

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ชุดโครงการวิจัย เรื่อง

น้ำยางธรรมชาติกำจัดโปรตีนและการใช้เป็นวัตถุดิบสำหรับผลิตภัณฑ์
ทางการแพทย์และเภสัชกรรม

(Deproteinized natural rubber latex and its use as raw
material in medical and pharmaceutical products)

คณะนักวิจัย

รศ.ดร.ภก.วิวัฒน์ พิษญากร

รศ.ดร.ภญ.ประภาพร บุญมี

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก งบประมาณแผ่นดิน
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ประจำปีงบประมาณ 2558 รหัสโครงการ PHA580687M

บทสรุปผู้บริหาร (Executive Summary)

บทนำ

ยางธรรมชาติ (Natural rubber) เป็นยางที่ได้มาจากการกรีดเปลือกของต้นยางพารา (*Hevea brasiliensis*) ซึ่งเป็นพืชเศรษฐกิจที่สำคัญของประเทศไทยในปัจจุบัน มีลักษณะเป็นของเหลวสีขาวคล้ายน้ำมัน ประกอบด้วยส่วนที่เป็นอนุภาคยางประมาณ 35% สารอื่นๆ 5% เช่น โปรตีน ไขมัน คาร์โบไฮเดรต และน้ำอีก 60% โครงสร้างโมเลกุลประกอบด้วยหน่วยย่อยของ cis-1,4-polyisoprene

ในปัจจุบัน มีการนำพอลิเมอร์จากยางพาราไปใช้เป็นวัตถุดิบในอุตสาหกรรมหลายชนิด เช่น ยางรัดของ สายยางยืด ยางล้อรถยนต์ ถุงมือ และกาว อย่างไรก็ตาม การใช้ยางพาราภายในประเทศเพื่อผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ยางรูปแบบต่างๆ เหล่านี้ เป็นปริมาณการใช้เพียงประมาณ 10% ของยางทั้งหมดที่ผลิตได้ภายในประเทศ ส่วนปริมาณยางที่เหลืออีกประมาณ 90% ถูกส่งออกในรูปร่างดิบ ทำให้ประเทศไทยไม่สามารถกำหนดราคายางพาราในตลาดโลกได้ ซึ่งหากสามารถแปรรูปผลิตภัณฑ์ยางธรรมชาติภายในประเทศเองได้เพิ่มมากขึ้น จะเป็นการเพิ่มโอกาสในการสร้างงานให้กับแรงงานของภาคอุตสาหกรรมภายในประเทศ และสร้างรายได้ให้กับประเทศเพิ่มมากขึ้น รวมถึงโอกาสในการเป็นผู้กำหนดราคาสินค้าเกษตรชนิดนี้ในตลาดโลกได้เองต่อไป

ในทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ มีการพยายามใช้วัสดุจากยางธรรมชาติซึ่งมีราคาถูกและเป็นวัตถุดิบที่สามารถผลิตได้เองในประเทศ มาใช้ในการเตรียมอุปกรณ์สื่อสารทางการแพทย์ เช่น หุ่นคนหรือผู้ป่วย อวัยวะเทียมต่างๆ เพื่อใช้เป็นหุ่นในการฝึกนักศึกษาผู้ป่วยของนักศึกษาแพทย์ พยาบาล เช่น การฝึกหัดฉีดยา การเย็บแผล การสวนปัสสาวะ และการปั๊มหัวใจ เป็นต้น

