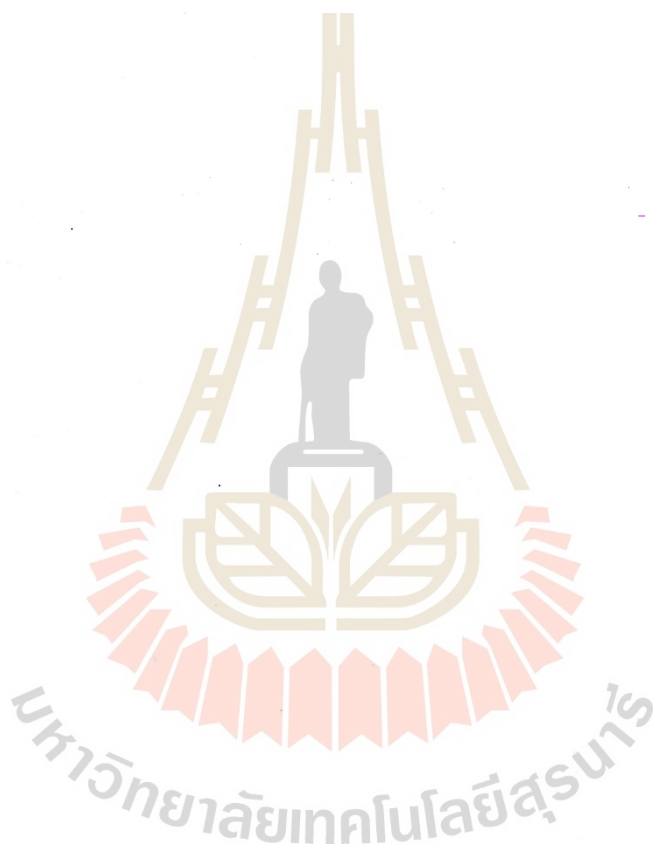


อักษรณรงค์ ฤทธิวิเศษ : การจำลองเชิงคอมพิวเตอร์ของเมลาโทนินในสารละลายน้ำและอันตรกิริยากับผนังสองชั้นของนีโอโซม (COMPUTER SIMULATIONS OF MELATONIN IN AQUEOUS SOLUTION AND ITS INTERACTIONS WITH NIOSOME BILAYERS). อาจารย์ที่ปรึกษา : ศาสตราจารย์ ดร.สันติ แม่นศิริ, 98 หน้า.

เมลาโทนิน / ความเสถียร / การรวมเป็นกลุ่มก้อน / ผนังชั้นเดียว / สารละลายที่เป็นน้ำ / พันธะไฮโดรเจน / ระบบนำส่งยา / การห่อหุ้ม / ผนังสองชั้นนีโอโซม / การจำลองพลวัตเชิงโมเลกุล

เมลาโทนินเป็นฮอร์โมนธรรมชาติที่มีบทบาทในการควบคุมวงจรการนอนหลับและมีศักยภาพในการใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ เช่น โรคนอนไม่หลับ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคอัลไซเมอร์ และมะเร็งบางชนิดเนื่องจากมีคุณสมบัติที่โดดเด่นในการต่อต้านสารอนุมูลอิสระ เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการนำอนุภาคนีโอโซมมาใช้กันอย่างแพร่หลายในการห่อหุ้มเมลาโทนินเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยา ในการศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์หาสมบัติเชิงโครงสร้างและเชิงพลวัตของเมลาโทนินในสารละลายน้ำและที่รอยต่อระหว่างน้ำกับอากาศ ในแง่ของการพัฒนาการนำส่งยาคุณสมบัติทางกายภาพและความเสถียรของเมลาโทนินในตัวกลางน้ำจึงมีความน่าสนใจสำหรับการศึกษา เพราะข้อมูลเหล่านี้มีความจำเป็นสำหรับการเตรียมตำรับยาเมลาโทนิน สำหรับการศึกษาของระบบเมลาโทนินในสารละลายน้ำและที่รอยต่อระหว่างน้ำและอากาศ เราพบว่าโมเลกุลของเมลาโทนินส่วนใหญ่จะรวมตัวเป็นกลุ่มก้อนที่มีอันตรกิริยาที่แข็งแรงระหว่างเมลาโทนินกับเมลาโทนินและก่อตัวเป็นผนังฟิล์มชั้นเดียวที่มีโครงสร้างเป็นระเบียบมากกว่าโดยลำดับ ความแข็งแรงของส่วนที่ขอบน้ำสำหรับเมลาโทนินนั้นจะขึ้นอยู่กับหมู่ฟังก์ชันซึ่งเรียงลำดับได้ดังนี้: carbonyl O > indole NH > amide NH > methoxy OA ตามลำดับ การสร้างพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่ carbonyl O และกลุ่ม indole NH กับน้ำแสดงให้เห็นอย่างชัดเจน ซึ่งส่งผลต่อการเอียงของกลุ่มหัวเมลาโทนินสองรูปแบบที่เป็นไปได้ที่รอยต่อระหว่างน้ำและอากาศ การเกิดพันธะไฮโดรเจนของเมลาโทนินกับเมลาโทนินในระบบสารละลายน้ำมีระยะเวลาที่ยาวนานกว่าการเกิดพันธะไฮโดรเจนของเมลาโทนินกับเมลาโทนินในระบบรอยต่อระหว่างน้ำและอากาศ ซึ่งข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าการรวมตัวของเมลาโทนินในสารละลายน้ำมีความเสถียรมากและส่งผลทำให้เมลาโทนินละลายในน้ำได้น้อย นอกจากนี้ยังได้ศึกษาเมลาโทนินที่แทรกเข้าไปในผนังสองชั้นนีโอโซมที่มีและปราศจากองค์ประกอบของคอเรสเตอรอลและทำการจำลองที่อุณหภูมิ 298 เคลวินและความดัน 1 บาร์ ผนังสองชั้นนีโอโซมทั้งสองแบบพบว่าอยู่ในสถานะของเหลวที่มีโครงสร้างความเป็นระเบียบน้อยลง (liquid phase) สำหรับ

