



# อนุสิทธิบัตร

อาศัยอำนาจตามความในพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522  
และแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542  
อธิบดีกรมทรัพย์สินทางปัญญาออกอนุสิทธิบัตรฉบับนี้ให้แก่

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

สำหรับการประดิษฐ์ตามรายละเอียดการประดิษฐ์ ข้อถือสิทธิ และรูปเขียน (ถ้ามี)  
ปรากฏในอนุสิทธิบัตรนี้

เลขที่คำขอ	1403000094
วันขอรับอนุสิทธิบัตร	13 กุมภาพันธ์ 2557
ประดิษฐ์	ศ.ทพ.ดร.สิทธิชัย ขุนทองแก้ว และคณะ
ที่แสดงถึงการประดิษฐ์	สูตรยาสำเร็จรูปชนิดใหม่ (A novel medicament) สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่โพรงประสาทฟัน

ให้ผู้ทรงสิทธิและมีสิทธิและหน้าที่ตามกฎหมายว่าด้วยสิทธิบัตรทุกประการ

ออกให้	ณ วันที่	29	เดือน	ตุลาคม	พ.ศ.	2558
หมดอายุ	ณ วันที่	12	เดือน	กุมภาพันธ์	พ.ศ.	2563

(ลงชื่อ).....

(นายสุภัฒม์ สวงวนดีกุล)

รองอธิบดีกรมทรัพย์สินทางปัญญา ปฏิบัติราชการแทน  
อธิบดีกรมทรัพย์สินทางปัญญา  
ผู้ออกอนุสิทธิบัตร

พนักงานเจ้าหน้าที่

- หมายเหตุ
1. ผู้ทรงอนุสิทธิบัตรต้องชำระค่าธรรมเนียมรายปีเริ่มแต่ปีที่ 5 ของอายุสิทธิบัตร มิฉะนั้น อนุสิทธิบัตรจะสิ้นอายุ
  2. ผู้ทรงอนุสิทธิบัตรจะขอชำระค่าธรรมเนียมรายปีล่วงหน้าโดยชำระทั้งหมดในคราวเดียวกันก็ได้
  3. ภายใน 90 วันก่อนวันสิ้นอายุอนุสิทธิบัตร ผู้ทรงอนุสิทธิบัตรมีสิทธิขอต่ออายุอนุสิทธิบัตรได้ 2 ครั้ง มีกำหนดคราวละ 2 ปี โดยยื่นคำขอต่ออายุ ต่อพนักงานเจ้าหน้าที่
  4. การอนุญาตให้ใช้สิทธิตามอนุสิทธิบัตรและการโอนอนุสิทธิบัตรต้องทำเป็นหนังสือและจดทะเบียนต่อพนักงานเจ้าหน้าที่



รายละเอียดการประดิษฐ์

ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์

สูตรยาสำเร็จรูปชนิดใหม่ (A novel medicament) สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่โพรงประสาทฟัน  
สาขาวิทยาการที่เกี่ยวข้องกับการประดิษฐ์

5 สาขาเภสัชกรรม (การเตรียมยา) จุลชีววิทยา (การทดสอบฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ของยา) และ  
ทันตกรรม (การทดสอบการซึมผ่านของยาเข้าสู่เนื้อฟันและผลของยาคัดเนื้อเยื่อประสาทฟัน)

ภูมิหลังของศิลปะหรือวิทยาการที่เกี่ยวข้อง

โรคฟันผุเกิดจากปัจจัยหลายอย่างรวมกัน ได้แก่ แผ่นคราบจุลินทรีย์ (dental plaque) อาหารและ  
โฮสต์ (host) ซึ่งได้แก่ ฟัน และน้ำลาย ปัจจุบันพบว่า แบคทีเรียที่พบในแผ่นคราบจุลินทรีย์เป็นตัวการสำคัญ  
10 ในกระบวนการเกิดโรคฟันผุ ได้แก่ สายพันธุ์มีวแทนส์ สเตรปโตค็อกคัส (Mutans streptococci; MS) เช่น  
สเตรปโตค็อกคัส มีวแทนส์ (*Streptococcus mutans*) สายพันธุ์แล็กโตบาซิลลัส (*Lactobacillus acidophilus*)  
ซึ่งความรุนแรงของเชื้อจุลินทรีย์เหล่านี้จะสัมพันธ์กับการสร้างกรดอย่างต่อเนื่องให้ได้ความเป็นกรดต่าง  
(pH) น้อยกว่า 5.5 ซึ่งสามารถทำลายผิวเคลือบฟันได้ และทำให้เกิดโรคฟันผุ อนึ่งหากฟันที่ไม่ได้รับการ  
รักษาจะนำไปสู่การติดเชื้อของโพรงประสาทฟันในที่สุด ซึ่งพบว่า เชื้อเอ็นเทอโรค็อกคัส ฟีคัลลิส  
15 (*Enterococcus faecalis*)

ความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษาโรคฟันผุได้มีการเปลี่ยนแปลงไปจากอดีต กล่าวคือ มีการ  
เปลี่ยนแปลงแนวความคิดในการรักษาโรคฟันผุจากการกรอเนื้อฟันที่ผุออกจนหมด (surgical management)  
แล้วบูรณะด้วยวัสดุอุดฟัน ไปเป็นวิธีการที่เรียกว่า การกรอเนื้อฟันผุออกเฉพาะในส่วนที่มีการติดเชื้ออย่าง  
ดูกลาม (minimum intervention) นอกจากนี้ยังได้มีการนำเอายาปฏิชีวนะมาช่วยในการกำจัดแบคทีเรียเหล่านี้  
20 ให้มีจำนวนที่ลดลงจนไม่สามารถที่จะก่อให้เกิดโรคได้ หรือการกำจัดเชื้อจุลินทรีย์ให้หมดไปจากกรวยโรค  
ปัจจุบันได้มีการพัฒนาหลักการในการกำจัดเชื้อจุลินทรีย์ที่เรียกว่า "Lesion Sterilization and Tissue Repair"  
ซึ่งได้คิดค้นโดย โฮชิโนและคณะในปี พ.ศ. 2541 (ค.ศ. 1998) ซึ่งหลักการนี้ได้นำเอายาปฏิชีวนะสามชนิด  
ได้แก่ มิโนไซคลิน (minocycline) เมโทรนิดาโซล (metronidazole) ซีโพรฟล็อกซาซิน (ciprofloxacin) มา  
ผสมกันในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน แล้วนำส่วนผสมของยาปฏิชีวนะไปผสมกับส่วนผสมอีกชนิดหนึ่งซึ่งทำ  
25 หน้าที่เป็นตัวกระจายยาปฏิชีวนะ และนำยาเข้าสู่โพรงฟัน ยานี้ต้องผสมใหม่ทันทีทุกครั้งที่จะใช้งาน จึงต้อง  
ระมัดระวังในการผสมให้ยาปฏิชีวนะกระจายตัวโดยสม่ำเสมอเพื่อให้ได้ปริมาณยาที่ถูกต้อง

นอกจากนี้ยังมียาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่โพรงประสาทฟันอีกหลายชนิดที่มียาปฏิชีวนะเป็น  
องค์ประกอบสำคัญ แต่ในปัจจุบันเท่าที่ทราบยังไม่มีชนิดใดเลยที่จะสามารถนำไปใช้ได้ทันที เพื่อความ  
สะดวกรวดเร็วในการรักษาผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะเด็กเล็กซึ่งส่วนใหญ่มักจะไม่สามารถร่วมมือในการรักษา



**ลักษณะและความมุ่งหมายของการประดิษฐ์**

สูตรยาสำเร็จรูปชนิดใหม่ (A novel medicament) สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อที่โพรงประสาทฟัน ตามการประดิษฐ์นี้ ซึ่งประกอบด้วยยาปฏิชีวนะสามชนิด คือ อะม็อกซิซิลิน (amoxicillin), เมโทรนิดาโซล (metronidazole) และซิโปรฟล็อกซาซิน (ciprofloxacin) ผสมกับขี้ผึ้งพื้นฐานซิงค์ออกไซด์ (zinc oxide ointment base) ซึ่งประกอบด้วยซิงค์ออกไซด์ (Zinc oxide)

วัตถุประสงค์ของการประดิษฐ์คือ เพื่อให้ได้ยาในการรักษาโรคฟันผุและการติดเชื้อของโพรงประสาทฟัน ซึ่งจะมีผลนำไปสู่การผลิตยาในท้องตลาดที่สามารถยับยั้งและรักษาการลุกลามของโรคฟันผุ อันจะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีและประหยัดต้นทุนในการรักษาโรคฟันผุ อาทิลดการส่งทันตวัสดุจากต่างประเทศ

**คำอธิบายรูปโดยย่อ**

รูปที่ 1 การเปรียบเทียบผลการทดสอบฤทธิ์ในการฆ่าแบคทีเรียของสูตรยาสำเร็จรูปชนิดใหม่ (A novel medicament) กับยาควบคุม (Control) ซึ่งเป็นส่วนผสมของยาปฏิชีวนะสามชนิด ได้แก่ อะม็อกซิซิลิน (Amoxicillin) เมโทรนิดาโซล (Metronidazole) และซิโปรฟล็อกซาซิน (Ciprofloxacin) ที่ไม่มีขี้ผึ้งพื้นฐานซิงค์ออกไซด์ (Zinc oxide ointment base)