อุตสาหกรรมยาและเครื่องสำอาง รวมถึงวัสดุทางการแพทย์รูปแบบต่างๆ เป็นอุตสาหกรรมที่ผู้ผลิตสามารถกำหนดราคาสินค้าและผลิตภัณฑ์ได้ตามความพึงพอใจ ซึ่งส่วนใหญ่มักมีราคาค่อนข้างสูง โดยไม่มีการต่อราคาจากผู้บริโภค จึงเป็นอุตสาหกรรมที่มีมูลค่าทางการตลาดสูงอีกชนิดหนึ่ง ดังนั้น หากมีการบุกเบิกการประยุกต์ใช้ยางพาราในอุตสาหกรรมยา เครื่องสำอาง และวัสดุทางการแพทย์ จะเป็นการเพิ่มมูลค่าของยางพาราได้สูงยิ่ง โดยในปัจจุบันมีเพียงการใช้ยางพาราเป็นวัตถุดิบในการผลิตถุงยางอนามัย และถุงมือทางการแพทย์ ที่เป็นการใช้วัตถุดิบประเภทนี้ที่ชัดเจนที่สุด แต่อย่างไรก็ตาม แนวโน้มในการใช้เหล่านี้เป็นไปในทางลดลง และถูกแทนที่ด้วยพอลิเมอร์สังเคราะห์ในปริมาณที่มากขึ้นเรื่อยๆ ทำให้การใช้พอลิเมอร์จากยางธรรมชาติในอุตสาหกรรมยา เครื่องสำอาง และวัสดุการแพทย์เหล่านี้ยังไม่ชัดเจนและเป็นรูปเป็นร่างมากนัก

ยางธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์จากธรรมชาติที่มีสมบัติที่ดี ได้แก่ มีความยืดหยุ่น มีความเหนียว ต้านทานต่อการขีดถูสูง และสามารถป้องกันการซึมผ่านของน้ำและอากาศได้ดี เป็นต้น จึงมีความเป็นไปได้ในการนำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมได้หลายรูปแบบ โดยมีการศึกษาก่อนหน้าของทีมนักวิจัยเกี่ยวกับการเตรียมมาสค์พอกหน้ารูปแบบเพสต์ การเตรียมแผ่นขจัดสิวเสี้ยน การเตรียมหมากฝรั่งออดบุนท์โดยใช้น้ำยางธรรมชาติเป็นกัมเบส การเตรียมแผ่นแปะผิวหนังนิโคตินสำหรับออดบุนท์ในรูปสารละลายพอลิเมอร์เกิดฟิล์ม รูปเมทริกซ์ และระบบกักเก็บยา ซึ่งพบว่ายางพารามีศักยภาพสูงในการพัฒนาเป็นวัตถุดิบสำหรับใช้กับผลิตภัณฑ์สำหรับมนุษย์ได้อย่างหลากหลาย การใช้ในผลิตภัณฑ์ทางผิวหนังเป็นรูปแบบที่ใช้ได้ง่ายที่สุด และมีความปลอดภัยในการใช้มากที่สุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผลิตภัณฑ์ที่เพิ่งมีการผลิตขึ้นมาใช้ เนื่องจากสามารถหยุดการใช้งานได้ทันทีหากเกิดผลเสียจากการใช้ผลิตภัณฑ์นั้นๆ ดังนั้น ในการศึกษาเริ่มต้นเกี่ยวกับการนำพอลิเมอร์จากยางพารามาใช้ในผลิตภัณฑ์สำหรับมนุษย์ จึงควรเริ่มต้นจากผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทางผิวหนังก่อน ในแผนงานวิจัยนี้ ทางกลุ่มวิจัยจึงมีแนวคิดในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทางผิวหนังจากพอลิเมอร์ยางพาราในอีกรูปแบบหนึ่ง ได้แก่

เครื่องสำอางกำจัดขน ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเป็นไปได้สูงในการเตรียม และหากประสบความสำเร็จในการศึกษาแล้ว ยังสามารถพัฒนาต่อไปเป็นผลิตภัณฑ์รูปแบบอื่นๆ ที่มีความหลากหลายต่อไป

