



## บทความการศึกษาต่อเนื่อง

### เจลชนิดเคี้ยวและการประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมและโภชนเภสัช

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง อรสร สารพันโชติวิทยา

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

รหัสกิจกรรม 1007-1-000-002-10-2566

จำนวนหน่วยกิต 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 31 ตุลาคม 2566

วันที่หมดอายุ: 30 ตุลาคม 2567

#### วัตถุประสงค์

1. เพื่ออธิบายคุณสมบัติ ข้อดี ข้อจำกัด และส่วนประกอบของตำรับเจลชนิดเคี้ยว
2. เพื่ออธิบายแนวทางการเตรียมตำรับ water-based chewable gels และการประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมและโภชนเภสัช

#### บทคัดย่อ

เจลชนิดเคี้ยว (chewable gels) เป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ทางเลือกที่ได้รับการพัฒนาขึ้นให้มีความแตกต่างจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่บริหารทางการรับประทานแบบดั้งเดิม เช่น ยาเม็ด ยาแคปซูลแข็ง และยาแคปซูลนิ่ม มีการนำความรู้เรื่องเจลชนิดเคี้ยวมาประยุกต์ใช้ทั้งในทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical) และโภชนเภสัช (Nutraceuticals) โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วยเด็ก และผู้สูงอายุ รวมถึงผู้ป่วยที่มีอาการกลืนลำบาก เจลชนิดเคี้ยวเตรียมได้จากสารก่อเจล (gelling agent) หลายชนิด รวมทั้งเจลาติน (gelatin) ซึ่งนิยมใช้มากที่สุด การผสมยาหรือสารออกฤทธิ์ในตำรับเจลชนิดเคี้ยว อาจเตรียมในรูปแบบอนุภาคที่กระจายตัว หรือนำมาละลายในวัฏภาคน้ำหรือน้ำมัน หรือรูปแบบไขมันหรือน้ำมัน (lipid) ในอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W emulsion) อย่างไรก็ตามยาหรือสารออกฤทธิ์ที่นำมาเตรียมตำรับอาจไม่มีรสชาติ หรือมีรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ อีกทั้งบางชนิดไม่คงตัวและเสื่อมสลายได้ง่าย หรือมีผลต่อคุณสมบัติการเกิดเจลของสารก่อเจล แนวทางการแก้ไข จะดำเนินการเฉพาะกรณีไป เช่น การปรับ pH การใช้ระบบบัฟเฟอร์ การแต่งกลิ่นรสหรือการบดบังรสชาติ การเติมสารเพิ่มความคงตัว หรือการใช้เทคนิคการห่อหุ้มหรือเอนแคปซูเลชัน (encapsulations) ซึ่งในปัจจุบันการนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์ผ่านตำรับเจลชนิดเคี้ยวยังคงได้รับความสนใจและมีการพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการผลิตวิตามินและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร คาดว่าในอนาคตจะเป็นรูปแบบทางเลือกที่ได้รับความนิยมมากขึ้นเป็นลำดับ



## บทนำ

การนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์ใดๆ เข้าสู่ร่างกายด้วยการรับประทานจัดเป็นทางในการบริหารที่ปลอดภัยและสะดวก เกสซ์ภัณฑ์ที่สามารถบริหารผ่านช่องทางนี้มีหลายรูปแบบ เช่น ยาเม็ด (tablets), ยาแคปซูลแบบนิ่ม (soft capsules), ยาแคปซูลแบบแข็ง (hard capsules), ยาอีลิคเซอร์ (elixirs), ยาน้ำแขวนตะกอน (suspensions), ยาเม็ดชนิดเคี้ยว (chewable tablets) หรือกัมมี่ (gummies) เป็นต้น<sup>(1)</sup> รูปแบบยาที่ได้รับความนิยมมาก คือรูปแบบยาเม็ด เนื่องจากพกพาสะดวก รับประทานง่าย ได้ขนาดยาที่ถูกต้อง และบริหารจัดการได้ง่าย สำหรับกลุ่มผลิตภัณฑ์เสริมอาหารนั้น รูปแบบที่ได้รับความนิยมมากรูปแบบหนึ่งคือรูปแบบเจลชนิดเคี้ยวหรือกัมมี่ เจลชนิดเคี้ยวเป็นตำรับที่กลืนได้ง่ายกว่ายาเม็ดและยาแคปซูล มีรสชาติน่าใช้ เนื่องจากมีการแต่งรสชาติให้หลากหลายตามความชอบของผู้บริโภค เหมาะสำหรับทั้งเด็กเล็กและผู้สูงอายุ ตลอดจนผู้ที่มีปัญหาเรื่องการกลืน จึงเป็นรูปแบบที่ผู้บริโภคให้การยอมรับ ทั้งนี้ในการพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบเจลชนิดเคี้ยวจะต้องดำเนินการภายใต้มาตรฐานการผลิตที่เข้มงวด ในขณะที่การพัฒนาผลิตภัณฑ์เสริมอาหารรูปแบบเจลชนิดเคี้ยวมีข้อกำหนดด้านกฎระเบียบที่ผ่อนปรนมากกว่า<sup>(2)</sup>

อย่างไรก็ตาม การนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์ผ่านรูปแบบเจลชนิดเคี้ยวยังมีความท้าทายในหลายประเด็น เช่น ถ้ายาหรือสารออกฤทธิ์มีรสชาติหรือกลิ่นที่ไม่น่าใช้ สามารถนำมาเตรียมในรูปแบบเม็ดและแคปซูลที่บริหารโดยการกลืนทั้งเม็ดได้ แต่หากนำมาเตรียมในรูปแบบที่ต้องบริหารผ่านการเคี้ยวจะให้รสชาติที่ไม่ดีอย่างมากเมื่อสัมผัสลิ้นและช่องปาก ดังนั้นจึงมีการแก้ปัญหาโดยการเติมสารให้ความหวานชนิดเข้มข้นหรือใช้สารแต่งกลิ่นรสเพื่อบดบังรสชาติที่ไม่ดีนั้น หรือการเตรียมยาหรือสารออกฤทธิ์ในรูปแบบที่ไม่ละลายเมื่อผ่านกระบวนการเคี้ยว เช่น การควบคุม pH การเตรียมเป็นสารประกอบเชิงซ้อน หรือการใช้เทคนิคเอนแคปซูเลชันเพื่อกักเก็บตัวยา หรือการแยกตัวยาหรือสารออกฤทธิ์โดยการเตรียมในรูปแบบอิมัลชัน

ความท้าทายอีกประการหนึ่ง คือความคงตัวของยาหรือสารออกฤทธิ์ เจลชนิดเคี้ยวส่วนใหญ่มักเตรียมจากเจลาติน และมีส่วนประกอบของน้ำในตำรับ หากยาหรือสารออกฤทธิ์มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีก็จะละลายได้ดีในตำรับ แต่ในกรณีที่ยาหรือสารออกฤทธิ์ละลายในตำรับได้เพียงบางส่วน หากนำมาผสมลงในตำรับโดยไม่ได้ปรับคุณสมบัติใดๆ อาจทำให้ตำรับมีความคงตัวลดลง หรือเกิดความไม่เข้ากันระหว่างส่วนผสมในตำรับ และนำไปสู่การเสื่อมสลายของตัวยาหรือสารออกฤทธิ์นั้น มีผลให้รสชาติหรือสีเปลี่ยนแปลง หรือเกิดสารผลิตภัณฑ์จากการเสื่อมสลายที่อาจส่งผลเสียต่อสุขภาพได้

นอกจากนี้อาจพบปัญหาด้านความไม่คงตัวของสารก่อเจลระหว่างการผลิตและการเก็บรักษา สารก่อเจลที่ไม่คงตัวจะนำไปสู่เนื้อสัมผัสของเจลที่ไม่ดี หรือการสูญเสียความสามารถในการเกิดเจลได้ ในการเตรียมเจลชนิดเคี้ยวสามารถเลือกใช้สารก่อเจลได้หลากหลายชนิด แม้กระนั้นเจลาตินก็ยังได้รับความนิยมอย่างมาก เนื่องจากหาได้ง่าย สะดวกในการใช้งาน รวมถึงการมีอุณหภูมิการเปลี่ยนสภาพระหว่างโซลและเจล (sol-gel transition temperature) ที่มีความใกล้เคียงกับสภาวะทางสรีรวิทยาของมนุษย์ ทำให้เจลาตินละลายได้ในปาก และให้เนื้อสัมผัสที่มีลักษณะเฉพาะ<sup>(3,4)</sup> ประกอบกับลูกอมหรือขนมหวานที่เตรียมจากเจลาตินก็ได้รับความนิยมอย่างมากอยู่แล้ว มีประวัติการใช้เจลาตินในอดีตยาวนาน ผู้บริโภคจึงรู้สึกคุ้นเคยกับรูปลักษณ์ เนื้อสัมผัส



และความรู้สึกเมื่อเจลาตินอยู่ในปาก นอกจากความอร่อยแล้ว เจลาตินยังมีคุณสมบัติการละลายที่รวดเร็ว และสม่ำเสมอในทางเดินอาหาร<sup>(5)</sup> จึงช่วยส่งเสริมการดูดซึมของยาหรือสารออกฤทธิ์ในทางเดินอาหารได้ดี ดังนั้น เจลชนิดเคี้ยวที่เตรียมจากเจลาติน จึงเป็นทางเลือกที่ดีในการนำมาประยุกต์ใช้ทดแทนยาเม็ดหรือยาแคปซูลแบบดั้งเดิม และเป็นประโยชน์อย่างมากสำหรับการนำมาพัฒนาตำรับยาและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับเด็กเล็ก ผู้สูงอายุ และผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืน ทั้งนี้การออกแบบสูตรตำรับอย่างเหมาะสมจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์ และสามารถผสมสารปรุงแต่งที่มีคุณสมบัติต่างๆ ในตำรับได้ ทั้งนี้ตำรับเจลชนิดเคี้ยวมีทั้งชนิดที่ใช้น้ำและไม่ใช้น้ำเป็นตัวกลาง และมีการใช้สารก่อเจลหลายชนิด ในบทความนี้จะกล่าวถึงความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับเจลชนิดเคี้ยว ชนิดของสารก่อเจล แนวทางการเตรียมตำรับ และมุ่งเน้นตำรับประเภท water-based chewable gels ที่เตรียมโดยใช้น้ำเป็นตัวกลางและเตรียมจากสารก่อเจลชนิดเจลาตินเป็นหลัก เนื่องจากพบได้บ่อยและนิยมนำมาพัฒนาตำรับ ตลอดจนตัวอย่างยาหรือสารออกฤทธิ์ที่เตรียมในรูปแบบ chewable gels ตามลำดับ

ทั้งนี้เพื่อไม่ให้เกิดความสับสนกับเภสัชภัณฑ์รูปแบบใกล้เคียง คือยาเม็ดเคี้ยว (chewable tablets) จึงขออธิบายความแตกต่างระหว่างยาทั้งสองรูปแบบพอสังเขป ยาเม็ดเคี้ยวจะมีลักษณะภายนอกเหมือนกับยาเม็ดตอกอัดแบบธรรมดาทั่วไป เตรียมตำรับโดยผ่านกระบวนการทำแกรนูลเปียก (wet granulation) หรือการผสมแบบแห้ง (dry blending) ตามด้วยการตอกอัด (compression) เช่นเดียวกับตำรับยาเม็ดรูปแบบดั้งเดิม แต่มีการปรับความดันในการขึ้นรูปยาเม็ด และใช้สารฟิลเลอร์ (fillers) เช่น sorbitol หรือ mannitol ทำให้ได้ยาเม็ดที่สามารถเคี้ยวและแตกตัวในปากได้<sup>(6)</sup> หากมีการเติมสารช่วยแตกตัว (disintegrating agents) ที่สามารถดูดซับน้ำลายและพองตัว และ/หรือสารที่ทำให้เกิดฟองฟู (effervescent agents) จะทำให้ได้ตำรับยาเม็ดชนิดแตกกระจายในปาก (oro-dispersible tablets) ที่แตกตัวได้อย่างรวดเร็วจนไม่จำเป็นต้องเคี้ยว ยาเม็ดเคี้ยวมีส่วนผสมของน้ำในปริมาณต่ำหรือไม่มีเลย ดังนั้นยาหรือสารออกฤทธิ์จึงอยู่ในรูปของแข็งทำให้สามารถลดหรือหลีกเลี่ยงปัญหาด้านความคงตัวได้ อย่างไรก็ตาม ยาเม็ดเคี้ยวอาจไวต่อความชื้นระหว่างการเก็บรักษา เมื่อเคี้ยวหรือแตกตัวในปาก อาจให้ความรู้สึกปากคอกแห้งหรือรู้สึกถึงความฝืดในปาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีการผลิตน้ำลายลดลง เช่น ผู้สูงอายุ ดังนั้นตำรับเจลชนิดเคี้ยวจึงเป็นรูปแบบทางเลือกที่สามารถช่วยลดปัญหาจากการใช้ยาเม็ดเคี้ยว และส่งเสริมผู้ป่วยในการให้ความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น<sup>(7)</sup>

