รายงานผลการวิจัย
2526

การควบคุมประสิทธิภาพของยาลดกรดโดยรวดเร็ว

RAPID CONTROL OF ANTACID EFFECTIVENESS

สุวรรณา เหลืองชลธาร

คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทุนสมเด็จพระมหิตลาธิเบศร อดุลยเดชวิกรม

พระบรมราชชนก

รายงานผลการวิจัย

การควบคุมประสิทธิภาพของยาลดกรดโดยรวดเร็ว

RAPID CONTROL OF ANTACID EFFECTIVENESS

สุวรรณา เหลืองชลธาร

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มิถุนายน 2526

ฝ่ายล้อม ดูฟ้า

กิติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนอุดหนุนการวิจัยในครั้งนี้ และขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. ภาวิช ทองโรจน์ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์พงษ์ศักดิ์ กรรณล้วน ภาควิชาสรีรวิทยา ที่ช่วยสร้างเครื่องวัดความเร็วของ magnetic stirrer (tachometer) ให้ และขอขอบพระคุณบริษัทสหแพทย์เภสัช ที่ได้เอื้อเฟื้อตัวอย่างยาลดกรดเพื่อใช้ในการวิจัย และสุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณภาควิชาเภสัชเคมี ที่ให้ยืมอุปกรณ์การวิจัยต่าง ๆ โดยเฉพาะผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุนิพนธ์ ภูมมางกูร หัวหน้าภาควิชาเภสัชเคมี ที่ให้การสนับสนุน และให้กำลังใจในการวิจัยโดยตลอด

โครงการวิจัย การควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็ว

ผู้วิจัย สุวรรณา เหลืองชลธาร

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เดือนปีที่วิจัย มิถุนายน 2526

บทคัดย่อ

ศึกษาดัดแปลงการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดจากวิธี CFR ให้เป็นวิธีที่ง่าย ๆ สะดวก รวดเร็ว โดยการใช้ Methyl Orange-Bromcresol Green TS วัด pH ที่ 3.5 แทนการใช้ pH meter, ใช้มือเขย่าสารละลายทดลองแทนการใช้ magnetic stirrer ที่ติดเครื่องวัดรอบ tachometer ที่ความเร็ว 300±30 รอบต่อนาที และใช้ measuring pipet แทน buret ผลการทดลอง วัดความสามารถในการสะเทินกรดของยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ, ยาน้ำแขวนตะกอน และยาเม็ด โดยวิธี CFR จะได้ค่าเฉลี่ยเป็น 9.6±5.3, 33.5±10.5 และ 11.4±4.0 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยที่ได้จากการตรวจสอบโดยวิธีรวดเร็วนี้ เป็น 9.7±5.2, 33.9±10.8 และ 10.9±4.0 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลากตามลำดับ ดังนั้น การตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดโดยวิธี CFR และโดยวิธีรวดเร็วนี้ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) จึงควรส่งเสริมให้มีการนำวิธีตรวจสอบโดยรวดเร็วนี้ไปใช้ควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดในสถานพยาบาลต่าง ๆ

Project Title RAPID CONTROL OF ANTACID EFFECTIVENESS

Investigator SUWANNA LAUNGCHONLATAN

Assistant Professor of Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Year June, 1983

ABSTRACT

CFR method was modified to provide a simpler, quicker and more convenience method for the testing of antacid effectiveness. The modification includes replacing pH meter with methyl orange-bromocresol green T.S. for the measurement of pH at 3.5, buret with measuring pipet, and omitting magnetic stirrer equipped with tachometer at 300±30 rpm with shaken by hand instead. The results obtained showed that average acid neutralizing capacity of antacid in raw materials, suspensions and tablets tested by CFR method were 9.6±5.3, 33.5±10.5 and 11.4±4.0 mEq. HCl/minimum labeled dose, respectively, and those tested by the modified method were 9.7±5.2, 33.9±10.8 and 10.9±4.0 mEq. HCl/minimum labeled dose, respectively. As can be seen, these two methods did not differ significantly ($P>0.05$). Hence, the modified method is more practical for rapid control of antacid effectiveness, especially for health-care institutes.

สารบัญ

รายการตาราง

ตารางที่ หน้า

รายการรูป

รูปที่ หน้า

รูปที่ หน้า

รูปที่ หน้า

บทที่ 1

บทนำ

ต้นเหตุในการวิจัย

ยาลดกรด (Antacid) เป็นยาอีกชนิดหนึ่งที่มีแนวโน้มการบริโภคสูงมากขึ้นทุกปี ทั้งนี้เนื่องจากอัตราป่วยของโรคกระเพาะอาหารและลำไส้ได้เพิ่มมากขึ้น ดังจะเห็นได้จากสถิติอัตราการป่วยได้เพิ่มจาก 5.9 เป็น 8.5, 8.4 และ 7.8 จากปี พ.ศ. 2518 ถึงปี พ.ศ. 2519, 2520 และ 2521[1] โดยลำดับ ในขณะที่โรคอื่น ๆ ได้มีอัตราการป่วยเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยหรือกลับลดลง ถึงแม้ว่าสาเหตุที่แท้จริงในการป่วยเป็นโรคกระเพาะอาหาร และลำไส้จะยังไม่รู้ก็ตาม แต่เหตุน้อมนำอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดโรคนี้ได้ เช่น สภาวะสุขภาพกาย และสุขภาพจิตเสื่อมโทรมอันเนื่องมาจากภาวะทุโภชนา การขาดอาหาร สารพิษในอาหาร ภาวะมลพิษ ปัญหาครอบครัว เศรษฐกิจ และสังคม ซึ่งทำให้คนต้องต่อสู้ดิ้นรนเพื่อการมีชีวิตอยู่รอด อันทำให้เกิดความเครียด วิตกกังวลต่าง ๆ และนำไปสู่การแก้ปัญหาชีวิตตามค่านิยมในสังคมที่ผิดพลาด และรู้เท่าไม่ถึงการณ์นับตั้งแต่การติดยาเสพติดทั้งหลาย เฮโรอีน ฝิ่น มอร์ฟีน สุรา บุหรี่ ชา กาแฟ รวมถึงการใช้ยาที่ไม่ถูกต้องและเกินความจำเป็น ทั้งนี้เพื่อจะหลบหนีปัญหาต่าง ๆ นั่นเอง สิ่งเหล่านี้เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การทำงานของระบบย่อยอาหารผิดปกติ เช่น การหลั่งกรดเกลือ น้ำย่อยอาหาร หรือความต้านทานของ mucosal barrier ผิดปกติ อันทำให้เกิดโรคกระเพาะอาหารและลำไส้ได้ สำหรับหลักการรักษาโรคกระเพาะอาหารและลำไส้นั้น จะรักษาตามอาการของโรคเป็นสำคัญ ทั้งนี้เพราะการรักษาโดยการเปลี่ยนพฤติกรรมการบริโภค และค่านิยมในสังคมของคนเป็นสิ่งที่ทำได้ยาก

ยาลดกรด เป็นยาที่ใช้ทำลายฤทธิ์กรดที่มีในกระเพาะอาหาร และลำไส้มากเกินไป จึงใช้ในการบำบัดอาการปวดท้อง ท้องอืด ท้องเฟ้อ เรอเหม็นเปรี้ยว อันเนื่องมาจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น อาหารไม่ย่อย อาหารเป็นพิษ โรคกระเพาะอาหารและลำไส้เป็นแผล เป็นต้น

ยาลดกรดสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาด พบว่ามีหลายรูปแบบ ทั้งชนิดยาน้ำ ยาเม็ด และยาผง ซึ่งแต่ละรูปแบบมีชื่อทางการค้าต่าง ๆ กันหลายร้อยชนิด โดยมีสูตรตำรับยาต่าง ๆ กัน อาจมีทั้งชนิดและปริมาณของตัวยาสำคัญในการออกฤทธิ์ต่างกัน มีตัวยาประกอบ และสารปรุงแต่งยาต่างกันด้วย ดังนั้นจึงเห็นว่าประสิทธิภาพในการลดกรดของยาแต่ละชนิดจะไม่เท่ากัน นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าตัวยาลดกรด Aluminium Hydroxide Gel ซึ่งเป็นตัวยาหลักสำคัญในยาลดกรดสำเร็จรูปทั่วไปนั้น จะมีการเปลี่ยนแปลงความไวในการทำลายฤทธิ์กรด (acid reactivity) ได้ง่าย เมื่อได้รับอิทธิพลจากตัวยาประกอบอื่น ๆ ปริมาณน้ำที่มีอยู่ในตำรับยา อุณหภูมิ และเมื่อยามีอายุมากขึ้น (aging) ดังนั้น เพื่อความปลอดภัยของประชาชนในอันที่จะได้รับยาที่ดี มีคุณภาพ และประสิทธิภาพในการรักษาอาการของโรคได้จริง เภสัชตำรับ และตำรายาแห่งชาติจึงกำหนดให้มีการตรวจสอบประสิทธิภาพของยาลดกรดสำเร็จรูปจากโรงงานผู้ผลิตก่อนที่จะกระจายสู่ประชาชน ส่วนยาลดกรดสำเร็จรูปที่มีกระจายอยู่ตามสถานพยาบาลต่าง ๆ และตามร้านขายยานั้น เกือบไม่มีการตรวจสอบซ้ำ ไม่ว่ายาจะมีอายุนานเท่าไรก็ตาม นอกจากสถานพยาบาลนั้น ๆ จะส่งยาที่สงสัยว่ายาจะเสื่อมคุณภาพ หรือไม่มีประสิทธิภาพกลับไปตรวจวิเคราะห์ที่กรมวิทยาศาสตร์-การแพทย์ ซึ่งเป็นหน่วยงานที่มีภาระกิจประจำมาก จึงทำให้การบริการล่าช้ามาก แต่ถ้าจะให้สถานพยาบาลนั้น ๆ ตรวจสอบคุณภาพ และประสิทธิภาพยาด้วยตนเอง ก็เป็นงานที่ทำได้ยาก เพราะสถานพยาบาลส่วนมากไม่มีห้องปฏิบัติการ ไม่มีเครื่องมือ และไม่มีบุคคลากรผู้ชำนาญ ซึ่งถ้าจะจัดตั้งห้องปฏิบัติการที่สามารถควบคุมมาตรฐานยาได้โดยทั่วไปนั้น จะต้องใช้งบประมาณการลงทุนที่สูงมาก ซึ่งงบประมาณแผ่นดินคงจะจัดให้ไม่ได้ แต่ถ้าสถานพยาบาลต่าง ๆ จะพยายามตรวจสอบมาตร-ฐานยาอย่างคร่าว ๆ เป็นเบื้องต้น โดยใช้เครื่องมือ อุปกรณ์ และวิธีการง่าย ๆ ก็ย่อมทำได้ ซึ่งจะช่วยให้การใช้ยามีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพมากขึ้น ส่วนยาที่ไม่สามารถตรวจสอบได้โดยวิธีง่าย ๆ หรือไม่สามารถวิเคราะห์ผลได้ชัดเจน จึงควรที่จะส่งกลับไปตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการควบคุมมาตรฐานยาที่มีเครื่องมือและอุปกรณ์พร้อมเพรียง

การตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด (Antacid Effectiveness) โดยวิธี CFR (Code of Federal Regulations ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งใน Food and Drug Administration) ใน USP XX[2] ได้กำหนดให้ใช้เครื่องมือเฉพาะ ซึ่งจะต้องวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการเท่านั้น แต่ถ้าพิจารณาถึงหลักการ และวิธีการในการวิเคราะห์แล้ว น่าที่จะดัดแปลงวิธี CFR ให้เป็นวิธีง่าย ๆ ได้โดยไม่ต้องใช้เครื่องมือตามข้อกำหนด ดังนั้นการวิจัยในครั้งนี้จึงมุ่งที่จะศึกษา และดัดแปลงวิธีตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดจากวิธี CFR ให้เป็นวิธีที่ง่าย สะดวก รวดเร็ว และใช้เครื่องมือ

ง่าย ๆ หรือจัดทำเป็นชุดอุปกรณ์การควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็ว เพื่อให้สามารถนำไปใช้ในสถานพยาบาลต่าง ๆ ได้

วัตถุประสงค์ในการวิจัย

1. เพื่อศึกษาและดัดแปลงวิธีตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด (Antacid Effectiveness) จากวิธี CFR ให้เป็นวิธีที่สะดวก รวดเร็ว โดยใช้เครื่องมือที่ง่าย จัดเป็นชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์ (Analytical Kit) ที่สามารถจะนำไปใช้ตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดในสถานพยาบาลต่าง ๆ ได้

2. ศึกษาความเชื่อถือได้ (Reliability) และการนำไปใช้ได้ (Validity) ของวิธีควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็ว (Rapid Control Antacid Effectiveness) โดยเปรียบเทียบกับวิธีตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดในห้องปฏิบัติการ

3. สำรวจประสิทธิภาพยาลดกรดสำเร็จรูป ทั้งชนิดยาน้ำ และยาเม็ดที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทย

หลักการและสมมุติฐานในการวิจัย

1. อินดิเคเตอร์สามารถวัด pH ที่ 3.5 ได้ และไม่แตกต่างจากการวัดด้วย pH meter มากนัก

2. ความเร็วของ magnetic stirrer ไม่น่าที่จะมีผลมากต่อการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด และอาจที่จะใช้มือเขย่าแทนได้

3. การชั่งตัวอย่างยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ กับการตวงยาด้วยปิเปต ไม่น่าจะมีผลแตกต่างกันมาก

4. การกำหนดขนาดของผงยาลดกรดชนิดเม็ดให้ผ่านแล่งเบอร์ 20 และไม่ผ่านแล่งเบอร์ 100 กับการบดยาจนละเอียด ไม่น่าจะให้ผลแตกต่างกันมาก

5. การไตเตรตด้วย buret กับการไตเตรตด้วย measuring pipet ไม่น่าจะให้ผลแตกต่างกันมาก

แนวทางการวิจัย

ตอนที่ 1 ศึกษาการเปลี่ยนสีของอินดิเคเตอร์ในช่วง pH ต่าง ๆ เพื่อเลือกอินดิเคเตอร์ที่สามารถวัด pH ที่ 3.5 ได้ถูกต้องแม่นยำที่สุด

ตอนที่ 2 ศึกษาอิทธิพลความเร็วของ magnetic stirrer ที่มีต่อการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด

ตอนที่ 3 ศึกษาเปรียบเทียบการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด โดยวิธี CFR กับวิธีที่ดัดแปลงเพื่อใช้เป็นวิธีควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็ว

ความรู้พื้นฐาน

โรคเปปติกในทางเดินอาหารกับการใช้ยา

การหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร

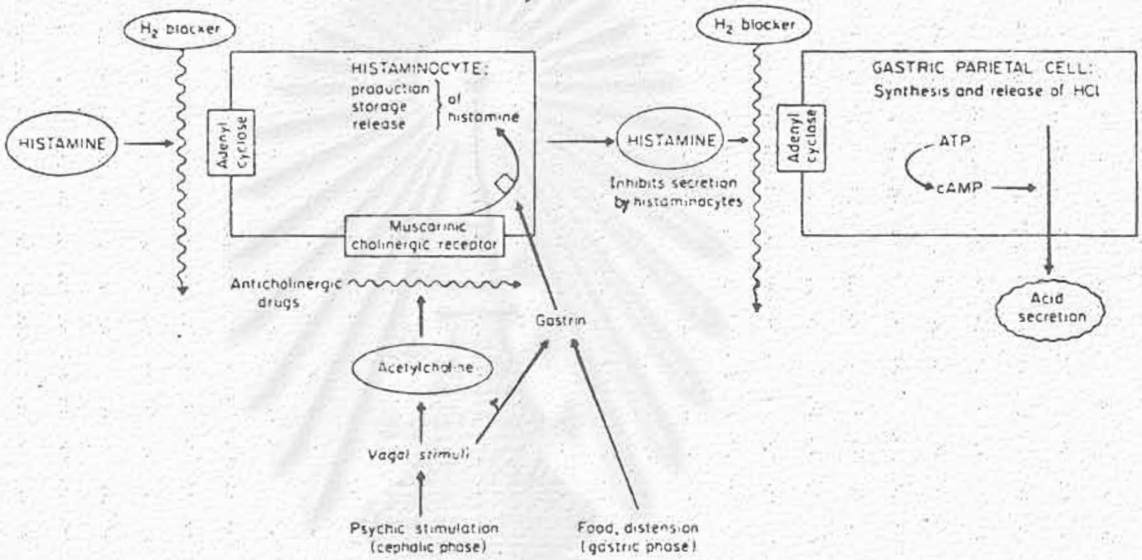
กรดเกลือในกระเพาะอาหาร (gastric HCl) มีหน้าที่สำคัญ คือ

1. ช่วยย่อย fibrous ของอาหาร

2. ส่งเสริมการสร้าง pepsin จาก pepsinogen ซึ่ง pepsin นี้จะเป็น proteolytic enzyme ที่สำคัญในการย่อยโปรตีน

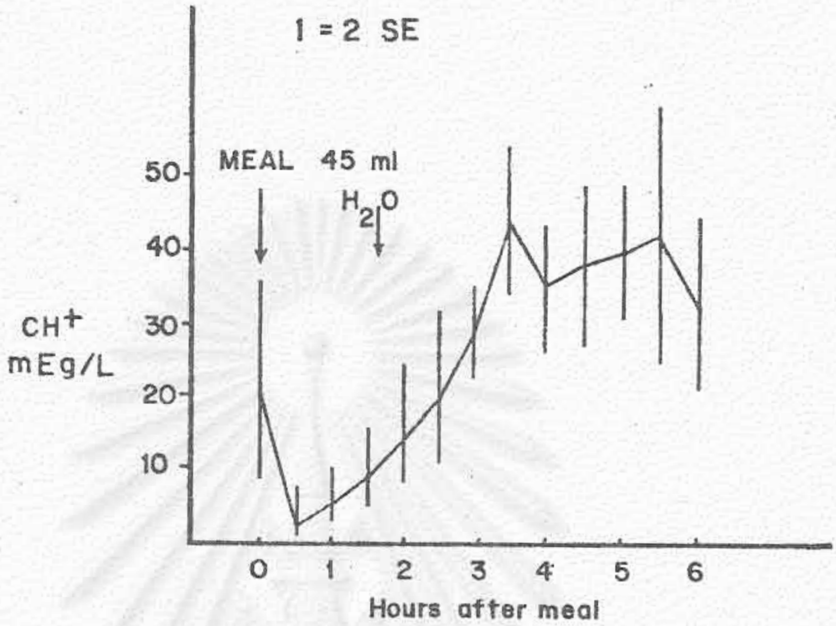
3. ทำลายแบคทีเรียที่ติดปนไปกับอาหาร

เมื่อกระเพาะอาหารถูกกระตุ้นจากภายใน (endogenous) โดย gastrin, histamin, vagus nerve และ acetyl choline เป็นต้น หรือถูกกระตุ้นจากภายนอก (exogenous) โดยอาหาร ยา และสารอื่น ๆ จะทำให้มีการหลั่งกรดเกลือออกมา ดังแสดงในรูปที่ 1.1[3]

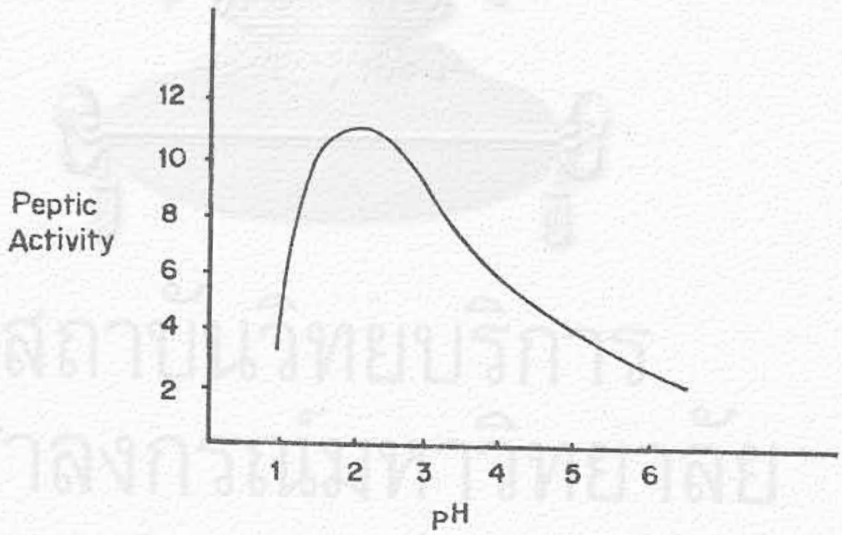


รูปที่ 1.1 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการหลั่งกรด HCl จาก parietal cellในกระเพาะอาหาร และ histaminocyte.

ปริมาณกรดเกลือที่หลั่งในกระเพาะอาหารในแต่ละช่วงเวลาจะไม่เท่ากัน ซึ่งจากการศึกษาของ Fordtran[4] พบว่า ในคนปกติก่อนอาหารจะมีกรดเกลือเข้มข้นประมาณ 22 mEq./L หลังจากรับประทานอาหารแล้ว ความเข้มข้นของกรดเกลือจะลดลงเหลือ 1.7 mEq./L และจะค่อย ๆ สูงขึ้นจนถึงสูงสุด 43 mEq./L ภายหลังการรับประทานอาหาร 3½ ชั่วโมง ดังแสดงในรูปที่ 1.2[5] และเมื่อเอาปริมาตรของกรดเกลือที่หลั่งมาคำนวณ จะพบว่า pH ในกระเพาะอาหารจะสูงสุดหลังการรับประทานอาหาร 1-2 ชั่วโมง ดังแสดงในรูปที่ 1.3[5] ซึ่งจะมี pH 1-3 ซึ่งเป็นช่วงที่ peptic activity สูงสุดด้วย และต่อจากนั้น pH จะเพิ่มขึ้น และ peptic activity จะลดลง



รูปที่ 1.2 ความเข้มข้นของกรดเกลือในกระเพาะหลังการให้อาหาร



รูปที่ 1.3 Relative peptic activity ที่ระดับ pH ต่างกัน จาก

ดังนั้นการกินยาลดกรดที่จะให้ผลดีที่สุดควรจะกินหลังอาหาร 1-1½ ชั่วโมง ไม่ใช่ให้พร้อมอาหาร, ก่อนอาหาร หรือหลังอาหารทันที เพราะ pH ในกระเพาะอาหารในช่วงดังกล่าวสูงอยู่แล้ว ไม่จำเป็นต้องใช้ยาลดกรดอีก[5]

<u>โรคเปปติก</u> (peptic diseases)

โรคเปปติกของกระเพาะอาหารและลำไส้ เป็นโรคที่พบมากที่สุดโรคหนึ่ง เฉลี่ยประมาณ 10% ของประชากรในประเทศจะเป็นโรคนี้ อันทำให้ประเทศชาติต้องสูญเสียเศรษฐกิจ และประชาชนต้องสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย และเสียเวลาในการทำงานมาก โรคเปปติคนี้ได้หมายรวมถึงกระเพาะอาหารอักเสบอย่างเฉียบพลัน และเรื้อรัง (acute and chronic gastritis) และแผลเปื่อยเปปติก (peptic ulcer)

กระเพาะอาหารอักเสบอย่างเฉียบพลัน เป็นการอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหาร อันเกิดจากการได้รับสารพิษ สารระคายเคือง ยา แอลกอฮอล์ การติดเชื้อ ความเครียดกังวล และการฉายแสง อาการที่เกิดจะมีปวดท้อง อาเจียน อาจมีเลือดปน และถ่ายดำ อาการต่าง ๆ จะเกิดอย่างรวดเร็ว และหายได้เองโดยรวดเร็วเช่นกัน

กระเพาะอาหารอักเสบอย่างเรื้อรังอาจเกิดพร้อมกับโรคต่าง ๆ เช่น มะเร็ง โดยทั่วไปการอักเสบที่พบในเมืองไทยทั้งชนิดเฉียบพลัน และชนิดเรื้อรัง มักจะมีสาเหตุมาจากคนไข้กินยาแก้ปวดโดยไม่ถูกวิธี จากการสำรวจในปี พ.ศ. 2519 คนไข้จำนวน 344 คน ที่มีอาการเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น พบว่าเป็นกระเพาะอาหารอักเสบถึง 76 คน คิดเป็น 21.22% และในจำนวน 76 คนนี้ เป็นพวกที่มีประวัติกินยาแก้ปวดถึง 57 คน คิดเป็น 75% และประวัติดื่มสุรา 9 คน คิดเป็น 11.8%[5]

การรักษา จะรักษาที่ต้นเหตุ เช่น หยุดยาแก้ปวด หยุดฉายแสง และอาจจะให้ยาช่วยรักษาอาการ เช่น ยาลดกรด และ anticholinergic drug ส่วนคนไข้ที่มีอาการมากจนตกเลือด จะรักษาโดยล้างกระเพาะอาหาร หรือผ่าตัด

<u>แผลเปื่อยเปปติก</u> (Peptic Ulcer, P.U.)

แผลเปื่อยเปปติก มี 2 ชนิด คือ

1. แผลเปื่อยชนิดเฉียบพลัน (stress or acute ulcer)
2. แผลเปื่อยชนิดเรื้อรัง (chronic ulcer)
   2.1 แผลเปื่อยที่กระเพาะอาหาร (gastric ulcer, G.U.)
   2.2 แผลเปื่อยที่ลำไส้เล็ก (duodenal ulcer, D.U.)

แผลเปื่อยชนิดเฉียบพลัน มักเกิดที่กระเพาะอาหาร โดยเกิดเป็นแผลตื้น ๆ แผลค่อนข้างเล็ก และมีหลายแผล แต่บางครั้งจะมีการตกเลือดอย่างรุนแรงได้ สาเหตุที่แท้จริงยังไม่รู้แน่นอน แต่เชื่อว่าเกิดจากปฏิกิริยาของกรด และ pepsin กับ mucosal barrier P.U. ชนิดเฉียบพลันเกิดขึ้นเพราะ mucosal barrier ของกระเพาะอาหารถูกทำลายจากสาร หรือยาที่ระคายเคือง แอลกอฮอล์ หรือน้ำดี เป็นต้น นอกจากนี้ สภาวะตึงเครียด การช๊อค จะทำให้กระเพาะอาหารขาดเลือด ความต้านทานของเยื่อบุกระเพาะอาหารต่อกรดจะลดลง และกรดสามารถจะซึมผ่านเข้าไปในเยื่อบุผิวได้ จนทำให้เกิดอาการบวมแดง และกลายเป็นแผลขึ้นที่ mucosa และ submucosa ซึ่ง P.U. ชนิดเฉียบพลันมักจะไม่มี connective tissue ที่ขอบ หรือที่ก้นแผล ส่วน P.U. ชนิดเรื้อรังมักจะเกิดลึกลงไปถึงชั้น muscular coat และมักจะมี fibrous tissue ที่ก้นและขอบแผลมาก จึงทำให้แผลหายช้ากว่า P.U. ชนิดเฉียบพลัน

D.U. เป็นแผลเปื่อยเรื้อรังบริเวณส่วนต้นของลำไส้เล็ก มักเกิดกับคนที่มีอายุน้อยและคนวัยกลางคน จะเกิดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง และในผู้หญิงที่หมดประจำเดือนแล้วจะเกิดมากกว่าหญิงสาว ทั้งนี้เพราะปริมาณ oestrogen ที่น้อยลงจะทำให้เกิดแผลได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้คนที่มีความเคร่งเครียดในการทำงาน และมีความวิตกกังวลมาก คนที่มีอารมณ์อ่อนไหว คิดมาก จะเป็น D.U. ได้ง่าย คนที่เป็น D.U. มักจะพบว่ามีกรดในกระเพาะอาหารมากกว่าปกติ (hyperacidity) และกรดที่ออกมาจากกระเพาะอาหารจะมาคั่งอยู่บริเวณส่วนต้นของลำไส้ duodenum ทำให้ pepsin มี activity มากขึ้น จนไปทำลายเยื่อบุผิวลำไส้ อาการที่พบจะมีปวดท้องบริเวณกลางท้อง ค่อนไปทางกระเพาะอาหาร และจะมีอาการแน่นท้อง หรือปวดแสบปวดร้อน หรือปวดเป็นพัก ๆ แต่ถ้ามีการกินอาหารหรือนม จะทำให้อาการปวดหายไปทันที ดังนั้น D.U. มักจะมีอาการปวดท้องในขณะท้องว่าง และหลังกินอาหารแล้ว 2-3 ชั่วโมง และจะปวดต่อไปเรื่อย ๆ จนถึงการกินอาหารในมื้อต่อไป รวมทั้งมักจะปวดท้องตอนดึกด้วย

G.U. เป็นแผลเปื่อยเรื้อรังที่พบในบริเวณ lesser curvature ของกระเพาะอาหาร และมักจะพบในคนสูงอายุ ซึ่งจากการสำรวจผู้ป่วย 344 คน พบว่า คนที่เป็น D.U. จะมีอายุเฉลี่ย 31 ปี และคนที่เป็น G.U. จะมีอายุเฉลี่ย 54 ปี[(5)] นอกจากนี้ ยังพบ G.U. ในคนที่มีฐานะยากจน สุขภาพไม่สมบูรณ์ ขาดอาหาร หรือคนที่เป็นโรคไต โรคปอด หรือโรคมะเร็ง เป็นต้น ซึ่งสาเหตุสำคัญของ G.U. เกิดจากความต้านทานของเยื่อบุกระเพาะอาหารต่อกรดเสื่อมลง ทำให้กรดไหลกลับเข้าไปใน mucosa อย่างรวดเร็ว และไปทำลายเซลล์ได้ ซึ่งการเสื่อมของเยื่อบุนี้อาจจะเกิดเนื่องมาจากกระเพาะอาหารได้รับสารที่ระคายเคืองต่าง ๆ โดยเฉพาะยาหลายชนิด

เช่น aspirin, salicylate, indomethasone, phenylbutazone และ steroid ต่าง ๆ หรืออาจเกิดจาก bile acid ที่ reflux จาก duodenum ขึ้นไปทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหารได้ ส่วนกรณีที่คนสูงอายุมักจะเป็น G.U. มากกว่า D.U. เพราะการเกิดกระเพาะอักเสบมาก่อน หรือเส้นเลือดไปเลี้ยงกระเพาะอาหารตีบลง คนที่เป็น G.U. อาจจะมีกรดน้อยกว่า หรือเท่ากับคนปกติ

G.U. มักจะมีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ และปวดจุกเสียด แน่นอึดอัดในท้อง อาการปวดท้องจะเกิดหลังกินอาหาร ½-1 ชั่วโมง เพราะอาหารจะทำให้แผลขยายตัวขึ้น จึงเกิดอาการปวดขึ้น และอาการปวดจะอยู่นาน ½-1 ชั่วโมง

การตรวจวินิจฉัยโรค นอกจากจะใช้วิธีซักถามอาการแล้ว ยังนิยมใช้วิธี x-ray เมื่อให้ barium meal หรือการส่องกล้อง Endoscopy โดยเฉพาะแผล G.U. จะต้องตรวจ และแยกให้ออกว่าเป็น G.U. หรือมะเร็ง ซึ่งอาจต้องทำ biopsy จากขอบแผลด้วย ส่วน D.U. ไม่จำเป็นต้องทำ biopsy เพราะมีอุบัติการเป็นมะเร็งน้อยมาก

การรักษา P.U.

P.U. ส่วนมากจะหายได้เอง แม้บางครั้งจะไม่ต้องกินยา หรือจำกัดอาหารก็ตาม แต่ถ้ายังมีอาการปวดก็ควรจะรักษาตามอาการ สำหรับแผลจาก G.U. จะหายได้ง่ายกว่า D.U. และจะรักษาตรงไปตรงมาตามอาการ ซึ่งถ้าให้ยาแล้วไม่หายใน 4-6 สัปดาห์ ควรจะต้องพิจารณาอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น เช่น มะเร็งหรือเนื้องอก นอกจากนี้ควรพิจารณาองค์ประกอบอื่น ๆ ซึ่งพบว่า ถ้าคนไข้ยังสูบบุหรี่อยู่ หรือคนไข้ที่เป็นโรคประสาทเรื้อรัง จะทำให้ G.U. รักษายาก ซึ่งต้องให้การรักษาทางจิตใจด้วย ส่วน D.U. โดยปกติแผลจะหายได้เอง ยกเว้นในรายที่มีอาการแทรกซ้อนจากการตกเลือด หรือแผลทะลุ ซึ่งต้องรักษาโดยการผ่าตัด

หลักในการรักษาแผล P.U. นั้น จะต้องพยายามให้แผลหายเร็วที่สุด และป้องกันไม่ให้กลับเป็นขึ้นอีก[6] ซึ่งโดยสรุปแล้วจะมีการรักษา 4 ลักษณะ คือ

1. รักษาเฉพาะอาการ มีวิธีต่าง ๆ

1.1 ควบคุมอาหาร ให้อาหารอ่อน, เหลว ทุก ๆ 2 ชั่วโมง แทนการให้ทุก 4 ชั่วโมง และไม่ควรกินอาหารที่มีรสเผ็ด รสจัด ย่อยยาก เพราะจะทำให้ท้องอืด ท้องเฟ้อ และงดสุรา กาแฟ

1.2 ให้ยาลดกรด (Antacid) เพื่อช่วยแก้อาการเท่านั้น โดยอาจจะช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น และสำหรับคนไข้ที่มีอาการมาก ควรกินยาลดกรดทุกชั่วโมง ไม่ใช่กินหลังอาหารวันละ 3 ครั้ง โดยสม่ำเสมอ (6) นอกจากนี้ยังต้องสังเกตุว่า ถ้ากินยาลดกรดแล้ว อาการปวดท้องที่เคยหาย กลับไม่หาย แสดงว่าแผลได้เกิดเป็นมากขึ้น จนอาจทำให้ผนังกระเพาะอาหารทะลุ ให้รีบปรึกษาแพทย์

1.3 ให้ยา Anticholinergic เพื่อลดการสร้างกรดเกลือ เช่น Belladonna และ Propanthelin เป็นต้น สำหรับยาในกลุ่มนี้ ให้ใช้เฉพาะที่มีอาการเป็นแผลอย่างเฉียบพลัน หรือเมื่อเจ็บปวดมาก ๆ หรือเมื่อเจ็บปวดตอนดึก ซึ่งทำให้คนไข้ไม่ได้พักผ่อนเต็มที่เท่านั้น ยาชนิดนี้มีฤทธิ์ข้างเคียงสูง ทำให้ตามัว ปากแห้ง ปัสสาวะขัด จึงควรให้ในระยะเวลาสั้น ไม่เกิน 2-4 สัปดาห์ ส่วน G.U. นั้นไม่ควรจะใช้ยาชนิดนี้เลย เพราะยานี้จะลดการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดการคั่งของสารต่าง ๆ ในกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้มี gastrin และการสร้างกรดเกลือมากขึ้น แผลจะยิ่งหายช้าลง (5)

1.4 ยากล่อมประสาทเพื่อลดความตึงเครียด (Transquilizer) เช่น Diazepam, Chlordiazepoxide เป็นต้น จะใช้กับคนไข้ที่มีอาการกระวนกระวายมาก มีความวิตกกังวล และประสาทตึงเครียด หรือตื่นเต้นง่าย

2. การรักษาแผลให้หายเร็วขึ้น จะใช้ได้เฉพาะ G.U. เท่านั้น ส่วน D.U. ยังไม่ยอมรับ (6) ซึ่งวิธีที่จะช่วยให้แผล P.U. หายเร็วขึ้น มีดังนี้

2.1 ให้ยาที่ช่วยเพิ่มความต้านทานของเยื่อบุผนังกระเพาะอาหารให้ดีขึ้น เช่น Carbenoxolone sodium, Gefarnate เป็นต้น

Carbenoxolone sodium เป็น hydrolytic product ของ glycyrrhizic acid จะทำให้ mucous มีคุณภาพดีขึ้น และ mucosal barrier มีความต้านต้านทานดีขึ้น โดยจะไปป้องกัน H^+ back diffusion จึงมีฤทธิ์ยับยั้ง peptic activity, มีฤทธิ์ antiinflammatory ด้วย จึงช่วยทำให้แผลหายเร็วขึ้น โดยเฉพาะแผลที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. แต่ก็มีฤทธิ์ข้างเคียงสูง โดยทำให้เกิดการคั่งของ Na^+ และการกำจัด K^+ ออกมา จึงต้องระวังการใช้ยานี้ในคนที่มีอายุสูง คนโรคหัวใจ และโรคไต แต่เนื่องจากยานี้จะถูกดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหาร ดังนั้นเมื่อกินยานี้ ยาจะสัมผัสได้เฉพาะกับกระเพาะอาหาร จึงใช้รักษาแผลที่กระเพาะอาหารเท่านั้น ส่วนแผลที่ลำไส้เล็ก ใช้ยาชนิดนี้จะไม่ได้ผล เพราะยาถูกดูดซึมหมดไปแล้ว จึงไม่มีโอกาสสัมผัสกับแผลที่ลำไส้เล็กเลย

3. การป้องกันไม่ให้แผลกลับเป็นขึ้นอีก (recurrence)

G.U. นั้น แผลมักจะหายได้ แต่ก็มักกลับเป็นอีก เกือบจะ 50%[6] ในบางครั้ง การให้ยาลดกรดอย่างเดียวจึงไม่เพียงพอ โดยเฉพาะในกรณีที่เป็น ๆ หาย ๆ จึงควรให้ยาจำพวกที่จะป้องกันไม่ให้แผลกลับเป็นขึ้นอีก

3.1 ยาที่จะช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น เช่น Carbenoxolone sodium และ deglycyrrhiziced liquorice เป็นต้น

3.2 ยา Histamine 2- receptor blocker เช่น Cimetidine เป็นต้น

Cimetidine เป็นยาที่สามารถลดการหลั่งกรดเกลือที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย histamine, gastrin และ acetylcholine ได้ จึงช่วยทำให้แผล P.U. หายได้เร็วขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยให้ mucosal barrier มีความต้านทานต่อกรด และ pepsin ดีขึ้นด้วย ดังนั้น ในปัจจุบันจึงเป็นยาที่นิยมใช้กันมาก และจะมีอาการข้างเคียงต่ำ

นอกจากนี้ยา Methylprostaglandins จะช่วยลดการหลั่งกรดใน กระเพาะอาหารได้ เมื่อถูกกระตุ้นด้วยสารต่าง ๆ และเป็นยาที่ช่วยให้แผลหายได้เร็วขึ้นเช่นกัน

3.3 ยาต้าน pepsin (antipepsin activity) เช่น Sucralfate และ Pepstatin เป็นต้น

Sucralfate จะจับกับ protein ตรงบริเวณแผล และจะเปลี่ยนเป็นสารเชิงซ้อน จึงช่วยให้แผลไม่ถูกทำลายด้วยกรด pepsin และน้ำดี ยาชนิดนี้ใช้รักษา D.U. ได้ผลดีกว่าการรักษา G.U.

3.4 ยาที่มีฤทธิ์ขับลม หรือช่วยลดกาซ เช่น Simethicone (Dimethyl-polysiloxane) ซึ่งพบว่าเป็นตัวยาที่ผสมในสูตรตำรับยาลดกรดต่าง ๆ มาก

Simethicone (Mylicon®, Silain®) มีคุณสมบัติลดแรงตึงผิวของฟองกาซ จึงทำให้ฟองกาซแตกง่าย (antifoaming agent) และนอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติไม่เปียกน้ำ (water repellant) จึงนำมาใช้รักษาอาการที่มีฟองกาซมาก โดยจะช่วยขับลมได้ดีขึ้น (antiflatulent) เช่น อาการท้องอืด ท้องเฟ้อ เนื่องจากอาหารไม่ย่อย หรือหลังผ่าตัด และเชื่อกันว่า Simethicone เป็นสารเฉื่อยที่ไม่มีผลร้ายต่อร่างกาย แต่อาจจะทำปฏิกิริยากับยาลดกรด ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพของยาลดกรดลดลงได้

4. การผ่าตัด และการฉายรังสี

เมื่อ P.U. ที่มีอาการรุนแรงจนแผลทะลุเกิดการตกเลือด หรือเกิดการอุดตัน หรือแผลที่เป็น ๆ หาย ๆ จะรักษาโดยการผ่าตัด ซึ่งวิธีการผ่าตัดมีต่าง ๆ มากมาย ซึ่งแต่ละชนิดจะมีทั้งข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันไป แต่โดยทั่วไปจะมุ่งหมายให้ลดกรดและ pepsin ลง หรือรักษาอาการแทรกซ้อนต่าง ๆ และป้องกันไม่ให้แผลกลับเป็นขึ้นอีก แต่ถ้ากรณีที่คนไข้ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ โดยเฉพาะคนที่เป็นโรคหัวใจ หรือโรคไตรุนแรง อาจจะใช้วิธีฉายรังสี ซึ่งจะทำให้กระเพาะอาหารไม่มีกรด (achlorhydria) จากการรักษาโดยการฉายรังสี พบว่าแผลมีอัตราการหายเป็นที่น่าพอใจ และประมาณ 10-50% คนไข้จะมีกรดลดลงครึ่งหนึ่ง

ยาลดกรด (Antacid)

ยาลดกรด กล่าวโดยทั่วไปหมายถึง non-systemic antacid ซึ่งใช้เป็นยาทำลายฤทธิ์กรดเกลือในกระเพาะอาหาร จึงใช้รักษาอาการต่าง ๆ อันเนื่องจากกระเพาะอาหารอักเสบ และแผลเปปติกในทางเดินอาหาร

ยาลดกรดส่วนมากเป็นสารที่มีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน โดยจะเป็นเกลือ oxide, hydroxide, carbonate หรือ phosphate ของ divalent หรือ trivalent metal เช่น aluminium, magnesium และ calcium เป็นต้น

<u>ประเภทของยาลดกรด</u>

ยาลดกรด แบ่งตามประสิทธิภาพในการลดกรด มี 2 ชนิด คือ

1. Potent Antacids เป็นยาลดกรดที่มีคุณสมบัติเป็นด่างค่อนข้างแรง ทำให้ neutralizing pH ในกระเพาะอาหารมากเกิน 4 เช่นตัวยา $NaHCO_3$, $CaCO_3$, $Mg(OH)_2$, MgO เป็นต้น

2. Non Potent Antacids เป็นยาลดกรดที่มีคุณสมบัติเป็นด่างอ่อน ทำให้ neutralizing pH ในกระเพาะอาหารไม่เกิน 4 เช่นตัวยา Aluminium Hydroxide Gel เป็นต้น

ปฏิกิริยาเคมีในการทำลายฤทธิ์กรด

ปฏิกิริยาเคมีของยาลดกรดในการทำลายฤทธิ์กรด จะขึ้นกับ anion ต่าง ๆ ดังนี้

Oxide Salt, $MO + 2HCl \rightarrow M^{2+} + 2Cl^- + H_2O$

Hydroxide Salt, $M(OH)_2 + 2HCl \rightarrow M^{2+} + 2Cl^- + 2H_2O$

Carbonate Salt, $MCO_3 + 2HCl \rightarrow M^{2+} + 2Cl^- + H_2O + CO_2 \uparrow$

Phosphate Salt, $MHPO_4 + HCl \rightarrow M^{2+} + Cl^- + H_2PO_4$

เมื่อ M = divalent metal

คุณสมบัติของยาลดกรด

ยาลดกรด เป็นยาที่มีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ดังนี้

1. มีฤทธิ์ในการสะเทินกรดเกลือ (HCl) ในทางเดินอาหาร (Neutralizing effect)

2. มีความสามารถในการดูดซับ Pepsin (Adsorbent capacity) เช่น Aluminium hydroxide gels

3. มีฤทธิ์จับกับสารอื่น ๆ ให้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน (Chelation)

4. ทำให้ pH ของปัสสาวะ และกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลทำให้การดูดซึมและการขับถ่ายยาอื่น ๆ ในร่างกายเปลี่ยนแปลงไป

5. ทำให้การดูดน้ำของลำไส้ใหญ่ และลำไส้เล็กเปลี่ยนแปลงไป อันอาจจะทำให้เกิดท้องเดิน หรือท้องผูกได้

6. ลดการดูดซึมสารพวก phosphorus อาจทำให้ร่างกายขาด phosphorus ได้ เช่นการใช้ Aluminium hydroxide gel

สรรพคุณของยาลดกรด

ยาลดกรดสามารถใช้รักษาอาการต่าง ๆ ดังนี้

1. ใช้บรรเทาอาการท้องอืด ท้องเฟ้อ จุกเสียด เนื่องจากอาหารไม่ย่อย หรือมีกาซในกระเพาะอาหารมาก ๆ

2. ใช้รักษาโรคแผลเรื้อรังในเยื่อบุทางเดินอาหาร (chronic peptic ulcer) ซึ่งนอกจากจะช่วยบรรเทาอาการปวดแล้ว ยังช่วยเร่งให้แผลหายได้เร็วขึ้น

3. ช่วยป้องกัน acute stress ulcer

4. ใช้บรรเทาอาการท้องเดินเรื้อรังเนื่องจากลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) หรือเนื่องจากลำไส้ใหญ่ส่วนปลายบีบตัวอย่างแรง (spastic colon syndrome)

ไม่ควรใช้ยาลดกรดในกรณีดังนี้

1. เมื่อมีอาการเสียดแน่นอย่างรุนแรง โดยเฉพาะเมื่อมีอาการแน่นหน้าอก เจ็บหน้าอก หอบแน่น และหายใจลำบากร่วมด้วย

2. เมื่อมีอาการอาเจียนร่วมด้วย หรือเมื่อมีอุจจาระเป็นสีดำ

3. เมื่อกำลังมีอาการท้องผูก หรือท้องว่าง

4. ถ้าใช้ยาลดกรดแล้วอาการไม่ดีขึ้น หรือถ้าใช้ยาลดกรดติดต่อกันนานเกิน 6 สัปดาห์ แล้วอาการไม่ดี ควรปรึกษาแพทย์

5. เมื่อกำลังกินยาบางชนิดอยู่ เช่น ยาแก้ปวดข้อต่าง ๆ, tetracycline, ยาห้ามไม่ให้เลือดแข็งตัว เป็นต้น

6. คนที่เป็นโรคหัวใจ โรคไต ความดันโลหิตสูง หรือมีอาการบวมตามตัว ตามแขน ตามขา เป็นต้น

Ideal Antacid

Antacid ที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้คือ

1. ไม่ถูกดูดซึมเข้าร่างกาย (nonsystemic antacid)

2. ไม่ทำให้เกิด systemic alkalosis

3. ออกฤทธิ์ได้เร็ว และมีฤทธิ์อยู่ได้นาน

4. ให้ neutralizing pH อยู่ในช่วง 3.5-4

5. สามารถยับยั้ง pepsin activity ได้

6. ไม่ทำให้เกิด acid rebound หรือ rebound hypersecretion

7. ไม่ทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียง ไม่ทำให้ท้องผูก (Constipation) ไม่ทำให้ท้องร่วง (Laxative) ไม่ทำให้เกิด Hypercalcemia หรือไม่ทำให้เกิด hypophosphatemia

8. ไม่ทำให้เกิดกาซ Carbon dioxide มากเกินไป

ข้อเสียของ Antacid

ยาลดกรด เป็นยาที่ต้องใช้เป็นเวลานาน จึงอาจก่อให้เกิดผลเสียดังนี้

1. ทำให้เกิด systemic alkalosis เช่น $NaHCO_3$

2. ทำให้เกิด acid rebound หรือ rebound hypersecretion เช่น $NaHCO_3$, $Mg(OH)_2$ และ $CaCO_3$

3. ทำให้ท้องผูก เช่น ยาลดกรดที่มีส่วนผสมของเกลือ aluminium มาก ๆ

4. ทำให้มีอาการท้องเดิน เช่น ยาลดกรดที่มีส่วนผสมของเกลือ magnesium มาก ๆ

5. ทำให้เกิดอาการบวมน้ำ เช่น ยาลดกรดที่มีเกลือ sodium มาก ๆ ซึ่งอาจจะเป็นอันตรายต่อคนที่เป็นโรคหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง และโรคไต

6. ทำให้เกิดภาวะ calcium ในเลือดสูง (hypercalcemia) ถ้าใช้ยาลดกรดที่มีเกลือ calcium มาก ๆ

7. ทำให้เกิดภาวะขาด phosphorus (hypophosphatemia) ถ้าใช้ยา aluminium hydroxide นาน ๆ

8. ลดการดูดซึมของยาบางชนิด เช่น tetracycline, isoniazid, digoxin และ phenytoin เป็นต้น

9. เพิ่มการดูดซึมของยาบางชนิด เช่น bihydroxycoumarin, diazepam levodopa, naproxen, pseudoephedrine เป็นต้น

10. ทำให้ยาบางอย่างถูกขับออกจากร่างกายเร็วขึ้น เช่น ยาพวก salicylates เป็นต้น

สำหรับคนไข้ที่ใช้ยาลดกรด ควรได้รับคำแนะนำดังนี้

1. ยาลดกรดที่ใช้เพื่อบรรเทาอาการอาหารไม่ย่อย ไม่ควรจะใช้นานเกินกว่า 2 สัปดาห์ ถ้าอาการนั้นไม่บรรเทาลง ควรไปปรึกษาแพทย์ ถ้าใช้ยาลดกรดในการรักษา peptic ulcer ทั่ว ๆ ไป ควรจะกินยาหลังอาหาร 1 ชั่วโมง วันละ 3 มื้อ และก่อนนอน เพื่อจะทำให้ฤทธิ์ของยาอยู่ได้นานมากที่สุด และควรจะใช้ยาประมาณ 6-8 สัปดาห์ แผลจะหายได้ แต่ถ้ามีอาการปวดท้องมากเนื่องจาก peptic ulcer อาจจะให้ยาได้ทุกชั่วโมงจนกว่าอาการจะทุเลา

2. คนไข้ควรมีความรู้ว่า ยาลดกรดอาจจะทำให้เกิดท้องเดิน หรือท้องผูกได้

3. คนไข้ที่ต้องจำกัดการใช้เกลือ sodium, potassium, calcium, magnesium ควรจะเลือกใช้ยาลดกรดที่เหมาะสม ซึ่งจะแนะนำให้รู้โดยเภสัชกร

4. ถ้าคนไข้ไม่นิยมกินยาลดกรดชนิดน้ำ ก็ให้ใช้ยาลดกรดชนิดเม็ด พร้อมกับเคี้ยวให้ละเอียดก่อนกลืน และดื่มน้ำตามมาก ๆ และถ้าเป็นยาเม็ดฟู่ ควรจะละลายในน้ำให้หมดฟองกาซเสียก่อนจึงดื่ม

5. ยาลดกรดหลายชนิดที่มีผลต่อการใช้ยาอื่น ๆ ซึ่งเภสัชกรควรแนะนำคนไข้ให้รู้ เช่น ยาลดกรด จะลดการดูดซึมยาที่มีฤทธิ์กรด เช่น ยาแก้ไข้ ลดปวด aspirin จะลดการดูดซึม tetracycline เนื่องจากการจับตัวเป็นสารประกอบเชิงซ้อน และจะดูดซึม Digoxin และ Digitoxin, Indomethacin ไว้ ทำให้การดูดซึมของยาเข้าร่างกายน้อยลง ในขณะที่ยาลดกรดจะทำให้ Levodopa ดูดซึมเข้าร่างกายเพิ่มขึ้นถึง 3 เท่า จึงควรระมัดระวังในการใช้ยาอื่น ๆ ร่วมกับยาลดกรดเหล่านี้

6. ยาลดกรดบางชนิด เช่น sodium bicarbonate และ calcium carbonate จะถูกดูดซึมได้ ทำให้ pH ของปัสสาวะ และ body fluid เปลี่ยนแปลงไปได้

<u>ชนิดยาลดกรด</u> (Antacid Products)

1. Sodium Containing Antacid ได้แก่ Sodium Bicarbonate

2. Aluminum Containing Antacid ได้แก่ Aluminum Hydroxide, Aluminum Phosphate, Dihydroxyaluminum Aminoacetate, Dihydroxyaluminum Sodium Carbonate

3. Calcium Containing Antacid ได้แก่ Calcium Carbonate, Tribasic Calcium Phosphate

4. Magnesium Containing Antacid ได้แก่ Magnesium Carbonate, Magnesium Hydroxide, Magnesium Oxide, Magnesium Phosphate, Magnesium Trisilicate

Sodium Containing Antacid

Sodium Bicarbonate

Sodium Bicarbonate ($NaHCO_3$) เป็นยาลดกรดที่มีประสิทธิภาพสูง ออกฤทธิ์ได้เร็ว แต่มีอำนาจลดกรดได้ไม่นาน และจะหมดฤทธิ์ได้เร็วขึ้น จึงใช้ในการบรรเทาอาการท้องอืด ท้องเฟ้อ อาหารไม่ย่อย ไม่นิยมใช้เป็นยาลดกรดที่ต้องใช้เป็นเวลานาน ๆ

<u>ข้อเสีย</u>

1. Sodium bicarbonate ละลายได้ใน gastric และ intestinal secretions เมื่อใช้เป็นเวลานาน ๆ หรือใช้ในขนาดสูง ๆ จะทำให้เกิดภาวะ sodium ในเลือดสูง หรือเกิดภาวะsystemic alkalosis จึงต้องระวังการใช้ในคนไข้ที่เป็นโรคไต โรคหัวใจ และโรคความดันโลหิตสูง

2. การให้ sodium bicarbonate ร่วมกับเกลือ calcium จะทำให้เพิ่มการดูดซึม calcium และอาจจะเกิด milk-alkali syndrome และ hypercalcemia ซึ่งมีอาการคลื่นไส้ อาเจียร ปวดศีรษะ จิตใจสับสนและเบื่ออาหาร

3. ปฏิกิริยาการสะเทินกรดของ sodium bicarbonate จะทำให้เกิด CO_2 ซึ่งคนไข้จะอืดอัดท้อง

4. ทำให้เกิด rebound gastric hypersecretion ของกรดในกระเพาะอาหาร

ยาเตรียม Sodium Bicarbonate Tablets เช่น Sodamint®, ยาธาตุน้ำแดง

ขนาดยา 1-4 กรัม คนที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี ไม่ควรกินเกินวันละ 200 mEq. และคนที่อายุเกิน 60 ปี ไม่ควรกินเกินวันละ 100 mEq.

