



เลขที่สิทธิบัตร 95076

สป/200 - ข

สิทธิบัตรการประดิษฐ์

อาศัยอำนาจตามความในพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522
อธิบดีกรมทรัพย์สินทางปัญญาออกสิทธิบัตรฉบับนี้ให้แก่

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

สำหรับการประดิษฐ์ตามรายละเอียดการประดิษฐ์ ข้อถ้อยสิทธิ และรูปเขียน (ถ้ามี) ดังที่ปรากฏในสิทธิบัตรนี้

เลขที่คำขอ 1601003847
วันขอรับสิทธิบัตร 28 มิถุนายน 2559
ผู้ประดิษฐ์ รองศาสตราจารย์ศิริพร โอโกโนกิ และคณะ
ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์ กรรมวิธีการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน
(Process of nano - curcumin production)

95076

ให้ผู้ทรงสิทธิบัตรนี้มีสิทธิและหน้าที่ตามกฎหมายว่าด้วยสิทธิบัตรทุกประการ



ออกให้ ณ วันที่ 25 เดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2566
หมดอายุ ณ วันที่ 27 เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2579



รองอธิบดีกรมทรัพย์สินทางปัญญา ปฏิบัติราชการแทน
อธิบดีกรมทรัพย์สินทางปัญญา
ผู้ออกสิทธิบัตร

พนังงานเจ้าหน้าที่

- หมายเหตุ
- ผู้ทรงสิทธิบัตรต้องชำระค่าธรรมเนียมรายปีเริ่มตั้งแต่ปีที่ 5 ของอายุสิทธิบัตร มิฉะนั้น สิทธิบัตรนี้จะสิ้นสุดอายุ
 - ผู้ทรงสิทธิบัตรจะขอชำระค่าธรรมเนียมรายปีล่วงหน้าโดยชำระทั้งหมดในคราวเดียวได้
 - การอนุญาตให้ใช้สิทธิตามสิทธิบัตรและการโอนสิทธิบัตรต้องทำเป็นหนังสือและจดทะเบียนต่อพนักงานเจ้าหน้าที่



Ref.256601057280116

หน้า 1 ของจำนวน 6 หน้า

รายละเอียดการประดิษฐ์

ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์

กรรมวิธีการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน (Process of nano-curcumin production)

สาขาวิทยาการที่เกี่ยวข้องกับการประดิษฐ์

- 5 การประดิษฐ์นี้เกี่ยวข้องกับสาขาเภสัชศาสตร์ วิทยาศาสตร์นาโน และนาโนเทคโนโลยี (Process of nano-curcumin production)

ภูมิหลังของวิทยาการที่เกี่ยวข้องกับการประดิษฐ์

- เคอร์คิวมิน (Curcumin) เป็นสารออกฤทธิ์สำคัญที่พบมากในเหง้าของพืชสมุนไพร ในวงศ์
 10 จิงจิบอเรซี (Zingiberaceae) โดยเฉพาะในเหง้าของขมิ้นชันซึ่งเป็นส่วนที่ใช้ปรุงอาหารมาแต่โบราณ
 มีรายงานการศึกษาพบว่าเคอร์คิวมินมีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายด้านเช่น ด้านการอักเสบ ด้านอนุมูลอิสระ
 ด้านเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคต่าง ๆ และส่งเสริมการทำงานของระบบประสาท จึงช่วยในเรื่องการป้องกัน
 โรคความจำเสื่อมได้ด้วย ในปัจจุบันมีรายงานการวิจัยพบว่าเคอร์คิวมินมีฤทธิ์ด้านมะเร็งหลายชนิด
 เช่น มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก รวมถึงมะเร็งเม็ดเลือดขาว อย่างไรก็ตามปัญหาที่
 15 ทำให้ไม่สามารถนำเคอร์คิวมินไปใช้ประโยชน์ในทางคลินิกเพื่อการรักษาโรคต่าง ๆ โดยเฉพาะการรักษา
 มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ คือเคอร์คิวมินไม่สามารถละลายน้ำ หรือละลายได้น้อยมาก (ไม่เกิน
 0.6 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร) ทำให้ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อย อีกทั้งยังมีความไม่คงตัวและถูกเปลี่ยนเป็น
 สารอนุพันธ์อื่น ๆ (Derivative) และผลิตภัณฑ์ย่อยสลาย (Degradation product) ที่มีประสิทธิภาพน้อยลง
 หรือไม่มีประสิทธิภาพได้อย่างรวดเร็วทั้งภายนอกและภายในร่างกาย ทำให้ปริมาณสารออกฤทธิ์
 20 ยิ่งลดน้อยลงไปจนไม่ถึงระดับของการรักษา มีรายงานการศึกษาพบว่าเคอร์คิวมินเริ่มสลายตัวและ
 สามารถตรวจพบผลิตภัณฑ์ย่อยสลาย เมื่ออยู่ในสภาวะที่มีอุณหภูมิประมาณ 50 องศาเซลเซียส นอกจากนี้
 สารละลายเคอร์คิวมินที่มักใช้ในการทดสอบฤทธิ์การทำลายเซลล์มะเร็งในห้องปฏิบัติการมักได้มาจากการ
 ใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นอันตรายต่อร่างกาย เช่น แอลกอฮอล์ และ ไดเมทิลซัลฟอกไซด์
 (Dimethyl sulfoxide) อีกทั้งสารละลายเคอร์คิวมินที่ได้ยังไม่สามารถควบคุมการปลดปล่อยด้วยได้
 โดยที่เคอร์คิวมินมักถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็ว (Fast release) ในเวลาเริ่มต้นจนหมด ไม่สามารถ
 25 ปลดปล่อยแบบเนิ่นนาน (Sustained release) ได้