### เจลชนิดเคี้ยวและสารก่อเจล

**เจลชนิดเคี้ยว** เป็นผลิตภัณฑ์รูปแบบกึ่งแข็งสำหรับรับประทาน ลักษณะผลิตภัณฑ์ที่ดีต้องมีรูปร่างคงตัว ความยืดหยุ่นดี และสามารถเคี้ยวได้ โดยตัวยาหรือสารออกฤทธิ์มักจะไม่ถูกละลายออกมาขณะเคี้ยว จึงช่วยลดการรับรู้รสชาติที่ไม่พึงประสงค์ของยาหรือสารออกฤทธิ์บางชนิดได้ และเป็นทางเลือกที่ดีในการส่งเสริมการให้ความร่วมมือในการใช้ยาในเด็กเล็ก ผู้สูงอายุ และผู้ที่มีปัญหาการกลืน อย่างไรก็ตาม การตั้งตำรับ water-based chewable gels อาจต้องระวังเรื่องการละลายของตัวยาหรือสารออกฤทธิ์ในน้ำ ซึ่งจะทำการรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ของยาหรือสารออกฤทธิ์เด่นชัดขึ้น และอาจส่งเสริมการเสื่อมสลายของยาหรือสารออก



ฤทธิ์จากกระบวนการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) นอกจากนี้ยังส่งเสริมการเจริญของจุลินทรีย์ได้ ซึ่งปัญหาเหล่านี้สามารถหลีกเลี่ยงได้ด้วยการควบคุมค่าแอกติวิตีของน้ำ (water activity) ให้มีค่าต่ำ และปรับเปลี่ยน pH ของตำรับให้เหมาะสม ซึ่งจะได้กล่าวเพิ่มเติมในส่วนตัวต่อไป<sup>(8)</sup> ทั้งนี้ตำรับเจลชนิดเคี้ยว มีข้อดีและข้อจำกัดหลายประการ ดังนี้<sup>(9)</sup>

#### ข้อดีของตำรับเจลชนิดเคี้ยว

- ใช้ง่าย บริหารยาโดยไม่ต้องใช้น้ำ หรือใช้น้ำเพียงปริมาณเล็กน้อย
- การเคี้ยวทำให้ตัวยาหรือสารออกฤทธิ์ละลายหรือกระจายในลักษณะสารแขวนตะกอนในน้ำลายก่อนกลืน ทำให้ bioavailability ดีกว่ายาเม็ด
- สามารถเตรียมให้ตัวยาหรือสารออกฤทธิ์ถูกดูดซึมบางส่วน หรือทั้งหมด ผ่านเยื่อเมือกในช่องปาก ในระบบทางเดินอาหาร หรือทั่วร่างกายได้เช่นเดียวกับยาเม็ดและยาแคปซูล
- หากพบปัญหาระหว่างบริหาร สามารถคายทิ้งได้ทันที เพราะต้องใช้เวลาเคี้ยวระยะหนึ่งก่อนกลืน

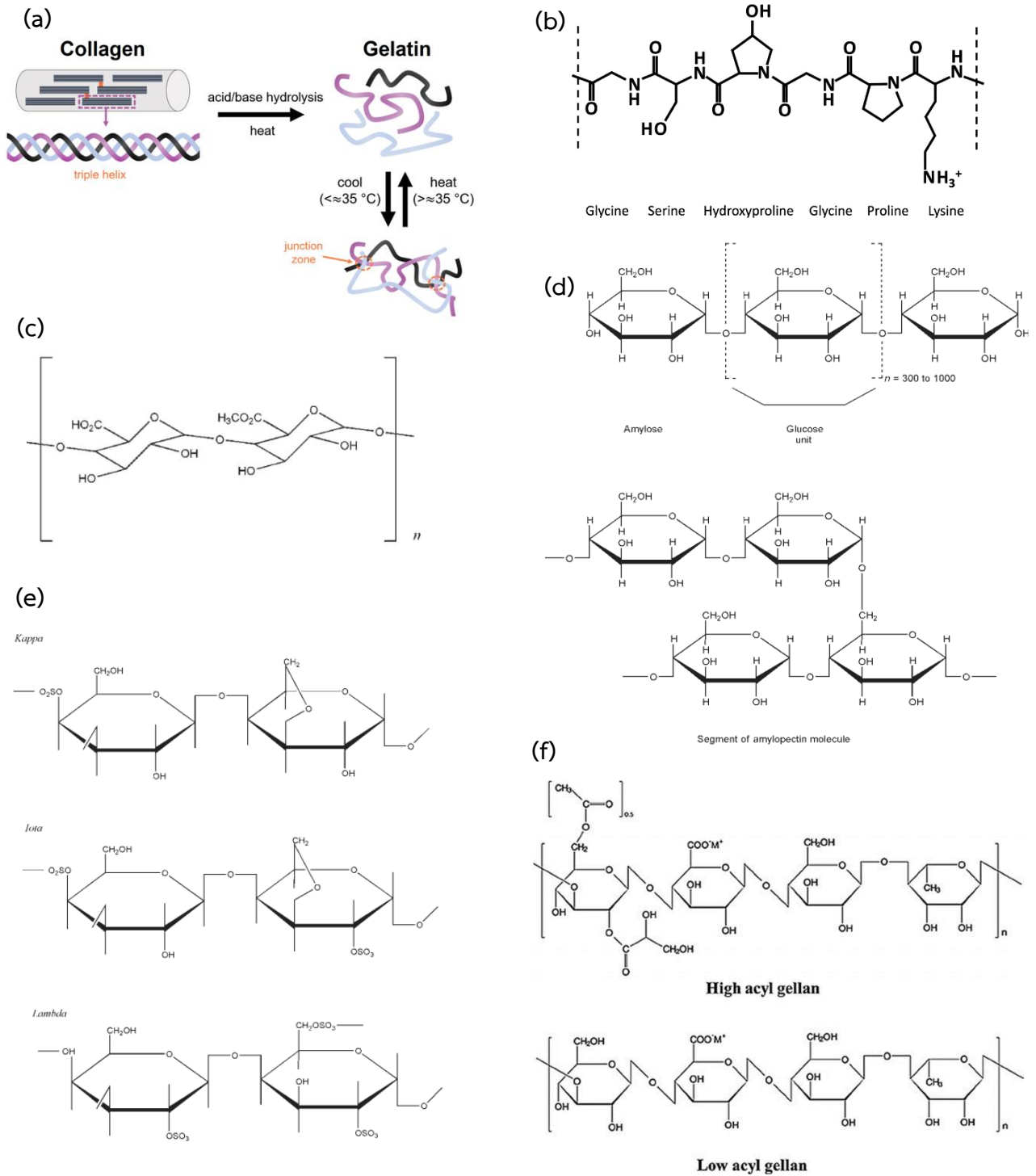
#### ข้อจำกัดของตำรับเจลชนิดเคี้ยว

- หากตั้งตำรับได้ไม่ดีพอ รสชาติที่ไม่ดีจะยิ่งมีความโดดเด่นมากขึ้น
- เนื่องจากสูตรตำรับทั่วไปมีน้ำเป็นส่วนผสม อาจส่งเสริมการเจริญของจุลินทรีย์ได้ ทำให้อาจต้องเพิ่มสารกันเสียในตำรับ
- ต้องเลือกใช้บรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสม เพื่อให้ตัวยาหรือสารออกฤทธิ์มีความคงตัวดีในสภาวะแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไป

#### ส่วนประกอบในตำรับเจลชนิดเคี้ยว มีดังนี้<sup>(9)</sup>

1) สารก่อเจล (gelling agents) คือ สารที่ทำให้เกิดสภาพเป็นเจล เมื่อนำสารก่อเจลมาละลายในตัวทำละลายที่เหมาะสม เช่น น้ำ จะเกิดเป็นเจลกึ่งแข็งที่ยืดหยุ่นได้ ตัวอย่างสารก่อเจลที่นำมาเตรียมตำรับเจลชนิดเคี้ยว ได้แก่ sodium alginate, pectin, gelatin, xanthan gum, gellan gum, cellulose derivatives, starch, agar และ carrageenan และในที่นี้จะยกตัวอย่างสารก่อเจลที่ใช้มากคือ gelatin, pectin, starch และ gellan gum (รูปที่ 1) สำหรับตัวอย่างสารก่อเจลและความเข้มข้นที่ก่อให้เกิดเจล แสดงดังตารางที่ 1

**เจลาติน (gelatin)** เป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่ใช้ประโยชน์ได้หลากหลาย เช่น ใช้เป็นสารก่อเจล สารเพิ่มความข้นหนืดในอาหาร ขนมหวาน และเครื่องสำอาง และใช้ทำแคปซูลแข็งและแคปซูลนิ่มสำหรับยา และโภชนเภสัช<sup>(3)</sup> เจลาตินผลิตจากคอลลาเจน (collagen) โดยกระบวนการ hydrolysis (รูปที่ 1a) หากใช้คอลลาเจนจากปลาและหมูมาย่อยด้วยกรดจะได้ gelatin type A มีค่าไอโซอิเล็กทริก (isoelectric point; IEP) 7-9 และมีลำดับกรดอะมิโนคล้ายกับโมเลกุลคอลลาเจนดั้งเดิม หากใช้คอลลาเจนจากวัวมาย่อยด้วยด่างจะได้ gelatin type B ซึ่งมีค่า IEP ต่ำกว่าคือประมาณ 5 เนื่องจากการเปลี่ยน glutamine และ Asparagine ไปเป็นสารตั้งต้นที่เป็นกรดระหว่างกระบวนการผลิต



รูปที่ 1 (a) การแปรสภาพจากคอลลาเจนไปเป็นเจลาติน (gelatin) ณ sol-gel transition temperature โมเลกุลน้ำในสารละลายเจลาตินจะถูกกักไว้ โครงข่ายของเจลาตินทำให้เกิดโครงสร้างกึ่งแข็งของเจล<sup>(17)</sup>, (b) โครงสร้างทางเคมีของ gelatin<sup>(18)</sup>, (c) pectin, (d) starch, (e) carrageenan<sup>(19)</sup> และ (f) gellan gum<sup>(20)</sup>



## ตารางที่ 1 ตัวอย่างสารก่อเจล (Gelling agents) และความเข้มข้นที่ใช้ในการเตรียมเจลชนิดเคี้ยว<sup>(16,21)</sup>

ชนิดสารก่อเจล <sup>a</sup>	ความเข้มข้นที่ทำให้เกิดเจล (%w/w)	ไอออนที่ใช้ร่วมในการก่อเจล
Agar	0.1-1	-
Alginates	0.5-1, 5-10	Ca <sup>2+</sup> , Na <sup>2+</sup>
Carrageenan	0.5-3	-
Pectin (Low methoxy)	0.8-2	Ca <sup>2+</sup>
Gelatin	2-15	-
Gellan gum	0.5-15	Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup>
Starch	6	-