Aluminum Containing Antacid

คุณสมบัติของ Aluminum containing Antacid

1. เป็น nonsystemic antacid ไม่ทำให้เกิด systemic alkalosis

2. ให้ neutralizing pH อยู่ในช่วง 3-5 สามารถยับยั้ง pepsin activity ได้

3. ไม่ทำให้เกิด rebound hypersecretion

4. มี protective effect เคลือบแผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้

5. มีฤทธิ์ข้างเคียงทำให้เกิดท้องผูก (constipation) อันเนื่องมาจาก astringent effect ที่จับตัวกับโปรตีน

6. เกลือ aluminum จะจับกับ dietary phosphorus เกิดเป็น insoluble aluminum phosphate ที่ไม่ดูดซึมเข้าโลหิต จึงทำให้เกิดภาวะการขาด phosphorus (hypophosphatemia) มีอาการเบื่ออาหาร และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และทำให้ calcium มีการดูดซึมมากขึ้น จนอาจเกิดภาวะมี calcium มากเกิน Hypercalcemia จนอาจตกตะกอนในปัสสาวะ Hypercalciuria ได้

7. ถ้าใช้นาน ๆ อาจทำให้เกิดการอุดตันของลำไส้ โดยเฉพาะในคนไข้ที่สูงอายุที่มีการบีบตัวของลำไส้น้อย

8. เชื่อกันว่า aluminum ไม่ดูดซึมเข้ากระแสโลหิต จึงไม่ทำให้เกิด systemic toxicity แต่มีรายงานว่า ถ้าใช้ยาลดกรดที่มีเกลือ aluminum นาน ๆ จะพบ aluminum ใน serum และกระดูกมาก และมีอาการทางประสาท (neurological syndrome) เพราะ aluminum จะเป็นพิษต่อระบบประสาท

9. มีปฏิกิริยากับยาอื่น ๆ ทำให้ยาอื่น ๆ ถูกดูดซึมน้อยลง จนอาจไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค เช่น ยา indomethacin, tetracycline, benzodiazepines บางชนิด และ semithicone แสดงฤทธิ์ได้เลวลง

Aluminum Hydroxide Gel

Aluminum Hydroxide Gel เป็นตัวยาหลักสำคัญในยาลดกรดสำเร็จรูปเกือบทุกชนิด ทั้งนี้เนื่องจากเป็นยาที่มีข้อดีมากกว่าข้อเสีย ดังนี้

<u>ข้อดี</u>ของ Aluminum Hydroxide ที่ใช้เป็นยาลดกรด

1. เป็น nonsystemic antacid ไม่ทำให้เกิด systemic alkalosis

2. มี neutralizing capacity มากที่สุดในกลุ่มของ aluminum antacid โดยจะมี neutralizing pH อยู่ในช่วง 3-5 ทั้งนี้เนื่องมาจากคุณสมบัติ amphoteric จึงไม่ทำให้เกิด rebound hypersecretion

$$\underline{\text{Base}} \quad + \quad \underline{\text{Acid}} \qquad \underline{\text{Conjugated Acid}} + \underline{\text{Conjugated Base}}$$

$$Al(H_2O)_3(OH)_3 + H_3O^+ \rightleftarrows Al(H_2O)_4(OH)_2^+ + H_2O \quad ......(1)$$

$$[Al(H_2O)_4(OH)_2]^+ + H_3O^+ \rightleftarrows [Al(H_2O)_5(OH)]^{++} + H_2O \quad ......(2)$$

$$[Al(H_2O)_5(OH)]^{++} + H_3O^+ \rightleftarrows [Al(H_2O)_6]^{+++} ++ H_2O \quad ......(3)$$

Hydrated aluminum hydroxide ในสมการ (1, 2, 3) จะสะเทินกรด ส่วน conjugated Acid ในสมการ (3) จะมี $pK_a = 4.85$ ถ้าขบวนการลดกรดของ aluminum hydroxide เกิดได้สมบูรณ์ 50% จะมี neutralizing pH = 4.85

3. มี adsorptive properties สามารถจะดูดซับกรด pepsin และ intestinal bacteria ได้

4. มี protective effect ทำให้เคลือบแผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้ และจะลด secretion ของ total acid ทำให้ลดความเจ็บปวด และช่วยให้แผลหายได้เร็วขึ้น

<u>ข้อเสีย</u>ของ Aluminum Hydroxide ที่ใช้เป็นยาลดกรด

1. ออกฤทธิ์ได้ช้ากว่า sodium bicarbonate, calcium carbonate และ magnesium hydroxide

2. ทำให้เกิดท้องผูก

3. อาจทำให้เกิดภาวะ hypophosphatemia และ hypercalcemia

4. ลดการดูดซึมยาบางตัว

<u>สรรพคุณของ</u> Aluminum Hydroxide ที่ใช้ในทางการแพทย์

1. ใช้เป็นยาลดกรดในกระเพาะอาหาร

2. มีคุณสมบัติจับตัวกับโปรตีน จึงใช้เป็นยากวาดสมาน และทำให้ท้องผูก จึงใช้รักษาโรคท้องเดินเรื้อรัง (chronic diarrhea) เช่น ในโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (chronic inflammatory bowel disease) หรือ spastic colon syndrome

3. มีคุณสมบัติจับตัวกับ phosphorus จึงใช้รักษาอาการที่มีภาวะ phosphorus สูงเกินไป (Hyperphosphatemia) เช่นคนที่เป็นโรคไตล้มเหลวอย่างเรื้อรัง (chronic renal failure) หรือโรค phosphatic nephrolithiasis

ขนาดยา 300-600 มก. วันละ 4-6 ครั้ง

Dihydroxyaluminum Aminoacetate

Dihydroxyaluminum Aminoacetate สามารถทำลายฤทธิ์กรด และเป็นบัฟเฟอร์ด้วย แต่นิยมใช้เป็นยาลดกรดน้อยกว่า Aluminum Hydroxide Gel

<u>ข้อดีในการใช้เป็นยาลดกรด</u>

1. มีประสิทธิภาพในการลดกรดได้พอ ๆ กับ aluminum hydroxide gel

2. มีการออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า aluminum hydroxide gel เนื่องจากมี amino group ของ glycine อยู่ด้วย จึงทำลายกรด โดยเกิด protonated amine

$$H_2NCH_2COOAl(OH)_2 + HCl \rightarrow H_3N^+CH_2COOAl(OH)_2.Cl^-$$

ปฏิกิริยาการทำลายกรดต่อไปจะเกิดเป็น $AlCl_3$

$$H_3N^+CH_2COOAl(OH)_2.Cl + 3HCl \rightarrow AlCl_3 + 2H_2O + H_3N^+CH_2COOH.Cl^-$$

3. มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ได้นาน

4. เมื่อเก็บไว้นาน ๆ จะไม่มีการเปลี่ยนแปลง activity

<u>ข้อเสียในการใช้เป็นยาลดกรด</u>

1. ทำให้เกิดท้องผูก แต่น้อยกว่า alumnium hydroxide gel

2. ทำให้เกิดภาวะการขาด phosphorus

ขนาดยา 500-1000 มก. วันละ 1-2 ครั้ง

Dihydroxyaluminum Sodium Carbonate

Dihydroxyaluminum Sodium Carbonate มีคุณสมบัติของ aluminum hydroxide ร่วมกับ sodium bicarbonate

<u>ประโยชน์และขนาดยา</u>

1. ใช้เป็นยาลดกรด ซึ่งจะออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากปฏิกิริยาของ $NaHCO_3$ กับ HCl ในขนาดยา 300-600 มก.

2. อาจใช้เป็น partially systemic antacid เนื่องจากมีคุณสมบัติของ aluminum hydroxide และ sodium bicarbonate

เมื่อทำลายฤทธิ์กรด จะทำให้มี carbon dioxide เกิดขึ้น ซึ่งเป็นผลเสียทำให้คนไข้รู้สึกจุกเสียด (flatulence)

$$NaOCO_2Al(OH)_2 + H_3O^+ \rightarrow Al(OH)_3 + Na^+ + H_2O + CO_2 \uparrow$$

Basic Aluminum Carbonate Gel

Basic Aluminum Carbonate หรือ mixture ของ aluminum carbonate กับ aluminum hydroxide มีประโยชน์ คือ

1. แม้ว่า Basic Aluminum Carbonate จะมีคุณสมบัติเป็นยาลดกรดได้ดีพอ ๆ กับ aluminum hydroxide แต่ก็ไม่นิยมใช้เป็นยาลดกรด เพราะปฏิกิริยาการลดกรดจะมีกาซ carbon dioxide ซึ่งทำให้เกิดจุกเสียด

2. นิยมใช้ป้องกัน phosphatic nephrolithiasis และ phosphatic urinary calculi ซึ่งจะทำให้มีการดึง phosphate ออกจากร่างกาย

Aluminum Phosphate Gel

ประโยชน์และขนาดยา

1. ใช้เป็นยาลดกรด โดยประสิทธิภาพของการลดกรดจะขึ้นกับการ ionize ของ phosphate ion

$$AlPO_4 \rightleftarrows Al^{+++} + PO_4^{\equiv}$$

$$PO_4^{\equiv} + H_3O^+ \rightleftarrows HPO_4^{=} + H_2O$$

$$HPO_4^{=} + H_3O^+ \rightleftarrows H_2PO_4^{-} + H_2O$$

มีประสิทธิภาพในการสมานแผลที่กระเพาะอาหารและลำไส้ และจะไม่รบกวนการดูดซึม phosphorus ในลำไส้ จึงมักจะใช้ในผู้ป่วยที่ร่างกายดูดซึม phosphate ได้น้อยกว่าปกติ หรือในคนที่ไตไม่ทำงาน มีขนาดยากินครั้งละ 15-30 มล. วันละ 6 ครั้ง

2. ใช้เป็นยากวาดสมาน และหล่อลื่น (demulcent)

Calcium Containing Antacid

ข้อดีของยาลดกรดที่เป็นเกลือ calcium

1. เป็นยาลดกรดที่มีประสิทธิภาพสูง อันเกิดจากคุณสมบัติที่เป็นด่าง
2. เป็น nonsystemic antacid จึงไม่ทำให้เกิด systemic alkalosis
3. ออกฤทธิ์ได้เร็ว และมีฤทธิ์อยู่นาน

ข้อเสียของยาลดกรดที่เป็นเกลือ calcium

1. เกลือ calcium ที่เป็นยาลดกรด แม้ว่าจะไม่ละลายน้ำ แต่ neutralizing product คือ $CaCl_2$ จะละลายน้ำ และดูดซึมเข้ากระแสโลหิตได้ จึงทำให้ร่างกายมีภาวะ calcium สูง (hypercalcemia) มีภาวะ phosphorus ต่ำ (hypophosphatemia) จนเกิดอันตรายจากอาการ milk alkali syndrome, renal insufficiency, renal failure และมีอาการทางประสาท

2. เกลือ calcium มีคุณสมบัติกวาดสมาน จึงทำให้ท้องผูก

3. เกลือ calcium จะเพิ่ม serum gastrin (hypergastrinemia)

Calcium Carbonate

ประโยชน์และขนาดยา

1. ใช้เป็นยาลดกรด ซึ่ง Calcium Carbonate จะออกฤทธิ์ได้เร็ว และมีฤทธิ์ได้นาน จึงเป็น Drug of first choice ในยากลุ่ม calcium โดยมีปฏิกิริยาการเป็นยาลดกรดดังนี้

$$\text{(ของแข็ง)}\ CaCO_3 \rightleftarrows Ca^{++} + CO_3^{=}\ \text{(ของเหลว)}$$

$$Ca^{++} + CO_3^{=} \xrightarrow{H_3O^+} H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2 \uparrow$$

ขนาดยา กินครั้งละ 1-2 กรัม วันละ 4-6 ครั้ง

2. มีคุณสมบัติ nonirritating protective action จึงสามารถใช้รักษาโรคท้องร่วงได้หลาย ๆ ชนิด

ข้อเสีย

1. $CaCO_3$ เมื่อทำปฏิกิริยากับกรด จะเกิดกาซ CO_2 ซึ่งทำให้คนไข้จุกเสียดแน่นอึดอัด

2. $CaCO_3$ ทำให้ท้องผูก จึงต้องระมัดระวังในการใช้กับคนไข้ที่เป็นโรคริดสีดวงทวาร ความดันโลหิตสูง โรคไต และคนที่มีความไม่สมดุลย์ของเกลือแร่ในร่างกาย

Magnesium Containing Antacid

ข้อดีของยาลดกรดที่เป็นเกลือ Magnesium

1. เป็นยาลดกรดที่ออกฤทธิ์ได้เร็ว มีประสิทธิภาพในการลดกรดได้ดี ใช้บรรเทาอาการท้องอืด ท้องเฟ้อ จุกเสียดเนื่องจากอาหารไม่ย่อย

2. เป็น nonsystemic antacid ไม่ทำให้เกิด systemic alkalosis ใช้เป็นยาลดกรดในกระเพาะอาหารได้ผลดี

3. เกลือ magnesium ส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางอุจจาระ และจะดึงน้ำมาละลายตัวเอง จึงทำให้มีฤทธิ์เป็นยาระบาย ช่วยลดอาการท้องผูก และใช้ร่วมกับเกลือ aluminum และ

calcium เพื่อปรับสภาวะท้องผูก และท้องร่วงให้เหมาะสม

ข้อเสียของยาลดกรดที่เป็นเกลือ magnesium

1. เกลือ magnesium มีคุณสมบัติเป็นเบส ทำให้ neutralizing pH มากกว่า 5 อาจทำให้เกิด acid rebound

2. ทำให้เกิด osmotic diarrhea ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำ และ electrolyte ต่าง ๆ

3. Neutralizing product ของ magnesium chloride อาจจะดูดซึมเข้าร่างกายบางส่วน และจะขับออกทางไต คนที่เป็นโรคไตไม่ทำงาน จะทำให้ magnesium สะสมไว้ในร่างกายมาก เกิดภาวะ magnesium ในร่างกายสูง (hypermagnesemia) มีอาการความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้ อาเจียร ระบบหายใจถูกกด จนอาจเกิดโคม่าและตายได้

Magnesium Hydroxide

สรรพคุณและขนาดยา

1. ใช้เป็นยาลดกรด มีการออกฤทธิ์ได้เร็ว และฤทธิ์ในการลดกรดอยู่ที่คุณสมบัติของเบสของ hydroxide ion

$$Mg(OH)_2 \rightleftarrows Mg^{++} + 2OH^-$$

$$OH^- + H_3O^+ \rightarrow 2H_2O$$

ขนาดของยาที่ใช้เป็นยาลดกรด 300-600 มก.

2. ใช้เป็นยาถ่าย อันเนื่องมาจากคุณสมบัติของ magnesium ion ซึ่งเป็น very soluble แต่ poorly absorb ซึ่งทำให้เกิด osmotic pressure ในลำไส้มาก และเกิด reflex ทำให้ถ่ายท้อง ขนาดของยาที่ใช้เป็นยาถ่าย 2-4 กรัม

Magnesium Carbonate

ประโยชน์และขนาดยา

1. ใช้เป็นยาลดกรด ซึ่งจะออกฤทธิ์ได้เร็ว และมี carbon dioxide เกิดขึ้น ทำให้จุกเสียดท้องได้

$$3MgCO_3.Mg(OH)_2.4H_2O + 8HCl \rightarrow 4MgCl_2 + 3CO_2\uparrow + 9H_2O$$

ขนาดยาที่ใช้เป็นยาลดกรด 250-500 มก. วันละ 4 ครั้ง

2. ใช้เป็นยาระบาย ในขนาด 2-5 กรัม

Magnesium Trisilicate

ประโยชน์และขนาดยา

ใช้เป็นยาลดกรดเนื่องจาก Magnesium Trisilicate เป็นสารผสมระหว่าง MgO และ SiO_2 โดยมีน้ำในปริมาณต่าง ๆ กัน หรืออาจเป็นสารผสมระหว่าง magnesium metasilicate ($MgSiO_3$) และ SiO_2 ซึ่งอยู่ในสภาพ colloid และมีน้ำในปริมาณต่าง ๆ โดยมีอัตราส่วน MgO ต่อ SiO_2 เป็น 2 ต่อ 3 โดย acid-consuming capacity จะขึ้นกับ MgO ขนาดของยาลดกรด 1 กรัม วันละ 4 ครั้ง

ปฏิกิริยาการเป็นยาลดกรดยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน แต่ผลสุดท้ายของปฏิกิริยาระหว่าง magnesium trisilicate กับกรดเกลือ จะได้ gelatinous mass ของ colloidal silicon dioxide และ/หรือ silicic acid ซึ่งจะทำหน้าที่เป็น protective โดยการเคลือบแผลที่กระเพาะอาหารและลำไส้ และยังเป็น adsorbent ที่สามารถดูดซึม pepsin ได้

$$MgO + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + H_2O$$

$$Mg_2Si_3O_8 + 4HCl \rightarrow 2MgCl_2 + H_4Si_3O_8\downarrow \quad (\text{หรือ } 3SiO_2 + 2H_2O)$$

$$(MgSiO_3)_2.SiO_2.nH_2O + 4HCl \rightarrow \underbrace{2MgCl_2 + 2H_2SiO_3 + SiO_2 + nH_2O}_{\text{colloidal mixture}}$$

Magnesium trisilicate เป็น nonsystemic antacid แต่การใช้ในเวลานาน ๆ ต้องระวัง SiO_2 ที่เกิดจาก neutralizing product อาจจะถูดซึมเข้าร่างกายและขับถ่ายออกทางไต จึงไม่ควรจะใช้ในคนที่มีประวัติเป็นโรคไต เพราะอาจจะทำให้เกิด renal stone

การใช้ในขนาดสูง ๆ จะทำให้เกิดท้องร่วงได้ ดังนั้น การใช้เป็นยาลดกรดจริง ๆ มักจะใช้ร่วมกับยาลดกรดที่มีเกลือ aluminum หรือ calcium

Combination Antacid Preparations

เนื่องจากไม่มียาลดกรดตัวใดที่จะมีคุณสมบัติ ideal antacid จึงต้องทำเป็นยาเตรียมที่มียาลดกรดหลาย ๆ ตัวมาประกอบกัน เพื่อให้ได้ยาลดกรดที่ดี ออกฤทธิ์ได้เร็ว มีประสิทธิภาพลดกรดได้ดี มีฤทธิ์อยู่นาน ไม่ทำให้เกิด rebound hypersecretion ไม่มีอาการข้างเคียงจาก hypophosphatemia, hypercalcemia, hypermagnesemia, systemic alkalosis, อาการท้องผูก และอาการท้องร่วง ตัวอย่างยาเตรียมที่มียาลดกรดหลาย ๆ ชนิดปนกัน

Magaldrate

Magaldrate ($Al_2H_{14}Mg_4O_{14}.2H_2O$) เป็น chemical combination ของ aluminium hydroxide และ magnesium hydroxide โดยมี Al_2O_3 18.0-26.0% และ MgO 29.0-40.0% หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Hydroxymagnesium aluminate เมื่ออยู่ในกระเพาะอาหารจะเปลี่ยนเป็น hydroxide ของ aluminium และ magnesium จึงออกฤทธิ์ได้เร็ว และสามารถทำลายฤทธิ์กรดได้ดีกว่าส่วนผสมของ aluminium hydroxide กับ magnesium hydroxide โดยสามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารได้ถึง 3.5-4.0 จึงเป็นยาลดกรดที่นิยมใช้มากชนิดหนึ่ง มีขนาดยา 400-800 มก.

Hydrotalcite

Hydrotalcite เป็น chemical combination ของ aluminium hydroxide และ magnesium carbonate จึงใช้เป็นยาลดกรดได้ดี ออกฤทธิ์เร็ว และสามารถทำลายฤทธิ์กรดให้มี pH ในกระเพาะอาหารได้ถึง 4.0 นอกจากนี้ยังสามารถดูดซึม pepsin และ bile acid ได้ด้วย

ส่วนยาลดกรดสำเร็จรูป มักจะมีสูตรตำรับยาต่าง ๆ อันมีส่วนผสมของตัวยาสำคัญในการออกฤทธิ์หลายชนิด และยังอาจจะมีตัวยาอื่น ๆ ผสมอยู่ด้วย เช่น semithicone (ในขนาดยา 20-50 มก.) และ alginic acid-sodium bicarbonate ซึ่งจะลดอาการ reflux esophatitis ได้

<u>หลักการเลือกใช้ยาลดกรด</u>

1. เป็นยาลดกรดที่มีประสิทธิภาพในการสะเทินกรด (Neutralizing capacity) ควรจะเลือกยาลดกรดที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด โดยดูจากข้อมูลการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดชนิดต่าง ๆ

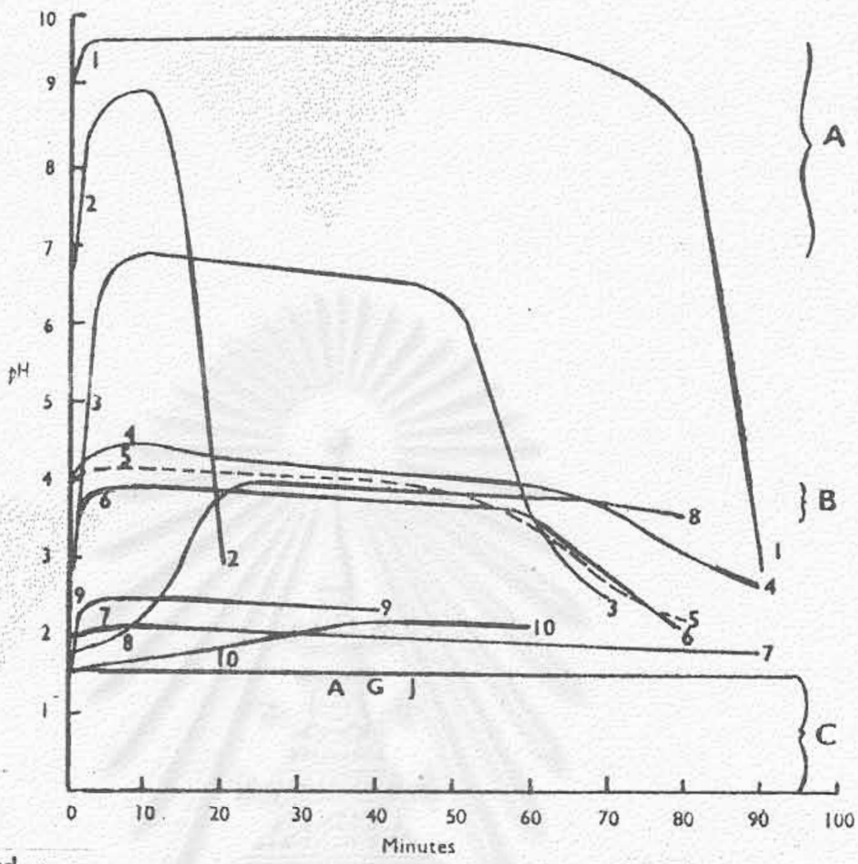
สำหรับยาลดกรดชนิดน้ำ จะมีประสิทธิภาพในการทำลายกรดได้ดีกว่าชนิดเม็ด เนื่องจากยาน้ำจะมีขนาดของผงยาเล็กละเอียด มีพื้นที่ผิวในการทำลายฤทธิ์กรดมาก ในขณะที่ยาเม็ดจะต้องเสียเวลาในการแตกตัว ดังนั้นผู้ที่ใช้ยาเม็ดจึงแนะนำให้เคี้ยวยาให้ละเอียดก่อนกลืน

2. เป็นยาที่มีการออกฤทธิ์เร็ว และมีฤทธิ์อยู่ได้นาน ยาลดกรดแต่ละชนิดจะมีเวลาในการออกฤทธิ์ และมีฤทธิ์ได้นานแตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 1.4

จะเห็นว่ายาลดกรดที่มีเกลือ magnesium หรือ calcium หรือ sodium จะช่วยให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็ว และเมื่อผสมกับเกลือ aluminium จะช่วยให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น

นอกจากนี้ ยังพบว่าช่วงเวลาในการรับประทานยาลดกรดจะมีผลต่อเวลาในการออกฤทธิ์ด้วย ถ้ารับประทานยาลดกรดในขณะท้องว่าง ยาลดกรดจะมีฤทธิ์อยู่ได้เพียง 30 นาทีเท่านั้น ทั้งนี้เพราะกระเพาะอาหารจะบีบตัวเอายาลดกรดออกจากกระเพาะอาหารได้อย่างรวดเร็ว และถ้าหากรับประทานหลังอาหาร 1 ชั่วโมง จะทำให้ยามีฤทธิ์อยู่นานถึง 2-3 ชั่วโมง และ pH ในกระเพาะอาหารจะอยู่ในระดับสูง

3. ผลข้างเคียงของยา เกลือ aluminium และ calcium จะทำให้ท้องผูก ในขณะที่เกลือ magnesium จะช่วยระบายท้อง ดังนั้นการเลือกใช้จะต้องพิจารณาความเหมาะสม



รูปที่ 1.4 A comparison of the antacid effect of some commonly used antacids.

1. Light magnesium oxide B.P. (0·5 g.).
2. Light magnesium oxide B.P. (0·25 g.).
3. Magnesium trisilicate B.P. (1·5 g.).
4. Calcium phosphate B.P. (1·5 g.).
5. Aluminium hydroxide gel B.P.C. (8 ml.).
6. Dihydroxy aluminium aminoacetate (1·5 g.).
7. Bismuth carbonate (30 g.).
8. Dried aluminium hydroxide gel (1·5 g.).
9. Aluminium phosphate gel (8 ml.).
10. Aluminium hydroxide dried gel (0·6 g.).

A. Region of acid rebound (*p*H 7 and above).
B. Region of ideal antacid neutralisation (*p*H 3·5 to 4).
C. Hyperchlorhydric region (*p*H below 1·5).
A G J. *p*H of artificial gastric juice (*p*H 1·5).

จาก J. Pharm. Pharmaco., 5, 762(1953)

4. ปริมาณของ sodium และ potassium ในยาลดกรด ในกรณีที่คนไข้เป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ หรือโรคไต จำเป็นต้องเลือกยาลดกรดชนิดที่มี Na, K ต่ำ มิฉะนั้นจะทำให้อาการของโรคเพิ่มมากขึ้น

5. รส และความอร่อยของยา (Palatability) ยาลดกรดจะต้องใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน โดยเฉพาะยาเม็ดที่ต้องเคี้ยวก่อนกลืน ทำให้คนไข้ที่กินยายากมีความทุกข์ทรมานในการรับประทานยา ดังนั้นจึงเป็นหน้าที่ของเภสัชกรที่จะปรุงยาให้มีรสดี น่ารับประทาน

6. ราคา ยาลดกรดเป็นยาที่ต้องใช้ติดต่อกันนาน จึงควรเลือกใช้ยาที่ดี มีราคาถูก

ประสิทธิภาพยาลดกรด (Antacid Effectiveness, A.E.)

การเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพยาลดกรด

ยาลดกรด เป็นยาที่ใช้รักษาอาการที่มีกรดมากเกินไป (hyperacidity) ในกระเพาะอาหาร ซึ่งจะต้องใช้เวลารักษานานไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์ จึงทำให้คนไข้ต้องใช้จ่ายเงินมาก ดังนั้นราคาของยาลดกรดสำเร็จรูปจึงเป็นปัจจัยอย่างหนึ่งในการเลือกใช้ยาลดกรด ซึ่งปรากฏว่าราคายาลดกรดสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาดนั้นแตกต่างกันมาก ส่วนมากยาลดกรดที่ผลิตภายในประเทศราคาจะถูกกว่ายาลดกรดที่ผลิตจากต่างประเทศหลายเท่าตัว บางชนิดจะต่างกันมากกว่า 10 เท่าตัว ดังนั้นสิ่งสำคัญที่ควรจะพิจารณาคือ ยาที่มีราคาถูกนั้นเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีหรือไม่ โดยที่ประสิทธิภาพของยาลดกรดจะขึ้นกับความไวของยาในการทำปฏิกิริยากับกรด (acid reactivity) และสมดุลย์ของปฏิกิริยา (equilibrium activity) ซึ่งคุณสมบัติทั้งสองประการนี้จะเป็นไปตามลักษณะโครงสร้างของยา สำหรับตัวยาลดกรดที่มีฤทธิ์เป็นด่างมาก เช่น $Mg(OH)_2$, $CaCO_3$, $NaHCO_3$ จะมีโครงสร้างของสารไม่ยุ่งยาก และไม่เปลี่ยนแปลง จึงทำปฏิกิริยาเคมีกับกรดได้โดยตรง ดังนั้นประสิทธิภาพของยาจึงไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง ส่วนยาลดกรด Aluminum Hydroxide Gel ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น amphoteric มักมีปัญหาในเรื่องโครงสร้าง มีความไม่แน่นอน และเปลี่ยนแปลงได้ง่ายตามสภาวะต่าง ๆ ทั้งการเตรียม การเก็บ และในสูตรตำรับยาต่าง ๆ จึงทำให้ประสิทธิพาพของยาเปลี่ยนแปลงได้ง่าย ซึ่งประสิทธิภาพของตัวยา Aluminum Hydroxide Gel นี้เป็นสิ่งที่ควรศึกษาเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากตัวยาชนิดนี้เป็นตัวยาหลักสำคัญในการออกฤทธิ์ของยาลดกรดซึ่งมีอยู่เกือบทุกตำรับ ดังนั้นถ้าการศึกษาแล้วสามารถรู้ถึงสาเหตุที่ทำให้ยามีประสิทธิภาพลดลง หรือวิธีทำให้ประสิทธิภาพยาเพิ่มขึ้นแล้ว ย่อมจะทำให้เกิดประโยชน์อย่างมากในการผลิตยาลดกรดที่ดีได้

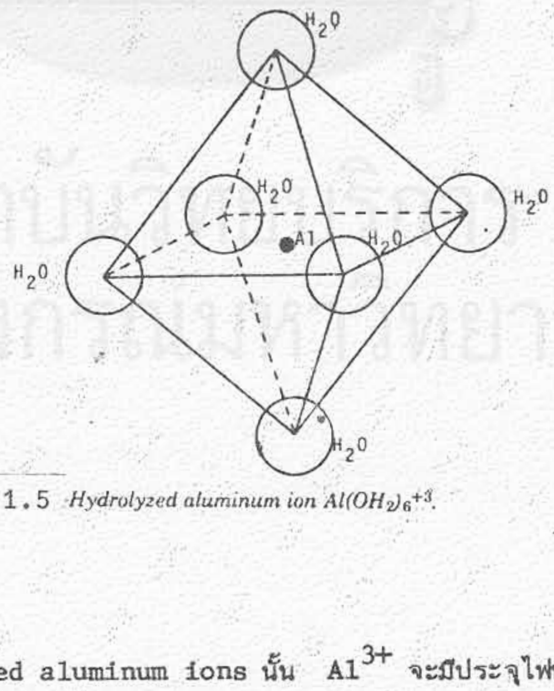
อิทธิพลที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพการลดกรดของ Aluminum Hydroxide

1. สภาวะในขบวนการสังเคราะห์
2. สภาวะในการเก็บยา และอายุของยา
3. สูตรตำรับยา

อิทธิพลของสภาวะในขบวนการสังเคราะห์ที่มีผลต่อประสิทธิภาพการลดกรดของ Aluminum Hydroxide

1. pH ในการตกตะกอน
2. ชนิด และความเข้มข้นของ ion ที่มีอยู่ในปฏิกิริยา
3. อุณหภูมิ
4. อันดับของการเติมสารเพื่อให้เกิดปฏิกิริยา
5. ผลจากการล้างตะกอน

จากการศึกษาของ Nail และคณะฯ[7] พบว่า ถ้าเตรียม Aluminium Hydroxide Gel จาก aluminium chloride จะทำให้อัตราส่วนของ hydroxyaluminum complex เป็น $Al(OH)_{2.50-2.55}\ Cl_{.50-.45}$ แต่ถ้าเตรียมจาก aluminum sulfate จะได้เป็น $Al(OH)_{2.30}\ (SO_4)_{0.35}$ ซึ่งอัตราส่วนของ OH และ Al ที่แตกต่างกันนี้ เนื่องจาก hydrolyzed aluminum ion เกิดเป็น polynuclear ซึ่ง Hem and Roberson[8] ได้อธิบายว่าการเกิดเป็น polynuclear hydroxyaluminum complex นั้นเกิดจาก deprotonation-dehydration mechanism โดยขณะที่มี pH ต่ำกว่า 4 aluminum จะมีลักษณะเป็น trivalent cation โดยมีน้ำ 6 โมเลกุล จับกันเป็นรูป octahedral co-ordination, $Al(H_2O)_6^{+3}$ ดังแสดงในรูปที่ 1.5



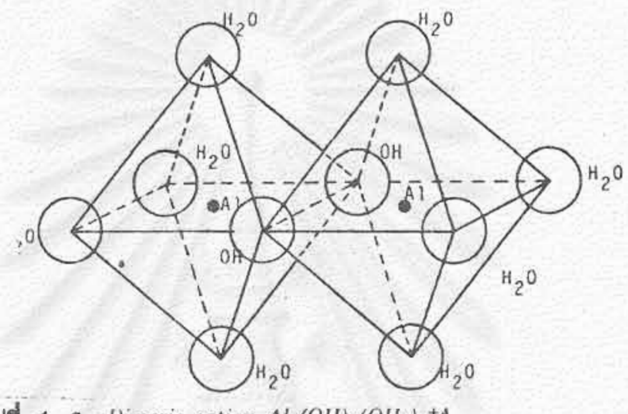
รูปที่ 1.5 *Hydrolyzed aluminum ion $Al(OH_2)_6^{+3}$.*

ใน hydrated aluminum ions นั้น Al^{3+} จะมีประจุไฟฟ้าจำนวนมาก จึงทำให้การจับตัวของ oxygen กับ hydrogen ในน้ำอ่อนกำลังลง proton จึงถูกกำจัดออกไปได้ง่าย (deprotonation) และเกิดเป็น polymerized species

$$Al(OH_2)_6^{3+} \rightleftarrows Al(OH)(OH_2)_5^{2+} + H^+$$

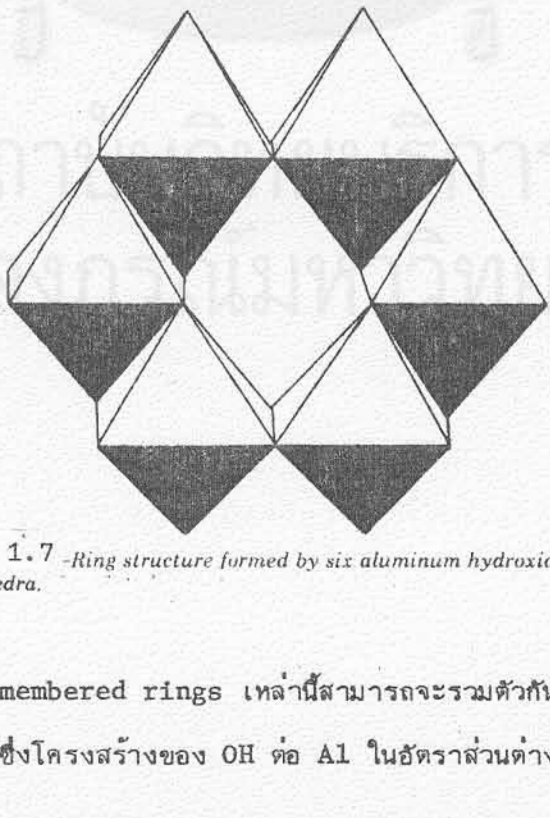
ถ้าเกิด deprotonation 2 ครั้ง จะทำให้โครงสร้างรวมกันเป็น Dimer ดังแสดงในรูปที่ 1.6

$$2Al(OH)(OH_2)_5^{2+} \rightleftarrows Al_2(OH)_2(OH_2)_8^{4+} + 2H_2O$$



รูปที่ 1.6 *–Dimeric cation $Al_2(OH)_2(OH_2)_8^{+4}$.*

เมื่อ Dimer เหล่านี้มาต่อกัน จะเกิดเป็นโครงสร้างวงแหวนหกเหลี่ยมชั้น six-membered ring ดังแสดงในรูปที่ 1.7



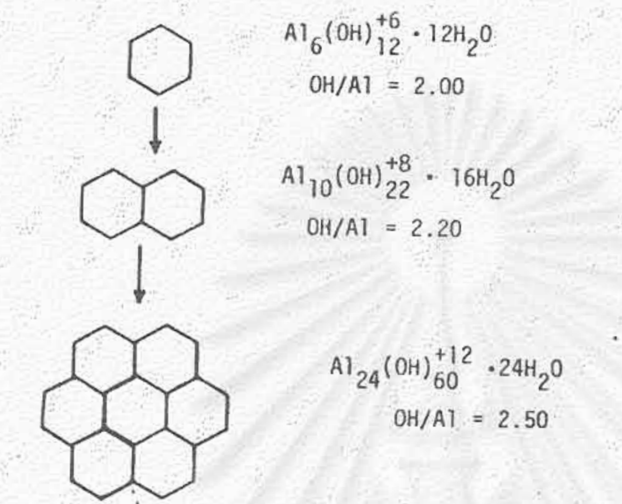
รูปที่ 1.7 *–Ring structure formed by six aluminum hydroxide octahedra.*

Sixed-membered rings เหล่านี้สามารถจะรวมตัวกันโดย polymerization เกิดโครงสร้างใหญ่ขึ้น ซึ่งโครงสร้างของ OH ต่อ Al ในอัตราส่วนต่าง ๆ ได้แสดงในรูปที่ 1.8

ซึ่งพบว่า ยิ่ง OH/Al มีค่าสูงมาก แสดงว่าขนาด fuse ring จะยิ่งมีขนาดใหญ่มากขึ้น ซึ่งพบว่าขนาด polymer ที่เตรียมจาก aluminum sulfate จะมี OH/Al เป็น 2.30 แสดงว่ามี Al 13 อะตอม ซึ่งจะมีขนาดเล็กกว่าขนาด polymer ที่เตรียมจาก aluminum chloride ซึ่งจะมี OH/Al 2.5-2.55 ซึ่งมี Al มากที่สุดถึง 32 อะตอม

ขนาดของ Polymer จะทำให้ประสิทธิภาพในการทำลายฤทธิ์กรดของ Aluminum Hydroxide ลดลง

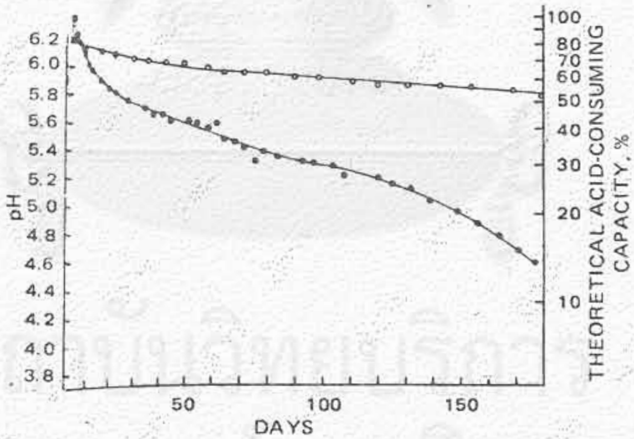
โดยสรุปแล้ว Aluminum Hydroxide Gel จะมีประสิทธิภาพลดกรดได้ดีเมื่ออยู่ใน amorphous form เท่านั้น ถ้า amorphous นี้เกิดปฏิกิริยา deprotonation-dehydration ซึ่งจะทำให้ประจุบวกของ hydroxy-aluminum particle มาจับตัวกันเป็น double hydroxide bridge และในลักษณะการ



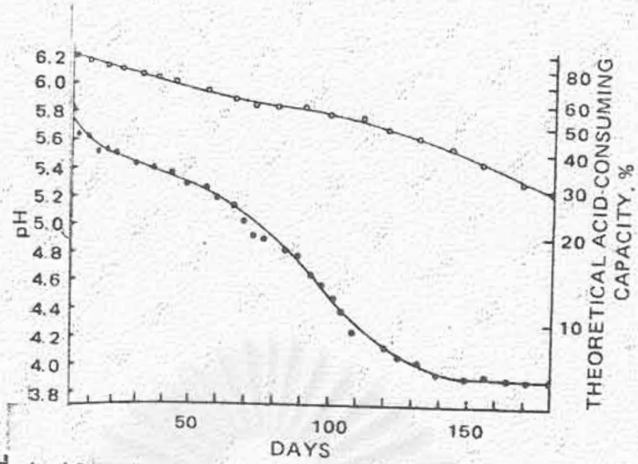
รูปที่ 1.8 —*Proposed development of crystalline aluminum hydroxide.*

เกิด polymerization เช่นนี้ จะทำให้เกิดเป็น particle ที่ใหญ่ขึ้น มีลักษณะเป็น microcrystalline form จึงทำให้มี acid reactivity ลดลง[7,9]

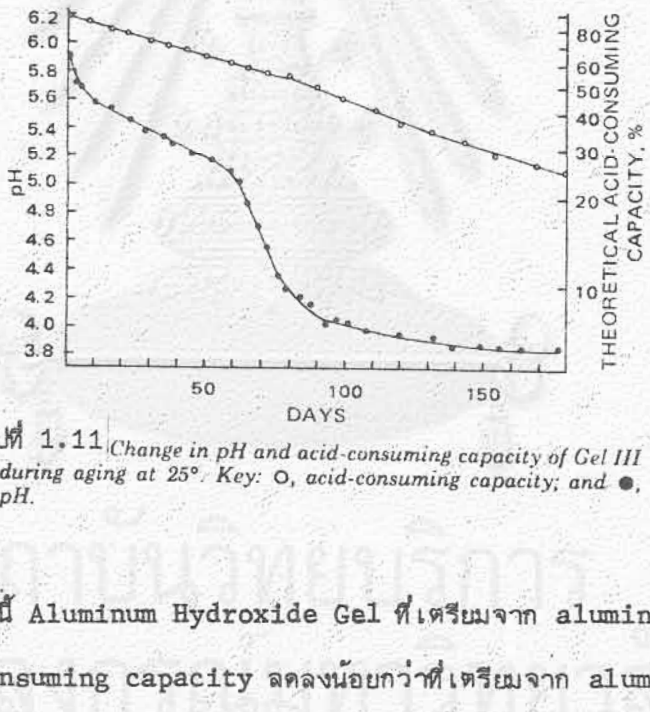
สภาวะต่าง ๆ ในขบวนการสังเคราะห์ จะมีอิทธิพลต่อการเกิดปฏิกิริยา deprotonation-dehydration ได้ ซึ่งพบว่าการมี ion ต่าง ๆ เช่น chloride, sulfate และ carbonate อยู่ใน Gel จะช่วยยับยั้งการเกิดปฏิกิริยา deprotonation-dehydration ได้ ทั้งนี้เนื่องจาก ion เหล่านี้จะจับอยู่ที่ positive site ที่ขอบของ hydroxyaluminum particle จึงทำให้ proton จับตัวกันอย่างแข็งแรง และถูกกำจัดออกยาก ซึ่ง Nail และคณะฯ[9] รายงานว่า การล้าง chloride ออกจากตะกอน aluminum hydroxide gel ยิ่งมากจะยิ่งทำให้ gel นั้นมี pH และ acid consuming capacity ลดลง ซึ่งจะเห็นได้จาก gel I จะลดลงน้อยกว่า gel II และน้อยกว่า gel III ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 1.9, 1.10 และ 1.11 ทั้งนี้เพราะ gel I มี chloride มากกว่า gel II และมากกว่า gel III ตามลำดับนั่นเอง



รูปที่ 1.9 —*Change in pH and acid-consuming capacity of Gel I during aging at 25°. Key: ○, acid-consuming capacity; and ●, pH*



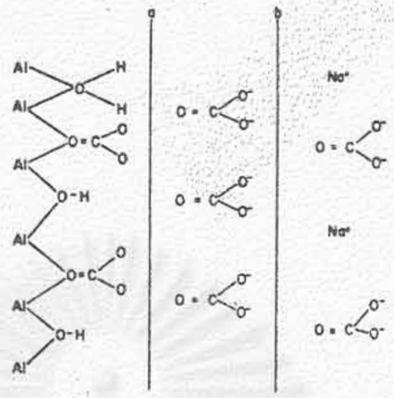
รูปที่ 1.10 Change in pH and acid-consuming capacity of Gel II during aging at 25°. Key: O, acid-consuming capacity; and ●, pH



รูปที่ 1.11 Change in pH and acid-consuming capacity of Gel III during aging at 25°. Key: O, acid-consuming capacity; and ●, pH.