**การเปิดเผยการประดิษฐ์โดยสมบูรณ์**

สูตรยาสำเร็จรูปชนิดใหม่ (A novel medicament) การรักษาโรคติดเชื้อที่โพรงประสาทฟัน ประกอบด้วย

- อะม็อกซิซิลิน (Amoxicillin) 1 กรัม
- เมโทรนิดาโซล (Metronidazole) 1 กรัม
- ซิโปรฟล็อกซาซิน (Ciprofloxacin) 1 กรัม
- ขี้ผึ้งพื้นฐานซิงค์ออกไซด์ (Zinc oxide ointment base) 93 กรัม

โดยขี้ผึ้งพื้นฐานซิงค์ออกไซด์ (Zinc oxide ointment base) เติรวมได้จากขี้ผึ้งพื้นฐาน 50 กรัม และ ผงซิงค์ออกไซด์ 50 กรัม

โดยขี้ผึ้งพื้นฐานประกอบด้วย

- โพลีเอทิลีน ไกลคอล 4000 (Polyethylene Glycol 4000) 20.0 กรัม
- สเตียร์ล แอลกอฮอล์ (Stearyl alcohol) 37.0 กรัม
- กลีเซอริน (Glycerin) 30.0 กรัม
- โซเดียมลอริลซัลเฟต (Sodium Lauryl Sulfate) 1.0 กรัม
- น้ำกลั่น (Distilled Water) 12.0 กรัม



กรรมวิธีการผลิตยาสำเร็จรูปชนิดใหม่ (A novel medicament) สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่โพรงประสาทฟัน มีขั้นตอนดังนี้

- เตรียมขี้ผึ้งพื้นฐาน โดยนำโพลีเอทิลีน ไกลคอล 4000 (Polyethylene Glycol 4000) สเตียร์ล แอลกอฮอล์ (Stearyl alcohol) และ กลีเซอริน (Glycerin) คนเป็นเนื้อเดียวกัน

5 - นำขี้ผึ้งพื้นฐานที่ได้ผสมกับผงซิงค์ออกไซด์ (Zinc oxide) ให้เป็นเนื้อเดียวกัน ได้เป็นขี้ผึ้งพื้นฐานซิงค์ออกไซด์ (Zinc Oxide Ointment Base)

- แบ่งขี้ผึ้งพื้นฐานซิงค์ออกไซด์ (Zinc Oxide Ointment Base) จำนวนหนึ่ง บดอะม็อกซิซิลิน (Amoxicillin) ผสมลงไปจนเป็นเนื้อเดียวกัน

10 - ค่อยๆผสมไซโปรฟลอกซาซิน (Ciprofloxacin) และเมโทรนิดาโซล (Metronidazole) ลงไปจนเป็นเนื้อเดียวกัน

- เติมน้ำขี้ผึ้งพื้นฐานซิงค์ออกไซด์ (Zinc Oxide Ointment Base) ที่เหลือจะได้อาสำเร็จรูปชนิดใหม่ (A novel medicament) สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่โพรงประสาทฟัน

#### การควบคุมคุณภาพ

##### (1) การทดสอบประสิทธิภาพของยาในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์

15 โดยใช้วิธี Disc (agar) diffusion ในการทดสอบฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ ได้แก่ *S. mutans*, *E. faecalis* และ *L. acidophilus* ผลการทดสอบ ดังรูปที่ 1 นอกจากนี้จากการทดสอบพบว่า ยาเตรียมที่ประดิษฐ์ได้ ยังมีคุณสมบัติที่ดีในการซึมผ่านท่อเนื้อฟัน (dentinal tubules) และไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อประสาทฟัน (biocompatibility to dental pulp cells) ทำให้มั่นใจได้ว่ายาสามารถฆ่าเชื้อจุลินทรีย์และมีความปลอดภัยในการใช้รักษาโรคฟันผุและโพรงประสาทฟันที่ติดเชื้อได้รวมถึง ได้มีการศึกษาความคงสภาพของยาด้วย