<sup>a</sup> pH > 4, อุณหภูมิ 37°C

โครงสร้างของคอลลาเจนเป็นเส้นใยโปรตีนที่พบได้ในผิวหนัง กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของสัตว์ คอลลาเจนตามธรรมชาติมีโครงสร้างประกอบด้วยสายพอลิเปปไทด์แบบเกลียวสามสาย แต่ละสายมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 100 kDa โมเลกุลคอลลาเจนประกอบด้วยหน่วยซ้ำของ glycine-X-Y โดยที่ X มักจะเป็น proline และ Y มักจะเป็น hydroxyproline ลำดับกรดอะมิโนเช่นนี้จะส่งเสริมความเสถียรของโครงสร้างเกลียวสามชั้นผ่านการสร้างพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุล ความสามารถของเจลาตินในการก่อเจลเกี่ยวข้องกับความสามารถในการสร้างเกลียวสามชั้นขึ้นใหม่บางส่วนในสารละลายที่เป็นน้ำ และโครงสร้างเกลียวสามชั้นนี้สามารถกลับคืนสภาพเดิมได้<sup>(4)</sup> เจลาตินจากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะมีค่า sol-gel transition temperature ที่ค่อนข้างใกล้เคียงกับอุณหภูมิของร่างกายมนุษย์ ทำให้ได้เจลที่แข็งตัวที่อุณหภูมิห้อง แต่ละลายในปากและระบบทางเดินอาหารเมื่อรับประทาน ให้ความรู้สึกที่ดีในปาก และมีความสามารถปลดปล่อยสารออกฤทธิ์อย่างรวดเร็ว<sup>(3,10)</sup>

เจลาตินจะมีน้ำหนักโมเลกุลในช่วงกว้าง และอาจมีค่า isoelectric point ที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขั้นตอนการเตรียมและแหล่งที่มาของวัตถุดิบ ในการเตรียมเจลาตินชนิดเคี้ยว สิ่งสำคัญที่ต้องพิจารณา คือการเลือกชนิดของเจลาติน น้ำหนักโมเลกุล ความแข็งแรงของเจลาติน (หน่วยวัดเป็น Bloom) และแหล่งวัตถุดิบ ซึ่งมีผลต่อคุณสมบัติของเจลที่ได้เป็นอย่างดี<sup>(11)</sup> เจลาตินที่จำหน่ายในท้องตลาดมีความแข็งแรง (Bloom strength) ที่หลากหลาย โดยทั่วไปเจลาตินที่มีค่า Bloom สูงกว่าจะมีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยที่มากกว่า และจะให้เจลที่มีค่า transition temperature ที่สูงกว่า ทำให้จลนพลศาสตร์ของการละลายของเจลาตินเจลช้าลงที่อุณหภูมิของร่างกาย ทั้งนี้หลังการผลิตยังต้องคำนึงถึงความคงตัวในระยะยาวของเจลาติน โดยมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น pH, water activity, ionic strength ตลอดจนประเภทของสารออกฤทธิ์ และส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับ<sup>(5)</sup>

**เพคติน (pectin)** พบได้ในผนังเซลล์ของพืชบก มีโครงสร้างแบบพอลิแซคคาไรด์ (รูปที่ 1C) เพคตินที่จำหน่ายทั่วไปผลิตจากเปลือกส้มและกากแอปเปิล ซึ่งเป็นผลพลอยได้จากการผลิตน้ำผลไม้ โดยทั่วไปเพคติน



จะให้เจลที่มีลักษณะเปราะบาง แต่จะมีลักษณะแข็งขึ้นเมื่อมีการเติมกรด แคลเซียม และ/หรือน้ำตาล ขึ้นอยู่กับโครงสร้างของเพคตินนั้นๆ<sup>(12)</sup> นอกจากนี้เพคตินบางชนิด เช่น เพคตินที่มีกลุ่มเอสเทอร์มาก อาจทำหน้าที่เป็นสารก่ออิมัลชัน (emulsifiers) ในกรณีของอิมัลชันเจล (gelled emulsions) ได้ด้วย<sup>(13)</sup>

**แป้ง (starch)** เป็นส่วนผสมของพอลิแซคคาไรด์ชนิด amylose และ amylopectin (รูปที่ 1d) ที่พืชใช้เป็นแหล่งพลังงาน มีการนำแป้งไปปรับโครงสร้างทางเคมี เช่น การเชื่อมไขว้ของสายโซ่ในโครงสร้างของแป้งด้วยพันธะโคเวเลนต์ การแทนที่ด้วยหมู่ฟังก์ชัน (functional groups) ต่างๆ ในโครงสร้าง หรือทำปฏิกิริยา hydrolysis ด้วยกรดหรือเอนไซม์ ทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติต่างๆ อย่างหลากหลาย<sup>(14)</sup> นอกจากนี้ทั้งแป้งและผลผลิตจากการแปรรูปแป้ง (starch derivatives) ยังหาได้ง่าย และมีต้นทุนต่ำ ปัจจุบันแป้งดัดแปร (modified starch) หลายประเภทจึงถูกนำมาใช้เพื่อทดแทนเจลาตินบางส่วนหรือทดแทนทั้งหมดในผลิตภัณฑ์กัมมีและเยลลี่ และแป้งดัดแปรที่มีคุณสมบัติใหม่ๆ ก็ยังได้รับการพัฒนาขึ้นอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีการใช้ชนิดและปริมาณของแป้งดัดแปรแตกต่างกัน ทำให้ได้เนื้อเจลที่อาจนุ่มหรือแข็ง เปราะหรือเหนียวหนึบต่างกัน โดยทั่วไปแป้งมักต้องการอุณหภูมิที่สูงกว่าเจลาตินสำหรับการกระจายตัวก่อนการขึ้นรูปเจล โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีสารอื่นๆ เช่น น้ำตาลอยู่ด้วย อย่างไรก็ตามแป้งดัดแปรหรือแป้งแปรรูปบางชนิดอาจใช้อุณหภูมิต่ำในการผลิตด้วยเช่นกัน<sup>(4,14)</sup>

**คาราจีแนน (carrageenan)** เป็นพอลิแซคคาไรด์สายตรงที่สกัดจากสาหร่ายทะเลสีแดง (รูปที่ 1e) คาราจีแนนชนิดที่พบมากที่สุด ได้แก่ lambda-, kappa- และ iota- โดยมีปริมาณโมโนเมอร์ซัลเฟตต่างกัน การใช้ kappa-carrageenan ร่วมกับโพแทสเซียมไอออนจะให้เจลที่มีเนื้อแน่น ส่วนการใช้ iota-carrageenan ร่วมกับแคลเซียมไอออนจะได้เจลเนื้ออ่อนนุ่ม และเมื่อใช้ส่วนผสมของคาราจีแนนแตกต่างกัน หรือผสมกับ galactomannans จะได้เจลที่มีเนื้อสัมผัสแตกต่างกันและหลากหลายมากขึ้น<sup>(15)</sup>

**เจลแลนแกม (gellan gum)** เป็นพอลิแซคคาไรด์ประจุลบแบบเส้นน้ำหนักรวมโมเลกุลสูงที่ละลายน้ำได้ (รูปที่ 1f) เตรียมได้จากการหมักด้วยจุลินทรีย์ *Sphingomonas elodea* การใช้ acylated gellan gum จะให้เจลที่อ่อนนุ่ม ยืดหยุ่นมาก และไม่เปราะ ในขณะที่ deacylated gellan gum จะให้เจลที่แข็ง ไม่ยืดหยุ่น และเปราะมากกว่า เนื่องจากโครงข่ายเจลที่อ่อนแอนี้ เมื่อรับประทานจะให้ความรู้สึกถึงการละลายในปาก สามารถปลดปล่อยตัวยาและสารสำคัญที่ละลายน้ำ ตลอดจนรสชาติที่เติมแต่งออกมาจากเจลได้ง่าย gellan gum มีประจุลบ เนื่องจากการมีกลุ่มคาร์บอกซิลิก ( $-\text{COO}^-$ ) ในโครงสร้าง และสามารถเกิด ionic gelation เมื่อเติมไอออนบวก เช่น  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  และ  $\text{H}^+$  จากกรด การปรับเปลี่ยนความเข้มข้นของ gellan gum และไอออนบวกนี้ จะสามารถผลิตเจลที่มีความแข็งแรงของโครงสร้างเจลและเนื้อสัมผัสที่แตกต่างกันได้<sup>(16)</sup>

**2) สารให้ความหวาน (Sweeteners)** ตัวอย่างสารให้ความหวานที่นิยมใช้ ได้แก่ sucrose, mannitol และ sorbitol รวมทั้งสารให้ความหวานชนิดให้พลังงานต่ำหรือไม่ให้พลังงาน (low and no-calorie sweeteners) เช่น saccharin, sucralose และ stevioside<sup>(9)</sup>

**ซูโครส (sucrose)** หรือน้ำตาลทรายเป็นสารให้ความหวานที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากละลายน้ำได้ดี มีความคงตัวทางกายภาพและเคมี ณ pH ต่างๆ สามารถใช้ร่วมกับสารให้ความหวานชนิดอื่นๆ ได้ เช่น



sorbitol, glycerin และ polyols เพื่อป้องกันการตกผลึกของน้ำตาล และมีราคาไม่แพง ทั้งนี้การใช้ glucose ต้องระวังในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ควบคุมน้ำหนัก

**เด็กซ์โทรส (dextrose)** เป็นสารให้ความหวานธรรมชาติที่ได้จากการ hydrolysis แบ่ง เป็นผลึกบริสุทธิ์ของน้ำตาล D-glucose ที่ละลายน้ำได้ดี มีความหวาน 70% ของ sucrose ใช้ได้ทั้งรูป monohydrate และ anhydrous แต่ในรูป anhydrous จะมีคุณสมบัติดูดความชื้นมากกว่าทำให้เกิดการจับเป็นก้อนได้ง่าย

**แมนนิทอล (mannitol)** ได้มาจากปฏิกิริยา hydrogenation ของ fructose มีคุณสมบัติละลายน้ำ และทนความร้อนได้ดี มีความหวาน 50% ของ sucrose ให้ความรู้สึกเย็นในปากเมื่อเคี้ยวหรือละลายในปาก เนื่องจากการดูดความร้อนของสารละลาย เป็นสารให้ความหวานที่นิยมใช้ในขนมหวานและตำรับเจลชนิดเคี้ยวหรือกัมมีเจล

**ซอร์บิทอล (sorbitol)** เป็นสารให้ความหวานชนิด sugar alcohol เป็นสาร isomer ของ mannitol เตรียมได้จาก corn syrup หรือการเกิดปฏิกิริยา reduction ของ glucose เช่น การเปลี่ยนกลุ่ม aldehyde ด้วยกลุ่ม hydroxyl มีความหวาน 60% ของ sucrose

**ซูคราโลส (sucralose)** เป็นสารให้ความหวานเทียม ได้มาจากการแทนที่หมู่ hydroxyl สามตำแหน่งของ sucrose ด้วย chlorine atom มีความหวาน 320-1000 เท่าของ sucrose, 2 เท่าของ saccharin และ 3 เท่าของ aspartame เป็นสารที่ไม่ให้พลังงาน เนื่องจากส่วนใหญ่ไม่สามารถย่อยสลายได้ในร่างกาย คงตัวที่อุณหภูมิสูง และ pH ช่วงกว้าง จึงเหมาะที่จะใช้กับผลิตภัณฑ์ที่ต้องเก็บไว้เป็นเวลานาน ทั้งนี้เมื่อเทียบกับ sucrose แล้ว sucralose จะให้ความรู้สึกหวานช้ากว่า แต่รู้สึกถึงความหวานได้ยาวนานกว่า

**แซคคาริน (saccharin)** เป็นสารให้ความหวานเทียม มีความคงตัวดี แซคคารินในรูปเกลือ sodium และ calcium สามารถละลายน้ำได้ดีมาก มีความหวานมากกว่า sucrose 250-500 เท่า แต่จะติดรสขมหรือรสแบบโลหะเมื่อใช้ในความเข้มข้นสูง

**สตีวิโอไซด์ (stevioside)** เป็นสารให้ความหวานซึ่งกำลังได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย ได้มาจากหญ้าหวาน ไม่มีแคลอรี และให้ความหวานมากกว่า sucrose 50-350 เท่า มีรายงานการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ stevioside พบว่ามีความปลอดภัยกับทุกวัย รวมถึงสตรีมีครรภ์และผู้ป่วยโรคเบาหวานอีกด้วย<sup>(22)</sup>

**3) สารแต่งกลิ่นรส (Flavoring agents)** ใช้เพื่อแต่งกลิ่นและรสชาติของตำรับให้น่าใช้ หรือบดบังรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ของยาหรือสารออกฤทธิ์ ตัวอย่างเช่น orange, lemon, cherry และ grapefruit

**4) สารกันเสีย (Preservatives)** ใช้เพื่อเพิ่มความคงตัวทางจุลชีววิทยาของเจลชนิดเคี้ยว และช่วยยืดอายุการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างเช่น methyl paraben, propyl paraben, benzoic acid, benzalkonium chloride, chlorhexidine acetate และ grapefruit seed extract