ความก้าวหน้าของเทคโนโลยีในปัจจุบัน ได้มีการนำ “นาโนเทคโนโลยี” มาประยุกต์ใช้ทาง
 เภสัชกรรม เพื่อเพิ่มการละลายยาหรือสารออกฤทธิ์ที่ไม่ละลายน้ำและเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยา
 หรือสารออกฤทธิ์เหล่านั้น ไปยังอวัยวะเป้าหมายได้ดียิ่งขึ้น โดยเทคโนโลยีนี้ ยาหรือสารออกฤทธิ์จะถูก

Signed by DIP-CA

หน้า 2 ของจำนวน 6 หน้า

บรรจุอยู่ในระบบนำส่งที่เป็นรูปแบบอนุภาคเล็ก ๆ ที่เรียกว่าระบบนำส่งนาโน (Nanodelivery system) หรืออาจเรียกว่า อนุภาคนาโน (Nanoparticles) ซึ่งเป็นระบบที่มีขนาด 0.1 - 1000 นาโนเมตร อนุภาคนาโนที่เหมาะสมสามารถนำส่งยาหลายชนิดไม่ว่าจะเป็นตัวยาสารเคมี สารสกัดจากธรรมชาติ หรือแม้กระทั่งยีนส์ (Genes) เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของสารออกฤทธิ์ในด้านต่าง ๆ เช่น เพิ่มการละลาย

5 เพิ่มการดูดซึมตัวยาเข้าร่างกาย และช่วยเพิ่มความคงตัวให้แก่สารออกฤทธิ์หรือตัวยาเหล่านั้น ชนิดของอนุภาคนาโนมีความหลากหลายขึ้นอยู่กับสารช่วยที่ใช้เตรียมและเทคนิคที่แตกต่างกันออกไป ซึ่งจะทำได้อนุภาคนาโนในลักษณะต่าง ๆ เช่น พอลิเมอร์ไมเซลล์ (Polymeric micelles), ไมโครอิมัลชัน (Microemulsion), อนุภาคนาโนไขมันแข็ง (Solid lipid nanoparticles) หรือ SLN, ลิโปโซม (Liposome), และเดนไดรเมอร์ (Dendrimer) เป็นต้น

- 10 สำหรับเคอร์คิวมินมีรายงานการศึกษาที่นำเอานาโนเทคโนโลยีมาช่วยเพิ่มการละลายและความคงตัวหลายรูปแบบเช่น ลิโปโซม ไมโครอิมัลชัน และนาโนอิมัลชัน พบว่าข้อเสียของลิโปโซมคือ กักเก็บเคอร์คิวมินได้ในปริมาณที่ไม่แน่นอน และลิโปโซมส่วนใหญ่มีความคงตัวต่ำ โดยจะถูกทำลายได้ง่ายโดยเกลืออนิออนและเอนไซม์ในระบบทางเดินอาหาร ส่วนไมโครอิมัลชันและนาโนอิมัลชัน สามารถกักเก็บเคอร์คิวมินและแก้ปัญหาความไม่คงตัวของลิโปโซมได้ แต่มีข้อเสียคือต้องใช้สารลดแรงตึงผิว
- 15 ปริมาณมากทำให้มีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น และสารลดแรงตึงผิวที่ใช้บางชนิดมีอันตรายต่อร่างกายหากใช้ในปริมาณมาก โดยจะไปทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ต่าง ๆ และทำให้เกิดอาการแพ้อย่างรุนแรงได้