นอกจากนี้ Aluminum Hydroxide Gel ที่เตรียมจาก aluminum sulfate จะมี pH และ acid consuming capacity ลดลงน้อยกว่าที่เตรียมจาก aluminum chloride ทั้งนี้เพราะ sulfate ion จะมี double charge ซึ่งจับตัวกับ positive site ของ hydroxyaluminum complex ได้แข็งแรงกว่า chloride ion ซึ่งมี single charge[9]

Serna และคณะฯ[10] ได้รายงานว่า ปฏิกิริยาของ sodium carbonate กับ aluminum nitrate จะได้ amorphous aluminum hydroxycarbonate ซึ่ง carbonate ion จะเกิด coordinate กับ aluminum โดยตรงโดยอาศัย electrostatic forces ส่วน sodium จะอยู่ใน diffuse layer เท่านั้น ไม่ได้ร่วมอยู่ในโครงสร้าง ดังแสดงให้เห็นในรูปที่ 1.12 ซึ่ง amorphous form นี้จะมี acid reactivity ดี

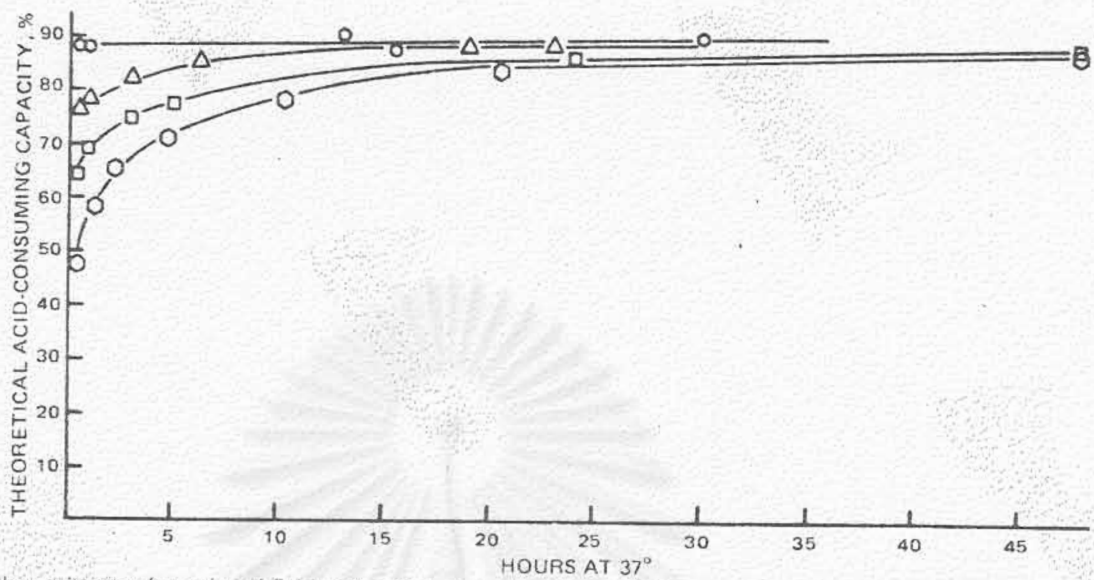


รูปที่ 1.12 *-Proposed structure of amorphous aluminum hydroxycarbonate surface/liquid interface. Key: a, inner Helmholtz plane; and b, outer Helmholtz plane. Water, hydroxides, and protons have not been included.*

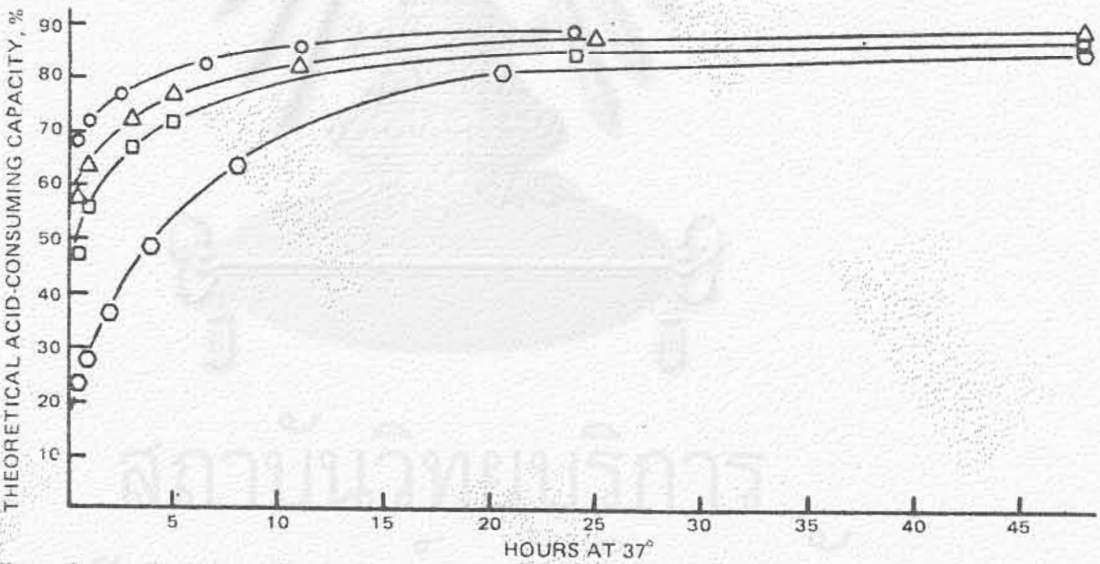
ในขบวนการสังเคราะห์ gel นั้น อุณหภูมิจะมีผลต่อลักษณะ homogenous precipitation ของ gel ได้ ซึ่งการเพิ่มอุณหภูมิจาก 23 ถึง 46° พบว่า gel จะมีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันดีขึ้น ทั้งนี้เพราะการเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้ diffusion rate มากขึ้น[11] แต่วิธีเพิ่มอุณหภูมิเพื่อทำให้ gel เป็นเนื้อเดียวกันนี้ไม่นิยมทำกัน เพราะการเพิ่มอุณหภูมิสูงมากขึ้นอาจทำให้ประสิทธิภาพในการลดกรดลดลงได้ นอกจากนี้ยังพบว่า การลดความเข้มข้นของ reactants ที่ทำปฏิกิริยากันและการลดอัตราเร็วในการทำปฏิกิริยากัน จะช่วยทำให้ gel เป็นเนื้อเดียวกันได้ดี และใช้ควบคุมการเกิด polymerization precipitation ได้

อิทธิพลของอายุยาที่มีผลต่อประสิทธิภาพการลดกรดของ Aluminum Hydroxide Gel

Nail และคณะฯ[12] ได้รายงานว่า Gel ที่มีอายุยา (aging) มาก จะมีอัตราเร็วในการทำปฏิกิริยากับกรดช้ากว่า gel ที่มีอายุยาน้อย ดังแสดงในรูปที่ 1.13 และ 1.14 ทั้งนี้เป็นผลเนื่องจาก secondary polymerization ของ hydroxyaluminum particle จะทำให้โครงสร้างเปลี่ยนไปเป็น crystalline form นั่นเอง



รูปที่ 1.13 *Change in rate of reaction of Gel I with acid during aging. Key:* ○, *1 day;* △, *30 days;* □, *50 days; and* ○, *163 days.*



รูปที่ 1.14 *Change in rate of reaction of Gel II with acid during aging. Key:* ○, *30 days;* △, *50 days;* □, *72 days; and* ○, *157 days.*

ซึ่งลักษณะของ acid reactivity profile จะมีอยู่ 3 phase คือ

(a) ส่วน initial fast reacting สำหรับ gel ที่มีอายุยามากขึ้น จะมีความเร็วในส่วนนี้ลดลง ดูเปรียบเทียบได้จากรูปที่ 1.13 และ 1.14

(b) ส่วนที่ปรากฏเป็น apparent first-order kinetics สำหรับ gel ที่มีอายุมากขึ้น จะมีอัตราเร็วในส่วนนี้ลดลงด้วย

(c) ส่วน zero-order reacting ซึ่งเป็นส่วนที่มีความเร็วช้า ในส่วนนี้ gel ที่มี

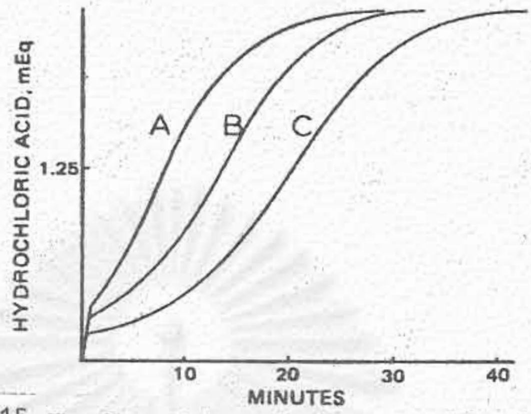
อายุยาต่างกัน ก็ไม่แสดงผลแตกต่างกันมากนัก

สำหรับ USP acid-consuming capacity ที่ลดลงนั้น เนื่องมาจาก rate of acid reactivity ลดลงมากกว่าการเปลี่ยน equilibrium reactivity ซึ่ง acid reactivity นี้จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับโครงสร้างของ gel จาก gel I ซึ่งมี chloride มากกว่า gel II ซึ่งยับยั้งปฏิกิริยาที่จะทำให้ gel เปลี่ยน form จาก amorphous ไปเป็น crystalline ได้ดีกว่า ดังนั้น gel II ที่มีอายุยาเท่ากับ gel I จะมีอัตราเร็วในการทำปฏิกิริยากับกรดได้เร็วกว่า gel II ในช่วง phase (a) และ (b) ส่วน phase (c) จะไม่แตกต่างกัน ดูในรูปที่ 1.13 และ 1.14 นอกจากนี้ Nail และคณะฯ[9] ได้เปรียบเทียบให้เห็นว่า acid-consuming capacity และ pH ของ gel จะลดลงเมื่อ gel มีอายุยาเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะ gel III ที่มี chloride ion น้อย (ทำหน้าที่เป็น stabilizing ion) จะมีการเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพได้เร็วกว่า gel II และ gel I ดังจะเห็นได้จากรูปที่ 1.9, 1.10 และ 1.11

<u>อิทธิพลของสูตรตำรับยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพการลดกรดของ Aluminum Hydroxide</u>

ยาลดกรดที่มีส่วนผสมของ Aluminum Hydroxide Gel กับเกลือ carbonate นั้น พบว่า carbonate ion สามารถป้องกัน gel ไม่ให้เกิด polymerization ของ hydroxyaluminum particle และยับยั้งไม่ให้ gel เกิดการเรียงตัวจนเป็นระเบียบขึ้นภายในโครงสร้างของ gel ดังนั้น carbonate จึงช่วยทำให้ gel ทำปฏิกิริยากับกรดได้ดีขึ้น ซึ่ง Hem และคณะฯ[13] ได้รายงานว่า Aluminum Hydroxide Gel นี้ stabilize ด้วย carbonate จะมีอัตราเร็วในการทำปฏิกิริยากับกรดได้เร็วกว่า gel ที่ stabilize ด้วย chloride หรือ sulfate

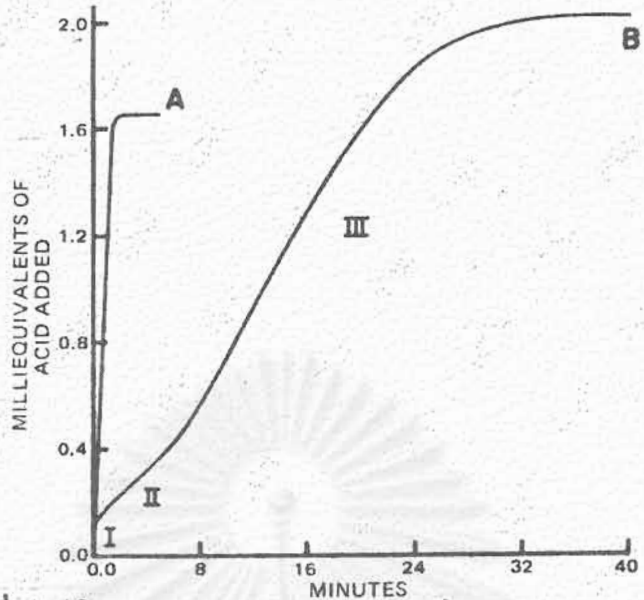
Kerkhof และคณะฯ[14] ได้รายงานว่า Aluminum Hydroxide Gel ที่มี carbonate ผสมอยู่ เมื่อเก็บไว้ที่ 25^{o} เป็นเวลานาน 12, 19 และ 25 เดือน แล้ว gel ทั้ง 3 ชนิดจะยังคงมี reactivity pattern เหมือนกัน ดังแสดงในรูปที่ 1.15



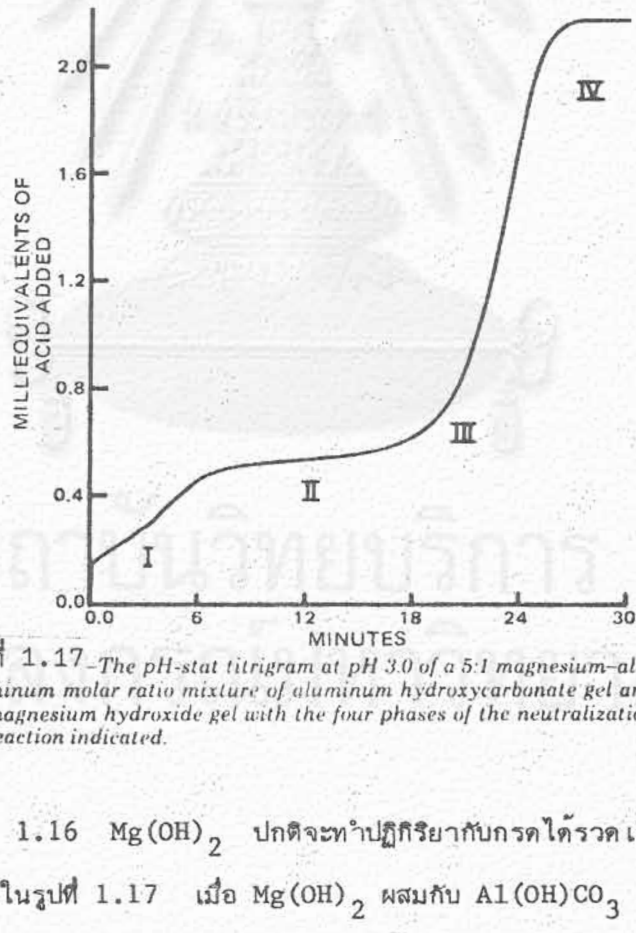
รูปที่ 1.15 *-The pH-stat titrigram of carbonate-containing aluminum hydroxide gels aged at 25°. Key: A, 12 months; B, 19 months; and C, 25 months.*

นอกจากนี้ carbonate จะเข้าไปอยู่ในโครงสร้างของ gel ทำให้เพิ่ม porosity ของ gel มากขึ้น และยังไปล้อมรอบ gel ไว้ด้วย อันเป็นเหตุทำให้กรดซึมแทรกผ่านเข้าไปในโครงสร้างของ gel ได้โดยสะดวก จึงเป็นการเร่งให้ gel ทำปฏิกิริยากับกรดได้เร็วขึ้น และมากขึ้น

ตัวยาลดกรดอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งนิยมใช้กันมาก คือ Aluminum Hydroxycarbonate Gel [$Al(OH)CO_3$] ซึ่งจะมีคุณสมบัติลดกรดได้เมื่อผงยาอยู่ในลักษณะ amorphous เท่านั้น[10] แต่ถ้าทิ้งไว้นาน ๆ โครงสร้างของตัวยาจะเปลี่ยนไปเป็น inactive crystalline state ซึ่งจะลด acid reactivity ส่วน crystalline magnesium hydroxide [$Mg(OH)_2$] ซึ่งจะมีความคงตัวดี และจะทำปฏิกิริยากับกรดได้อย่างรวดเร็วโดยมี pH 8.0-8.5[15] แต่ยาลดกรดที่มีส่วนผสมของ $Al(OH)CO_3$ กับ $Mg(OH)_2$ นั้น พบว่า gel ทั้งสองซึ่งมีประจุไฟฟ้าแตกต่างกัน ทำให้ amorphous $Al(OH)CO_3$ ไปเคลือบล้อมรอบ crystalline $Mg(OH)_2$ ไว้ ดังนั้น $Al(OH)CO_3$ จึงทำปฏิกิริยากับกรดก่อน จนกว่าตัวยาหมดแล้ว $Mg(OH)_2$ ที่อยู่ภายในจึงทำปฏิกิริยากับกรดต่อไป[16] ดังจะเห็นได้จากรูปที่ 1.16 และ 1.17



รูปที่ 1.16 *The pH-stat titrigrams at pH 3.0 of magnesium hydroxide (A) and aluminum hydroxycarbonate gel with the three phases of neutralization reaction indicated as described by Kerkhof* et al.



รูปที่ 1.17 *The pH-stat titrigram at pH 3.0 of a 5:1 magnesium-aluminum molar ratio mixture of aluminum hydroxycarbonate gel and magnesium hydroxide gel with the four phases of the neutralization reaction indicated.*

ในรูปที่ 1.16 $Mg(OH)_2$ ปกติจะทำปฏิกิริยากับกรดได้รวดเร็วมาก และเร็วมากกว่า $Al(OH)CO_3$ แต่ในรูปที่ 1.17 เมื่อ $Mg(OH)_2$ ผสมกับ $Al(OH)CO_3$ ลักษณะ titrigram จะเปลี่ยนไป โดย $Al(OH)CO_3$ จะทำปฏิกิริยาก่อน $Mg(OH)_2$ และนอกจากนี้ยังพบว่า acid neutralization ของ gel ทั้งสองที่ผสมกัน จะแตกต่างจากผลรวม acid neutralization ของ gel แต่ละชนิด

นอกจากตัวยาลดกรดและตัวยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อประสิทธิภาพการลดกรดของ Aluminum Hydroxide Gel แล้ว Nailและคณะฯ[17] ยังพบว่า สารปรุงแต่งยาต่าง ๆ ที่มีในตำรับยาก็มีผลต่อประสิทธิภาพของยาด้วย และยังได้รายงานว่า Aluminum Hydroxide Gel ที่มี sorbitol อยู่ด้วย เมื่อทิ้งไว้นาน ๆ pH และ acid consuming capacity จะลดลงน้อยกว่า gel ที่ไม่มี sorbitol อยู่ด้วย ซึ่งจากการทดลองพบว่าเมื่ออายุยาเป็น 180 วัน gel ที่มี sorbitol จะมี pH ลดลงจาก 5.67 เหลือ 5.38 และ acid consuming capacity ลดลงจาก 87% เหลือ 81% ในขณะที่ gel ที่ไม่มี sorbitol จะมี pH ลดลงจาก 5.70 เหลือ 3.85 และ acid-consuming capacity ลดลงจาก 88% เหลือ 25% ทั้งนี้เพราะ sorbitol แม้ว่าจะมีเพียง 1% w/v ก็สามารถจะป้องกัน gel ไม่ให้เกิด polymerization อันเนื่องมาจาก deprotonation-dehydration ได้ จึงทำให้ acid reactivity ไม่ลดลงมากนัก[18]

นอกจาก sorbitol แล้ว สาร polyhydroxy อื่น ๆ ที่เคยมีรายงานว่าสามารถช่วย stabilize reactivity ของ Aluminum Hydroxide Gel ได้ เช่น glycine[19], sucrose[20], disaccharides[21], hydroxypropyl cellulose[22], polyethylene glycol[23] และ quercetin[17] เป็นต้น

Kerkhof และคณะฯ[24] พบว่า การเติมน้ำลงใน gel จะทำให้ gel มี acid reactivity ลดลง และ degree of dilution นี้จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ acid reactivity ของ gel ทั้งนี้เพราะปริมาณน้ำที่เติมลงไปจะทำให้ stabilizing ion ที่มีอยู่ใน gel structure ละลายออกมาอยู่ในสารละลายมากขึ้น gel จึงเกิด polymerization มากขึ้น และประสิทธิภาพการลดกรดจึงลดลง

ดังนั้น ส่วนประกอบต่าง ๆ ของตัวทำละลายที่จะใช้เติมลงใน gel จึงมีอิทธิพลสำคัญต่อ long-term acid reactivity ของ Aluminum Hydroxide Gel ซึ่งควรจะมีการพิจารณาโดยรอบคอบ เพราะถ้าเติมสารละลายที่ถูกต้อง และเหมาะสมแล้ว จะยิ่งเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพ (efficacy) และอายุการใช้ยาให้ยาวนานขึ้นได้ (longer shelf-life)

โดยสรุป การสังเคราะห์ตัวยา Aluminum Hydroxide Gel ก็ดี การเตรียมเป็นยาลดกรดสำเร็จรูปโดยมีสูตรตำรับยาที่เหมาะสม จะต้องมีการควบคุมทั้งเทคนิค และส่วนประกอบตลอดจนกรรมวิธีต่าง ๆ เพื่อให้ได้มาซึ่งยาลดกรดที่มีคุณภาพ และประสิทธิภาพดี และนี่คือการประกอบโรคศิลป์ที่สำคัญของเภสัชกร

<u>การตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด</u> (Antacid Effectiveness Test)

การตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด เป็นการควบคุมมาตรฐานที่สำคัญอย่างหนึ่งของยาลดกรด ทั้งนี้เพราะการควบคุมคุณภาพ ความบริสุทธิ์ ความแรง และความเป็นอันหนึ่งอันเดียวกันของตัวยา โดยการวิเคราะห์หาปริมาณสารนั้น ไม่สามารถจะบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพยาลดกรดได้ ทั้งนี้เนื่องจากความไวในการทำปฏิกิริยากับกรดจะขึ้นกับลักษณะโครงสร้างของยา และยาที่มีปริมาณเนื้อสารเท่ากัน อาจมีประสิทธิภาพการลดกรดได้ไม่เท่ากัน

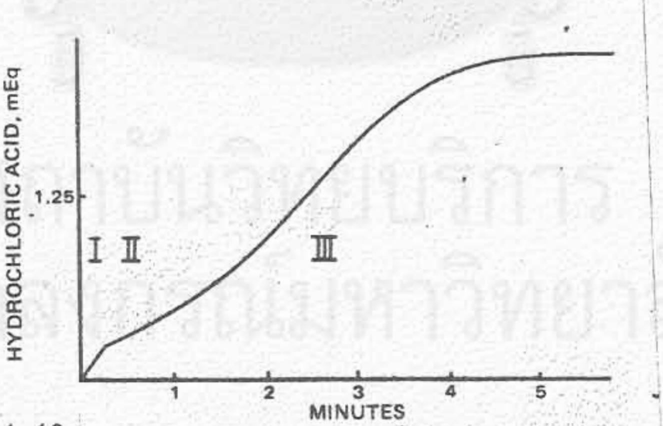
วิธีตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด ทำได้ทั้งภายในร่างกาย (in vivo) และภายนอกร่างกาย (in vitro) วิธีภายนอกร่างกายเป็นวิธีที่นิยมกันมาก เพราะทำได้สะดวกและรวดเร็วกว่า ซึ่งพบว่ามีวิธีการต่าง ๆ มากมาย ซึ่งได้ดัดแปลงให้เป็นวิธีที่ง่าย สะดวกรวดเร็ว สอดคล้องกับวิธีตรวจสอบในร่างกาย และสามารถจะแยกความแตกต่างของตัวยาที่มีประสิทธิภาพกับยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ

วิธี USP XIX[25] กำหนดให้ตรวจสอบ Acid Consuming Capacity Test โดยวิเคราะห์หาจำนวนกรดทั้งหมดที่ทำปฏิกิริยากับยาลดกรดที่ 37° ในระยะเวลา 1 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาวิธีตรวจสอบโดยวิธีอื่น ๆ อีก เช่น การทดสอบของ Holbert และคณะฯ[26] และของ Rossett-Rice Test[27] ได้พยายามหาวิธีตรวจสอบที่สามารถบอกอัตราเร็วในการทำลายฤทธิ์กรด โดยได้พยายามวิเคราะห์หาการเปลี่ยนแปลงของ pH ในขณะที่กรดทำปฏิกิริยากับยาลดกรด ทั้งนี้เพื่อต้องการจำลองสภาพที่ควรจะเป็นจริงให้สอดคล้องกับสภาพในกระเพาะอาหาร

Brody และ Bachrach[28] ได้เสนอวิธีตรวจสอบอัตราเร็วในการทำลายฤทธิ์กรด เมื่อ pH คงที่ ซึ่งต่อมาได้นำมาดัดแปลงทดลองเป็นการทำลายฤทธิ์กรดภายในร่างกาย[29] ส่วน FDA (Food and Drug Administration) ได้กำหนดวิธีการตรวจสอบยาลดกรดเช่นกัน เพื่อใช้เป็นการควบคุมคุณภาพยาลดกรด[30] นั่นเอง ส่วน Kerkhof และคณะฯ[31] ได้เสนอการตรวจสอบยาลดกรดโดยใช้วิธี pH-Stat Titration[31] ซึ่งมีรายงานว่าเป็นวิธีที่มีประโยชน์มากที่สามารถวิเคราะห์แยกออกได้ว่าเป็น reactive form หรือ non reactive form และยังสามารถจะบอกโครงสร้าง และกลวิธานในการทำลายฤทธิ์กรดได้อีกด้วย

วิธีตรวจสอบประภาพยาลดกรดของ Rossett and Rice (27) โดยใช้ 1.0 N HCl 70 มล. น้ำ 30 มล. ใส่ลงใน jacketed reaction vessel ขนาด 400 มล. อุ่นจนได้อุณหภูมิคงที่ที่ 37^{o} จึงเติมสารตัวอย่างให้มีปริมาณเนื้อยาสมมูลย์กับ Al_2O_3 300 มก. พร้อมกับมีการเติม 0.1 N HCl ด้วยอัตราเร็ว 4 มล. ต่อนาที โดยใช้ pump ที่มีการทดสอบ และปรับความเร็วมาเรียบร้อยก่อนหน้าแล้ว ตลอดเวลาการทดลองได้บันทึกเวลา และ pH ในระหว่างปฏิกิริยาการสะเทิน จากนั้นจึงเขียนภาพ pH profile และเปรียบเทียบเวลาที่ pH เป็น 3.0

วิธีวิเคราะห์หา acid reactivity โดย pH-Stat Titration (31) ใช้น้ำเติมลงใน reaction vessel และปรับให้ได้ pH 3.0 จึงเติม Aluminum Hydroxdie Gel ให้มีปริมาณเนื้อยาสมมูลย์กับ Al_2O_3 38 มก. แล้วเติมน้ำให้ได้ปริมาตรรวมเป็น 22 มล. ปรับ pH ให้คงที่เป็น 3.0 เสมอ โดยการเติม 1.0 N HCl จาก autoburet พร้อมกับการเติมสารตัวอย่าง ในขณะที่มีการ activate ให้บันทึกปริมาตรของ 1.0 N HCl และคำนวณเป็นจำนวน mEq. HCl ที่ทำปฏิกิริยากับยาลดกรดในช่วงเวลาต่าง ๆ และเขียนภาพเป็น pH-stat titragram ซึ่งจะแสดงลักษณะเฉพาะตัวของตัวยาลดกรดแต่ละชนิด เช่น pH-stat titrigram ของ Aluminum Hydroxide Gel ที่มี carbonate อยู่ด้วย จะประกอบด้วย 3 phase คือ I, II และ III ดังแสดงในรูปที่ 1.18



รูปที่ 1.18 *Characteristic pH-stat titrigram of carbonate-containing aluminum hydroxide gel showing phases I, II, and III.*

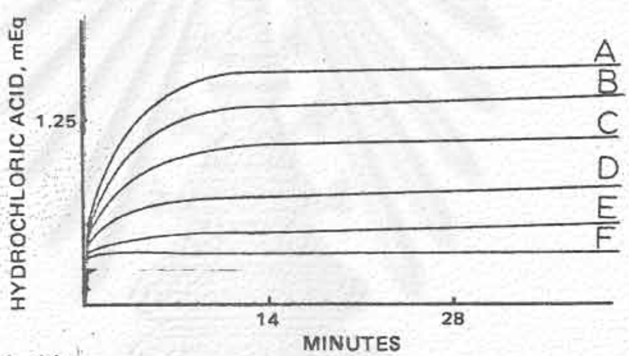
phase I เป็น an initial rapid phase เป็นช่วงที่ปฏิกิริยาจะเกิดเร็วมาก โดยจะเกิดจาก free hydroxyl ที่อยู่บนผิวของ polymer

phase II เป็น a slow zero-order period

phase III เป็น a more rapid terminal zero-order phase

ทั้ง phase II และ III เป็นส่วนของ polymers ที่มีขนาดเล็ก ๆ ทำปฏิกิริยากับกรด ส่วน phase ที่ต่อจากนี้ขึ้นไป ปฏิกิริยาจะช้ามาก เพราะเป็นปฏิกิริยาของกรดกับ polymers ที่มีขนาดใหญ่ และมีโครงสร้างของ gel ที่เป็นระเบียบมากขึ้น

เมื่อ gel มีอายุยา (aging) มากขึ้น จะพบว่า polymers ที่มีขนาดเล็ก ๆ จะมีการรวมตัวกัน เป็น polymers ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น มีการเรียงตัวที่เป็นระเบียบมากขึ้น และส่วนของ free hydroxyl ที่อยู่บนผิว gel ก็จะเข้าไปรวมอยู่ในโครงสร้างของ polymer ที่มีขนาดใหญ่นั้นด้วย ดังนั้น เมื่อ gel มีอายุยามากขึ้น phase I, II และ III จะลดสั้นลงทุกที ดังแสดงให้เห็นในรูปที่ 1.19 จึงเห็นได้ว่า pH-stat titragram นี้มีประโยชน์ในการศึกษาโครงสร้าง gel ที่มี acid reactive form และ acid non-reactive form ได้ดี



รูปที่ 1.19 *The pH-stat titrigram of a chloride-containing aluminum hydroxide gel precipitated at pH 9.2 and aged at 25° Key: A, 15 min; B, 1.5 hr; C, 2.5 hr; D, 4 hr; E, 6.5 hr; and F, 24 hr.*

วิธี pH-Stat-Titration นี้ จะได้รับอิทธิพลจาก pH, อุณหภูมิ, ความเข้มข้นของสารที่ทำปฏิกิริยา, ionic strength ของ reaction medium ส่วนความเร็วของการคน (stirring speed) มีอิทธิพลน้อยมาก

ในการตรวจวิเคราะห์ประสิทธิภาพยาลดกรด โดยวิธี pH-Stat-Titration นั้น จะเป็นการวิเคราะห์หาเฉพาะส่วน completely acid-reactive ของ Aluminum Hydroxide Gel โดยประเมินผลจากส่วน phase II หาเป็น T_{50} ซึ่งคือเวลาที่ต้องการใช้ในการสะเทินฤทธิ์กรด 1.0 N HCl ที่ได้เติมลงไป จำนวน 50% ของทั้งหมด

การตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดโดยวิธี FDA[30] จะแบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอน คือ Preliminary Antacid Test ซึ่งจะเป็นการวัด pH ของ neutralizing medium ภายหลัง 10 นาที ถ้ามี pH มากกว่า 3.5 จึงวิเคราะห์ต่อไปโดย Acid Neutralizing Capacity Test ซึ่งเป็นการวัดปริมาณกรดที่ถูกสะเทินใน 15 นาทีแรก

Kerkhof และคณะฯ[31] ได้ทดลองเปรียบเทียบวิธีตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดภายนอกร่างกาย (in vitro) โดยวิธี Acid Consuming Capacity Test ใน USP XIX[25] วิธี Rossett-Rice Test[27] วิธี FDA[30] และ pH-Stat Titration[31] ดังแสดงในตารางที่ 1.1

ตาราง 1.1 **Comparison of *In Vitro* Antacid Tests**

		Acid-Consuming Capacity Test			Rossett-Rice Test[a]		FDA Antacid Review Panel Test[a]		pH-Stat Titration[b]
Gel, % Al_2O_3	Age	0.1 *N* HCl Consumed per Gram of Gel, ml	0.1 *N* HCl Consumed per Gram of Aluminum Oxide, ml	Theoretical Acid-Consuming Capacity, %	Rossett-Rice Time, min	Lag Time, min	pH of Preliminary Antacid Test	Hydrochloric Acid Neutralized in 15 min, mEq	T_{50}, min
1[c], 3.3	1 day	20.34	616.4	104.8	30.0	0.1	4.1	18.5	3.7
1, 3.3	2 days	20.34	616.4	104.8	30.0	0.1	4.1	18.5	3.9
1, 3.3	3 days	20.34	616.4	104.8	30.0	0.1	4.1	18.5	4.4
1, 3.3	6 days	20.34	616.4	104.8	30.0	0.15	4.1	18.5	5.4
1, 3.3	7 days	20.34	616.4	104.8	30.0	0.15	4.1	18.5	5.8
1, 3.3	9 days	20.34	616.4	104.8	30.0	0.2	4.1	18.5	6.6
1, 3.3	10 days	20.34	616.4	104.8	30.0	0.2	4.1	18.5	7.2
2[c], 4.1	3 months	25.65	625.6	106.4	29.2	0.4	4.0	18.5	11.2
3[d], 4.2	21 months	25.22	600.5	102.1	29.0	1.5	3.9	16.9	24.8
4[d], 5.2	33 months	30.99	596.0	101.4	26.3	2.4	3.8	16.9	46.0

[a] Sample contained 300 mg equivalent Al_2O_3. [b] Sample contained 38 mg equivalent Al_2O_3. [c] Laboratory gel. [d] Commercial product.

จากตารางที่ 1.1 แสดงผลการวิเคราะห์ gel ที่มีอายุยาต่าง ๆ กัน นั้นพบว่า เฉพาะวิธี pH-Stat Titration เท่านั้นที่สามารถจะเห็นผลการวิเคราะห์ที่แตกต่างกันได้ชัดเจน เพราะวิธีนี้สามารถจะบอกถึง acid reactivity ของ gel ได้ ในขณะที่วิธีอื่น ๆ ไม่สามารถจะแยกความแตกต่างของ gel ส่วนที่เป็น acid reactive กับส่วนที่เป็น acid non-reactive จึงเห็นความแตกต่างกันน้อยมาก ดังนั้นวิธี pH-stat Titration จึงเป็นวิธีที่มีความไวสูง มีความถูกต้องแม่นยำ และเชื่อถือได้ดี จึงควรใช้เป็นวิธีตรวจประสิทธิภาพของ Aluminum Hydroxide Gel โดยเฉพาะในการวางแผน และการศึกษาเทคนิคการผลิตในระดับอุตสาหกรรม

นอกจากการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดโดยวิธีต่าง ๆ ภายนอกร่างกายแล้ว ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบกับวิธีตรวจประสิทธิภาพภายในร่างกาย (in vivo) อีกด้วย ซึ่ง Smyth และคณะฯ[32] พบว่า วิธีตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดภายในร่างกายคนปกติโดยวิธี radio-telemetry ซึ่งจะวัดถึงความเร็ว และระยะเวลาที่ intragastric pH เพิ่มขึ้นจนถึง pH 3 นั้นพบว่ามีความสัมพันธ์กันดีกับวิธีทดลองภายนอกร่างกาย (in vitro) โดยวิธีของ Modified Beekman[26,33] ซึ่งจะสัมพันธ์กับทั้ง onset, extent และ duration ของ antacid activity ส่วนวิธี USP และ FDA จะมีความสัมพันธ์กับวิธีใน in vivo อย่างมีขีดจำกัด ทั้งนี้เพราะจะตรวจสอบได้เฉพาะ total acid consuming capacity

Modified Beekman[33] ได้ดัดแปลงขึ้นเพื่อต้องการจะวิเคราะห์หา onset, duration และ buffering capacity ของยาลดกรด ซึ่งจะวิเคราะห์ดังนี้ เติม 0.1 N HCl 50 มล. ที่ 37.5±10 ลงใน jacketed glass vessel ซึ่งมี pH electrode คอยวัด pH ตลอดการทดลอง มี agitator คอยคน โดยใช้ความเร็วประมาณ 400 รอบต่อนาที และมี tubing คอยเติมกรดติดต่อกัน พร้อมกับมีการนำ antacid-acid mixture ออกมาในอัตราความเร็ว 270±14 มจ. ต่อชั่วโมง ในขณะที่มีการไตเตรต และมีการนำของผสมออกมานี้จะมีการบันทึก pH จนกว่าการไตเตรตจะสมบูรณ์ เมื่อมี pH เท่ากับ 3

ถึงแม้ว่าวิธีการตรวจประสิทธิภาพภายนอกร่างกายโดยการหา acid consuming capacity speed and duration of action และ maximum buffering capacity ของยาลดกรด จะสัมพันธ์กันดีกับวิธีตรวจประสิทธิภาพภายในร่างกายก็ตาม แต่ก็ไม่ใช่สิ่งที่จะเชื่อว่าถูกต้องทั้งหมด ทั้งนี้เนื่องจากภายในร่างกายของคนมักจะมีความแปรปรวนอยู่ตลอดเวลา อันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของ acid secretion, gastric emptying, interaction of antacid with glycoproteins and mucoprotein of gastric juice, antacid coating on gastric mucosa และ effect of antacid on endogenous control of gastric acid secretion

มาตรฐานของยาลดกรด

ในเภสัชตำรับ (pharmacopeia) และตำรายาแห่งชาติ (national formulary) ได้กำหนดมาตรฐานของยาลดกรดไว้ต่าง ๆ กัน สำหรับ USP XIX และ BP 1980 จะกำหนดมาตรฐานไว้ใน monograph ของยาลดกรดแต่ละชนิด ทั้งตัวยาวัตถุดิบ และยาสำเร็จรูป ซึ่งมีทั้งปริมาณตัวยาสำคัญในการออกฤทธิ์ คุณภาพ ความบริสุทธิ์ ความแรง และความสามารถในการสะเทินกรด ซึ่งใน BP 1980 กำหนดเป็น neutralizing capacity ส่วน USP XIX กำหนดเป็น acid consuming capacity ส่วนใน USP XX จะกำหนดความสามารถในการสะเทินกรดออกจาก monograph ของยาแต่ละชนิดมาอยู่ใน general information ในเรื่อง <1001> Antacid Effectiveness[2] ซึ่งจะกำหนดการตรวจเป็น 2 ขั้นตอน คือ Preliminary Test กับ Acid Neutralizing Capacity Test สำหรับยาลดกรดสำเร็จรูป โดยจะวิเคราะห์เป็น mEq. HCl ที่ทำปฏิกิริยากับยาลดกรดในขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก

(minimum labeled dosage) แต่มาตรฐานยาไม่ได้กำหนดจำนวน mEq. HCl ว่าควรจะมีเกณฑ์ต่ำสุดถึงสูงสุดเท่าใด ดังนั้นจึงบอกไม่ได้ว่ายาลดกรดสำเร็จรูปนั้น ๆ ได้มาตรฐานหรือไม่

วิธีตรวจประสิทธิภาพการลดกรดใน USP XIX และ BP 1980 จะกำหนดให้ตรวจที่ 37°ซ และใช้เวลาในการทำปฏิกิริยากับ HCl 1 ชั่วโมง จึงหาปริมาณ HCl ที่เหลือ ด้วยการไตเตรตด้วยสารละลายมาตรฐาน NaOH และวัดจุดยุติด้วย pH meter ให้ได้ pH 3.5 และมีตัวอย่างยาบางชนิดวิเคราะห์โดยใช้อินดิเคเตอร์ bromphenol blue TS. (USP XIX เรื่อง Alumina and Magnesia Tablet) แทน pH meter

ส่วนใน USP XX วิธี CFR[2] กำหนดวิธีตรวจประสิทธิภาพการลดกรดโดยให้ใช้ magnetic stirrer ที่มีความเร็ว 300±30 รอบต่อนาที และให้ใช้เครื่องวัดรอบ tachometer ด้วย ส่วนอุณหภูมิของปฏิกิริยาระหว่างกรดกับยาลดกรด อาจจะใช้ 25±3° หรือ 37±3° ก็ได้ และเวลาที่ใช้ใน Preliminary Test ใช้เวลา 10 นาที ส่วน Acid Neutralizing Capacity Test ใช้เวลา 15 นาที และการวัดจุดยุติของการไตเตรตใช้ pH meter วัดที่ pH 3.5

<1001> ประสิทธิภาพยาลดกรด (Antacid Effectiveness)

Code of Federal Regulations (CFR) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ Food and Drug Administration (FDA) ต้องการที่จะควบคุมการใช้ยาลดกรด (OTC antacid) ให้มีความมั่นใจในเรื่องความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และป้องกันการใช้ยาผิด จึงได้กำหนดวิธีการตรวจสอบโดยทั่วไปเกี่ยวกับการแตกตัวของยาเม็ด และ acid neutralizing capacity test ส่วนการตรวจสอบความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาที่เกี่ยวกับการหาความแรงของยา (strength) คุณภาพ (quality) และความบริสุทธิ์ (purity) ได้แยกตรวจสอบไว้ใน monograph เฉพาะตัวยาแต่ละชนิด ในเภสัชตำรับ

331.23 มาตรฐานอุณหภูมิ การตรวจสอบทุกชนิดควรจะมีอุณหภูมิ 25°±3°ซ หรือ 37°±3°ซ

331.24 ตรวจสอบการกระจายตัวของยาเม็ด

ใช้วิธีตรวจสอบตาม USP XVIII 932 หรือ 1026 ตรวจเฉพาะยาเม็ดที่ต้องกลืนโดยไม่ได้เคี้ยว ซึ่งควรจะแตกตัวภายใน 10 นาที และควรจะใช้สารละลาย simulated gastric ที่ปราศจาก enzyme ถ้าเป็นยาเม็ดที่เคี้ยวก่อนกลืน ไม่ต้องหาเวลาในการกระจายตัวของเม็ดยา

331.25 Preliminary Antacid Test ให้ตรวจสอบดังนี้

1. pH meter ปรับเครื่องด้วยสารละลายมาตรฐานบัฟเฟอร์ที่ pH 4.0 และตรวจสอบด้วย 0.1 N HCl ควรจะมี pH 1

2. การเตรียมสารตัวอย่างจากรูปแบบยาต่าง ๆ

2.1 ยาน้ำ (Liquid sample)

เขย่ายาน้ำให้เป็นเนื้อเดียวกัน หาความถ่วงจำเพาะ จากนั้นชั่งตัวอย่างยาอย่างถูกต้องแม่นยำ ให้มีปริมาณยาที่สมมูลย์กับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก (minimum labeled dosage) เช่น 5 มล. โดยชั่งใส่ beaker ขนาด 100 มล. เติมน้ำจนได้ปริมาตรรวมประมาณ 40 มล. ผสมให้เข้ากันโดยใช้ magnetic stirrer ที่ 300±30 รอบต่อนาที ประมาณ 1 นาที จากนั้นจึงวิเคราะห์ตามวิธีการที่กำหนดในข้อ 3

2.2 ยาเม็ดที่เคี้ยว และไม่เคี้ยวก่อนกลืน (Chewable and non-chewable Tablet sample)

ชั่งยาเม็ด 20 เม็ด เพื่อหาน้ำหนักโดยเฉลี่ยของเม็ดยา นำยาทั้ง 20 เม็ดมาบดให้ละเอียดพอประมาณ แล้วนำไปร่อน นำผงยาที่สามารถผ่านแล่งขนาด 20 U.S. standard mesh แต่ค้างอยู่บนแล่งขนาด 100 U.S. standard mesh มาชั่งอย่างถูกต้องแม่นยำ โดยให้มีปริมาณยาที่สมมูลย์กับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก โดยใส่ใน beaker 100 มล. และถ้าตัวยาไม่เปียกน้ำ อาจจะเติม 95% ethanol ได้ไม่เกิน 5 มล. (ethanol อาจมีผลต่อ acid neutralizing capacity) เติมน้ำให้ได้ปริมาตรเป็น 40 มล. ผสมโดยใช้ magnetic stirrer 300±30 รอบต่อนาที ประมาณ 1 นาที (ถ้าเป็น capsule ให้เตรียมโดยวิธีเดียวกัน แต่ใช้แล่งสำหรับผงยาที่เป็น capsule) จากนั้นจึงวิเคราะห์ตามวิธีการที่กำหนดในข้อ 3

2.3 ตัวอย่างซึ่งเมื่อถูกน้ำแล้วเกิดฟองฟู่ (Effervescent sample)

นำตัวอย่างยาที่สมมูลย์กับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลากใส่ใน beaker ขนาด 100 มล. เติมน้ำ 10 มล. เขย่าเบา ๆ จนปฏิกิริยาเคมีเกิดสมมูลย์แล้ว เติมน้ำอีก 10 มล. และเขย่าเบา ๆ ล้างผนังแก้วด้วยน้ำ 20 มล. และผสมโดยใช้ magnetic stirrer 300±30 รอบต่อนาที ประมาณ 1 นาที จึงวิเคราะห์ตามวิธีที่กำหนดในข้อ 3

2.4 หมากฝรั่งที่มียาลดกรดอยู่ด้วย (Chewing gum sample with antacid in coating)

นำหมากฝรั่งตามจำนวนที่สมมูลย์กับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลากใส่ใน beaker 100 มล. เติมน้ำ 40 มล. ผสมโดยใช้ magnetic stirrer 300±30 รอบต่อนาที นานประมาณ 2-3 นาที จึงวิเคราะห์ตามวิธีที่กำหนดในข้อ 3

3. วิธีตรวจสอบ Preliminary Antacid Test

3.1 เติม 0.5 N HCl 10.0 มล. ใส่ในสารตัวอย่างขณะที่คนอยู่ด้วย magnetic stirrer 300±30 รอบต่อนาที

3.2 หลังจากเติมกรดแล้ว ให้คนที่ 300±30 รอบต่อนาที นาน 10 นาทีพอดี

3.3 อ่านและบันทึก pH

3.4 ถ้า pH ต่ำกว่า 3.5 ไม่ควรจะนำยานั้นมาใช้เป็นยาลดกรดอีกต่อไป ถ้า pH เท่ากับ หรือมากกว่า 3.5 ให้ตรวจสอบ acid neutralizing capacity ต่อไป ตามข้อ 331.26

331.26 Acid Neutralizing Capacity Test

1. pH meter ทดสอบเช่นเดียวกับ 331.25

2. การเตรียมสารตัวอย่างจากรูปแบบยาต่าง ๆ

2.1 ยาน้ำ (Liquid sample)

ชั่งตัวอย่างยาอย่างถูกต้องแม่นยำให้มีปริมาณยาสมมูลย์กับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก (minimum labeled dosage) ใส่ใน beaker ขนาด 250 มล. เติมน้ำจนได้ปริมาตรรวมประมาณ 70 มล. ผสมโดยใช้ magnetic stirrer 300±30 รอบต่อนาที นานประมาณ 1 นาที แล้ววิเคราะห์ตามวิธีที่กำหนดในข้อ 3

2.2 <u>ยาเม็ดที่เคี้ยวและไม่เคี้ยว</u> (Chewable and non-chewable tablet sample)

เตรียมผงยาเช่นเดียวกับข้อ 2.2 ใน 331.25 และชั่งอย่างถูกต้องแม่นยำในปริมาณที่สมมูลย์กับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก ใส่ใน beaker ขนาด 250 มล. ถ้าผงยาไม่เปียกน้ำ ให้เติม 95% ethanol ไม่เกิน 5 มล. (ethanol อาจมีผลต่อ acid neutralizing capacity) เติมน้ำจนได้ปริมาตร 70 มล. ผสมโดยใช้ magnetic stirrer ที่ 300±30 รอบต่อนาที นาน 1 นาที (ถ้าเป็น capsule ให้ผ่านแล่งสำหรับผงยา capsule) จึงวิเคราะห์ตามวิธีที่กำหนดในข้อ 3

2.3 <u>ตัวอย่างยาซึ่งเมื่อถูกน้ำแล้วเกิดฟองฟู่ขึ้น</u> (Effervescent sample)

ถ้าผงยาที่สมมูลย์กับจำนวนยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลากใส่ใน beaker ขนาด 250 มล. เติมน้ำ 10 มล. เขย่าเบา ๆ และปล่อยจนปฏิกิริยาเคมีเกิดสมบูรณ์แล้ว จึงเติมน้ำอีก 10 มล. เขย่าเบา ๆ ล้างผนังแก้ว และเติมน้ำ 50 มล. คนโดยใช้ magnetic stirrer 300±30 รอบต่อนาที นาน 1 นาที จึงวิเคราะห์โดยวิธีที่กำหนดตามข้อ 3

2.4 <u>หมากฝรั่งที่มียาลดกรดอยู่ด้วย</u> (Sample and Test procudere for chewing gum with antacid in coating)

ให้วิเคราะห์หมากฝรั่ง 6 ชิ้น ซึ่งแต่ละชิ้นวิเคราะห์ดังนี้

(i) นำหมากฝรั่ง 1 ชิ้น ใส่ใน beaker 250 มล. และเติมน้ำ 50 มล.

