



ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสม  
เมทิลซาลิซิลและเมนทอลเพื่อบรรเทาอาการปวดในอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ  
Efficacy and safety of sericin hydrogel patch containing methyl salicylate  
and menthol for analgesic in muscle pain volunteers

อาริยา สาริกะภูติ<sup>1</sup> ศุภมาส นภาวิชยานันท์<sup>2</sup> และ พรอนงค์ อร่ามวิทย์<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร 10110

<sup>2</sup> ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

Ariya Sarikaphuti<sup>1</sup>, Supamas Napavichayanun<sup>2</sup> and Pornanong Aramwit<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> School of Anti Aging and Regenerative Medicine, Mae FahLuang University, Bangkok 10110

<sup>2</sup> Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330

Received: 15 February 2019/ Revised: 9 June 2019/ Accepted: 22 June 2019

## บทคัดย่อ

การใช้แผ่นแปะบรรเทาอาการปวดนอกจากจะช่วยลดความเจ็บปวดของผู้ป่วย ยังสามารถลดอาการข้างเคียงจากการรับประทานยาแก้ปวดอีกเสบด้วย แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมเป็นแผ่นที่มีความนุ่ม ยืดหยุ่นสูง และให้ความรู้สึกเย็นสบายขณะใช้ โดยแผ่นที่พัฒนาขึ้นประกอบด้วยโปรตีนกาวไหมที่มีคุณสมบัติในการลดการอักเสบ เมทิลซาลิซิลและเมนทอล ซึ่งมีคุณสมบัติในการลดอาการปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ การศึกษานี้เป็นการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลสำหรับอาการปวดในอาสาสมัครปวดกล้ามเนื้อ จำนวน 47 ราย โดยให้ปิดแผ่นแปะบริเวณที่ปวดวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน เปรียบเทียบกับแผ่นแปะแก้ปวดทางการค้าที่ประกอบด้วยเมนทอล ร้อยละ 0.4 ผลการศึกษาพบว่า คะแนนความเจ็บปวดของอาสาสมัครหลังใช้แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมลดลงต่ำกว่าก่อนใช้แผ่นแปะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แต่ไม่แตกต่างจากแผ่นแปะทางการค้า อย่างไรก็ตามไม่พบอาการข้างเคียงจากการใช้แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหม ดังนั้นแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมจึงมีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดได้ใกล้เคียงกับแผ่นแปะทางการค้า มีความปลอดภัย อาจใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับลดอาการปวดกล้ามเนื้อ

**คำสำคัญ:** แผ่นแปะแก้ปวด ไฮโดรเจล โปรตีนกาวไหม ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย



## Abstract

The use of an analgesic patch is not only to alleviate pain but also to avoid adverse events of drug administration. Sericin hydrogel patch is soft and flexible. It also has a cooling effect resulting in comfortable feeling. Moreover, the hydrogel is composed of sericin which provides an anti-inflammatory activity. It also contains methyl salicylate and menthol which have an analgesic activity. The objectives of this study were to investigate efficacy and safety of sericin hydrogel patch containing methyl salicylate and menthol for its analgesic effect in 47 muscle pain volunteers. The hydrogel was covered on pain area for 3 days (2 times a day) comparing to commercial available patch containing 0.4% menthol. The result showed that mean pain score after receiving sericin hydrogel patch significantly decreased comparing to mean pain score before applying the hydrogel ( $p < 0.05$ ). However, the pain score after receiving sericin hydrogel patch and commercial patch were not significant difference. In addition, side effect of sericin hydrogel patch was not found. In conclusion, sericin hydrogel patch had analgesic effect similar to commercial available pain relief patch. It was safe and might be an alternative product for muscle pain relief.

**Keywords:** Analgesic patch, Hydrogel, Sericin, Efficacy, Safety

## บทนำ

เนื่องจากวิถีการดำรงชีวิตในปัจจุบันโดยเฉพาะกลุ่มคนวัยทำงาน ต้องใช้เครื่องคอมพิวเตอร์และอุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ต่าง ๆ เป็นเวลานานส่งผลให้เกิดความปวดเมื่อยและอักเสบของกล้ามเนื้อ [1, 2] การรับประทานยาแก้ปวดแก้อักเสบ แม้จะมีประสิทธิภาพสูงแต่หากรับประทานต่อเนื่องเป็นเวลานาน อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อการทำงานของตับ [3, 4] และไต [5, 6] อีกทั้งภาวะปวด อักเสบยังมักเป็นภาวะเรื้อรังทำให้การรับประทานยาอาจไม่ใช่หนทางการรักษาที่ปลอดภัยมากนัก นอกจากนี้ยังมีการใช้ครีมบรรเทาปวด ซึ่งแม้จะได้รับความนิยมในระยะแรก แต่เนื่องจากระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของครีมที่สั้นและมีโอกาสเปื้อนเสื้อผ้าสูงทำให้ความนิยมในการใช้ลดลงและเปลี่ยนมาใช้แผ่นแปะแก้ปวด แก้อักเสบมากขึ้น แต่ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวที่มีในท้องตลาดปัจจุบันยังมีข้อจำกัดอีกมาก เช่น ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้เนิ่นนาน วัสดุมักทำจากผ้า กระดาษหรือพลาสติกทำให้ไม่แนบสนิทกับผิวหนังขาดความยืดหยุ่น นอกจากนี้ยังอาจก่อให้เกิดการระคายเคืองเนื่องจากวัสดุส่วนใหญ่ ทำมาจากสารสังเคราะห์ ดังนั้นการพัฒนาแผ่นแปะแก้ปวดที่ช่วยลดข้อจำกัดเหล่านี้จึงอาจ