- พอลิเมอร์ไมเซลล์เป็นอนุภาคนาโนที่เตรียมง่าย ไม่ซับซ้อน ใช้สารเคมีน้อย และมีความคงตัวสูง อีกทั้งยังไม่ต้องใช้สารลดแรงตึงผิว มีรายงานวิจัยพบว่าพอลิเมอร์ไมเซลล์ช่วยเพิ่มการละลายของสารออกฤทธิ์ได้ดี อีกทั้งยังช่วยห่อหุ้มสารออกฤทธิ์ไม่ให้ถูกทำลาย สามารถควบคุมการปลดปล่อย
- 20 สารออกฤทธิ์ในอัตราที่คงที่และเหมาะสม ไม่เร็วหรือช้าจนเกินไป และทนต่อสิ่งแวดล้อมในร่างกายได้ดี ส่งผลให้สารออกฤทธิ์มีความคงตัว และอยู่ในร่างกายได้นานยิ่งขึ้น นอกจากนั้นหากเลือกใช้พอลิเมอร์ที่เหมาะสม และเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่มีสัดส่วนของสารออกฤทธิ์และพอลิเมอร์ที่เหมาะสม จะสามารถสร้างอนุภาคนาโนที่มีขนาดเล็ก กักเก็บสารออกฤทธิ์ได้ในปริมาณมาก มีความคงตัวสูง และไม่เป็นอันตรายต่อร่างกาย พอลิเมอร์ที่นิยมนำมาผลิตเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์ ส่วนใหญ่เป็น
- 25 พอลิเมอร์ที่ละลายได้ในร่างกาย ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีทั้งส่วนที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) เมื่อพอลิเมอร์เหล่านี้อยู่ในน้ำและมีความเข้มข้นเท่ากับความเข้มข้นวิกฤตไมเซลล์ (Critical micelles concentration; CMC) พอลิเมอร์จะหันส่วนที่ชอบน้ำออกมาอยู่ด้านนอกและนำส่วนที่ไม่ชอบน้ำเข้าไปอยู่ด้านใน แล้วก่อตัวเป็นไมเซลล์ห่อหุ้มสารออกฤทธิ์ที่ไม่ละลายน้ำเอาไว้ภายในไมเซลล์ ดังนั้นพอลิเมอร์ไมเซลล์ จึงมีความเหมาะสมที่จะนำมาช่วยเพิ่มการละลาย และลดอัตรา
- 30 การสลายตัวของเคอร์คิวมิน รวมทั้งเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งเคอร์คิวมินเข้าสู่เซลล์มะเร็งเป้าหมาย เพื่อบำบัดเซลล์มะเร็งเป้าหมายอีกด้วย

