



คำขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร

- ☐ การประดิษฐ์
☐ การออกแบบผลิตภัณฑ์
☒ อนุสิทธิบัตร

ข้าพเจ้าผู้ลงลายมือชื่อในคำขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรนี้
ขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร ตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522
แก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2535
และ พระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542

สำหรับเจ้าหน้าที่

วันรับคำขอ	3/09/2569	เลขที่คำขอ 2603004080
วันยื่นคำขอ		
สัญลักษณ์จำแนกการประดิษฐ์ระหว่างประเทศ		
ใช้กับแบบผลิตภัณฑ์ ประเภทผลิตภัณฑ์		
วันประกาศโฆษณา	เลขที่ประกาศโฆษณา	
วันออกสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร	เลขที่สิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร	
ลายมือชื่อเจ้าหน้าที่		

- ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์/การออกแบบผลิตภัณฑ์ กรรมวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนของพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลูเพื่อควบคุมการปลดปล่อย
สำหรับประยุกต์ใช้ในมะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์
- คำขอรับสิทธิบัตรการออกแบบผลิตภัณฑ์นี้เป็นคำขอสำหรับแบบผลิตภัณฑ์อย่างเดียวกันและเป็นคำขอลำดับที่
ในจำนวน คำขอ ที่ยื่นในคราวเดียวกัน
- ผู้ขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร ☐ บุคคลธรรมดา ☐ นิติบุคคล ☒ หน่วยงานรัฐ ☐ มูลนิธิ ☐ อื่นๆ
ชื่อ มหาวิทยาลัยนเรศวร
ที่อยู่ เลขที่ 99 หมู่ 9 ต.ท่าโพธิ์ อ.เมือง จ.พิษณุโลก
ตำบล/แขวง ท่าโพธิ์ อำเภอ/เขต เมืองพิษณุโลก จังหวัด พิษณุโลก รหัสไปรษณีย์ 65000 ประเทศ ไทย
อีเมล kanyaratp@nu.ac.th
☐ เลขประจำตัวประชาชน ☐ เลขทะเบียนนิติบุคคล ☒ เลขประจำตัวผู้เสียภาษีอากร 0 9 9 4 0 0 0 4 7 7 8 8 1 ☐ เพิ่มเติม (ดั่งแนบ)
ในกรณีที่กรณฯ สือสารกับท่าน ท่านสะดวกใช้ทาง ☐ อีเมลผู้ขอ ☒ อีเมลตัวแทน
- สิทธิในการขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร
☐ ผู้ประดิษฐ์/ผู้ออกแบบ ☒ ผู้รับโอน ☐ ผู้ขอรับสิทธิโดยเหตุอื่น
- ตัวแทน (ถ้ามี)
ชื่อ นางสาวกัญญารัตน์ ประทุมศิริ
ที่อยู่ กองการถ่ายทอดเทคโนโลยีและบริหารจัดการทรัพยากรสิ่งทางปัญญา มหาวิทยาลัยนเรศวร 99 หมู่ที่ 9 ถนนพิษณุโลก-นครสวรรค์
ตำบล/แขวง ท่าโพธิ์ อำเภอ/เขต เมืองพิษณุโลก จังหวัด พิษณุโลก รหัสไปรษณีย์ 65000 ประเทศ ไทย
อีเมล kanyaratp@nu.ac.th
เลขประจำตัวประชาชน 3 6 5 9 9 0 0 6 4 3 7 9 7 ☒ เพิ่มเติม (ดั่งแนบ)
- ผู้ประดิษฐ์/ผู้ออกแบบผลิตภัณฑ์ ☐ ชื่อและที่อยู่เดียวกันกับผู้ขอ
ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศศิประภา ลิ้มศิริลักษณ์
ที่อยู่ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร เลขที่ 99 หมู่ 9
ตำบล/แขวง ท่าโพธิ์ อำเภอ/เขต เมืองพิษณุโลก จังหวัด พิษณุโลก รหัสไปรษณีย์ 65000 ประเทศ ไทย
อีเมล
เลขประจำตัวประชาชน 1 3 0 9 9 0 0 2 6 8 6 4 0 ☒ เพิ่มเติม (ดั่งแนบ)
- คำขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรนี้แยกจากหรือเกี่ยวข้องกับคำขอเดิม
ผู้ขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร ขอให้อธิบายได้ว่าคำขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรนี้ ในวันเดียวกับคำขอรับสิทธิบัตร
เลขที่ วันยื่น เพราะคำขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรนี้แยกจากหรือเกี่ยวข้องกับคำขอเดิมเพราะ
☐ คำขอเดิมมีการประดิษฐ์หลายอย่าง ☐ ถูกคัดค้านเนื่องจากผู้ขอไม่มีสิทธิ ☐ ขอเปลี่ยนแปลงประเภทของสิทธิ

หมายเหตุ ในกรณีที่ไม่วางระบายนละเอียดได้ครบถ้วน ให้จัดทำเป็นเอกสารแนบท้ายแบบพิมพ์นี้โดยระบุหมายเลขกำกับข้อและหัวข้อที่แสดงรายละเอียดเพิ่มเติมดังกล่าวด้วย