ปัญหาหนึ่งในการใช้ยาขจัดขนเป็นวัตถุดิบในผลิตภัณฑ์ทางผิวหนัง คือ น้ำยาขจัดขนที่ได้จากการกริดเปลือกต้นยางพาราโดยตรง ไม่สามารถเก็บไว้ได้นาน เนื่องจากน้ำยาขจัดขนมีส่วนประกอบบางส่วนที่เหมาะสมสำหรับเป็นอาหารของเชื้อจุลินทรีย์ ทำให้น้ำยาขจัดขนเกิดการบูดเสียได้ง่ายจากการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ ซึ่งในทางปฏิบัติจะมีการเติมแอมโมเนียเพื่อรักษาสภาพน้ำยาขจัดขนให้อยู่ได้นานขึ้น และเตรียมในรูปน้ำยาขจัดขน แต่วัตถุดิบรูปแบบนี้ไม่เหมาะสมสำหรับใช้เป็นวัตถุดิบในผลิตภัณฑ์ที่ใช้กับผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนต่างๆ เนื่องจากแอมโมเนียสามารถก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อของร่างกายได้ง่าย

และนอกจากนั้น ปัญหาที่สำคัญมากในการใช้น้ำยาขจัดขนเป็นวัตถุดิบของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์และเภสัชกรรม คือ การก่ออาการแพ้จากโปรตีนบางชนิดที่อยู่ในน้ำยาขจัดขน (Hepner and Castells, 2003; Raulf-Heimsoth *et al.*, 2007; Sussman *et al.*, 2002; Wakelin and White, 1999; Yeang *et al.*, 2002; Zucker-Pinchoff and Stadtmauer, 2002) โดยมีการศึกษาและรายงานชนิดของโปรตีนที่มีอยู่ในน้ำยาขจัดขนมากกว่า 200 ชนิด และมีชนิดที่ได้รับการยืนยันจากสหภาพสากลของสมาคมภูมิคุ้มกันวิทยา (International Union of Immunological Societies; IUIS) ว่าก่อให้เกิดการแพ้ในคนได้ถึง 14 ชนิด คือ Hev b1 – Hev b14 (WHO/IUIS, 1984) ซึ่งโปรตีนชนิด Hev b1 และ Hev b3 เป็นชนิดที่สำคัญที่สุดที่อยู่บนผิวของอนุภาคยาง โดยโปรตีนชนิด Hev b1 มักพบบนอนุภาคของยางที่มีขนาดใหญ่ ส่วนโปรตีนชนิด Hev b3 มักพบบนอนุภาคของยางที่มีขนาดเล็ก โดยมีรายงานการแพ้โปรตีนในน้ำยาขจัดขนที่ไม่รุนแรงในลักษณะของการก่อให้เกิดผื่นแดง คัน เมื่อสัมผัส (Contact urticaria) ผิวหนังอักเสบ (Skin irritation) โพรงจมูกอักเสบ (Rhinitis) ไปจนถึงกระทั่งหอบหืด (Asthma) หรือการแพ้แบบรุนแรง (Anaphylaxis) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการแพ้ชนิดที่หนึ่ง (Type I allergy) ที่รุนแรงที่สุด ทำให้เกิดอาการที่รุนแรงและเฉียบพลัน เช่น หายใจอึดอัด หลอดเลือดบวม น้ำ เกิดอาการเขียวคล้ำ จนถึงแก่ชีวิตได้ในบางราย (Alenius *et al.*, 2002) ดังนั้น จึงจำเป็นที่จะต้องมีการกำจัดโปรตีนเหล่านี้ออกจากน้ำยาขจัดขนเพื่อลดโอกาสการก่อแพ้ในผลิตภัณฑ์ที่ใช้น้ำยาขจัดขนเป็นวัตถุดิบ (Beezhold, 1996; Boonsook, 1999; Chaikumpollert *et al.*, 2012a, 2012b; Doyle *et al.*, 2011, 2012; Honeycutt, 2006; Ichikawa *et al.*, 2001; Ichikawa *et al.*, 2004; Kawahara *et al.*, 2004; Klinklai *et al.*, 2004; Naoya *et al.*, 2004; Perrela and Gaspari, 2002; Peter *et al.*, 2000; Tabor and Hartlage, 2007; Tanaka *et al.*, 1996; Vivagananthan *et al.*, 2005; Yamamoto *et al.*, 2008; เคา ทาชิโร และคณะ, 2549; จิตต์ลัดดา ศักดาภิพาณีย์, 2545; นาโอยะ โอชิภาวะ และคณะ, 2545, 2546a, 2546b; บาแลซแซนตรา แซกกิงเกล เซกกรา, 2548; ยาซุซูกิ ทานากะ และคณะ, 2539, 2542; ริด เทเบอร์, 2548; เลอพันธ์ วงศ์เจริญ, 2544; วิลเลียม ดับบลิว ซัดโลแมน เจอร์ และคณะ, 2542; อีโรชิมะ คัตทิมิ, 2549)

