กรณีศึกษา: การคงค้างของยาเม็ดลดกรดในทางเดินอาหาร

พีรพงศ์ ประไพ[1] , นฤบดี ผดุงสมบัติ[2]
ภ.บ.(การบริบาลทางเภสัชกรรม) กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช[1]
ภ.ม.(เภสัชเคมี) สาขาวิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์[2]

บทคัดย่อ

พบยาเม็ดลดกรดชนิดเคี้ยวจำนวนมากในลำไส้เล็กของผู้ป่วยชาย อายุ 14 ปี ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ด้วยอาการปวดแน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก และเบื่ออาหาร จากการสัมภาษณ์และซักประวัติพบว่าผู้ป่วยรับประทานยาเม็ดลดกรดโดยไม่เคี้ยวทุกมื้อต่อเนื่องกันหลายวัน ทำให้ยาเม็ดลดกรดไม่แตกตัวในทางเดินอาหารของผู้ป่วย โดยปัจจัยที่ทำให้ยาเม็ดลดกรดไม่แตกตัวอาจมาจากคุณสมบัติเชิงเภสัชกรรมของยาที่แตกตัวในกระเพาะอาหารได้ยาก และมีปัจจัยร่วมมาจากสรีรวิทยาของทางเดินอาหารของผู้ป่วยที่ทำให้ยาเม็ดลดกรดไม่แตกตัวและคงค้างในทางเดินอาหารเป็นเวลาหลายวัน

คำสำคัญ: ยาเม็ดลดกรด ยาเม็ดที่เคี้ยวได้ลำไส้อุดตัน

วันรับบทความ: 29 มีนาคม 2564, วันแก้ไขบทความ: 26 ตุลาคม 2564, วันตอบรับบทความ: 31 พฤศจิกายน 2564

Case report: Antacid Tablets Residue were Foundin Gastrointestinal Tract

Peerapong Prapai (Pharm.D.)[1] Narubodee Phadoongsombut M Sc. (Pharm Chem)[2]

Department of Pharmacy, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital[1]

Department of Pharmaceutical Chemistry, Prince of Songkla University[2]

Abstract

A lot of chewable antacid tablets were found in the small intestines of a 14-year-old male patient. He wasadmitted at Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital with abdominal pain, nausea, vomiting, constipation and anorexia. From patient interview and history taking found that a patient took antacid tablets without chewingevery meal continuingfor several days.Resulting the antacid tablets were not disintegrated in the patient's gastrointestinal tract.The factors that making the antacid tablets were not disintegrated might be due to the properties of pharmaceutical manufacturing were difficult to disintegratein the stomach. A co-factor might be the physiology of patient's gastrointestinal tract which caused the antacid tablets not to disintegrate and remained in the gastrointestinal tract for several days.

Keywords: Antacid tablet, Chewable tablets, Intestinal obstruction

บทนำ

การคงค้างของยารักษาโรคในทางเดินอาหารจนเกิดการอุดกั้น (Obstruction) นั้นเป็นกรณีที่พบน้อยมาก (rare case) โดยพบได้ทั้งในกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ เกิดจากการที่ยาคงรูป หรือรวมกันเป็นหน่วยที่ใหญ่ขึ้น หลายกรณีต้องใช้การผ่าตัดนำยาที่กลายเป็นสิ่งแปลกปลอมนั้นออกส่วน สาเหตุของการคงค้างมีทั้งปัจจัยของตำรับยาที่รับประทาน วิธีการใช้ยาทั้งโดยตั้งใจและไม่ได้ตั้งใจ จำนวนของหน่วยยาที่ใช้ ความเจ็บป่วย โรค และพยาธิสรีรวิทยาของทางเดินอาหาร[1-4] การตกค้างของตำรับยาโดยเฉพาะยาเม็ดในทางเดินอาหารนั้นจะทำให้เกิดอาการผิดปกติของทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน กินอาหารไม่อิ่ม[1,5] นอกจากนั้นอาจนำไปสู่อาการพิษจากยาได้ เช่น ระดับยาในเลือดที่เพิ่มขึ้นจนเกิดพิษของ Salicylate จากยาเม็ด enteric coated ของ Aspirin ที่คงค้างสะสมในกระเพาะอาหารเป็นจำนวนมาก[1,6]

