในพืชกระท่อมไทยพบสารประกอบที่สำคัญ คือไมทราไจนิน มากถึง 66% ในขณะที่พืชกระท่อมมาเลเซียพบไมทราไจนินเพียง 12%[12]

กระท่อมมีความสามารถระงับอาการปวดได้ดีกว่ามอร์ฟีน[13] แต่มีความเสพติดน้อยกว่าและถอนยาได้ง่ายกว่ามอร์ฟีน[14] จากการศึกษาความเป็นพิษของสารสกัดในพืชกระท่อม พบว่าค่า LD₅₀ (50% Lethal Dose หมายถึง ปริมาณของสารเคมีที่ให้กับสัตว์ทดลองเพียงครั้งเดียวแต่ทำให้สัตว์ทดลองจำนวนครึ่งหนึ่งตายลง) ของอัลคาลอยด์เมื่อทดลองกับสัตว์มีค่าเท่ากับ 173.20–591 mg/kg ส่วนไมทราไจนินมีค่า LD₅₀ อยู่ที่ 477 mg/kg[15],[16]

2.2 ไมทราไจนิน

ไมทราไจนิน เป็นสารออกฤทธิ์หลักที่พบมากที่สุด คือ 66% ของอัลคาลอยด์ทั้งหมด ในกระท่อมประกอบไปด้วยอัลคาลอยด์ในปริมาณ 0.5–1.5% ของน้ำหนัก[17] มีชื่อทางเคมีว่า 9-Methoxy-Corynantheidine มีสูตรทางเคมีว่า C₂₃H₃₀N₂O₄ โดยมีมวลโมเลกุล 398.5 g/mol จุดเดือด 235°C ที่ 5 mmHg จุดหลอมเหลว 104°C [18] มี SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) คือ CCC1CN2CCC3=C(C2CC1C(=COC)C(=O)OC)NC4=C3C(=CC=C4)OC[19] มีการเรียงตัวแบบอสัณฐาน มีค่าการดูดกลืนแสงอยู่ที่ 250 nm[1],[12]

2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับพืชกระท่อม สารไมทราไจนิน และการสกัด

ในปี ค.ศ. 1907 Hooper และคณะ ได้แยกสารไมทรา-ไจนินให้บริสุทธิ์เป็นครั้งแรก[20] ในปี ค.ศ. 1921 Field และคณะ ได้ทำการสกัดและรายงานสารใหม่ 2 ชนิด คือไมทราไจนิน ได้จาก *M. Speciosa* และ *Mitraversine* ได้จาก *M. Parvifolia* ซึ่งสารดังกล่าวเป็นสารประเภทอัลคาลอยด์ได้จากพืชกระท่อม [21] ในปี ค.ศ. 1963 Joshi และคณะ ได้ทำการศึกษาสูตรโครงสร้างของไมทราไจนิน ว่ามีลักษณะเป็นวงเปิด และคาร์บอนตำแหน่งที่ 19 มี Methoxy จับอยู่ ทำให้สรุปได้ว่าไมทราไจนินอยู่ในกลุ่ม Indole Alkaloid [22] ในปี ค.ศ. 1964 Zacharias และคณะ สามารถหาโครงสร้างของไมทราไจนินที่สมบูรณ์ได้สำเร็จ[23] ในปี ค.ศ. 1989 Shellard ได้วิเคราะห์หาสารประกอบอัลคาลอยด์ทั้งหมดที่มีอยู่ในพืชกระท่อม[24] ในปี ค.ศ. 1991 Houghton และคณะ ได้ทำการสกัดใบกระท่อมด้วยวิธีการหมักกับ MeOH เป็นเวลา 3 วัน ในขั้นตอนการกรองเดิม 10% Acetic Acid ทำให้สารละลายแยกชั้น ในชั้นของน้ำทำให้เป็นด่างโดยเติม Sodium Carbonate และสกัดด้วย Chloroform มีผลได้การสกัดอยู่ที่ 30 mg/g[25] ในปี ค.ศ. 2004 Takayama ได้ระบุว่ากระท่อมในประเทศไทยมีไมทราไจนินคิดเป็น 66% ของอัลคาลอยด์ทั้งหมดและกระท่อมในมาเลเซียมีเพียง 12% [26] ในปี ค.ศ. 2010 Harizal และคณะ ได้ทำการสกัดใบกระท่อมด้วยวิธีซอกซ์เลต (Soxhlet Extraction) กับ MeOH เป็นเวลา 4 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 60°C มีผลได้การสกัดอยู่ที่ 16 mg/g [27] ในปี ค.ศ. 2010 Sabetghadam และคณะ

ได้ทำการสกัดใบกระเทียมด้วยวิธีการหมักกับ MeOH เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยใช้วิธีการการสกัดแบบซอกซ์เลต เข้าม่าช่วย มีผลได้การสกัดอยู่ที่ 8–10 %w/w [28] ในปี ค.ศ. 2012 Shamima และคณะ ได้ทำการสกัดใบกระเทียมด้วยวิธีการหมักโดยใช้ MeOH เป็นเวลา 5 วัน และเติม 5% Sulfuric Acid จากนั้นผสม Sodium Carbonate และปั่นจนจนกระทั่งได้สีเทาเขียวที่มีค่า pH 11 จากนั้นเติม CHCl_3 เป็นชั้นที่ 3 โดยชั้นของ CHCl_3 ถูกกำจัดโดยสารผสม และเติม Anhydrous Sodium Sulphate เมื่อแห้งแล้ว มีผลได้การสกัดอยู่ที่ 0.087 mg/g[29] ในปี ค.ศ. 2012 Laura และคณะ ได้ทำการสกัดไมทราไจนิจากใบกระเทียมของอินโดนีเซีย โดยใช้คลื่นไมโครเวฟ และ Solid-Phase Extraction พบว่าได้แอลคาลอยด์สูงกว่าวิธีดั้งเดิม[30] ในปี ค.ศ. 2012 Jaime Lara และคณะ ได้ใช้ค่าการละลายของ แชนเซนในการคำนวณค่าการละลายของพอลิเมอร์ชนิดต่าง ๆ เพื่อทำนายและทดสอบการบวมในถุงมือยาง[31] ในปี ค.ศ. 2013 Parthasarathy และคณะ ได้ทำการสกัดใบกระเทียมด้วยวิธีการหมัก โดยใช้ น้ำ และ Solid-Solvent ผสมกันในอัตราส่วน 5:8 เป็นเวลา 4 ชั่วโมง โดยมีผลได้ อยู่ที่ 0.80 mg/g และยังได้ทดลองผสม MeOH และ Solid-Solvent ในอัตราส่วน 1:5 และหมักเป็นเวลา 10 วัน โดยมีผลได้ อยู่ที่ 4.77 mg/g และได้ทำการสกัดด้วย MeOH จากนั้นทำให้บริสุทธิ์ด้วย 90% Acetic Acid ในน้ำ โดยมีอัตราส่วน 1:35 แล้วแยกส่วนด้วยน้ำ และ Petroleum Ether ในส่วนของชั้นน้ำแยกด้วย Na_2CO_3 ที่ pH 9 และสกัดด้วย CHCl_3 สารที่สกัดได้ ถูกแบ่งด้วยน้ำ เพื่อกำจัดส่วนเกิน และเติม Anhydrous Na_2SO_4 ก่อนที่จะระเหยตัวทำละลาย [32] ในปี ค.ศ. 2014 Amita ได้รวบรวมวิธีในการสกัดสารจากสมุนไพรเพื่อทำนาย ได้ระบุว่า Ether มีความเหมาะสมในการสกัดสารประเภทแอลคาลอยด์ได้ดีที่สุด[33] ในปี ค.ศ. 2018 Boffa และคณะ ได้ทำการสกัด *M. Speciosa* ในแต่ละประเภทได้แก่ Red Malay *M. Speciosa*, Red Bali *M. Speciosa*, Red Thai *M. Speciosa*, White Borneo *M. Speciosa*, Green Malay *M. Speciosa* โดยใช้ MeOH และ น้ำ ผสมกันในอัตราส่วน 1:1 ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยมีผลได้ อยู่ที่ 5.81, 9.84, 8.76, 12.2 และ 9.86 mg/g ตามลำดับ[34] ในปี ค.ศ. 2019 Sharma และคณะ ได้