5) สารเพิ่มความคงตัว (Stabilizers) ใช้เพื่อเพิ่มความคงตัวของตัวยา สารออกฤทธิ์ หรือตำรับโดยรวม เช่น ป้องกันการแยกตัวของน้ำจากตำรับ ป้องกันการสูญเสียกลิ่นรส (flavor) หรือการออกฤทธิ์ โดยเลือกใช้ตามความจำเป็นของแต่ละตำรับ ตัวอย่างเช่น propylene glycol และ sorbitol

ปัจจุบันการพัฒนาตำรับเจลชนิดเคี้ยวมุ่งเน้นการใช้ส่วนผสมที่มาจากธรรมชาติมากขึ้น เช่น การเตรียม Gummy bear ที่ใช้ grapefruit seed extract เป็นสารกันเสียจากธรรมชาติ เพราะมีฤทธิ์ antifungal และ antimicrobial, sorbitol เป็น plasticizer, agave syrup เป็นสารให้ความหวาน, apple acid เป็นสารปรับความเป็นกรดต่างของตำรับ และ acai berry extract เป็นสารแต่งสีและแต่งรส ซึ่งจะให้ gummy bear ที่มีคุณสมบัติและรูปลักษณ์แตกต่างกัน<sup>(23)</sup> ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 ลักษณะทางกายภาพของ chewable gels ที่เตรียมจากเจลาตินและ grapefruit seed extract ผสม 1) apple acid, 2) vitamin D3, calcium carbonate, 3) apple acid, acai berry extract, 4) apple acid, acai berry extract, vitamin D3, calcium carbonate<sup>(23)</sup>

### เทคนิคการผสมยาหรือสารออกฤทธิ์ในเจลชนิดเคี้ยวที่มีน้ำเป็นตัวกลาง (water-based chewable gels)

การผสมยาหรือสารออกฤทธิ์ใน water-based chewable gels ทำได้ 3 วิธี ได้แก่

1. การเตรียมเป็นอนุภาคของแข็งแล้วนำไปกระจายในเจลเมทริกซ์ (solid aggregate/particle suspensions) กรณีที่ยาหรือสารออกฤทธิ์ไม่ละลายในน้ำ หรือละลายได้น้อยมาก หรือละลายน้ำแล้วมีปัญหาเกี่ยวกับความคงตัว หรือรสชาติ ฯลฯ สามารถนำมาเตรียมเป็นเจลชนิดเคี้ยวโดยการเตรียมเป็นอนุภาคของแข็งหรือแขวนตะกอนก่อนนำมากระจายในเจลเมทริกซ์โดยไม่ต้องละลายก่อน ยาหรือสารออกฤทธิ์ที่นำมาเตรียมตำรับเจลชนิดเคี้ยวอาจเป็นสารสังเคราะห์หรือสารสกัดในรูปแบบที่หลากหลาย และมีความแตกต่างของรูปแบบโมเลกุล เช่น รูปเกล็ดหรือเคาน์เตอร์ไอออน รูปคอนจูเกต หรือเอสเทอร์กับกรดไขมัน หรือหมู่เมธิล เป็นต้น โครงสร้างโมเลกุลที่ต่างกันเหล่านี้มีผลต่อการละลายของยาหรือสารออกฤทธิ์ เช่น vitamin C ในรูปแบบ sodium ascorbate สามารถละลายน้ำได้ดี ขณะที่ calcium ascorbate มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำกว่า ส่วน ascorbyl palmitate ละลายน้ำน้อยมากจนถึงไม่ละลาย สำหรับรูปเกล็ดที่ต่างกัน เช่น เกล็ดคาร์บอนेट ออกไซด์ และฟอสเฟตมักมีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ (ขึ้นอยู่กับค่า pH) ส่วนเกล็ดคลอไรด์มักละลายน้ำได้ดี ดังนั้นหากต้องการเตรียมเจลชนิดเคี้ยวในรูปแบบที่สารออกฤทธิ์เป็นอนุภาคที่กระจายตัวในเนื้อเจล ควรเลือกรูปแบบโมเลกุลของยาหรือสารออกฤทธิ์ให้เหมาะสม อย่างไรก็ตามควร



พิจารณาด้วยว่ารูปแบบโมเลกุลที่เลือกใช้นั้นส่งผลต่ออัตราและปริมาณการดูดซึมของยา หรือสารออกฤทธิ์ในทางเดินอาหารด้วยหรือไม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของเภสัชภัณฑ์<sup>(24)</sup>

สำหรับยาหรือสารออกฤทธิ์ที่การละลายน้ำขึ้นกับค่า pH หากต้องการผสมในเจลเมทริกซ์ในรูปแบบอนุภาคของแข็ง ให้ปรับค่า pH ของตำรับเจลชนิดเคี้ยว เพื่อให้สารออกฤทธิ์อยู่ในรูปที่ไม่ละลาย อย่างไรก็ตาม การปรับ pH ก็อาจส่งผลให้สารก่อเจลบางชนิดมีความเสถียรลดลง เช่น เจลาตินจะมีความคงตัวและความสามารถในการเกิดเจลลดลงหากค่า pH ไม่ได้อยู่ในช่วงระหว่าง 4-10<sup>(3)</sup> สำหรับยาหรือสารออกฤทธิ์ที่ละลายน้ำได้ดีในทุกค่า pH ก็ยังคงสามารถนำมาเตรียมตำรับชนิดนี้ได้ โดยแนะนำให้ใช้เทคนิค microencapsulation ร่วมด้วย โดยอนุภาคของแข็งจะก่อตัวขึ้นจากกระบวนการกักเก็บยาหรือสารออกฤทธิ์ในไมโครแคปซูลที่ได้รับการปกป้องจากวัฏภาคน้ำ ทำให้ยาหรือสารออกฤทธิ์มีความคงตัวดีขึ้น หากตัวยามีรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ก็สามารถกลบรสได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้เทคนิค microencapsulation ยังสามารถห่อหุ้มยาหรือสารออกฤทธิ์เพื่อส่งผ่านไปละลายและปลดปล่อยออกมาเมื่อเข้าถึงลำไส้เล็ก (enteric release) ได้<sup>(25)</sup>

ข้อควรพิจารณาอีกประการหนึ่งคือ การหลีกเลี่ยงส่วนผสมที่ช่วยเพิ่มการละลายของยาหรือสารออกฤทธิ์ ซึ่งอาจทำให้ยาหรือสารออกฤทธิ์นั้นมีความคงตัวลดลง และรสชาติที่ต้องการบดบังไว้อาจเด่นชัดมากขึ้น เพราะแม้เพียงส่วนผสมของน้ำมันจากสารแต่งรสก็อาจเพียงพอที่จะสร้างผลกระทบที่กล่าวมานี้ และส่งผลให้ผลิตภัณฑ์มีรสชาติไม่น่ารับประทานได้<sup>(6)</sup>

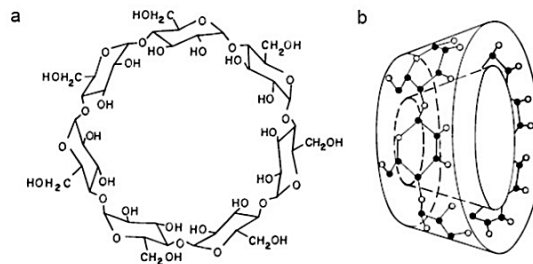
## 2. การเตรียมเป็นสารละลายในวัฏภาคน้ำของเจล

สำหรับยาหรือสารออกฤทธิ์ที่ละลายน้ำได้ มีความคงตัวดี และไม่มีปัญหาเรื่องรสชาติ การผสมสารดังกล่าวลงในวัฏภาคน้ำเพื่อเตรียมตำรับเจลชนิดเคี้ยวจะทำได้ง่ายและสะดวก อย่างไรก็ตาม แม้ว่าสารดังกล่าวจะมีความคงตัวในสารละลาย แต่ความคงตัวอาจลดลงเมื่ออยู่ร่วมกับส่วนผสมอื่นๆ นอกจากนี้ ยาหรือสารออกฤทธิ์ที่ละลายน้ำได้ อาจมีผลเพิ่มความแรงของไอออน (ionic strength) ของสารละลาย ซึ่งจะมีผลต่อความสามารถในการก่อเจล (gelling capacity) เนื่องจากส่งผลต่อปริมาณน้ำอิสระที่จำเป็นในการก่อเจลของสารก่อเจลบางชนิด ตัวอย่างเช่น การเติม sodium chloride ความเข้มข้นต่ำทำให้ 10%w/w fish gelatin มีค่า gel modulus สูงขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากแรงดึงดูดจากประจุไฟฟ้า (electrostatic interactions) ทำให้การรวมตัวของสายเจลาตินแน่นขึ้น อย่างไรก็ตาม เมื่อใช้ sodium chloride ความเข้มข้นสูงขึ้น ค่า gel modulus กลับลดลง จึงเป็นการยากที่จะประเมินในทางทฤษฎีว่าการเติมเกลือปริมาณหนึ่งๆ จะส่งผลต่อตำรับอย่างไร เนื่องจากยังมีผลร่วมของส่วนผสมอื่นๆ ในตำรับ เช่น น้ำตาล ชนิดของเกลือ ตลอดจนชนิด และปริมาณของเจลาตินซึ่งจะส่งผลต่อเนื้อสัมผัสของเจลที่ได้ในรูปแบบต่างๆ<sup>(26-28)</sup>

ในกรณีที่ต้องการเพิ่มหรือลดการละลายของยาหรือสารออกฤทธิ์ สามารถนำแนวทางการเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนมาประยุกต์ใช้ เช่น การใช้ cyclodextrins ซึ่งเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ทรงกระบอกที่ประกอบด้วยโมโนเมอร์กลูโคส 6-8 หน่วยในวงแหวน (ดังแสดงในรูปที่ 3) ทำให้มีลักษณะภายนอกที่ชอบน้ำ และมีโพรงภายในที่ไม่ชอบน้ำ หากโมเลกุลของยาหรือสารออกฤทธิ์มีส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic



residues) จะมีความชอบต่อส่วนโพรงด้านในของ cyclodextrins และก่อตัวเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ cyclodextrins ได้ โดยทั่วไปสารประกอบเชิงซ้อนเหล่านี้มักจะละลายน้ำได้มากขึ้น และอาจมีความเสถียรมากกว่ายาหรือสารออกฤทธิ์เพียงอย่างเดียว และในระหว่างการบดเคี้ยว สารประกอบเชิงซ้อนอาจป้องกันยาหรือสารออกฤทธิ์จากการเกิดปฏิกิริยากับตัวรับรส จึงช่วยกลบรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ของสารออกฤทธิ์ได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(29)</sup>



รูปที่ 3 a) โครงสร้างทางเคมีของ cyclodextrins และ  
b) รูปทรงแบบ Toroidal Shape คล้ายโดนัทของ cyclodextrins<sup>(29)</sup>

### 3. การเตรียมในรูปแบบหยดอิมัลชันชนิด lipid-based ที่กระจายตัวในเจลเมทริกซ์

กรณีที่ยาหรือสารออกฤทธิ์มีคุณสมบัติชอบน้ำมัน (lipophilic) เช่น น้ำมันปลา (มี docosahexaenoic acid (DHA) และ eicosapentaenoic acid (EPA) สูง) น้ำมันเมล็ดแฟลกซ์ (มี alpha-linolenic acid (ALA) สูง) และน้ำมันโบราจ (มี gamma-linolenic acid (GLA) สูง) อาจนำไปละลายในตัวพาชนิดไขมัน (lipid carrier) และนำไปกระจายต่อในวัฏภาคน้ำที่มีสารก่อเจลผสมอยู่ ทำให้ได้เจลชนิดเคี้ยวแบบอิมัลชัน (chewable gelled emulsion) ซึ่งหากใช้เจลาติน หรือสารก่อเจลชนิดที่มีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิวด้วย จะช่วยเพิ่มความคงตัวของตำรับ มีการนำแนวทางการละลายสารออกฤทธิ์ในตัวพาชนิดไขมันมาใช้ในอุตสาหกรรมยา เพื่อปรับปรุงการดูดซึมของยาบางชนิดที่ละลายน้ำได้น้อย ทำให้ละลายในระบบทางเดินอาหารช้าและถูกดูดซึมช้าลงหรือไม่สมบูรณ์ การละลายยาดังกล่าวในตัวพาไขมันก่อนนำไปเตรียมเจลชนิดเคี้ยว จะช่วยให้ชีวประสิทธิผลของสารออกฤทธิ์ดีขึ้น<sup>(30)</sup> ในทำนองเดียวกัน วิตามินและสารทางโภชนเภสัชหลายชนิดที่ละลายได้ในไขมันอาจถูกดูดซึมได้ดีขึ้น เมื่อนำไปละลายในตัวพาไขมันก่อน หรือเมื่อรับประทานพร้อมอาหารที่มีไขมันสูง เช่น วิตามินที่ละลายในไขมัน ได้แก่ วิตามินเอ วิตามินดี วิตามินอี วิตามินเค และแคโรทีนอยด์ เช่น lycopene, astaxanthin และ beta-carotene และยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับสารสำคัญในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหลายชนิดเช่น DHA, EPA ในน้ำมันปลา, curcumin และ coenzyme Q10 ซึ่งขนาดหยดอิมัลชันที่เล็กลง ยังส่งผลให้การดูดซึมของไขมันหรือสารที่ละลายไขมันสูงขึ้นด้วย<sup>(8)</sup>