(ii) ปิเปต 1.0 N HCl 30.0 มล. ใส่ และคนด้วย magnetic sitrrer 300±30 รอบต่อนาที

(iii) หลังจากเติมกรดแล้ว ให้คนที่ 300±30 รอบต่อนาที นาน 10 นาทีพอดี

(iv) หยุดคน และใช้เข็ม เขี่ยส่วนที่เป็นยางออก

(v) ล้างเข็ม และยางโดยใช้น้ำ 20 มล. ใส่ลงใน beaker

(vi) คนต่อไปอีก 5 นาทีพอดี

(vii) ไตเตรตทันทีด้วย 0.5 N NaOH จนได้ pH คงที่ที่ 3.5 ซึ่งในช่วงเวลาทั้งหมดต้องไม่เกิน 5 นาที

(viii) หลังจากที่ไตเตรตจนได้ pH 3.5 แล้ว จะต้องทิ้งไว้นานอีก 10 ถึง 15 วินาที โดย pH ไม่เปลี่ยน

(ix) นำผลเฉลี่ยที่ได้จากการวิเคราะห์หมากฝรั่ง 6 ชิ้นมาคำนวณ Total mEq. HCl ต่อขนาดของยาที่มีจำนวนน้อยที่สุดตามที่แจ้งไว้ในฉลาก

mEq. HCl ต่อหมากฝรั่ง 1 ชิ้น = (30.0 มล.)(N HCl)-(มล. NaOH)(N NaOH)

3. <u>Acid neutralizing capacity Test procedure</u> (ยกเว้น Chewing gum)

3.1 ปิเปต 1.0 N HCl 30.0 มล. ใส่ลงในสารละลายตัวอย่างในขณะที่ยังคนด้วย magnetic stirrer 300±30 รอบต่อนาที

3.2 หลังจากเติมกรดแล้ว ให้คนต่อไปอีก 15 นาทีพอดี

3.3 ไตเตรตทันทีด้วยสารละลายมาตรฐาน 0.5 N NaOH จนได้ pH ที่คงตัว 3.5 ซึ่งเวลาที่ใช้ในการไตเตรตต้องไม่เกิน 5 นาที

3.4 หลังจากไตเตรตจนได้ pH 3.5 แล้ว pH นี้ต้องคงที่ไม่น้อยกว่า 10-15 วินาที

3.5 คำนวณจำนวน Total mEq. HCl ที่ทำปฏิกิริยากับสารตัวอย่าง

Total mEq. HCl = (30.0 มล.)(N HCl)-(มล. NaOH)(N NaOH)

ความสามารถในการสะเทินกรด

USP XIX กำหนดเป็น Acid Consuming Capacity (ACC) และ BP 1980 กำหนดเป็น Neutralizing Capacity (NC) ซึ่งอยู่ใน monograph ของยาแต่ละชนิด ดังนี้

<u>Aluminum Hydroxide Gel USP XIX, p 21</u> (มี Al_2O_3 4% w/w ขนาดยา 15 มล.)

ACC- ชั่งน้ำหนัก Gel ที่มีปริมาตรประมาณ 1.5 มล. ใส่ใน flask ขนาด 125 มล. เติม 0.1 N HCl 50.0 มล. คนติดต่อกันที่ 37° นาน 1 ชั่วโมง ไตเตรต HCl ที่มากเกินพอด้วย 0.1 N NaOH จนได้ pH 3.5

1 กรัมของ gel ≡ 0.1 N HCl ไม่น้อยกว่า 12.5 มล. และไม่มากกว่า 25.0 มล.

Dried Aluminum Hydroxide Gel USP XIX, p. 21 (Al_2O_3 50.0-57.5%)

ACC- ชั่งสารตัวอย่างอย่างถูกต้องแม่นยำ ประมาณ 200-250 มก. ใส่ใน beaker ขนาด 250 มล. เติม 1.0 N HCl 100.0 มล. คนติดต่อกันที่ 37° นาน 1 ชั่วโมง นำสารละลายนี้จำนวน 50.0 มล. ใส่ใน beaker ที่เหมาะสม และไตเตรต HCl ที่มากเกินพอด้วย 0.1 N NaOH จนได้ pH 3.5

1 กรัมของ Dried Aluminum Hydroxide Gel ≡ 0.1 N HCl ไม่น้อยกว่า 250 มล.

Dried Aluminium Hydroxide BP 1980, p. 23 (Al_2O_3>47%)

NC- ผงยาถ้ามีขนาดใหญ่ ให้บด และผ่านแล่งที่มีขนาด 150 μm ชั่งตัวอย่างยาประมาณ 0.50 กรัม เติมลงใน 0.05 M HCl 200 มล. ที่ได้อุ่นจนมีอุณหภูมิ 37° แล้ว คนติดต่อกันที่ 37° วัด pH ของสารละลาย เมื่อคนจนครบเวลา 10, 15 และ 20 นาที ซึ่ง pH จะต้องไม่ต่ำกว่า 1.8, 2.3 และ 3.0 ตามลำดับ และต้องไม่เกิน 4.0 ให้เติม 0.05 M HCl 10 มล. ซึ่งได้อุ่นจนมีอุณหภูมิ 37° มาแล้ว คนติดต่อกันนาน 1 ชั่วโมง และไตเตรตด้วย 0.1 M NaOH จนได้ pH 3.5

ปริมาตร 0.1 M NaOH ที่ใช้ต้องไม่มากเกิน 35.0 มล.

Alumina and Magnesia Oral Suspension USP XIX[36], p. 19 (Al_2O_3 3.1-4.4%, $Mg(OH)_2$ 1.4-2.2%, Combined Al_2O_3 and $Mg(OH)_2$ 4.5-6.2%, ขนาดยา 15 มล.)

ACC- ตรวจสอบเหมือน Aluminum Hydroxide Gel

1 กรัม Suspension ≡ 0.1 N HCl ไม่น้อยกว่า 25.0 มล.

Alumina and Magnesis Tablet USP XIX[37], p. 20 ($Al(OH)_3$ 230 มก., $Mg(OH)_2$ 85 มก., ขนาดยา 1-2 เม็ด)

ACC- เม็ดยา 20 เม็ด บด และชั่งตัวอย่างยาให้มีเนื้อยาประมาณ 3 เม็ด ใส่ใน flask ขนาด 125 มล. ที่มีจุกปิด เติม 1 N H_2SO_4 50.0 มล. คนติดต่อกันที่ 37° นาน 1 ชั่วโมง และไตเตรตกรดที่มากเกินพอด้วย 0.5 N NaOH ใช้อินดิเคเตอร์ bromophenol blue TS.

ยาเม็ด 1 เม็ด ≡ 1 N H_2SO_4 ไม่น้อยกว่า 10.0 มล.

Magnesia and Alumina Tablet USP XIX[38], p. 292 (Dried Aluminum Hydroxide) Gel 130, 260 และ 320 มก. และ Magnesium Hydroxide 260, 520 และ 75 มก. ตามลำดับ, ขนาดยา 1-4 เม็ด)

ACC- ตรวจสอบเหมือน Alumina and Magnesia Tablet แต่ใช้ 1 N H_2SO_4 100.0 มล.

ยาเม็ดที่มี Total hydroxide 400 มก. ≡ 1 N H_2SO_4 ไม่น้อยกว่า 12.0 มล.
ยาเม็ดที่มี Total hydroxide 800 มก. ≡ 1 N H_2SO_4 ไม่น้อยกว่า 25.0 มล.

Dried Aluminium Phosphate BP 1980, p. 24 (มี $AlPO_4$ ไม่น้อยกว่า 80.0%)

NC- บดผงยา และร่อนผ่านแล่งขนาด 70 μm ชั่งตัวอย่างยา 0.5 กรัม เติม 0.1 M HCl 30 มล. ที่ได้อุ่นจนมีอุณหภูมิ 37° และคนนาน 30 นาที วัด pH จะต้องอยู่ระหว่าง 2.0-2.5

Magaldrate USP XIX, p. 290 (มีตัวยา $Al_2H_{14}Mg_4O_{14}.2H_2O$ eqv. to MgO 28.0-39.0% และ Al_2O_3 17.0-25.0%)

ACC- ชั่งตัวอย่างยาอย่างถูกต้องแม่นยำประมาณ 3 กรัม ใส่ใน beaker ขนาด 250 มล. เติม 1 N HCl 100.0 มล. คนจนได้สารละลายใส และไตเตรตกรดที่มากเกินพอด้วย 1 N NaOH จนได้ pH 3.0

1 กรัม Magaldrate ≡ 1 N HCl ไม่น้อยกว่า 18.0 มล.

Magaldrate Oral Suspension USP XIX, p. 290 (มี MgO eqv. to 2.5-3.0% Al_2O_3 1.5-2.0%, ขนาดยา 400-800 มก.)

ACC- ชั่งตัวอย่างยา 40 กรัม ใส่ใน beaker ขนาด 250 มล. เติม 1 N HCl 100.0 มล. คนจนได้สารละลายใส และไตเตรตกรดที่มากเกินพอด้วย 1 N NaOH จนได้ pH 3.0

1 กรัม Oral Suspension ≡ 1 N HCl ไม่น้อยกว่า 1.8 และไม่มากกว่า 2.4 มล.

<u>Magaldrate Tablet USP XIX, p. 291</u> (MgO eqv. to 130-160 มก. และ Al_2O_3 80-105 มก.), ขนาดยา 400-800 มก.

ACC- ยาเม็ด 20 เม็ด บด และชั่งมาอย่างถูกต้องแม่นยำประมาณ 15 เม็ด ใส่ใน volumetric flask ขนาด 200 มล. เติม 2 N HCl 100.0 มล. เขย่านาน 30 นาที เติมน้ำจนครบปริมาตร และผสมให้เข้ากัน กรอง แล้วดูดสารละลาย 100.0 มล. ใส่ใน beaker ขนาด 250 มล. ไตเตรต HCl ที่มากเกินพอด้วย 1 N NaOH จนได้ pH 3.0

ยาเม็ด 1 เม็ด ≡ 1 N HCl 10.0-12.0 มล.

บทที่ 2

วัสดุและวิธีการ

<u>วัสดุ</u>

1. ตัวอย่างยาลดกรด

   1.1 ตัวอย่างยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ จำนวน 9 ชนิด ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2.1

   1.2 ตัวอย่างยาลดกรดที่เป็นยาสำเร็จรูปชนิดน้ำ จำนวน 28 ตัวอย่าง แสดงไว้ในตารางที่ 2.2

   1.3 ตัวอย่างยาลดกรดที่เป็นยาสำเร็จรูปชนิดเม็ด จำนวน 16 ตัวอย่าง แสดงไว้ในตารางที่ 2.3

2. สารเคมีที่ใช้

   Hydrochloric acid, sodium hydroxide, อินดิเคเตอร์ชนิดต่าง ๆ และสารเคมีที่ใช้เตรียมบัฟเฟอร์ สารเคมีเหล่านี้ใช้ analytical grade

3. อุปกรณ์

   3.1 pH meter ใช้ pHM 62 standard ของ Radiometer Copenhagen

   3.2 Magnetic Stirrer with Tachometer ของบริษัท Biotron

   3.3 เครื่องแก้วที่ใช้สำหรับการไตเตรต

การทดลอง

ตอนที่ 1 ศึกษาการเปลี่ยนสีของอินดิเคเตอร์ในช่วง pH ต่าง ๆ

1.1 ศึกษาเพื่อเลือกอินดิเคเตอร์ที่สามารถวัด pH ที่ 3.5

การเตรียม

a เตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ให้มี pH 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 และ 5.0 ดังแสดงวิธีเตรียมในตารางที่ 2.4 วัด และปรับให้ได้ pH ตามต้องการ โดยใช้ pH meter

b เตรียมสารละลายทดสอบของอินดิเคเตอร์ จำนวน 9 ชนิด ดังแสดงในตารางที่ 2.5

การทดลอง

ใช้ spot test plate หยดสารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 และ 5.0 อย่างละหลุม และหยดสารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์แต่ละชนิดลงในหลุมที่มีแต่ละ pH สังเกตุ และเปรียบเทียบการเปลี่ยนสีอินดิเคเตอร์แต่ละชนิดว่าชนิดใดเปลี่ยนสีที่ pH ช่วงใดชัดที่สุด และสีเปลี่ยนจากอะไรเป็นอะไร ซึ่งได้แสดงผลการทดลองในตารางที่ 3.1

1.2 การเตรียม และการทดสอบความไวของแถบอินดิเคเตอร์

การเตรียม

a เลือกอินดิเคเตอร์ 3 ชนิด จากข้อ 1.1 ซึ่งสามารถเห็นการเปลี่ยนสีที่ pH 3.5 ได้ชัดที่สุด และเตรียมเป็นสารละลายใน ethanol ดังแสดงในตารางที่ 2.6

b การเตรียมแถบอินดิเคเตอร์ ใช้กระดาษ chromatographic paper (Whatman No. 1 หนา 0.16 มม., น้ำหนัก 37 กรัม/ม^2) แยกจุ่มลงในสารละลายอินดิเคเตอร์ในข้อ a และตากลมให้แห้ง จุ่มซ้ำ และทำให้แห้งอีก ทำซ้ำ ๆ กันประมาณ 5–8 ครั้ง จนอินดิเคเตอร์ติดบนกระดาษอย่างสม่ำเสมอกันดีแล้ว นำมาตัดเป็นแถบกว้างประมาณ 0.5 ซม. ทากาว และติดบนแผ่นพลาสติก ให้ติดแถบอินดิเคเตอร์ทั้ง 3 ชนิด ๆ ละ 1 แถบ เริ่มจากต่ำสุดเป็นแถบของ M.O.-Xylene Cyanol F.F., Methyl Orange-Bromcresol

Green และ Bromphenol Blue ขึ้นไปตามลำดับ นำแผ่นพลาสติกมาตัดเป็นแถบเล็ก ๆ กว้างประมาณ 1 ซม. เพื่อใช้เป็นแถบอินดิเคเตอร์สำหรับวัด pH ของสารละลายต่อไป

วิธีทดลอง

a ทดสอบความไวของแถบอินดิเคเตอร์ (Sensitivity Test of Indicator Strip) นำแถบอินดิเคเตอร์แต่ละชนิดมาทดสอบเช่นเดียวกับการทดสอบความไวของกระดาษลิตมัส[34] โดยจุ่มแถบอินดิเคเตอร์ขนาด 10 x 60 มม. ลงใน 0.02 M HCl 10 มล. ในน้ำ 90 มล. สีอินดิเคเตอร์ต้องเปลี่ยนไปทาง pH กรด ภายใน 45 วินาที และในทำนองเดียวกัน ถ้านำแถบขนาด 10 x 60 มม. จุ่มในสารละลาย 0.002 M NaOH 100 มล. สีอินดิเคเตอร์ต้องเปลี่ยนไปทาง pH ด่าง ภายใน 45 วินาที

b ทดสอบการใช้แถบอินดิเคเตอร์วัด pH

นำแถบอินดิเคเตอร์ที่มีอินดิเคเตอร์ทั้ง 3 ชนิด ไปวัด pH ในบัฟเฟอร์ที่มี pH 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 และ 5.0 เพื่อทดสอบว่าแถบอินดิเคเตอร์นี้สามารถจะวัดความแตกต่างที่ pH 3, 3.5 และ 4.0 ได้หรือไม่ ซึ่งผลการทดลองได้แสดงในตารางที่ 3.2

ตอนที่ 2 ศึกษาอิทธิพลความเร็วของ magnetic stirrer ที่มีต่อการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด

ตัวอย่างยา ใช้ตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ จำนวน 9 ตัวอย่าง และยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ 1 ตำรับ คือ Alumed Suspension

วิธีทดลอง

a Preliminary Antacid Test (PAT) ใน CFR[2] และได้แสดงไว้ในหน้า 47

นำสารตัวอย่างในปริมาณที่มีขนาดยาที่น้อยที่สุด ใส่ใน beaker ขนาด 100 มล. เติมน้ำจนได้ปริมาตรประมาณ 40 มล. คนด้วย magnetic stirrer ใช้ความเร็วที่ต้องการศึกษา 200±20, 300±30,

400±30 หรือ 500±30 รอบต่อนาที เป็นเวลา 1 นาที ปิเปต 0.5 N HCl 10.0 มล. ใส่ในขณะคนด้วยความเร็วเท่าเดิม และวัด pH ที่ 1, 2, 3, 4, 5 และ ทุก ๆ 5 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง แล้วนำผลการทดลองมา plot graph ระหว่าง pH กับเวลา เพื่อดูลักษณะ neutralizing curve เมื่อใช้ magnetic stirrer ที่มีความเร็วต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 3.1-3.10 และเปรียบเทียบ pH จาก Preliminary Antacid Test ที่ 10 นาที ดังแสดงในตารางที่ 3.3

b Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT) ใน CFR[2] และได้แสดงไว้ในหน้า 48

นำสารตัวอย่างในปริมาณที่มีขนาดยาที่น้อยที่สุดใส่ใน beaker ขนาด 250 มล. เติมน้ำจนได้ปริมาตรประมาณ 70 มล. คนด้วย magnetic stirrer ใช้ความเร็วที่ต้องการศึกษา 200±20, 300±30, 400±30 หรือ 500±30 รอบต่อนาที เป็นเวลา 1 นาที ปิเปต 1.0 N HCl 30.0 มล ใส่ในขณะที่ยังคนด้วยความเร็วเท่าเดิม จนครบเวลา 15 นาที อ่าน pH แล้วไตเตรต 1.0 N HCl ที่มากเกินพอด้วยสารละลายมาตรฐาน 0.5 N NaOH จนได้ pH 3.5 และ pH นี้จะต้องคงที่ได้นานไม่น้อยกว่า 10-15 วินาที และเวลาที่ใช้ในการไตเตรตทั้งหมดไม่เกิน 5 นาที จึงคำนวณปริมาณกรดที่ทำปฏิกิริยากับยาลดกรด

จำนวน mEq. HCl ทั้งหมด/ขนาดยาที่น้อยที่สุด = 30.0 x N HCl - มล. x N NaOH

ประเมินผลโดยการเปรียบเทียบจำนวน mEq. HCl/ขนาดยาที่น้อยที่สุด เมื่อใช้ความเร็วของ magnetic stirrer ต่าง ๆ กัน ดังแสดงในตารางที่ 3.3

ตอนที่ 3 ศึกษาเปรียบเทียบการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด (Antacid Effectiveness โดยวิธี CFR กับวิธีควบคุมประสิทธิภาพของยาลดกรดโดยรวดเร็ว (Rapid Control of Antacid Effectiveness) (R.C.)

3.1 ศึกษาผลการชั่ง และการตวงตัวอย่างยาน้ำต่อการตรวจประสิทธิภาพการลดกรด

ใช้ตัวอย่างยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ 3 ชนิด คือ Alumed Suspension, Gasmagin Mixture และ Alum Milk

วิธีทดลอง

a การชั่งตัวอย่างยา เขย่ายาน้ำจนเป็นเนื้อเดียวกัน แล้วนำไปหาความถ่วงจำเพาะ นำค่าความถ่วงจำเพาะนี้มาคำนวณหาน้ำหนักยาที่มีปริมาตรเท่ากับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่บ่งไว้ในฉลาก แล้วชั่งสารตัวอย่างนั้นอย่างถูกต้องแม่นยำด้วยเครื่องชั่งไฟฟ้าที่อ่านได้ละเอียดถึง 0.1 มก.

b การตวงตัวอย่างยา เขย่ายาน้ำจนเป็นเนื้อเดียวกัน ใช้ measuring pipet ดูดสารให้มีปริมาตรตามขนาดยาที่น้อยที่สุดที่บ่งไว้ในฉลาก และให้ใช้กระดาษเช็ดตัวอย่างยาที่ติดอยู่รอบนอกของ pipet ออกให้หมด เมื่อถ่ายตัวอย่างยาลงในภาชนะที่เหมาะสม ให้ใช้น้ำฉีดล้างตัวอย่างยาที่อยู่ใน pipet ทั้งหมดให้ลงไปด้วย

c Preliminary Antacid Test (PAT) และ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT) ตามวิธี CFR[2] ซึ่งได้แสดงไว้ในหน้า 47 และ 48 เปรียบเทียบผลของการชั่ง และการตวงต่อการตรวจ PAT และ ANCT ดังแสดงในตารางที่ 3.4 และรูปที่ 3.11 ถึง 3.13

3.2 ศึกษาอินดิเคเตอร์ที่จะนำมาใช้ในวิธีตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด

การเตรียม

สารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์ Bromphenol Blue, Methyl Orange-Bromcresol Green และ M.O.-Xylene Cyanol FF ตามตารางที่ 2.5

วิธีทดลอง

นำตัวอย่างยาลดกรดสำเร็จรูป Alumed Suspension และ Gasmagin Mixture ในขนาดยาที่น้อยที่สุดที่บ่งไว้ในฉลาก ใส่ใน beaker

ขนาด 100 มล. ทดสอบ Preliminary Antacid Test ในหน้า 47 แต่ให้ใส่อินดิเคเตอร์ลงไปด้วย เมื่อทดลองวัด pH ในเวลาต่าง ๆ กัน ให้พิจารณาดูการเปลี่ยนแปลงสีอินดิเคเตอร์ไปด้วย และคัดเลือกว่าอินดิเคเตอร์ชนิดใดจะสามารถวัด pH ที่ 3.5 ได้ดีที่สุด และเห็นการเปลี่ยนสีชัดที่สุด ซึ่งผลการทดลองได้แสดงในตารางที่ 3.5

3.3 <u>เปรียบเทียบการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดโดยวิธี CFR กับวิธีตรวจสอบโดยรวดเร็ว</u> (R.C.)

3.3.1 <u>ศึกษา Preliminary Antacid Test</u> (PAT)

ตัวอย่าง ใช้ยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ จำนวน 9 ชนิด แต่ละชนิดใช้ขนาดยาที่น้อยที่สุด ตามเภสัชตำรับ

<u>วิธีทดลอง</u>

a ตรวจสอบ Preliminary Antacid Test ตามวิธี CFR ในหน้า 47

b วิธีตรวจสอบ Preliminary Antacid Test อย่างรวดเร็ว ได้ดัดแปลงวิธีการทดลองเป็นดังนี้

ชั่งตัวอย่างยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบในขนาดยาที่น้อยที่สุดใส่ใน erlenmeyer flask ขนาด 100-125 มล. ที่มีจุกปิด เติมน้ำ 40 มล. เขย่าให้ตัวยากระจายในน้ำจนทั่ว ประมาณ 1 นาที เติมสารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์ Methyl Orange-Bromcresol Green ประมาณ 0.2 มล. ปิเปตสารละลาย 0.5 N HCl 10.0 มล. ใส่ และเขย่านาน 10 นาที ในระหว่างนั้นให้สังเกตุการเปลี่ยนสีตลอดเวลา จนครบเวลา 10 นาที ทดลองเทสารละลายมาวัด pH โดยใช้ pH meter แล้วนำ pH ที่ทดลองได้เปรียบเทียบกับ pH ที่ได้จากการตรวจสอบโดยวิธี CFR ซึ่งผลได้แสดงในตารางที่ 3.6

3.3.2 <u>เปรียบเทียบการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ โดยวิธี CFR กับวิธี R.C.</u>

<u>วิธีทดลอง</u>

a วิธีตรวจสอบ Preliminary Antacid Test (PAT) อย่างรวดเร็ว ทดลองเช่นเดียวกับวิธี b ใน 3.3.1 และเมื่อครบเวลา 10 นาที ให้ดูสี

ของของเหลว คือ ถ้ามีสีแดง หรือส้ม แสดงว่า pH<3.5 และตัวยานั้นไม่ผ่านการตรวจสอบ จึงไม่ควรจะนำมาใช้เป็นยาลดกรด แต่ถ้าของเหลวมีสีเหลือง-เขียว, เขียว หรือน้ำเงิน แสดงว่ามี pH>3.5 ตัวยานั้นสามารถใช้เป็นยาลดกรดได้ หรือถ้าของเหลวมีสีขาว-เหลือง ซึ่งมี pH ประมาณ 3.5 ก็ให้ถือว่ายานั้นสามารถใช้เป็นยาลดกรดได้ ซึ่งผลได้แสดงในตารางที่ 3.7 เปรียบเทียบกับวิธี CFR

b วิธีตรวจสอบ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT) อย่างรวดเร็ว

นำตัวอย่างยาลดกรดที่มีขนาดยาน้อยที่สุด ใส่ใน erlenmeyer flask ขนาด 200-300 มล. ที่มีจุกปิดสนิท เติมน้ำให้มีปริมาตรรวมประมาณ 85 มล. เขย่าให้ตัวยากระจายประมาณ 1 นาที เติมสารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์ Methyl Orange-Bromcresol Green ประมาณ 0.3-0.5 มล. ให้เห็นสีชัดเจน ปิเปตสารละลาย 2.0 N HCl 15.0 มล. ปิดจุก เขย่านาน 15 นาที โดยจะเขย่าติดต่อกัน หรือจะหยุดเป็นระยะ ๆ ได้ จนครบเวลา 15 นาที จึงไตเตรตกรดที่มากเกินพอด้วยสารละลายมาตรฐาน 1.0 N NaOH โดยใช้ measuring pipet ขนาด 25 มล. แทน buret จนเห็นสีของสารละลาย เปลี่ยนจากสีส้มไปเป็นสีเหลือง จึงหยุด และรีบอ่านปริมาตร ซึ่งเวลาที่ใช้ในการไตเตรตต้องไม่เกิน 5 นาที

ก่อนการวิเคราะห์จริง ควรที่จะทดลองคร่าว ๆ 1 ตัวอย่างก่อน เพื่อจะได้ทราบปริมาตรคร่าว ๆ และในการวิเคราะห์จริงจะได้ควบคุมวิธีหยดสารละลายการไตเตรตดีขึ้น

วิธีตรวจสอบตามวิธี CFR ให้ทดลองตามหน้า 48

เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ ทั้งวิธี CFR และวิธีตรวจสอบประสิทธิภาพของยาลดกรดอย่างรวดเร็วของยาลดกรดที่เป็นตัวยาวัตถุดิบ ได้แสดงในตารางที่ 3.7

3.3.3 เปรียบเทียบการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำโดยวิธี CFR กับวิธี R.C.

3.3.3.1 การตรวจสอบโดยรวดเร็ว (R.C.)

ศึกษาตัวอย่างยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาด จำนวน 28 ตัวอย่าง แต่ละตัวอย่างที่จะนำมาตรวจสอบ ต้องเขย่าผสมจนเป็นเนื้อเดียวกัน (ระวังปัญหาเรื่องฟองอากาศ) ใช้ปิเปตดูดสารตัวอย่างตามขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลากยา (1 ช้อนโต๊ะ = 15 มล., 1 ช้อนชา = 5 มล. ถ้าฉลากกำหนดให้ใช้ 1-2 ช้อนโต๊ะ หมายความว่า ให้นำตัวอย่างยามาตรวจสอบเพียง 1 ช้อนโต๊ะ คือ 15 มล.) เช็ดด้านนอกของปิเปตให้สะอาดจนไม่มีตัวยาติดค้างอยู่ ก่อนที่จะปรับให้มีปริมาตรตามต้องการ และปล่อยตัวยาลงใน erlenmeyer flask โดยใช้ขวดฉีดน้ำ ฉีดน้ำล้างตัวยาที่ติดอยู่ในปิเปตลงไปให้หมด หรือให้มากที่สุดเท่าที่สามารถทำได้ และตรวจสอบประสิทธิภาพของยาลดกรด ตามวิธี 3.3.2 ข้อ a และ b ต่อไป ซึ่งผลการตรวจสอบได้แสดงในตารางที่ 3.8

3.3.3.2 การตรวจสอบโดยวิธี CFR

นำตัวอย่างยาลดกรดชนิดน้ำแต่ละชนิดมาหาความถ่วงจำเพาะ และคำนวณปริมาตรที่เป็นขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก ให้เป็นน้ำหนัก แล้วจึงชั่งน้ำหนักของตัวอย่างยาให้ถูกต้องแม่นยำ โดยใช้เครื่องชั่งไฟฟ้าอย่างละเอียด (analytical balance ซึ่งสามารถชั่งได้ละเอียดถึง 0.1 มก.) ใส่ใน beaker และตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดตามวิธี CFR ในหน้า 47 และ 48 ซึ่งผลการตรวจสอบได้แสดงเปรียบเทียบในตารางที่ 3.8

3.3.4 เปรียบเทียบการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดเม็ด โดยวิธี CFR กับวิธี R.C.

3.3.4.1 การตรวจสอบโดยรวดเร็ว (R.C.)

นำตัวอย่างยาเม็ดตามขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก (เช่น ถ้าฉลากกำหนดให้กินครั้งละ 1-2 เม็ด ให้นำยามา 1 เม็ด มาทดลอง) ใส่ในโกร่ง และบดจนละเอียดเป็นเนื้อเดียวกัน และถ่ายใส่ erlenmeyer flask โดยใช้กรวย และใช้น้ำล้างโกร่งจนหมดผงยา เติมลูกแก้วเล็ก ๆ ลงไปด้วย ซึ่งเมื่อเขย่าจะช่วยให้ผงยากระจายตัวดี ไม่จับกันเป็นก้อน แล้วจึงตรวจสอบ

ประสิทธิภาพของยาลดกรดตามวิธี 3.3.2 ข้อ a และ b ซึ่งผลการทดลองได้แสดงไว้ในตารางที่ 3.9

3.3.4.2 การตรวจสอบโดย CFR

นำตัวอย่างยา 20 เม็ด หาน้ำหนักโดยเฉลี่ย และนำยาทั้ง 20 เม็ดไปบดพอประมาณ ไม่ต้องให้ละเอียดมาก แล้วนำไปผ่านแล่ง 2 ชั้น มีขนาด 20 U.S. Standard และ 100 U.S. Standard ผงยาที่ผ่านแล่งขนาด 20 และยังค้างอยู่บนแล่งขนาด 100 ให้นำมาชั่งอย่างถูกต้องแม่นยำตามขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก และใส่ใน beaker และทดลองหาประสิทธิภาพยาลดกรดตามวิธี CFR ในหน้า 48 ซึ่งผลการตรวจสอบได้แสดงเปรียบเทียบกันในตารางที่ 3.9

บทที่ 3

ผลการทดลอง

ตอนที่ 1 ศึกษาการเปลี่ยนสีของอินดิเคเตอร์ในช่วง pH ต่าง ๆ

1.1 ศึกษาเพื่อเลือกอินดิเคเตอร์ที่สามารถวัด pH ที่ 3.5

อินดิเคเตอร์ 9 ชนิด ได้ทดลองการเปลี่ยนสีที่ pH 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 และ 5.0 นั้น พบว่ามีอินดิเคเตอร์เพียง 3 ชนิด ที่เห็นการเปลี่ยนสีชัดที่สุด ได้แก่ Bromphenol Blue, Methyl Orange-Bromcresol Green และ M.O.-Xylene Cyanol FF สามารถจะแยกสีให้เห็นแตกต่างกันระหว่าง pH 2.5, 3.0, 3.5 และ 4.0 ได้ดังแสดงในตารางที่ 3.1

1.2 การเตรียมและการทดสอบความไวของแถบอินดิเคเตอร์

อินดิเคเตอร์ 3 ชนิด คือ Bromphenol Blue, Methyl Orange-Bromcresol Green และ M.O.-Xylene Cyanol FF แต่ละชนิด ได้นำมาเตรียมเป็นแถบอินดิเคเตอร์ (indicator strip) ซึ่งเมื่อนำไปทดสอบความไว พบว่า สามารถเปลี่ยนสีได้ในสารละลายกรดและด่างที่กำหนดให้ภายในเวลา 45 วินาที ดังนั้นจึงสามารถนำมาทำเป็นแถบอินดิเคเตอร์ เพื่อวัด pH ของสารละลายได้

แถบอินดิเคเตอร์ที่มีอินดิเคเตอร์ทั้ง 3 ชนิด อยู่บนแผ่นเดียวกัน ได้ทดลองวัด pH ของสารละลายบัฟเฟอร์ที่ pH 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 และ 5.0 พบว่าสีจะแตกต่างกันอย่างชัดเจนในช่วงห่างของ pH ที่แตกต่างกัน 1 หน่วย เช่น pH 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 และ 5.0 ส่วน pH ที่แตกต่างกัน 0.5 หน่วย จะเห็นสีแตกต่างกันน้อยลง ต้องอาศัยการเทียบสีจากแถบสีมาตรฐาน และผู้ทดลองจะต้องมีประสบการณ์ และมีความชำนาญเพียงพอเสียก่อนจึงจะสังเกตุได้ สำหรับการเปลี่ยนสีของแถบอินดิเคเตอร์ในแต่ละ pH จะแสดงให้เห็นในตารางที่ 3.2

<u>ตอนที่ 2 ศึกษาอิทธิพลความเร็วของ magnetic stirrer ที่มีต่อการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด</u>

ทดลองการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดของตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ จำนวน 9 ชนิด และยาลดกรดสำเร็จรูป 1 ตำรับ โดยตรวจทั้ง Preliminary Antacid Test (PAT) กับ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT) ตามวิธี CFR[2] ในหน้า 47 และ 48 แต่ใช้ความเร็วของ magnetic stirrer ต่าง ๆ ตั้งแต่ 200±20, 300±30, 400±30 และ 500±30 รอบต่อนาที ซึ่งผลการทดลองได้แสดงในตารางที่ 3.3 และรูปที่ 3.1 ถึง 3.10

ผลการทดลอง PAT ที่แสดงในตารางที่ 3.3 นั้น จะพบว่า Aluminum Hydroxide Gel, Magnesium Hydroxide Gel ทั้งชนิด paste และ powder และยาสำเร็จรูป Alumed Suspension (ซึ่งมีตัวยาสำคัญคือ Aluminum Hydroxide Gel และ Magnesium Hydroxide Gel) เมื่อใช้ความเร็วของ magnetic stirrer ที่ต่างกัน จาก 200 ถึง 500 รอบต่อนาที พบว่าตัวยาแต่ละชนิดจะมี pH ที่ 10 นาทีสอดคล้องกัน แตกต่างกันประมาณ 1 เปอร์เซ็นต์เท่านั้น และ neutralizing curve ของตัวยาเมื่อใช้ความเร็วของ magnetic stirrer ต่างกันจาก 200 ถึง 500 รอบต่อนาที ก็ให้ผลไม่แตกต่างกันทั้งเวลาและ pH ที่เกิดปฏิกิริยาจนสมบูรณ์ ดังแสดงในรูปที่ 3.1, 3.3, 3.4 และ 3.10 ซึ่งเป็น neutralizing curve ที่แสดงส่วนผสมของ Aluminum Hydroxide และ Magnesium Hydroxide ส่วนตัวยาลดกรดที่ไม่ละลายในกรด เช่น Dried Aluminum Hydroxide Gel และ Magnesium Trisilicate แม้ว่าความเร็วของ magnetic stirrer ไม่มีผลต่อการตรวจสอบ PAT ก็ตาม แต่ความแปรปรวนของ pH จะมากถึง 2% อันเนื่องจากตัวยาที่ไม่ละลายในกรดนั่นเอง และ neutralizing curve ไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 3.2 และ 3.7

ส่วนตัวยาที่เป็นเกลือ Carbonate เช่น Magnesium Carbonate ทั้งชนิด light และ heavy, Calcium Carbonate และ Sodium Bicarbonate นั้น พบว่าความเร็วของ magnetic stirrer จะมีผลต่อ pH ถ้าความเร็วมาก ปฏิกิริยาจะเกิดสมบูรณ์ได้เร็วกว่า ดังแสดงให้เห็นใน neutralizing curve รูปที่ 3.5, 3.6, 3.8 และ 3.9 ส่วน pH ที่ปฏิกิริยาเกิดจนสมบูรณ์นั้น จะไม่แตกต่างกัน แต่ถ้า pH ที่ 10 นาที ตามการตรวจสอบ พบว่าจะมีเปอร์เซ็นต์ความแปรปรวนจาก 2 ถึง 9 แต่อย่างไรก็ตาม สำหรับตัวยา Carbonate เหล่านี้ซึ่งมีฤทธิ์เป็นด่าง การตรวจ PAT จะมี pH ที่ 10 นาที เกินกว่า 3.5 ทุกตัวอย่าง ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า ความเร็วของ magnetic stirrer ตั้งแต่ 200 ถึง 500 รอบต่อนาที ไม่มีผลต่อการตรวจสอบ PAT ซึ่งจะเห็นได้ว่า ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์ความแปรปรวนของ pH ที่

10 นาทีของตัวอย่างยาทั้ง 10 ชนิด จะมีค่า 3.2±3.4

ผลการทดลอง ANCT ที่แสดงในตารางที่ 3.3 ซึ่งวัดเป็นค่า จำนวน mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุด พบว่า ความเร็วของ magnetic stirrer ตั้งแต่ 200 ถึง 500 รอบต่อนาที ไม่มีผลต่อการตรวจสอบ ANCT ของตัวยาลดกรดทั้ง 9 ตัวอย่าง โดยจะมีค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์ความแปรปรวนของ mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดเพียง 1.3±1.5 มีเพียง Dried Aluminum Hydroxide Gel เพียงชนิดเดียวที่มีเปอร์เซ็นต์ความแปรปรวนสูงถึง 4.8 ทั้งนี้เนื่องจากตัวยาละลายในกรดไม่หมด เห็นเป็นตะกอนขุ่นขาว จึงทำให้ปฏิกิริยาการสะเทินกรดไม่สม่ำเสมอกันโดยตลอด

จากผลการทดลองทั้ง PAT และ ANCT จึงสรุปได้ว่า ความเร็วของ magnetic stirrer ตั้งแต่ 200 ถึง 500 รอบต่อนาที ไม่มีผลต่อการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด

ตอนที่ 3 ศึกษาเปรียบเทียบการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด (Antacid Effectiveness) โดยวิธี CFR กับวิธีควบคุมประสิทธิภาพของยาลดกรดโดยรวดเร็ว (*Rapid Control* of Antacid Effectiveness) (R.C.)

3.1 ศึกษาผลการชั่ง และการตวงตัวอย่างยาน้ำต่อการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด

ตัวอย่างยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ 3 ชนิด คือ Alumed Suspension, Gasmagin Mixture และ Alum Milk แต่ละชนิดได้ทดลองเปรียบเทียบการชั่งสารอย่างถูกต้องแม่นยำ ให้มีน้ำหนักเท่ากับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก (ตาม CFR) ซึ่งจะชั่งด้วยเครื่องชั่งไฟฟ้าที่ใช้วิเคราะห์ ซึ่งอ่านได้ละเอียดถึง 0.1 มก. กับการตวงสารโดยใช้ Measuring pipet ให้มีปริมาตรเท่าขนาดยาที่น้อยที่สุดที่บ่งในฉลาก (ดัดแปลงวิธีการนำสารตัวอย่างมาทดสอบ) และนำไปตรวจสอบ PAT และ ANCT ตามวิธี CFR[2] ซึ่งมีอยู่ในหน้า 47, 48 ซึ่งผลการทดลองได้แสดงไว้ในตารางที่ 3.4 และรูปที่ 3.11 ถึง 3.13 ซึ่งจะเห็นว่าการทดลอง PAT และ ANCT ของยาแต่ละชนิด ทั้งการชั่ง และการตวงจะมีความสอดคล้องกันดี ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) สำหรับการทดลอง PAT ของยาทั้งหมด จะมีค่าเฉลี่ย pH ที่ 10 นาทีจากวิธีการชั่งเป็น 4.3±0.8 และจากวิธีตวงเป็น 4.3±0.8 มีความแตกต่างเฉลี่ย 0.08±0.09 และสำหรับการทดลอง ANCT จะมีค่าเฉลี่ย mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลากจากการชั่งเป็น 30.06±11.75 และจากการตวงเป็น 30.13±11.81 และมีความแตกต่างเฉลี่ย 0.11±0.05

Neutralizing curve ของยาแต่ละชนิดที่ทดลองจากการชั่ง และการตวง มีลักษณะที่ไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 3.11 ถึง 3.13

ดังนั้น การตวงสารตัวอย่างด้วย measuring pipet มาตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด จะให้ผลการตรวจสอบเช่นเดียวกับการชั่งสารอย่างละเอียด ถูกต้อง แม่นยำ และอาจนำไปใช้ตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดในสถานพยาบาลต่าง ๆ ได้

3.2 <u>ศึกษาอินดิเคเตอร์ที่จะนำมาใช้ในวิธีตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด</u>

ตัวอย่างยาลดกรดสำเร็จรูป Alumed Suspension และ Gasmgin Mixture ได้นำมาทดลอง PAT โดยเทียบดูการเปลี่ยนสีของอินดิเคเตอร์ทั้ง 3 ชนิด กับ pH meter ซึ่งผลการทดลองได้แสดงในตารางที่ 3.5 พบว่า Methyl Orange-Bromcresol Green จะเห็นการเปลี่ยนสีก่อนหลัง และที่ pH 3.5 ได้ชัดเจนกว่า M.O.-Xylene Cyanol FF และ Bromphenol Blue ดังนั้น ถ้าจะใช้อินดิเคเตอร์วัด pH 3.5 ควรจะใช้ Methyl Orange-Bromcresol Green

3.3 <u>เปรียบเทียบการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดโดยวิธี CFR กับวิธีตรวจสอบอย่างรวดเร็ว (R.C.)</u>

3.3.1 <u>ศึกษา Preliminary Antacid Test (PAT) โดยวิธี CFR และวิธี R.C.</u>

ทดลองการตรวจ PAT ของตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ 9 ชนิด ใช้วิธี CFR เปรียบเทียบกับวิธี R.C. ซึ่งจะใช้มือเขย่า แทนการใช้ magnetic stirrer ที่ 300±30 รอบต่อนาที และใช้ Methyl Orange-Bromcresol Green TS. แทนการใช้ pH meter หลังจากการเขย่าด้วยมือ 10 นาทีแล้ว ได้นำสารละลายไปวัด pH พร้อมกับดูสีอินดิเคเตอร์ และนำค่า pH ไปเปรียบเทียบกับ pH ที่ทดลอง โดยวิธี CFR ซึ่งผลการทดลองได้แสดงในตารางที่ 3.6 ซึ่งพบว่าการใช้ magnetic s irrer ที่ 300±30 รอบต่อนาที จะวัด pH เฉลี่ยได้ 5.26±2.96 และถ้าใช้มือเขย่า จะวัด pH ได้ 5.25±2.83 ซึ่งทั้ง 2 วิธีมีความแตกต่างกันโดยเฉลี่ยเพียง 0.14±0.08 ดังนั้นจึงเห็นได้ว่า การเขย่าด้วยมือ หรือการใช้ magnetic stirrer ที่ 300±30 รอบต่อนาที ให้ผลการทดลอง PAT ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P>0.05) และสีอินดิเคเตอร์ก็สามารถจะวัดได้อย่างถูกต้องว่า PAT นั้นมี pH มากหรือน้อยกว่า 3.5

3.3.2 เปรียบเทียบการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ โดยวิธี CFR กับวิธี R.C.

ทดลองตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ จำนวน 9 ตัวอย่าง โดยใช้วิธี CFR เปรียบเทียบกับวิธี R.C. ซึ่งผลการทดลองได้แสดงในตารางที่ 3.7 พบว่า การตรวจ PAT โดยวิธี R.C. ซึ่งวัด pH ด้วย Methyl Orange-Bromcresol Green TS. สามารถวัดได้ว่า pH มากหรือน้อยกว่า 3.5 ได้ และได้ผลสอดคล้องกับการวัด pH โดย CFR ส่วนการตรวจ ANCT โดยวิธี CFR และ R.C. จะได้ค่าเฉลี่ยของจำนวน mEq. HCl ต่อขนาดยาลดกรดที่น้อยที่สุดเป็น 9.6±5.3 และ 9.7±5.2 ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่า ผลการตรวจสอบโดยวิธีทั้งสองไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) ซึ่งค่าเฉลี่ยของความแตกต่างเป็น 0.1±0.2 mEq. HCl ต่อขนาดยาเท่านั้น

ดังนั้น วิธีตรวจสอบโดยรวดเร็วสามารถใช้ตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบได้อย่างแน่นอน

3.3.3 เปรียบเทียบการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ โดยวิธี CFR กับวิธี R.C.

ตัวอย่างยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ จำนวน 28 ตัวอย่าง ได้นำมาทดลองตรวจประสิทธิภาพการลดกรด ทั้ง PAT และ ANCT โดยใช้วิธี CFR และวิธี R.C. นั้น พบว่า วิธี CFR และวิธี R.C. สามารถตรวจ PAT และ ANCT ได้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) โดยมีค่าเฉลี่ย ANCT เท่ากับ 33.5±10.5 และ 33.9±10.8 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลาก และมีค่าเฉลี่ยความแตกต่างของ ANCT จากวิธีทั้งสองเพียง 0.6±0.5 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลาก ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3.8

จึงสรุปได้ว่า วิธี R.C. สามารถใช้ตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำได้

3.3.4 เปรียบเทียบการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดเม็ดโดยวิธี CFR กับวิธี R.C.

ตัวอย่างยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดเม็ด จำนวน 16 ตัวอย่าง ได้นำมาทดลองตรวจประสิทธิภาพการลดกรด ทั้ง PAT และ ANCT โดยใช้วิธี CFR และ R.C. ซึ่งผลการทดลองได้แสดงในตารางที่ 3.9 จะเห็นว่า วิธี R.C. ได้ตรวจ PAT สอดคล้องกับวิธี CFR โดยสามารถวัด pH ได้ว่ามากหรือน้อยกว่า 3.5 ส่วน ANCT ที่ทดลองโดยวิธี CFR และวิธี R.C. จะมีค่าเฉลี่ยของ mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลากเป็น 11.4±4.0 และ

10.9±4.0 ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยความแตกต่างของ ANCT จากวิธีทั้งสอง เป็น 0.7±0.3

จะเห็นได้ว่า การตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดเม็ดโดยวิธี CFR และวิธี R.C. นั้น ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) จึงควรจะนำวิธี R.C. ไปควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็วได้

ดังนั้น วิธีตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดที่ได้ดัดแปลงจากวิธี CFR ให้เป็นวิธีที่ง่าย ใช้ได้สะดวก (วิธี R.C.) จึงสามารถนำไปใช้ตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดทั้งที่เป็นตัวยาวัตถุดิบ และยาสำเร็จรูป ทั้งชนิดน้ำ และชนิดเม็ดได้ และควรที่จะนำไปใช้ควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็วในสถานพยาบาลต่าง ๆ

การควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็ว
(Rapid Control of Antacid Effectivenes)

I. <u>การตรวจ Preliminary Antacid Test (PAT)</u>

1. <u>การเตรียมตัวอย่างยา</u>

1.1 <u>ยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ</u>

นำยามาเขย่าจนเป็นเนื้อเดียวกัน ใช้ pipet ดูดสารตัวอย่างให้มีปริมาตรเท่ากับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลากยา (1 ช้อนโต๊ะ = 15 มล.,1 ช้อนชา = 5 มล. ถ้าฉลากกำหนดให้กินครั้งละ 1-2 ช้อนโต๊ะ หมายความว่า ให้นำตัวอย่างยามาเพียง 1 ช้อนโต๊ะ คือ 15 มล.) เช็ดด้านนอกของปิเปตให้สะอาดจนไม่มีตัวอย่างยาติดอยู่ ปล่อยตัวอย่างยาลงใน erlenmeyer flask ขนาด 100-125 มล. ใช้น้ำฉีดล้างตัวอย่างยาที่ติดอยู่ใน pipet ให้ลงไปรวมอยู่ใน flask ให้หมด และเติมน้ำจนมีปริมาตรรวมประมาณ 40 มล.