สำหรับเจ้าหน้าที่

จำแนกประเภทสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร	สิทธิบัตรการออกแบบ	อนุสิทธิบัตร
☐ กลุ่มวิศวกรรม	☐ สิทธิบัตรการออกแบบ (ออกแบบผลิตภัณฑ์ 1)	☐ อนุสิทธิบัตร (วิศวกรรม)
สิทธิบัตรการประดิษฐ์ (วิศวกรรม)	☐ สิทธิบัตรการออกแบบ (ออกแบบผลิตภัณฑ์ 2)	☐ อนุสิทธิบัตร (เคมี)
สิทธิบัตรการประดิษฐ์ (ไฟฟ้า)	☐ สิทธิบัตรการออกแบบ (ออกแบบผลิตภัณฑ์ 3)	
สิทธิบัตรการประดิษฐ์ (ฟิสิกส์)		
สิทธิบัตรการประดิษฐ์ (เภสัชภัณฑ์)		
สิทธิบัตรการประดิษฐ์ (เกษตรกรรม)		

8. การยื่นคำขออนุญาตนำเข้า ☐ PCT ☐ เพิ่มเติม (ดังแนบ)				
วันยื่นคำขอ	เลขที่คำขอ	ประเทศ	สัญลักษณ์จำแนกการประดิษฐ์ระหว่างประเทศ	สถานะคำขอ
8.1				
8.2				
8.3				
8.4 ☐ ผู้ขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรขอสิทธิให้ถือว่าได้ยื่นคำขอนี้ในวันที่ได้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรในต่างประเทศเป็นครั้งแรกโดย ☐ ได้ยื่นเอกสารหลักฐานพร้อมคำขอนี้ ☐ ขอยื่นเอกสารหลักฐานหลังจากวันยื่นคำขอนี้				
9. การแสดงการประดิษฐ์หรือการออกแบบผลิตภัณฑ์ผู้ขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรได้แสดงการประดิษฐ์ที่หน่วยงานของรัฐเป็นผู้จัด วันแสดง _____ วันเปิดงานแสดง _____ ผู้จัด _____				
10. การประดิษฐ์เกี่ยวกับจุลชีพ				
10.1 เลขทะเบียนฝากเก็บ		10.2 วันที่ฝากเก็บ		10.3 สถาบันฝากเก็บ/ประเทศ
11. ผู้ขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร ขอยื่นเอกสารภาษาต่างประเทศก่อนในวันยื่นคำขอนี้ และจะจัดยื่นคำขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรนี้ที่จัดทำเป็นภาษาไทยภายใน 90 วัน นับจากวันยื่นคำขอนี้ โดยขอเป็นภาษา _____ ☐ อังกฤษ ☐ ฝรั่งเศส ☐ เยอรมัน ☐ ญี่ปุ่น ☐ อื่นๆ _____				
12. ผู้ขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร ขอให้อธิบดีประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตร หรือรับจดทะเบียน และประกาศโฆษณาอนุสิทธิบัตรนี้ หลังจากวันที่ _____ ☐ ผู้ขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรขอให้ใช้รูปเขียนหมายเลข _____ ในการประกาศโฆษณา				
13. คำขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรนี้ประกอบด้วย ก. แบบพิมพ์คำขอ _____ 3 หน้า ข. รายละเอียดการประดิษฐ์ _____ 7 หน้า หรือคำพรรณนาแบบผลิตภัณฑ์ _____ ค. ข้อถ้อยสิทธิ _____ 1 หน้า ง. รูปเขียน _____ 2 รูป _____ 1 หน้า จ. ภาพแสดงแบบผลิตภัณฑ์ _____ ☐ รูปเขียน _____ รูป _____ หน้า ☐ ภาพถ่าย _____ รูป _____ หน้า ฉ. บทสรุปการประดิษฐ์ _____ 1 หน้า			14. เอกสารประกอบคำขอ ☒ เอกสารแสดงสิทธิในการขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร ☐ หนังสือรับรองการแสดงการประดิษฐ์/การออกแบบผลิตภัณฑ์ ☒ หนังสือมอบอำนาจ ☐ เอกสารรายละเอียดเกี่ยวกับจุลชีพ ☐ เอกสารการขอนับวันยื่นคำขอในต่างประเทศเป็นวันยื่นคำขอในประเทศไทย ☐ เอกสารขอเปลี่ยนแปลงประเภทของสิทธิ ☐ เอกสารอื่นๆ	
15. ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ☒ การประดิษฐ์นี้ไม่เคยยื่นขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตรมาก่อน ☐ การประดิษฐ์นี้ได้พัฒนาปรับปรุงมาจาก _____				
16. ลายมือชื่อ ☐ ผู้ขอรับสิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร ☒ ตัวแทน _____ (นางสาวกัญญารัตน์ ประทุมศิริ)				