นอกจากนี้ยังอาจเตรียมในรูปแบบอิมัลชันเชิงซ้อน เช่น W/O/W เนื่องจากสารออกฤทธิ์ถูกกักเก็บไว้ในหยดน้ำด้านใน จึงสามารถป้องกันการสัมผัสกับตัวรับรสเมื่อเคี้ยว และป้องกันสภาวะภายในกระเพาะอาหารได้ เมื่อหยดน้ำมันถูกย่อยในลำไส้เล็ก สารออกฤทธิ์และวัฏภาคน้ำภายในจะถูกปล่อยออกมา ตัวอย่างเช่น การเตรียม



อิมัลชันเชิงซ้อนที่คงตัวของยา ibuprofen ที่เก็บอยู่ในหยดน้ำ โดยการผสมด้วย cyclodextrins ทำให้ ibuprofen เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ละลายน้ำได้ดีขึ้น ซึ่งลดการเคลื่อนย้ายของ ibuprofen จากด้านในสู่ด้านนอกของวุ้นภาคน้ำ อิมัลชันเชิงซ้อนดังกล่าวยังสามารถทำให้อยู่ในรูปกึ่งแข็งได้ด้วย เช่น การเตรียมเจลเจลาตินในวุ้นภาคน้ำภายนอก ซึ่งจะช่วยบดบังรสชาติและเพิ่มความคงตัวของยาหรือสารสำคัญในตำรับเจลชนิดเคี้ยวได้<sup>(31)</sup>

### ตัวอย่างสารออกฤทธิ์ที่มีการเตรียมในรูปแบบ water-based chewable gels

มีการนำยาหรือสารออกฤทธิ์ เช่น วิตามิน แร่ธาตุสำคัญ และน้ำมันหลากหลายชนิดมาเตรียมเป็นตำรับเจลชนิดเคี้ยว อย่างไรก็ตามสารออกฤทธิ์บางชนิดอาจเกิดปัญหาเมื่อเตรียมเป็นเจลชนิดเคี้ยว เช่น รสชาติไม่ดีเมื่อเคี้ยว ความคงตัวลดลงเมื่อมีน้ำเป็นส่วนผสม หรือไม่เข้ากับส่วนผสมอื่น ๆ หรือแม้แต่สารก่อเจล ดังนี้<sup>(8)</sup>

**1. วิตามิน** เป็นกลุ่มสารประกอบที่มีความจำเป็นต่อร่างกาย ช่วยให้ระบบต่างๆ ของร่างกายสมดุลมากขึ้น ปัญหาที่เกิดขึ้นจากการผสมวิตามินแต่ละชนิดลงในตำรับเจลชนิดเคี้ยว มีความแตกต่างกัน เช่น

**วิตามินบี 1 (thiamine)** มีรสขมและมีกลิ่นฉุนแรง ไม่คงตัวในสารละลายที่มีค่า pH > 5 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสภาวะที่อุณหภูมิสูง รูปที่ใช้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารพบได้ทั้ง thiamine hydrochloride และ thiamine mononitrate ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นรูป nitrate เนื่องจากเสถียรที่สุด<sup>(32)</sup> เกือบทั้งสองชนิดนี้ละลายน้ำได้พอสมควร จึงมีแนวโน้มละลายได้ในเจลชนิดเคี้ยวที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ และมีโอกาสที่รสขมจะสัมผัสกับตุ่มรับรสได้มาก

**วิตามินบี 2 (riboflavin)** มีรสขมมาก มีสีเหลืองหรือส้มเข้ม ละลายน้ำได้ปานกลาง และไวต่อ pH ที่เป็นด่าง UV และแสงอย่างมาก

จากปัญหาดังกล่าวจึงเป็นเรื่องท้าทายอย่างมากที่จะเตรียมวิตามินบี 1 และบี 2 ในรูปแบบเจลชนิดเคี้ยว โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับเด็กซึ่งมีแนวโน้มการปฏิเสธรสขมมากกว่าผู้ใหญ่<sup>(33)</sup> การพิจารณาเลือกใช้รูปแบบโมเลกุลที่เหมาะสมอาจช่วยลดปัญหาเหล่านี้ แต่อาจมีข้อจำกัดบางประการ เช่น การเลือกใช้ riboflavin sodium phosphate ที่มีรสขมน้อยกว่า riboflavin แต่คงตัวน้อยกว่าในที่มีแสง ได้ผลิตภัณฑ์จากการเสื่อมสลายเป็นสารออกซิไดซ์ที่อาจกระตุ้นการสลายตัวของสารอื่นๆ ที่ผสมอยู่ในตำรับ เช่น วิตามินซี และ Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) ได้<sup>(34)</sup> ดังนั้นอาจพิจารณาเลือกใช้การเติมสารให้ความหวานที่มีประสิทธิภาพ เช่น หลัาหวาน หรือสารให้ความหวานเทียม เช่น sucralose, acesulfame potassium, aspartame หรือใช้สารแต่งกลิ่นรสเข้มข้น เช่น grapefruit, coffee, cocoa หรือ chocolate ก็อาจช่วยลดหรือลดรสขมลงได้<sup>(35)</sup> อย่างไรก็ตาม หากเทคนิคการแต่งกลิ่นรสดังกล่าวยังไม่เพียงพอ อาจประยุกต์ใช้การเตรียมเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ beta-cyclodextrin ทำให้ได้สารประกอบที่รสชาติดีกว่าและมีความคงตัวมากกว่า<sup>(36)</sup> หรือใช้เทคนิค encapsulation เช่น การห่อหุ้มแบบไมโครแคปซูลแข็ง การห่อหุ้มภายในไลโปโซมและอิมัลชันเชิงซ้อน<sup>(37)</sup>



วิตามินซี (*ascorbic acid*) เป็นวิตามินที่ละลายน้ำได้ วิตามินซีในรูป ascorbic acid พบได้ในตำรับวิตามินรวม รวมทั้งก็มีวิตามินซีสำหรับเด็ก วิตามินซีมีแนวโน้มเสื่อมสลายผ่านเส้นทางต่างๆ มากมาย ทั้งปฏิกิริยาออกซิเดชันและไม่ใช้ออกซิเดชัน ตลอดจนปฏิกิริยา Maillard reaction ดังนั้น จึงเป็นความท้าทายในการรวมวิตามินซีไว้ในผลิตภัณฑ์ที่ต้องการความคงตัวในระยะยาว<sup>(34)</sup> มีปัจจัยหลายประการที่มีผลต่อการสลายตัวของ ascorbic acid ได้แก่ เวลา, อุณหภูมิ, pH, water activity และการมีตัวเร่งปฏิกิริยาโลหะหนักออกซิเจน สารประกอบอะมิโน และเอนไซม์ต่างๆ<sup>(8)</sup> นอกจากการสูญเสียฤทธิ์แล้ว การสลายตัวของ ascorbic acid อาจทำให้เกิดสารที่มีกลิ่นไม่พึงประสงค์ และการเปลี่ยนสี ซึ่งเป็นผลเสียอย่างมากในผลิตภัณฑ์สำหรับเด็ก<sup>(34)</sup> การควบคุม pH ในสารละลายให้มีค่าต่ำรวมทั้งกำจัดออกซิเจนส่วนเกิน จะช่วยลดการเสื่อมสลายของวิตามินซีได้ นอกจากนี้การเติม cysteine ซึ่งถูกออกซิไดส์ได้ง่ายก็สามารถป้องกันการเกิดออกซิเดชันของ ascorbic acid และสารประกอบอื่นได้<sup>(38)</sup> อย่างไรก็ตามการใช้ cysteine มีข้อจำกัดเรื่องรสชาติที่คล้ายกำมะถันจึงอาจส่งผลกระทบต่อรสชาติของตำรับ ทั้งนี้ยังต้องหลีกเลี่ยงไอออนโลหะบางชนิดในผลิตภัณฑ์ด้วย เช่น copper และ iron ซึ่งมักเป็นส่วนผสมสำคัญในตำรับวิตามินรวม เนื่องจากไอออนเหล่านี้เร่งปฏิกิริยาการเสื่อมสลายของ ascorbic acid ได้<sup>(39)</sup> มีรายงานการพัฒนาตำรับวิตามินซีรูปแบบเจลชนิดเคี้ยวให้มีความคงตัวโดยเทคนิค encapsulation ใน casein gel ตามด้วยการพ่นแห้ง (spray drying) ทำให้ vitamin C microcapsule ใน gummy gel ภายใต้การทดสอบในสภาวะเร่ง ยังคงมีวิตามินซีเหลืออยู่ 92% ในระยะเวลา 10 สัปดาห์ เทียบกับวิตามินซีที่ไม่ได้ทำการกักเก็บ ที่เหลือวิตามินซี 79% ดังนั้น microencapsulation ซึ่งเป็นเทคนิคที่ช่วยเพิ่มความคงตัวของวิตามินที่ละลายน้ำทั้งระหว่างการเตรียมและการเก็บรักษาได้<sup>(40)</sup>

**2. แร่ธาตุเสริม** เป็นสารที่ช่วยส่งเสริมให้วิตามินมีประสิทธิภาพมากขึ้น พบได้ในรูปเกลือ (salt forms) ที่หลากหลาย จึงมีความสามารถในการละลายต่างกัน การเลือกรูปเกลือที่เหมาะสมจะทำให้ได้รสชาติ เนื้อสัมผัส และความคงตัวที่ดีในตำรับ ตัวอย่างเช่น

**แคลเซียม (Calcium)** เป็นแร่ธาตุเสริมที่ได้รับความนิยม ปริมาณแนะนำต่อวันสำหรับผู้ใหญ่ คือ 1.0-1.3 กรัม<sup>(41)</sup> เนื่องจากปริมาณแนะนำต่อวันค่อนข้างสูง การใช้แคลเซียมในรูปเกลือที่ละลายน้ำได้ เช่น calcium chloride ในตำรับเจลชนิดเคี้ยวจะได้รสเค็มที่ไม่น่ารับประทาน และค่า ionic strength ที่สูงมากจะส่งผลกระทบต่อความแข็งแรงของเจล จึงมีการใช้ tricalcium phosphate แทน เนื่องจากมีความสามารถในการละลายต่ำ ส่งผลกระทบต่อรสชาติและเนื้อสัมผัสของเจลด้อยกว่า นอกจากนี้ขนาดอนุภาคของเกลือที่ไม่ละลายน้ำก็มีความสำคัญเช่นกัน อนุภาคที่ใหญ่เกินไปเมื่อใช้ในตำรับเจลชนิดเคี้ยวอาจให้รสสัมผัสคล้ายเม็ดทรายได้ แร่ธาตุเสริมอื่นๆ เช่น สังกะสี (zinc) และแมกนีเซียม (magnesium) ก็มีปัญหาค้างกันกับแคลเซียม ซึ่งสามารถแก้ไขโดยใช้รูปเกลือที่ละลายได้น้อย เนื่องจากปริมาณแนะนำต่อวันต่ำกว่า จึงเกิดปัญหาน้อยกว่า อย่างไรก็ตามรูปแบบเกลือและความสามารถในการละลายอาจส่งผลการดูดซึมของแร่ธาตุได้เช่นกัน