1.2 <u>ยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดเม็ด</u>

นำตัวอย่างยาเม็ดตามขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลากยา (เช่น ถ้าฉลากกำหนดให้กินครั้งละ 1-2 เม็ด หมายความว่า ให้นำยาเม็ด 1 เม็ด) มาใส่โกร่ง และบดจนละเอียดเป็นเนื้อเดียวกัน ถ่ายตัวอย่างยาลงใน erlenmeyer flask ขนาด 100-125 มล. โดยใช้กรวย และใช้น้ำล้างโกร่งจนหมดผงยาที่ติดอยู่ เติมน้ำจนมีปริมาตรรวมประมาณ 40 มล. เติมลูกแก้ว หรือชิ้นกระเบื้องเล็ก ๆ ลงไปด้วย

1.3 เตรียมสารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์

จากส่วนประกอบอินดิเคเตอร์แห้ง ซึ่งมี Methyl Orange 40 มก. Bromcresol Green 200 มก. และ Anhydrous Na_2SO_4 10 กรัม ซึ่งบดผสมจนเป็นเนื้อเดียวกัน และเก็บไว้ในขวดสีชา เมื่อจะใช้ให้นำอินดิเคเตอร์แห้งนี้มาประมาณ 1 กรัม เติมน้ำประมาณ 20 มล. จะได้สารละลายสีเขียว

2. การตรวจวิเคราะห์

ตัวอย่างยาที่เตรียมไว้เรียบร้อยแล้ว เขย่าให้ตัวยากระจายทั่วกันนานประมาณ 1 นาที เติมสารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์จาก 1.3 ประมาณ 0.2 มล. และปิเปต 0.5 N HCl 10.0 มล. ใส่ปิดจุก และเขย่าติดต่อกัน หรืออาจจะพักเป็นช่วง ๆ ก็ได้ จนครบเวลา 10 นาทีพอดี ดูสีของเหลว ถ้ามีสีแดง หรือส้ม แสดงว่า pH<3.5 ยาชนิดนั้นไม่ผ่านการตรวจสอบ จึงไม่ควรจะนำมาใช้รักษา แต่ถ้าของเหลวมีสีขาว-เหลือง, เหลือง-เขียว หรือสีน้ำเงิน แสดงว่า pH>3.5 ยาชนิดนั้นผ่านการตรวจสอบ และให้นำไปตรวจ Acid Neutralizing Capacity Test ต่อไปในข้อ II

II. การตรวจ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT)

1. การเตรียมตัวอย่างยา

1.1 และ 1.2 เตรียมเหมือนกับข้อ I แต่ให้ใส่ erlenmeyer flask ขนาด 200-300 มล. แทน และเติมน้ำปรับให้มีปริมาตรประมาณ 85 มล.

2. การตรวจวิเคราะห์

ตัวอย่างที่ได้เตรียมเรียบร้อยแล้ว เขย่าให้ตัวยากระจายทั่วกัน นานประมาณ 1 นาที เติมสารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์ ประมาณ 0.3-0.5 มล. ให้เห็นสีได้ชัดเจน ปิเปต 2.0 N HCl 15.0 มล. ใส่ ปิดจุก และเขย่าติดต่อกัน หรืออาจจะพักเป็นช่วง ๆ ก็ได้ จนครบเวลา 15 นาทีพอดี (สารละลายจะใส และมีสีแดง เนื่องจากมีกรดมากเกินพอ แต่ถ้ากรณีที่พบว่าสารละลายไม่มีสีแดง อาจมีสีเหลือง, เขียว หรือน้ำเงิน แสดงว่าปริมาณกรดที่ใช้ไม่เพียงพอ จะต้องเริ่มต้นทดลองใหม่ โดยเพิ่มกรดเท่าตัว หรือโดยลดปริมาณสารตัวอย่างลงครึ่งหนึ่ง และภายหลังจึงคำนวณกลับไปเป็นค่า mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุด) ให้ไตเตรตด้วยสารละลายมาตรฐาน 1.0 N NaOH จาก measuring pipet ขนาด 25 มล. จนเห็นสีสารละลายเปลี่ยนจากสีแดง→สีส้ม→สีเหลืองพอดี จึงหยุดการไตเตรต และอ่านปริมาตร สังเกตดูว่าสีของ

สารละลายไม่ย้อนกลับภายในเวลา 10-15 วินาที และเวลาที่ใช้ในการไตเตรตทั้งหมดไม่เกิน 5 นาที

ควรทดลองคร่าว ๆ 1 ตัวอย่างก่อน แล้วจึงทดลองจริงอย่างน้อย 2 ครั้ง ซึ่งให้ผลสอดคล้องกันดี ถ้าไม่แน่ใจควรทดลองเพิ่ม

3. <u>การคำนวณ</u>

จำนวน mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลาก

= (N HCl x 15.00)-(N NaOH x มล. NaOH)

รูปชุดอุปกรณ์การตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็ว

วิธีการใช้ชุดอุปกรณ์การตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็ว

การจัดเรียงหน้า
ที่ต้นฉบับมีบางหน้า
ขาดหายไป

บทที่ 4

การวิจารณ์ผลและการสรุปผลการทดลอง

การกำหนดมาตรฐานและวิธีตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดในเภสัชตำรับ USP XIX (Acid-Consuming Capacity) จะวัดเป็น มล. ของ 0.1 N HCl ที่ถูกสะเทินด้วยยาลดกรด 1 กรัม ใน 1 ชั่วโมง ที่ 37° นั้น ทำให้ไม่สามารถจะตรวจสอบความไวในการทำปฏิกิริยากับกรด (acid reactivity) และ equilibrium reactivity[12] ดังนั้น ใน USP XX[2] จึงได้เปลี่ยนการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด (Antacid Effectiveness) ตามวิธี CFR

การวิจัยนี้มุ่งที่จะดัดแปลงวิธีตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดตามวิธี CFR ซึ่งมีอยู่ใน USP XX[2] ให้เป็นวิธีตรวจสอบอย่างง่าย ๆ เพื่อใช้ควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็วในสถานพยาบาลต่าง ๆ ได้ ในการวิจัยนี้จะทดลองใช้อินดิเคเตอร์วัด pH ที่ 3.5 แทนการใช้ pH meter การใช้มือเขย่าสาร แทนการใช้ magnetic stirrer ที่ 300±30 รอบต่อนาที และใช้การไตเตรตด้วย measuring pipet แทน buret ดังนั้น การวิจัยจะแบ่งเป็น 3 ตอน ดังนี้

<u>ตอนที่ 1 ศึกษาการเปลี่ยนสีของอินดิเคเตอร์ในช่วง pH ต่าง ๆ</u>

1.1 <u>ศึกษาเพื่อเลือกอินดิเคเตอร์ที่สามารถวัด pH ที่ 3.5</u>

เมื่อยาลดกรดสะเทินกรดในกระเพาะอาหารแล้ว ควรจะมี pH อยู่ในช่วง 3.5 ซึ่งเป็น pH ที่ไม่ทำให้เกิด acid rebound และยังทำให้ pepsin มี activity ดีอยู่ ดังนั้น วิธีตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดโดยวิธีต่าง ๆ รวมทั้งวิธี CFR จึงมักกำหนด neutralization pH เป็น 3.5 สำหรับการวิจัยนี้ต้องการจะเลือกอินดิเคเตอร์ที่สามารถวัด pH ที่ 3.5 ได้ดีที่สุด จึงเลือกศึกษาอินดิเคเตอร์ที่นิยมใช้กันมาก จำนวน 9 ชนิด ทดลองในช่วง pH 1-5 โดยเริ่มจาก 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 และ 5.0 ซึ่งผลจากการทดลองจะเห็นว่า การ

เปลี่ยนสีของ Methyl Orange-Bromcresol Green ไม่เป็นไปตามทฤษฎี ซึ่งกำหนดว่าจะเปลี่ยนสีในช่วง pH 3.8-4.4 จากสีแดงเป็นสีเหลือง แต่จากการทดลองจริง ดังแสดงในตารางที่ 3.1 พบว่า การเปลี่ยนสีจะเห็นได้ชัดเจนตั้งแต่ pH 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 และ 5.0 โดยเริ่มจากสีแดง→สีส้ม→เหลือง→เขียวอ่อน→เขียว→เขียวน้ำเงิน ทั้งนี้เป็นผลของอินดิเคเตอร์ 2 ชนิดผสมกัน คือ methyl orange (pH 3.2-4.4) จากสีแดงเป็นสีเหลือง และ bromcresol green (pH 4.0-5.4) จากสีเหลืองเป็นสีน้ำเงิน ดังนั้น ในสารละลายที่มี pH ต่ำกว่า 3.2 จะมีสีแดง ถ้ามากกว่า pH 3.2 สีจะเป็นสีส้ม และจางเป็นสีเหลือง จนเมื่อ pH มากกว่า 4.0 จะมีสีเขียวอ่อน และเขียวเข้มขึ้น จนถึงสีน้ำเงิน ซึ่งจะเห็นว่ามีการเปลี่ยนหลายสี ทำให้สังเกตุเห็นได้ชัดเจน เช่นเดียวกันกับ M.O.-Xylene Cyanol และ Bromphenol Blue ซึ่งมีการเปลี่ยนสีได้ชัดเจนที่ pH 3.5 ดังแสดงในตารางที่ 3.1

1.2 <u>การเตรียม และการทดสอบความไวของแถบอินดิเคเตอร์</u>

การเตรียมอินดิเคเตอร์ให้เป็นแถบหลาย ๆ แถบนี้ กำลังเป็นที่นิยมเนื่องจากทำให้การวัด pH มีความมั่นใจยิ่งขึ้น เพราะสามารถตรวจสอบได้จากอินดิเคเตอร์หลายชนิดและหลายสี ซึ่งดีกว่าการใช้อินดิเคเตอร์เพียงชนิดเดียว ซึ่งถ้าอินดิเคเตอร์นั้นเสื่อมสภาพ หรือหมดความไวแล้ว จะทำให้การวัด pH มีโอกาสที่จะผิดพลาดได้ง่าย ส่วนการใช้แถบอินดิเคเตอร์ก็ไม่ควรจะมีอินดิเคเตอร์หลายชนิดเกินไป เพราะนอกจากจะสิ้นเปลืองแล้ว อาจจะทำให้เกิดความสับสนมากขึ้นในกรณีที่สีอินดิเคเตอร์หลายชนิดนั้นเกิดขัดแย้งกัน สำหรับแถบอินดิเคเตอร์ที่มีขายในท้องตลาดนั้น ส่วนมากทำเป็นแถบที่ใช้วัด pH 1 ถึง pH 14 โดยแบ่งช่วงละ 1 หน่วย pH บ้าง หรือบางชนิดวัดช่วงละ 0.5 หน่วย pH แต่มักจะมีตั้งแต่ pH 5 ขึ้นไป ซึ่งไม่สามารถจะนำมาใช้ในการทดลองครั้งนี้ได้ ดังนั้นจึงได้เตรียมขึ้นใช้เอง โดยเตรียมสารละลายอินดิเคเตอร์ใน ethanol แทนสารละลายในน้ำ เพราะถ้าใช้น้ำจะทำให้กระดาษที่ชุบอินดิเคเตอร์เปื่อยเร็วและแห้งช้า และอาจทำให้อินดิเคเตอร์ที่ติดบนกระดาษเสื่อมสลายตัวเร็ว เพราะการเตรียมเป็นสารละลายในน้ำจะต้องเตรียมให้เป็น soluble salt โดยการเติมสารละลาย sodium hydroxide ลงไปด้วย

ผลการทดสอบความไวของแถบอินดิเคเตอร์ทั้ง 3 ชนิด Bromphenol Blue, Methyl Orange-Bromeresol Green, และ M.O.-Xylene Cyanol FF พบว่าแถบอินดิเคเตอร์ทุกชนิดสามารถเปลี่ยนสีในสารละลายกรด และในสารละลายด่างในความเข้มข้นที่กำหนดให้ภายในเวลา 45 วินาที

การนำแถบอินดิเคเตอร์ที่มีอินดิเคเตอร์ทั้ง 3 ชนิดอยู่บนแผ่นเดียวกันไปวัด pH ของสารละลายบัฟเฟอร์ที่มี pH 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 และ 5.0 นั้น พบว่า ใน pH ที่แตกต่างกัน 1 หน่วย จะเห็นสีแถบอินดิเคเตอร์แตกต่างกันอย่างชัดเจน ส่วน pH ที่แตกต่างกัน 0.5 หน่วย จะต้องใช้ความสังเกตุ จึงจะเห็นความแตกต่างกันได้ โดยเฉพาะผู้ใช้จะต้องมีประสบการณ์ และความชำนาญมากพอ สิ่งเหล่านี้เป็นปัญหาปกติในการใช้แถบอินดิเค-เตอร์วัด pH ของสารละลาย เพราะสีบนแถบอินดิเคเตอร์ที่เปียกสารละลายแล้ว สีจะไม่คงตัว สีจะค่อย ๆ เข้มข้น อันเนื่องมาจากอิทธิพลจากสารต่าง ๆ ในบรรยากาศ เช่น คาร์บอนไดออกไซด์ เป็นต้น นอกจากนี้การเทียบสีของสีอินดิเคเตอร์ที่อยู่ในสภาพเปียก กับแถบสีมาตรฐาน (เพื่อบอก pH) ที่อยู่ในสภาพที่แห้งนั้น ดูยาก แต่อย่างไรก็ตาม การใช้แถบอินดิเคเตอร์นี้สามารถจะวัด pH ตั้งแต่ 1 ถึง 5 ได้ โดยเฉพาะถ้า pH นั้นแตกต่างกัน 1 หน่วย pH จะวัดได้ เช่น pH 1, 2, 3, 4, 5 หรือมากกว่า 5 ส่วน pH ประมาณ 3.5 สำหรับผู้ที่ใช้เสมอ ๆ หรือมีความชำนาญเพียงพอ ก็จะใช้ได้เช่นกัน

ตอนที่ 2 ศึกษาอิทธิพลความเร็วของ magnetic stirrer ที่มีต่อการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด

วิธีตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด (Antacid Effectiveness) ที่กำหนดใน CFR ซึ่งอยู่ใน USP XX[2] นั้น ได้กำหนดอัตราเร็วในปฏิกิริยาของยาลดกรด กับ HCl ที่ 300±30 รอบต่อนาที (แต่ใน USP XIX หรือ BP 1980 ไม่ได้กำหนดอัตราเร็วดังกล่าวไว้) และความเร็วที่กำหนดนี้ ให้ใช้ magnetic stirrer ติดเครื่องวัดรอบ (tachometer) ไว้ ซึ่งการวัดความเร็วของ magnetic stirrer มักจะมีปัญหาหลายประการ เช่น ความเร็วของ magnetic stirrer นั้นวัดที่ใด ที่ความเร็วของมอเตอร์ภายในเครื่อง หรือที่ magnetic bar ที่อยู่ในสารละลาย ซึ่งความเร็วทั้ง 2 อาจจะไม่สัมพันธ์กัน ขึ้นอยู่กับลักษณะของเหลวที่คน ถ้าของเหลวนั้นมีความหนืดต่างกัน มีตะกอนหยาบ ละเอียดต่างกัน มีปริมาณตะกอนมากน้อยต่างกัน มีปริมาตรของเหลวต่างกัน ส่วนมอเตอร์ภายในเครื่องก็ไม่ได้ทำงานอย่างมีประสิทธิภาพคงที่ตลอด ขึ้นกับกระแสไฟฟ้า ความเฉื่อย ความต้านทาน และอื่น ๆ ในการวัดความเร็วของ magnetic stirrer จะต้องติดเครื่องวัดรอบ tachometer เข้าไปด้วย ซึ่งเครื่องมือนี้เป็นเครื่องมือที่หาได้ยากเครื่องหนึ่งในห้องปฏิบัติการทั่วไป โดยเฉพาะในโรงงานอุตสาหกรรมผลิตยาในประเทศไทย ซึ่งต้องตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด แต่อาจถูกจำกัด ไม่สามารถจะตรวจสอบได้ตามวิธี CFR เนื่องจากไม่มีเครื่องวัดรอบดังกล่าว และยิ่งในสถานพยาบาลต่าง ๆ ซึ่งน่าที่จะควบคุมประสิทธิภาพของยาบางชนิดที่ใช้กันมาก และมีวิธีตรวจสอบได้ง่าย ๆ ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้จึงได้ศึกษาอิทธิพลความเร็วของ

magnetic stirrer ว่าจะมีผลต่อการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดอย่างไร ซึ่งถ้าความเร็วในปฏิกิริยาของยาลดกรด กับ HCl ไม่มีผลแตกต่างกันมากนัก ก็จะทำให้มีประโยชน์ โดยฝ่ายควบคุมคุณภาพยาในโรงงานอุตสาหกรรมผลิตยาสามารถตรวจประสิทธิภาพยาได้โดยไม่ต้องคำนึงว่าจะต้องใช้ความเร็ว 300±30 รอบต่อนาที และอาจจะใช้มือเขย่า แทนการใช้ magnetic stirrer เพื่อจะได้ดัดแปลงวิธีการต่าง ๆ ไปใช้ในการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดในสถานพยาบาลได้

ในการศึกษาอิทธิพลความเร็วของ magnetic stirrer จะศึกษาที่ความเร็ว 200±20, 300±30, 400±30 และ 500±30 รอบต่อนาที ทั้งนี้เพราะความเร็วที่ CFR ได้กำหนดเป็น 300±30 รอบต่อนาที ซึ่งมีความเร็วไม่มาก ส่วนการศึกษาจะเพิ่มความเร็วขึ้นถึง 500 รอบต่อนาที เพราะเมื่อพิจารณาการเขย่าด้วยมือแล้ว จะพบว่า การเขย่าด้วยมือนั้นสารจะมีโอกาสผสมกันได้ดีกว่าการใช้ magnetic stirrer โดยเฉพาะที่ความเร็วต่ำ ๆ เช่น 300 หรือน้อยกว่า 500 รอบต่อนาที จะมีปัญหาว่าของเหลวที่อยู่ใกล้ผิวสารละลายอาจไม่มีโอกาสผสมกัน (dead space) นอกจากนี้ การควบคุมความเร็วของ magnetic stirrer ที่ความเร็วต่ำ ๆ จะมีความผิดพลาดได้ง่าย เพราะแรงเฉื่อย และความต้านทานของมอเตอร์ในตัวเครื่องมักไม่สม่ำเสมอ ซึ่งในการทดลองได้กำหนดให้มีความเร็วเบี่ยงเบนได้ ±10% ส่วนที่ความเร็วสูงนั้นจะมีความเบี่ยงเบนน้อยลง จึงกำหนดให้น้อยกว่า ±10% จึงได้ทดลองที่ 400±30 และ 500±30 รอบต่อนาที

ตัวอย่างยาที่จะนำมาทดลอง จะเลือกตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ เพื่อให้สามารถแยกได้ว่ามีตัวยาใดบ้างที่มีผล หรือไม่มีผลในการตรวจสอบประสิทธิภาพ เมื่อเปลี่ยนแปลงความเร็วของ magnetic stirrer และนอกจากนี้ ได้ทดลองยาลดกรดสำเร็จรูปว่ามีผลแตกต่างระหว่างตัวยาสำคัญในการออกฤทธิ์กับตัวยาที่เป็นวัตถุดิบหรือไม่

ขนาดยาที่น้อยที่สุดที่จะนำมาทดลองนั้น สำหรับตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ จะพิจารณาจากปริมาณยาที่น้อยที่สุดที่กำหนดในเภสัชตำรับ USP และ BP หรือการคำนวณให้มีปริมาณเนื้อยาตามที่กำหนดในเภสัชตำรับ (ในกรณีที่ปริมาณยาไม่เท่ากัน) ส่วนตัวอย่างยาสำเร็จรูป จะใช้ขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก

การทดลองจะศึกษาทั้งวิธีตรวจสอบ Preliminary Antacid Test (PAT) และวิธี Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT) ซึ่งกำหนดใน CFR[2] ได้แสดงไว้ในหน้า 47,48 สำหรับการทดลอง PAT ได้ใช้ยาลดกรดในขนาดยาที่น้อยที่สุด ทำปฏิกิริยากับ HCl 0.5 N จำนวน 10.0 มล. (หรือเท่ากับ 5 mEq. HCl) จึงทำให้มียาลดกรดเหลืออยู่

มาก ซึ่งการตรวจ PAT จะเป็นการวัดความไวในการสะเทินกรด ซึ่ง CFR กำหนดว่า pH ที่ 10 นาที ต้องไม่ต่ำกว่า 3.5 จึงจะนำมาใช้เป็นยาลดกรดได้ แต่จากการทดลองนี้ จะเพิ่มเวลาการทำปฏิกิริยาเป็น 1 ชั่วโมง เพื่อดูถึง neutralizing curve ด้วยว่าลักษณะ curve pH และเวลาเมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์จะเป็นอย่างไร และแตกต่างกันหรือไม่ เมื่อใช้ความเร็วของ magnetic stirrer ต่างกัน ตั้งแต่ 200 ถึง 500 รอบต่อนาที

ส่วนการทดลอง ANCT ได้ใช้ยาลดกรดในขนาดยาที่น้อยที่สุด ทำปฏิกิริยากับ HCl 1.0 N 30.0 มล. (เท่ากับ 30 mEq. HCl) ซึ่งเป็นจำนวน HCl ที่มากเกินพอภายหลังจากเกิดปฏิกิริยาที่ 15 นาทีแล้ว จึงต้องวิเคราะห์หาปริมาณ HCl ที่เหลือ และเนื่องจากยาลดกรดแต่ละชนิดอาจจะมีกลวิธานการสะเทินกรดแตกต่างกัน บางชนิดอาจจะเกิดปฏิกิริยาเคมีโดยตรง แต่บางชนิดอาจเกิดจากการดูดซึมกรดเอาไว้ ดังนั้นการเปลี่ยนความเร็วของ magentic stirrer จะทำให้มีผลต่อ ANCT หรือไม่

ผลการทดลอง PAT ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3.3 พบว่า ตัวยาลดกรดที่เป็น hydroxide salt ของ aluminum และ magnesium เมื่อใช้ความเร็วของ magnetic stirrer จาก 200 ถึง 500 รอบต่อนาที จะไม่มีผลต่อ pH ที่ 10 นาที และไม่มีผลต่อ neutralizing curve ทั้งรูปลักษณะ เวลา และ pH ที่เกิดปฏิกิริยาจนสมบูรณ์ ดังรูปที่ 3.1 ถึง 3.4 และ 3.10 สำหรับ 3.10 เป็นยาสำเร็จรูปที่มีส่วนประกอบของ Aluminum Hydroxide Gel และ Magnesium Hydroxide Gel จึงมี neutralizing curve เป็นของตัวยาทั้ง 2 ปนกัน ส่วนตัวยาลดกรดที่เป็นเกลือ carbonate ของ magnesium และ calcium และ sodium bicarbonate พบว่าความเร็วของ magnetic stirrer ยิ่งมากจะทำให้ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ได้เร็ว แต่ pH ที่ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์นั้นจะไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 3.5-3.6 และ 3.8-3.9 แต่ pH ที่เวลา 10 นาที จะมีความแตกต่างกันบ้างโดยมีเปอร์เซนต์ความแปรปรวน 2-9 การที่ยาลดกรดจำพวก carbonate ที่ให้ผลแตกต่างกันนี้เป็นเพราะปฏิกิริยาการสะเทินกรดจะทำให้เกิดคาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งจะมีผลโดยตรงต่อ pH ดังนั้นการคนสารละลายด้วยความเร็วมาก จะทำให้กำจัดคาร์บอนไดออกไซด์ได้มากกว่าการคนช้า แต่อย่างไรก็ตาม ตัวยาลดกรดจำพวก carbonate จะมีฤทธิ์เป็นด่าง ซึ่งจะให้ neutralizing pH ที่เวลา 10 นาที เกินกว่า pH 3.5 ทั้งสิ้น ดังนั้น การตรวจสอบ PAT จึงให้ผลไม่ต่างกัน ไม่ว่าจะใช้ความเร็วของ magnetic stirrer จาก 200 ถึง 500 รอบต่อนาทีก็ตาม

สิ่งที่ควรสังเกตุคือ ตัวยาลดกรด Dried Aluminum Hydroxide Gel และ Magnesium Trisilicate ไม่ผ่านการตรวจสอบ PAT คือมี pH ที่ 10 นาที ต่ำกว่า 3.5 ดังนั้นแม้ว่าตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบไม่ได้กำหนดให้ตรวจสอบประสิทธิภาพโดย PAT ก็ตาม แต่โดยทางปฏิบัติแล้ว ควรมีการตรวจสอบเสมอ เพราะถ้านำตัวยาทั้งสองไปผลิตยาสำเร็จรูป โดยเฉพาะนิยมผลิตเป็นยาเม็ด จะทำให้ไม่ผ่านการตรวจ PAT

ยาสำเร็จรูป Alumed Suspension ซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญในการออกฤทธิ์ คือ Aluminum Hydroxide Gel และ Magnesium Hydroxide Gel ถ้าพิจารณาจาก neutralizing curve ดังแสดงในรูปที่ 3.10 จะเห็นว่า curve ช่วงแรกเป็นลักษณะของ Aluminum Hydroxide Gel โดยจะเริ่มมี pH คงที่ ตั้งแต่เวลา 3 นาที จนถึง 15 นาที มี pH ประมาณ 3.9 ถึง 4.1 ส่วน curve ในช่วงที่สอง จะเป็นลักษณะของ Magnesium Hydroxide Gel จะเริ่มมีการเปลี่ยน pH ที่เวลา 15 นาที จนถึงเวลา 30 นาที จึงจะคงที่ โดยมี pH ประมาณ 5-5.5 และถ้าพิจารณาเปรียบเทียบกับ neutralizing curve ของ Aluminum Hydroxide Gel ในรูปที่ 3.1 ซึ่งจะมี pH คงที่ที่เวลา 2.5 นาที มี pH ประมาณ 3.6-3.7 และ neutralizing curve ของ Magnesium Hydroxide Gel ในรูปที่ 3.3 ซึ่งจะมี pH คงที่ที่เวลา 5 นาที มี pH ประมาณ 9.0 ถึง 9.10 การที่ Magnesium Hydroxide ในยาสำเร็จรูปเริ่มมีการสะเทินกรด ที่เวลา 15 นาที ซึ่งผิดไปจากตัวยา Magnesium Hydroxide เดี่ยว ๆ เอง ซึ่งจะสะเทินกรดทันทีภายในเวลาไม่ถึง 1 นาทีนั้น เป็นเพราะ Aluminum Hydroxide Gel ไปดูดซับอยู่บนผิวของ Magnesium Hydroxide Gel ดังนั้น เมื่อเริ่มปฏิกิริยากับกรดAluminum Hydroxide Gel จะทำปฏิกิริยากับกรดก่อน และจนหมดตัวยาแล้ว Magnesium Hydroxide จึงได้เริ่มทำปฏิกิริยากับกรดบ้าง [16]

ผลการทดลอง ANCT ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3.3 ซึ่งจะเห็นว่ายาลดกรดส่วนมากมีความสามารถในการสะเทินกรดที่ความเร็วต่าง ๆ ตั้งแต่ 200 ถึง 500 รอบต่อนาที ไม่แตกต่างกัน ตัวยาแต่ละชนิดทำปฏิกิริยากับ HCl โดยมีจำนวน mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดในความเร็วทั้ง 4 ช่วง ตั้งแต่ 200-500 รอบต่อนาที มีค่าเปอร์เซนต์ความแปรปรวนประมาณ 1 จะมีเพียงตัวยาชนิดเดียว คือ Dried Aluminum Hydroxide Gel ที่มีเปอร์เซนต์ความแปรปรวนมากถึง 4.8 ทั้งนี้เพราะในปฏิกิริยานั้น ตัวยาจะละลายไม่หมด ทำให้การสะเทินกรดไม่สม่ำเสมอ และแม้จะมีการเพิ่มความเร็วให้มากขึ้น ก็ไม่ได้ทำให้ตัวยาละลายตัวดีขึ้น ส่วนตัวยาอื่น ๆ ที่มีการละลายตัวดี จะไม่มีปัญหานี้

สำหรับยาสำเร็จรูป Alumed Suspension ในขนาดยาที่น้อยที่สุดที่บ่งไว้ในฉลาก คือ 15 มล. จะประกอบด้วย $Al(OH)_3$ 660 มก. และ $Mg(OH)_2$ 360 มก. ซึ่งจะเห็นได้ว่ามีปริมาณมากกว่าตัวยาลดกรดวัตถุดิบที่ได้ทดลอง คือมี $Al(OH)_3$ มากกว่า 2 เท่าของ Aluminum Hydroxide Gel (มีขนาดยาเท่ากับมี $Al(OH)_3$ 300 มก. และมี ANCT = 13.2 mEq. HCl) และมี $Mg(OH)_2$ มากกว่า Magnesium Hydroxide Gel (มี $Mg(OH)_2$ 300 มก. และมี ANCT = 11.8 mEq. HCl) ดังนั้นจึงพบว่า Alumed Suspension มี ANCT ถึง 40.7 mEq. HCl

แต่อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์ความแปรปรวนของตัวอย่างยาทั้ง 9 ชนิด จะมีค่าเพียง 1.3±1.5 เท่านั้น ดังนั้นในความเร็วต่าง ๆ ของ magnetic stirrer ตั้งแต่ 200 ถึง 500 รอบต่อนาที จึงไม่มีผลต่อจำนวน mEq. HCl ที่ทำปฏิกิริยากับยาลดกรดทั้งที่เป็นตัวยาวัตถุดิบ และยาสำเร็จรูป นั่นคือ ไม่มีผลต่อ ANCT

จึงสรุปได้ว่า ความเร็วของ magnetic stirrer ตั้งแต่ 200 ถึง 500 รอบต่อนาที ไม่มีผลต่อ PAT และ ANCT คือไม่มีผลต่อการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด ดังนั้นจึงอาจใช้มือเขย่าสารละลายแทนการใช้ magnetic stirrer ได้

<u>ตอนที่ 3 ศึกษาเปรียบเทียบการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด (Antacid Effectiveness) โดยวิธี CFR กับวิธีควบคุมประสิทธิภาพของยาลดกรดโดยรวดเร็ว (Rapid Control of Antacid Effectiveness) (R.C.)</u>

3.1 <u>ศึกษาผลการชั่งและการตวงตัวอย่างยาน้ำต่อการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด</u>

ยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ จะบ่งขนาดยาเป็นช่วงของช้อนชา, ช้อนโต๊ะ หรือ มล. เช่น รับประทานครั้งละ 1-2 ช้อนโต๊ะ เป็นต้น (ถ้ายาตำรับใดไม่ได้บ่งปริมาตรกำกับให้กำหนด 1 ช้อนชา = 5 มล. และ 1 ช้อนโต๊ะ = 15 มล.) ในกรณีนี้ ขนาดยาที่น้อยที่สุดแจ้งไว้ในฉลาก จะเป็น 1 ช้อนโต๊ะ หรือ 15 มล. แต่เนื่องจากลักษณะของยาน้ำสำเร็จรูปมักจะเป็นยาแขวนตะกอน การที่จะนำตัวอย่างยาให้มีปริมาตรถูกต้องแม่นยำตามขนาดยาที่บ่งไว้ในฉลากนั้นทำได้ยาก เพราะมักจะมีตัวยาติดค้างในถ้วยตวง หรือปิเปต และแม้จะใช้น้ำล้าง ก็มักไม่หมด อันเนื่องจากตัวยามี adsorptive property ดังนั้น CFR[2] จึงกำหนดวิธีการตรวจสอบประสิทธิภาพของยาลดกรด โดยการชั่งสารตัวอย่างให้มีปริมาณตัวยาสมมูลย์กับปริมาตรของสาร

แทนวิธีการตวงสารตัวอย่าง ซึ่งวิธีดังกล่าวถ้าทำในห้องปฏิบัติการ ก็เป็นสิ่งที่ทำได้ง่าย เพราะห้องปฏิบัติการทุกแห่งจะมีเครื่องชั่งไฟฟ้าอย่างละเอียด เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ (Analytical Balance) อยู่แล้ว แต่ในสถานพยาบาลมักจะไม่มีเครื่องชั่งไฟฟ้าชนิดดังกล่าวอยู่ ดังนั้นถ้าต้องการจะไปตรวจสอบประสิทธิภาพของยาลดกรดในสถานพยาบาลต่าง ๆ ก็จะต้องใช้วิธีตวงสารตัวอย่างแทนการชั่ง ทั้งนี้เพราะวิธีตวงสารย่อมทำได้ง่าย และสะดวกกว่าการชั่ง แต่ก็อาจมีปัญหาในเรื่องปริมาตรของสารไม่ถูกต้องแม่นยำ อันอาจจะทำให้ผลการตรวจสอบประสิทธิภาพของยาลดกรดผิดพลาดได้ ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้จึงต้องการจะทดลองให้เห็นว่า การชั่ง และการตวงสารตัวอย่างจะมีผลต่อการตรวจสอบประสิทธิภาพของยาอย่างไร

จากผลการทดลองที่แสดงในตารางที่ 3.4 และรูปที่ 3.11 ถึง 3.13 พบว่า ยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ Alumed Suspension, Gasmagin Mixutre และ Alum Milk เมื่อชั่งสารมาอย่างถูกต้องแม่นยำ โดยใช้เครื่องชั่งไฟฟ้าที่อ่านได้ละเอียดถึง 0.1 มก. กับการตวงสารโดยใช้ measuring pipet และใช้น้ำฉีดล้างส่วนที่ติดใน pipet ลงไปด้วย เมื่อนำมาทดลอง Preliminary Antacid Test (PAT) และ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT) ปรากฏว่า จะได้ผลสอดคล้องกันดี ดังนั้นการตวงสารตัวอย่างเพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด ก็สามารถจะทำได้ดีเช่นเดียวกับการชั่งโดยละเอียด ซึ่งจากการทดลองจะพบว่า การชั่งยาน้ำอย่างละเอียดให้ถูกต้องแม่นยำจริง ๆ นั้น จะทำได้ยาก เนื่องจากปริมาณน้ำในสารตัวอย่างมีแนวโน้มที่จะระเหยออกไปตลอดเวลา ดังนั้นผู้วิเคราะห์ต้องชั่งสารอย่างรวดเร็วและต้องมีความชำนาญมากพอ ส่วนการตวงสารตัวอย่างด้วยปิเปตนั้น ปัญหาส่วนใหญ่ไม่ได้อยู่ที่ปริมาณสารที่ติดที่ผนังแก้ว เพราะสามารถจะล้างออกได้มากพอสมควร แต่ปัญหาอยู่ที่การเขย่าสารตัวอย่างเพื่อให้เป็นเนื้อเดียวกันนั้น มักจะมีฟองอากาศติดอยู่ในเนื้อยาด้วยเสมอ และกำจัดออกได้ยาก ซึ่งถ้าจะปล่อยทิ้งให้ฟองลอยตัวหมด ก็จะทำให้ตัวยาแยกตกตะกอนในตำรับยา ตัวอย่างยาก็ไม่เป็นเนื้อเดียวกัน แต่ถ้ามีฟองอากาศมากไป จะมีความผิดพลาดได้ ทั้งการชั่งและการตวง จึงต้องมีความระมัดระวังทั้ง 2 วิธี

การตวงสารตัวอย่างด้วย measuring pipet อาจจะนำไปตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดในสถานพยาบาลต่าง ๆ ได้

3.2 <u>ศึกษาอินดิเคเตอร์ที่จะนำมาใช้ในวิธีตรวจประสิทธิภาพยาลดกรด</u>

การตรวจสอบ Preliminary Antacid Test ของยาลดกรดนั้น พบว่าจะมียาลดกรดในปริมาณมาก ทำปฏิกิริยากับ HCl 5 mEq. จึงทำให้มียาลดกรดเหลืออยู่มาก และของเหลว

นั้น จะเป็นยาแขวนตะกอนขุ่นขาว ซึ่งเมื่อจะวัด pH โดยใช้แถบอินดิเคเตอร์ตามที่ศึกษาจากตอนที่ 1.2 นั้น ปรากฏว่าตะกอนของของเหลวจะบดบังสีของอินดิเคเตอร์ ทำให้ตัดสินใจได้ลำบากว่าของเหลวนั้นจะมี pH เท่าใด ดังนั้นการทดลอง PAT จึงได้ดัดแปลงวิธีการวัด pH ของของเหลวที่มีตะกอนนั้นโดยจะเติมสารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์ลงในสารที่จะทดสอบ และดูสีของสารละลายโดยตรง

จากผลการศึกษาในตอนที่ 1 ทำให้สามารถเลือก อินดิเคเตอร์ได้ 3 ชนิด ที่สามารถจะวัด pH ที่ 3.5 ได้ จึงได้มาทดลองต่อไปว่าควรจะใช้อินดิเคเตอร์ชนิดใดที่ดีที่สุดเหมาะสมที่สุดสำหรับการวัด pH ในการตรวจ Preliminary Antacid Test (PAT) และการหาจุดยุติของการไตเตรตที่ pH 3.5 ในการตรวจ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT) ผลการทดลองได้แสดงในตารางที่ 3.5 พบว่า อินดิเคเตอร์ผสมของ Methyl Orange กับ Bromcresol Green จะเป็นอินดิเคเตอร์ที่วัด pH ที่ 3.5 ได้ชัดเจนที่สุดมากกว่า Bromphenol Blue และ M.O.-Xylene Cyanol FF โดยจะทดลองเปรียบกับ pH ที่วัดจาก pH meter

จากการทดลอง PAT พบว่า ของเหลวที่มีตะกอนยาลดกรดจำนวนมาก เมื่อใส่สารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์ดังกล่าว และเติม 0.5 N HCl 10.0 มล. จะมีสีแดงเกิดทันที และสีจะเปลี่ยนเป็นส้ม และสีขาว (อันเนื่องมาจากสีเหลืองถูกกลบด้วยตะกอนขาวของยาลดกรด) ที่ pH ประมาณ 3.5 พอดี ถ้า pH มากกว่า 3.5 สีของเหลวจะเริ่มเปลี่ยนเป็นสีเขียว และน้ำเงินในที่สุด ดังนั้นจากการทดลองนี้จึงเห็นว่าควรจะใช้สารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์ Methyl Orange-Bromcresol Green ในการตรวจสอบ PAT และ ANCT ซึ่งจะเห็นผลการวิเคราะห์ได้ดี เพราะการไตเตรต HCl ที่มากเกินพอด้วยสารละลายมาตรฐาน 0.5 N NaOH ซึ่งจะเห็นการเปลี่ยนสีจาก แดง→ ส้ม →เหลืองบริสุทธิ์ เห็นได้ง่าย และตัดสินจุดยุติง่าย และถ้าไตเตรตเกินไปเพียงเล็กน้อย จะทำให้pH เปลี่ยนไปมาก เพราะ NaOH เป็นด่างแก่มาก และถ้า pH ที่ไตเตรตเกิน 4.0 เมื่อไร ก็จะเห็นสีเหลืองปนเขียวได้ชัดเจน ดังนั้น อินดิเคเตอร์นี้จึงสามารถวัด pH ที่เข้าใกล้ pH 3.5 ได้ถูกต้องแม่นยำ ถ้า pH ต่ำเกินไป สารจะมีสีส้ม ถ้า pH มากเกินไป สารจะมีสีเหลืองเขียว

จากการศึกษาสารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์ ควรจะเตรียมขึ้นใช้ใหม่ ๆ จะทำให้มีความไวดีขึ้น ถ้าทิ้งไว้นาน ๆ สารมักจะสลายตัว ทำให้การวัด pH ไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร ดังนั้น ในชุดอุปกรณ์การตรวจสอบประสิทธิภาพของยาลดกรดอย่างรวดเร็ว แทนที่จะเตรียมเป็น

สารละลายทดสอบอินดิเคเตอร์ จึงควรจะเตรียมเป็นอินดิเคเตอร์แห้ง ซึ่งเมื่อจะนำไปใช้จึงนำมาละลายน้ำ ก็ใช้ได้ทันที

ส่วนประกอบของอินดิเคเตอร์แห้ง มี Methyl Orange 40 มก. Brom-cresol Green 200 มก. และ Anhydrous Sodium Sulfate 10 กรัม บดให้เข้ากันจนเป็นเนื้อเดียวกัน เก็บไว้ในขวดสีชาที่แห้ง และเมื่อจะใช้ให้นำมาประมาณ 1 กรัม ละลายน้ำ 20 มล. ใช้ครั้งละ 0.1-0.5 มล. ตามความเหมาะสม และสำหรับการนำไปใช้ในการไตเตรดไม่ต้องหัก blank เพราะเมื่ออินดิเคเตอร์ละลายน้ำ จะมีสีเขียวน้ำเงินอยู่แล้ว เพราะน้ำกลั่นจะมี pH มากกว่า 5

ข้อผิดพลาดที่อาจมีขึ้นในการวัด pH ด้วย pH meter

1. ในขณะที่ magnetic stirrer คนสารอยู่นั้น พบว่าสารละลายจะมีอุณหภูมิสูงขึ้น ซึ่งการวัด pH ในอุณหภูมิที่ไม่คงที่ จะทำให้ pH ได้ค่าไม่แน่นอน เนื่องจาก activity ของ H^+ เปลี่ยนแปลงไปตามอุณหภูมิ

2. Electrode ของ pH meter ที่จุ่มอยู่ในยาลดกรด เป็นเวลานาน ๆ จะทำให้ยาลดกรดไปเคลือบบนผิว membrane ของ electrode ซึ่งทำให้การแลกเปลี่ยน H^+ ทำได้ไม่สะดวก และความไวในการวัด pH จะลดลง และวัด pH ผิดพลาด

จากการทดลองในตอนที่ 2 ได้เปรียบเทียบวัด pH จาก electrode ที่จุ่มในยาลดกรดเป็นเวลานาน ๆ กับการวัด pH จาก electrode ที่ล้างเสร็จใหม่ ๆ ผลปรากฏว่า ยาลดกรดจำพวก hydroxide ของ aluminum และ magnesium ทั้ง 4 ชนิด จะไปเคลือบผิว membrane electrode ซึ่งเมื่อล้าง electrode ใหม่ แล้ววัด pH จะเห็นว่า pH นั้นต่ำกว่าเดิมเล็กน้อย ส่วนยาลดกรดพวก carbonate พบว่า pH ไม่แตกต่างกัน เพราะยาพวกนี้ไม่ได้ไปเคลือบบนผิวของ electrode นั่นเอง

ดังนั้น แม้การใช้ pH meter วัด pH 3.5 ก็อาจมีความผิดพลาดอยู่บ้าง ซึ่งผู้วิเคราะห์ควรจะตระหนักถึง และเพิ่มความระมัดระวังให้มากขึ้นด้วย

3.3 <u>เปรียบเทียบการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดโดยวิธี CFR กับวิธีตรวจสอบอย่างรวดเร็ว R.C.</u>

3.3.1 <u>ศึกษา Preliminary Antacid Test (PAT) โดยวิธี CFR และวิธี R.C.</u>

จากผลการทดลองที่แสดงในตารางที่ 3.6 นั้น สรุปได้ว่า การตรวจสอบ

PAT โดยวิธี R.C. ซึ่งใช้มือเขย่าสารละลาย กับการตรวจสอบโดยวิธี CFR ซึ่งใช้ magnetic stirrer ที่ 300±30 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาทีนั้น จะให้ pH ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) และสามารถจะใช้อินดิเคเตอร์ Methyl Orange-Bromcresol Green ในการตรวจสอบ PAT ได้ว่า มี pH มาก หรือน้อยกว่า 3.5 โดยจะเห็นสีได้อย่างชัดเจน แต่ถ้ากรณีที่ตัดสินสีอินดิเคเตอร์ยาก เพราะมี pH ใกล้เคียงกับ 3.5 นั้น เสนอแนะให้ตรวจสอบ Acid Neutralizing Capacity Test ต่อไป

ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า การตรวจสอบ PAT โดยวิธี R.C. มีความสอดคล้องกันดีกับวิธี CFR

3.3.2 <u>เปรียบเทียบการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบโดยวิธี CFR กับวิธี R.C.</u>

วิธีตรวจสอบ Preliminary Antacid Test (PAT) อย่างรวดเร็ว (R.C.) นั้น จะใช้ปริมาณสารต่าง ๆ เหมือนกับวิธีที่กำหนดใน CFR เพียงแต่ใช้มือเขย่าแทนการใช้ magnetic stirrer ที่ 300±30 รอบต่อนาที และการใช้สารละลายทดสอบ Methyl Orange-Bromcresol Green วัด pH แทน pH meter ซึ่งผลจากการทดลองได้แสดงในตารางที่ 3.7 พบว่าจะได้ผลสอดคล้องกันดี แม้ว่าวิธี R.C. จะบอกได้แต่เพียงว่า pH มากหรือน้อยกว่า 3.5 แต่ก็เพียงพอที่จะบอกได้คร่าว ๆ ว่า ยานั้นสามารถจะใช้เป็นยาลดกรดได้จริงหรือไม่

ส่วนวิธีตรวจสอบ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT) ได้มีการดัดแปลงปริมาณสารที่ใช้แตกต่างจากวิธีที่กำหนดใน CFR ทั้งนี้เพื่อจัดให้เหมาะสมกับเครื่องมือต่าง ๆ ในชุดอุปกรณ์การตรวจสอบอย่างรวดเร็ว ซึ่งจะใช้ measuring pipet ขนาด 25 มล. แทนการใช้ buret ขนาด 50 มล. ดังนั้นความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานต่าง ๆ ที่จะใช้จึงได้เตรียมเป็น 2 เท่า คือ ใช้ 2.0 N HCl 15.0 มล. แทนการใช้ 1.0 N HCl 30.0 มล. ซึ่งผลจะไม่ต่างกัน เพราะจะใช้ 30 mEq. HCl เท่าเดิม ส่วนปริมาตรน้ำเพิ่มขึ้นจาก 70 เป็น 85 มล. และใช้สารละลายมาตรฐาน 1.0 N NaOH แทน 0.5 N NaOH เพื่อให้มั่นใจว่าการไตเตรตจะใช้ปริมาตรไม่เกิน pipet 25 มล. และในการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐาน NaOH ขึ้นเป็น 2 เท่านั้น ผู้วิเคราะห์ก็ควรมีความระมัดระวังการไตเตรตให้มากขึ้นด้วย เพราะถ้าไตเตรตเร็วเกินไป อาจจะเกิด local excess ซึ่งจะเกิดความผิดพลาด เพราะ NaOH แทนที่จะทำปฏิกิริยากับ HCl ที่มากเกินพอ อาจจะไปทำปฏิกิริยากับเกลือของยาลดกรดด้วย ทำให้เกิดตะกอน hydroxide ของยาลดกรดเหล่านั้นขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ปัญหานี้จะแก้ไขได้

โดยให้มีการทดลองคร่าว ๆ 1 ตัวอย่างก่อนที่จะมีการวิเคราะห์จริง ซึ่งจะช่วยให้ผู้วิเคราะห์รู้ปริมาตรคร่าว ๆ ในการไตเตรต จะได้เพิ่มความระมัดระวัง และควบคุมการไตเตรตสารก่อนที่จะถึงจุดยุติได้ดีขึ้น แต่ปัญหาเหล่านี้ไม่ได้มากมาย เพราะเหตุว่า การไตเตรตระหว่างกรดแก่ และด่างแก่ซึ่งปฏิกิริยาจะเกิดได้รวดเร็ว ชัดเจน และไม่ย้อนกลับ ซึ่งเมื่อดูจากผลการทดลองในตารางที่ 3.7 ก็จะเห็นว่า ผลการตรวจสอบ ANCT โดยวิธี CFR และ R.C. มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) โดยมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างเพียง 0.1±0.2 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุด

ดังนั้น วิธีตรวจสอบประสิทธิภาพของยาลดกรดอย่างรวดเร็วจึงสามารถนำมาควบคุมประสิทธิภาพของตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบได้

3.3.3 <u>วิธีตรวจสอบยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ</u>

การนำสารตัวอย่างยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำมาตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดนั้น ควรจะตระหนักถึงเรื่องความถูกต้อง แม่นยำของปริมาณตัวอย่าง เพราะเมื่อเขย่าให้ตัวยาเป็นเนื้อเดียวกันนั้น มักจะมีฟองอากาศปนอยู่ด้วย จึงทำให้เกิดความผิดพลาดได้ทั้งการชั่งและการตวง สำหรับการชั่งให้มีปริมาณเนื้อยาอย่างถูกต้อง แม่นยำ จะทำได้ยาก เพราะของเหลวที่ชั่งจะมีน้ำหนักลดลงตลอดเวลา เนื่องจากยามี vapor pressure มาก น้ำจึงระเหยออกได้ง่าย ส่วนการปิเปตสาร ต้องระวังปริมาณสารที่ติดบนผนังแก้ว และการล้างสารตัวอย่างมักจะทำได้ไม่หมด แต่อย่างไรก็ตาม จากผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 3.8 พบว่า การตรวจสอบประสิทธิภาพของยาลดกรดโดยวิธีรวดเร็ว (R.C.) และวิธี CFR นั้น ได้ผลสอดคล้องกันดี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) โดยมีค่าเฉลี่ยความแตกต่างของ ANCT จากวิธีทั้งสองเพียง 0.6±0.5 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก

เมื่อพิจารณาเปรียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของ ANCT จากตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ ในตารางที่ 3.7 กับยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำในตารางที่ 3.8 ซึ่งจะมีค่า 0.1±0.2 และ 0.6±0.5 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุด จะเห็นว่า ANCT ของยาสำเร็จรูปจะมีความแตกต่างกันมากกว่า ทั้งนี้เป็นผลจากสูตรตำรับยาของยาสำเร็จรูปจะมีตัวยาประกอบอยู่หลายชนิด จึงมีความซับซ้อนกันมากกว่าตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ ซึ่งไม่มีตัวยาอื่น ๆ เข้ามาแทรกซ้อน

ดังนั้น วิธีตรวจสอบโดยรวดเร็วนี้สามารถนำไปใช้ควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำได้โดยให้ผลไม่แตกต่างจากวิธี CFR

3.3.4 เปรียบเทียบการตรวจประสิทธิภาพยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดเม็ด โดยวิธี CFR กับวิธี R.C.