โดยปกติเมื่อยาเม็ดรับประทานชนิดปลดปล่อยทันที (Immediate release tablets) เข้าสู่ของเหลวในกระเพาะอาหาร จะเกิดการดึงน้ำเข้ามาทำให้เกิดการแตกกระจายตัวออกเป็นชิ้นขนาดเล็กลง จากนั้นจะเกิดการละลายตัวยาสำคัญออกมาสู่ของเหลวในทางเดินอาหารมากหรือน้อยแล้วแต่คุณสมบัติของตัวยาสำคัญนั้น ส่วนผสมเหล่านี้จะเคลื่อนตัวไปตามการทำงานปกติของทางเดินอาหาร และจากนั้นจะละลายและ/หรือถูกดูดซึมอีกครั้งในลำไส้เล็กส่วนต่างๆ อย่างไรก็ตามยาเม็ดในกลุ่มนี้จะไม่แตกตัวในทางเดินอาหารเมื่อสูตรตำรับหรือวิธีการผลิตไม่เหมาะสม ซึ่งการผลิตที่ดีนั้นจะต้องมีการทดสอบเพื่อประกันคุณภาพว่ายาเม็ดกลุ่มนี้จะแตกตัวและละลายตัวยาสำคัญในทางเดินอาหารเช่น การวัดความแข็ง (Hardness) การทดสอบการแตกกระจายตัว (Disintegration test) และการทดสอบการละลายตัวยาสำคัญจากเม็ดยา (Dissolution test)

ยาเม็ดลดกรดเป็นยาเม็ดที่ปลดปล่อยตัวยาทันที(Immediate release)ที่ออกฤทธิ์สะเทินกรดเฉพาะที่ในกระเพาะอาหารในทันทีมีทั้งที่ระบุและไม่ได้ระบุให้เคี้ยวก่อนกลืนยา สำหรับยาที่ให้เคี้ยว (chewable tablets) นั้นจะต้องมีความแข็งพอดีที่จะบดเคี้ยวด้วยฟันได้ง่าย[7,8] โดยมีวัตถุประสงค์ให้ยาแตกเป็นชิ้นเล็กก่อนลงไปในกระเพาะอาหาร ซึ่งจะทำให้การละลายและการออกฤทธิ์สะเทินกรดเกิดเร็วขึ้นส่วนยาที่ไม่ได้ระบุให้เคี้ยวนั้นตำรายากำหนดให้ประเมินคุณสมบัติการแตกกระจายตัวในหลอดทดลองหรือคุณสมบัติอื่นที่ประกันได้ว่า ยาจะแตกตัวในกระเพาะอาหารได้[9]

กรณีศึกษานี้เป็นการนำเสนอถึงผู้ป่วยที่รับประทานยาเม็ดลดกรดอย่างต่อเนื่องโดยไม่ได้เคี้ยวและเกิดการคงค้างสะสมจนอุดกั้นบริเวณลำไส้เล็กส่วนปลาย (Distal smallbowel) ซึ่งเมื่อผ่าตัดนำยาออกมาพบว่า ยาเม็ดที่นำออกมานั้นไม่แตกตัว โดยเป็นการเสนอมุมมองในเชิงเภสัชกรรม รวมทั้งอภิปรายและวิเคราะห์สาเหตุ เพื่อเป็นแนวทางในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในลักษณะนี้ต่อไป

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 14 ปี มารับการรักษาที่โรงพยาบาลด้วยอาการปวดแน่นท้อง ไม่มีไข้ ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีประวัติผ่าตัด ปฏิเสธการแพ้ยา จากการซักประวัติพบว่า

8 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดทั่วช่องท้อง แต่ไม่ถ่ายอุจจาระ ไปรักษาโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง ได้สวนอุจจาระไป 2 ครั้ง ซึ่งออกเป็นก้อนเล็กประมาณ 3-4 ก้อน

4ชั่วโมงต่อมามีอาการปวดท้องมากขึ้นประกอบกับมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ไม่ผายลม รับประทานอาหารได้น้อย จึงตัดสินใจมารับการรักษาณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ในวันที่ 5 ธันวาคม 2563