เป็นทางเลือกที่ดีสำหรับผู้บริโภคอีกทางหนึ่งเนื่องจากคุณสมบัติของแผ่นไฮโดรเจลที่สามารถดูดซับสารออกฤทธิ์ได้ดี แนบสนิทกับผิวหนัง มีความหนานุ่ม ยืดหยุ่นสูง ไม่ติดผิวหนังระลอกออก ประกอบกับคุณสมบัติของโปรตีนกาวไหมเซรีซินซึ่งเป็นวัสดุเหลือทิ้งทางการเกษตรที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้นการซ่อมสร้างผ่านกระบวนการสร้างคอลลาเจน [7, 8] มีคุณสมบัติในการลดการอักเสบ [9, 10] อีกทั้งยังมีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ [11, 12] ทำให้เกิดการพัฒนาคือแผ่นไฮโดรเจลที่ประกอบด้วยโปรตีนกาวไหมที่มีคุณสมบัติแก้ปวด แก้อักเสบสามารถปลดปล่อยสารออกฤทธิ์อย่างต่อเนื่องและเนิ่นนาน และเนื่องจากโปรตีนกาวไหมเป็นสารจากธรรมชาติจึงทำให้มีโอกาสก่อการระคายเคืองต่า นอกจากนี้แผ่นไฮโดรเจลที่พัฒนาขึ้นยังประกอบด้วยสารเมทิลซาลิซิลเลตและเมนทอลที่มีคุณสมบัติในการลดอาการปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพอีกด้วย [13] วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือ การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลเลตและเมนทอลเพื่อบรรเทาอาการปวดในอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ



## วิธีดำเนินการวิจัย

### 1. การเตรียมแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอล

สกัดโปรตีนกาวไหม โดยนำรังไหมสีขาว (จังหวัดเพชรบูรณ์, ประเทศไทย) มาสกัดด้วยความร้อนภายใต้ความดัน [14] หลังจากนั้นนำสารละลายโปรตีนกาวไหมมาผสมร่วมกับโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ (LOBA Chemie, ประเทศอินเดีย) และกลีเซอริน (Sigma Aldrich, สหรัฐอเมริกา) หลังจากผสมจนสารละลายเข้ากันดีแล้ว นำมาผสมร่วมกับเมทิลซาลิซิลิต (Sigma Aldrich, สหรัฐอเมริกา) และเมนทอล (Sigma Aldrich, สหรัฐอเมริกา) ได้เป็นสารละลายที่มีความเข้มข้นของ โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ ร้อยละ 5.76 โปรตีนกาวไหม ร้อยละ 1.44 กลีเซอริน ร้อยละ 1 เมทิลซาลิซิลิต ร้อยละ 1 และเมนทอล ร้อยละ 0.5 จากนั้นนำมาทำเป็นแผ่นไฮโดรเจลโดยใช้กระบวนการ freeze-thaw โดยการใช้อุณหภูมิร้อนสลับเย็นกล่าวคือ นำสารละลายมาใส่ในถาดและนำไปแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นนำมาละลายที่อุณหภูมิห้อง (25 องศาเซลเซียส) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยนับเป็น 1 รอบ ทำซ้ำจนครบ 8 รอบจะได้แผ่นที่มีความคงตัวดี [15] แล้วนำแผ่นไฮโดรเจลที่ได้มาผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อด้วยรังสีแกมมา (25 kGy) โดยสถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ (องค์การมหาชน) (จังหวัดนครนายก ประเทศไทย)

### 2. การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมในอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

การศึกษานี้คำนวณขนาดตัวอย่างโดยอ้างอิงจากข้อมูลจากบทความทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการทดสอบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของแผ่นแปะไคโคลฟีแนคเปรียบเทียบกับแผ่นเมนทอล (กลุ่มควบคุม) ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อพังผืดบริเวณส่วนต้นของกล้ามเนื้อ ของ Hsieh และคณะ ในปี 2010 [16] พบว่าต้องมีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 48 คน ผ่านการรับรองการพิจารณาจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยใน

มนุษย์มหาวิทยาลัย แม่ฟ้าหลวง (REH 61016) โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบความเจ็บปวดของกล้ามเนื้อก่อนและหลังการใช้แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลในอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อเทียบกับแผ่นแปะแก้ปวดทางการค้ากลุ่มควบคุม (แผ่นแปะแก้ปวดที่ประกอบด้วยเมนทอล ร้อยละ 0.4) โดยคัดเลือกอาสาสมัครอายุระหว่าง 18-60 ปี ที่มีอาการปวดเมื่อยบริเวณไหล่หรือหลังรวมถึงมีคะแนนความเจ็บปวดโดยใช้มาตรวัดความเจ็บปวด (Visual Analogue Scale; VAS)  $\geq 5$  คะแนน และผ่านการลงชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัย จะถูกคัดเข้าร่วมการวิจัย อย่างไรก็ตามผู้ที่มีประวัติการแพ้โปรตีนกาวไหม โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ กลีเซอริน เมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลหรืออาสาสมัครที่รับประทานหรือปิดแผ่นแปะแก้ปวดอักเสบภายใน 2 สัปดาห์ก่อนเข้าการศึกษา อาสาสมัครที่เป็นโรคผิวหนังเรื้อรัง หรือโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องจะถูกคัดออกจากการวิจัย หลังจากนั้นอาสาสมัครที่ถูกคัดเข้าร่วมการวิจัยจะถูกสุ่มเพื่อแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยใช้ Block randomization (Block size 4) คือกลุ่มที่จะได้รับแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลและกลุ่มที่จะได้รับแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม โดยทำการปิดแผ่นแปะบริเวณไหล่หรือหลังที่ปวดแล้วปิดทับด้วยแผ่นกาว เป็นเวลา 3 ชั่วโมงต่อครั้ง วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น ทุกวัน เป็นเวลา 3 วัน แล้วจึงหยุดใช้ อาสาสมัครต้องบันทึกคะแนนความเจ็บปวดโดยใช้มาตรวัดความเจ็บปวด (VAS; 0-10 คะแนน) ก่อนและหลังการปิดแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลหรือแผ่นปิดแก้ปวดควบคุม ทุกครั้ง (รวม 6 ครั้ง) พร้อมทั้งบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่อาจเกิดขึ้นได้ ได้แก่ ผื่นแดง บวม ตุ่มน้ำใส และอาการคัน นอกจากนี้ผู้วิจัยจะทำการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ซ้ำอีกครั้งก่อนและหลังการใช้แผ่นแปะ โดยประเมินการเกิดผื่นแดง (0-3 คะแนน) บวม (0-4 คะแนน) ตุ่มนูน (พบหรือไม่พบ) ตุ่มพอง (พบหรือไม่พบ) หรือตุ่มน้ำใสขนาดใหญ่ (พบหรือไม่พบ) ในอาสาสมัครทุกท่านที่เข้าร่วมโครงการ



### 3. สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การทดสอบสมมุติฐานกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 โดยใช้โปรแกรมสถิติ SPSS (version 17.0, SPSS Inc.) เปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดก่อน และหลังการใช้แผ่นแปะแต่ละชนิดโดยใช้สถิติ Pair T-test เปรียบเทียบค่าความแตกต่างของคะแนนความเจ็บปวดจากการใช้แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลเทียบกับแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม โดยใช้สถิติ Independent T-test รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาคือร้อยละ ค่ามัธยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

### ผลการวิจัย

ผลการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลในอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ มีอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 48 คน แบ่งแบบสุ่มออกเป็น กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลจำนวน 24 ราย และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะแก้ปวดที่มีจำหน่ายในท้องตลาดหรือแผ่นแปะแก้ปวดควบคุมจำนวน 24 ราย อย่างไรก็ตามพบว่ามีอาการข้างเคียงคือผื่นแพ้ คัน บวมแดงจากการใช้แผ่นแปะแก้ปวดกลุ่มควบคุม 1 คนจนต้องออกจากการศึกษา ดังนั้นจะเหลืออาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อเข้าร่วมโครงการ 47 คน โดยมีข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

| ข้อมูล   | จำนวนตัวอย่าง (คน)              | เปอร์เซ็นต์ |
|--|---------------------------------|-------------|
| อาสาสมัคร  | 47                              | 100         |
| - หญิง   | 46                              | 97.87       |
| - ชาย  | 1                               | 2.13        |
| อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (สูงสุด, ต่ำสุด))                              | 47.83 $\pm$ 7.73 (23.25, 60)    |             |
| ดัชนีมวลกาย ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (สูงสุด, ต่ำสุด)) | 23.13 $\pm$ 3.38 (17.57, 30.80) |             |
| บริเวณที่มีอาการปวด  |                                 |             |
| - ไหล่หรือหลังด้านขวา  | 27                              | 57.45       |
| - ไหล่หรือหลังด้านซ้าย   | 20                              | 42.55       |