ทำการสกัดใบกระเทียมด้วยวิธีการหมักกับ 95% EtOH เป็นเวลา 3 วัน โดยทำซ้ำ 3 รอบ มีผลได้การสกัดอยู่ที่ 6.24 %w/w[35] ในปี ค.ศ. 2020 Mustafa และคณะ ได้ทำการสกัดใบกระเทียมด้วยวิธีการหมักกับ n-Hexane, Chloroform และ MeOH มีผลได้ อยู่ที่ 75 mg/g[36] ในปี ค.ศ. 2020 Flores-Bocanegra และคณะ ได้ทำการสกัดใบกระเทียมด้วยวิธีการหมักเป็นเวลา 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง กับ CHCl_3 และ MeOH ในปริมาตร 1000 ml โดยเติม 10% KOH ที่ละลายในน้ำในปริมาณ 500 ml จากนั้นเติม 1 M HCl และ Hexane ในอัตราส่วน 1:1 ลงใน Dry Extract ทำให้ Hexane ถูกกำจัด และเติม NH_4OH จนกระทั่งได้ pH 9 จากนั้นสกัดด้วย CHCl_3 มีผลได้ อยู่ที่ 37.5 mg/g[37]

2.4 ค่าพารามิเตอร์การละลายของฮิลเดอบราน

ค่าพารามิเตอร์การละลายถือเป็นแนวคิดที่สำคัญสามารถใช้ได้จริงเพื่อเป็นการเลือกตัวทำละลายได้อย่างเหมาะสม และมีการใช้อย่างแพร่หลาย ในปี ค.ศ. 1963 Hildebrand ได้เสนอค่าพารามิเตอร์การละลายของฮิลเดอบราน (δ) [38] ซึ่งมีความสามารถในการทำนายค่าการละลายพื้นฐานของสารกลุ่มพอลิเมอร์ในสารละลายได้ โดยค่าพารามิเตอร์การละลายของฮิลเดอบรานมีค่าเท่ากับ ค่าของรากที่สองของพลังงานยึดเหนี่ยวหนาแน่น หรือ Cohesive Energy Density (E_{coh}) ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุล (Intermolecular Interactions) ในของแข็งหรือของเหลวบริสุทธิ์[39] ค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวเป็นกุญแจสำคัญ เพื่อใช้ในการเลือกตัวทำละลายที่ใช้ในการแยกสาร[40] ดังสมการที่ (1)–(2)

$$\delta = \sqrt{c} = \sqrt{\frac{E_{\text{coh}}}{V_m}} \quad (1)$$

โดย

$$E_{\text{coh}} = \Delta H_{v,298} - RT \quad (2)$$

เมื่อ $\Delta H_{v,298}$ คือค่าเอนทาลปีของการระเหย (ที่อุณหภูมิ 298 K) V_m คือปริมาตรต่อโมล หรือ Molar Volume ที่อุณหภูมิใด ๆ (cm^3/mol) R คือค่าคงที่ของแก๊ส T คือค่า

อุณหภูมิสมบูรณ์ (K) ดังนั้น ค่าพารามิเตอร์การละลายของฮิลเดอบรอนที่อุณหภูมิใด ๆ มีค่าคงสมการที่ (3)

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta H_v - RT}{V_m}} \quad (3)$$

ความหนาแน่นของพลังงานยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุล (Cohesive Energy Density, E_{coh}) คือปริมาณของพลังงานที่ต้องการแยกโมเลกุลในหนึ่งหน่วยปริมาตรกับโมเลกุลใกล้เคียงที่จับตัวกัน ซึ่งมีค่าเท่ากับค่าความร้อนของการกลายเป็นไอของสารประกอบหารด้วยปริมาตรต่อ โมล (Molar Volume) ในสถานะควบแน่น (Condensed Phase) เพื่อให้เกิดการละลาย

ค่าการละลายของฮิลเดอบรอนเป็นที่แพร่หลายและง่ายต่อการทำนายสมมูลของเฟส เนื่องจากสารส่วนใหญ่มีพื้นฐานการทำนายแบบตัวแปรเดียวแสดงดังตารางที่ 1 [41] ซึ่งเหมาะกับสารที่ไม่มีขั้วหรือมีขั้วเล็กน้อยและไม่มีพันธะไฮโดรเจน เนื่องจากข้อจำกัดของการใช้ของค่าพารามิเตอร์การละลายของฮิลเดอบรอนนั้น ไม่คำนึงถึงแรงดึงดูดระหว่างขั้วกับพันธะไฮโดรเจน ดังนั้นหากต้องการความซับซ้อนในการคำนวณมากกว่านี้ เช่น เป็นสารประกอบที่มีขั้วหรือมีพันธะไฮโดรเจนเป็นองค์ประกอบ ค่าพารามิเตอร์การละลายแฮนเซนนั้นมีความเหมาะสมในการทำนายมากกว่า ซึ่งจะกล่าวในลำดับถัดไป

หน่วยโดยทั่วไปของค่าการละลายนั้น คือ (Calories per cm^3)^{1/2} หรือ $\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$ หากเป็น SI Units คือ $\text{J}^{1/2} \text{m}^{-3/2}$ ซึ่งมีค่าเท่ากับ $\text{Pa}^{0.5}$ เมื่อ 1 Calorie มีค่าเท่ากับ 4.184 J. จะได้ว่า $1 \text{ cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2} = (4.184 \text{ J})^{1/2} (0.01 \text{ m})^{-3/2} = 2.045 \times 10^3 \text{ J}^{1/2} \text{m}^{-3/2} = 2.045 \text{ MPa}^{1/2}$ ดังนั้นจึงนิยมใช้หน่วยค่าการละลาย (δ) คือ $\text{MPa}^{1/2}$ เป็นหลัก