**เหล็ก (Iron)** รวมถึงโลหะทรานซิชันอื่นๆ เช่น ทองแดง (copper) เมื่อใช้เหล็กเป็นส่วนประกอบร่วมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดเคี้ยวที่มีส่วนประกอบของน้ำ อาจมีผลเร่งปฏิกิริยาการเสื่อมสลายของสารออกฤทธิ์อื่นๆ เช่น วิตามินซี และกรดไขมันโอเมก้า-3 (omega-3 fatty acids) เกลือของเหล็กที่ละลายน้ำได้ดี เช่น



ferrous sulfate จะถูกดูดซึมได้ดีแต่มีรสชาติคล้ายโลหะ และมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาสูง ในขณะที่สารประกอบของเหล็กที่ละลายน้ำได้น้อยกว่าอาจมีการดูดซึมที่ไม่แน่นอน<sup>(42)</sup> การเลือกใช้เกลือ ferrous fumarate เป็นรูปแบบที่ดีสำหรับผสมในเจลชนิดเคี้ยว เนื่องจากมีความสามารถในการละลายค่อนข้างต่ำ มีกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์เพียงเล็กน้อย และมีการดูดซึมที่ดี<sup>(43)</sup> อย่างไรก็ตาม บางส่วนยังละลายได้เล็กน้อย ทำให้มีโอกาสเกิดปฏิกิริยากับส่วนผสมอื่นๆ ได้บ้าง

การแยกเหล็กและเกลือของโลหะทรานซิชันจากส่วนผสมอื่นๆ ด้วยเทคนิค microencapsulation จึงอาจเป็นทางเลือกที่ดีที่สุดสำหรับตำรับวิตามินรวมชนิดเคี้ยว อย่างไรก็ตาม อาจยังพบเกลือของโลหะทรานซิชันในปริมาณเล็กน้อยในส่วนผสมอื่นๆ หรืออาจถูกเติมเข้าไประหว่างการแปรรูป การใช้น้ำปราศจากไอออนและส่วนผสมคุณภาพสูง รวมถึงการเติมสารจับโลหะ (chelating agent) จะช่วยลดปริมาณไอออนของโลหะทรานซิชันอิสระให้เหลือน้อยที่สุดในวัฏภาคน้ำของตำรับเจลเคี้ยว และเพิ่มความคงตัวของสารออกฤทธิ์

**3. กรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (Polyunsaturated fatty acid; PUFAs)** หมายถึง กรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว (unsaturated fatty acid) ที่มีตำแหน่งของพันธะคู่ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป เช่น omega-3 และ omega-6 ซึ่งพบได้ในน้ำมันหลายชนิด เช่น fish oil, algae oil, flaxseed oil จะมีความไวต่อการเกิดออกซิเดชันเมื่อสัมผัสกับออกซิเจน แสง และโลหะหนัก เนื่องจากโครงสร้างโมเลกุลมีพันธะคู่หลายตำแหน่ง การหลีกเลี่ยงการเกิดออกซิเดชันระหว่างการผลิตและการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีส่วนผสมของ PUFAs จึงทำได้ยาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมันชนิดทุติยภูมิ (volatile secondary lipid oxidation products) จะให้กลิ่นคาวเหม็นหืน และรสชาติผิดแปลกไป แม้ในระดับความเข้มข้นต่ำมาก<sup>(44)</sup> และอาจส่งผลเสียต่อสุขภาพได้ ดังนั้นจึงควรลดการเกิดออกซิเดชันของ PUFAs ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารให้เหลือน้อยที่สุด เช่น การควบคุมสภาวะการผลิตและใช้บรรจุภัณฑ์ที่ออกซิเจนและแสงผ่านไม่ได้ การเติมสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น ascorbyl palmitate วิตามินอี และการหลีกเลี่ยงไอออนโลหะทั้งหมดโดยใช้น้ำปราศจากไอออน ใช้ส่วนผสมที่บริสุทธิ์ และการเติม chelating agent ซึ่งทั้งหมดเป็นกลยุทธ์ทั่วไปในการเพิ่มความคงตัวของ PUFAs ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร<sup>(45)</sup>

ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีส่วนผสมของ PUFAs ทั้งแคปซูลเจลแบบนิ่มและแบบแข็งให้เลือกมากมายในท้องตลาด รูปแบบดังกล่าวบริหารโดยการกลืน ทำให้ไม่ปรากฏรสชาติของน้ำมันที่ไม่น่ารับประทาน จึงไม่เป็นอุปสรรคต่อการบริหาร แต่สำหรับรูปแบบเจลชนิดเคี้ยว การเคี้ยวจะเป็นการปลดปล่อยรสชาติของน้ำมันระเหยออกมาในช่องปาก อาจทำให้เกิดรสชาติที่ทำให้รู้สึกคลื่นไส้ ทั้งนี้การนำส่วนประกอบของสารออกฤทธิ์ที่เป็นไขมันหรือน้ำมันไปเตรียมเป็นอิมัลชันก่อน จะช่วยลดปัญหาเรื่องรสชาตินี้ได้ นอกจากนี้ยังอาจใช้เทคนิคการเติมสารแต่งกลิ่นที่ระเหยได้และมีกลิ่นหอม เช่น กลิ่นมะนาวหรือเปปเปอร์มินต์ เพื่อบดบังกลิ่นของผลิตภัณฑ์ที่ปล่อยออกมาระหว่างการเคี้ยว หรือเติมสารที่สามารถจับกับผลิตภัณฑ์ออกซิเดชันชนิดทุติยภูมิได้ เช่น cyclodextrins<sup>(46)</sup> หรือเดกซ์ทริโนลิว์ลินเตาที่อุดมด้วย amylose เพื่อช่วยลดกลิ่นไม่พึงประสงค์ระหว่างการเคี้ยว อย่างไรก็ตาม สารประกอบเหล่านี้บางชนิดอาจส่งผลต่อคุณสมบัติของเจลชนิดเคี้ยวได้ เช่น การเติม amylose อาจเพิ่มความหนืดระหว่างการผลิตอย่างมาก<sup>(47)</sup>



#### 4. ยาหรือสารประกอบทางเภสัชกรรม

ยาหรือสารประกอบทางเภสัชกรรมมักมีรสขม หรือมีรสชาติคล้ายโลหะ จึงไม่นำรับประทาน แม้ว่าจะมีความเข้มข้นต่ำมาก<sup>(1)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารที่ละลายน้ำ เนื่องจากสารที่มีค่าการละลายสูงจะเพิ่มปฏิสัมพันธ์กับตัวรับรสชาติมากขึ้นเมื่อเคี้ยวเม็ดยา ดังนั้นการเติมสารให้ความหวานเข้มข้นหรือสารแต่งกลิ่นรส อาจลดความขมได้ นอกจากนี้ ยังมีการใช้เกลือโซเดียมมาช่วยลดความขมของสารออกฤทธิ์บางชนิดด้วย ในการศึกษาการกลบรสของยา pseudoephedrine, ranitidine และ acetaminophen ที่มีรสขม พบว่าสารที่มีผลยับยั้งความขมได้มากที่สุดคือ sodium glutamate และ sodium adenosine monophosphate และ sodium chloride ตามลำดับ<sup>(48)</sup> ทั้งนี้เกลือไอออนประจุบวกอื่นๆ เช่น แอมโมเนียม แมกนีเซียม หรือโพแทสเซียมก็มีผลช่วยลดความขมได้เช่นกันแต่น้อยกว่าโซเดียม

ยาบางชนิด เช่น ibuprofen เป็นยาที่มีรสขม มีค่า pKa 4.9 ความสามารถในการละลายจะขึ้นกับค่า pH เนื่องจากการมีหมู่คาร์บอกซิลในโมเลกุล<sup>(49)</sup> เมื่อรับประทานในรูปแบบที่ละลายน้ำ อาจทำให้เกิดการระคายเคืองในลำคอได้<sup>(50)</sup> ดังนั้นการปรับค่า pH ให้ต่ำกว่า pKa เพื่อให้ ibuprofen อยู่ในรูปอนุภาคของแข็งที่ไม่ละลายจะช่วยลดความขม และการระคายเคืองของยาได้มาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในตำรับ ibuprofen ชนิดเคี้ยว และในขณะเดียวกันก็รักษาความคงตัวของเจลาตินด้วยการปรับ pH เป็น 4.5<sup>(51)</sup> นอกจากนี้การผสมบัฟเฟอร์ในตำรับเพื่อคงค่า pH ในช่องปากขณะเคี้ยว เพื่อให้ยาอยู่ในสภาพของแข็งก่อนที่จะถูกกลืนก็สามารถช่วยลดความขมของยาได้เช่นกัน ทั้งนี้ หากปรับ pH ให้มีค่าสูงหรือต่ำเกินไป หรือใช้ระบบบัฟเฟอร์ที่มีความเข้มข้นของไอออนิกสูงอาจส่งผลกระทบต่อส่วนผสมอื่นๆ ในตำรับได้เช่นกัน

ยาบางชนิดไวต่อความร้อน ออกซิเจน ความชื้น หรือแสง จึงต้องควบคุมเพื่อลดผลกระทบเหล่านี้ เพื่อให้ยาที่มีความคงตัวดี ยาและสารปรุงแต่งในตำรับบางชนิดอาจเกิดปฏิกิริยาทางเคมี หรือทางกายภาพโดยตรงต่อกัน หรือเกิดปฏิกิริยาทางอ้อมที่อาจส่งผลการดูดซึมของยาได้ เช่น aspirin ทำปฏิกิริยากับ magnesium stearate ที่ใช้เป็นสารช่วยไหลในยาเม็ด<sup>(1)</sup> ไอออนโลหะที่ติดมากับสารอื่นๆ ในตำรับก็อาจเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารออกฤทธิ์ หรือสารแต่งรสเกรปฟรุ้ตอาจมีผลต่อการดูดซึมของยาหลายชนิด<sup>(52)</sup>

มีงานวิจัยพัฒนาเจลชนิดเคี้ยวที่มีส่วนผสมของ carbamazepine (CBZ) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มยากันชัก โดยใช้ gel-based เป็น pectin, guar gum, gellan gum และส่วนผสมของสารก่อเจลเหล่านี้ ผลการศึกษาพบว่าความเข้มข้นของสารก่อเจลมีผลต่อความสามารถในการแผ่กระจายของเจล การใช้ guar gum มีผลให้เจลเกิดการหดตัว โดยสามตำรับที่ดีที่สุดเตรียมจาก pectin 1.2%, gellan gum 1.5% และส่วนผสมระหว่าง pectin-guar gum 1:0.4% ซึ่งช่วยกลบรสขมของ ยา CBZ ได้ดี มีรสชาติและความรู้สึกในปากที่ยอมรับได้ สามารถปลดปล่อยตัวยามากกว่า 50% ในเวลา 15 นาที และมีความคงตัวเป็นเวลา 90 วัน<sup>(53)</sup>

#### 5. สารสกัดจากสมุนไพร

มีงานวิจัยพัฒนาตำรับเจลชนิดเคี้ยวที่มีส่วนผสมของสมุนไพรในประเด็นต่างๆ เช่น การหาสูตรตำรับที่เหมาะสม ผลของส่วนประกอบในตำรับต่อเนื้อเจล การศึกษาผลของการกักเก็บสมุนไพรหรือสารออกฤทธิ์ด้วยเทคนิค microencapsulation ก่อนนำไปเตรียมเจลชนิดเคี้ยวเพื่อหวังผลด้านความคงตัว และการควบคุมการ