หมายเหตุ บุคคลใดยื่นขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์หรือการออกแบบผลิตภัณฑ์ หรืออนุสิทธิบัตร โดยการแสดงข้อความอันเป็นเท็จแก่พนักงานเจ้าหน้าที่ เพื่อให้ได้ไปซึ่งสิทธิบัตรหรืออนุสิทธิบัตร ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินหกเดือน หรือปรับไม่เกินห้าพันบาท หรือทั้งจำทั้งปรับ

ใบแนบต่อท้าย สป/สผ/001-ก

5. ตัวแทน (ถ้ามี)

2. ชื่อ นางสาวศุภรัตน์ สงนรินทร์

ที่อยู่ กองการถ่ายทอดเทคโนโลยีและบริหารจัดการทรัพยากรพลังงาน มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ อาคารเอกาทศรถ 99 หมู่ที่ 9 ถนนนครสวรรค์-พิษณุโลก
ต.ท่าโพธิ์ อ.เมืองพิษณุโลก จ.พิษณุโลก 65000 ประเทศไทย

อีเมล suleeratc@nu.ac.th

เลขประจำตัวประชาชน 3659900490745

ตัวแทนเลขที่ 2517 โทรศัพท์ 081-5342533 โทรสาร

6. ผู้ประดิษฐ์/ผู้ออกแบบผลิตภัณฑ์

2. ชื่อ รองศาสตราจารย์วรี ดิยะบุญชัย

ที่อยู่ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ เลขที่ 99 หมู่ 9 ต.ท่าโพธิ์ อ.เมืองพิษณุโลก จ.พิษณุโลก 65000 ประเทศไทย
สัญชาติ ไทย

เลขประจำตัวประชาชน 3101501976005

รายละเอียดการประดิษฐ์

ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์

กรรมวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนของพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลูเพื่อควบคุมการปลดปล่อย สำหรับประยุกต์ใช้ในมะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์

5 สาขาวิทยาการที่เกี่ยวข้องกับการประดิษฐ์

สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์และเทคโนโลยีเภสัชกรรมในส่วนที่เกี่ยวข้องกับกรรมวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนของพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลูเพื่อควบคุมการปลดปล่อย สำหรับประยุกต์ใช้ในมะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์

ภูมิหลังของศิลปะหรือวิทยาการที่เกี่ยวข้อง

- 10 ปัจจุบันโลกมีการเปลี่ยนแปลงของสภาวะแวดล้อม สภาพอากาศ อุณหภูมิ และการเปลี่ยนแปลงของวิถีชีวิต อีกทั้งมีประชากรสูงวัยจำนวนมากและมีเพิ่มมากขึ้นทุกปี ประกอบกับมีความก้าวหน้าทางการแพทย์ จึงทำให้มีการตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มขึ้นจำนวนมาก ซึ่งมะเร็งผิวหนังก็เป็นหนึ่งในนั้น โดยมะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์ (basal cell carcinoma, BCC) จัดเป็นมะเร็งผิวหนังชนิดทั่วไปที่ไม่ได้เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสี (non-melanoma, NMSCs) ที่สามารถพบได้บ่อยที่สุดทั่วโลก [1] ส่วนมากพบในผู้ใหญ่ที่มีผิวขาว พบมากบริเวณใบหน้าและลำคอ มีการตากแดดเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ แนวทางการรักษาลึกของมะเร็งชนิดนี้
- 15 คือ การผ่าตัด [2] ซึ่งมีต้นทุนทางการแพทย์ค่อนข้างสูง และอาจเกิดปัญหารอยแผลเป็นตามมาได้ และจำนวนผู้ป่วยมะเร็งที่เพิ่มขึ้นเป็นเหตุให้ต้นทุนในการรักษาทางการแพทย์เพิ่มมากขึ้นด้วย ดังนั้นการรักษาด้วยทางเลือกอื่นที่ช่วยลดระยะเวลา ลดภาระสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และให้ผลลัพธ์ด้านความสวยงาม จึงน่าสนใจและอาจทำให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ประชาชนทั่วไป ทางเลือกหนึ่งในการรักษามะเร็งผิวหนังชนิดเบ
- 20 ซัลเซลล์ สำหรับผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ไม่ร้ายแรงคือ พลังงานแสงบำบัด (photodynamic therapy, PDT) [2] ซึ่งเป็นการใช้สารเร่งปฏิกิริยาของแสง (photosensitizer, PS) แสง และออกซิเจน เป็นปัจจัยร่วมกัน โดยเมื่อผู้ป่วยได้รับยา สารเร่งปฏิกิริยาของแสงจะถูกส่งเข้าไปสะสมยังเนื้อเยื่อเป้าหมายหรือบริเวณเซลล์มะเร็งด้วยการนำส่งยาแบบเข้าสู่เป้าหมายได้เอง (passive targeting) หรือ การนำส่งยาสู่เป้าหมายอย่างจำเพาะ (active targeting) จากนั้นจะทำการรักษาด้วยแสงที่มีความยาวคลื่นเฉพาะเจาะจง เมื่อสารเร่งปฏิกิริยาของแสง ได้รับ
- 25 แสง จะถูกกระตุ้นให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระของออกซิเจน (reactive oxygen species, ROS) ซึ่งเป็นสาเหตุให้เซลล์ถูกทำลาย และส่งผลให้เกิดการตายของเนื้อเยื่อหรือกลุ่มของเซลล์มะเร็งแบบภาวะเนื้อตาย (necrosis)