ดังนั้น จึงจำเป็นต้องใช้กรรมวิธีพิเศษอื่นๆ เพื่อเตรียมให้น้ำยาขจัดขนมีสมบัติที่เหมาะสมสำหรับการนำมาประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม เช่น การเตรียมน้ำยาขจัดขนโดยการย่อยด้วยเอนไซม์อัลคาเลส (ประภาพร บุญมี และคณะ, 2013; ไพโรจน์ กลิ่นพิทักษ์ และคณะ, 2538) แต่การเตรียมดังกล่าว ต้องทำการเตรียมทันทีที่ได้รับน้ำยาขจัดขน เพื่อไม่ให้เกิดการบูดเสีย มีขั้นตอนการเตรียมที่ซับซ้อน มีต้นทุนสูง และเก็บรักษาไว้ได้เพียงระยะเวลาหนึ่งเท่านั้น โดยที่ยังไม่สามารถกำจัดโปรตีนออกได้หมดอย่างสมบูรณ์ ดังนั้น ในชุดโครงการวิจัยนี้จึงได้นำเสนอการพัฒนากระบวนการกำจัดโปรตีนออกจากน้ำยาขจัดขนโดยใช้กระบวนการที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น เพื่อคาดหวังว่าจะสามารถกำจัดปริมาณโปรตีนออกได้อย่างสมบูรณ์

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนากระบวนการกำจัดปริมาณโปรตีนในยางธรรมชาติ จากน้ำยางสด ให้มีประสิทธิภาพการกำจัดโปรตีนมากขึ้น สำหรับใช้เป็นวัตถุดิบในผลิตภัณฑ์ทางผิวหนังในทางการแพทย์และเภสัชกรรม ได้แก่ เครื่องสำอางกำจัดขน

สรุปผลการทดลอง

จากผลการศึกษาในทั้งสองโครงการย่อยในชุดโครงการนี้ พบว่านักวิจัยสามารถพัฒนากระบวนการในการกำจัดโปรตีนออกจากน้ำยางสดได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยพบว่าการใช้เอนไซม์อัลคาเลส สารลดแรงตึงผิว รวมถึงตัวทำละลายอินทรีย์ สามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการกำจัดโปรตีนได้ดี โดยยังคงจำเป็นต้องมีสารกันเสียเพื่อป้องกันการบูดของน้ำยางในระหว่างกระบวนการเตรียม กระบวนการที่พัฒนาขึ้นบางรูปแบบสามารถกำจัดโปรตีนออกได้หมด 100% โดยที่ยังคงสภาพดีหลังจากเก็บไว้ในตู้เย็นนานมากกว่า 4 เดือน และสามารถนำวัตถุดิบน้ำยางกำจัดโปรตีนนี้ไปใช้ในการเตรียมเป็นผลิตภัณฑ์ต้นแบบ คือ เครื่องสำอางกำจัดขน หรือผลิตภัณฑ์รูปแบบอื่นๆ (ดังได้เคยเผยแพร่ในโครงการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องด้วย)