หน้า 3 ของจำนวน 6 หน้า

- มีพอลิเมอร์อยู่หลายชนิดที่ถูกนำมาใช้ในการผลิตเป็นอนุภาคนาโน ยกตัวอย่างเช่น ในการผลิตอนุภาคนาโนตามเอกสารสิทธิบัตรอเมริกาเลขที่ 5510103 ได้มีการใช้พอลิเมอร์ ส่วนที่ชอบน้ำคือ พอลิเบต้าเบนซิลแอลแอสปาร์เตต (Poly - (beta - benzyl - L - aspartate); PBLA) และ พอลิเอทิลีน ออกไซด์ (Polyethylene oxide; PEO) เพื่อกักเก็บยาในกลุ่มที่ละลายน้ำยาก ได้แก่ อะเดรียมายซิน (Adriamycin) และ อินโดเมทาโซน (Indomethazone) นอกจากนี้ยังมีการผลิตอนุภาคนาโนตามเอกสาร สิทธิบัตรอเมริกาเลขที่ US6322817 B1 ซึ่งประกอบด้วย อะคริลิกมอนอเมอร์ (Acrylic monomers) และเพกกิลเลตเตด มอนอเอสเทอร์ (PEGylated monoesters) ของกรดมาลิก (Malic acid) เพื่อใช้ ในการละลายยารักษามะเร็ง แพคลิตาเซล (Paclitaxel) แต่อย่างไรก็ตามในกรรมวิธีการผลิตอาจจะมี การตกค้างของสารพิษบางชนิดในผลิตภัณฑ์ได้ เช่น สารอัลคิลไซยาโนอะคริเลต (Alkylcyanoacrylate) ที่เป็นส่วนประกอบของพอลิเมอร์นี้ ในส่วนของการนำพอลิเมอร์มาประดิษฐ์เป็นอนุภาคนาโน เพื่อการกักเก็บเคอร์คิวมินนั้น มีตัวอย่างเช่น การผลิตอนุภาคนาโนเคอร์คิวมินตามสิทธิบัตรจีนเลขที่ CN104758255A และ CN105395481 ที่มีพอลิคาโพรแลคโตน (Polycaprolactone; PCL) เป็นส่วนที่ ไม่ชอบน้ำ โดยพอลิเมอร์ส่วนที่ชอบน้ำคือ เมทอกซีพอลิเอทิลีน ไกลคอล (Methoxypolyethylene glycols; MPEG) นอกจากนี้ยังมีพอลิเมอร์อีกชนิดหนึ่งที่นิยมทำการศึกษาและประดิษฐ์เป็นอนุภาคนาโน รวมไปถึงอนุภาคนาโนเคอร์คิวมินได้แก่ โพลอคซาเมอร์ (Pluronic) หรือชื่อทางการค้าคือ พลูโรนิค (Pluronic®) ที่มีองค์ประกอบหลักเป็นส่วนที่ชอบน้ำ 2 โมเลกุล และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ 1 โมเลกุล โดยองค์ประกอบในส่วนที่ชอบน้ำได้แก่ พอลิเอทิลีน ออกไซด์ (Poly-ethylene oxide; PEO) และส่วนที่ ไม่ชอบน้ำได้แก่ พอลิโพรพิลีน ออกไซด์ (Poly-propylene oxide; PPO) จึงทำให้โพลอคซาเมอร์ มีความสามารถที่จะก่อไมเซลล์ได้ และสามารถกักเก็บตัวยา หรือ โมเลกุลที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำ ได้น้อยไว้ในไมเซลล์นั้น จึงเป็นข้อดีอย่างหนึ่งที่จะใช้โพลอคซาเมอร์มาประดิษฐ์เป็นอนุภาคนาโนเพื่อ ทำการกักเก็บเคอร์คิวมินที่ละลายน้ำได้น้อย ให้สามารถละลายอยู่ในสารละลายน้ำ (Aqueous solution) มีโพลอคซาเมอร์หลายชนิดที่ถูกผลิตขึ้นและมีจำหน่ายในท้องตลาด ซึ่งขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุลและ จำนวนของส่วนที่ชอบน้ำและส่วนที่ไม่ชอบน้ำใน โมเลกุล ในจำนวนนี้มี โพลอคซาเมอร์ 407 ที่มี คุณสมบัติที่ดีมากในการกักเก็บตัวยาและสารสำคัญที่ละลายน้ำได้น้อยหรือไม่ละลายน้ำ เนื่องจาก มีองค์ประกอบของ PEO unit ซึ่งเป็นส่วนที่ชอบน้ำอยู่มาก (PEO unit = 200, PPO unit = 65) จึงสามารถ ห่อหุ้มและกักเก็บตัวยาได้มากกว่าโพลอคซาเมอร์ชนิดอื่น ๆ ปัจจุบันมีการศึกษาและงานวิจัยที่ศึกษา อนุภาคนาโนที่ประดิษฐ์จากโพลอคซาเมอร์อยู่จำนวนหนึ่ง แต่โดยทั่วไปจะเป็นอนุภาคนาโนที่นำเอา โพลอคซาเมอร์อย่างน้อย 2 ชนิดมาผสมกันเพื่อก่อไมเซลล์ หรือผสมกันระหว่างโพลอคซาเมอร์ กับ พอลิเมอร์ชนิดอื่นเช่น พอลิแลคติก โกลิกลีแอซิด หรือ พิแอลลิจิเอ (Poly (lactic - co - glycolic acid); PLGA) เป็นต้น แต่มักจะกักเก็บตัวยาหรือสารออกฤทธิ์ได้ในระดับที่ต่ำ ดังนั้นการที่สามารถผลิตอนุภาค นาโนชนิดพอลิเมอร์ไมเซลล์ จากพอลิเมอร์ที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้ดี และสามารถกักเก็บ ตัวยาหรือสารออกฤทธิ์ได้ในปริมาณมาก เมื่อก่อไมเซลล์แล้วสามารถป้องกันการสลายตัวของสารสำคัญ

95076

หน้า 4 ของจำนวน 6 หน้า

- ได้ดี ทั้งยังสามารถเพิ่มฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสำคัญได้ดีกว่าการใช้สารสำคัญเพียงอย่างเดียว จึงถือเป็นสิ่งที่ดี นอกจากนี้กรรมวิธีในการผลิตอนุภาคนาโนที่ดีจะต้องใช้เวลาไม่นาน และทำในสถานะที่สามารถป้องกันการสลายตัวของสารสำคัญได้ดี เช่นทำในสถานะที่มีอุณหภูมิต่ำ ไม่มีสถานะที่เป็นกรดหรือด่างมากเกินไป เป็นต้น สำหรับการใช้โพลอคซาเมอร์มาประดิษฐ์เป็นอนุภาคนาโนเคอร์คิวมินนั้น ได้มีการศึกษาบ้าง เช่นการใช้โพลอคซาเมอร์ 407 และ โพลอคซาเมอร์ 188 มาผลิตเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์เพื่อกักเก็บเคอร์คิวมินพบว่าให้ผลในการกักเก็บเคอร์คิวมินได้ในปริมาณมาก แต่ในกระบวนการผลิตจะทำการละลายพอลิเมอร์และเคอร์คิวมินก่อนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (Organic solvent) ชนิด เมทานอล (Methanol) และคลอโรฟอร์ม (Chloroform) แล้วนำมาทำการระเหย (Evaporation) ที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส นาน 1 ชั่วโมง ซึ่งถือว่าเป็นสถานะวิกฤตที่มีอุณหภูมิสูงและใช้เวลานานมาก เนื่องจากตัวทำละลายอินทรีย์ทั้งสองนี้มีจุดเดือด (Boiling point) สูง จึงทำให้มีโอกาที่จะทำให้เคอร์คิวมินเสียนสภาพและไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ดีเท่าที่ควร ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้นว่าเคอร์คิวมินจะเริ่มสลายตัวและตรวจพบผลิตภัณฑ์ย่อยสลาย ได้ตั้งแต่อยู่ในสถานะที่มีอุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส ดังนั้นหากสามารถใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่เหมาะสม มีจุดเดือดต่ำ และทำการผลิตนาโนเคอร์คิวมินในสถานะที่ใช้อุณหภูมิต่ำกว่า 50 องศาเซลเซียส จะทำให้สามารถลดระยะเวลาในการผลิตนาโนเคอร์คิวมินไม่ให้อยู่ในสถานะวิกฤต และเสี่ยงต่อการสลายตัวนานจนเกินไป ส่งผลให้ได้นาโนเคอร์คิวมินที่สามารถกักเก็บเคอร์คิวมินได้ดี และคงประสิทธิภาพของเคอร์คิวมินไว้ได้อย่างเต็มที่