หรือ กระบวนการตายของเซลล์ตามธรรมชาติที่มีการวางโปรแกรมไว้ล่วงหน้า (apoptosis) [3, 4] ผลการทดสอบทางคลินิกพบว่าพลังงานแสงบำบัด มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสำหรับรักษามะเร็งหลายชนิด [5]

สารสารถรงปฏิกิริยาของแสงที่ได้รับความสนใจและมีการวิจัยมากขึ้นในปัจจุบัน คือ เมทิลีนบลู (methylene blue, MB) [1, 5-7] ซึ่งมีทั้งรูปแบบยาฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำและยาใช้เฉพาะที่ เมทิลีนบลูเป็นสี
 5 ย้อม (dye) มีโครงสร้างเป็นอะโรมาติกเฮเทอโรไซคลิก (aromatic heterocyclic) สามารถแทรกผ่านเข้าเยื่อหุ้มเซลล์ได้อย่างดีเยี่ยม เนื่องจากมีวงแหวนเบนซีน (benzene ring) ในโครงสร้าง จึงมีปริมาณสะสมได้มากใน ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ไลโซโซม (lysosomes) และ ดีเอ็นเอ (DNA) ที่มีเกลียวคู่ นอกจากนี้เมทิลีนบลูยังละลายได้ดีในน้ำและแอลกอฮอล์ มีความคงตัวเมื่อเป็นสารละลายในน้ำที่อุณหภูมิห้อง และมีราคาถูก [8] ในกระบวนการพลังงานแสงบำบัด ยาใช้เฉพาะที่ถูกนำมาใช้แทนยาออกฤทธิ์ทั่วร่างกายมากขึ้น เพื่อลดปัญหา
 10 อาการข้างเคียงหลักของการเกิดปฏิกิริยาผิวหนังไวเกินต่อแสงเป็นระยะเวลานาน [9] อีกทั้งยาใช้เฉพาะที่ยังมีข้อดีคือ สามารถรักษารอยโรคได้หลายจุดพร้อมกัน ล้วงล้ำเข้าสู่ร่างกายน้อย การดื้อยาต่ำ ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาดี และให้ผลดีมากด้านความสวยงาม [10, 11] อย่างไรก็ตามเมทิลีนบลูมีข้อจำกัดคือ เป็นสารที่ละลายน้ำได้ทำให้การซึมผ่านผิวหนังเพื่อไปยังบริเวณเนื้อเยื่อเป้าหมายเกิดขึ้นได้น้อย อีกทั้งเซลล์มะเร็งมักมีการสร้างเส้นเลือดที่ไม่สมบูรณ์ทำให้มีการรั่วของหลอดเลือด หากยาละลายน้ำได้ดีโมเลกุลยาก็จะ
 15 สามารถผ่านเข้าออกจากเซลล์มะเร็งได้ง่าย ทำให้กักเก็บยาในเซลล์ได้น้อย ประกอบกับเมทิลีนบลูมีลักษณะเป็นสารสีฟ้าเมื่อละลายน้ำ หากทาสารละลายลงบนผิวหนังบริเวณที่ต้องการทำการรักษา ผิวหนังจะติดสีฟ้าทำให้เกิดความไม่สวยงาม ดังนั้นการนำระบบนำส่งยาขนาดอนุภาคนาโนเข้ามาช่วย จะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของเมทิลีนบลูในการเป็นยาใช้เฉพาะที่สำหรับกระบวนการพลังงานแสงบำบัดได้ ด้วยเหตุผลหลายประการ คือ อนุภาคนาโนมีอัตราส่วนพื้นที่ผิวต่อปริมาตรสูงอาจทำให้บรรจุปริมาณยาได้มากขึ้น อนุภาค
 20 นาโนมีขนาดเล็กสามารถนำส่งยาไปยังเนื้อเยื่อหรือเซลล์เป้าหมายได้ดีจึงช่วยลดความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติได้ [12] อนุภาคนาโนสามารถกักเก็บลักษณะที่เป็นสีฟ้าของ MB ไว้ภายในทำให้ไม่เกิดการติดสีเมื่อทาลงบนผิวหนัง และหากเลือกใช้อนุภาคนาโนที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำจะช่วยให้สามารถกักเก็บเมทิลีนบลูซึ่งชอบน้ำให้อยู่ในเซลล์มะเร็งได้มากขึ้น

พอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid, PLA) เป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำ แต่ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย
 25 ทางชีวการแพทย์ เช่น ใช้เป็นโครงสร้างการฟื้นฟูในศัลยกรรมกระดูก เป็นโครงสร้างการสร้างผนังทรวงอกใหม่เป็นตัวนำในการฟื้นฟูเนื้อเยื่อทาง ทันตกรรม ใช้ในการปลูกถ่ายผิวหนัง ใช้เป็นอนุภาคนาโนสำหรับนำส่งยา เป็นต้น [13] เนื่องจากพอลิแลคติกแอซิดมีคุณสมบัติ เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม ย่อยสลายได้ทางชีวภาพ (biodegradable) เข้ากันได้กับร่างกายสิ่งมีชีวิต (biocompatibility) ไม่เป็นพิษ (non toxicity) และแปรรูปได้