วิธีเตรียมตัวอย่างยาเม็ดเพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดนั้น CFR ได้กำหนดความละเอียดขนาดผงยาว่า จะต้องผ่านแล่งขนาด 20 U.S. Standard Mesh และไม่ผ่านแล่งขนาด 100 U.S. Standard Mesh ซึ่งจะเห็นว่ามีวิธีการเตรียมที่ยุ่งยาก และผงยามีขนาดแตกต่างกันมาก จึงอาจทำให้เกิดปัญหาเรื่องความสม่ำเสมอของตัวยา (Uniformity) แต่อย่างไรก็ดี เนื่องจากขนาดยาของยาลดกรดซึ่งมีปริมาณมาก ปัญหาเรื่องความสม่ำเสมอของตัวยาจึงน้อยลง ส่วนปริมาณตัวอย่างยาซึ่งวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ จะต้องชั่งอย่างละเอียดถูกต้อง แม่นยำด้วยเครื่องชั่งไฟฟ้า (analytical balance) ซึ่งชั่งได้ละเอียด 0.1 มก.

การตรวจสอบโดยวิธีรวดเร็ว (R.C.) ได้ดัดแปลงการชั่งผงยาอย่างละเอียดโดยไม่ต้องชั่งเลย แต่ให้นำยาเม็ดทั้งเม็ดตามขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลาก มาบดให้ละเอียดจนเป็นเนื้อเดียวกัน (จะมีขนาดละเอียดกว่าตัวยาที่ไม่ผ่านแล่งขนาด 100) แล้วนำผงยาทั้งหมดไปตรวจสอบ สำหรับวิธีนี้อาจมีปัญหาได้ ถ้ายาเม็ดนั้นมีน้ำหนักที่แปรปรวนมาก (weight variation) แต่ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า ยาลดกรดส่วนมากมีขนาดเม็ดใหญ่ และมีปริมาณยามาก ดังนั้นปัญหานี้จึงมีเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ส่วนปัญหาที่พบมากคือ ยาเม็ดมักจะมีสารปรุงแต่งยาต่าง ๆ มากมาย เช่น diluent, lubricant, binder, disintegrant และ color ดังนั้นผงยาต่าง ๆ จึงมักจับตัวกันเป็นก้อน จนทำให้บางส่วนไม่เปียกน้ำ ซึ่งในการทดลองได้แก้ปัญหาโดยการเติมลูกแก้วเล็ก ๆ หรือชิ้นกระเบื้อง เพื่อช่วยบดผงยาในขณะที่มีการเขย่า ทำให้ตัวยากระจายตัวได้ดีขึ้น แต่ยังมีส่วนที่เป็นผงยาในสารละลายจำนวนมาก ซึ่งเมื่อตรวจสอบ ANCT โดยการไตเตรตกรดที่มากเกินพอด้วยสารละลายด่าง จะทำให้ตัดสินจุดยุติได้ยาก เพราะผงยาต่าง ๆ โดยเฉพาะถ้าเป็นตัวอย่างยาที่มีสี จะรบกวนการดูสีอินดิเคเตอร์มาก ดังนั้น การตรวจสอบยาลดกรดชนิดเม็ดจะมีความยุ่งยากมากกว่ายาลดกรดชนิดน้ำ และการไตเตรตมีโอกาสจะเกินจุดยุติมากกว่าการทดลองยาน้ำ จึงเป็นเหตุทำให้จำนวน mEq. HCl ที่ตรวจสอบโดยวิธี R.C. นี้ มักจะน้อยกว่าการตรวจสอบโดยวิธี CFR โดยมีค่าเฉลี่ยเป็น 10.9±4.0 และ 11.4±4.0 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3.9 แต่อย่างไรก็ตาม จะเห็นได้ว่า ทั้งวิธีทดลอง PAT และ ANCT โดยวิธี CFR กับวิธี RC ให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) และจะมีค่าเฉลี่ยความแตกต่างของ ANCT จากวิธีทั้งสองเพียง 0.7±0.3 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุด แต่ก็มีค่ามากกว่าการตรวจสอบในยาลดกรดชนิดน้ำ และยาลดกรดที่เป็นตัวยาวัตถุดิบ ซึ่งจะมีค่า 0.6±0.5 (ในตารางที่ 3.8) และ 0.1±0.2 (ในตารางที่ 3.7) ตามลำดับ

ดังนั้น โดยสรุปแล้วการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดทั้ง Preliminary Antacid Test (PAT) และ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT) โดยวิธี CFR และวิธีที่ดัดแปลงขึ้น เพื่อการตรวจสอบโดยรวดเร็ว (R.C.) นั้น สามารถตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดทั้งชนิดตัวยาวัตถุดิบ และยาสำเร็จรูป ทั้งชนิดยาน้ำ และยาเม็ดได้ โดยให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) และสามารถจะนำวิธี R.C. นี้ไปใช้ควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็วในสถานพยาบาลต่าง ๆ ได้

<u>ผลการวิจัยยาลดกรดสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทย</u>

การวิจัยตัวอย่างยาลดกรดสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทยจำนวน 44 ตัวอย่าง มียาลดกรดชนิดน้ำ 28 ตัวอย่าง และยาลดกรดชนิดเม็ด 16 ตัวอย่าง ได้ผลสรุปดังนี้

1. <u>ประสิทธิภาพยาลดกรด</u> (Antacid Effectiveness)

1.1 <u>การตรวจ Preliminary Antacid Test (PAT)</u>

ยาลดกรดชนิดน้ำ 28 ตัวอย่าง ผ่านการตรวจสอบ PAT มี 26 ตัวอย่าง คิดเป็น 92.9% โดยมี pH ต่ำสุดที่ 3.65 และ pH สูงสุดที่ 5.77 ส่วนที่ไม่ผ่านการตรวจ PAT มี 2 ตัวอย่าง คิดเป็น 7.1% โดยมี pH ต่ำสุดที่ 0.98 และ pH สูงสุดที่ 1.43 ดังแสดงในตารางที่ 3.8 และมีช่วง neutralizing pH 3-4>4-5>5-6>1-2 คิดเป็น 46.4, 35.7, 10.7 และ 7.1% ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4.1

ยาลดกรดชนิดเม็ด 16 ตัวอย่าง ผ่านการตรวจสอบ PAT มี 8 ตัวอย่าง คิดเป็น 50.0% โดยมี pH ต่ำสุดที่ 3.53 และ pH ที่สูงสุดที่ 6.50 ส่วนที่ไม่ผ่านการตรวจสอบ PAT มี 8 ตัวอย่าง คิดเป็น 50.0% โดยมี pH ต่ำสุดที่ 1.12 และ pH สูงสุดที่ 3.36 ดังแสดงในตารางที่ 3.9 และมีช่วง neutralizing pH 3-4>2-3>1-2>4-5 = 6-7 คิดเป็น 31.8, 25.0, 18.8 และ 12.5% ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3.10

จากการทดลองจะเห็นว่า ยาลดกรดชนิดน้ำมีความไวในการทำปฏิกิริยากับกรด (acid reactivity) มากกว่ายาลดกรดชนิดเม็ด ทั้งนี้เพราะตัวยาอยู่ในลักษณะเปียก (wet gel) และเป็นผงยาที่ละเอียด มีพื้นผิวในการทำปฏิกิริยากับกรดได้มาก จึงมีความไวในการสะเทินกรดได้ดี ออกฤทธิ์ได้เร็ว ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ยาลดกรดชนิดน้ำมากกว่า ซึ่งได้มาตรฐานผ่านการตรวจ PAT ถึง 92.9% ในขณะที่ยาลดกรดชนิดเม็ดออกฤทธิ์ช้ากว่า และได้มาตรฐานผ่านการตรวจ PAT เพียง 50% ซึ่งการใช้ยาลดกรดชนิดเม็ดมีโอกาสเสี่ยงต่อการใช้ยาที่ไม่มี

คุณภาพมากถึงครึ่งหนึ่ง

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาจาก neutralizing pH แล้ว จะเห็นว่า ยาลดกรดชนิดน้ำมี neutralizing pH สูงสุดเป็น 5.77 และส่วนมากมี pH อยู่ระหว่าง 3-4 ดังนั้นการใช้ยาน้ำนาน ๆ ก็ไม่ทำให้เกิด acid rebound ส่วนยาลดกรดชนิดเม็ด ครึ่งหนึ่งไม่มีความไวในการลดกรด ส่วนที่ผ่านการตรวจ PAT จะมี neutralizing pH สูงเกิน 6 จำนวน 12.5% ดังนั้นการใช้ยาเม็ดต้องระมัดระวังการเกิด acid rebound หรือยาที่ไม่ได้มาตรฐาน

1.2 <u>การตรวจ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT)</u>

ยาลดกรดชนิดน้ำ จำนวน 28 ตัวอย่าง มีค่าเฉลี่ย Acid Neutralizing Capacity (ANC) 33.5±10.5 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก มีค่าน้อยที่สุด 5.9 และค่ามากที่สุด 50.3 โดยมีช่วง ANCT 40-50> 30-40> 20-30> 10-20> 1-10 คิดเป็น 35.7, 32.1, 21.4, 7.1 และ 3.6 เปอร์เซนต์ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3.8, 3.9 และ 4.1

ยาลดกรดชนิดเม็ด จำนวน 16 ตัวอย่าง มีค่าเฉลี่ย ANCT 11.4±4.0 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก มีค่าน้อยที่สุด 5.4 และค่ามากที่สุด 20.2 โดยมีช่วง ANCT 10-20>1-10>20-30 คิดเป็น 62.5, 31.3 และ 6.3 เปอร์เซนต์ตามลำดับ

จากการทดลองจะเห็นว่า ในขนาดยาที่น้อยที่สุดที่ฉลากยาบ่งให้ใช้ ยาลดกรดชนิดน้ำมีความสามารถในการสะเทินกรดเฉลี่ยเป็น 3 เท่าของยาลดกรดชนิดเม็ด และยาน้ำส่วนมากมาก (ประมาณ 90%) จะมีค่า ANCT มากกว่า 20 mEq. HCl ต่อขนาดยา ส่วนยาเม็ดส่วนมาก (ประมาณ 90%) จะมีค่า ANCT น้อยกว่า 20 mEq. HCl ต่อขนาดยา ดังนั้นยาลดกรดชนิดน้ำจะมีคุณภาพ และประสิทธิภาพในการสะเทินกรดได้ดีกว่ายาลดกรดชนิดเม็ด และควรเลือกใช้ยาลดกรดชนิดน้ำมากกว่ายาลดกรดชนิดเม็ด

ใน USP XX[2] แม้ว่าจะมีการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดตาม CFR ก็ตาม แต่ก็ไม่ได้กำหนดมาตรฐานยาลดกรดว่าควรจะมีค่า ANCT ในเกณฑ์ต่ำสุดและสูงสุดเป็นเท่าใด สำหรับ USP XIX จะมีการกำหนด ANCT เป็น mEq. HCl ต่อน้ำหนักยา เช่น Aluminum Hydroxide Gel USP XIX[35] จะสะเทินฤทธิ์ HCl 1.25-2.5 mEq. ต่อ 1 กรัม หรือเทียบเท่าค่า ANCT 18.75-37.5 mEq. HCl ต่อขนาดยา (ขนาดยาเป็น 15 มล. และ เมื่อถือว่ายานั้นมีความถ่วงจำเพาะ 1.0) แต่ในตำรับสูตรผสม Alumina and Magnesia Oral Suspension USP XIX[36] จะสะเทินกรด 2.5 mEq. HCl ต่อ Suspension 1 กรัม หรือเทียบเท่าค่า ANCT 37.5 mEq. HCl ต่อขนาดยา (ขนาดยา 15 มล.) สำหรับยาเม็ด

Alumina and Magnesia Tablet USP XIX[37] ได้กำหนดว่า ยาเม็ด 1 เม็ด จะสะเทิน H_2SO_4 ได้ 10 mEq. คือค่า ANCT = 10 mEq. H_2SO_4 ต่อขนาดยา ส่วนยาเม็ด Magnesia and Alumina Tablet USP XIX[38] ได้กำหนดมาตรฐานไว้ต่างกัน คือ ถ้ายาเม็ดที่มี Total hydroxide 400 มก. ให้สะเทิน H_2SO_4 ได้ไม่น้อยกว่า 12 mEq. และถ้ามี Total hydroxide 800 มก. ให้สะเทิน H_2SO_4 ได้ไม่น้อยกว่า 25 mEq. จะเห็นได้ว่าการกำหนดมาตรฐานยาลดกรดใน USP XIX ไม่แน่นอน ขึ้นกับรูปแบบว่าจะเป็นยาน้ำ หรือยาเม็ด และยังกำหนดตามสูตรตำรับอีกด้วย ทำให้การพิจารณาเปรียบเทียบความสามารถในการสะเทินกรดของยาลดกรดสำเร็จรูปต่าง ๆ ทำได้ยาก แต่อย่างไรก็ตาม ควรจะเลือกยาลดกรดที่มีประสิทธิภาพในการลดกรดมากที่สุด โดยเฉพาะยาที่มีค่า ANCT สูง ๆ ซึ่งไม่ควรจะต่ำกว่า 30 mEq. HCl ต่อขนาดยา และมี PAT ในช่วง 3.5-5

Fordtran[4,5] ได้แนะนำว่า สำหรับคนไข้ที่มีแผลเปปติกอย่างเฉียบพลัน ควรจะให้ยาลดกรดในปริมาณที่สามารถสะเทิน HCl 80 mEq. ซึ่งจะทำให้ช่วยรักษาระดับ pH ในกระเพาะอาหารให้มากกว่า 3.5 ได้ ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ยาลดกรดที่มี ANCT ไม่ต่ำกว่า 40 mEq. HCl ต่อขนาดยาที่น้อยที่สุด และให้ในขนาดยาที่มาก เช่น ให้ 2 ช้อนโต๊ะ (30 มล.) แทนการให้เพียง 1 ช้อนโต๊ะ และถ้าอาการดีขึ้น หรือเมื่อหายปวดแล้ว จึงให้ครั้งละ 1 ช้อนโต๊ะต่อไปอีกช่วงเวลาหนึ่ง

ความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจ PAT กับ ANCT นั้น พบว่าไม่ได้สัมพันธ์กันโดยตรง บางตัวอย่างมี pH จากการตรวจ PAT ต่ำ แต่จะมีค่า ANCT มาก แต่บางตัวอย่างมีค่า pH จากการตรวจ PAT สูงมาก แต่ ANCT น้อยมาก ทั้งนี้เพราะ

PAT จะแสดงถึงความไวในการทำปฏิกิริยากับกรด

ANCT จะแสดงถึงความสามารถในการสะเทินกรด

ดังนั้นการเลือกใช้ยาลดกรด จะต้องพิจารณาทั้ง pH ของ PAT และค่า ANCT ประกอบกัน จึงจะได้ยาลดกรดที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพดี

2. สูตรตำรับยา

2.1 ส่วนประกอบตัวยาลดกรด

ยาลดกรดชนิดน้ำ 28 ตัวอย่าง มีจำนวน 24 ตำรับ มีสูตรตำรับที่มีตัวยาลดกรดเพียงชนิดเดียว 4 ตำรับ คิดเป็น 16.6% สูตรตำรับที่มีตัวยาลดกรดอย่างเดียว 2 ชนิด มี

13 ตำรับ คิดเป็น 54.2% และสูตรตำรับที่มีตัวยาลดกรด 2 ชนิด ร่วมกับยาอื่น ๆ มี 7 ตำรับ คิดเป็น 29.2% ดูจากตารางที่ 3.8 และ 4.1

ตัวยาในสูตรตำรับของยาลดกรดชนิดน้ำนั้น พบว่ามีตัวยาลดกรดที่เป็นเกลือ aluminum จำนวน 24 ตำรับ คิดเป็น 100% ยาลดกรดที่มี $Mg(OH)_2$ ร่วมอยู่ด้วยมี 17 ตำรับ คิดเป็น 70.8% มี Magnesium Trisilicate ร่วมอยู่ด้วย 3 ตำรับ คิดเป็น 12.5% และมีตัวยาอื่น ๆ คือ Simethicone 7 ตำรับ คิดเป็น 29.2%

ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า ยาลดกรดชนิดน้ำทุกสูตรตำรับจะมีเกลือ aluminum เป็นตัวยาหลักสำคัญ โดยอยู่ในรูปเกลือต่าง ๆ เช่น Aluminum Hydroxide Gel, Dried Aluminum Hydroxide Gel, Aluminum Hydroxy, Magnesium Carbonate Codried Gel Hydrotalcite (Altacite, $Mg_6Al_2OH_{16}CO_3$ ซึ่งอาจจะอยู่ในลักษณะยาเดียว หรือยาผสม)

จากตารางที่ 3.8 จะเห็นว่ายาลดกรดชนิดน้ำที่มี Aluminum Hydroxide Gel อย่างเดียวมี 3 ตำรับ ซึ่งผ่านการตรวจ PAT 2 ตำรับ ไม่ผ่าน 1 ตำรับ โดยทั่วไปแล้วยาลดกรดสำเร็จรูปมักไม่นิยมเตรียมเป็นยาเดี่ยว เนื่องจากมีปัญหาหลายอย่าง เช่น ยาลดกรดที่เป็นเกลือของ aluminum อย่างเดียว ถ้าใช้นาน ๆ มักจะเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ โดยเฉพาะทำให้ท้องผูก หรือเกิด hypophosphatemia นอกจากนี้ยาเตรียม Aluminum Hydroxide เมื่อมีอายุยามากขึ้น จะทำให้เกิด polymerization เปลี่ยนสูตรโครงสร้างที่เป็น amorphous (acid active form) ไปเป็น more stable crystalline form ซึ่งทำให้ความสามารถในการทำปฏิกิริยากับกรดลดลง แต่จากการทดลองทั้ง 3 ตำรับ มีค่า ANCT ที่สูงมาก 2 ตำรับ ส่วนตำรับที่ไม่ผ่านการตรวจ PAT และมีค่า ANCT ต่ำมาก เมื่อพิจารณาส่วนประกอบแล้วจะพบว่า สูตรตำรับกำหนดปริมาณตัวยาในขนาดยาที่ใช้น้อยเกินไป คือมี Aluminum Hydroxide ในรูป Al_2O_3 เพียง 200 มก. ซึ่งที่ถูกควรมีไม่น้อยกว่า 300 มก.

สูตรตำรับยาผสมที่พบจากการทดลอง จะเห็นว่านิยมใช้ Magnesium Hydroxide มากที่สุด เพราะจะช่วยปรับอาการข้างเคียงจากเกลือ aluminum ที่ทำให้ท้องผูก และเกลือ magnesium ทำให้ท้องระบาย จึงนิยมใช้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน จะลดอาการท้องผูกและท้องร่วงได้ นอกจากนี้ Magnesium Hydroxide จะออกฤทธิ์ได้เร็วมาก ช่วยทำให้ความไวในการทำลายฤทธิ์กรดได้เร็วขึ้น ตัวยาลดกรดอื่น ๆ ที่อาจจะใช้ร่วมคือ Magnesium Trisilicate โดยหวังผลให้ colloidal silicon dioxide ไปช่วยเคลือบแผลให้หายเร็วขึ้น แต่ในยาน้ำไม่ค่อยนิยมใช้เท่ากับในยาเม็ด นอกจากตัวยาลดกรดแล้ว ตัวยาอื่น ๆ โดยเฉพาะ semithicone จะใช้เป็น antifoaming agent ช่วยลดอาการท้องอืด แน่นอึดอัดในท้องได้ดี

จากการพิจารณาตัวยาลดกรดต่าง ๆ ที่มีอยู่ในตำรับนั้น เป็นที่น่าสังเกตุว่า ในบรรดายาลดกรดเหล่านั้นไม่มีเกลือ phosphate, carbonate ของเกลือ aluminum, magnesium และ calcium และ sodium bicarbonate เพราะจะทำให้คนไข้รู้สึกอึดอัด ท้องอืด อันเกิดจาก CO_2 ซึ่งเกิดจากผลการสะเทินของ carbonate กับกรด

ยาลดกรดชนิดเม็ด 16 ตัวอย่าง 16 ตำรับ มียาลดกรดอย่างเดียว เพียงชนิดเดียว 2 ตำรับ คิดเป็น 12.5%, สูตรตำรับยาที่มีตัวยาลดกรดอย่างเดียว 2 ชนิด มี 5 ตำรับ คิดเป็น 31.3%, สูตรตำรับที่มีตัวยาลดกรดอย่างเดียว 3 ชนิด มี 1 ตำรับ คิดเป็น 6.3%, สูตรตำรับยาลดกรดที่มีตัวยาอื่น ๆ ร่วมด้วยมี 8 ตำรับ คิดเป็น 50%

ตัวยาลดกรดในตำรับยา มีเกลือ aluminum 16 ตำรับ คิดเป็น 100% มีตัวยา $Mg(OH)_2$ ร่วมด้วย 7 ตำรับ คิดเป็น 43.8%, มีตัวยา Magnesium Trisilicate ร่วมด้วย 7 ตำรับ คิดเป็น 43.8% และตัวยาอื่น ๆ ที่มีร่วม เช่น Dimethicone หรือ Simethicone 6 ตำรับ คิดเป็น 37.5% นอกจากนี้ยังมี Atropine และ Kaolin

ตัวยาลดกรดที่เป็นเกลือ aluminum ก็คล้ายคลึงกับชนิดที่เตรียมเป็นยาน้ำ และอาจจะใช้เกลือ Dihydroxy aluminum Aminoacetate และ Magnesium Aluminum Silicate เพิ่มขึ้นได้ และในสูตรผสมของยาลดกรดชนิดเม็ด นิยมใช้ยาลดกรดผสมร่วมกับ $Mg_2Si_3O_8$ พอ ๆ กับใช้ร่วมกับ $Mg(OH)_2$ แต่ตำรับที่ใช้ร่วมกับ $Mg(OH)_2$ จะผ่านการตรวจ PAT ได้มากกว่า คือผ่านได้ 5 ตำรับ ใน 7 ตำรับ (71.4%) ส่วนตำรับที่มี $Mg_2Si_3O_8$ จะผ่านการตรวจ PAT ได้เพียง 2 ใน 7 ตำรับ (28.6%)

ดังนั้นการใช้ยาลดกรด $Mg_2Si_3O_8$ จึงควรพิจารณาให้รอบคอบ เพราะตัวยานี้มักจะไม่ผ่านการตรวจ PAT ดังแสดงในตารางที่ 3.7 นอกจากนี้ตำรับที่มี $Mg(OH)_2$ จะมีค่า ANCT สูงกว่า $Mg_2Si_3O_8$ คือเป็น 13.1 และ 9.3 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4.1

จากตารางที่ 3.8, 3.9 และ 4.1 จะเห็นได้ว่า สูตรตำรับยาลดกรดทั้งชนิดน้ำและชนิดเม็ดที่มีจำหน่ายในท้องตลาดนั้นมีความแปรปรวนมาก นับตั้งแต่ชนิดของตัวยาที่สำคัญในการออกฤทธิ์ ซึ่งมีตั้งแต่ 1, 2, 3 ชนิด และยังมีตัวยาอื่น ๆ ประกอบอีกมากมาย เช่น simethicone และยังอาจมีการรวม anticholinergic ต่าง ๆ ลงไปด้วย เช่น atropine, propantheline ซึ่งไม่ควรอย่างยิ่ง เนื่องจากยาเหล่านี้มีอาการข้างเคียงสูง และไม่ควรใช้เป็นเวลานาน ๆ นอกจากนี้ขนาดยาของตัวยาสำคัญในการออกฤทธิ์ พบว่ามีความแปรปรวนแตกต่างกันมาก และมีประสิทธิภาพยาที่ทดลองได้ก็แปรปรวนต่างกัน ซึ่งประสิทธิภาพยาที่วิเคราะห์ได้ไม่ได้สัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณเนื้อยาของตัวยาที่มีอยู่ ดังนั้นเทคนิคการเตรียมยา คุณภาพ และสารประกอบยาอื่น ๆ

ย่อมมีผลต่อประสิทธิภาพของยาลดกรดทั้งสิ้น โดยเฉพาะพวก stabilize ion ต่าง ๆ เช่น carbonate, sulfate และ chloride จะมีผลต่อประสิทธิภาพของ Aluminum Hydroxide Gel คือ จะช่วยให้ประสิทธิภาพของยาไม่เปลี่ยนไปมากนัก แม้ว่ายานั้นจะมีอายุยามากขึ้นก็ตาม

2.2 ขนาดของตัวยาลดกรด

จากส่วนประกอบตัวยาลดกรดในตำรับยาต่าง ๆ พบว่า ขนาดยาของตัวยาแต่ละชนิด จะมีความแปรปรวนแตกต่างกันมาก ดังได้แสดงในตารางที่ 3.8 และ 3.9 ซึ่งได้สรุปในตารางที่ 4.1 พบว่า น้ำหนักเป็น มก. ของตัวยาลดกรดต่อขนาดยาที่มีในตำรับจะมีช่วงการใช้ตั้งแต่น้อยไปมาก ดังนี้ $Al(OH)_3$ ในยาน้ำมีช่วงใช้ 400-1200 ในยาเม็ด มี 216-500 ปริมาณที่สมมูลย์กับ Al_2O_3 ในยาน้ำมี 200-650 ในยาเม็ดมี 145.3, $Mg(OH)_2$ ในยาน้ำมี 100-360 ในยาเม็ดมี 25-400, $Mg_2Si_3O_8$ ในยาน้ำมี 427.5-1000 ในยาเม็ดมี 250-500, Simethicone และ Dimethicone ในยาน้ำมี 21-100 ในยาเม็ดมี 10-270

โดยสรุปแล้ว ในยาน้ำมีการใช้ตัวยาต่าง ๆ ในปริมาณที่มากกว่ายาเม็ด เมื่อเทียบจากขนาดยาที่ใช้รับประทาน ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลอย่างหนึ่งที่ยาน้ำจะมีประสิทธิภาพยาสูงกว่ายาเม็ด และแต่ละตำรับจะมีปริมาณตัวยาแตกต่างกันมาก เป็นเพราะลอกเลียนดัดแปลงกันโดยไม่มีการวิจัยกันอย่างจริงจังว่าสูตรตำรับที่ดีควรมีตัวยาอะไรในประมาณเท่าใด

3. ความคงตัวของประสิทธิภาพยาลดกรด

ยาลดกรดส่วนมากจะมี Aluminum Hydroxide Gel เป็นตัวยาหลักที่สำคัญในการออกฤทธิ์ แต่จะมีปัญหาในเรื่องความคงตัวของประสิทธิภาพของ Aluminum Hydroxide Gel ซึ่งถ้ามีอายุยามากขึ้น จะทำให้มีการเปลี่ยนโครงสร้างจาก amorphous form ไปเป็น micro-crystalline form ทำให้การทำปฏิกิริยากับกรดลดลง ซึ่งจากการทดลองในตารางที่ 3.8 เมื่อเปรียบเทียบค่า ANCT ของตัวอย่างที่ 9 และที่ 10 ซึ่งมีสูตรตำรับเหมือนกัน ตำรับที่ 9 ผลิตเมื่อ 20 สิงหาคม 1982 จะมีค่า ANCT 40.8±0.2 mEq. HCl ต่อขนาดยา ตำรับที่ 10 ผลิตเมื่อ 5 สิงหาคม 1982 จะมีค่า ANCT 39.0±0.2 mEq. HCl ต่อขนาดยา ซึ่งจะเห็นว่าอายุของยาแตกต่างกันเพียง 15 วัน ความสามารถในการสะเทินกรดลดลง 1.8 mEq. HCl ต่อขนาดยา

นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาตำรับยาที่ 16, 17, 18 และ 19 พบว่า

ตำรับที่ 19 ผลิตเมื่อ 7/11/79 มีค่า ANCT 21.9±0.1 mEq. HCl ต่อขนาดยา

ตำรับที่ 16 ผลิตเมื่อ 29/10/80 มีค่า ANCT 28.5±0.1 mEq. HCl ต่อขนาดยา

ตำรับที่ 17 ผลิตเมื่อ 25/3/81 มีค่า ANCT 27.9±0.1 mEq. HCl ต่อขนาดยา

ตำรับที่ 18 ผลิตเมื่อ 24/10/82 มีค่า ANCT 31.1±0.1 mEq. HCl ต่อขนาดยา

จะเห็นว่า ยาที่ผลิตในปี 1979 จะมีความสามารถในการสะเทินกรดลดลงจากปี 1980, 1981 และ 1982 มาก โดยในช่วงเวลาประมาณ 3 ปี ความสามารถในการสะเทินกรดจะลดลงไปประมาณ 9.2 mEq. HCl ต่อขนาดยา

ดังนั้น นอกจากตัวยาสำคัญในการออกฤทธิ์แล้ว สารปรุงแต่งต่าง ๆ ในสูตรตำรับยาและเทคนิคการเตรียมยา จะมีผลต่อประสิทธิภาพของยาลดกรดทั้งสิ้น

4. วิจัยฉลากยา และเอกสารกำกับยา

4.1 ขนาดยาและปริมาณยา

ยาลดกรดชนิดน้ำ 24 ตำรับ ส่วนมากจะบอกขนาดยาเป็นช่วง เช่น 1–2 ช้อนโต๊ะ หรือ 1–2 ช้อนชา ขึ้นอยู่กับสูตรตำรับยา และปริมาณยาที่บ่งให้ใช้ปริมาณ 3–4 ครั้งต่อวัน มี 11 ตำรับ คิดเป็น 45.8% ที่บ่งให้ใช้ 4–6 ครั้งต่อวันมี 3 ตำรับ คิดเป็น 12.5% ที่ไม่บ่งให้ใช้ (และอาจให้ใช้ตามแพทย์สั่ง) มี 9 ตำรับ คิดเป็น 37.5%

ส่วนยาลดกรดชนิดเม็ดที่บ่งให้ใช้ 3–4 ครั้งต่อวัน มี 4 ตำรับ คิดเป็น 25% ที่บ่งให้ใช้ 4–6 ครั้งต่อวัน มี 4 ตำรับ คิดเป็น 25% ไม่บ่ง (หรือใช้ตามแพทย์สั่ง) มี 8 ตำรับ คิดเป็น 50%

ดังนั้น จะเห็นว่าฉลากยาบางตำรับ โดยเฉพาะยาเม็ดที่เป็นแผงบางชนิด ไม่บอกขนาดยาที่ใช้ และส่วนใหญ่ยังไม่บอกปริมาณยาที่ควรจะใช้ต่อวันอีกด้วย ดังแสดงในตารางที่ 2 2, 2.3 และ 4.1

4.2 ข้อแนะนำการใช้ยา

4.2.1 เวลาในการกินยา

ยาน้ำ จำนวน 24 ตำรับ มีบอกวิธีกินยา 14 ตำรับ คิดเป็น 58.3% และที่ไม่บอกวิธีใช้ยา มี 10 ตำรับ คิดเป็น 41.7% ส่วนที่บอกวิธีกินยานั้น มีทั้งบอกให้กินก่อนอาหารบ้าง หลังอาหารบ้าง ระหว่างอาหารบ้าง และก่อนนอนบ้าง ซึ่งที่ถูกควรจะกำหนดลงไปให้แน่ชัดว่าหลังอาหาร ½–1 ชั่วโมง เพราะเป็นช่วงที่กรดในกระเพาะอาหารจะมากที่สุด และเป็น

ช่วงที่ยาจะออกฤทธิ์ได้มากที่สุด การกล่าวว่าหลังอาหารเฉย ๆ คนไข้มักจะรับประทานหลังอาหารทันที ซึ่งจะใช้ยาลดกรดไม่ได้ผล เพราะเป็นช่วงที่อาหารได้ทำให้ปริมาณกรดเจือจางลงไปแล้ว และจะทำให้ยาถูกขับออกจากกระเพาะอาหารเร็วขึ้น ทำให้การใช้ยาสูญเปล่า ไม่ได้ประโยชน์ในการรักษาที่ถูกต้อง ซึ่งพบว่าตำรับที่มีการบ่งวิธีใช้ยานั้น บ่งเวลาการใช้ได้ถูกต้องจริง ๆ มีเพียง 3 ตำรับ คิดเป็น 21.4% บ่งไม่ถูกต้องมี 11 ตำรับ คิดเป็น 78.6% (ส่วนบางตำรับจะมีให้กินยาร่วมกับนม หรือน้ำ ก็ได้ผลไม่ต่างกัน) ดังนั้น จากจำนวนยาที่ทดลองทั้งหมด 24 ตำรับ ที่บ่งวิธีใช้ยาถูกต้องจริง ๆ เพียง 3 ตำรับ คิดเป็น 12.5% เท่านั้น ซึ่งสิ่งเหล่านี้จะเป็นปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้การรักษาไม่ได้ผล ยาไม่มีประสิทธิภาพ และเป็นการสูญเปล่าที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพและความปลอดภัยของประชาชนเป็นอย่างยิ่ง ซึ่งผู้ผลิตยาทั้งหลายพึงได้ตระหนักให้รอบคอบ

ยาเม็ดจำนวน 16 ตำรับ มีบอกวิธีใช้ยา 10 ตำรับ คิดเป็น 62.5% ไม่บอกวิธีใช้ยา 6 ตำรับ คิดเป็น 37.5% และการบอกเวลาในการกินยาที่ถูกต้องมี 3 ตำรับ คิดเป็น 30% ที่บอกไม่ถูกต้องมี 7 ตำรับ คิดเป็น 70% ดังนั้น ตำรับยาที่บอกเวลาในการใช้ยาได้ถูกต้องจริง 3 ตำรับ คิดเป็น 18.8% ของยาทั้งหมด

4.2.2 <u>วิธีใช้ยา</u>

ยาน้ำจำนวน 24 ตำรับ เป็นยาแขวนตะกอนทั้งหมด ซึ่งได้บ่งให้เขย่าขวดก่อนใช้ยา 21 ตำรับ คิดเป็น 87.5% ซึ่งถูกต้อง เพราะจะทำให้ได้ยาสม่ำเสมอกัน

ส่วนยาเม็ด 16 ตำรับ ได้บ่งให้เคี้ยวก่อนกลืน 15 ตำรับ คิดเป็น 93.8% ซึ่งเป็นการถูกต้อง เพราะจะช่วยทำให้ยากระจายตัวได้เร็วขึ้น และออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้นด้วย

4.3 <u>แจ้งอาการข้างเคียง ข้อบ่งข้อห้ามใช้ยา และข้อควรระวัง</u>

ยาน้ำ 24 ตำรับ มีการแจ้งอาการข้างเคียง ข้อห้าม และข้อระวังการใช้ยา 2 ตำรับ คิดเป็น 8.3% ส่วนยาเม็ด 16 ตำรับ มีการแจ้ง 4 ตำรับ คิดเป็น 25% ซึ่งส่วนมากเป็นข้อห้ามใช้ยาลดกรดร่วมกับ Tetracycline เพราะจะทำให้การดูดซึม Tetracycline ไม่ดี และห้ามใช้ยาในขนาดสูงเป็นเวลานาน ในคนไข้โรคไต และการใช้อาจทำให้ถ่ายอุจจาระเหลวต่าง ๆ ยาที่แจ้งอาการข้างเคียง ข้อห้าม และข้อระวังการใช้นี้ ส่วนมากจะเป็นยาที่ผลิตจากต่างประเทศ ซึ่งจะเห็นว่า ต่างประเทศมีความระมัดระวังในเรื่องการประกันคุณภาพมาตรฐานของยาดีกว่าของไทยมาก ซึ่งแม้ว่ายาลดกรดที่เป็นยาที่มีความคงตัวดีพอประมาณ และในประเทศไทยไม่เคยระบุวันหมดอายุยาเลย แต่ยาจากต่างประเทศบางตำรับ แม้ว่าจะเป็นยาเม็ด ก็มีการบ่งวันหมดอายุยาไว้ด้วย และอายุยาที่กำหนดจะใช้เวลา 3 ปีเท่านั้น

ดังนั้น โดยสรุปแล้ว ยาลดกรดที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทย มีการประกันคุณภาพ และการควบคุมคุณภาพยังไม่ดีเท่าที่ควร และสามารถจะปรับปรุงให้ดีได้โดยไม่ยากนัก ดังนี้

1. ปรับปรุง เปลี่ยนแปลงฉลากยา และเอกสารกำกับยา โดยบอกขนาดยา, ปริมาณยา, วิธีใช้ยา และข้อแนะนำต่าง ๆ ให้ถูกต้อง รวมทั้งควรจะบอกอาการข้างเคียง ข้อห้าม และข้อระวังต่าง ๆ เพื่อให้ผู้ใช้สามารถใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

2. ควรมีการตรวจสอบประสิทธิภาพของยาลดกรดร่วมกับการตรวจวิเคราะห์คุณภาพมาตรฐาน โดยเฉพาะควรตรวจตั้งแต่ตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ และยาสำเร็จรูปต่าง ๆ

3. สำหรับสูตรตำรับยาใดที่ทำให้ยาไม่คงตัว ควรมีการปรับปรุงแก้ไขสูตรตำรับยาให้ดีขึ้น และควรมีการตรวจสอบซ้ำ (recheck) ในกรณีที่พบว่า ยาหมดประสิทธิภาพก็ควรจะเรียกยากลับคืน (recall) เพราะการที่ประชาชนใช้ยาที่ไม่มีคุณภาพ นอกจากจะทำให้เป็นอันตรายต่อสุขภาพ เศรษฐกิจของประชาชนแล้วยังทำให้ภาพพจน์ของโรงงานอุตสาหกรรมยานั้นเสื่อมเสียไปได้

สรุปผล

จากการทดลองหาประสิทธิภาพของยาลดกรดสำเร็จรูป จะพบว่า ยาน้ำจะผ่านการตรวจสอบ Preliminary Antacid Test (PAT) 92.9% แต่ยาเม็ดจะผ่านการตรวจสอบเพียง 50% เท่านั้น ดังนั้นจึงสมควรมีการควบคุมประสิทธิภาพของยาลดกรดโดยรวดเร็ว โดยเฉพาะในสถานพยาบาลต่าง ๆ เพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาของประชาชน และเพื่อให้การรักษาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และบรรลุเป้าหมาย

จากการทดลองการตรวจสอบยาลดกรดโดยวิธีรวดเร็ว พบว่าได้ผลไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับวิธีตรวจสอบโดยวิธี CFR ซึ่งวิธีตรวจสอบโดยรวดเร็วสามารถทำได้ง่าย ๆ โดยใช้ Methyl Orange-Bromcresol Green วัด pH ที่ 3.5 แทนการใช้ pH-meter และการใช้มือเขย่า แทน magnetic sitrrer ที่ 300±30 รอบต่อนาที และใช้ measuring pipet แทน buret ซึ่งวิธีที่ตรวจสอบโดยง่าย ๆ สามารถใช้เครื่องมือแบบง่าย ๆ ที่จัดเป็นชุดอุปกรณ์ที่เคลื่อนที่ได้ เพื่อให้สามารถนำไปใช้ตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดโดยรวดเร็วในสถานพยาบาลต่าง ๆ ได้

เอกสารอ้างอิง

1. ภักดี โพธิศิริ, "แนวความคิดเกี่ยวกับนโยบายและแผนพัฒนายาแห่งชาติ", 11 ธันวาคม 2524 คล้ายวันสถาปนาสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ปีที่ 7, สำนักงาน-คณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข, 21-55.

2. The United States Pharmacopeia XX. The National Formulary XV "Antacid Effectiveness.", The Pharmacopeial Convention, Rockille Md., 992-993 (1980).

3. อรพรรณ มาตังคสมบัติ (พ.ศ. 2524), "ยาที่ใช้รักษาโรค Peptic Ulcer", ฟื้นฟูวิชาการ ครั้งที่ 7 ด้านเภสัชกรรมคลีนิค การใช้ยาในโรคทางเดินอาหาร. คณะเภสัช-ศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 13-73.

4. Fordtran, J.S. (1968), "Acid Rebound." N. Engl. J. Med., 279, 900-905.

5. บุญ วนาสิน, วีกิจ วีรานุวัตติ์ และชูเกียรติ อัศวาณิชย์ (พ.ศ. 2521), "Peptic Disease" ปัญหาสำคัญในโรคระบบทางเดินอาหาร. ทองดี ชัยพานิช เป็นบรรณาธิการ, สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร กรุงเทพ, 1-22.

6. พินิจ กุลละวณิชย์ (พ.ศ. 2520), "Peptic Ulcer (P.U.)", วิชาระบบทางเดินอาหาร (Gastroenterology), สมหมาย วิไลรัตน์ รวบรวมและจัดพิมพ์, บริษัท ร. ประมวลกิจ จำกัด, กรุงเทพ, 105-128.

7. Nail, S.L., White, J.L., and Hem, S.L., (1976), "Structure of Aluminum Hydroxide Gel I: Initial Precipitation." J. Pharm. Sci., 65 (8), 1189-1191.

8. Hem, J.D., and Roberson, C.E. (1967), "Form and Stability of Aluminum Hydroxide Complexes in Aqueous Solution U.S. Geological Survey Water-Supply Paper 1827-A, U.S. Government Printing Office, Washington D.C.

9. Nail, S.L, White, J.L., and Hem, S.L., (1971), "Structure of Aluminum Hydroxide Gel II: Aging Mechanism." J. Pharm. Sci., 65 (8), 1192-1195.

10. Serna, C.J., White, J.L., and Hem, S.L., (1978), "Nature of Amorphous Aluminum Hydroxycarbonate." J. Pharm. Sci., 67 (8), 1144-1147.

11. Serna, C.J., White, J.L., and Hem, S.L., (1978), "Factors Affecting Homogenous Precipitation of Aluminum Hydroxide Gel." J. Pharm. Sci., 67 (8), 1179-1181.

12. Nail, S.L., White, J.L., and Hem, S.L., (1976), "Kinetics of Acid Neutralization by Aluminum Hydroxide Gel. J. Pharm. Sci., 65 (8), 1255-1258.

13. Hem, S.L., Russo, E.J., Bahal, S.M., and Levi, R.S., (1970), "Effect of pH of Precipitation on Antacid Properties of Hydrous Aluminum Oxide." J. Pharm. Sci., 59 (3), 317.

14. Kerkhof, N.J., White, J.L., and Hem, S.L., (1977), "Role of Carbonate in Acid Neutralization of Aluminum Hydroxide Gel." J. Pharm. Sci., 66 (11), 1533-1535.

15. Serna, C.J., White, J.L., and Hem, S.L., (1978), "Structural Survey of Carbonate-Containing Antacids." J. Pharm. Sci., 67 (3), 324-327.

16. Vanderlaan, R.K., White, J.L., and Hem, S.L., (1979), "Effect of Interaction of Aluminum Hydroxycarbonate Gel and Magnesium Hydroxide Gel on Acid Neutralization." J. Pharm. Sci., 68 (12), 1498-1501.

17. Nail, S.L., White, J.L., and Hem, S.L. (1976), "Structure of Aluminum Hydroxide Gel III: Mechanism of Stabilization by by Sorbitol." J. Pharm. Sci., 65 (8), 1195-1198.

18. Pruckkumvong, N., Kittiponghansa, S., and Parpavong, P., (1980), "The Effect of Sorbitol on The Reactivity of Liquid Antacids Containing Wet'Dried Aluminum Hydroxide Gel." Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences, 7 (2), 28-40.

19. Beekman, S.M. (1965), U.S. pat. 3,208,906; through. Chem. Abstr., 63, 17809a (1965).

20. Davison, B.K., and Schaffer, R.E. (1961), "The Preparation and In Vivo Evaluation of Some Modified Aluminium Hydroxides as Gastric Antacids." J. Pharm. Pharmacol., 13, 95T-102T.

21. Ideguchi, Y., and Shibata, K. (1970), Japanese pat. 7,005,659; through. Chem. Abstr., 72, P103769Y (1970).

22. Greene, L.C., Misher, A., and Smith, W.E., (1971), U.S. pat. 3,591,680; through. Chem. Abstr., 75, P80265b (1971).

23. Persson, R., and Sjoergren, J. (1968), German pat. 1,467,767; through. Chem. Abstr., 73, P38544a (1970).

24. Kerkhof, N.J., White, J.L., and Hem, S.L. (1975), "Effect of Dilution on Reactivity and Structure of Aluminum Hydroxide Gel." J. Pharm. Sci., 64 (6), 940-942.

25. The United States Pharmacopeia 19th rev., Mack Publication Co., Easton, Pa, 21 (1975).

26. Holbert, J.M., Nobel, N., and Grote, I.W., (1948). J. Am. Pharm. Ass. Sci., Ed., 37, 292.

27. Rossett, N.E., and Rice, J. (1954), Gastroenterology, 26, 490.

28. Brody, M., and Bachrach, W.H., (1959). Am. J. Dig. Dis., 4, 435.

29. Fordtran, J.S., Morawski, S.G., and Richardson, C.T., (1973). N. Engl. J. Med., 288, 923.

30. Federal Register, 39 (108) (June 4, 1974), 19875.

31. Kerkhof, N.J., Vanderlaan, R.K., White, J.L., and Hem, S.L., (1977), pH-Stat Titration of Aluminum Hydroxide Gel." J. Pharm. Sci., 66 (11), 1528-1533.

32. Smyth, R.D., Herczeg, T., Wheatley, T.A., Hause, W., and Reavey-Cantwell N.H., (1976), "Correlatinn of In Vitro and In Vivo Methodology for Evaluation of Antacids." J. Pharm. Sci., 65 (7), 1045-1047.

33. Beekman, S.M. (1960). J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 49, 191.

34. British Pharmacopoeia (1980), London Her Majesty's Stationery Office 1980, A49, Appendix ID.

35. The United States Pharmacopeia XIX, "The Pharmacopeial Convention Rockville Md., 21, (1975).

36. ibid., 19, 1975.

37. ibid., 20, 1975.

38. ibid., 292, 1975.