### 1. ผลการศึกษาคะแนนความเจ็บปวดจากการใช้แผ่นแปะในอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

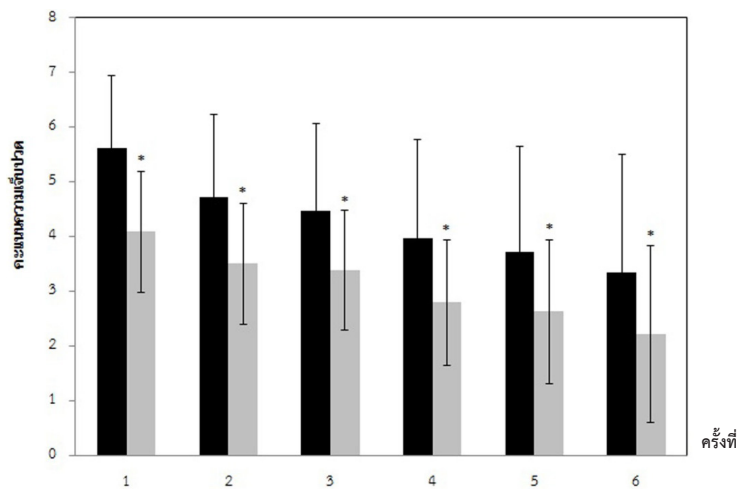
ผลการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการปิดแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลแต่ละครั้ง พบว่าคะแนนความเจ็บปวดของอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังการปิดแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5.6 VS 4.1, 4.7 VS 3.5, 2.5 VS

3.4, 3.9 VS 2.7, 2.7 VS 2.6, 3.3 VS 2.2;  $p < 0.05$  ตามลำดับ) นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดก่อนแปะครั้งที่ 1-6 ยังพบว่าคะแนนความเจ็บปวดของอาสาสมัครลดลงอย่างต่อเนื่อง ดังแสดงในภาพที่ 1 นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการปิดแผ่นแปะแก้ปวดควบคุมแต่ละครั้ง พบว่าคะแนนความเจ็บปวดของอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังการปิดแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เฉพาะในการปิดแผ่นแปะครั้งที่ 1,

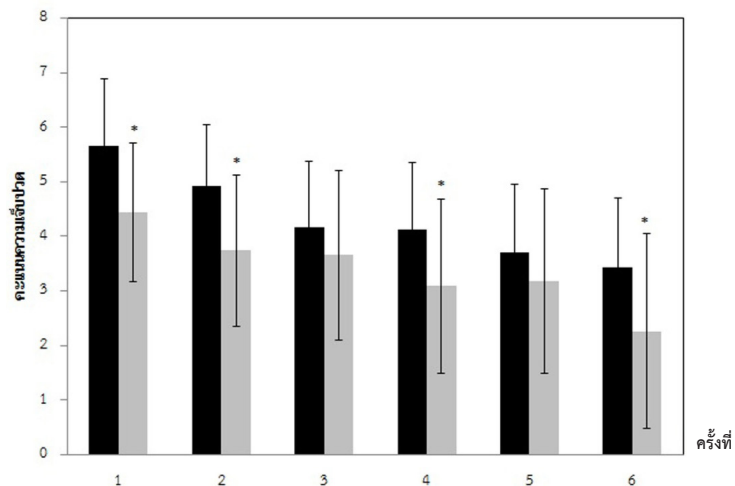


2, 4, และ 6 (5.6 VS 4.4, 4.9 VS 3.7, 4.1 VS 3.1, 3.4 VS 2.3;  $p < 0.05$  ตามลำดับ) ดังแสดงในภาพที่ 2 อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบผลต่างของคะแนนความเจ็บปวดก่อนและหลังการปิดแผ่นแปะแต่ละครั้งระหว่างแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลสูงกว่าแผ่นแปะแก้ปวดควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ดังนั้น แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลสามารถลดความเจ็บปวดจากการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อได้ใกล้เคียงกับแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม ดังแสดงในภาพที่ 3

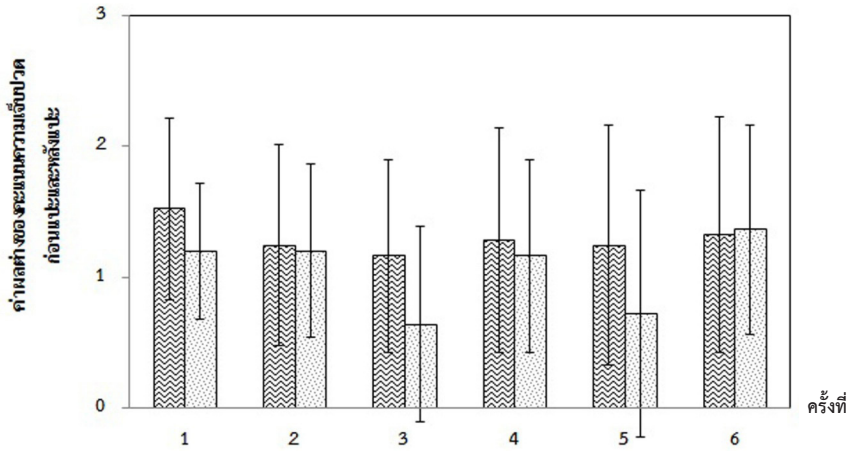
ผลต่างของคะแนนความเจ็บปวดก่อนและหลังการปิดแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลสูงกว่าแผ่นแปะแก้ปวดควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ดังนั้น แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอลสามารถลดความเจ็บปวดจากการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อได้ใกล้เคียงกับแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม ดังแสดงในภาพที่ 3