ด้วยความร้อน (thermal processability) [14, 15] และมีรายงานการวิจัยที่สามารถพัฒนาเป็นระบบอนุภาคนาโนสำหรับนำส่งยาได้หลายชนิด [16] ผู้ประดิษฐ์จึงสนใจพัฒนาระบบนำส่งยาใช้เฉพาะที่ ขนาดอนุภาคนาโนจากพอลิแลคติกแอซิด บรรจุเมทิลีนบลูสำหรับรักษามะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์ เพื่อลดผลข้างเคียงต่างๆ ของกระบวนการพลังงานแสงบำบัด และลดข้อจำกัดของเมทิลีนบลูอีกทั้งเพื่อให้ยาไปออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อเป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ

จากการสืบค้นข้อมูลสิทธิบัตรที่เกี่ยวข้อง พบว่าสิทธิบัตรเลขที่ WO2024143876A1 เปิดเผยองค์ประกอบอนุภาคนาโนที่ประกอบด้วยเมทิลีนบลูและกรดอินทรีย์ เพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็งและความผิดปกติของเซลล์ที่มีการเพิ่มจำนวนมากเกินไป อย่างไรก็ตาม เอกสารดังกล่าวไม่พบการใช้พอลิแลคติกแอซิดเป็นองค์ประกอบ

นอกจากนี้ สิทธิบัตรเลขที่ US10765755B1 เปิดเผยกรรมวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนเคลือบและไม่มี การเคลือบสำหรับนำส่งเมทิลีนบลูพัฒนา โดยใช้พอลิแลคติกแอซิดโคโกลิโคลิกแอซิด (Poly(lactic-co-glycolic acid)) เป็นพื้นฐาน สำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งแตกต่างจากการใช้พอลิแลคติกแอซิด

ดังนั้น จากการสืบค้นข้อมูลสิทธิบัตรที่เกี่ยวข้อง ยังไม่พบการเปิดเผยที่ครอบคลุมถึงกรรมวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนของพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลูเพื่อควบคุมการปลดปล่อย สำหรับประยุกต์ใช้ในมะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์ ผู้ประดิษฐ์จึงได้พัฒนากกรรมวิธีการเตรียมระบบนำส่งยาใช้เฉพาะที่ ขนาดอนุภาคนาโนจากพอลิแลคติกแอซิดบรรจุเมทิลีนบลู สำหรับรักษามะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์ โดยสามารถควบคุมการปลดปล่อยยา เพื่อลดผลข้างเคียงต่างๆ ของกระบวนการพลังงานแสงบำบัด และลดข้อจำกัดของเมทิลีนบลูอีกทั้งเพื่อให้ยาไปออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อเป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ลักษณะและความมุ่งหมายของการประดิษฐ์

การประดิษฐ์นี้เป็นกรรมวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลู โดยเตรียม วิทยาภาคอินทรีย์ซึ่งประกอบด้วยพอลิแลคติกแอซิดและซอร์บิแทนโมโนโอเลอเอตในไดคลอโรมีเทน และเตรียม วิทยาภาคน้ำที่หนึ่งซึ่งมีเมทิลีนบลู จากนั้นทำให้เกิดอิมัลชันเบื้องต้นและนำไปผสมกับวิทยาภาคน้ำที่สองซึ่งมี พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ เพื่อให้เกิดอิมัลชันสมบูรณ์ (W1/O/W2 emulsion) แล้วระเหยไดคลอโรมีเทนออกและ ล้างด้วยสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ ด้วยวิธีการกรองแบบอัลตราฟิลเทรชัน เพื่อให้ได้อนุภาคนาโน พอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลู

ความมุ่งหมายของการประดิษฐ์นี้ คือ กรรมวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนของพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บ เมทิลีนบลูเพื่อควบคุมการปลดปล่อย สำหรับประยุกต์ใช้ในมะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์

การเปิดเผยการประดิษฐ์โดยสมบูรณ์

กรรมวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนของพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลูเพื่อควบคุมการปลดปล่อย สำหรับประยุกต์ใช้ในมะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์ ประกอบด้วยขั้นตอนดังนี้