#### วิธีการในการประดิษฐ์ที่ดีที่สุด

ดังที่กล่าวไว้แล้วในหัวข้อการเปิดเผยการประดิษฐ์โดยสมบูรณ์



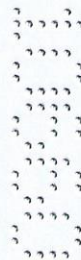
ข้อถ้อยสัญญา

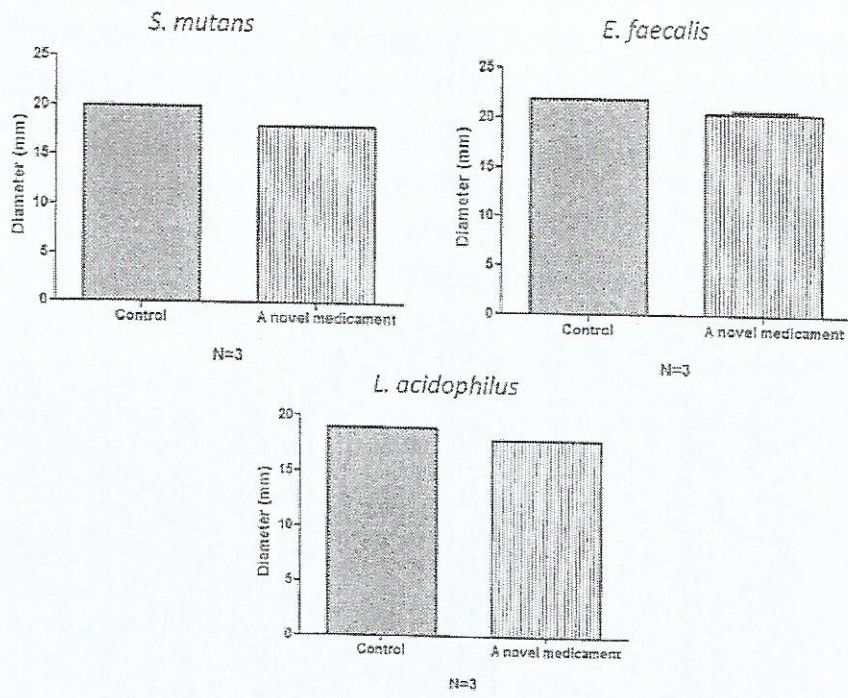
1. สูตรยาสำเร็จรูปชนิดใหม่ (A novel medicament) สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่โพรงประสาทฟันประกอบด้วย

- |   |   |         |
|---|---|---------|
| 5 | - อะม็อกซิซิลลิน (Amoxicillin)                          | 1 กรัม  |
|   | - เมโทรนิดาโซล (Metronidazole)                          | 1 กรัม  |
|   | - ซิโปรฟลอกซาซิน (Ciprofloxacin)                        | 1 กรัม  |
|   | - ขี้ผึ้งพื้นฐานซิงค์ออกไซด์ (Zinc oxide ointment base) | 93 กรัม |

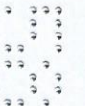
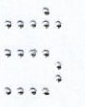
2. สูตรยาสำเร็จรูปชนิดใหม่ (A novel medicament) สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่โพรงประสาทฟัน ตามข้อถ้อยสัญญา 1 ที่ซึ่งขี้ผึ้งพื้นฐานซิงค์ออกไซด์ (Zinc oxide ointment base) ประกอบด้วย

- |    |  |           |
|----|--|-----------|
| 10 | - ขี้ผึ้งพื้นฐาน                                     | 50 กรัม   |
|    | - ผงซิงค์ออกไซด์                                     | 50 กรัม   |
|    | โดยขี้ผึ้งพื้นฐานประกอบด้วย                          |           |
|    | - โพลีเอทิลีน ไกลคอล 4000 (Polyethylene Glycol 4000) | 20.0 กรัม |
|    | - สเตียร์ริล แอลกอฮอล์ (Stearyl alcohol)             | 37.0 กรัม |
| 15 | - กลีเซอริน (Glycerin)                               | 30.0 กรัม |
|    | - โซเดียมลอริลซัลเฟต (Sodium Lauryl Sulfate)         | 1.0 กรัม  |
|    | - น้ำกลั่น (Distilled Water)                         | 12.0 กรัม |





รูปที่ 1





บทสรุปการประดิษฐ์

สูตรยาสำเร็จรูปชนิดใหม่ (A novel medicament) สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่โพรงประสาทฟัน มีลักษณะเป็นของแข็งกึ่งเหลว (semi-solid dosage form) มีองค์ประกอบสำคัญ คือ ตัวยาออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์สามชนิด ได้แก่ อะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) เมโทรนิดาโซล (metronidazole) และซิโพรฟล็อกซาซิน (ciprofloxacin) กระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในพื้สิ่งพื้นฐานซิงค์ออกไซด์ (zinc oxide ointment base) สามารถปลดปล่อยตัวยาสำคัญ และถูกดูดซึมผ่านเข้าท่อเนื้อฟัน (dentinal tubules) ได้ดี และไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อประสาทฟัน (biocompatibility to dental pulp cells) จึงมีความปลอดภัยในการนำมาใช้ในการรักษาโรคฟันผุและโพรงประสาทฟันที่ติดเชื้อ นอกจากนี้ยาสำเร็จรูปนี้ยังอยู่ในรูปแบบที่สะดวกต่อการใช้งาน สามารถขึ้นรูปได้ ทำให้เกิดความรวดเร็วในการรักษาผู้ป่วยเด็ก ซึ่งส่วนใหญ่มักจะ

5

10 ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา



๒๕๖๓

๒๕๖๓

๒๕๖๓

๒๕๖๓

กรมทรัพย์สินทางปัญญา กระทรวงพาณิชย์