ลักษณะและความมุ่งหมายของการประดิษฐ์

- กรรมวิธีการผลิตนาโนเคอร์คิวมินที่จะกล่าวต่อไปนี้เป็นกรรมวิธีที่พัฒนาขึ้นเพื่อวัตถุประสงค์ในการเพิ่มอัตราการละลายของเคอร์คิวมิน เพิ่มความสามารถในการกักเก็บเคอร์คิวมิน โดยที่ยังคงประสิทธิภาพของเคอร์คิวมินได้อย่างเต็มที่ สามารถลดปัญหาการสลายตัวของเคอร์คิวมินที่เกิดจากกรรมวิธีการผลิตที่ใช้อุณหภูมิสูง และการใช้สารละลายอินทรีย์ที่มีจุดเดือดสูงเป็นตัวทำละลาย และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการนำส่งเคอร์คิวมินเข้าสู่เซลล์เป้าหมายหรือร่างกายได้ นอกจากนี้ยังเป็นกรรมวิธีที่สะดวก ไม่ซับซ้อน และใช้เวลาในการผลิตไม่นาน โดยผลิตภัณฑ์นาโนเคอร์คิวมินนี้มีองค์ประกอบของพอลิเมอร์และเคอร์คิวมิน ในอัตราส่วนที่เหมาะสมที่สามารถกักเก็บเคอร์คิวมินได้ในปริมาณมาก และมีขนาดอนุภาคในระดับนาโนเมตร สามารถควบคุมการปลดปล่อยเคอร์คิวมินได้ในปริมาณและในระยะเวลาที่ต้องการ สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งเคอร์คิวมินเข้าสู่เป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ สามารถผลิตซ้ำได้ง่าย และสามารถผลิตในปริมาณมาก ๆ ได้

การเปิดเผยการประดิษฐ์โดยสมบูรณ์

- กรรมวิธีการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน เป็นกรรมวิธีในการผลิตพอลิเมอร์ไมเซลล์ ที่มีองค์ประกอบของโพลอคซาเมอร์ พอลิซอร์เบท และเคอร์คิวมิน โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