ภาคผนวก

ตารางที่ 2.1 แสดงชนิด ปริมาณ และขนาดยาของตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ

อันดับ	ตัวยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ	ผู้ผลิต	รุ่นการผลิต	ปริมาณเนื้อยา	ขนาดยาที่ใช้เป็นยาลดกรด,กรัม	น้ำหนักของตัวยาที่น้อยที่สุดที่จะใช้เป็นยาลดกรด,กรัม
1.	Aluminum Hydroxide Wet Gel	Giuline Chemie Gmbn, Germany (West)	82-655-30	$Al(OH)_3$ 13.77% หรือ Al_2O_3 9%	0.300-0.600	2.1786
2.	Dried Aluminum Hydroxide Gel	Tomita Pharmaceutical Co., Japan	659916	$Al(OH)_3$ 76.5% หรือ Al_2O_3 50%	0.300-5.00	0.3922
3.	Magnesium Hydroxide, Gel	Reheis Chemicals, Ireland	92943	$Mg(OH)_2$ 30%	0.300-0.600	1.00
4.	... Powder	Tomita Pharmaceuticsl Co., Japan	360094	$Mg(OH)_2$ 98-99%	0.300-0.600	0.300
5.	Magnesium Carbonate, Light	May and Baker, England	34508	$4MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O$ 98-100%	0.250-0.500	0.250
6.	Magnesium Carbonate, Heavy, BP.	Howards, England		$4MgCO_3.Mg(OH)_2.4H_2O$ 99-100%	0.250-0.500	0.250
7.	Magnesium Trisilicate, Powder	Tomita Pharmaceutical Co.,	850112	$Mg_2Si_3O_8.xH_2O$ 95-100%	0.500-2.00	0.500
8.	Calcium Carbonate	May and Baker, England	23745	$CaCO_3$ 98-100.5%	1.000-5.00	1.00
9.	Sodium Bicarbonate	บริษัทวิทยาศรม (Repack), Thailand	001125	$NaHCO_3$ 99-100.5%	1.000-5.00	1.00

ตารางที่ 2.2 แสดงชนิดยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ และวิธีการใช้ยา

ลำดับ	ชื่อยาลดกรด	ผู้ผลิต	ทะเบียนยา	รุ่นที่ผลิต	วันที่ผลิต	วิธีการใช้ยา			อาการข้างเคียง (ค), ข้อบ่งห้ามใช้ (ห), ข้อควรระวัง (ร)
						ขนาดยา[1] ครั้งละ	ปริมาณยา ครั้งต่อวัน	ข้อแนะนำการใช้ยา	
1	Aluminum Hydroxide Gel	องค์การเภสัชกรรม	USP XIX	C510125		1 ช.ต.	4 หรือ แพทย์สั่ง	เขย่าขวดก่อนใช้ยา และเก็บในที่เย็น	-
2	Aluminum	Olan, Bangkok	489/19	203072		1-4 ช.ช.	-	ทุกครั้งหลังอาหารและก่อนเข้านอน โดยผสมน้ำหรือนม ½ ถ้วย รักษาแผล ใช้วันละ 5-6 ครั้ง, เขย่าขวดก่อนใช้	-
3	Manogel	เภสัชกรรมแหลมทอง	487/19	260524	26.05.24	1 ช.ต.	-	ทุก ๆ ครั้ง ก่อนหรือหลังอาหาร พร้อมด้วยน้ำหรือน้ำนม ½ ถ้วย เขย่าขวดก่อนใช้	-
4	Baytalcid	Bayer	2352/23	217Y	14.10.82	A: 1-2 ช.ช. C: 6-12 ปี ½ A	-	หลังอาหาร ½ ชม., เขย่าขวดก่อนใช้ยา กินได้เลย ไม่ต้องทำให้เจือจาง	ค=อาจมีอาการคลื่นไส้ อุจจาระเหลว ห=ยาขนาดสูงนาน ๆ, คนไตพิการ ร=ห้ามใช้กับ Tetracycline
5	Almag Milk	B.L. Hua Co., Ltd.	2333/23	33-00560	27.08.24	A: 1-2 ช.ต. C: ½-1 ช.ต.	3-4	ก่อนอาหาร	-
6	Aludrox	Wyeth	2501/23	2F955	June 82	2 ช.ช.	ทุก 4 ชม. หรือตามต้องการ หรือ แพทย์สั่ง	เขย่าก่อนใช้, ปิดให้สนิท, เก็บไว้ต่ำกว่า 30°ซ	ห=ห้ามใช้ร่วมกับ Tetracycline
7	Alugas	P.D. Chemicals	478/19	CSS	-	A: 1-2 ช.ช. C: ½-1 ช.ช.	3-4 หรือ แพทย์สั่ง	-	-
8	Alum Milk	Lepetti	580/21	0420/5	28.04.82	1-2 ช.ต.	3-4	เขย่าขวดก่อนรินยา	-

ตารางที่ 2.2 (ต่อ) แสดงชนิดยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ และวิธีการใช้ยา

อันดับ	ชื่อยาลดกรด	ผู้ผลิต	ทะเบียนยา	รุ่นที่ผลิต	วันที่ผลิต	วิธีการใช้ยา			อาการข้างเคียง (ค), ข้อบ่งห้ามใช้ (ห), ข้อควรระวัง (ร)
						ขนาดยา[1] ครั้งละ	ปริมาณยา ครั้งต่อวัน	ข้อแนะนำการใช้ยา	
9	Alumed Suspension	สหแพทย์เภสัช	3570/24	K310238	20.08.82	1-2 ช.ต.	ตามแพทย์สั่ง	เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-
10	Alumed Suspension	สหแพทย์เภสัช	3570/24	K310224	05.08.82	1-2 ช.ต.	ตามแพทย์สั่ง	เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-
11	Alumina and Magnesia	ยูไนเต็ดเซ้าเอเซีย	USP XIX	36402		15 มล.	4-6	เขย่าขวดก่อนรินยา	-
12	Alumina and Magnesia	Chemephand	USP XIX	36006		1 ช.ต.	4-6	เขย่าขวดก่อนรินยา	-
13	Antagel	Bessy Aron	954/25	200161LP	09.09.82	1 ช.ต.	ตามแพทย์สั่ง	หลังอาหาร เขย่าขวดก่อนรินยา	-
14	Beri-Gel	Berlin Dispensary	1080/22	812008		1 ช.ต.	3	หลังอาหาร เขย่าขวดก่อนใช้	-
15	Cocin Gel	ไทยเจริญเภสัช	1542/23	820301		1-2 ช.ต.	3-4	เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-
16	Gasmagin Mixture	ANB Laboratories	481/20	P11619	29.10.80	A: 2-3 ช.ช. C: 1 ช.ช.	3-4 ตามแพทย์สั่ง	ก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-
17	Gasmagin Mixture	ANB Laboratories	481/20	P22769	25.03.81	A: 2-3 ช.ช. C: 1 ช.ช.	3-4 ตามแพทย์สั่ง	ก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-
18	Gasmagin Mixture	ANB Laboratories	481/20	8208133	24.10.82	A: 2-3 ช.ช. C: 1 ช.ช.	3-4 ตามแพทย์สั่ง	ก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-

ตารางที่ 2.2 (ต่อ) แสดงชนิดยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำ และวิธีการใช้ยา

ลำดับ	ชื่อยาลดกรด	ผู้ผลิต	ทะเบียนยา	รุ่นที่ผลิต	วันที่ผลิต	วิธีการใช้ยา			อาการข้างเคียง (ค), ข้อบ่งห้ามใช้ (ห), ข้อควรระวัง (ร)
						ขนาดยา[1] ครั้งละ	ปริมาณยา ครั้งต่อวัน	ข้อแนะนำการใช้ยา	
19	Gasmagin Mixture	ANB Laboratories	481/20	071122	07.11.79	A: 2-3 ช.ช. C: 1 ช.ช.	3-4 หรือ แพทย์สั่ง	ก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-
20	Herosil	Hero Import Export	2865/20	012005	18.09.23	2 ช.ช.	-	ระหว่างอาหาร และก่อนนอน หรือเมื่อมีอาการ, เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-
21	Macnesum	BM Pharmacy	778/19	80840	09.10.80	A: 1-2 ช.ต. C: ลดลงตามส่วน	-	- เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-
22	Kenya Gel	Kenyaku (Thai)	2579/25	7G4825	15.12.82	1-2 ช.ต.	-	หลังอาหาร 1 ชม. และก่อนนอน เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-
23	Macnum	Bemed Pharm.	1714/24	10898	1-82	1-2 ช.ต.	4-6	ก่อนอาหาร และก่อนนอน หรือเมื่อเกิดอาการปวดท้อง, เขย่าขวดก่อนใช้ยา	-
24	Mysil	East Asiatic	839/23	D-1U001	26.10.82	1-2 ช.ช.	-	ก่อนอาหาร	-
25	Simeco	John Wyeth Broth		5034		2 ช.ช.	4	หลัง หรือระหว่างมื้ออาหารและก่อนนอน เขย่าขวดก่อนใช้, ปิดให้สนิท, ห้ามแช่เย็น	-
26	Solumag-I	Chew Brothers	1921/24	L203310	22.03.82	1 ช.ต.	4 หรือ แพทย์สั่ง	- เขย่าขวดก่อนใช้	-
27	Magtacid	Thai Japan	1620/21	M8101006	16.01.81	1-2 ช.ช.	4 หรือ แพทย์สั่ง	ก่อนอาหาร 1 ชม. และก่อนนอน เขย่าขวดก่อนใช้	-
28	Machto Gel	Nakorn Patana	1321.23	230916	09.80	1 ช.ต.	3-4 หรือ แพทย์สั่ง	หลังอาหารและก่อนนอน, เขย่าขวดก่อนรินยา	-

1 ขนาดยา = ใช้รับประทานครั้งละ A = ผู้ใหญ่, C = เด็ก, ช.ช. = ช้อนชา, ช.ต. = ช้อนโต๊ะ

ตารางที่ 2.3 แสดงชนิดยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดเม็ด และวิธีการใช้ยา

อันดับ	ชื่อยาลดกรด	ผู้ผลิต	ทะเบียนยา	รุ่นที่ผลิต	วันที่ผลิต	วิธีการใช้ยา			อาการข้างเคียง (ค), ข้อบ่งห้ามใช้ยา (ห), ข้อควรระวัง (ร)
						ขนาดยาครั้งละ (เม็ด)	ปริมาณยาครั้งต่อวัน	ข้อแนะนำการใช้ยา	
1	Actal	Winthrop	288/24	X-07517	26.05.82	1-2	- หรือตามจำเป็น	หลังรับประทานอาหารแต่ละมื้อแล้ว ½-1 ชม. อมหรือเคี้ยว	ร=ไม่ใช้ร่วมกับ Tetracycline
2	Baytalcid	Bayer	2351/23	609W	30.12.23	A: 1-2 C: 6-12:ปี: ½ A	-	หลังอาหาร ½ ชม. ยาออกฤทธิ์ได้ดีขึ้นเมื่อเคี้ยวเม็ดยาก่อนกลืน	ค=อาจมีอาการคลื่นไส้, อุจจาระเหลว ห=ยาขนาดสูงเป็นเวลานาน ๆ, คนไตพิการ ร=ห้ามใช้กับยา Tetracycline
3	Aludrox	Wyeth	620/23	0G764	Jul 80 Exp: Jul 83	1-2	-	เคี้ยวหรือกลืนกับน้ำตามต้องการ	-
4	Al-minum Olan	Olan	409/24	405094	5-81	1-2	3-4	หลังอาหาร หรือระหว่างมีอาการ พร้อมน้ำหรือนมครึ่งแล้ว (ควรเคี้ยวให้ละเอียดก่อน)	-
5	Gelusil	Warner-lambert	2547/22	034012	19.01.82	1-2	ตามแพทย์สั่ง	หลังอาหาร 2 ชม. และก่อนนอน เคี้ยวให้แหลกก่อนกลืน	-
6	Herosil	Hero Import-Export	3982/19	90702/12		1-2	ทุก ๆ 4-6 ชม.	เคี้ยวให้ละเอียดก่อนกลืน	-
7	Herosil	Hero Import-Export	3982/19	222006	30.12.25	1-2	ทุก ๆ 4-6 ชม.	เคี้ยวให้ละเอียดก่อนกลืน	-
8	Amogin	Phehalab	3121/22	1069/23	23.06.23	1-2	3-4 หรือแพทย์สั่ง	-	-
9	Macto	เภสัชกรรมนครพัฒนา	612/23	230601		1-2	3-4 หรือแพทย์สั่ง	หลังอาหาร และก่อนนอน เคี้ยวให้ละเอียดก่อนกลืน	-

ตารางที่ 2.3 (ต่อ) แสดงชนิดยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดเม็ด และวิธีการใช้ยา

อันดับ	ชื่อยาลดกรด	ผู้ผลิต	ทะเบียนยา	รุ่นที่ผลิต	วันที่ผลิต	วิธีการใช้ยา			อาการข้างเคียง (ค), ข้อบ่งห้ามใช้ (ห), ข้อควรระวัง (ร)
						ขนาดยา[1] ครั้งละ (เม็ด)	ปริมาณยาครั้งต่อวัน	ข้อแนะนำการใช้ยา	
10	Asilone	Berk Pharm.	1163/23	204352	30.04.82	1-2	-	เคี้ยวหรืออมก่อนอาหาร และก่อนนอน	ร=สตรีมีครรภ์ที่แสบหน้าอกหรือกระเพาะ ควรอมเม็ดยาให้ละลาย ไม่ควรเคี้ยว
11	Macnum	Trusty Drugs	2405/21	52191	7/81	2	-	เคี้ยวให้ละเอียดพร้อมกับนม หรือน้ำ ก่อนอาหารทุกมื้อ และก่อนนอน	-
12	Mysil	Stuart Pharm	3664/23	D-PU001	07.04.82	1-2	หรือแพทย์สั่ง	เคี้ยวให้ละเอียดก่อนอาหาร และก่อนนอน	-
13	Neusilin	บี.เจ. (เบญจโอสถ)	3156/22	322603	27.01.83	1-2	4-6	เคี้ยวยาให้ละลายในปาก, กินก่อนอาหาร หรือขณะกินอาหาร	-
14	Antacil	ไทยนครพัฒนา	411/24	0710925	03.08.82	1-2	ทุก 4-6 ชม.	เคี้ยวให้ละเอียดก่อนกลืน	-
15	Digene	The Boots	811/23	2KK	Nov. 81	1-2	-	เคี้ยวกินกับน้ำหรือนม	-
16	Polycrol	Nicholas	269/22	81208		1-2	3 หรือแพทย์สั่ง	หลังอาหาร, เก็บในอุณหภูมิห้อง ควรเคี้ยวก่อนกลืน	ร=เก็บให้พ้นมือเด็ก

[1]ขนาดยา = รับประทานครั้งละ......เม็ด, A = ผู้ใหญ่, C = เด็ก

ตารางที่ 2.4 แสดงวิธีเตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ที่ pH ต่าง ๆ

ปริมาตรสารเคมี, มล. / สารเคมี	pH							
	1.0	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0
0.2 M Potassium Chloride	12.5	12.5	-	-	-	-	-	-
0.2 M Potassium Biphthalate	-	-	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
0.2 M Hydrochloric Acid	22.0	3.2	9.5	5.6	2.0	0.2	-	-
0.2 M Sodium Hydroxide	-	-	-	-	-	-	2.0	5.6
น้ำ	15.5	34.3	28.0	31.9	35.5	37.3	35.5	31.9

ตารางที่ 2.5 แสดงชนิดอินดิเคเตอร์ ช่วง pH ที่เปลี่ยนสี และวิธีเตรียมสารละลายทดสอบ

อันดับ	ชนิดอินดิเคเตอร์	ช่วง pH ที่เปลี่ยนสี	วิธีเตรียมสารละลายทดสอบ
1.	Cresol Red TS.	0.2-1.8	Cresol Red 50 มก. เติม 0.05 M NaOH 2.65 มล., 90% ethanol 5 มล. จนได้สารละลายใส เติม 20% ethanol จนครบ 250 มล.
2.	Thymol Blue TS.	1.2-2.8	Thymol Blue 0.1 กรัม เติม 0.05 M NaOH 4.3 มล., ethanol 5 มล. และ 20% ethanol จนครบ 250 มล.
3.	Crystal Violet TS.	1.5-3.2	Crystal Violet 0.25 กรัม ในน้ำ 100 มล.
4.	p-Dimethylaminoazobenzene TS.	2.9-4.0	p-Dimethylaminobenzene 0.15 กรัม ใน ethanol 200 มล.
5.	Bromphenol Blue TS.	3.0-4.6	Bromphenol Blue 0.2 กรัม ละลายใน 0.1 M NaOH 3 มล. และ 96% ethanol จนครบ 100 มล.
6.	Methyl Orange-Bromcresol Green TS.	3.8-4.4	Methyl Orange 40 มก. และ Bromcresol Green 0.1 กรัม เติม 0.2 M NaOH 1 มล. และเติมน้ำจนครบ 100 มล.
7.	M.O.-Xylene Cyanol FF.	2.9-4.5	Methyl Orange-Xylene Cyanol FF. 0.1 กรัม เติม ethanol 50 มล. และน้ำจนครบ 100 มล.
8.	Dimethyl Yellow TS.	2.8-4.6	Dimerhyl Yellow 0.2% ใน 90% ethanol
9.	Congo Red TS.	3.0-5.2	Congo Red 0.25 กรัม เติม 90% ethanol 50 มล. เติมน้ำจนครบ 250 มล.

ตารางที่ 2.6 แสดงการเตรียมสารละลายอินดิเคเตอร์ใน ethanol

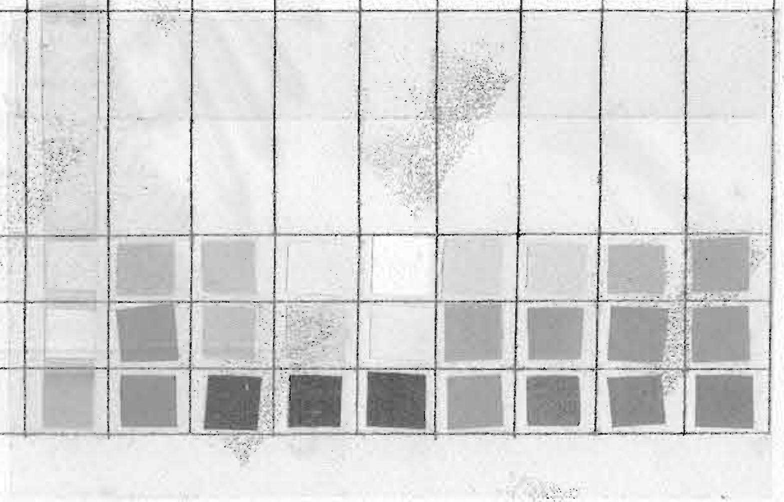
อินดิเคเตอร์	วิธีเตรียมสารละลายใน ethanol
Bromphenol Blue, ethanolic Sol$^{\underline{n}}$	Bromphenol Blue 0.2 กรัม เติม ethanol 100 มล.
Methyl Orange-Bromcresol Green, ethanolic Sol$^{\underline{n}}$	Methyl Orange 20 มก. Bromcresol Green 100 มก. เติม ethanol จนครบ 100 มล.
M.O.-Xylene Cyanol F.F., ethanolic Sol$^{\underline{n}}$	Methyl Orange-Xylene Cyanol FF 100 มก. ใน ethanol 100 มล.

<u>ตารางที่ 3.1</u> แสดงการเปลี่ยนสีของอินดิเคเตอร์

อันดับ	อินดิเคเตอร์	pH 1	2	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	หมายเหตุ
1	Cresol Red TS.	ส้ม	เหลือง							
2	Thymol Blue TS.	แดง	ส้ม	เหลือง						
3	Crystal Violet TS.	เขียวน้ำเงิน								
4	p-Dimethylaminoazobenzene TS.				ส้ม	เหลือง				
5	Bromphenol Blue TS.				ส้ม	เหลือง	เขียวเหลือง	เขียว		เห็นความแตกต่างสีที่ pH 3, 3.5, 4, 4.5
6	Methyl Orange-Bromcresol Green TS.			แดง	ส้ม	เหลือง	เขียวเหลือง	เขียว	เขียวน้ำเงิน	เห็นความแตกต่างสีที่ pH 2.5, 3, 3.5, 4, และ 4.5
7	M.O.-Xylene Cyanol FF TS.			ม่วง	เทาปนม่วง	เทา	เขียว			เห็นความแตกต่างสีที่ pH 2.5, 3, 3.5 และ 4
8	Dimethyl Yellow TS.				ส้ม	เหลือง				
9	Congo Red TS.		น้ำเงิน	ม่วง					แดง	

ตารางที่ 3.2 แสดงการเปลี่ยนสีของแถบอินดิเคเตอร์

อินดิเคเตอร์		pH							
		1.0	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0
Bromphenol Blue									
Methyl Orange-Bromcresol Green									
MO-Xylene Cyanol FF									



ตารางที่ 3.3 แสดงอิทธิพลความเร็วของ magnetic stirrer ที่มีผลต่อการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดทั้ง Preliminary Antacid Test (PAT) และ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT)

อันดับ	ยาลดกรด (ขนาดยาที่น้อยที่สุด, กรัม)	ความเร็วในการคน, รอบต่อนาที	การตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด PAT: pH ที่ 10 นาที	PAT: ค่าเฉลี่ย	PAT: เปอร์เซนต์ความแปรปรวน	ANCT: $\frac{\text{mEq. HCl}}{\text{ขนาดยา}}$	ANCT: ค่าเฉลี่ย	ANCT: เปอร์เซนต์ความแปรปรวน
1	Aluminum Hydroxide Gel (2.1786)	200±20	3.63	3.69±.05	1.3	13.2	13.2±0.1	0.8
		300±30	3.68			13.3		
		400±30	3.72			13.2		
		500±30	3.74			13.2		
2	Dried Aluminum Hydroxide Gel (0.3922)	200±20	1.15	1.12±.03	2.6	6.2	6.2±0.3	4.8
		300±30	1.12			6.5		
		400±30	1.13			6.0		
		500±30	1.08			-		
3	Magnesium Hydroxide, Compressed Gel (1.00)	200±20	9.05	9.05±0.2	0.2	11.9	11.8±0.1	0.8
		300±30	9.08			11.7		
		400±30	9.04			11.7		
		500±30	9.04			11.8		

ตารางที่ 3.3 (ต่อ) แสดงอิทธิพลความเร็วของ magnetic stirrer ที่มีผลต่อการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดทั้ง Preliminary Antacid Test (PAT) และ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT)

อันดับ	ยาลดกรด (ขนาดยาที่น้อยที่สุด, กรัม)	ความเร็วในการคน, รอบต่อนาที	การตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด					
			PAT			ANCT		
			pH ที่ 10 นาที	ค่าเฉลี่ย	เปอร์เซนต์ความแปรปรวน	mEq. HCl / ขนาดยา	ค่าเฉลี่ย	เปอร์เซนต์ความแปรปรวน
4	Magnesium Hydroxide, Powder (0.300)	200±20	9.30	9.27±.02	0.2	10.3	10.3±0.1	1.0
		300±30	9.25			10.3		
		400±30	9.26			10.3		
		500±30	9.27			10.2		
5	Magnesium Carbonate, Light (0.250)	200±20	5.02	5.06±.12	2.4	5.3	5.3±0.1	1.9
		300±30	5.07			5.2		
		400±30	5.21			5.3		
		500±30	4.92			5.3		
6	Magnesium Carbonate, Heavy (0.250)	200±20	4.11	4.59±.41	8.8	5.3	5.4±0.1	1.9
		300±30	4.72			5.4		
		400±30	4.44			5.4		
		500±30	5.07			5.4		

ตารางที่ 3.3 (ต่อ) แสดงอิทธิพลความเร็วของ magnetic stirrer ที่มีผลต่อการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดทั้ง Preliminary Antacid Test (PAT) และ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT)

อันดับ	ยาลดกรด (ขนาดยาที่น้อยที่สุด, กรัม)	ความเร็วในการคน, รอบต่อนาที	การตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด					
			PAT			ANCT		
			pH ที่ 10 นาที	ค่าเฉลี่ย	เปอร์เซนต์ความแปรปรวน	mEq. HCl / ขนาดยา	ค่าเฉลี่ย	เปอร์เซนต์ความแปรปรวน
7	Magnesium Trisilicate (0.500)	200±20	1.27	1.28±.02	1.2	-	5.0±0	0
		300±30	1.27			5.0		
		400±30	1.30			5.0		
		500±30	1.29			5.0		
8	Calcium Carbonate (1.00)	200±20	5.93	6.16±.30	4.8	19.9	19.9±0.1	0.5
		300±30	6.11			19.8		
		400±30	6.01			19.9		
		500±30	6.59			-		
9	Sodium Bicarbonate (1.00)	200±20	7.00	7.60±.71	9.4	-		
		300±30	7.02			-		
		400±30	7.95			-		
		500±30	8.44			-		

ตารางที่ 3.3 (ต่อ) แสดงอิทธิพลความเร็วของ magnetic stirrer ที่มีผลต่อการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดทั้ง Preliminary Antacit Test (PAT) และ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT)

อันดับ	ยาลดกรด (ขนาดยาที่น้อยที่สุด, กรัม)	ความเร็วในการคน, รอบต่อนาที	การตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรด					
			PAT			ANCT		
			pH ที่ 10 นาที	ค่าเฉลี่ย	เปอร์เซนต์ความแปรปรวน	mEq. HCl / ขนาดยา	ค่าเฉลี่ย	เปอร์เซนต์ความแปรปรวน
10	Alumed Suspension (15 มล.)	200±20	3.99	4.01±.03	0.6	40.7	40.7±0.1	0.2
		300±30	4.01			40.6		
		-	-			-		
		500±30	4.03			40.7		
ค่าเฉลี่ย ± ความแปรปรวนมาตรฐาน					3.2±3.4			1.3±1.5

ตารางที่ 3.4 แสดงผลการชั่งและการตวงตัวอย่างยาต่อการตรวจสอบประสิทธิภาพยาลดกรดทั้ง Preliminary Antacid Test (PAT) และ Acid Neutralizing Capacity Test (ANCT)

ตัวยาลดกรด (ความถ่วงจำเพาะ)	ขนาดยาที่น้อยที่สุดที่บ่งไว้ในฉลาก		PAT pH ที่ 10 นาที			ANCT (mEq. HCl/ขนาดยา)		
	ชั่ง,กรัม	ตวง,มล.	ชั่ง	ตวง	ความแตกต่าง	ชั่ง	ตวง	ความแตกต่าง
Alumed Suspension (1.1277)	16.9158	-	4.0	-	0.2	38.85	-	0.15
	-	15	-	3.8		-	39.00	
Gasmagin Mixture (1.13751)	5.6875	-	3.8	-	0	14.25	-	0.05
	-	5	-	3.8		-	14.30	
	11.3751	-	3.9	-	0	28.00	-	0.10
	-	10	-	3.9		-	27.90	
Alum Milk (1.0999)	16.4985	-	5.5	-	0.1	39.15	-	0.15
	-	15	-	5.6		-	39.30	
ค่าเฉลี่ย ± ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน			4.3 ±0.8	4.3 ±0.9	0.08 ±0.09	30.06 ±11.75	30.13 ±11.81	0.11 ±0.05

ตารางที่ 3.5 แสดงการเปลี่ยนสีของอินดิเคเตอร์ในการตรวจสอบ Preliminary Antacid Test (PAT)

ยาลดกรด (ขนาดยาที่น้อยที่สุด)	อินดิเคเตอร์								
	Methyl Orange-Bromcresol Green			M.O.-Xylene Cyanol FF			Bromphenol Blue		
	เวลา (นาที)	pH	สีอินดิเคเตอร์	เวลา (นาที)	pH	สีอินดิเคเตอร์	เวลา (นาที)	pH	สีอินดิเคเตอร์
Alumed Suspension (15 มล.) ยาสีขาวฟ้า	0	8.20	น้ำเงิน	0	8.20	เขียว	0	8.20	ม่วง
	.20	2.05	แดง-ส้ม	.20	2.00	ม่วง	.20	1.99	ฟ้า
	.40	3.50	ขาว-เหลือง*	.40	3.52	เทา*	.40	3.50	ฟ้า*
	1	3.64	เหลือง-เขียว	1	3.67	เทา	1	3.65	ฟ้า
	2	3.75	เหลือง-เขียว	2	3.75	เทา-น้ำเงิน	2	3.74	ฟ้า
	3	3.77	เหลือง-เขียว	3	3.76	เทา-น้ำเงิน	3	3.75	ฟ้า
	5	3.83	เขียว	5	3.85	เทา-น้ำเงิน	5	3.84	ฟ้า
	10	3.89	เขียว	10	3.92	เทา-น้ำเงิน	10	3.92	ฟ้า
	15	4.02	เขียว	15	4.05	เทา-เขียว	15	4.02	ม่วงฟ้า
	20	4.13	เขียว	20	4.15	เขียว-เทา	20	4.12	ม่วง

ตารางที่ 3.5 (ต่อ) แสดงการเปลี่ยนสีของอินดิเคเตอร์ในการตรวจสอบ Preliminary Antacid Test (PAT)

ยาลดกรด (ขนาดยาที่น้อยที่สุด)	อินดิเคเตอร์								
	Methyl Orange-Bromcresol Green			M.O.-Xylene Cyanol FF			Bromphenol Blue		
	เวลา (นาที)	pH	สีอินดิเคเตอร์	เวลา (นาที)	pH	สีอินดิเคเตอร์	เวลา (นาที)	pH	สีอินดิเคเตอร์
Casmagin Mixture (10 มล.) ยาสีแดง	0	8.03	น้ำเงิน	0	8.38	เขียวคล้ำ	0	8.20	ม่วง
	1	2.28	แดง	1	1.99	ม่วงคล้ำ	1	2.11	ม่วง
	2	2.93	ชมพู	2	2.90	ม่วงคล้ำ	2	2.95	ม่วง
	3	3.37	ชมพู-เทา	3	3.40	ม่วงคล้ำ	3	3.39	ม่วง
	4	3.50	ขาว-เทา*	4	3.50	ม่วงน้ำเงิน*	4	3.51	ม่วง*
	5	3.63	เทา	5	3.65	ม่วงน้ำเงิน	5	3.64	ม่วง
	6	3.69	เทา	6	3.70	ม่วงน้ำเงิน	6	3.70	ม่วง
	7	3.75	เทา	7	3.74	ม่วงน้ำเงิน	7	3.75	ม่วง
	10	3.85	น้ำเงิน	10	3.80	ม่วงน้ำเงิน	10	3.83	ม่วง-น้ำเงิน
	15	3.91	น้ำเงิน	15	3.88	ม่วงน้ำเงิน	15	3.90	ม่วง-น้ำเงิน

ตารางที่ 3.6 เปรียบเทียบ pH ใน Preliminary Antacid Test (PAT) ของยาลดกรดเมื่อใช้ magnetic stirrer ที่ 300±30 รอบต่อนาที กับการใช้มือเขย่า

อันดับ	ยาลดกรด (ขนาดยาที่น้อยที่สุด, กรัม)	วัดด้วย pH meter			ใช้ M.O-Bromcresol Green	
		300±30	มือเขย่า	ความแตกต่าง	การเปลี่ยนสี	อ่าน pH จากสี
1.	Aluminium Hydroxide Gel (2.1786)	3.68	3.73	0.05	ขาว-เหลือง	>3.5
2.	Dried Aluminium Hydroxide Gel (0.3922)	1.12	1.35	0.23	แดง	<3.5
3.	Magnesium Hydroxide, Gel	9.08	8.90	0.18	น้ำเงิน	>3.5
4.	Magnesium Hydroxide, Powder (0.300)	9.25	9.05	0.20	น้ำเงิน	>3.5
5.	Magnesium Carbonate, Light (.250)	5.07	4.87	0.20	น้ำเงิน	>3.5
6.	Magnesium Carbonate, Heavy (.250)	4.72	4.70	0.02	เขียว	>3.5
7.	Magnesium Trisilicate (.500)	1.27	1.50	0.23	แดง-ส้ม	<3.5
8.	Calcium Carbonate (1.00)	6.11	6.05	0.06	น้ำเงิน	>3.5
9.	Sodium Bicarbonate (1.00)	7.02	7.12	0.10	น้ำเงิน	>3.5
	ค่าเฉลี่ย ± ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน	5.26±2.96	5.25±2.83	0.14±0.08		

ตารางที่ 3.7 แสดงประสิทธิภาพของยาลดกรดที่เป็นวัตถุดิบ โดยเปรียบเทียบวิธีตรวจสอบ CFR กับวิธี R.C.

อันดับ	ชนิดยาลดกรด	ขนาดยาที่น้อยที่สุด (กรัม)	ประสิทธิภาพการลดกรด วิธี CFR[1] PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	วิธี R.C.[2] PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	Δ ANCT[5]
1	Aluminium Hydroxide Gel	2.1786	3.68	13.2±0.1	>3.5	13.2±0.1	0
2	Dried Aluminium Hydroxide Gel	.3922	1.12	6.2±0.3	<3.5	6.7±0.2	0.5
3	Magnesium Hydroxide, Compressed Gel	1.000	9.08	11.8±0.1	>3.5	11.7±0.1	0.1
4	Magnesium Hydroxide, Powder	0.300	9.25	10.3±0.1	>3.5	10.3±0.1	0
5	Magnesium Carbonate, Light	0.250	5.07	5.3±0.1	>3.5	5.3±0.1	0
6	Magnesium Carbonate, Heavy	0.250	4.72	5.4±0.1	>3.5	5.3±0.1	0.1
7	Magnesium Trisilicate	0.500	1.27	5.0±0.1	<3.5	5.0±0.1	0
8	Calcium Carbonate	1.000	6.11	19.9±0.1	>3.5	19.7±0.1	0.2
ค่าเฉลี่ย ± ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน				9.6±5.3		9.7±5.2	0.1±0.2

1. วิธี CFR ใน UXP XX(2)
2. วิธี R.C. เป็นวิธีควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดอย่างรวดเร็วที่ได้วิจัยขึ้น
3. PAT คือ Preliminary Antacid Test
4. ANCT คือ Acid Neutralizing Capacity Test วัดเป็นจำนวน mEq. HCl ต่อขนาดยาลดกรดที่น้อยที่สุด
5. Δ ANCT เป็นความแตกต่างของ mEq. HCl/ขนาดยา ที่ทดลองโดยวิธี CFR และวิธี R.C.

ตารางที่ 3.8 แสดงส่วนประกอบตัวยาสำคัญ ขนาดยา และประสิทธิภาพของยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำที่ตรวจสอบโดยวิธี CFR และวิธี R.C.

อันดับ	ชนิดยาลดกรด (ชื่อการค้า)	ขนาดยา[6] มล.	ส่วนประกอบตัวยาสำคัญต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลาก, มก.						ประสิทธิภาพการลดกรด				Δ ANCT[5]
									วิธี CFR[1]		วิธี R.C.[2]		
			$Al(OH)_3$	Al_2O_3 eqv. to	$Mg(OH)_2$	$Mg_2Si_3O_8$	อื่น ๆ	Simethicone	PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	
1	Aluminum Hydroxide Gel	15	-	540-660	-	-	-	-	4.18	40.5±0.2	>3.5	40.6±0.3	0.1
2	Aluminum	15-20	-	200	-	-	-	-	0.98	5.9±0.2	<3.5	5.4±0.5	0.5
3	Manogel	15	Dried Gel 1200	-	-	-	-	-	3.65	37.1±0.2	>3.5	37.5±0.5	0.4
4	Baytalcid	5-10	-	-	-	-	Hydrotalcite 500	-	4.10	15.4±0.1	>3.5	15.6±0.3	0.2
5	Almag Milk	15-30	600	-	375	-	-	-	3.85	36.3±0.2	>3.5	35.3±0.6	1.0
6	Aludrox	10	612	-	195	-	-	-	3.95	30.7±0.3	>3.5	30.9±0.3	0.2
7	Alugas	5-10	Dried Gel 400	-	100	-	-	-	3.69	19.1±0.1	>3.5	19.4±0.5	0.3
8	Alum Milk	15-30	660	-	360	-	-	-	5.62	39.3±0.2	>3.5	39.6±0.6	0.3
9	Alumed Suspension	15-30	660	-	360	-	-	-	3.85	40.8±0.2	>3.5	40.9±0.4	0.1
10	Alumed Suspension	15-30	660	-	360	-	-	-	3.89	39.0±0.2	>3.5	39.4±0.3	0.4
11	Alumina and Magnesia	15	-	540	270	-	-	-	3.84	40.8±0.2	>3.5	41.7±0.8	0.9
12	Alumina and Magnesia	15	-	480	225	-	-	-	4.65	40.1±0.5	>3.5	40.7±0.6	0.6
13	Antagel	15	660	-	360	-	-	-	4.29	41.3±0.5	>3.5	43.4±1.2	2.1

ตารางที่ 3.8 (ต่อ) แสดงส่วนประกอบตัวยาสำคัญ ขนาดยา และประสิทธิภาพของยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำที่ตรวจสอบโดยวิธี CFR และวิธี R.C.

อันดับ	ชนิดยาลดกรด (ชื่อการค้า)	ขนาดยา[6] มล.	ส่วนประกอบตัวยาสำคัญต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลาก, มก.						ประสิทธิภาพการลดกรด				Δ ANCT[5]
									วิธี CFR[1]		วิธี R.C.[2]		
			$Al(OH)_3$	Al_2O_3 eqv. to	$Mg(OH)_2$	$Mg_2Si_3O_8$	อื่น ๆ	Simethicone	PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	
14	Beri-Gel	15	–	570	297	–	–	–	4.69	42.8±0.2	>3.5	43.1±0.6	0.3
15	Cocin Gel	15-30	–	600	330	–	–	–	4.18	50.3±0.3	>3.5	51.5±1.1	1.2
16	Gasmagin Mixture	10-15	–	350	220	–	–	–	3.85	28.5±0.2	>3.5	27.7±0.5	0.8
17	Gasmagin Mixture	10-15	–	350	220	–	–	–	3.98	27.9±0.2	>3.5	28.2±0.3	0.3
18	Gasmagin Mixture	10-15	–	350	220	–	–	–	3.86	31.1±0.2	>3.5	31.9±0.6	0.8
19	Gasmagin Mixture	10-15		350	220	–	–	–	3.79	21.9±0.2	>3.5	22.1±0.4	0.2
20	Herosil	8	500	–	–	1000	–	–	3.90	21.5±0.2	>3.5	22.0±0.5	0.5
21	Macnesum	15-30	1087.5	–	–	427.5	–	–	4.47	37.6±0.3	>3.5	38.0±0.6	0.4
22	Kenya Gel	15-30	960	–	300	–	–	100	4.00	44.9±0.3	>3.5	46.0±1.5	1.1
23	Macnum	15-30	660	–	300	–	–	21	5.77	34.2±0.3	>3.5	33.6±0.5	0.6
24	Mysil	5-10	400	–	400	–	–	30	4.00	24.6±0.2	>3.5	25.4±0.6	0.8
25	Simeco	10	430	–	160	–	–	50	3.95	23.9±0.2	>3.5	23.8±0.2	0.1

ตารางที่ 3.8 (ต่อ) แสดงส่วนประกอบตัวยาสำคัญ ขนาดยา และประสิทธิภาพของยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดน้ำที่ตรวจสอบโดยวิธี CFR และวิธี R.C.

อันดับ	ชนิดยาลดกรด	ขนาดยา[6] มล.	ส่วนประกอบตัวยาสำคัญต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลาก, มก.						ประสิทธิภาพการลดกรด				Δ ANCT[5]
									วิธี CFR[1]		วิธี R.C.[2]		
			$Al(OH)_3$	Al_2O_3 eqv. to	$Mg(OH)_2$	$Mg_2Si_3O_8$	อื่น ๆ	Simethicone	PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	
26	Solumag-D	15	860	-	291.6	-	-	Dimethione 37.5	4.79	43.7±0.3	>3.5	43.9±0.5	0.2
27	Magtacid	15-30	Dried Gel 1200	-	-	750	-	Dimethione 75.0	1.43	32.6±0.4	<3.5	33.8±0.8	1.2
28	Machto Gel	5	-	-	225	-	$Al.OH.Mg.CO_3$ Codried 1200	50	5.14	47.3±0.2	>3.5	48.5±0.8	1.2
	ค่าเฉลี่ย ± ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน									33.5±10.5		33.9±10.8	0.6±0.5

1. วิธี CFR ใน USP XX(2)
2. วิธี R.C. เป็นวิธีควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดอย่างรวดเร็วที่ได้วิจัยขึ้น
3. PAT คือ Preliminary Antacid Test
4. ANCT คือ Acid Neutralizing Capacity Test วัดเป็นจำนวน mEq. HCl ต่อขนาดยาลดกรดที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก
5. Δ ANCT เป็นความแตกต่างของ mEq. HCl/ขนาดยาที่ทดลองโดยวิธี CFR และวิธี R.C.
6. ขนาดยา คิดเป็น มล. โดยเทียบจาก 1 ช้อนชา = 5 มล. และ 1 ช้อนโต๊ะ = 15 มล. (และคิดเฉพาะขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่)

ตารางที่ 3.9 แสดงส่วนประกอบตัวยาสำคัญ ขนาดยา และประสิทธิภาพของยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดเม็ดที่ตรวจสอบโดยวิธี CFR และวิธี R.C.

อันดับ	ชนิดยาลดกรด	ขนาดยา เม็ด	ส่วนประกอบตัวยาสำคัญต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลาก, มก.						ประสิทธิภาพการลดกรด				Δ ANCT[5]
			$Al(OH)_3$	Al_2O_3 eqv. to	$Mg(OH)_2$	$Mg_2Si_3O_8$	อื่น ๆ	Simethicone	PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	
1	Actal	1-2	216	-	-	-	-	-	2.00	7.8±0.4	<3.5	7.6±0.5	0.2
2	Baytalcid	1-2	-	-	-	-	Hydrotalcite 500	-	4.71	14.7±0.2	>3.5	14.2±0.6	0.5
3	Aludrox	1-2	304	-	83.5	-	-	-	1.87	9.4±0.3	<3.5	9.0±0.5	0.4
4	Al-minum Olan	1-2	250	-	-	500	-	-	2.70	10.4±0.2	<3.5	10.9±0.4	0.5
5	Gelusil	1-2	250	-	-	500	-	-	2.62	5.8±0.2	<3.5	5.4±0.7	0.4
6	Herosil	1-2	250	-	-	500	-	-	3.53	13.4±0.5	>3.5	12.4±0.8	1.0
7	Hercsil	1-2	250	-	-	500	Atropine SO_4 125 mcg	-	1.12	10.1±0.2	<3.5	9.5±0.3	0.6
8	Amogin	1-2	-	-	-	250	$H_2NCH_2COOAl(OH)_2$ 250	-	2.78	5.4±0.2	<3.5	4.8±0.4	0.6
9	Macto	1-2	Dried 250	-	100	300	-	-	4.18	13.4±0.3	>3.5	12.5±0.6	0.9
10	Asilone	1-2	500	-	-	-	-	Dimethicone 270	3.74	12.6±0.5	>3.5	13.8±0.7	1.2
11	Macnum	2	500	-	400	-	-	50	6.14	20.2±0.2	>3.5	19.2±0.8	1.0
12	Mysil	1-2	400	-	400	-	-	30	6.50	18.4±0.4	>3.5	17.8±0.5	0.6
13	Neusilin	1-2	-	145.3	MgO 57.24	-	-	SiO_2 148.50	3.62	11.6±0.3	>3.5	11.0±0.6	0.6
14	Antacil	1-2	250	-	-	350	-	Kaolin 50	3.36	10.9±0.2	<3.5	10.0±0.5	0.9
15	Digene	1-2	300	-	25	-	Mg.Al.Silicate 300	10	2.20	8.0±0.2	<3.5	7.3±0.6	0.7

ตารางที่ 3.9 (ต่อ) แสดงส่วนประกอบตัวยาสำคัญ ขนาดยา และประสิทธิภาพของยาลดกรดสำเร็จรูปชนิดเม็ดที่ตรวจสอบโดยวิธี CFR และวิธี R.C.

อันดับ	ชนิดยาลดกรด	ขนาดยา เม็ด	ส่วนประกอบตัวยาสำคัญต่อขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งในฉลาก, มก.						ประสิทธิภาพการลดกรด				Δ ANCT[5]
			$Al(OH)_3$	Al_2O_3 eqv. to	$Mg(OH)_2$	$Mg_2Si_3O_8$	อื่น ๆ	Simethicone	PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	PAT[3]	ANCT[4] (mEq. HCl/ขนาดยา)	
16	Polycrol	1-2	-	-	100	-	Al.OH./Mg.CO_3 Co-Dried 275[3]	25	3.96	11.0±0.2	>3.5	9.7±0.8	1.3
	ค่าเฉลี่ย ± ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน									11.4±4.0		10.9±4.0	0.7±0.3

[1]วิธี CFR ใน USP XX(2)

[2]วิธี R.C. เป็นวิธีควบคุมประสิทธิภาพยาลดกรดอย่างรวดเร็วที่ได้วิจัยขึ้น

[3]PAT คือ Preliminary Antacid Test

[4]ANCT คือ Acid Neutralizing Capacity Test วัดเป็นจำนวน mEq. HCl ต่อขนาดยาลดกรดที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก

[5]Δ ANCT คือ ความแตกต่างของ mEq. HCl/ขนาดยาที่ทดลองโดยวิธี CFR และวิธี R.C.