จากการศึกษาในชุดโครงการนี้ ทำให้เกิดผลงานชิ้นหลายรูปแบบ ดังนี้

1. อนุสิทธิบัตร จำนวน 2 เรื่อง ได้แก่

วิวัฒน์ พิษญากร และ ประภาพร บุญมี, เครื่องสำอางกำจัดขนที่มีน้ำยางธรรมชาติกำจัดโปรตีนเป็นส่วนประกอบ, *อนุสิทธิบัตร* เลขที่คำขอ 1403000148 วันที่ยื่นคำขอ 27 ม.ค. 2557 เลขที่อนุสิทธิบัตร 9318 วันออกอนุสิทธิบัตร 17 พ.ย. 2557

วิวัฒน์ พิษญากร, จิระพรชัย สุขเสรี และ วิรัช ทวีปรีดา, กรรมวิธีการเตรียมน้ำยางกำจัดโปรตีนจากน้ำยางสด, *อนุสิทธิบัตร* เลขที่คำขอ 1403000017 วันที่ยื่นคำขอ 5 ก.ย. 2556 เลขที่อนุสิทธิบัตร 9831 วันออกอนุสิทธิบัตร 23 เม.ย. 2558

2. การนำเสนอในการประชุมวิชาการ จำนวน 3 เรื่อง ได้แก่

Wiwat Pichayakorn, Jirapornchai Suksaeree and Wirach Taweepreda, Improved Deproteinization Process for Protein-Free Natural Rubber Latex, *The 1st Asia Pacific Rubber Conference APRC2013*, Sep 5-6, 2013, Diamond Plaza Hotel, Surat Thani, *Abstract Book*, p.108 (International conferences: Poster #P-02 by W. Pichayakorn)

Prapaporn Boonme, Wirach Taweepreda and Wiwat Pichayakorn, Novel Process in Preparation of Deproteinized Natural Rubber Latex, *The 1st Asia Pacific Rubber Conference APRC2013*, Sep 5-6, 2013, Diamond Plaza Hotel, Surat Thani, *Abstract Book*, p.183 (International conferences: Oral #OM-13 by P. Boonme)

Prapaporn Boonme and Wiwat Pichayakorn, Preparation of Hair Removal Waxes from Deproteinized Natural Rubber Latex, *Macro2014*, Jul 6-11, 2014, Chiangmai International Convention and Exhibition Centre, Chiangmai, Thailand, *Abstract Poster Presentation*, p.98 (International conferences: Poster #MEDCOS-19 by P. Boonme)

3. การตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารทางวิชาการ จำนวน 3 เรื่อง ได้แก่

Prapaporn Boonme, Wirach Taweepreda and Wiwat Pichayakorn, Novel process in preparation of deproteinized natural rubber latex, *Advanced Materials Research*, 844: 462-465 (2014), ฐานข้อมูล Scopus

Wiwat Pichayakorn, Jirapornchai Suksaeree and Wirach Taweepreda, Improved deproteinization process for protein-free natural rubber latex, *Advanced Materials Research*, 844: 474-477 (2014), ฐานข้อมูล Scopus

Jirapornchai Suksaeree, Wirach Taweepreda and Wiwat Pichayakorn, Surfactant Treatment and Leaching Combination Process for Preparation of Deproteinized Natural Rubber Latex, *Key Engineering Materials*, 659: 500-504 (2015), ฐานข้อมูล Scopus