- 5 ก. วัฏภาคอินทรีย์ (Organic phase, O) โดยละลายพอลิแลคติกแอซิด (Polylactic acid; PLA) ใน ปริมาณร้อยละ 0.5-5 โดยน้ำหนัก ในไดคลอโรมีเทน (Dichloromethane) ปริมาณ 10 มิลลิลิตร ในขวดแก้ว และผสมให้เข้ากันโดยใช้แท่งแม่เหล็กกวนสาร แล้วเติมซอร์บิแทนโมโนโอเลเอต (Sorbitan Monooleate) ปริมาณร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก
- ข. วัฏภาคน้ำที่หนึ่ง (Water phase, W1) โดยละลายเมทิลีนบลู (Methylene blue; MB) ร้อยละ 1 โดยน้ำหนักในน้ำ ปริมาณ 1 มิลลิลิตร
- 10 ค. นำวัฏภาคอินทรีย์จากขั้นตอน ก. ผสมกับวัฏภาคน้ำที่หนึ่งจากขั้นตอน ข. จากนั้นกวนด้วยความเร็ว 400 รอบต่อนาที เป็นเวลา 20 นาที แล้วนำไปสั่นโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (sonication) ที่แอมพลิจูดร้อยละ 40 โดยมีจังหวะเปิด/ปิด 5 วินาที เป็นเวลา 4 นาที เพื่อให้ได้อิมัลชันเบื้องต้น (W1/O emulsion)
- 15 ง. วัฏภาคน้ำที่สอง (Water Phase, W2) โดยละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol, PVA) ร้อยละ 1 โดยน้ำหนักในน้ำ ปริมาณ 40 มิลลิลิตร
- จ. นำอิมัลชันเบื้องต้นจากขั้นตอน ค. ผสมกับวัฏภาคน้ำที่สองจากขั้นตอน ง. แล้วนำไปสั่นโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (sonication) ที่แอมพลิจูดร้อยละ 40 โดยมีจังหวะเปิด/ปิด 5 วินาที เป็นเวลา 4 นาที เพื่อให้ได้อิมัลชันที่สมบูรณ์ (W1/O/W2 emulsion)
- 20 ฉ. นำอิมัลชันที่ได้จากขั้นตอน จ. ไประเหยไดคลอโรมีเทนออกที่อุณหภูมิห้อง โดยใช้แท่งแม่เหล็กกวนสาร เป็นเวลา 3 ชั่วโมง
- ข. นำสารผสมที่ได้ไปล้างด้วยสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก ปริมาณ 15 มิลลิลิตร จำนวน 2 ครั้ง โดยใช้วิธีการกรองแบบอัลตราฟิลเทรชัน (Ultrafiltration)

คำอธิบายรูปเขียนโดยย่อ

- 25 รูปที่ 1 แสดงอนุภาคนาโนของพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลู (MB-PLA) ภายใต้กล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscopy, FESEM) ที่กำลังขยาย 20,000 เท่า

รูปที่ 2 แสดงกราฟแสดงการเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาของสารละลายเมทิลีนบลู (MB solution) และอนุภาคนาโนพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลู (MB-PLA)

วิธีการในการประดิษฐ์ที่ดีที่สุด

ดังได้อธิบายไว้ในหัวข้อการเปิดเผยการประดิษฐ์โดยสมบูรณ์

5 เอกสารอ้างอิง

1. Soares Lima, T., Silva de Oliveira, M. S., Reis, A. V. F., Petrilli, R., & Eloy, J. O. (2023). Nanoencapsulation of Methylene-Blue for Enhanced Skin Cancer Cell Phototoxicity and Cutaneous Penetration in Association with Sonophoresis. *Pharmaceutics*, 15(5), 1371. <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/5/1371>
- 10 2. Peris, K., Fargnoli, M. C., Kaufmann, R., Arenberger, P., Bastholt, L., Seguin, N. B., Bataille, V., Brochez, L., Del Marmol, V., Dummer, R., Forsea, A. M., Gaudy-Marqueste, C., Harwood, C. A., Hauschild, A., Holler, C., Kandolf, L., Kellerners-Smeets, N. W. J., Lallas, A., Leiter, U., . . . Eadv"E. (2023). European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *European Journal of Cancer*, 192, 113254. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113254>
- 15 3. Lim, D.-J. (2021). Methylene Blue-Based Nano and Microparticles: Fabrication and Applications in Photodynamic Therapy. *Polymers*, 13(22), 3955. <https://www.mdpi.com/2073-4360/13/22/3955>
4. Mokwena, M. G., Kruger, C. A., Ivan, M. T., & Heidi, A. (2018). A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 22, 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.03.006>
- 20 5. Tardivo, J. P., Del Giglio, A., de Oliveira, C. S., Gabrielli, D. S., Junqueira, H. C., Tada, D. B., Severino, D., de Fátima Turchiello, R., & Baptista, M. S. (2005). Methylene blue in photodynamic therapy: From basic mechanisms to clinical applications. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2(3), 175-191. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00097-9](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00097-9)
- 25