ตารางที่ 1 ตัวอย่างค่าพารามิเตอร์การละลายของฮิลเดอบรอน

Material	δ ($\text{MPa}^{1/2}$)
Acetone	20.3
Chloroform	19.0
Cyclohexane	16.8
Dichloromethane	19.8

2.5 ค่าพารามิเตอร์การละลายของแฮนเซน (Hansen Solubility Parameter) [42],[43]

ในปี ค.ศ. 1967 Charles M. Hansen ได้พัฒนาค่าพารามิเตอร์การละลายของแฮนเซนในงานวิจัยระดับปริญญาเอก ซึ่งเป็นการต่อยอดมาจากค่าพารามิเตอร์การละลายของฮิลเดอบรอน ในงานวิจัยดังกล่าวมีการเสนอการหาค่าพารามิเตอร์การละลายแบบ 3 มิติ ซึ่งหมายถึงแรงระหว่างโมเลกุลทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ ค่าการละลายของแรงลอนดอน (δ_d) ซึ่งจะคิดจากแรงลอนดอน หรือ Dispersion Force ซึ่งเป็นแรงภายในโมเลกุลที่พบได้ทั่วไปของสารที่ไม่มีขั้ว หรือโมเลกุลที่อยู่ในรูปทรงสมมาตร มีความแข็งแรงต่ำ ค่าการละลายต่อมา คือค่าการละลายของแรงดึงดูดระหว่างขั้ว (δ_p) หรือ Dipolar Intermolecular Force เป็นพลังงานที่คิดจากแรงดึงดูดระหว่างขั้วที่อยู่ภายในโมเลกุลกระทำกัน ทำให้รูปทรงของโมเลกุลนั้นไม่สมมาตร และสุดท้ายคือค่าการละลายของพันธะไฮโดรเจน (δ_{hb}) หรือ The Energy From Hydrogen Bond เป็นพลังงานของสารที่มีหมู่ฟังก์ชันซึ่งสามารถให้และรับโปรตอน โดยหมู่ที่สามารถให้ไฮโดรเจนได้นั้น ส่วนมากจะเป็นหมู่ที่มีไฮโดรเจนจับอยู่กับอะตอมของฟลูออรีนออกซิเจน และไนโตรเจน เมื่อนำค่าการละลายทั้ง 3 ค่าดังกล่าวมารวมกัน ได้ออกมาเป็นค่าการละลายของฮิลเดอบรอน ดังสมการที่ (4) โดยค่าดังกล่าวมีหลักการพื้นฐานมาจากสารที่มีลักษณะขั้วเหมือนกัน หรือโมเลกุลที่มีแรงยึดเหนี่ยวเหมือนกัน จะสามารถละลายเข้ากันได้ แต่มีข้อจำกัด คือค่าพารามิเตอร์สามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามอุณหภูมิ และอาจขาดความแม่นยำเนื่องจากค่าการเหนี่ยวนำทางไฟฟ้าสถิต เป็นต้น โดยค่าการละลายมีหน่วยเป็น $\text{MPa}^{1/2}$ ใน SI UNIT

$$\delta = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_{hb}^2} \quad (4)$$

จากสมการที่ (4) พบว่าหากสารที่ไม่มีขั้วและไม่มีพันธะไฮโดรเจน ค่าการละลายที่เกิดจากแรงลอนดอนนั้น เท่ากับค่าการละลายของฮิลเดอบรอน แสดงว่าค่าการละลายของแรงลอนดอนสามารถหาได้จากวิธีเดียวกันกับ

การหาค่าพารามิเตอร์การละลายของฮิลเคอแบรน คือการถอดรหัสนี้ของพลังงานยึดเหนี่ยวหนาแน่นนั่นเอง

2.6 การทำนายค่าพารามิเตอร์การละลายของแฮนเซนด้วยวิธีการกระจายแบบกลุ่ม[44]

ในปี ค.ศ. 2008 Stefanis และ Panayiotou ได้สร้างโมเดลทางคณิตศาสตร์เชิงเส้นจากการทดลอง เพื่อการหาค่าการละลายของสาร โดยการแบ่งกลุ่มย่อยของสารออกเป็นสองประเภท คือ First-Order Group (UNIFAC Groups) ซึ่งจะครอบคลุมโครงสร้างของกลุ่มย่อยทั่วไป และ Second-Order Group ซึ่งจะแบ่งโดยใช้หลักตามทฤษฎีคอนจูเกต ทำให้สามารถทำนายค่าของสารประกอบอินทรีย์ที่มีโครงสร้างซับซ้อนไม่ว่าจะเป็น Multi-Ring, Aromatic Structure และ Heterocyclic หรือแม้กระทั่งสารประเภทชีวเคมี ยา อุตสาหกรรมอาหาร เป็นต้น โดย Stefanis และ Panayiotou ได้ให้สมการในการคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ของแฮนเซนไว้ ดังสมการที่ (5)–(7) มีหน่วยเป็น $\text{MPa}^{1/2}$ โดยที่ค่า C และ D หาได้จากตารางที่ 2 และ 3

$$\delta_d = \sum_i N_i C_i + W \sum_j M_j D_j + 17.3231 \quad (5)$$

$$\delta_p = \sum_i N_i C_i + W \sum_j M_j D_j + 7.3548 \quad (6)$$

$$\delta_{hb} = \sum_i N_i C_i + W \sum_j M_j D_j + 7.9793 \quad (7)$$

ตารางที่ 2 ตัวอย่างค่าการละลายของกลุ่มย่อยประเภท

First-order

Group	δ_d	δ_p	δ_{hb}
$-\text{CH}<$	0.645	0.6491	- 0.2018
$>\text{C}<$	1.2686	2.0838	0.0866
$\text{CH}_2=\text{CH}-$	1.0585	- 2.0035	- 1.2985
$-\text{CH}=\text{CH}-$	0.0048	- 0.2984	- 0.0400
$-\text{CH}=\text{C}<$	0.5372	- 0.9024	- 1.8872
$>\text{C}=\text{C}<$	0.3592	1.0526	- 15.4659

ตารางที่ 3 ตัวอย่างค่าการละลายของกลุ่มย่อยประเภท

Second-order

Group	δ_d	δ_p	δ_{hb}
$(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-$	0.046	0.0019	0.3149

ตารางที่ 3 ตัวอย่างค่าการละลายของกลุ่มย่อยประเภท Second-order (ต่อ)

Group	δ_d	δ_p	δ_{hb}
$(\text{CH}_3)_3-\text{C}-$	- 0.0738	1.1881	- 0.2966
ring of 5 carbons	- 0.6681	- 2.3430	- 0.3079
ring of 6 carbons	- 0.3874	- 3.6432	-
$-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$	- 0.1355	- 3.5085	- 1.0795
$\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}-$	- 0.0785	0.3316	0.3875
$-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$	- 0.3236	- 2.3179	- 0.5836