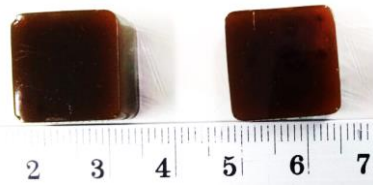
ปลดปล่อยสารออกฤทธิ์ ตัวอย่างเช่น การพัฒนากัมมีเยลลี่จากเจลาตินผสมรางจืด พบว่าสูตรตำรับที่เหมาะสมประกอบด้วย glucose syrup 32.63, sucrose 32.63, น้ำรางจืด (10%) 25.75, gelatin 7.25, citric acid 1.75%w/w โดยผลิตภัณฑ์มีค่าความแข็ง (hardness) 2,962.57 กรัม, ความสามารถเกาะรวมตัวกัน (cohesiveness) 0.93, ความยืดหยุ่น (springiness) 0.87, การทนต่อการเคี้ยว (chewiness) 2,923.17 กรัม และ ความเหนียว (gumminess) 2,821.51 กรัม ซึ่งผู้บริโภคประเมินผลว่ามีความชอบมากที่สุด ตำรับดังกล่าวมีค่า water activity 0.70 และไม่พบการเจริญของจุลินทรีย์<sup>(54)</sup> การพัฒนาตำรับเจลชนิดเคี้ยวที่มีส่วนผสมของน้ำมันจันทน์เทศ (Nutmeg oil) ที่เตรียมด้วยเทคนิค microencapsulation และใช้เจลาตินในการเตรียมร่วมกับ thyme-sugar syrup, thyme extract, citric acid และสารแต่งสี นำไปวัดเนื้อสัมผัสด้วย Texture analyzer และวิเคราะห์ปริมาณ nutmeg oil ด้วยเครื่อง Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) ผลการวิจัยพบว่าการเติม glycerol ในตำรับมีผลต่อเนื้อสัมผัสของเจลที่ได้ ช่วยให้เจลมีความแข็งลดลง และยังคงมีความยืดหยุ่นเมื่อเก็บไว้เป็นเวลานาน (รูปที่ 4) และการเตรียม nutmeg essential oil-loaded sodium alginate microcapsules ก่อนนำไปเตรียมเจลชนิดเคี้ยว ทำให้การปลดปล่อยสารออกฤทธิ์ดีกว่าการใช้ nutmeg oil อย่างไรก็ตาม microcapsule ที่เตรียมได้ส่งผลกระทบต่อเนื้อสัมผัสของเจลชนิดเคี้ยวเช่นกัน<sup>(55)</sup> มีการศึกษาผลของวิธีการสกัดต่อการพัฒนาตำรับกัมมีเยลลี่ที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบฝรั่งซึ่งมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันเมื่อทดสอบด้วยเทคนิค DPPH วิธีการสกัดที่ดีที่สุดคือการอบแห้ง 50°C และเตรียมสารทดสอบที่ pH 4.0-6.5 การเติมสารสกัดมีผลเปลี่ยนแปลงเนื้อสัมผัสของตำรับโดยมีค่า gumminess และ chewiness ลดลง สอดคล้องกับการทดสอบด้วยประสาทสัมผัส ผลการพัฒนาตำรับได้ส่วนผสมในตำรับประกอบด้วย gelatin 240 bloom 8.0, water 24.5, sugar 33.0, glucose syrup 40DE 31.5 และ 50% citric acid solution 3.0%w/w<sup>(56)</sup>



**รูปที่ 4** ลักษณะทางกายภาพของ Nutmeg oil chewable gel ที่ไม่ผสม (ซ้าย) และผสม glycerin (ขวา)<sup>(55)</sup>

ผู้เขียนได้พัฒนาตำรับเจลชนิดเคี้ยวที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากจตุผลาธิกะซึ่งประกอบด้วยสารสกัดสมุนไพรสูตรผสมระหว่างผลสมอพิเภก สมอไทย สมอเทศ และมะขามป้อม เพื่อใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ช่วยลดไขมันในเลือด และไขมันสะสม จากการเลือกใช้สารก่อเจลหลายชนิด พบว่าตำรับที่เตรียมจาก gelatin ให้เนื้อเจลที่ดีกว่าสารก่อเจลชนิดอื่น การแต่งกลิ่นรสด้วย menthol และแต่งรสหวานด้วย sorbitol และ stevioside syrup สามารถผสมผสานรสชาติของสมุนไพรให้น่าใช้มากขึ้น (รูปที่ 5) ทั้งนี้การเก็บเจลชนิดเคี้ยวที่ได้ในช่องสุญญากาศทำให้ตำรับมีความคงตัวดีทั้งทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยา<sup>(57)</sup>





รูปที่ 4 Jatuphalathika chewable gel ไม่ผสม (ซ้าย) และผสม menthol (ขวา)<sup>(57)</sup>

### การประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์

เมื่อเตรียมตำรับเจลชนิดเคี้ยวเสร็จแล้ว ควรทำการประเมินคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ทั้งทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยา ดังนี้<sup>(9)</sup>

1. *ลักษณะทางกายภาพ (physical examination)* โดยการสังเกตลักษณะภายนอก ความใส ความสม่ำเสมอของเนื้อผลิตภัณฑ์ เนื้อสัมผัส ความเหนียวหนึบ (gumminess) และลักษณะที่เป็นเม็ดๆ ในเนื้อผลิตภัณฑ์ (grittiness) ซึ่งทดสอบโดยการบิระหว่างนิ้ว

2. *การหดตัวของเจล (syneresis)* เจลอาจเกิดการหดตัวลง และมีน้ำแยกออกมาระหว่างการเก็บรักษา ซึ่งมักเกิดจากการใช้สารก่อเจลความเข้มข้นต่ำเกินไป

3. *ปริมาณตัวยาหรือสารออกฤทธิ์ (drug content)* นำเจลมาบิหรือบดในโกร่ง และละลายด้วยบัฟเฟอร์ pH 6.8 ปรับปริมาตรใน volumetric flask นำไปกรอง และเจือจาง เพื่อเตรียมเป็นความเข้มข้นของสารทดสอบที่เหมาะสมก่อนนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือวิเคราะห์ตามคุณสมบัติของสารนั้นๆ เช่น spectrophotometer, HPLC และ GC-MS

4. *การละลาย (dissolution)* บดเจลในบัฟเฟอร์ pH 6.8 เป็นเวลา 5 นาที เพื่อจำลองการเคี้ยว หลังจากนั้นถ่ายไปยังบัฟเฟอร์ pH 1.2 นำสารทดสอบไปกรอง และเจือจาง เพื่อให้ได้ความเข้มข้นตามต้องการ ก่อนนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือวิเคราะห์ตามคุณสมบัติของสารนั้นๆ เช่น spectrophotometer และ HPLC

5. *ความเป็นกรดต่าง (pH)* ชั่งเจล 0.5 กรัมมากระจายในน้ำ 50 มิลลิลิตร แล้วนำไปวัดค่า pH ด้วยเครื่อง pH meter

6. *Water activity และความคงตัวทางจุลชีววิทยา* ตำรับเจลชนิดเคี้ยวส่วนใหญ่มักเตรียมจากเจลาตินในตัวกลางที่เป็นน้ำ การมีน้ำในตำรับทำให้จุลินทรีย์เจริญได้ง่าย อย่างไรก็ตาม การลดปริมาณน้ำอิสระ เช่น การเติมน้ำตาลที่จับกับน้ำได้ในปริมาณสูง จะช่วยให้การเจริญของจุลินทรีย์ถูกยับยั้ง และอาจไม่จำเป็นต้องเติมสารกันเสียในตำรับ ปริมาณน้ำอิสระในตัวอย่างแสดงด้วยค่า water activity (aw) โดย aw มีค่าระหว่าง 0.0 (ไม่มีน้ำอิสระ) และ 1.0 (น้ำบริสุทธิ์) แบคทีเรียและเชื้อราต้องการ แอคติวิตีของน้ำขั้นต่ำเพื่อให้สามารถเติบโตได้ โดยทั่วไป ที่ pH เป็นกลาง แบคทีเรียต้องการ aw อย่างน้อย 0.9 และเชื้อราต้องการ aw อย่างน้อย 0.6 ดังนั้นการควบคุมค่า aw ให้ไม่เกิน 0.9 โดยทั่วไปถือว่าเพียงพอที่จะยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียส่วนใหญ่<sup>(58)</sup> อย่างไรก็ตาม การควบคุม pH ของวัฏภาคน้ำให้มีค่าประมาณ pH 4-4.5 จะหยุดการเจริญของแบคทีเรียทั่วไปในทุกค่า aw<sup>(59)</sup> นอกจากนี้ชนิดของสารเพิ่มความคงตัวที่ใช้ยังมีผลต่อการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย พบว่าการเจริญของเชื้อ Salmonella spp. ในอาหารเลี้ยงเชื้อในห้องปฏิบัติการ จะถูกยับยั้งที่ค่า



pH 5.5 เมื่อใช้ propionic acid หรือ acetic acid แต่เมื่อใช้ citric acid หรือ hydrochloric acid แบคทีเรียสามารถเติบโตได้จนถึงค่า pH 4.05<sup>(60)</sup>

อย่างไรก็ตาม การหาค่า pH ขั้นต่ำที่ทำให้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมีความคงตัวทางจุลชีววิทยานั้นมีความซับซ้อนมากกว่าการทำการทดลองที่ดำเนินการในระบบอย่างง่าย เชื่อว่าบางชนิดยังสามารถเติบโตได้จนถึงค่า pH 2<sup>(61)</sup> ดังนั้น จึงแนะนำให้คงทั้งค่า aw และค่า pH ให้มีค่าต่ำ แต่ในกรณีที่ไม่สามารถทำได้ค่อยใช้พิจารณาใช้สารกันเสีย โดยทั่วไปลูกอมเยลลี่และกัมมี่จะมีค่า aw ระหว่าง 0.50 - 0.75<sup>(62)</sup> ซึ่งอาจใช้ในการกำหนดค่า aw ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือเภสัชภัณฑ์ชนิดเคี้ยว เพื่อให้ผลิตภัณฑ์มีความคงตัวทางเคมีและทางจุลชีววิทยาเพิ่มขึ้น

7. การทดสอบความคงตัว (stability testing) โดยทั่วไปจะทำการบรรจุเจลชนิดเคี้ยวในออลูมิเนียมฟอยล์ เก็บในภาชนะบรรจุชนิด polyethylene และเก็บไว้ ณ อุณหภูมิต่างๆ เช่น 0°C, 25°C / 60%RH เป็นเวลา 90 วัน หรือเก็บที่อุณหภูมิ 25°C, 2-8°C เป็น 30-90 วัน เทียบกับสภาวะเร่ง เช่น heating-cooling cycle หรือ freeze-thaw cycles เมื่อครบกำหนดจึงนำมารับเจลชนิดเคี้ยวมาประเมินคุณภาพด้านกายภาพเคมี และจุลชีววิทยาเทียบกับตำรับที่เตรียมเสร็จใหม่เพื่อประเมินความคงตัวของตำรับต่อไป

## สรุป

ตำรับเจลชนิดเคี้ยวเป็นรูปแบบทางเลือกที่ดีในการนำมาใช้แทนยาเม็ดแบบดั้งเดิม โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับเด็ก ผู้สูงอายุ และผู้ป่วยที่มีอาการกลืนลำบาก ตำรับเจลชนิดเคี้ยวช่วยให้การบริหารง่ายขึ้น และสะดวกมากขึ้นในการนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์ จึงนับว่ามีศักยภาพในการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา และลดข้อจำกัดบางประการที่เกิดจากการใช้ยาเม็ดแบบดั้งเดิม อย่างไรก็ตาม ยาหรือสารออกฤทธิ์หลายชนิดอาจไม่คงตัวเมื่อละลาย มีรสชาติไม่เป็นที่ยอมรับ และอาจทำปฏิกิริยากับสารอื่นๆ ในตำรับได้ แนวทางการพัฒนาตำรับเจลชนิดเคี้ยวเพื่อแก้ไขปัญหาเหล่านี้ ทำได้โดยการใช้ยาหรือสารออกฤทธิ์รูปแบบที่ไม่ละลายน้ำ การนำยาหรือสารสำคัญไปเตรียมเป็นอิมัลชัน เอนแคปซูลเชลซัน หรือสารประกอบเชิงซ้อน การเติมสารให้ความหวานหรือกลิ่นรสเข้มข้น และการปรับพารามิเตอร์ต่างๆ เช่น ค่า pH หรือค่า water activity ตลอดจนการเลือกใช้ส่วนผสมในตำรับให้เหมาะสม และเอื้อต่อการนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์ในตำรับ จากนั้นจึงนำไปประเมินคุณภาพตำรับต่อไป จากบทความนี้เภสัชกรอาจใช้เป็นแนวทางในการประยุกต์ใช้ในการเตรียมตำรับเจลชนิดเคี้ยวสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายตามความเหมาะสม เพื่อเป็นทางเลือกในการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาหรือสารออกฤทธิ์ให้กับผู้ป่วยได้อีกทางหนึ่ง