การตรวจร่างกายแรกรับ

Abdomen: generalized tenderness no guarding no rebound tenderness normoactive bowel sound

ภาพถ่ายรังสี Acute abdomen series (AAS): Small bowel dilation, step ladder pattern, different height of air-fluid level in the same bowel loop

Diagnosis: gut obstruction

ต่อมาวันที่ 6/12/63 แพทย์ทำCT whole abdominal with contrast : seen foreign body in Lt upper bowel andobstruction (ดังภาพที่ 1)แพทย์วินิจฉัย Gut obstruction from foreign body และวันที่ 9/12/63 ทำการผ่าตัดพบว่ามีเม็ดยาค้างอยู่ในลำไส้เล็กส่วนปลาย(Distal smallbowel)ประมาณ 50 เม็ด ยาที่นำออกมาได้เป็นเม็ดกลมสีเหลืองซีดด้านหนึ่งนูน อีกด้านหนึ่งแบน บนด้านแบนมีขีดแบ่งครึ่งกลางเม็ดยา เม็ดยายังคงอยู่สภาพเดิม ไม่มีส่วนใดแตกหรือละลาย(ดังภาพที่ 2)

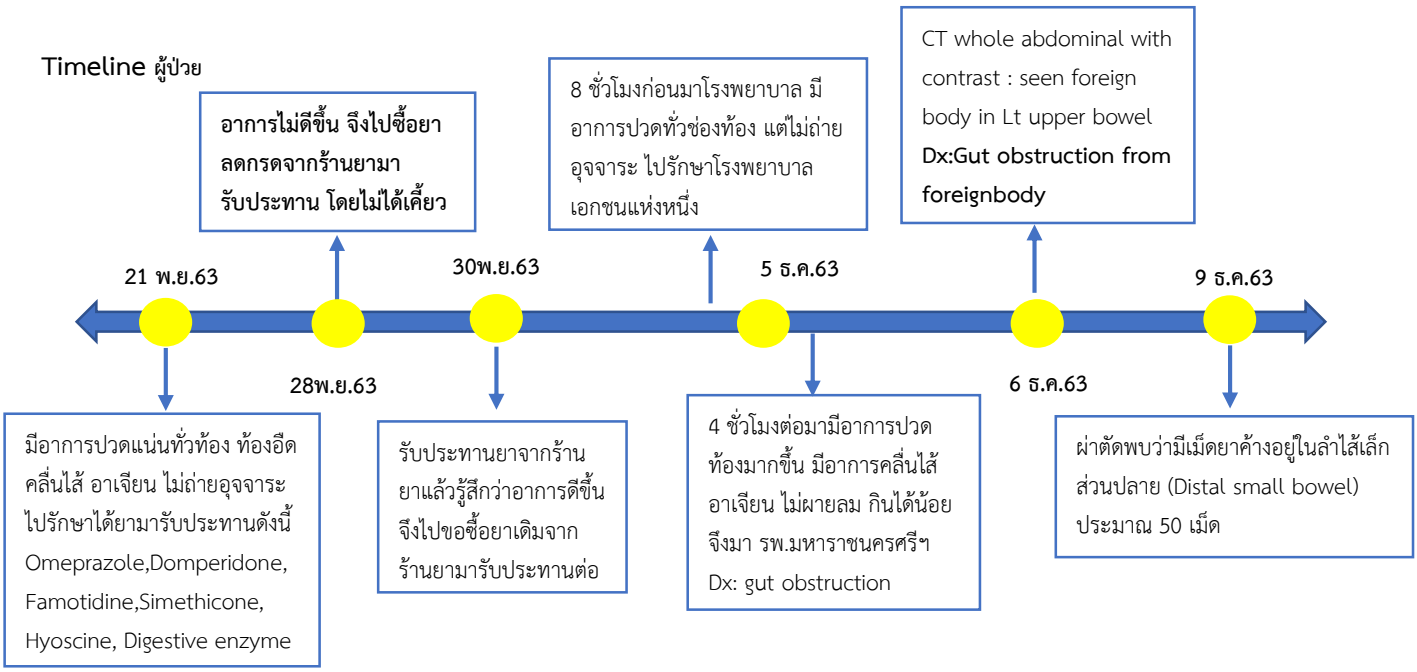
ภาพที่ 1 CT whole abdominal with contrast