เอกสารอ้างอิง

- Alenius, H., Turjanmaa, K., and Palosuo, T. (2002). "Natural rubber latex allergy." Occup. Environ. Med. **59**(6): 419-424.
- Beezhold, D. H. (1996). Methods to remove proteins from natural rubber latex, US patent 5,563,241.
- Boonsook, S. (1999). Development of natural rubber with low allergenic proteins by saponification process. Department of Biochemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University. Master of Science.
- Chaikumpollert, O., Yamamoto, Y., Suchiva, K., et al. (2012a). "Protein-free natural rubber." Colloid Polym. Sci. **290**(4): 331-338.
- Chaikumpollert, O., Yamamoto, Y., Suchiva, K., et al. (2012b). "Preparation and characterization of protein-free natural rubber." Polym. Adv. Technol. **23**(4): 825-828.
- Doyle, W., Clark, M., and Honeycutt, T. (2011). "Natural rubber latex having reduced allergenicity and method of making, US patent 8,048,951."
- Doyle, W. R., Clark, M. P., and Honeycutt, T. W. (2012). "Natural rubber latex having reduced allergenicity and method of making, US patent 8,324,312."
- Hepner, D. L., and Castells, M. C. (2003). "Latex allergy: An update." Anesth. Analg. **96**: 1219-1229.
- Honeycutt, T. (2006). Decreasing allergenicity of natural latex rubber prior to vulcanization, US patent 7,056,970.
- Ichikawa, N., Hamada, A., and Hayashi, M. (2001). "Deproteinizing agent and method of preparing cationic deproteinized natural rubber latex using the same, US patent 6,265,479."
- Ichikawa, N., Miyamoto, Y., and Hamada, A. (2004). Deproteinizing agent, deproteinized natural rubber latex using the same, and method of producing rubber product, US patent US 2004/0014876 A1.
- Kawahara, S., Klinklai, W., Kuroda, H., et al. (2004). "Removal of proteins from natural rubber with urea." Polym. Adv. Technol. **15**(4): 181-184.

- Klinklai, W., Saito, T., Kawahara, S., et al. (2004). "Hyperdeproteinized natural rubber prepared with urea." *J. Appl. Polym. Sci.* **93**(2): 555-559.
- Naoya, I., Yoshiaki, M., and Masaharu, H. (2004). Low allergenic natural rubber and method of preparing low allergenic natural rubber latex, US patent 6,784,281.
- Perrella, F. W., and Gaspari, A. A. (2002). "Natural rubber latex protein reduction with an emphasis on enzyme treatment." *Methods* **27**(1): 77-86.
- Peter, R., Chuang, H. K., and Slashed, L. (2000). Removal of protein from natural rubber latex articles, US patent 6,107,455.
- Raulf-Heimsoth, M., Bruning, T., and Rihs, H. P. (2007). "Recombinant latex allergens." *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* **47**(3): 123-125.
- Sussman, G. L., Beezhold, D. H., and Kurup, V. P. (2002). "Allergens and natural rubber proteins." *J. Allergy Clin. Immunol.* **110**(2, Part 2): S33-S39.
- Tabor, R., and Hartlage, J. (2007). "Method for reducing the allergenic protein content of natural rubber latex articles, US patent 2007/00800480 A1".
- Tanaka, Y., Shibata, K., Ikeda, K., et al. (1996). Deproteinized natural rubber latex and its production process, US patent 5,569,740.
- Vivayganathan, K., Lai, P.-F., Gan, S.-N., et al. (2005). "A Method for Preparing Low-Allergen Natural Rubber Latex." *Aust. J. Chem.* **58**: 461-467.
- Wakelin, S. H., and White, I. R. (1999). "Natural rubber latex allergy." *Clin. Exp. Dermatol.* **24**(4): 245-248.
- WHO/UIIS Allergen Standardization Committee. (1984). "Allergen nomenclature." *Hevea brasiliensis* Retrieved July 30, 2010, from http://www.allergen.org/search.php?allergen_source=latex.
- Yamamoto, Y., Nghia, P. T., Klinklai, W., et al. (2008). "Removal of Proteins from Natural Rubber with Urea and Its Application to Continuous Processes." *Journal of Applied Polymer Science* **107**: 2329-2332.
- Yeang, H. Y., Arif, S. A. M., Yusof, F., et al. (2002). "Allergenic proteins of natural rubber latex." *Methods* **27**(1): 32-45.
- Zucker-Pinchoff, B., and Stadtmauer, G. J. (2002). "Latex allergy." *Mountsinai J. Med.* **69**: 88-95.
- เค ทาชิโร และคณะ (2549). วิธีการสำหรับการผลิตน้ำยางธรรมชาติที่มีการกำจัดสารโปรตีนออก, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 79778.
- จิตต์ลัดดา ศักดาภิพาณิชย์ (2545). กรรมวิธีเตรียมยางธรรมชาติโปรตีนต่ำที่มียางอนุภาคเล็กอยู่ด้วย, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 50495.
- นาโอยา โอซึกาวะ และคณะ (2545). ตัวกระทำสำหรับกำจัดโปรตีน, น้ำยางธรรมชาติที่ถูกกำจัดโปรตีนออกโดยใช้ตัวกระทำนี้ และวิธีการของการผลิตผลิตภัณฑ์ยาง, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 53566.