ภาพที่ 1 เปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดก่อนและหลังการปิดแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอล 6 ครั้ง (\*  $p < 0.05$ ); ■ ก่อนปิดแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอล, ■ หลังปิดแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลิตและเมนทอล



ภาพที่ 2 เปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดก่อนและหลังการปิดแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม 6 ครั้ง (\*  $p < 0.05$ ); ■ ก่อนปิดแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม, ■ หลังปิดแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม



ภาพที่ 3 เปรียบเทียบค่าผลต่างของคะแนนความเจ็บปวดก่อนและหลังการปิดแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลและแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม 6 ครั้ง;  ค่าผลต่างของคะแนนความเจ็บปวดก่อนและหลังการปิดแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอล,  ค่าผลต่างของคะแนนความเจ็บปวดก่อนและหลังการปิดแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม

**2. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้แผ่นแปะในอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ**

หลังการใช้แผ่นแปะในอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ (ผื่นแดง บวม ตุ่มน้ำใส คัน) เกิดขึ้นในอาสาสมัครที่มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิ

ซิลและเมนทอล แต่อย่างไรก็ตามจากการประเมินโดยอาสาสมัครและผู้วิจัย พบผื่นแดงเล็กน้อย 1 ราย (ร้อยละ 4) หลังการใช้แผ่นแปะแก้ปวดควบคุม และมีอาการคันระหว่างและหลังการใช้แผ่นแปะแก้ปวดควบคุม 3 ราย (ร้อยละ 13) (ตารางที่ 2 และ 3)

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังประเมินโดยอาสาสมัคร

| อาการไม่พึงประสงค์ | ก่อนใช้แผ่นแปะ (ร้อยละ) |        | ระหว่างใช้แผ่นแปะ (ร้อยละ) |        | หลังใช้แผ่นแปะ (ร้อยละ) |        |
|--------------------|-------------------------|--------|----------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                    | ไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหม | ควบคุม | ไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหม    | ควบคุม | ไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหม | ควบคุม |
| ผื่นแดง            | 0                       | 0      | 0                          | 0      | 0                       | 4      |
| บวม                | 0                       | 0      | 0                          | 0      | 0                       | 0      |
| ตุ่มน้ำใส          | 0                       | 0      | 0                          | 0      | 0                       | 0      |
| คัน                | 0                       | 0      | 0                          | 13     | 0                       | 13     |



ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังประเมินโดยผู้วิจัย

| อาการไม่พึงประสงค์         | ก่อนใช้แผ่นแปะ (ร้อยละ) |        | หลังใช้แผ่นแปะ (ร้อยละ) |             |
|----------------------------|-------------------------|--------|-------------------------|-------------|
|                            | ไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหม | ควบคุม | ไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหม | ควบคุม      |
| ผื่นแดง (erythema)         | 0                       | 0      | 0                       | 4 (grade 1) |
| บวม (edema)                | 0                       | 0      | 0                       | 0           |
| ตุ่มนูน (papules)          | 0                       | 0      | 0                       | 0           |
| ตุ่มพอง (vesicles)         | 0                       | 0      | 0                       | 0           |
| ตุ่มน้ำใสขนาดใหญ่ (bullae) | 0                       | 0      | 0                       | 0           |

**อภิปรายและสรุปผลการวิจัย**

ปัจจุบันอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อจากการทำงานหรือการออกกำลังกายมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นเนื่องมาจากวิถีชีวิตในปัจจุบันที่เปลี่ยนไป มีการใช้เทคโนโลยีหรือคอมพิวเตอร์มากขึ้น โดยอาการดังกล่าวส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน ดังนั้นผู้ที่มีอาการดังกล่าวมักจะต้องรับประทานยาแก้ปวดอักเสบปริมาณมาก ส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบการทำงานต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ภาวะอาหาร ตับ และไต เป็นต้น ดังนั้นการพัฒนาแผ่นแปะแก้ปวดจึงน่าจะเป็นทางเลือกในการรักษาอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อได้ โดยลดอาการข้างเคียงจากการรับประทานยา จากการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลในอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อบริเวณไหล่หรือหลัง พบว่าแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลสามารถลดอาการปวดเมื่อยได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับก่อนปิดแผ่นดังกล่าว และยังสามารถลดอาการปวดลงได้อย่างต่อเนื่องจากการใช้แผ่นที่พัฒนาขึ้นในตั้งแต่ครั้งที่ 1-6 ของการใช้ (ภาพที่ 1) เนื่องจากในแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลประกอบด้วยโปรตีนกาวไหมที่มีคุณสมบัติในการลดการอักเสบ โดยสามารถลด cyclooxygenase 2 (COX-2) และ nitric oxide