ภาพที่ 2 ลักษณะเม็ดยาที่พบหลังผ่าตัด

เมื่อเภสัชกรได้สอบถามประวัติความเจ็บป่วยและการใช้ยาพบว่า

2 สัปดาห์ก่อนมารับการรักษา มีอาการปวดแน่นทั่วท้อง มีท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน ไม่ถ่ายอุจจาระ ไปรักษาที่โรงพยาบาลรัฐแห่งหนึ่งได้ยามารับประทานดังนี้ Omeprazole, Domperidone, Famotidine, Simethicone, Hyoscine และ Digestive enzyme อย่างไรก็ตามอีก 4 วันถัดมาอาการยังไม่ดีขึ้น จึงไปรับการรักษาอีกครั้ง ได้ยามารับประทานเหมือนเดิม

7 วันก่อนมารับการรักษาอาการของทางเดินอาหารไม่ดีขึ้นจึงไปซื้อยาจากร้านยา ได้ยาเม็ดลดกรดมาประมาณ 20 เม็ด (ยาเม็ดมีลักษณะกลม สีฟ้า ด้านหนึ่งนูน อีกด้านหนึ่งแบน บนด้านแบนมีขีดแบ่งครึ่งกลางเม็ดยา ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 1 เซนติเมตร)ผู้ป่วยรับประมาณยานี้โดยไม่ได้เคี้ยว ครั้งละ 2-3 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร เช้า เที่ยง เย็นเมื่อรับประทานแล้วรู้สึกว่าอาการดีขึ้น จึงไปขอซื้อยาเพิ่มอีกประมาณ 30 เม็ด และรับประทานด้วยวิธีการเดิม



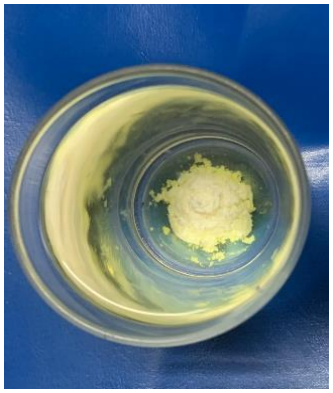
วิจารณ์

มุมมองด้านเภสัชกรรม

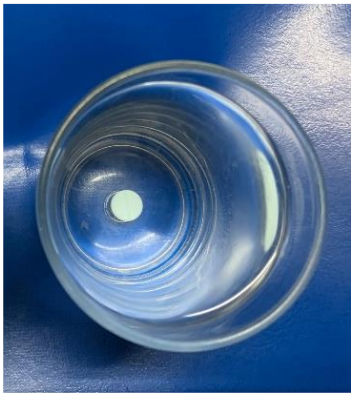
จากการสืบค้นและพิสูจน์เอกลักษณ์เม็ดยาของเภสัชกร พบว่ายาเม็ดที่พบในลำไส้ของผู้ป่วยเป็นยาลดกรดสูตรผสมของแมกนีเซียมไตรซิลิเกต (Magnesium Trisilicate) 250 mg และอะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ (Aluminum Hydroxide) 120 mg โดยจากฉลากที่ขวดบรรจุซึ่งระบุให้ **“เคี้ยวก่อนกลืน”** และจากเอกสาร ใบรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ (Certificate of Analysis) ที่ไม่มีหัวข้อการทดสอบการแตกกระจายตัว (Disintegration test)สันนิษฐานผลิตภัณฑ์ยาเม็ดลดกรดนี้ขึ้นทะเบียนเป็นยาเม็ดที่เคี้ยวได้ (Chewable tablets) ทั้งนี้การเคี้ยวจะทำให้ยาแตกเป็นชิ้นเล็กลง กระจายตัวและละลายในทางเดินอาหารได้เร็วออกฤทธิ์ลดกรดเฉพาะที่ได้เร็วขึ้น ด้วยการระบุวิธีใช้เช่นนี้การกำหนดมาตรฐานตามตำรายา จึงได้ยกหัวข้อการทดสอบการแตกกระจายตัวออกไปจากยาเม็ดที่เคี้ยวได้ แต่ทั้งนี้ผู้ผลิตสามารถทดสอบประสิทธิภาพของการแตกกระจายตัวด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น วัดความแข็งของเม็ดยาได้เองในระหว่างกระบวนการผลิต อนึ่งการทดสอบการแตกกระจายตัวของยาเม็ด เป็นการทดสอบเชิงเภสัชกรรมแบบนอกร่างกาย (in vitro test)ที่ใช้ในการพิจารณาว่ายาเม็ดจะแตกตัวเพื่อปล่อยตัวยาละลายออกมาในของเหลวของทางเดินอาหารและออกฤทธิ์เฉพาะที่หรือถูกดูดซึมเข้าระบบหมุนเวียนเลือดต่อไป ซึ่งในตำรายาของสหรัฐอเมริกากำหนดให้ Alumina and Magnesium Trisilicate Tablets**ที่ไม่ได้ระบุว่าเคี้ยวก่อนกลืน** ต้องแตกกระจายตัวในของเหลวจำลองสภาพกระเพาะอาหารในเวลาไม่เกิน 10 นาที เมื่อใช้สภาวะทดสอบที่ระบุไว้ [9]