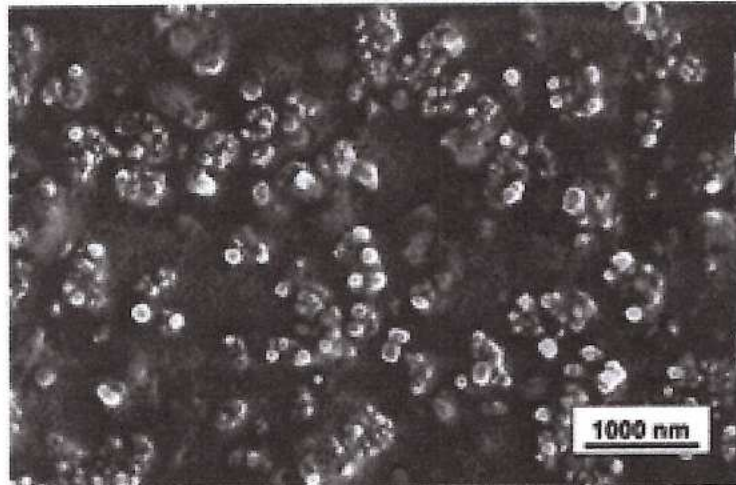
6. Samy, N. A., Salah, M. M., Ali, M. F., & Sadek, A. M. (2015). Effect of methylene blue-mediated photodynamic therapy for treatment of basal cell carcinoma. *Lasers in Medical Science*, 30(1), 109-115. <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1609-1>
7. Taldaev, A., Terekhov, R., Nikitin, I., Melnik, E., Kuzina, V., Klochko, M., Reshetov, I., Shiryayev, A., Loschenov, V., & Ramenskaya, G. (2023). Methylene blue in anticancer photodynamic therapy: systematic review of preclinical studies. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1264961>
8. Jesus, V. P. S., Raniero, L., Lemes, G. M., Bhattacharjee, T. T., Caetano Júnior, P. C., & Castilho, M. L. (2018). Nanoparticles of methylene blue enhance photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 23, 212-217. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.06.011>
9. Szeimies, R. M., Calzavara-Pinton, P., Karrer, S., Ortel, B., & Landthaler, M. (1996). Topical photodynamic therapy in dermatology. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 36(2), 213-219. [https://doi.org/10.1016/s1011-1344\(96\)07375-7](https://doi.org/10.1016/s1011-1344(96)07375-7)
10. Kim, M., Jung, H. Y., & Park, H. J. (2015). Topical PDT in the Treatment of Benign Skin Diseases: Principles and New Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 23259-23278. <https://doi.org/10.3390/ijms161023259>
11. Morton, C. A., Dominicus, R., Radny, P., Dirschka, T., Hauschild, A., Reinhold, U., Aschoff, R., Ulrich, M., Keohane, S., Ekanayake-Bohlig, S., Ibbotson, S., Ostendorf, R., Berking, C., Gröne, D., Schulze, H. J., Ockenfels, H. M., Jasnoch, V., Kurzen, H., Sebastian, M., . . . Szeimies, R. M. (2018). A randomized, multinational, noninferiority, phase III trial to evaluate the safety and efficacy of BF-200 aminolaevulinic acid gel vs. methyl aminolaevulinate cream in the treatment of nonaggressive basal cell carcinoma with photodynamic therapy. *British Journal of Dermatology*, 179(2), 309-319. <https://doi.org/10.1111/bjd.16441>

12. Debele, T. A., Peng, S., & Tsai, H. C. (2015). Drug Carrier for Photodynamic Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(9), 22094-22136.
<https://doi.org/10.3390/ijms160922094>
13. Tyler, B., Gullotti, D., Mangraviti, A., Utsuki, T., & Brem, H. (2016). Polylactic acid (PLA)
5 controlled delivery carriers for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 107, 163-175. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.018>
14. Farah, S., Anderson, D. G., & Langer, R. (2016). Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications — A comprehensive review. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 107, 367-392. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.012>
- 10 15. Lee, B. K., Yun, Y., & Park, K. (2016). PLA micro- and nano-particles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 107, 176-191. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.020>
16. Casalini, T., Rossi, F., Castrovinci, A., & Perale, G. (2019). A Perspective on Polylactic Acid-Based Polymers Use for Nanoparticles Synthesis and Applications [Review]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00259>