เมื่อ i คือจำนวนของกลุ่มย่อยประเภท First Order ที่มีอยู่ในสาร j คือจำนวนของกลุ่มย่อยประเภท Second Order ที่มีอยู่ในสาร N คือจำนวนของกลุ่มย่อยประเภท First Order ของแต่ละกลุ่มที่ซ้ำกันในสาร C คือค่าการละลายของกลุ่มย่อยประเภท First Order M คือจำนวนของกลุ่มย่อยประเภท Second Order ของแต่ละกลุ่มที่ซ้ำกันในสาร D คือค่าการละลายของกลุ่มย่อยประเภท Second Order W จะมีค่าเท่ากับ 1 เมื่อมี Second Order Group และมีค่า 0 เมื่อไม่มี Second Order Group หากค่าพารามิเตอร์การละลาย δ_p และ δ_{hb} มีค่าน้อยกว่า $3 \text{ MPa}^{1/2}$ จึงใช้สมการดังสมการที่ (8)–(9)

$$\delta_p = \sum_i N_i C_i + W \sum_j M_j D_j + 2.7467 \quad (8)$$

$$\delta_{hb} = \sum_i N_i C_i + W \sum_j M_j D_j + 1.3720 \quad (9)$$

3. วิธีการดำเนินงาน

3.1 การคำนวณค่าพารามิเตอร์การละลายของแฮนเซน

การคำนวณค่าพารามิเตอร์การละลายของแฮนเซนในงานวิจัยนี้คำนวณจากโปรแกรม ProCAPE ซึ่งเป็นวิธีการคำนวณของ Constatinou กับ Gani [45] เพื่อนำมาช่วยในการคำนวณค่าการละลายของตัวทำละลายและสารอนุพันธ์ของไมทราไจนิน เนื่องจากมีโครงสร้างที่ซับซ้อนและใช้การคำนวณของ Stefanis เมื่อโปรแกรมไม่สามารถคำนวณได้ โดยจะคำนวณค่าพารามิเตอร์การละลายของแฮนเซนของไมทราไจนินและตัวทำละลาย ซึ่งเลือกใช้ตัวทำละลายที่แนะนำจาก GSK's Solvent Selection Guide [46]

3.2 การเลือกตัวทำละลายเพื่อนำไปหาช่วงการละลาย [44]

หลังจากได้ค่าพารามิเตอร์การละลายของแฮนเซนแล้ว นำค่าพารามิเตอร์ที่ได้ไปพล็อตเป็นกราฟการละลายสามองค์ประกอบ (Ternary Graph) โดยจะสามารถแปลงค่าพารามิเตอร์การละลายของแฮนเซนเหล่านี้ให้เป็นสัดส่วน เพื่อนำไปพล็อตได้ด้วยสมการต่อไปนี้

$$100f_d = \frac{100\delta_d}{\delta_d + \delta_p + \delta_{hb}} \quad (10)$$

$$100f_p = \frac{100\delta_p}{\delta_d + \delta_p + \delta_{hb}} \quad (11)$$

$$100f_{hb} = \frac{100\delta_{hb}}{\delta_d + \delta_p + \delta_{hb}} \quad (12)$$

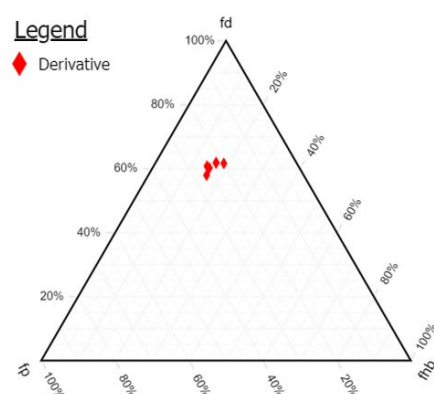
3.3 สารอนุพันธ์ของไมทราไจนีน

เนื่องจากสารไมทราไจนีนไม่สามารถหาค่าการละลายได้ครบทั้ง 3 ค่าเนื่องจากบางค่าติดลบ งานวิจัยนี้จึงเลือกอัลคาลอยด์ชนิดอื่น รวมถึงสารอนุพันธ์ของไมทราไจนีน ดังตารางที่ 4 ซึ่งมีคุณสมบัติทางเทอร์โมไดนามิกส์ ที่คำนวณได้จากโปรแกรม ProCAPE มีค่าใกล้เคียงกัน เพื่อเป็นกลุ่มตัวแทนของไมทราไจนีนที่นำไปพล็อตกราฟ และดูค่าการละลายต่อไป โดย MW คือมวลโมเลกุล Tm คืออุณหภูมิจุดหลอมเหลว Tb คืออุณหภูมิจุดเดือด Tc คืออุณหภูมิจุด

วิกฤต และ Vm คือปริมาตรโมลาร์ และ Zc คือ ค่าตัวประกอบการอัดตัววิกฤต

4. ผลการวิจัยและการวิเคราะห์

เมื่อนำค่าการละลายของตัวถูกละลายที่คำนวณได้จากโปรแกรม ProCAPE[47] มาพล็อตกราฟการละลายสามองค์ประกอบ พบว่าตัวถูกละลายที่มีคุณสมบัติทางเทอร์โมไดนามิกส์ใกล้เคียงกัน มีค่าการละลายเกาะกลุ่มกัน และมีผลจากแรงลอนดอนที่มากตามขนาดมวลโมเลกุล ดังรูปที่ 1 โดยค่า f_d อยู่ในช่วง 57.96–61.85 ค่า f_p อยู่ในช่วง 19.76–26.28 และค่า f_{hb} อยู่ในช่วง 14.47–18.57



รูปที่ 1 ค่าการละลายของตัวถูกละลาย

ตารางที่ 4 คุณสมบัติทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารอนุพันธ์ของไมทราไจนีน

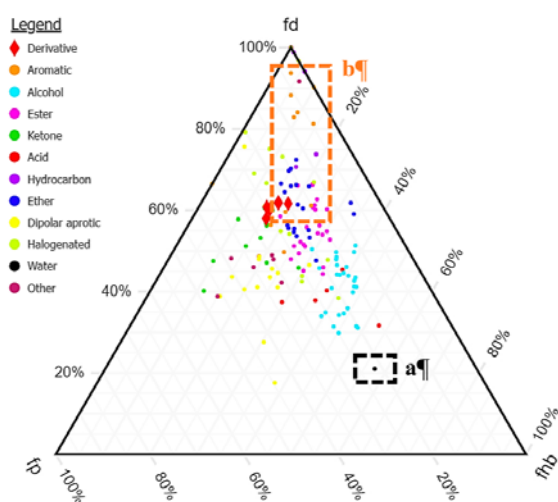
Material	MW (g/mol)	Tm (K)	Tb (K)	Tc (K)	Vm (cm ³ /mol)	Vc (cm ³ /mol)	Zc
Mitragynine	398.49	430.62	804.26	1,001.11	341.14	1,183.04	0.214
Ciliaphylline	414.49	453.32	821.31	960.26	285.05	1,206.48	0.213
Isorhynchophylline	384.47	442.70	804.57	952.17	265.83	1,157.86	0.217
MGM-9	476.54	460.12	828.68	948.83	358.77	1,329.85	0.208
Mitragynine Pseudoindoxyl	414.49	456.96	823.04	960.26	294.35	1,206.48	0.213
Mitraphylline	368.43	454.49	795.58	949.09	270.51	1,059.53	0.223
Rhynchophylline	384.47	442.70	804.57	952.17	265.83	1,157.86	0.217