ในเบื้องต้นเภสัชกรได้ทดสอบอย่างง่ายเพื่อเปรียบเทียบการแตกกระจายตัวของยาเม็ดรุ่นผลิตเดียวกับที่พบในผู้ป่วยกับยาเม็ดลดกรดอีกชื่อการค้าที่มีขนาดเม็ดยาใหญ่กว่าและระบุให้เคี้ยวก่อนกลืนเช่นกันโดยใช้น้ำเปล่าเป็นตัวกลาง ซึ่งเมื่อทิ้งไว้ 60 นาทีที่อุณหภูมิห้องปกติพบว่ายาเม็ดที่นำมาเปรียบเทียบแตกกระจายตัวหมดในขณะที่ยาเม็ดที่พบในผู้ป่วยยังคงสภาพเหมือนเดิม (ภาพที่ 3.1 และ 3.2)อนุมานได้ว่ายาเม็ดที่พบในลำไส้ของผู้ป่วยมีแนวโน้มแตกกระจายตัวได้ไม่ดีสอดคล้องกับสภาพที่พบเมื่อทดสอบเพิ่มเติมด้วยการวัดความแข็งของเม็ดยาและประเมินการแตกกระจายตัวตามวิธีทางเภสัชกรรมในห้องปฏิบัติการพบว่ามีความแข็งประมาณ 8.5 Kg/cm^{2}ซึ่งใกล้เคียงกับยาเม็ดชนิดเคี้ยวได้อื่นที่รายงานไว้ ส่วนการแตกกระจายตัวนั้นก็ไม่เกิดขึ้นภายในเวลา 10 นาทีซึ่งแสดงให้เห็นว่ายาเม็ดนี้จำเป็นต้องเคี้ยวก่อนกลืน อย่างไรก็ตามสิ่งที่ประเมินได้แสดงให้เห็นว่าผู้ผลิตไม่ได้คำนึงถึงความเสี่ยงเมื่อผู้ป่วยไม่เคี้ยวยาตามคำสั่งที่ระบุไว้