ระบบผนังสองชั้น Span60 โดยเมลาโทนินส่วนใหญ่จะอยู่ในบริเวณระหว่างกลุ่มหัวและกลุ่มหางของ Span60 อย่างไรก็ตาม การเติมเมลาโทนินลงในผนังสองชั้น Span60/Chol นั้นส่งผลอย่างมีนัยสำคัญต่อสมบัติเชิงโครงสร้างและสมบัติเชิงพลวัต เมลาโทนินส่วนใหญ่จะอยู่ในบริเวณรอยต่อระหว่าง Span60 กับน้ำ มีการแพร่ที่เพิ่มขึ้นทั้งในทิศทางในระนาบและแนวขวาง นอกจากนี้ การศึกษาของเราชี้ให้เห็นว่าการเติมคอเลสเตอรอลในผนังสองชั้น Span60 สามารถเพิ่มเสถียรภาพของนีโอโซม ซึ่งจะช่วยให้ประสิทธิภาพของการห่อหุ้มเมลาโทนินเมื่อเทียบกับผนังสองชั้น Span60 บริสุทธิ์ ข้อมูลดังกล่าวเป็นสิ่งที่จำเป็นสำหรับการเตรียมการอนุภาคนีโอโซมที่ใช้ในการนำส่งยา



สาขาวิชาฟิสิกส์
ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนักศึกษา อัครพงศ์
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา พี.พี.อ.
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อ.วิมล นนท

AKSORNNARONG RITWISSET : COMPUTER SIMULATIONS OF
MELATONIN IN AQUEOUS SOLUTION AND ITS INTERACTIONS
WITH NIOSOME BILAYERS. THESIS ADVISOR : PROF. SANTI
MAENSIRI, D.Phil. 98 PP.

MELATONIN / STABILITY / AGGREGATION / MONOLAYER / AQUEOUS
SOLUTION / HYDROGEN BOND / DRUG DELIVERY / ENCAPSULATION /
NIOSOME BILAYER / MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS

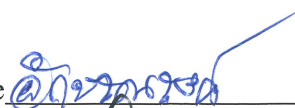
Melatonin is a natural hormone that regulates the sleep-wake cycle. It is also used for treatment in some diseases such as insomnia, cardiovascular, Alzheimer, and the certain types of cancers due to its remarkable antioxidant properties. Recently, niosomes have been widely used for encapsulating melatonin to improve the efficiency of drug delivery systems. In this study, we have investigated the structural and dynamical properties of melatonin in an aqueous solution and at the water-air interface using molecular dynamics simulations. In terms of drug delivery development, the solubility and stability of melatonin in the presence of aqueous media are of interest for investigation because this information is necessary for the melatonin formulation. We found that most melatonin molecules are self-aggregated with the stronger melatonin-melatonin interaction and formed a monolayer film with a more ordered structure, respectively. The hydrophilic interaction strength was sequenced as follows: carbonyl O > indole NH > amide NH > methoxy OA, respectively. The competition of hydrogen bonds between the carbonyl O and the indole NH groups with water molecules were clearly demonstrated, leading to two

possible tilts of the melatonin head groups for the water-air interface system. The hydrogen bond formation between melatonin themselves for the bulk water system showed a longer lifetime than that for the water-air interface system. This suggests that the formation of melatonin aggregation in an aqueous solution is more stable and subsequently melatonin is less soluble in water. Next, we have investigated melatonin inserted into the niosome bilayers with and without cholesterol incorporation and simulated at the temperature of 298 K and the pressure of 1 bar. Both bilayers formed in the liquid phase with a less ordered structure. For the Span60 bilayer, most melatonin molecules are preferentially located in the region between the head and tail groups of Span60. However, the addition of melatonin in the Span60/Chol bilayer results in the structural and dynamical properties significantly. Most melatonin molecules have locally stayed at the water-Span60 interface with higher diffusion in both lateral and transverse directions. Furthermore, our study suggests that the addition of cholesterol in the Span60 bilayers can increase the stability and rigidity of niosomes which can improve the efficacy of melatonin encapsulation, compared with the pure Span60 bilayer. Such information is necessary for the preparation of niosomes for the drug delivery system.

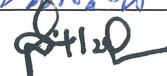
School of Physics

Academic Year 2020

Student's Signature



Advisor's Signature



Co-advisor's Signature