จากรูปที่ 2 พบว่ากลุ่มของตัวทำละลายที่มีค่าการละลายใกล้เคียงกับค่าการละลายของตัวถูกละลาย ได้แก่ Ether, Ester, Ketone, Aromatic และ Halogenated เมื่อนำกราฟการละลายสามองค์ประกอบของน้ำมาวิเคราะห์ดังรูปที่ 2 พื้นที่ a ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าน้ำมีแรงยึดเหนี่ยวกันแบบพันธะไฮโดรเจน

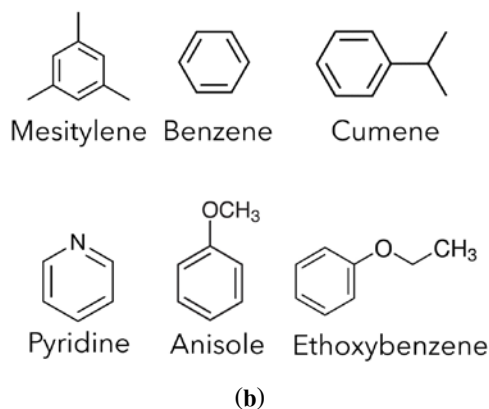
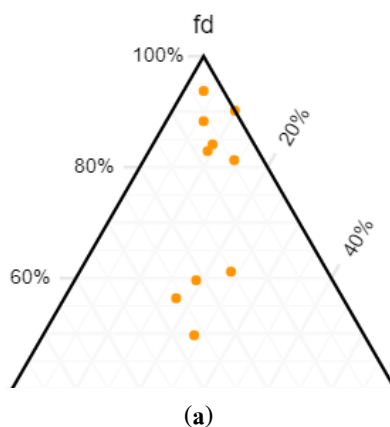
โดยมีค่าพารามิเตอร์การละลายของน้ำ คือ δ_d มีค่า 15.5 MPa^{1/2} δ_p มีค่า 16 MPa^{1/2} และ δ_{hb} มีค่า 42.3 MPa^{1/2} หรือมีค่า f_d , f_p และ f_{hb} คือ 21.00, 21.68 และ 57.32 ตามลำดับ ทั้งจากรูปที่ 2 พื้นที่ a และค่าพารามิเตอร์การละลาย พบว่าตัวแปรที่มีผลมากที่สุดของค่าการละลาย คือค่าของพันธะไฮโดรเจนซึ่ง

สอดคล้องกับกราฟที่แสดงออกมา และสอดคล้องกับความ เป็นจริง เพื่อเป็นการยืนยันแนวโน้มของกราฟที่เป็นไปอย่าง ถูกต้อง จึงยกตัวอย่างจากรูปที่ 2 พื้นที่ b ซึ่งได้นำมาแยกให้ เห็นชัดเจนขึ้นดังรูปที่ 3a ซึ่งเป็นกลุ่มของตัวทำละลาย ประเภท Aromatic ที่มีค่าการละลายแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่อยู่ทางด้านบน ยกตัวอย่างเช่น Mesitylene, Benzene และ Cumene กลุ่มที่อยู่ทางด้านล่าง ยกตัวอย่างเช่น Pyridine, Anisole และ Ethoxy-benzene เมื่อพิจารณาจากโครงสร้างใน

รูปที่ 3b จะเห็นได้อย่างชัดเจนว่า กลุ่มด้านบนมีคุณสมบัติ เป็นสารไม่มีขั้วอยู่ชัดเจนและเมื่อเทียบกับสารในกลุ่มล่างจะ เป็นสารที่มีทั้ง Oxygen และ Nitrogen เป็นต้น จะเห็นว่ามี ความเป็นขั้วซึ่งสอดคล้องกับกราฟที่นำมาแสดงผล โดยเมื่อ พิจารณาค่าพารามิเตอร์เฮนเซนของกลุ่ม Aromatic ที่อยู่ ด้านบนดังตารางที่ 5 แล้ว พบว่ามีค่าการละลายในส่วนของ Dispersion Forces อยู่มาก ทำให้กราฟที่ได้ มีความสอดคล้อง กับค่าการละลาย และโครงสร้างของสารกลุ่มดังกล่าว



รูปที่ 2 ค่าการละลายของตัวถูกละลายและตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ

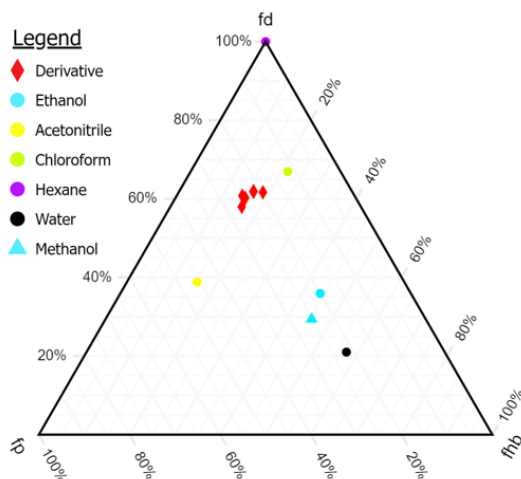


รูปที่ 3 ตัวทำละลายในกลุ่ม Aromatic

ตารางที่ 5 ตัวอย่างค่าพารามิเตอร์เฮนเซนของกลุ่ม Aromatic

ตัวทำละลาย	δ_d	δ_p	δ_{hb}	fd	fp	fhb
Mesitylene	18	0.6	0.6	93.74	3.13	3.13
Benzene	18.4	0	2.0	90.20	0	9.80
Cumene	18.1	1.2	1.2	88.30	5.85	5.85