ภาพที่ 3 แสดงการทดสอบการแตกกระจายตัวอย่างง่าย



ภาพที่ 3.1ยาเม็ดลดกรดในประเภทเดียวกัน



ภาพที่ 3.2 ยาเม็ดลดกรดที่ผู้ป่วยซื้อรับประทาน

จากการทบทวนรายงานการพบการคงค้างของยาเม็ดลดกรดในทางเดินอาหาร พบว่าเมื่อปี ค.ศ. 1970 มีผู้ป่วยเพศชาย อายุ 26 ปี รับประทานยาเม็ดลดกรดอะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์-แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (จากรายงานไม่ได้ระบุว่าผลิตภัณฑ์ยาเป็นชนิดเคี้ยวก่อนรับประทานหรือไม่) โดยไม่ได้เคี้ยวก่อนกลืนต่อเนื่องเป็นเวลา 11 วัน รวมจำนวน 150 เม็ด จนทำให้เกิดลำไส้อุดตันบริเวณ ileum ลักษณะเม็ดยาที่ผ่าตัดออกมาได้มีลักษณะแข็ง ไม่ละลายน้ำ เมื่อนำมาทดสอบภายนอกร่างกายด้วยการแช่ในกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 25% เป็นเวลา 12 ชั่วโมงตัวยาจึงละลาย[10] และในปี ค.ศ.2020 มีการศึกษาเกี่ยวกับการแตกกระจายตัวของยาเม็ดลดกรดชนิดเคี้ยวที่ยังไม่ถูกบด พบว่าตัวยาที่เป็นสูตรผสมอะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ และแมกนีเซียมไตรซิลิเกต หรือแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ ใช้เวลาในการแตกกระจายตัวมากกว่า 60 นาที เมื่อทดสอบในตัวกลาง 2 สภาวะ คือ น้ำและสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N (กรดชนิดเดียวกับในกระเพาะอาหาร) ที่อุณหภูมิ 37±0.5 องศาเซลเซียส[11]

จากกรณีข้างต้นนี้อาจสรุปเป็นมุมมองเชิงเภสัชกรรมต่อสาเหตุการคงค้างและอุดกั้นของยาเม็ดในทางเดินอาหารได้ดังนี้

1. เม็ดยาแตกกระจายตัวได้ยากในทางเดินอาหารทั้งจากสูตรตำรับ วิธีผลิต และคุณสมบัติของตัวยา
2. การไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำในการรับประทานยา (ไม่เคี้ยว)
3. จำนวนยาเม็ดที่สะสมเป็นจำนวนมากทำให้การแตกกระจายตัวในของเหลวของทางเดินอาหารเกิดขึ้นได้ไม่ดีพอ

มุมมองทางสรีรวิทยาของทางเดินอาหารที่มีต่อการคงค้างของยาเม็ด

ข้อสังเกต คือผู้ป่วยมีอาการผิดปกติของทางเดินอาหารมาก่อนหน้าการเข้ารับการรักษามากกว่า 2 สัปดาห์ ซึ่งขาดข้อมูลประวัติความเจ็บป่วย การรักษา พฤติกรรมสุขภาพ หรือการใช้ยา และระหว่างการรักษาอาการผิดปกตินั้นได้รับยารักษาอาการทางเดินอาหารหลายชนิด ซึ่งล้วนแล้วแต่มีผลต่อสรีรวิทยาของทางเดินอาหาร โดยเฉพาะยากลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs)และกลุ่มH_2 antagonists ที่ทำให้ pH ของกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นปริมาตรของของเหลวในกระเพาะลดลง[12,13] ประกอบกับการสะสมของยาเม็ดจำนวนมากที่ไม่แตกตัวที่อาจทำให้เกิดการหน่วง Gastric emptying time ของกระเพาะอาหาร[14] ทำให้การแตกกระจายตัวและการละลายตัวยาสำคัญของยาเม็ดลดกรดเป็นไปได้ยากขึ้นสำหรับ PPIs นั้นมีรายงานการศึกษาพบว่าจะลด Ilium motility[15] นอกจากนั้นผู้ป่วยยังได้รับยาที่มีฤทธิ์Anticholinergic ร่วมกับ Pro-kinetics ด้วย แต่ก็ไม่ทราบถึงพฤติกรรมการใช้ยาเหล่านั้นว่าถูกต้อง สม่ำเสมอ หรือไม่เพียงใด จึงไม่สามารถหาข้อสรุปที่ชัดเจนได้

สรุป

ผู้ป่วยรายนี้เกิด Gut obstruction จากเม็ดยาลดกรดจำนวนมากที่ไม่ได้เคี้ยวก่อนกลืนและรับประทานต่อเนื่องกัน ซึ่งแพทย์ให้การรักษาด้วยการผ่าตัดนำเม็ดยาเหล่านั้นออกมาจากบริเวณลำไส้เล็ก และเภสัชกรได้วิเคราะห์ถึงปัจจัยความเสี่ยงในเชิงเภสัชกรรมและสรีรวิทยาของทางเดินอาหารต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทั้งนี้ความเสี่ยงอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยไม่ได้ปฏิบัติตามที่ฉลากตำรับยานี้ระบุไว้ และผู้ผลิตตำรับยานี้ไม่ได้ประเมินและรับประกันความเสี่ยงต่อการไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำโดยเฉพาะการไม่แตกกระจายตัวของเม็ดยาที่ไม่ได้เคี้ยวในทางเดินอาหาร