ในกระบวนการอักเสบได้ [9] และยังมีคุณสมบัติเป็น gumming protein กล่าวคือ สามารถทำให้แผ่นไฮโดรเจลมีความยืดหยุ่นดีส่งผลให้แผ่นสามารถแนบสนิทกับผิวหนังและสามารถส่งสารออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพอีกด้วย จากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่แสดงให้เห็นว่า การใช้ครีมโปรตีนกาวไหมร้อยละ 8 ในการรักษาบาดแผลในหนูเปรียบเทียบกับครีมที่ไม่มีส่วนประกอบของโปรตีนกาวไหม พบว่าบาดแผลที่รักษาด้วยด้วยครีมโปรตีนกาวไหมมีขนาดบาดแผลและเกิดการอักเสบน้อยกว่าครีมที่ไม่มีส่วนประกอบของโปรตีนกาวไหม [17] จากผลการศึกษาที่ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Siritientong และคณะ [18] ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีบาดแผลที่ถูกตัดผิวหนังบางส่วนเพื่อการปลูกถ่ายที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นปิดแผลที่มีส่วนประกอบของโปรตีนกาวไหมมีคะแนนความเจ็บปวดน้อยกว่าผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นปิดแผลกลุ่มควบคุม (Bactigras®) อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมที่ใช้ในการศึกษานี้ยังประกอบไปด้วยเมทิลซาลิซิลและเมนทอลที่สามารถลดอาการปวดเมื่อยและเพิ่มประสิทธิภาพในการลดการอักเสบ ซึ่งสอดคล้องกับผลจากการศึกษาของ Higashi และคณะ [13] พบว่าแผ่นแปะที่ประกอบด้วยเมทิลซาลิซิลและเมนทอลสามารถลดอาการปวดของ ผู้ที่มีกล้ามเนื้อตึงได้มากกว่าแผ่นแปะหลอก โดยมีอาการข้างเคียงไม่แตกต่างจากแผ่นแปะหลอกและไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง อย่างไรก็ตามจาก

การศึกษานี้พบว่า แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลสามารถลดอาการปวดได้ไม่แตกต่างจากแผ่นแปะแก้ปวดควบคุม (ที่มีเมนทอล ร้อยละ 0.4 เป็นองค์ประกอบ) เนื่องจากแผ่นดังกล่าวยังมีสารสำคัญในการบรรเทาอาการปวดอื่น ๆ อันประกอบด้วย การบูร ร้อยละ 1.2 [19] น้ำมันจากสะระแหน่ ร้อยละ 0.7 [20] และน้ำมันยูคาลิปตัส ร้อยละ 0.5 [21]

ในด้านผลข้างเคียงจากการปิดแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลพบว่า ไม่พบอาการข้างเคียงแต่อย่างใด ซึ่งเป็นข้อดีเมื่อเทียบกับแผ่นปิดแผลทางการค้าที่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยู่บ้าง ทั้งนี้เนื่องจากแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผลิตจากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ และโปรตีนกาวไหมเซรีซินเป็นหลัก โดยโพลีไวนิลแอลกอฮอล์เป็นสารที่ใช้เป็นส่วนประกอบหลักของแผ่นปิดแผลทางการค้า อุปกรณ์นำส่งยา และอุปกรณ์ทางการแพทย์ มาเป็นเวลานาน มีความปลอดภัย และไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียง [22, 23] โปรตีนกาวไหมเซรีซินเป็นสารสกัดจากรังไหมที่ได้จากธรรมชาติ มีความปลอดภัย และไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อเซลล์สัตว์และมนุษย์ [24, 25] ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Siriteintong และคณะ [18] ที่ระบุว่าแผ่น scaffold ที่ประกอบด้วยโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ (ร้อยละ 2) โปรตีนกาวไหมเซรีซิน (ร้อยละ 3) และกลีเซอริน (ร้อยละ 1) เป็นแผ่นที่มีความปลอดภัยในสัตว์และมนุษย์ แผ่นตัวอย่างไม่ก่อให้เกิดการอักเสบ ไม่มีอาการบวมแดง และร้อนของผิวหนังบริเวณที่ฝัง เมื่อข้อมสีเนื้อเยื่อพบว่า ค่าตัวแปรด้านการอักเสบ เช่น จำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนหลอดเลือดที่สร้างใหม่ และการเกิดพังผืดน้อยกว่าแผ่นควบคุม อีกทั้งเมื่อทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 110 คน พบว่าค่าความแดง (erythema levels) และค่าความดำ (melanin levels) ที่แสดงถึงการอักเสบของผิวหนังและการเปลี่ยนแปลงของเม็ดสีของผิวหนังที่แปะด้วยแผ่นแปะที่ประกอบด้วยโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ โปรตีนกาวไหมเซรีซินและกลีเซอรินไม่แตกต่างจากแผ่นปิดแผลทางการค้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้แผ่นแปะที่ประกอบด้วยโพลีไวนิลแอลกอฮอล์