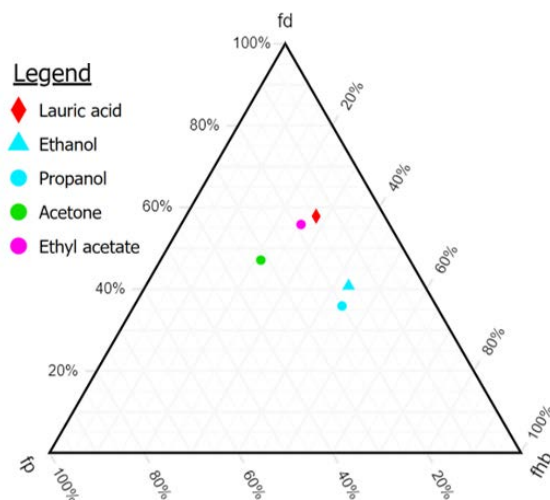
และยังมีงานวิจัยที่มีผลเป็นไปตามแนวโน้มของกราฟการละลายสามองค์ประกอบ แสดงดังรูปที่ 4 ในปี ค.ศ. 2009 Ruri Kikura-Hanajiri ได้ทำการวิเคราะห์ปริมาณไมทราไจนิน, 7-OH Mitragynine และสารชนิดอื่น ๆ จากพืชกระท่อม จากการสกัดได้รายงานผลของ 7-OH Mitragynine ที่สกัดด้วยตัวทำละลาย EtOH และ Acetonitrile อยู่ที่ $15.50 \mu\text{g/g}$ และ $16.15 \mu\text{g/g}$ ตามลำดับ[48] ในปี ค.ศ. 2011 Goh Teik Beng และคณะ ได้พัฒนาวิธีการแยกไมทราไจนินจากใบกระท่อมให้บริสุทธิ์มากขึ้น โดยในงานวิจัยใช้การสกัดด้วยวิธีการการสกัดแบบชอกห์-เลตระบุ ผลผลิตแท้จริงคิดเป็นผลผลิตร้อยละของการสกัดโดยใช้ Chloroform และ Hexane ไว้ที่ 2.60 % และ 0.26 % ตามลำดับ[49] ในปี ค.ศ. 2021 Yong Sean Goh และคณะ ได้ใช้เทคนิค Accelerated Solvent Extraction Technique หรือ ASE ในการสกัดพืชกระท่อม ได้ค่าเฉลี่ยของมีผลได้แห้งการสกัดโดยใช้น้ำ และ MeOH อยู่ที่ $2.14 \pm 0.15 \text{ g}$ และ $2.91 \pm 0.21 \text{ g}$ ตามลำดับ[50] ซึ่งงานวิจัยดังกล่าวมีทิศทางความสามารถในการละลายสอดคล้องกับกราฟการละลายสามองค์ประกอบที่ได้จากการทำนาย



รูปที่ 4 ตัวทำละลายที่ถูกใช้เปรียบเทียบในงานวิจัยการสกัดไมทราไจนิน

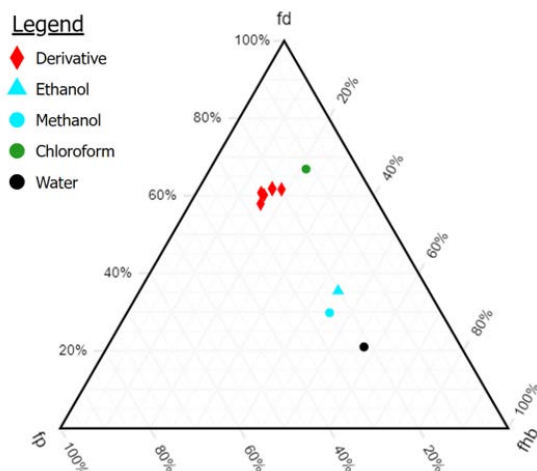
นอกจากนี้กราฟการละลายสามองค์ประกอบค่าการละลายนี้ยังสามารถทำนายแนวโน้มการละลายของสารชนิดอื่น ๆ ได้อีกด้วย ในปี ค.ศ. 2017 Dan Xie และคณะ ได้ทำการเปรียบเทียบตัวทำละลายเพื่อใช้สกัดกรดไขมันจาก Krill Meal โดยมีการใช้ตัวทำละลาย Ethanol, Propanol,

Acetone และ Ethyl Acetate มีผลได้การสกัดของ Lauric Acid มีหน่วยเป็น %w/w อยู่ที่ 0.22 ± 0.04 , 0.27 ± 0.02 , 0.28 ± 0.02 และ 0.35 ± 0.07 ตามลำดับ[51] ซึ่งมีทิศทางความสามารถในการละลายสอดคล้องกับกราฟการละลายสามองค์ประกอบที่ได้จากการทำนายแสดงดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 ตัวทำละลายที่ถูกใช้เปรียบเทียบในงานวิจัยการสกัดกรดไขมันจาก Krill Meal

เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำ เอทานอล เมทานอล และคลอโรฟอร์ม ซึ่งเป็นตัวทำละลายที่นิยมใช้อยู่ในปัจจุบัน ดังรูปที่ 6 พบว่ายังมีตัวทำละลายชนิดอื่น ๆ ที่มีค่าการละลายใกล้เคียงตัวถูกละลายที่ต้องการ ทำให้เห็นว่าตัวทำละลายที่ใช้ในปัจจุบันนั้นยังไม่เหมาะสมในการสกัด



รูปที่ 6 ค่าการละลายของตัวถูกละลายเปรียบเทียบกับตัวทำละลายที่นิยมใช้ในปัจจุบัน

5. สรุป

งานวิจัยนี้มีเป้าหมายในหาตัวทำละลายเพื่อใช้ในการสกัดไมทราจินีน โดยใช้วิธี Group Contribution และโปรแกรม ProCAPE โดยเลือกตัวทำละลายจาก GSK's Solvent Selection Guide จากการวิเคราะห์ พบว่าสารกลุ่มประเภท Ether, Ester, Ketone, Aromatic และ Halogenated มีความสามารถในการละลายที่ดีกว่าตัวทำละลายในปัจจุบัน เนื่องจากตัวทำละลายที่ใช้อยู่ในปัจจุบันนั้นมีค่า $\log P$ ที่สูง แต่ตัวถูกละลายที่นำมาใช้เป็นตัวอย่าง มีผลกับค่า $\log P$ มากที่สุด รองลงมาเป็น $\log P$ และ $\log B$ ตามลำดับเมื่อทำนายค่าการละลายของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสกัด พบว่ากราฟที่ได้มีความสอดคล้องกับผลการทดลอง

6. กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จลงได้ด้วยความรู้ความกรุณาจากบริษัท PSE for SPEED จำกัด ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้โปรแกรม ProCAPE ทำให้งานวิจัยนี้สามารถทำได้อย่างสะดวกและแม่นยำมากขึ้น และสุดท้ายขอขอบคุณทางเว็บไซต์ www.ternaryplot.com และ www.ternaryplot.netlify.app ในการพล็อตกราฟการละลายสามองค์ประกอบ