95076

หน้า 5 ของจำนวน 6 หน้า

1. เตรียมส่วนประกอบซึ่งได้แก่ พอลิเมอร์ชนิดสลายตัวได้ทางชีวภาพ พอลิซอร์เบท (Polysorbate) เคอร์คิวมิน และตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีจุดเดือดต่ำกว่า 60 องศาเซลเซียส โดยตัวทำละลายอินทรีย์สามารถเลือกได้จาก ไคลคลอโรมีเทน (Dichloromethane หรือ CH_2Cl_2), อะซีโตน (Acetone หรือ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$) หรือไดเอทิลอีเทอร์ (Diethyl ether หรือ $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$) ชนิดใดชนิดหนึ่ง ที่เหมาะสมที่สุดได้แก่ ไคลคลอโรมีเทน ซึ่งมีจุดเดือดอยู่ที่ 39.6 องศาเซลเซียส และพอลิเมอร์ชนิดสลายตัวได้ทางชีวภาพ ได้แก่ สารจำพวกโพลอคซามเมอร์ สามารถเลือกได้จากโพลอคซามเมอร์ 407 (Poloxamer 407 หรือ P407) โพลอคซามเมอร์ 188 (P188) โพลอคซามเมอร์ 124 (P124) โพลอคซามเมอร์ 108 (P108) ชนิดใดชนิดหนึ่ง ที่ดีที่สุดคือ โพลอคซามเมอร์ 407
2. ละลายพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์ให้ได้ความเข้มข้น 10 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร และเติมพอลิซอร์เบทลงไป 1 - 50 ไมโครลิตรต่อสารละลายพอลิเมอร์ 1 มิลลิลิตร เพื่อให้มีความเข้มข้นสุดท้ายของพอลิซอร์เบทร้อยละ 0.1 - 5 ของสารละลายพอลิเมอร์ จะได้สารละลายพอลิเมอร์พอลิซอร์เบท
3. ละลายเคอร์คิวมินในตัวทำละลายอินทรีย์ให้ได้ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร จากนั้นนำสารละลายเคอร์คิวมินที่ได้มาผสมกับสารละลายพอลิเมอร์พอลิซอร์เบทในอัตราส่วนโดยน้ำหนักของเคอร์คิวมินต่อพอลิเมอร์ อยู่ระหว่าง 1 : 1 - 100
4. ทำการกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วยหลักการระเหยแห้ง ซึ่งในที่นี้ใช้การระเหยแห้งด้วยเครื่องอีแวปโปเรเตอร์ (Evaporator) โดยใช้อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิที่สารออกฤทธิ์เริ่มเกิดการสลายตัว (ในที่นี้สารออกฤทธิ์คือเคอร์คิวมิน ซึ่งเริ่มเกิดการสลายตัวที่ 50 องศาเซลเซียส) ซึ่งอุณหภูมิที่เหมาะสมที่สุดคือ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลาไม่เกิน 10 นาที พร้อมกับการกระตุ้นให้อนุภาคกระจายตัวด้วยการหมุนภาชนะบรรจุ จนกระทั่งตัวทำละลายอินทรีย์ระเหยออกหมด โดยพิจารณาจากการเกิดฟิล์มบางเคลือบอยู่บนภาชนะบรรจุ หากใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีจุดเดือดสูงกว่าอุณหภูมิที่สารออกฤทธิ์เริ่มเกิดการสลายตัว จะต้องใช้วิธีการลดความดันเพื่อให้อุณหภูมิที่ใช้ในการระเหยต่ำกว่าอุณหภูมิดังกล่าว ทั้งนี้เพื่อให้มั่นใจว่าตัวทำละลายอินทรีย์ได้ถูกกำจัดออกทั้งหมดจากอนุภาคน้ำหนักที่มีฟิล์มบางเคลือบอยู่มาตั้งทิ้งไว้ในตู้ดูดควัน (Fume hood) เป็นเวลา 1 คืน ที่อุณหภูมิห้อง หรือ 25 องศาเซลเซียส
5. ทำการละลายแผ่นฟิล์มและทำการแยกเพื่อให้ได้อนุภาคนาโนเคอร์คิวมินที่มีขนาด 20 - 200 นาโนเมตร ด้วยน้ำกลั่นปลอดไอออน (Deionized distilled water หรือ ddH_2O) หรือฟอสเฟตบัฟเฟอร์ชาไลน์ (Phosphate buffer saline หรือ PBS) หรือบัฟเฟอร์อื่นใดที่มีค่าความเป็นกรด-ด่างระหว่าง 7.0 - 7.5 ซึ่งฟอสเฟตบัฟเฟอร์ชาไลน์มีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่สุด และวิธีการแยกที่ดีที่สุดเพื่อให้ได้นาโนเคอร์คิวมินที่มีขนาด 20 - 200 นาโนเมตร คือการกรองด้วยเยื่อกรองที่มีขนาดรูพรุน 0.20 ไมโครเมตร (0.20 μm filter membrane)
- ผลิตภัณท์อนุภาคนาโนเคอร์คิวมินที่ผลิตได้ตามกรรมวิธีข้างต้นจะประกอบด้วยสารละลายเคอร์คิวมินที่มีความเข้มข้นอยู่ระหว่าง 0.01 - 50.0 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนักของพอลิเมอร์ ซึ่งสามารถกักเก็บเคอร์คิวมินได้มากกว่า 75 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักเมื่อเทียบกับเคอร์คิวมินเริ่มต้น และสามารถใช้

หน้า 6 ของจำนวน 6 หน้า

- กรรมวิธีในการผลิตอนุภาคนาโนนี้สำหรับกักเก็บสารออกฤทธิ์สำคัญ สารสกัดจากพืช ที่มีคุณสมบัติการละลายน้ำต่ำเช่นเดียวกับสารเคอร์คิวมิน คือจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความสามารถในการละลายละลายได้น้อย (Slightly soluble) ละลายได้น้อยมาก (Very slightly soluble), และ เกือบไม่ละลาย (Practically insoluble) หรือ ไม่ละลาย (Insoluble) ซึ่งเป็นกลุ่มสารที่มีความสามารถในการละลายในน้ำได้ไม่เกิน 10 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตรของน้ำ
- 5