โปรตีนกาวไหมเซรีซินและกลีเซอรินในการรักษาบาดแผลผู้ป่วยที่ถูกตัดผิวหนังบางส่วนเพื่อปลูกถ่าย นอกจากนี้ส่วนประกอบอื่น ๆ ของแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลก็มีความปลอดภัยและเป็นสารที่เป็นส่วนประกอบในแผ่นแปะทางการค้า เช่น เมทิลซาลิซิลและเมนทอลเป็นส่วนประกอบในแผ่นแปะแก้ปวดหลายชนิด เช่น แผ่นแปะนิโอบันเจล (เมนทอล ร้อยละ 0.4) แผ่นแปะตราเสือ (เมนทอล ร้อยละ 0.5) ซาลลอนพาส (เมทิลซาลิซิล ร้อยละ 7.18 และเมนทอล ร้อยละ 5.66) เป็นต้น ซึ่งมีความเข้มข้นสูงกว่าแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหม (เมทิลซาลิซิล ร้อยละ 1 และเมนทอล ร้อยละ 0.5) โดยจุดเด่นของแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลที่พัฒนาขึ้นคือมีความยืดหยุ่นดี แนบสนิทกับพื้นผิว ทำให้สารสำคัญออกฤทธิ์ได้เต็มที่ อีกทั้งกระบวนการผลิตยังไม่ซับซ้อน ใช้เพียงอุปกรณ์ทั่วไปในการผลิต นอกจากนี้ยังไม่มีความเป็นพิษของสารเคมีที่ใช้ในกระบวนการเชื่อมขวาง (cross-linking) ที่มักพบทั่วไปในกระบวนการผลิตแผ่นไฮโดรเจล ดังนั้นแผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลที่ใช้ในการศึกษานี้มีความปลอดภัยและไม่ก่อให้เกิดอันตรายหรือผลข้างเคียง อย่างไรก็ตาม ในระหว่างการศึกษายังพบอาการผื่นแดง บวม และคันเกิดขึ้นในอาสาสมัคร จำนวน 1 ราย จากการใช้แผ่นแปะแก้ปวดควบคุมจนต้องออกจากการศึกษา นอกจากนี้ยังพบผื่นแดงเล็กน้อย จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 4) และมีอาการคันระหว่างและการใช้ 3 ราย (ร้อยละ 13) ในผู้ใช้แผ่นแปะควบคุมทั้งนี้อาจเนื่องมาจากแผ่นแปะแก้ปวดทั่วไปที่มีอยู่ในท้องตลาด มักมีส่วนประกอบของยาเพื่อเพิ่มความยืดหยุ่น ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่มีความไวต่อโปรตีนที่อยู่ในยา อันอาจก่อให้เกิดการแพ้ [26] นอกจากนี้แผ่นแปะแก้ปวดส่วนใหญ่มักจะมีความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์ในปริมาณสูงซึ่งอาจก่อให้เกิดความระคายเคืองได้เช่นกัน

แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลผลิตจากวัตถุดิบจากทางธรรมชาติ ประกอบกับมีวิธีการผลิตค่อนข้างง่าย โดยใช้กระบวนการ





freeze-thaw โดยการใช้อุณหภูมิร้อนสลับเย็น ไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องมือเฉพาะในการผลิตเหมือนการผลิตทางการค้าทั่วไป ดังนั้นจึงมีราคาต้นทุนการผลิตค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับแผ่นแปะทางการค้าทั่วไป นอกจากนี้โปรตีนกาวไหมที่เป็นส่วนประกอบหลักของแผ่นแปะดังกล่าวยังมีคุณสมบัติในการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนซึ่งมีส่วนสำคัญต่อกระบวนการหายของบาดแผล [7] จึงอาจนำข้อมูลการพัฒนาแผ่นแปะนี้ไปประยุกต์ใช้ในการพัฒนาแผ่นแปะแผลชนิดอื่น ๆ ต่อไปได้ จากผลการศึกษารูปได้ว่า แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลสามารถลดความเจ็บปวดในอาสาสมัครปวดเมื่อยกล้ามเนื้อได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนใช้ และยังสามารถลดอาการปวดลงได้อย่างต่อเนื่องจากการใช้แผ่นแปะครั้งที่ 1-6 นอกจากนี้แผ่นแปะไฮโดรเจลจากโปรตีนกาวไหมผสมเมทิลซาลิซิลและเมนทอลยังสามารถลดความเจ็บปวดจากการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อได้ใกล้เคียงกับแผ่นทางการค้าโดยไม่พบอาการข้างเคียงต่อระบบผิวหนัง

### กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก โครงการทุนหลังปริญญาเอก กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### เอกสารอ้างอิง

1. Szeto GP, Straker LM, O'Sullivan PB. A comparison of symptomatic and asymptomatic office workers performing monotonous keyboard work-2: neck and shoulder kinematics. *Man Ther* 2005;10(4):281-91.
2. Yuk Szeto GP, Straker LM, O'Sullivan PB. Neck-shoulder muscle activity in general and task-specific resting postures of symptomatic computer users with chronic neck pain. *Man Ther* 2009;14(3):338-45.
3. Mahadevan SBK, McKiernan PJ, Davies P, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child* 2006;91(7):598-603.
4. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysropoulos N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4(2):131-42.
5. Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAIDs and kidney. *J Assoc Physicians India* 2004;52:632-40.
6. Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993;33:435-65.
7. Aramwit P, Palapinyo S, Srichana T, Chottanapund S, Muangman P. Silk sericin ameliorates wound healing and its clinical efficacy in burn wounds. *Arch Dermatol Res* 2013;305(7):585-94.
8. Ersel M, Uyanikgil Y, Akarca FKL. Effects of silk sericin on incision wound healing in a dorsal skin flap wound healing rat model. *Med Sci Monit* 2016;22:1064-78.
9. Aramwit P, Towiwat P, Srichana T. Anti-inflammatory potential of silk sericin. *Nat Prod Commun* 2013;8(4):501-4.
10. Khampiang T, Aramwit P, Supaphol P. Silk sericin loaded alginate nanoparticles: preparation and anti-inflammatory efficacy. *Int J Biol Macromol* 2015;80:636-43.
11. Takechi T, Wada R, Fukuda T, Harada K, Takamura H. Antioxidant activities of two sericin proteins extracted from cocoon of silkworm (*Bombyx mori*) measured by DPPH, chemiluminescence, ORAC and ESR methods. *Biomed Rep* 2014;2(3):364-9.
12. Fan JB, Wu LP, Chen LS, Mao XY, Ren FZ. Antioxidant activities of silk sericin from silkworm *Bombyx Mori*. *J Food Biochem* 2009;33(1):74-88.



13. Higashi Y, Kiuchi T, Furuta K. Efficacy and safety profile of a topical methyl salicylate and menthol patch in adult patients with mild to moderate muscle strain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther* 2010;32(1):34-43.
14. Aramwit P, Kanokpanont S, Nakpheng T, Srichana T. The effect of sericin from various extraction methods on cell viability and collagen production. *Int J Mol Sci* 2010;11(5):2200-11.
15. Aramwit P, Sereemasapun A, Yamdech R. Sericin ameliorates the properties of poly(vinyl alcohol) hydrogel prepared by simple repeated freeze-thaw process without the use of chemical crosslinking. *Int J Res Sci* 2018;4(3):6-11.
16. Hsieh LF, Hong CZ, Chern SH, Chen CC. Efficacy and side effects of diclofenac patch in treatment of patients with myofascial pain syndrome of the upper trapezius. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(1):116-25.
17. Aramwit P, Sangcakul A. The effects of sericin cream on wound healing in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007;71(10):2473-7.
18. Siritientong T, Angspatt A, Ratanavaraporn J, Aramwit P. Clinical potential of a silk sericin-releasing bioactive wound dressing for the treatment of split-thickness skin graft donor sites. *Pharm Res* 2014;31(1):104-16.
19. Xu H, Blair NT, Clapham DE. Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *J Neurosci* 2005;25(39):8924-37.
20. Gobel H, Schmidt G, Dworschak M, Stolze H, Heuss D. Essential plant oils and headache mechanisms. *Phytomedicine* 1995;2(2):93-102.
21. Silva J, Abebe W, Sousa SM. Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of Eucalyptus. *J Ethnopharmacol* 2003;89(2-3):277-83.
22. Kamoun EA, Chen X, Mohy EMS, Kenawy ERS. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: a review of remarkably blended polymers. *Arab J Chem* 2015;8(1):1-14.
23. Kamoun EA, Kenawy ERS, Chen X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *J Adv Res* 2017;8(3):217-33.
24. Hasatsri S, Angspatt A, Aramwit P. Randomized clinical trial of the innovative bilayered wound dressing made of silk and gelatin: safety and efficacy tests using a split-thickness skin graft model. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:8.
25. Aramwit P, Kanokpanont S, De-Eknamkul W, Kamei K, Srichana T. The effect of sericin with variable amino-acid content from different silk strains on the production of collagen and nitric oxide. *J Biomater Sci Polym Ed* 2009;20(9):1295-306.
26. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Allergic patch test reactions caused by the rubber chemical cyclohexyl thiophthalimide. *Contact Dermatitis* 1996;34(1):23-6.