เอกสารอ้างอิง

- [1] Z. Hassan, M. Muzaimi, V. Navaratnam, N. H. M. Yusoff, F. W. Suhaimi, R. Vadivelu, B. K. Vicknasingam, D. Amato, S. Hörsten, N. I. W. Ismail *et al.*, "From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 37, no. 2, pp. 138–151, 2013, doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.012.
- [2] K. S. Grewal, "the Effect of Mitragynine on Man," *British Journal of Medical Psychology*, vol. 12, no. 1, pp. 41–58, 1932, doi: 10.1111/j.2044-8341.1932.tb01062
- [3] E. M. Mudge and P. N. Brown, "Determination of mitragynine in Mitragyna speciosa raw materials and finished products by liquid chromatography with UV detection: Single-laboratory validation," *Journal of AOAC International*, vol. 100, no. 1, pp. 18–24, 2017, doi: 10.5740/jaoacint.16-0220.
- [4] S. Pine, P. Pine, D. C. Ritter and A. G. Campbell, "Supercritical Carbon Dioxide Extraction of Mitragyna speciosa," *Reader's Digest Asia*, vol. 23, no. 532, pp. 157–162, 1989.
- [5] V. S. Kislik, "Modern (Classical) Fundamental Principles of Solvent Extraction," in *Solvent Extraction*, Oxford, UK: Elsevier, 2012, ch. 1, pp. 3–67, doi: 10.1016/b978-0-444-53778-2.10001-9.
- [6] J. G. Huddleston, H. D. Willauer, R. P. Swatoski, A. E. Visser and R. D. Rogers, "Room temperature ionic liquids as novel media for 'clean' liquid-liquid extraction," *Chemical Communications*, no. 16, pp. 1765–1766, 1998, doi: 10.1039/A803999B.
- [7] F. Pena-Pereira, I. Lavilla and C. Bendicho, "Miniaturized preconcentration methods based on liquid-liquid extraction and their application in inorganic ultratrace analysis and speciation: A review," *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, vol. 64, no. 1, pp. 1–15, 2009, doi: 10.1016/j.sab.2008.10.042.
- [8] David T. Harvey, "7.7: Liquid-Liquid Extractions," *ANALYTICAL CHEMISTRY 2.1*, 2.1th ed. San Francisco, California, United States: LibreTexts, 2020, ch. 7, sec. 7, pp. 7.7.1. [Online]. Available: <https://batch.libretexts.org/print/Letter/Finished/chem-220642/Full.pdf>
- [9] J. Burke, "Solubility Parameters: Theory and Application," cool.culturalheritage.org. <https://cool.culturalheritage.org/coolaic/sg/bpg/annual/v03/bp03-04.html> (accessed Oct. 29, 2021).
- [10] E. J. Shellard and M. D. Lees, "The anatomy of the leaves of *Mitragyna speciosa* Korth.," *Planta Medica*, vol. 13, no. 3, pp. 280–290, 1965, doi: 10.1055/s-0028-1100122.

- [11] H. Takayama, M. Kurihara, M. Kitajima, I. M. Said and N. Aimi, "New indole alkaloids from the leaves of malaysian: *Mitragyna speciosa*," *Tetrahedron*, vol. 54, no. 29, pp. 8433–8440, 1998, doi: 10.1016/S0040-4020(98)00464-5.
- [12] H. Takayama, "Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the rubiaceous plant, *Mitragyna speciosa*," *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 52, no. 8, pp. 916–928, 2004, doi: 10.1248/cpb.52.916.
- [13] K. Matsumoto, S. Horie, H. Ishikawa, H. Takayama, N. Aimi, D. Ponglux and K. Watanabe, "Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice: Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*," *Life Sciences*, vol. 74, no. 17, pp. 2143–2155, 2004, doi: 10.1016/j.lfs.2003.09.054.
- [14] K. Matsumoto, H. Takayama, M. Narita, A. Nakamura, M. Suzuki, T. Suzuki, T. Murayama, S. Wongseripipatana, K. Misawa, M. Kitajima *et al.*, "MGM-9 [(E)-methyl 2-(3-ethyl-7a,12a-(epoxyethanoxy)-9-fluoro-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-8-methoxyindolo[2,3-a]quinolizin-2-yl)-3-methoxyacrylate], a derivative of the indole alkaloid mitragynine: A novel dual-acting μ - and κ -opioid agonist with potent antinociceptive and weak rewarding effects in mice," *Neuropharmacology*, vol. 55, no. 2, pp. 154–165, 2008, doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.003.
- [15] A. Sabetghadam, V. Navaratnam and S. M. Mansor, "Dose–Response Relationship, Acute Toxicity, and Therapeutic Index between the Alkaloid Extract of *Mitragyna speciosa* and Its Main Active Compound Mitragynine in Mice," *Drug Development Research*, vol. 74, no. 1, pp. 23–30, 2013, doi: 10.1002/ddr.21052.
- [16] W. Reanmongkol, N. Keawpradub and K. Sawangjaroen, "Effects of the extracts from *Mitragyna speciosa* Korth. leaves on analgesic and behavioral activities in experimental animals," *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, vol. 29, no. SUPPL. 1, pp. 39–48, 2007.
- [17] M. L. Warner, N. C. Kaufman and O. Grundmann, "The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse," *International Journal of Legal Medicine*, vol. 130, pp. 127–138, 2016, doi: 10.1007/s00414-015-1279-y.
- [18] *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2007.
- [19] (-)-Mitragynine, National Center for Biotechnology Information, 2004. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mitragynine>.
- [20] D. Hooper, "The anti-opium leaf," *Pharmaceutical Journal*, vol. 78, p. 453, 1907.
- [21] E. Field, "Mitragynine and mitraversine, two new alkaloids from species of mitragyne," *Journal of the Chemical Society Transactions*, vol. 119, pp. 887–891, 1921.
- [22] W. I. Taylor, B. S. Joshi and Raymond-Hamet, "Structure of Mitragynine (9-Methoxycorynantheidine)," *Chemistry and Industry*, vol. 54, p. 573, 1963.
- [23] D. E. Zacharias, R. D. Rosenstein, and G. A. Jeffrey, "The structure of mitragynine hydroiodide," *Acta Crystallographica*, vol. 18, no. 6, pp. 1039–1043, 1965, doi: 10.1107/S0365110X650024 99.
- [24] E. J. Shellard, "Ethnopharmacology of kratom and the *Mitragyna* alkaloids," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 25, no. 1, pp. 123–124, 1989, doi: 10.1016/0378-8741(89)90053-6.
- [25] P. J. Houghton, A. Latiff and I. M. Said, "Alkaloids from *Mitragyna speciosa*," *Phytochemistry*, vol. 30, no. 1, pp. 347–350, 1991, doi: 10.1016/0031-9422(91)84152-I.
- [26] H. Takayama, "Chemistry and Pharmacology of Analgesic Indole Alkaloids from the Rubiaceous