## เอกสารอ้างอิง

1. York P. Design of dosage forms. In: Aulton ME, editor. Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines. Edinburgh, Churchill Livingstone/Elsevier; 2007. p. 4-14.
2. Witt M, Kotwal GJ. Complying with FDA regulations for the manufacture and quality control of nutraceuticals. In: Pathak YV, editor. Handbook of nutraceuticals, Vol. II: Scale-Up, processing and automation. Boca Raton, CRC Press; 2011. p. 391-405.
3. Haug IJ, Draget KI. Gelatin. In: Phillips GO, Williams PA, editors. Handbook of hydrocolloids. Cambridge, Woodhead Publishing Ltd.; 2009. p. 142-63.
4. Schrieber R, Gareis H. Gelatine handbook: Theory and Industrial Practice. Weinheim Chichester, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2007. p. 163.
5. Hattrem MN, Molnes S, Draget KI. Investigation of physico-chemical properties of gelatin matrices in correlation with dissolution studies. In: Williams PA, Phillips GO, editors. Gums and Stabilisers for the Food Industry 17: The Changing Face of Food Manufacture: The Role of Hydrocolloids. London, The Royal Society of Chemistry; 2014. p. 369-76.
6. Alderborn G. Tablets and compaction. In: Aulton ME, Taylor KMG, editors. Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, Churchill Livingstone; 2007. p. 441-82.
7. Hahm HA, Augsburger LL. Orally disintegrating tablets and related tablet formulations. In: Augsburger LL, Hoag SW, editors. Pharmaceutical dosage Forms: Tablets. 3<sup>rd</sup> ed. Boca Raton, CRC Press; 2008. p. 293-311.
8. Dille MJ, Hattrem MN, Draget KI. Soft, chewable gelatin-based pharmaceutical oral formulations: a technical approach. Pharm Dev Technol. 2018; 23:504-11.
9. Ruheena T, Sirisha M. Soft chewable drug delivery system: oral medicate jelly and soft chew. JDDT. 2018; 8(4):65-72.
10. Nussinovitch A. Gelatin. In: Nussinovitch A, Hirashima M, editors. Cooking innovation. Boca Raton, CRC Press; 2013. p.149-66.
11. Hattrem MN, Molnes S, Haug IJ, Draget KI. Interfacial and rheological properties of gelatin based solid emulsions prepared with acid or alkali pretreated gelatins. Food Hydrocoll. 2015b; 43:700-7.
12. Endress HU, Christensen SH. Pectins. In: Phillips GO, Williams PA, editors. Handbook of hydrocolloids. Cambridge, Woodhead Publishing Ltd.; 2009. p. 274-97.



13. Ngouemazong ED, Christiaens S, Shpigelman A, Van Loey A, Hendrickx M. The emulsifying and emulsion-stabilizing properties of pectin: A review. *CRFSFS*. 2015; 14(6):705-18.
14. Taggart P, Mitchell JR. Starch. In: Phillips GO, Williams PA, editors. *Handbook of hydrocolloids*. Cambridge, Woodhead Publishing Ltd.; 2009. p. 108-41.
15. Imeson AP. Carrageenan and furcellaran. In: Phillips GO, Williams PA, editors. *Handbook of hydrocolloids*. Cambridge, Woodhead Publishing Ltd.; 2009. pp. 164-85.
16. Gohel MC, Parikh RK, Nagori SA, Shah SN, Dabhi MR. Preparation and evaluation of soft gellan gum gel containing paracetamol. *Indian J Pharm Sci*. 2009; 71(2):120-4.
17. Fegan K. Gelatin. Available at: <https://chembam.com/resources-for-students/the-chemistry-of/gelatin/>. Accessed September 6, 2023.
18. Ofner III CM, Klech-Gelotte CM. Gels and Jellies. In: Swarbrick J. editor. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York, Informa Healthcare; 2007. p. 1880.
19. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6<sup>th</sup> ed. London, Pharmaceutical Press; 2009. p. 478, 685, 782-5.
20. Mahdi MH, Conway BR, Smith AM. Development of mucoadhesive sprayable gellan gum fluid gels. *Int J Pham*. 2015; 488:12-9.
21. Milano F, Masi A, Madaghiele M, Sannino A, Salvatore L, Gallo N. Structure and Properties of Gelatin. *Encyclopedia*. Available at: <https://encyclopedia.pub/entry/44735>. Accessed August 31, 2023.
22. Samuel P, Ayoob K, Magnuson BA, Wölwer-Rieck U, Jeppesen PB, Rogers PJ, et al. Stevia leaf to stevia sweetener: exploring its science, benefits, and future potential. *J Nutr*. 2018; 148(7):1186-205.
23. Čižauskaite U, Jakubaityte G, Žitkevičius V, Kasparavičienė G. Natural ingredients-based gummy bear composition designed according to texture analysis and sensory evaluation in vivo. *Molecules*. 2019; 24(7):1442.
24. Wells JI, Aulton ME. Pharmaceutical preformulation. In: Aulton ME, editor. *Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines*. Edinburgh, Churchill Livingstone/Elsevier; 2007. p. 336-60.



25. Augustin MA, Sanguansri L. Challenges in developing delivery systems for food additives, nutraceuticals and dietary supplements. In: Garti N, McClements DJ, editors. Encapsulation technologies and delivery systems for food ingredients and nutraceuticals. Cambridge, Woodhead Publishing; 2012. p. 19-48.
26. Haug IJ, Draget KI, Smidsrød O. Physical and rheological properties of fish gelatin compared to mammalian gelatin. *Food Hydrocoll.* 2004; 18(2):203-13.
27. Choi SS, Regenstein JM. Physicochemical and sensory characteristics of fish gelatin. *J Food Sci.* 2000; 65(2):194-9.
28. Sarabia AI, Gomez-Guill en MC, Montero P. The effect of added salts on the viscoelastic properties of fish skin gelatin. *Food Chem.* 2000; 70(1):71-6.
29. Challa R, Ahuja A, Ali J, Khar RK. Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2005; 6(2):E329-57.
30. Hauss DJ. Oral lipid-based formulations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007; 59(7):667-76.
31. Hattrem MN, Kristiansen KA, Aachmann FL, Dille MJ, Draget KI. Ibuprofen-in-cyclodextrin-in-W/O/W emulsion e improving the initial and long-term encapsulation efficiency of a model active ingredient. *Int J Pharm.* 2015; 487:1-7.
32. Bettendorff L. Thiamine. In: Zemleni J, Suttie JW, Gregory III JF, Stover PJ, editors. *Handbook of vitamins.* 5<sup>th</sup> ed. Boca Raton, CRC Press; 2013. p. 267-324.
33. Walsh J, Cram A, Woertz K, Breitreutz J, Winzenburg G, Turner R, et al. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014; 73:14-33.
34. Coultate TP. *Food: The chemistry of its components.* 5<sup>th</sup> ed. London, Royal Society of Chemistry; 2009. p. 268.
35. Ley JP. Masking bitter taste by molecules. *Chemosens Percept.* 2008;1(1):58-77.
36. Terekhova IV, Obukhova NA. Calorimetric and spectrophotometric study on the interaction of hydroxypropyl-b-cyclodextrin with ascorbic acid. *Mendeleev Commun.* 2005; 15(1):38-40.
37. Liu W, Ye A, Singh H. Progress in applications of liposomes in food systems. In: Sagis L MC, editors. *Microencapsulation and microspheres for food applications.* San Diego, Academic Press; 2015. p. 151-73.



38. Elias RJ, McClements DJ, Decker EA. Antioxidant activity of cysteine, tryptophan, and methionine residues in continuous phase b-lactoglobulin in oil-in-water emulsions. *J Agric Food Chem.* 2005;53(26):10248-53.
39. Santos PHS, Silva MA. Retention of vitamin C in drying processes of fruits and vegetables-a review. *Dry Technol.* 2008; 26(12):1421-37.
40. Yan B, Davachi SM, Ravanfar R, Dadmohammadi Y, Deisenroth TW, Pho TV, et al. Improvement of vitamin C stability in vitamin gummies by encapsulation in casein gel. *Food Hydrocolloids.* 2021; 113:106414.
41. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington (DC), National Academies Press (US); 2011.
42. Murray-Kolb LE, Beard J. Iron. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, editors. *Encyclopedia of dietary supplements.* 2<sup>nd</sup> ed. London, CRC Press; 2010. p. 432-38.
43. Degerud EM, Manger MS, Strand TA, Dierkes J. Bioavailability of iron, vitamin A, zinc, and folic acid when added to condiments and seasonings. *Ann N Y Acad Sci.* 2015; 1357(1):29-42.
44. Jacobsen, C. Sensory impact of lipid oxidation in complex food systems. *Eur J Lipid Sci Technol.* 1999; 101:484-92.
45. Winwood RJ. Algal oils: Properties and processing for use in foods and supplements. In: Talbot G, editor. *Specialty oils and fats in food and nutrition.* 1<sup>st</sup> ed. Cambridge, Woodhead Publishing; 2015. p. 159-72.
46. Astray G, Gonzalez-Barreiro C, Mejuto JC, Rial-Otero R, Simal-Gandara J. A review on the use of cyclodextrins in foods. *Food Hydrocoll.* 2009; 23(7):1631-40.
47. Bottcher S, Steinhauser U, Drusch S. Off-flavour masking of secondary lipid oxidation products by pea dextrin. *Food Chem.* 2015; 169:492-8.
48. Keast RS, Breslin PA. Modifying the bitterness of selected oral pharmaceuticals with cation and anion series of salts. *Pharm Res.* 2002; 19(7):1019-26.
49. Draget KI, Engelsen SJ, Seternes T, Hattrem MN, Haug IJ, inventor; Vitux Group AS, assignee. Oral pharmaceutical dispersion compositions. United States patent US 10,966,926 B2. 2021 Apr. 6.



50. Breslin PA, Gingrich TN, Green BG. Ibuprofen as a chemesthetic stimulus: Evidence of a novel mechanism of throat irritation. *Chem Senses*. 2001; 26(1):55-65.
51. Seden K, Dickinson L, Khoo S, Back D. Grapefruit-drug interactions. *Drugs*. 2010; 70(18):2373-407.
52. Shaw LR, Irwin WJ, Grattan TJ, Conway BR. The effect of selected water-soluble excipients on the dissolution of paracetamol and Ibuprofen. *Drug Dev Ind Pharm*. 2005; 31(6):515-25.
53. Prakash DK. Formulation development and evaluation of novel oral jellies of carbamazepine using pectin, guar gum, and gellan gum. *Asian J Pharm*. 2014; 8(4):241-9.
54. Suwan T, Pradutprom W, Ngamroop W, Choosuk N, Phungamngoen C. Development of Babbler's bill leaf gummy jelly. *BUSCIJ*. 2017; 22(1):189-201.
55. Matulyte I, Marksa M, Bernatoniene J. Development of innovative chewable gel tablets containing nutmeg essential oil microcapsules and their physical properties evaluation. *Pharmaceutics*. 2021; 13(6):873.
56. Charoen R, Savedboworn W, Phuditcharnchnakun S, Khuntaweetap T. Development of antioxidant gummy jelly candy supplemented with *Psidium guajava* leaf extract. *KMUTNB Int J Appl Sci Technol*. 2015; 8(2):145-51.
57. Saraphanchotiwitthaya A, Saibuathong N, Boonsirirungrueng T, Sripalakit P. Formulation development and evaluation of chewable gels containing Jatuphalathika extract. *Nat Life Sci Commun*. 2023; 22(4):e2023060.
58. Fontana AJ, Campbell CS. Water activity. In: Nolle LML, editor. *Handbook of food analysis*. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton, CRC Press; 2004. p. 39-54.
59. FDA. Evaluation and definition of potentially hazardous foods - chapter 3. In: *Factors that influence microbial growth*. U.S. Food and Drug Administration; 2015.
60. Chung KV, Goepfert JM. Growth of Salmonella at low pH. *J Food Sci*. 1970; 35(3):326-8.
61. Wheeler KA, Hurdman BF, Pitt JI. Influence of pH on the growth of some toxigenic species of *Aspergillus*, *Penicillium* and *Fusarium*. *Int J Food Microbiol*. 1991; 12(2):141-9.
62. Ergun R, Lietha R, Hartel RW. Moisture and shelf life in sugar confections. *Crit Rev Food Sci*. 2010; 50(2):162-92.