- นาโอเยะ โอชิกาวะ และคณะ (2546a). ยางลาเทกซ์ธรรมชาติที่ถูกกำจัดโปรตีน วิธีการของการเตรียมในสิ่งเดียวกัน ผลัดกันของยางซึ่งใช้ในสิ่งเดียวกัน และตัวกระทำโปรตีนโอโลติกสำหรับยางลาเทกซ์ธรรมชาติที่ถูกกำจัดโปรตีน, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 56586.
- นาโอเยะ โอชิกาวะ และคณะ (2546b). วิธีการของการเตรียมน้ำยางธรรมชาติซึ่งก่อภูมิแพ้ต่ำ และน้ำยางธรรมชาติที่ถูกกำจัดโปรตีน และยางธรรมชาติซึ่งก่อภูมิแพ้ต่ำ และยางธรรมชาติที่ถูกกำจัดโปรตีน, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 57887.
- บาแลชแซนตรา แซกกิงเกล เซกกรา (2548). วิธีการผลิตยางธรรมชาติที่กำจัดโปรตีนออกไปในรูปของแข็งและน้ำยาง, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 68936.
- ประภาพร บุญมี, วิวัฒน์ พิษญากร, และ วิรัช.ทวีปรีดา (2013). กรรมวิธีการเตรียมน้ำยางธรรมชาติโปรตีนต่ำจากน้ำยางสด. สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 121731
- ไพโรจน์ กลิ่นพิทักษ์, พรสิทธิ์.วงศบุญชริก, และ โยธิน.ชิงค์ (2538). การผลิตยางโปรตีนต่ำจากน้ำยางพาราโดยใช้เอนไซม์ปาเปนและอัลคาเลส, แผนกวิชาเคมี ภาควิชาวิทยาศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์.
- ยาซูยุกิ ทานากะ และคณะ (2539). วิธีการทำให้น้ำยางลาเทกซ์ธรรมชาติซึ่งได้กำจัดโปรตีนออกแล้วอยู่ตัว, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 17626.
- ยาซูยุกิ ทานากะ และคณะ (2542). ยางธรรมชาติชนิดขจัดโปรตีนและกรรมวิธีผลิตยางชนิดเดียวกันนั้น, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 35205.
- ริค เทเบอร์ (2548). วิธีการสำหรับลดปริมาณโปรตีนของผลิตภัณฑ์จากน้ำยางธรรมชาติที่ก่อให้เกิดภูมิแพ้, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 68849.
- เลอพันธ์ วงศ์เจริญ (2544). "กรรมวิธีการผลิตน้ำยางชั้นที่มีปริมาณโปรตีนต่ำ, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 44792."
- วิลเลียม ดับบลิว ชัคโลแมน เจอาร์ และคณะ (2542). น้ำยางชั้นชาวธรรมชาติชนิดที่ทำให้เกิดโรคภูมิแพ้ได้ต่ำและกรรมวิธีสำหรับการทำน้ำยางดังกล่าว, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 31802.
- ฮิโรชิมะ คัตทิมิ (2549). กระบวนการผลิตยางสกีมปราศจากโปรตีนและใช้เป็นส่วนประกอบของกาวและเทปหรือแผ่นกาวชนิดไวต่อความดัน, สิทธิบัตรไทย เลขที่ประกาศ 76943.