- Plant, *Mitragyna speciosa*,” *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 52, no. 8, pp. 916–928, 2004, doi: 10.1248/cpb.52.916.
- [27] S. N. Harizal, S. M. Mansor, J. Hasnan, J. K. J. Tharakan and J. Abdullah, “Acute toxicity study of the standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korth in Rodent,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 131, no. 2, pp. 404–409, 2010, doi: 10.1016/j.jep.2010.07.013.
- [28] S. Mansor, A. Sabetghadam and S. Ramanathan, “The evaluation of antinociceptive activity of alkaloid, methanolic, and aqueous extracts of Malaysian *Mitragyna speciosa* Korth leaves in rats,” *Pharmacognosy Research*, vol. 2, no. 3, p. 181, 2010, doi: 10.4103/0974-8490.65514.
- [29] A. R. Shamima, S. Fakurazi, M. T. Hidayat, I. Hairuszah, M. A. M. Moklas and P. Arulselvan, “Antinociceptive Action of Isolated Mitragynine from *Mitragyna Speciosa* through Activation of Opioid Receptor System,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 13, no. 9, pp. 11427–11442, 2012, doi: 10.3390/ijms130911427.
- [30] L. Orio, L. Alexandru, G. Cravotto, S. Mantegna and A. Barge, “UAE, MAE, SFE-CO₂ and classical methods for the extraction of *Mitragyna speciosa* leaves,” *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 19, no. 3, pp. 591–595, 2012, doi: 10.1016/j.ultsonch.2011.10.001.
- [31] J. Lara, D. Drolet, C. Hansen, A. Chollot, and N. Monta, “The use of the Hansen solubility parameters in the selection of protective polymeric materials resistant to chemicals,” *International Journal of Current Research*, vol. 9, no. 3, pp. 47860–47867, 2017.
- [32] S. Parthasarathy, S. Ramanathan, V. Murugaiyah, M. R. Hamdan, M. I. M. Said, C. Lai and S. M. Mansor, “A simple HPLC–DAD method for the detection and quantification of psychotropic mitragynine in *Mitragyna speciosa* (ketum) and its products for the application in forensic investigation,” *Forensic Science International*, vol. 226, no. 1–3, pp. 183–187, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.forsciint.2013.01.014.
- [33] A. Pandey, S. Tripathi and C. A. Pandey, “Concept of standardization, extraction and pre phytochemical screening strategies for herbal drug,” *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, vol. 2, no. 5, pp. 115–119, 2014.
- [34] L. Boffa, C. Ghè, A. Barge, G. Muccioli and G. Cravotto, “Alkaloid Profiles and Activity in Different *Mitragyna speciosa* Strains,” *Natural Product Communications*, vol. 13, no. 9, pp. 1111–1116, 2018, doi: 10.1177/1934578X1801300904.
- [35] A. Sharma, S. H. Kamble, F. León, N. J. -Y. Chear, T. I. King, E. C. Berthold, S. Ramanathan, C. R. McCurdy and B. A. Avery, “Simultaneous quantification of ten key Kratom alkaloids in *Mitragyna speciosa* leaf extracts and commercial products by ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry,” *Drug Testing and Analysis*, vol. 11, no. 8, pp. 1162–1171, Aug. 2019, doi: 10.1002/dta.2604.
- [36] R. R. Mustafa, R. Sukor, S. M. Mohd Nor, N. Saari, and F. A. Azri, “Enhancing extraction yield and purity of mitragynine from *mitragyna speciosa* through sequential solvent extraction and characterisation using nmr technique,” *International Journal of Scientific & Technology Research*, vol. 9, no. 3, pp. 3846–3854, 2020.
- [37] L. Flores-Bocanegra, H. A. Raja, T. N. Graf, M. Augustinović, E. D. Wallace, S. Hematian, J. J. Kellogg, D. A. Todd, N. B. Cech and N. H. Oberlies, “The Chemistry of Kratom [*Mitragyna speciosa*]: Updated Characterization Data and Methods to Elucidate Indole and Oxindole Alkaloids,” *Journal of Natural Products*, vol. 83, no. 7, pp. 2165–2177, 2020, doi: 10.1021/acs.jnatprod.0c00257.

- [38] J. H. Hildebrand, R. L. Scott, "Book Reviews," in *Regular Solutions* Englewood Cliffs, NJ, USA: Prentice-Hall International Series in Chemistry, 1962, pp. 431.
- [39] J. K. Fink, "Terpene Resins," in *Reactive Polymers Fundamentals and Applications*, Oxford, UK: William Andrew, 2013, ch. 12, pp. 303–315, doi: 10.1016/b978-1-4557-3149-7.00012-7.
- [40] B. C. Roughton, J. White, K. V. Camarda and R. Gani, "Simultaneous Design of Ionic Liquids and Azeotropic Separation Processes," *Computer Aided Chemical Engineering*, vol. 29, pp. 1578–1582, 2011, doi: 10.1016/B978-0-444-54298-4.50094-5.
- [41] H. J. Vandenburg, A. A. Clifford, K. D. Bartle, R. E. Carlson, J. Carroll and I. D. Newton, "A simple solvent selection method for accelerated solvent extraction of additives from polymers," *Analyst*, vol. 124, no. 11, pp. 1707–1710, 1999, doi: 10.1039/a904631c.
- [42] C. M. Hansen, "Hansen Solubility Parameters of Asphalt, Bitumen, and Crude Oils," in *Hansen solubility parameters: A user's handbook*, 2nd ed., Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2007, ch. 9, sec. 1, pp. 158.
- [43] C. M. Hansen, "The Three Dimensional Solubility Parameter and Solvent Diffusion Coefficient. Their Importance in Surface Coating Formulation," *Journal Paint Technology*, vol. 39, pp. 104, 1967.
- [44] E. Stefanis and C. Panayiotou, "Prediction of Hansen Solubility Parameters with a New Group-Contribution Method," *International Journal of Thermophysics*, vol. 29, pp. 568–585, 2008, doi: 10.1007/s10765-008-0415-z.
- [45] L. Constantinou and R. Gani, "New group contribution method for estimating properties of pure compounds," *AIChE Journal*, vol. 40, no. 10, pp. 1697–1710, 1994, doi: 10.1002/aic.690401011.
- [46] R. K. Henderson, C. Jiménez-González, D. J. C. Constable, S. R. Alston, G. G. A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S. P. Binks and A. D. Curzons, "Expanding GSK's solvent selection guide—embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry," *Green Chemistry*, vol. 13, no. 4, pp. 854–862, 2011, doi: 10.1039/c0gc00918k.
- [47] R. Gani, "PROCAPE Computer-aided Tool for Property Estimation," pseforspeed.com. https://www.pseforspeed.com/cpt_product/procape (accessed Oct. 27, 2022).
- [48] R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, T. Maruyama, M. Kitajima, H. Takayama and Y. Goda, "Simultaneous analysis of mitragynine, 7-hydroxymitragynine, and other alkaloids in the psychotropic plant 'kratom' (*Mitragyna speciosa*) by LC-ESI-MS," *Forensic Toxicology*, vol. 27, pp. 67–74, 2009, doi: 10.1007/s11419-009-0070-5.
- [49] G. T. Beng, M. R. Hamdan, M. J. Siddiqui, M. N. Mordi and S. M. Mansor, "A simple and cost effective isolation and purification protocol of mitragynine from mitragyna speciosa korth (ketum) leaves," *The Malaysian Journal of Analytical Sciences*, vol. 15, no. 1, pp. 54–60, 2011.
- [50] Y. S. Goh, T. Karunakaran, V. Murugaiyah, R. Santhanam, M. H. Abu Bakar and S. Ramanathan, "Accelerated Solvent Extractions (ASE) of Mitragyna speciosa Korth. (Kratom) Leaves: Evaluation of Its Cytotoxicity and Antinociceptive Activity," *Molecules*, vol. 26, no. 12, 2021, Art. no. 3704, doi: 10.3390/molecules26123704.
- [51] D. Xie, J. Jin, J. Sun, L. Liang, X. Wang, W. Zhang, X. Wang and Q. Jin, "Comparison of solvents for extraction of krill oil from krill meal: Lipid yield, phospholipids content, fatty acids composition and minor components," *Food Chemistry*, vol. 233, pp. 434–441, 2017, doi: 10.1016/j.foodchem.2017.04.138.