วิธีการในการประดิษฐ์ที่ดีที่สุด

เช่นเดียวกับที่เปิดเผยไว้แล้วในหัวข้อการเปิดเผยการประดิษฐ์โดยสมบูรณ์

95076

ข้อถ้อยสัญญา

1. กรรมวิธีในการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน ที่ซึ่งมีขั้นตอนดังต่อไปนี้
 - เตรียมส่วนผสมซึ่งได้แก่ พอลิเมอร์ชนิดละลายตัวได้ทางชีวภาพ พอลิซอร์เบท (Polysorbate) เคอร์คิวมิน และตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีจุดเดือดต่ำกว่า 60 องศาเซลเซียส
 - 5 - ละลายพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์ให้มีความเข้มข้น 10 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร และเติม พอลิซอร์เบทลงไป 1 - 50 โมลลิตรต่อสารละลายพอลิเมอร์ 1 มิลลิตร เพื่อให้มีความเข้มข้นสุดท้ายของพอลิซอร์เบทร้อยละ 0.1 - 5 ของสารละลายพอลิเมอร์ จะได้สารละลายพอลิเมอร์พอลิซอร์เบท
 - 10 - ละลายเคอร์คิวมินในตัวทำละลายอินทรีย์ให้มีความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร จากนั้น นำสารละลายเคอร์คิวมินที่ได้มาผสมกับสารละลายพอลิเมอร์พอลิซอร์เบทในอัตราส่วน โดยน้ำหนักของเคอร์คิวมินต่อพอลิเมอร์ อยู่ระหว่าง 1 : 1 - 100
 - ทำการกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วยหลักการระเหยแห้ง โดยใช้อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิที่ สารออกฤทธิ์เริ่มเกิดการสลายตัว (ในที่นี้สารออกฤทธิ์คือเคอร์คิวมิน ซึ่งเริ่มเกิดการสลายตัวที่ 50 องศาเซลเซียส) พร้อมกับการกระตุ้นให้อนุภาคกระจายตัวอยู่ตลอดเวลา จนกระทั่งตัว
 - 15 ทำละลายระเหยออกหมด โดยพิจารณาจากการเกิดฟิล์มบางเคลือบอยู่บนภาชนะบรรจุ หากใช้ ตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีจุดเดือดสูงกว่าอุณหภูมิที่สารออกฤทธิ์เริ่มเกิดการสลายตัว จะต้องใช้ วิธีการลดความดันเพื่อให้อุณหภูมิที่ใช้ในการระเหยต่ำกว่าอุณหภูมิดังกล่าว
 - ทำการละลายแผ่นฟิล์มและทำการแยกเพื่อให้ได้อนุภาคนาโนเคอร์คิวมินที่มีขนาด 20 - 200 นาโนเมตร
- 20 2. กรรมวิธีในการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน ตามข้อถ้อยสัญญาข้อที่ 1 ที่ซึ่ง สารพอลิเมอร์ชนิดละลายตัวได้ ทางชีวภาพ เป็นสารจำพวกโพลอคซามเมอร์
3. กรรมวิธีในการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน ตามข้อถ้อยสัญญาข้อที่ 2 ที่ซึ่ง สารจำพวกโพลอคซามเมอร์ สามารถเลือกได้จาก โพลอคซามเมอร์ 407 (Poloxamer 407 หรือ P407) โพลอคซามเมอร์ 188 (P188) โพลอคซามเมอร์ 124 (P124) โพลอคซามเมอร์ 108 (P108) ชนิดใดชนิดหนึ่ง
- 25 4. กรรมวิธีในการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน ตามข้อถ้อยสัญญาข้อที่ 2 ที่ซึ่ง สารพอลิเมอร์ชนิดละลายตัวได้ ทางชีวภาพที่ดีที่สุดคือ โพลอคซามเมอร์ 407 (Poloxamer 407 หรือ P407)
5. กรรมวิธีในการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน ตามข้อถ้อยสัญญาข้อที่ 1 ถึง 4 ข้อใดข้อหนึ่ง ที่ซึ่ง ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายเคอร์คิวมิน และสารละลายพอลิเมอร์ สามารถเลือกได้

95076

จาก ไดคลอโรมีเทน (Dichloromethane หรือ CH_2Cl_2), อะซีโตน (Acetone หรือ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$) หรือ ไดเอทิลอีเทอร์ (Diethyl ether หรือ $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$) ชนิดใดชนิดหนึ่ง

6. กรรมวิธีในการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน ตามข้อถ้อยสิทธิข้อที่ 5 ที่ซึ่ง ตัวทำละลายอินทรีย์ที่เหมาะสมที่สุดคือ ไดคลอโรมีเทน (Dichloromethane หรือ CH_2Cl_2)
- 5 7. กรรมวิธีในการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน ตามข้อถ้อยสิทธิข้อที่ 1 ถึง 6 ข้อใดข้อหนึ่ง ที่ซึ่ง ในการละลายแผ่นฟิล์มบาง จะใช้ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ซาลาไลน์ (Phosphate buffer saline หรือ PBS) หรือน้ำกลั่นปลอดคลอรีน (Deionized distilled water หรือ ddH_2O) หรือบัฟเฟอร์อื่นใดที่มีค่าความเป็นกรด - ด่าง ระหว่าง 7.0–7.5
- 10 8. กรรมวิธีในการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน ตามข้อถ้อยสิทธิข้อที่ 7 ที่ซึ่ง ตัวที่ใช้ในการละลายแผ่นฟิล์มบาง ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมที่สุด คือ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ซาลาไลน์ (Phosphate buffer saline หรือ PBS)
9. กรรมวิธีในการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน ตามข้อถ้อยสิทธิข้อที่ 1 ถึง 8 ข้อใดข้อหนึ่ง ที่ซึ่ง ระยะเวลาที่ใช้ในการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากสารละลายผสมของเคอร์คิวมินกับพอลิเมอร์จนเกิดฟิล์มบาง ที่เหมาะสมต้องไม่เกิน 10 นาที
- 15 10. กรรมวิธีในการผลิตนาโนเคอร์คิวมิน ตามข้อถ้อยสิทธิข้อที่ 1 ถึง 9 ข้อใดข้อหนึ่ง ที่ซึ่ง วิธีการแยกเพื่อให้ได้อนุภาคนาโนเคอร์คิวมินที่มีขนาด 20 - 200 นาโนเมตร ที่ดีที่สุดคือการกรองด้วยเยื่อกรองที่มีขนาดรูพรุน 0.20 ไมโครเมตร (0.20 μm filter membrane)
11. ผลิตภัณฑ์อนุภาคนาโนเคอร์คิวมินที่ผลิตได้ตามข้อถ้อยสิทธิข้อที่ 1 ถึง 10 ข้อใดข้อหนึ่ง ที่ซึ่ง ประกอบด้วยสารละลายเคอร์คิวมินที่มีความเข้มข้นอยู่ระหว่าง 0.01 - 50.0 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนักของพอลิเมอร์
- 20 12. การใช้กรรมวิธีในการผลิตอนุภาคนาโนเคอร์คิวมิน ตามข้อถ้อยสิทธิข้อที่ 1 ถึง 10 ข้อใดข้อหนึ่ง ที่ซึ่ง สามารถใช้ในการผลิตอนุภาคนาโนที่สามารถกักเก็บสารออกฤทธิ์สำคัญ สารสกัดจากพืชที่มีคุณสมบัติการละลายน้ำต่ำเช่นเดียวกับสารเคอร์คิวมิน คือจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความสามารถในการละลาย ละลายได้น้อย (Slightly soluble) ละลายได้น้อยมาก (Very slightly soluble), และเกือบไม่ละลาย (Practically insoluble) หรือ ไม่ละลาย (Insoluble) ซึ่งเป็นกลุ่มสารที่มีความสามารถในการละลายในน้ำได้ไม่เกิน 10 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตรของน้ำ
- 25

95076

บทสรุปจากการประดิษฐ์

- กรรมวิธีการผลิตนาโนเคอร์คิวมินนี้ เป็นกรรมวิธีที่พัฒนาขึ้นเพื่อวัตถุประสงค์ในการเพิ่มอัตราการละลายของเคอร์คิวมิน เพิ่มความสามารถในการกักเก็บเคอร์คิวมิน โดยที่ยังคงประสิทธิภาพของเคอร์คิวมินได้อย่างเต็มที่ สามารถลดปัญหาการสลายตัวของเคอร์คิวมินที่เกิดจากกรรมวิธีการผลิตที่ใช้
- 5 อุณหภูมิสูง และการใช้สารละลายอินทรีย์ที่มีจุดเดือดสูงเป็นตัวทำละลาย และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการนำส่งเคอร์คิวมินเข้าสู่เซลล์เป้าหมายหรือร่างกายได้ นอกจากนี้ยังเป็นกรรมวิธีที่สะดวก ง่าย ไม่ซับซ้อน และใช้เวลาในการผลิตไม่นาน โดยผลิตภัณฑ์นาโนเคอร์คิวมินนี้มีลักษณะเป็นของเหลวใส สีเหลืองอมส้มมีองค์ประกอบของพอลิเมอร์ที่สลายตัวทางชีวภาพ เป็นพอลิเมอร์สำคัญในการก่อไมเซลล์ และห่อหุ้มเคอร์คิวมินไว้ภายใน ด้วยอัตราส่วนที่เหมาะสม เป็นระบบที่สามารถเพิ่มการละลายน้ำ
- 10 และเพิ่มความคงสภาพของเคอร์คิวมินได้เป็นอย่างดี สามารถกักเก็บเคอร์คิวมินได้ในปริมาณมาก และมีขนาดอนุภาคในระดับนาโนเมตร สามารถควบคุมการปลดปล่อยเคอร์คิวมินได้ในปริมาณ และในระยะเวลาที่ต้องการ สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งเคอร์คิวมินเข้าสู่เป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ และยังคงคุณสมบัติของสารออกฤทธิ์ได้เป็นอย่างดี สามารถผลิตซ้ำได้ง่าย และสามารถผลิตในปริมาณมาก ๆ ได้

95076