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนรายงานกรณีศึกษา ขอขอบพระคุณ นพ. สราวุธโรจน์วชิรนันท์และนางสาวรังสิมา หนูนิล พยาบาลวิชาชีพโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ที่ส่งต่อข้อมูลผู้ป่วย รูปภาพ มาในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Simpson SE. Pharmacobezoars described and demystified. Clin Toxicol (Phila).[Online] 2011 [cited 2021 Jan 21];49(2):72-89. Available from:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov /21370943/

2. Nasri B, Calin M, Shah A, Gilchrist B. A rare cause of small bowel obstruction due to bezoar in a virgin abdomen. Int J Surg Case Rep. [Online] 2016 [cited 2021 Jan 21];19:144-146. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4756184/

3. Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. World J Gastrointest Endosc. [Online] 2015[cited 2021 Jan21];7(4):336-345. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25901212/

4. Jain SA, Agarwal L, Khyalia A, Chandolia P, Kaknale H. Pharmacobezoar-a rare case presented as gastric outlet obstruction. Journal of Surgical Case Reports. [Online] 2018[cited 2021 Jan 25] ;2018(5) : rjy116. Available from:https://academic.oup.com/jscr/ article/2018/5/ rjy116/5017811

5. Paschos KA, Chatzigeorgiadis A. Pathophysiological and clinical aspects of thediagnosis and treatment of bezoars. Annals of Gastroenterology. [Online] 2019 [cited 2021 Jan 25];32(3):224-232. Available from:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov /31040619/

6. Parker V, Goldberg D, King MA. Case 1: Mysteriously Rising Salicylate Levels in a 15-year-old Girl. Pediatr Rev. [Online] 2017 [cited 2021 Jan 25] ;38(6):280-281. Available from:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572137/

7. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets Guidance for Industry. [Online] 2018 [cited 2021 Jan 25];[16screens]. Available from:https://www.fda.gov/files/drugs/published/Quality-Attribute-Considerations-for-Chewable-Tablets-Guidance-for-Industry.pdf

8. Michele TM, Knorr B, Vadas EB, Reiss TF. Safety of chewable tablets form children. *JAsthma*. [Online] 2002[cited 2021 Feb 10] ;39(5) : 391-403. Available from:https://pubmed.ncbi.nlm.nih .gov/12214893/

9. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 41-NF 36). United States Pharmacopeial Convention; 2016.

10. Potyk D. Intestinal obstruction from impacted antacid tablets. N Engl J Med. [online] 2016 [cited 2021 Jan 30]; 1970;283: 134–5. Available from; https://doi.org/10.1056/NEJM 197007162830306.

11. Nasser N, Samantha N, Kennedy O. Chewable Antacid Tablets: Are Disintegration Test Relevant?.AAPS PharmSciTech. [online] 2016 [cited 2021 Jan 31]; 2020;21-139. Available from:https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-020-01696-y.

12. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. J Neurogastroenterol Motil.[Online] 2013 [cited 2021 Feb 10];19(1):25-35. Available from:http://www.jnmjournal.org/journal/view.html?uid=314&vmd=Full&

13. Clark K, Lam LT, Gibson S, Currow D. The effect of ranitidine versus proton pump inhibitors on gastric secretions: a meta- analysis of randomised control trials. Anaesthesia. [Online] 2009 [cited 2021 Feb 10];64(6):652-657. Available from:https://pubmed.ncbi. nlm.nih.gov/19453319/

14. Achour L, Méance S, Briend A. Comparison of gastric emptying of a solid and a liquid nutritional rehabilitation food. Eur J Clin Nutr. [Online] 2001 [cited 2021 Feb 10];55(9):769-772. Available from:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528491/

15. Kurt A, Altun A, Bağcivan I, et al. Effects of proton pump inhibitors and h(2) receptor antagonists on the ileum motility. Gastroenterol Res Pract. [Online] 2011[cited 2021 Feb 10];2011:218342. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22216022/