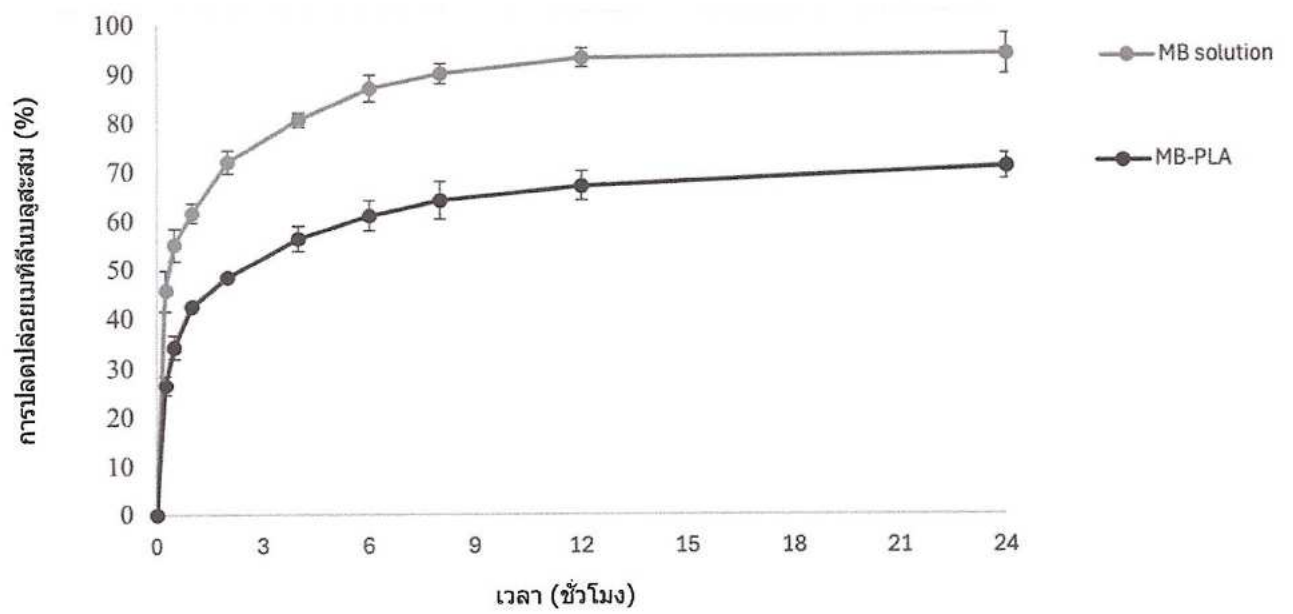
ข้อถ้อยสิทธิ

1.กรรมวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนของพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลูเพื่อควบคุมการปลดปล่อย สำหรับประยุกต์ใช้ในมะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์ ประกอบด้วยขั้นตอนดังนี้

- 5 ก. วัฏภาคอินทรีย์ (Organic phase, O) โดยละลายพอลิแลคติกแอซิด (Polylactic acid; PLA) ในปริมาณร้อยละ 0.5-5 โดยน้ำหนัก ในไดคลอโรมีเทน (Dichloromethane) ปริมาณ 10 มิลลิลิตร ในขวดแก้ว และผสมให้เข้ากันโดยใช้แท่งแม่เหล็กกวนสาร แล้วเติมซอร์บิแทนโมโนโอเลต (Sorbitan Monooleate) ปริมาณร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก
- ข. วัฏภาคน้ำที่หนึ่ง (Water phase, W1) โดยละลายเมทิลีนบลู (Methylene blue; MB) ร้อยละ 1 โดยน้ำหนักในน้ำ ปริมาณ 1 มิลลิลิตร
- 10 ค. นำวัฏภาคอินทรีย์จากขั้นตอน ก. ผสมกับวัฏภาคน้ำที่หนึ่งจากขั้นตอน ข. จากนั้นกวนด้วยความเร็ว 400 รอบต่อนาที เป็นเวลา 20 นาที แล้วนำไปสั่นโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (sonication) ที่แอมพลิจูดร้อยละ 40 โดยมีจังหวะเปิด/ปิด 5 วินาที เป็นเวลา 4 นาที เพื่อให้ได้อิมัลชันเบื้องต้น (W1/O emulsion)
- 15 ง. วัฏภาคน้ำที่สอง (Water Phase, W2) โดยละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol, PVA) ร้อยละ 1 โดยน้ำหนักในน้ำ ปริมาณ 40 มิลลิลิตร
- จ. นำอิมัลชันเบื้องต้นจากขั้นตอน ค. ผสมกับวัฏภาคน้ำที่สองจากขั้นตอน ง. แล้วนำไปสั่นโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (sonication) ที่แอมพลิจูดร้อยละ 40 โดยมีจังหวะเปิด/ปิด 5 วินาที เป็นเวลา 4 นาที เพื่อให้ได้อิมัลชันที่สมบูรณ์ (W1/OW2 emulsion)
- 20 ฉ. นำอิมัลชันที่ได้จากขั้นตอน จ. ไประเหยไดคลอโรมีเทนออกที่อุณหภูมิห้อง โดยใช้แท่งแม่เหล็กกวนสาร เป็นเวลา 3 ชั่วโมง
- ซ. นำสารผสมที่ได้ไปล้างด้วยสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก ปริมาณ 15 มิลลิลิตร จำนวน 2 ครั้ง โดยใช้วิธีการกรองแบบอัลตราฟิลเทรชัน (Ultrafiltration)



รูปที่ 1



รูปที่ 2

บทสรุปการประดิษฐ์

การประดิษฐ์นี้เป็นกรรมวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลู โดยเตรียมวัตถุดิบอินทรีย์ซึ่งประกอบด้วยพอลิแลคติกแอซิดและซอร์บิแทนโมโนโอเลตในไดคลอโรมีเทน และเตรียม 5 วัตถุดิบน้ำที่หนึ่งซึ่งมีเมทิลีนบลู จากนั้นนำวัตถุดิบอินทรีย์ผสมกับวัตถุดิบน้ำที่หนึ่งและทำให้เกิดอิมัลชันเบื้องต้นด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง แล้วนำอิมัลชันเบื้องต้นผสมกับวัตถุดิบน้ำที่สองซึ่งมีพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ เพื่อให้เกิดอิมัลชันสมบูรณ์ (W1/O/W2 emulsion) จากนั้นระเหยไดคลอโรมีเทนออกและล้างด้วยสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ด้วยวิธีการกรองแบบอัลตราฟิลเทรชัน เพื่อให้ได้อนุภาคนาโนพอลิแลคติกแอซิดที่กักเก็บเมทิลีนบลู