ตารางที่ 4.1 แสดงผลการวิจัยยาลดกรดสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทย

รายการ	ยาลดกรดชนิดน้ำ			ยาลดกรดชนิดเม็ด		
	จำนวน	เปอร์เซนต์	รายละเอียด	จำนวน	เปอร์เซนต์	รายละเอียด
1. ประสิทธิภาพยาลดกรด, ตัวอย่าง	28			16		
1.1 ตรวจ PAT: PAT>pH 3.5	26	92.9	pH (3.65-5.77)	8	50.0	pH (3.53-6.50)
PAT<pH 3.5	2	7.1	pH (0.98-1.43)	8	50.0	pH (1.12-3.36)
Neutralizing pH 1-2	2	7.1		3	18.8	
2-3	0	0		4	25.0	
3-4	13	46.4		5	31.3	
4-5	10	35.7		2	12.5	
5-6	3	10.7		0	0	
6-7	0	0		2	12.5	
1.2 ตรวจ ANCT[2] ได้ค่าเฉลี่ย ANCT			33.5±10.5			11.4±4.0
ANCT(mEq. HCl/ขนาดยา) 1-10	1	3.6		5	31.3	
10-20	2	7.1		10	62.5	
20-30	6	21.4		1	6.3	
30-40	9	32.1		0	0	
40-50	10	35.7		0	0	

ตารางที่ 4.1 (ต่อ) แสดงผลการวิจัยยาลดกรดสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทย

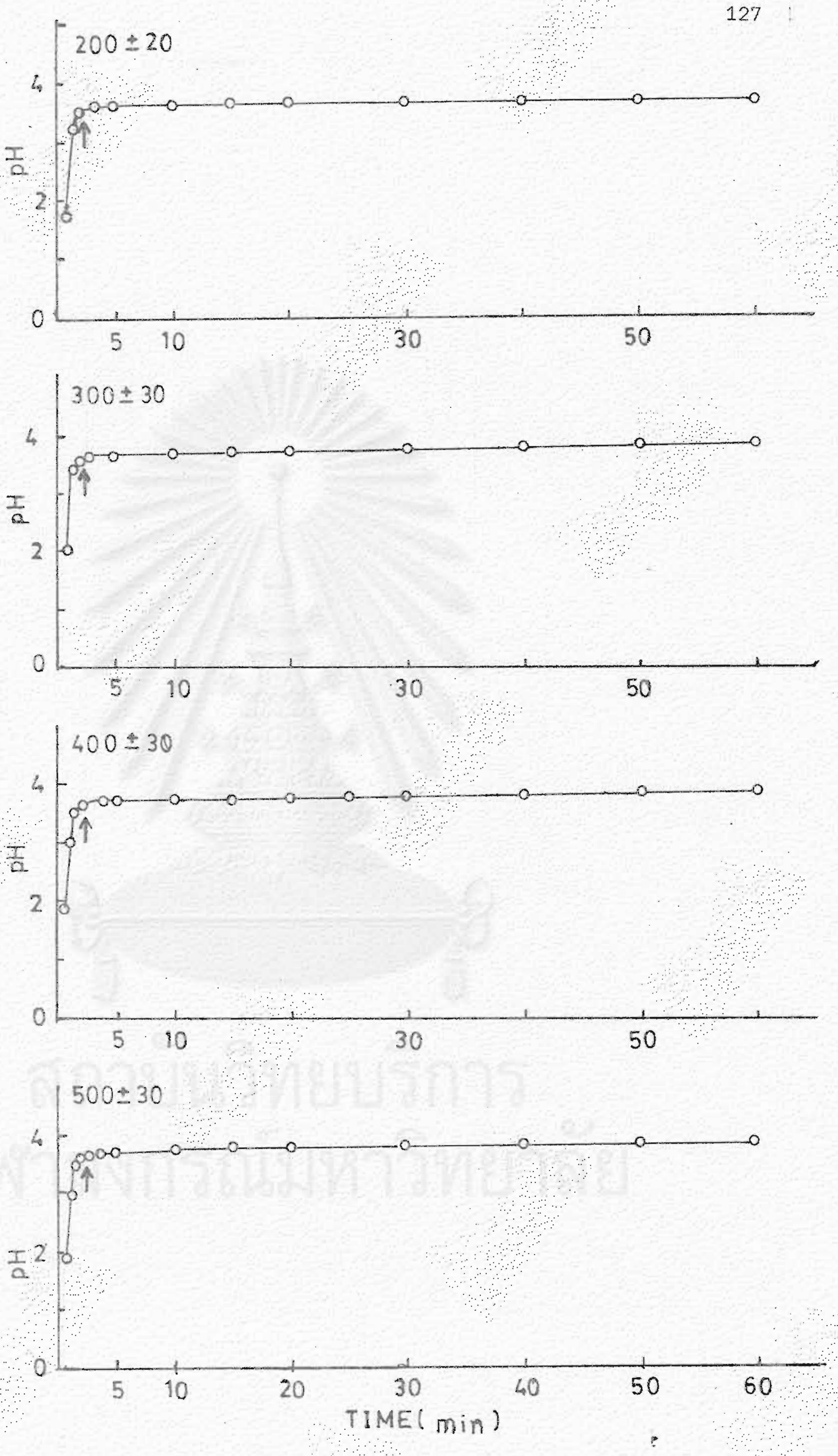
รายการ	ยาลดกรดชนิดน้ำ			ยาลดกรดชนิดเม็ด		
	จำนวน	เปอร์เซนต์	รายละเอียด	จำนวน	เปอร์เซนต์	รายละเอียด
2. สูตรตำรับยา (จำนวนตำรับ)	24			16		
2.1 ส่วนประกอบ						
จำนวนตัวยาลดกรด 1	4	16.6		2	12.5	
2	13	54.2		5	31.3	
3	0	0		1	6.3	
ตัวยาลดกรด + ยาอื่น ๆ	7	29.2		8	50.0	
จำนวนตำรับที่มี Aluminium Salt	24	100		16	100	
$Mg(OH)_2$	17	70.8		7	43.8	ผ่าน PAT 5 ตำรับ = 71.4%
$Mg_2Si_3O_8$	3	12.5		7	43.8	ผ่าน PAT 2 ตำรับ = 28.6%
Simethicone/Dimethicone	7	29.2		6	37.5	
2.2 ขนาดยา (มก./ขนาดยา)						
$Al(OH)_3$			400-1200			216-500
Al_2O_3 eqv. to			200-600			-
$Mg(OH)_2$			100-300			25-400
$Mg_2Si_3O_8$			427.5-1000			250-500
Simethicone/Dimethicone			21-100			10-270

ตารางที่ 4.1 (ต่อ) แสดงผลการวิจัยยาลดกรดสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทย

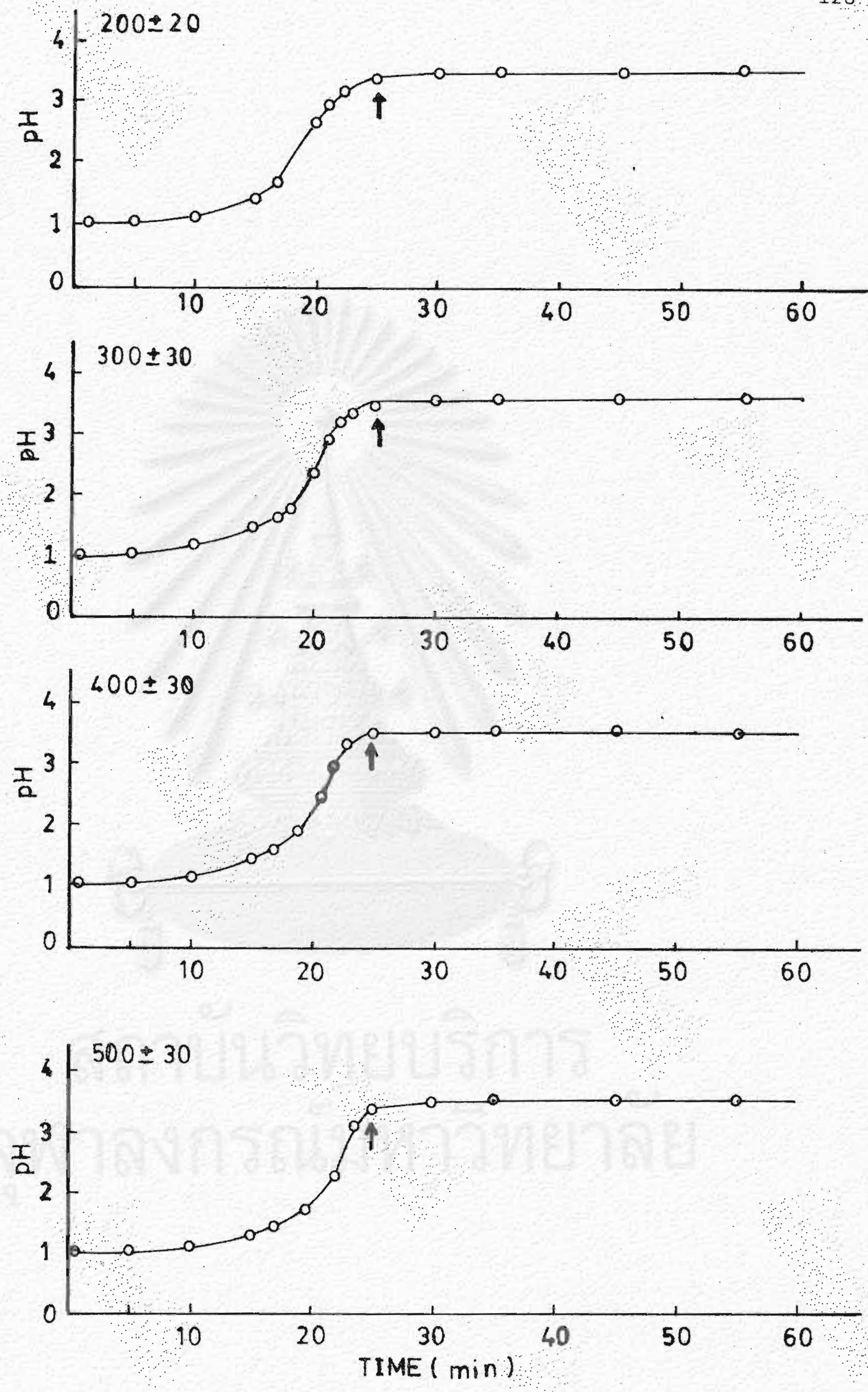
รายการ	ยาลดกรดชนิดน้ำ			ยาลดกรดชนิดเม็ด		
	จำนวน	เปอร์เซนต์	รายละเอียด	จำนวน	เปอร์เซนต์	รายละเอียด
3. ฉลากยาและเอกสารกำกับยา, จำนวนตำรับ	24			16		
3.1 ขนาดยาและปริมาณยา, 3-4 ครั้ง/วัน	11	45.0		4	25.0	
4-6 ครั้ง/วัน	3	12.5		4	25.0	
ไม่บ่ง หรือตามแพทย์สั่ง	9	37.5		8	50.0	
3.2 ข้อแนะนำการใช้ยา						
3.2.1 ไม่บ่งวิธีใช้ (เวลากินยา)	10	41.7		6	37.5	
บ่งวิธีใช้ (เวลากินยา)	14	58.3		10	62.5	
บ่งวิธีใช้อย่างถูกต้อง	3	21.4	หลังอาหาร ½-1 ชม. และก่อนนอน	3	30.0	หลังอาหาร ½-1 ชม. และก่อนนอน
บ่งวิธีใช้ไม่ถูกต้อง	11	78.6	หลังอาหาร, ก่อนอาหาร, ก่อนนอน	7	70.0	หลังอาหาร, ก่อนอาหาร, ก่อนนอน
บ่งวิธีใช้ยาถูกต้องจากจำนวนตัวอย่างทั้งหมด	3	12.5		3	18.8	
3.2.2 ลักษณะการใช้ยา						
เขย่าขวดก่อนใช้	21	87.5				
เคี้ยวก่อนกลืน				15	93.8	
3.3 แจ้งอาการข้างเคียง, ข้อห้าม, ข้อระวัง	2	8.3		4	25.0	

1 PAT = Preliminary Antacid Test (ตามวิธี CFR ใน USP XX[2])

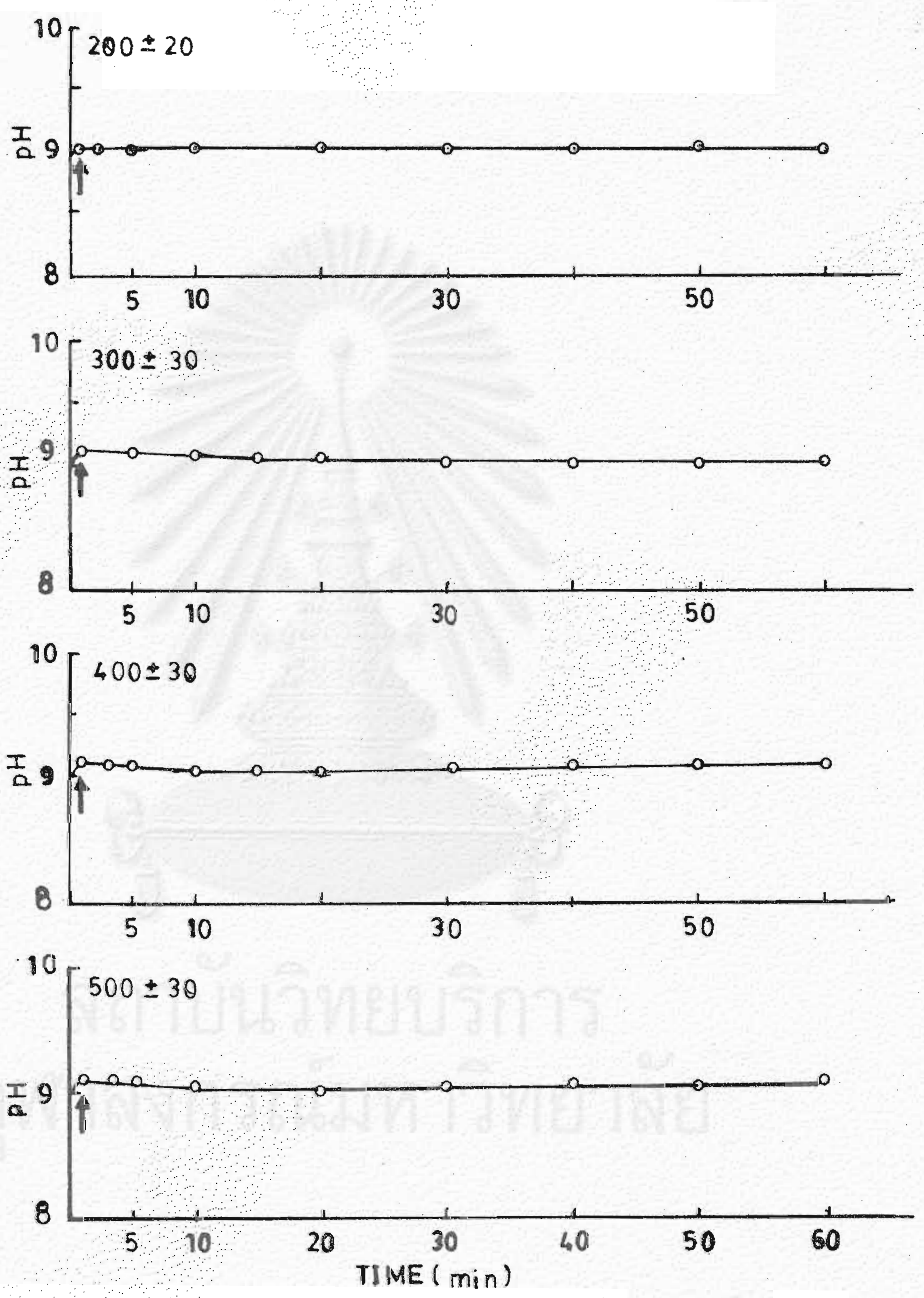
2 ANCT = Acid Neutralizing Capacity Test (ตามวิธี CFR ใน USP XX[2])



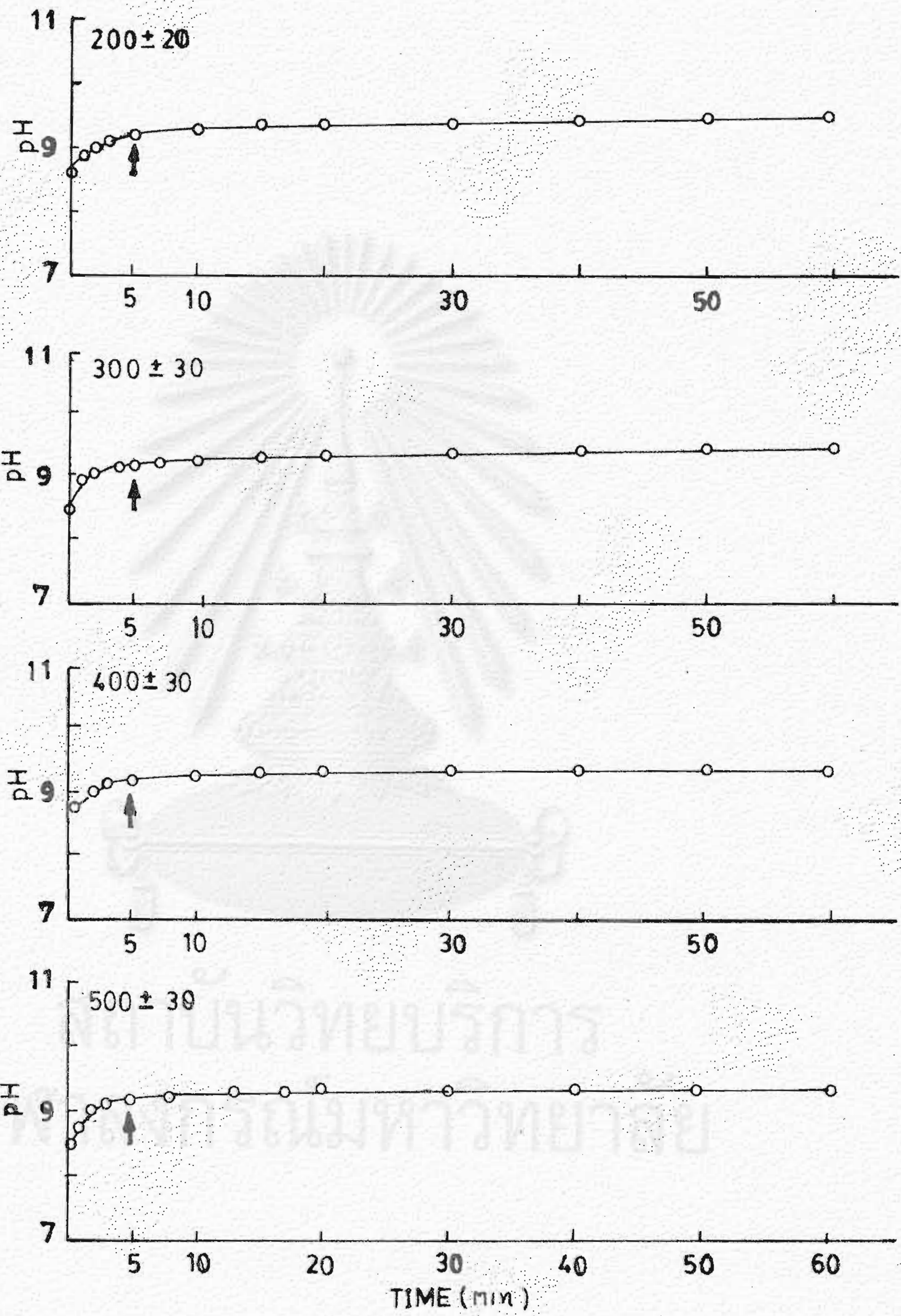
รูปที่ 3.1 แสดงอัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของ Aluminum Hydroxide Wet Gel กับกรด เมื่อใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 ± 20, 300 ± 30, 400 ± 30 และ 500 ± 30 รอบต่อนาที



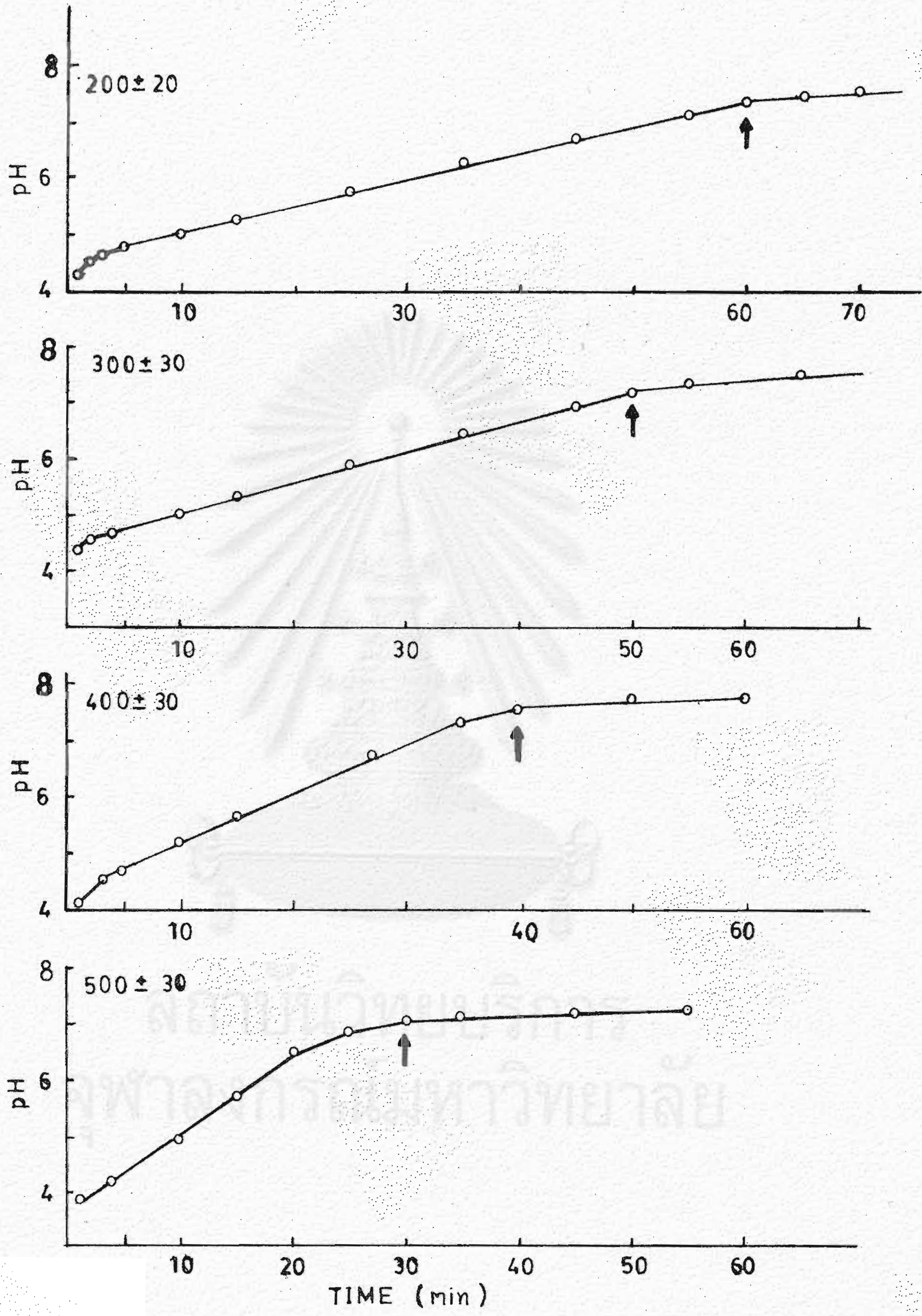
รูปที่ 3.2 แสดงอัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของ Dried Aluminum Hydroxide Gel กับกรด เมื่อใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 ± 20, 300 ± 30, 400 ± 30 และ 500 ± 30 รอบต่อนาที



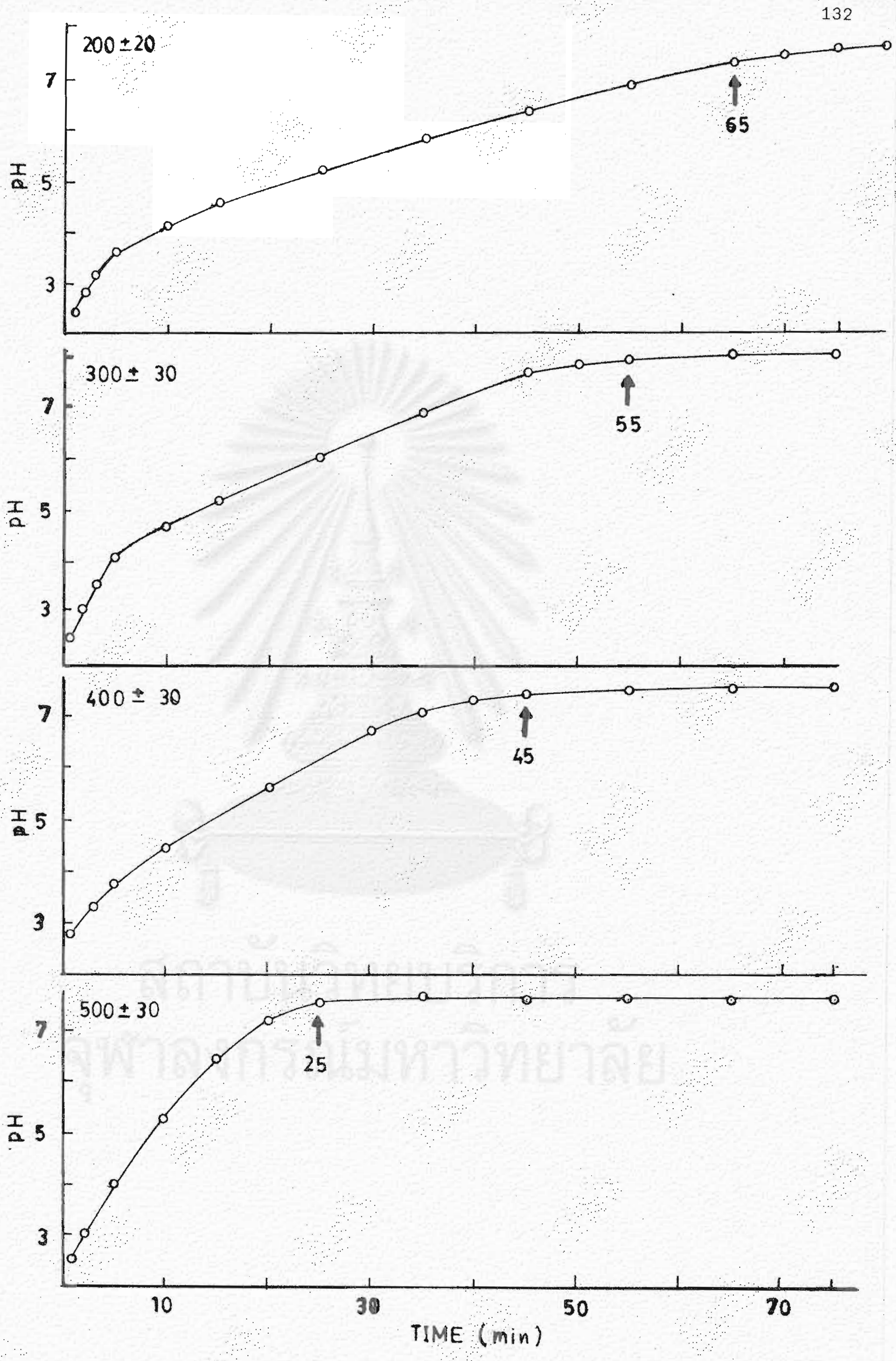
รูปที่ 3.3 แสดงอัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของ Magnesium Hydroxide, Compressed Gel กับกรด เมื่อใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 ± 20, 300 ± 30, 400 ± 30 และ 500 ± 30 รอบต่อนาที



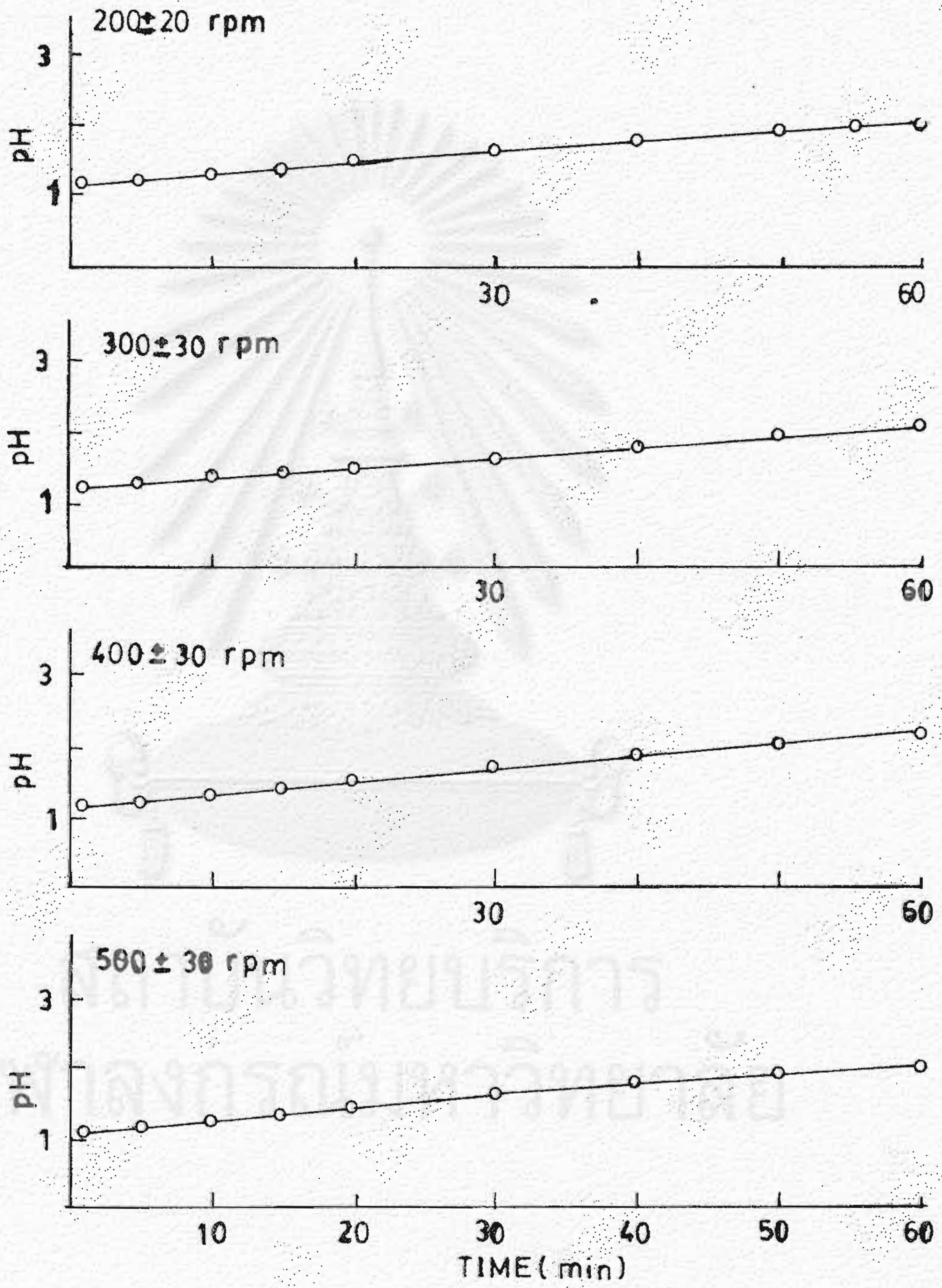
รูปที่ 3.4 แสดงอัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของ Magnesium Hydroxide, Powder กับกรด เมื่อใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 ± 20, 300 ± 30, 400 ± 30 และ 500 ± 30 รอบต่อนาที



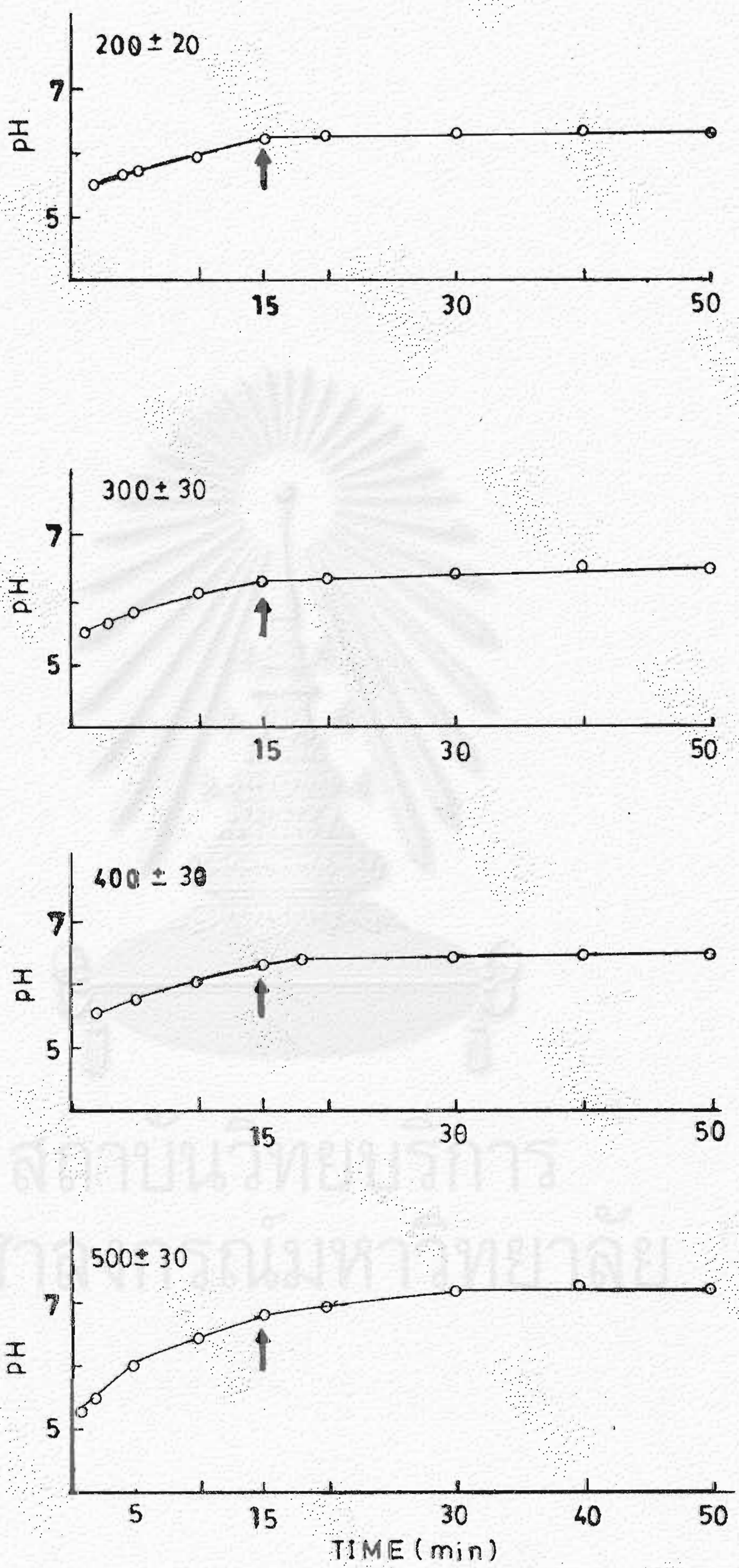
รูปที่ 3.5 แสดงอัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของ Magnesium Carbonate, Light กับกรด เมื่อใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 $\pm$ 20, 300 $\pm$ 30, 400 $\pm$ 30 และ 500 $\pm$ 30 รอบต่อนาที



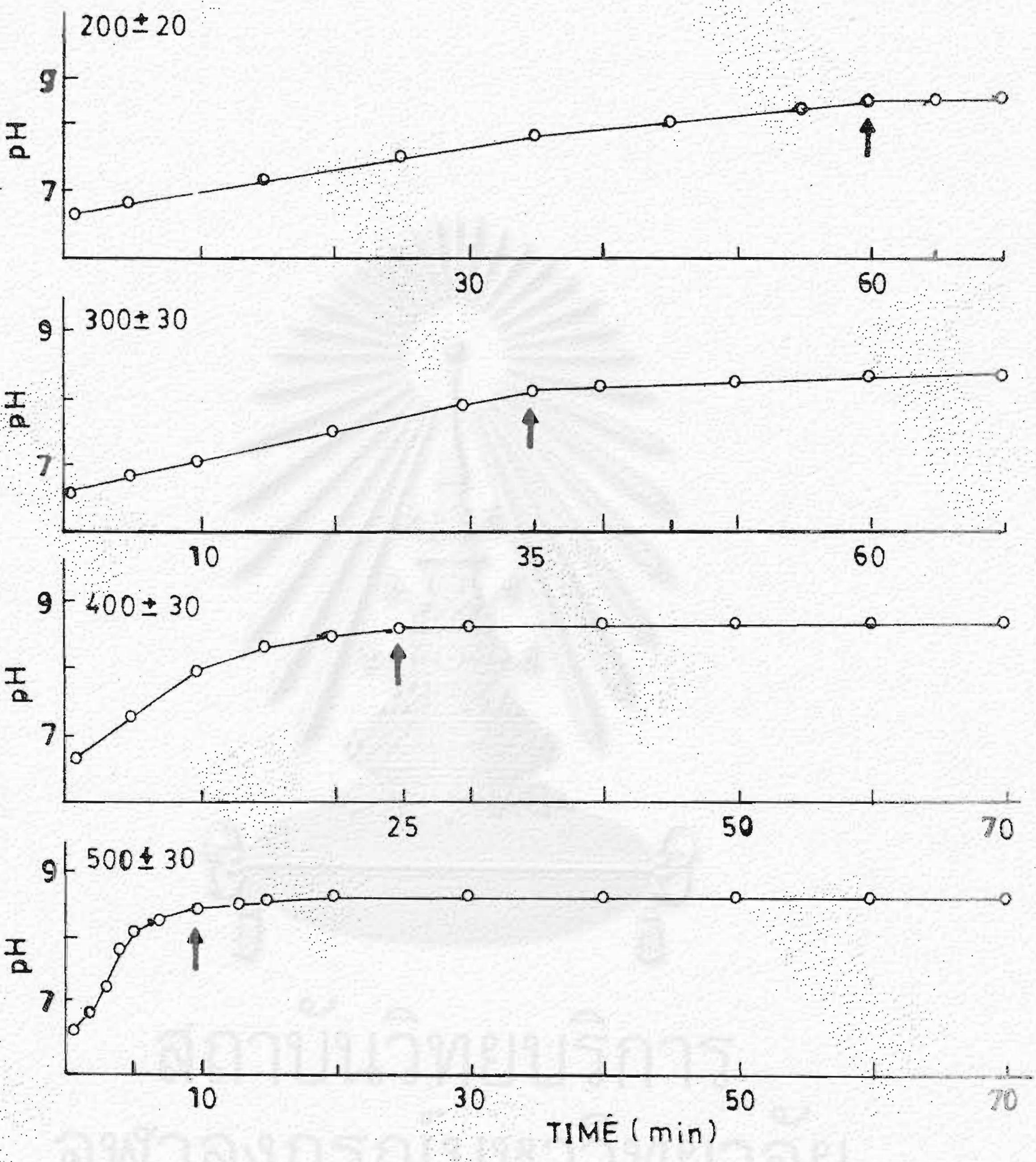
รูปที่ 3.6 แสดงอัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของ Magnesium Carbonate, Heavy กับกรด เมื่อใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 ± 20, 300 ± 30, 400 ± 30 และ 500 ± 30 รอบต่อนาที



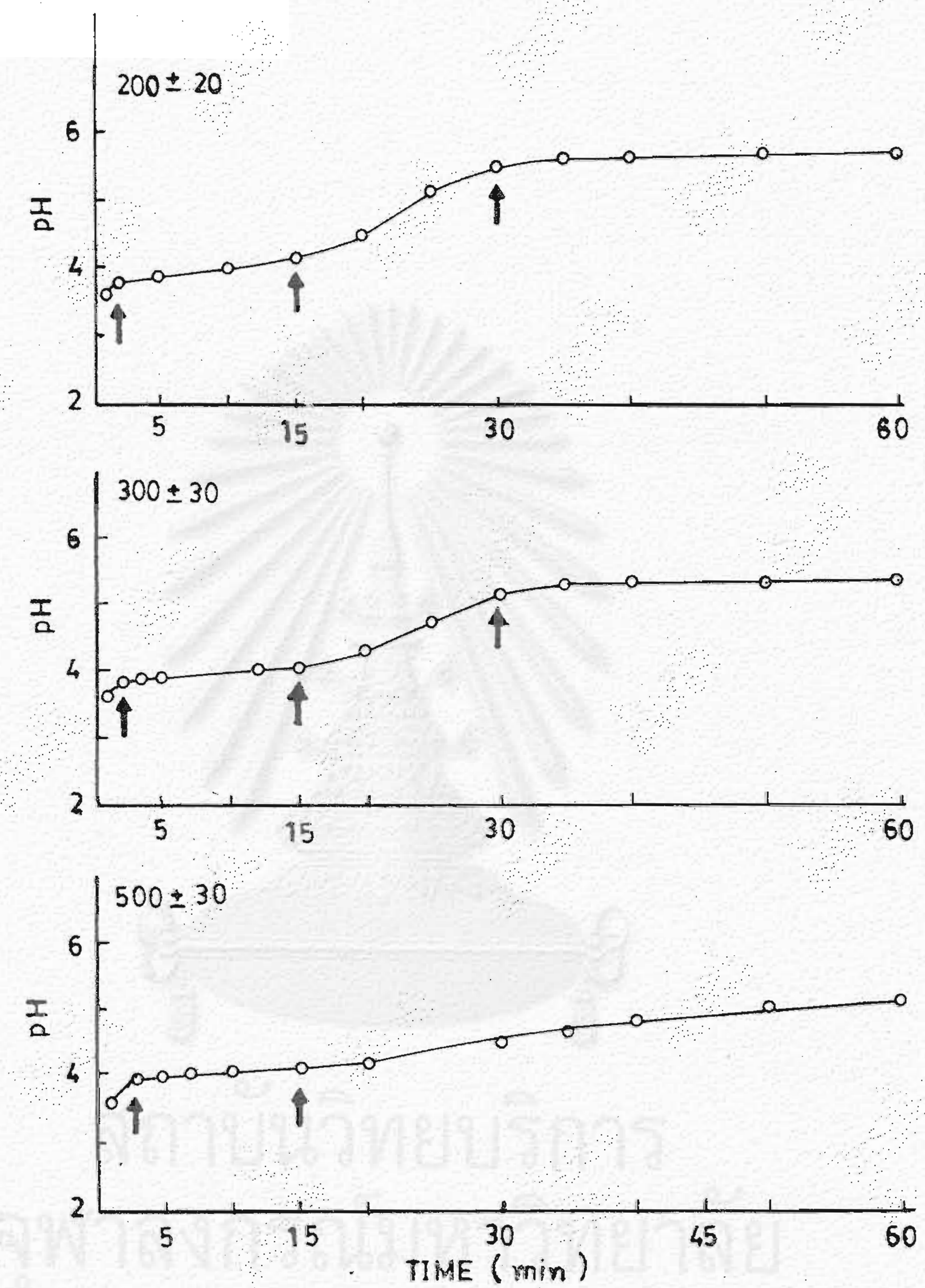
รูปที่ 3.7 แสดงอัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของ Magnesium Trisilicate กับกรด เมื่อใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 ± 20, 300 ± 30 400 ± 30 และ 500 ± 30 รอบต่อนาที



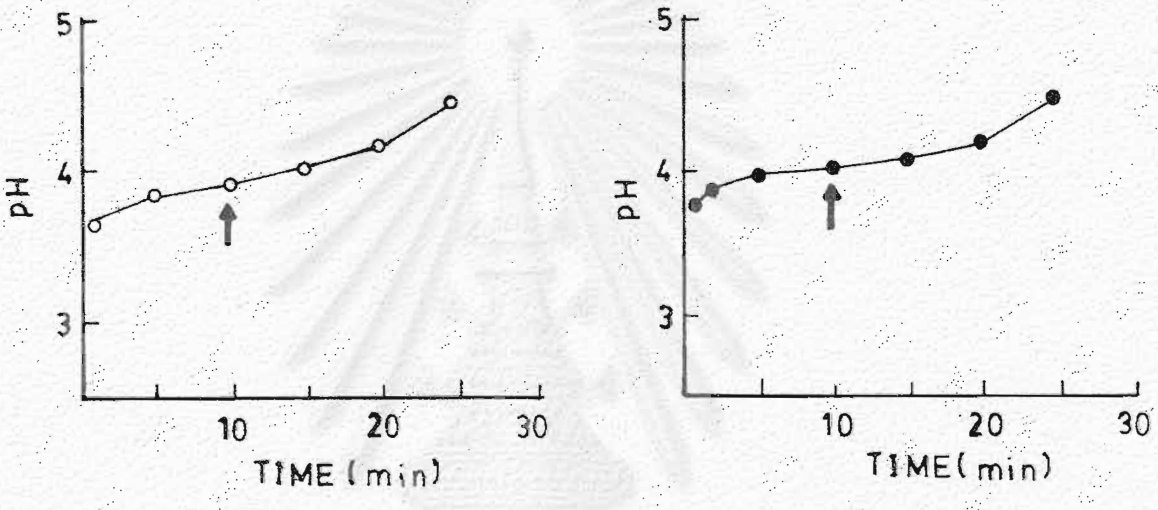
รูปที่ 3.8 แสดงอัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของ Calcium Carbonate กับกรด เมื่อใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 ± 20, 300 ± 30, 400 ± 30 และ 500 ± 30 รอบต่อนาที



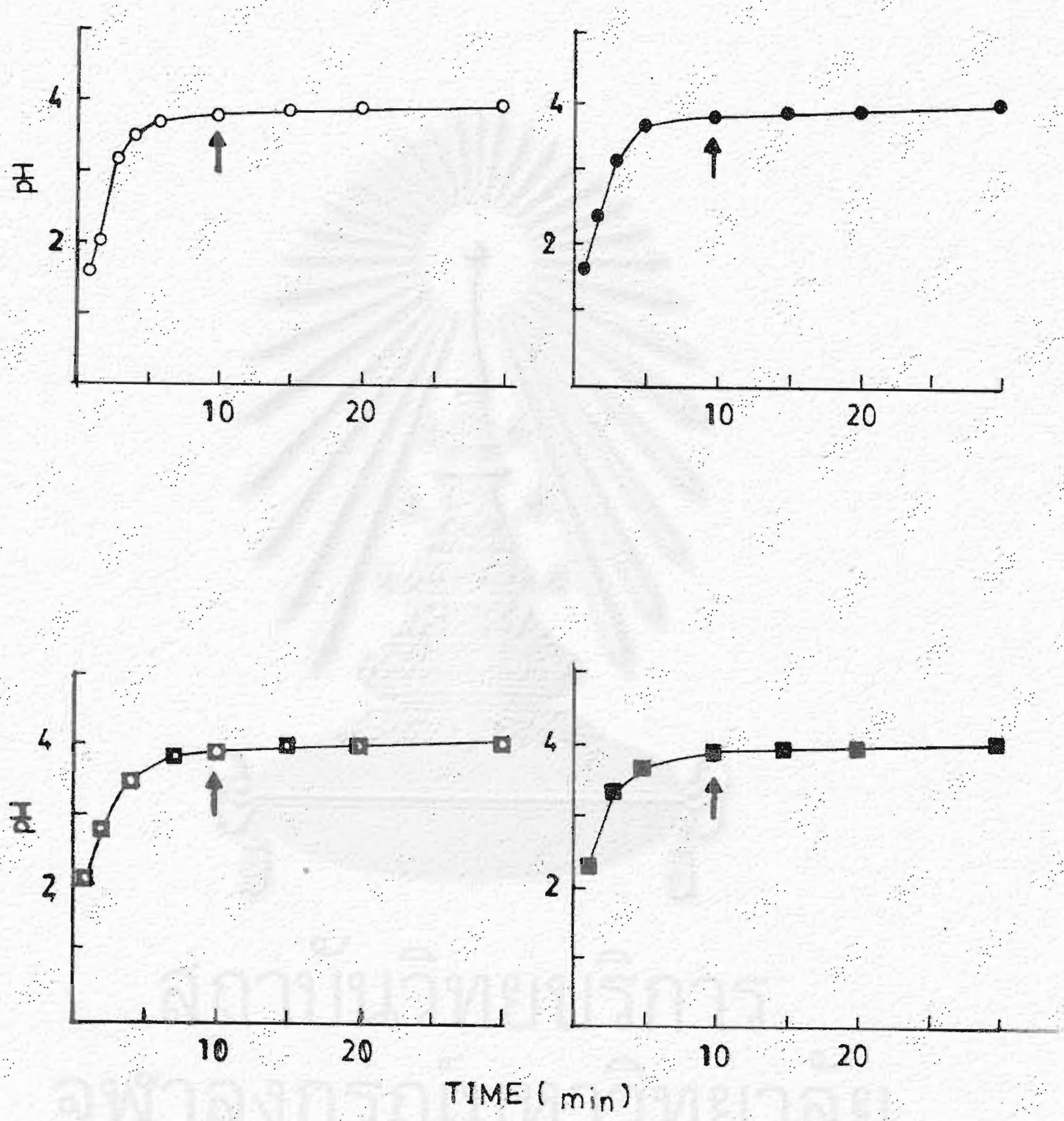
รูปที่ 3.9 แสดงอัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของ Sodium Bicarbonate กับกรด เมื่อใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 $\pm$ 20, 300 $\pm$ 30, 400 $\pm$ 30 และ 500 $\pm$ 30 รอบต่อนาที



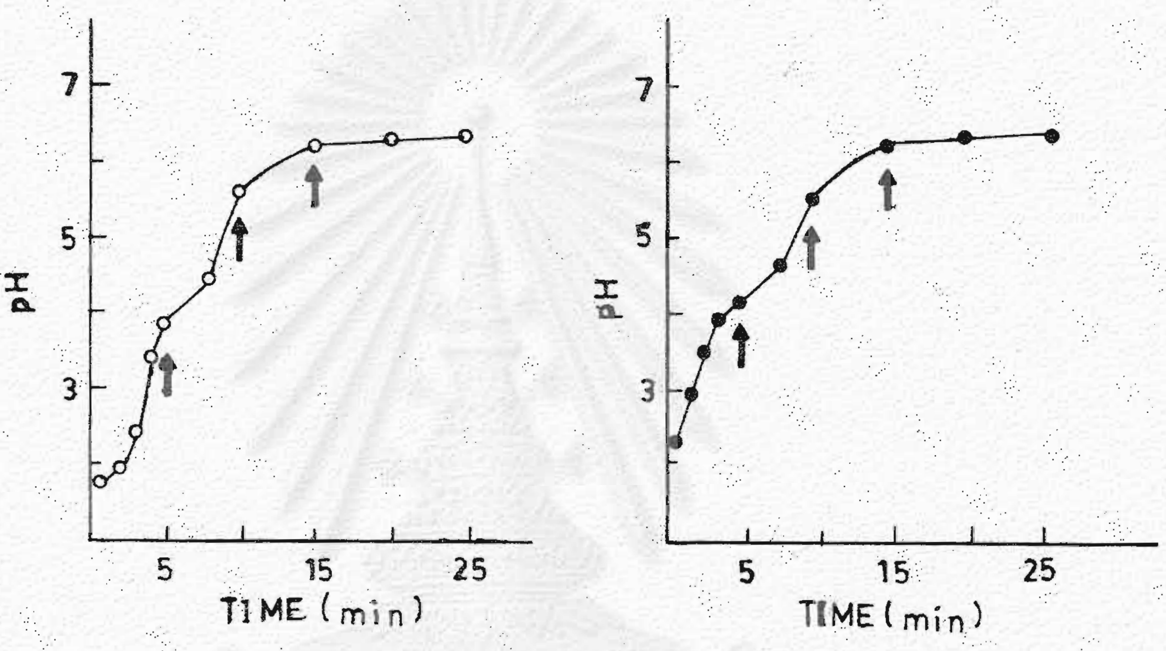
รูปที่ 3.10 แสดงอัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของยาลดกรดสำเร็จรูป Alumed Suspension (มี Aluminum Hydroxide Gel และ Magnesium Hydroxide Gel) กับกรด เมื่อใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 ± 20, 300 ± 30, 400 ± 30 และ 500 ± 30 รอบต่อนาที



รูปที่ 3.11 เปรียบเทียบผลการตวงและการชั่งที่มีต่ออัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของยาลดกรดสำเร็จรูป Alumed Suspension กับกรด ใน Preliminary Antacid Test (PAT) ○ ; การตวงขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก, ● การชั่งให้มีปริมาณเนื้อยาเท่ากับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก



รูปที่ 3.12 เปรียบเทียบผลการตวงและการชั่งที่มีต่ออัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของยาลดกรดสำเร็จรูป Gasmagin Mixture กับกรด ใน Preliminary Antacid Test (PAT) ○ : ขนาดเด็ก, □ ; ขนาดผู้ใหญ่, ○, □ ; การตวงขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก; ●, ■ การชั่งให้มีปริมาณเนื้อยาเท่ากับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก



รูปที่ 3.13 เปรียบเทียบผลการตวงและการชั่งที่มีต่ออัตราเร็วการเปลี่ยน pH ในปฏิกิริยาของยาลดกรดสำเร็จรูป Alum Milk กับกรด ใน Preliminary Antacid Test (PAT) ○ :การตวงขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก, ● การชั่งให้มีปริมาณเนื้อยาเท่ากับขนาดยาที่น้อยที่สุดที่แจ้งไว้ในฉลาก