

Análise do impacto da similaridade farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons

Analysis of the impact of the pharmacokinetic similarity of proton pump inhibitors

Análisis del impacto de la similitud farmacocinética de los inhibidores de la bomba de prótones

Recebido: 07/11/2020 | Revisado: 21/11/2020 | Aceito: 06/12/2020 | Publicado: 08/12/2020

Maria Clara Nolasco Alves Barbosa

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1275-2678>

IESVAP, Brasil

E-mail: marianolasco@bol.com.br

Felipe da Silva Carvalho

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6538-9702>

Instituto Brasil de Pós-graduação, Brasil

E-mail: felipecarvalhopioix@gmail.com

Ruy Gabriel Costa Sousa

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9488-5062>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: ruygabriel0509@gmail.com

Tiago Medeiros da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3921-8854>

Universidade Federal do Piauí, Brasil E-mail:

E-mail: tiagobio27@gmail.com

Renata Pereira da Silva

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0592-2744>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: renatapsilva@gmail.com

Bárbara Pereira Gomes

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0590-2228>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: barbaraenfgomes@gmail.com

Janyne Carvalho Santos

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3410-2534>

Faculdade Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: janynecarlovalho74@gmail.com

Sufia de Jesus Costa

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0420-8058>

Associação de ensino superior do Piauí, Brasil

E-mail: suffia.jc@hotmail.com

Lais Cristina Ribeiro Santos

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5095-8140>

Instituto Brasil de Pós-graduação, Brasil

E-mail: laischristina17@hotmail.com

Ramon Freitas Silva

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4542-8567>

Centro Universitário UniFacid, Brasil

E-mail: rhamonf06@gmail.com

Rosana de Oliveira Pereira

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6926-515X>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: rosana-oliveira100@hotmail.com

José Lopes Pereira Júnior

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9519-9363>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: josejrfarmacutico@gmail.com

Resumo

Uma classe terapêutica muito utilizada e com muitos fármacos são os inibidores da bomba de prótons (IBP), que atuam através da inibição da secreção de ácido clorídrico no lúmen intestinal na célula parietal por meio da bomba de prótons, desse modo, impedindo a acidificação do Ph estomacal, e assim promovendo o aumento do Ph do mesmo. O estudo foi realizado a fim de investigar as diferenças farmacocinéticas

existentes entre os inibidores da bomba de prótons (IBP) e se realmente essas diferenças justificam o desenvolvimento de novos medicamentos. Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa documental, de abordagem quantitativa e analítico-discursiva, realizada através do *Micromedex solutions*®, uma plataforma científica de cunho internacional utilizada por profissionais da saúde na clínica para o manejo seguro da terapia dos pacientes. O dexlansoprazol e o esomeprazol são os medicamentos diferenças mais superiores em relação aos demais. Por outro lado, o pantoprazol e o omeprazol são os medicamentos que possuem atividades mais breves. O custo-benefício, a similaridade e quantidade de IBP levar a crer que talvez seja desnecessário a quantidade total dos IBP presentes no mercado com características bastantes semelhantes, presumivelmente, sem fins farmacológicos. É desnecessário no ponto de vista farmacocinético e farmacológico a alta gama de fármacos produzidos para a mesma finalidade, uma vez que nem todos possuem diferenças suficientes para que sejam postos no mercado.

Palavras-chave: Farmacocinética; Inibidores da bomba de prótons; Farmacoeconomia.

Abstract

A widely used therapeutic class and with many drugs are proton pump inhibitors (PPIs), which act by inhibiting the secretion of hydrochloric acid in the intestinal lumen in the parietal cell by means of the proton pump, thereby preventing acidification of the Stomach Ph, and thus promoting the increase in Ph. The study was carried out in order to investigate the pharmacokinetic differences between proton pump inhibitors (PPIs) and whether these differences really justify the development of new drugs. This study is characterized as a documentary research, with a quantitative and analytical-discursive approach, carried out through *Micromedex solutions*®, an international scientific platform used by health professionals in the clinic for the safe management of patient therapy. Dexlansoprazole and esomeprazole are the most superior differences in medication compared to the others. On the other hand, pantoprazole and omeprazole are the drugs that have shorter activities. The cost-benefit, similarity and quantity of PPIs lead us to believe that the total amount of PPIs present on the market with quite similar characteristics, presumably, without pharmacological purposes, may be unnecessary. It is unnecessary from the pharmacokinetic and pharmacological point of view the high range of drugs produced for the same purpose, since not all of them have enough differences to be placed on the market.

Keywords: Pharmacokinetics; Proton pump inhibitors; Pharmacoeconomics.

Resumen

Una clase terapéutica muy utilizada y con muchos fármacos son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), que actúan inhibiendo la secreción de ácido clorhídrico en la luz intestinal de la célula parietal mediante la bomba de protones, evitando así la acidificación del Ph del estómago, y promoviendo así el aumento de Ph. El estudio se llevó a cabo con el fin de investigar las diferencias farmacocinéticas entre los

inibidores de la bomba de protones (IBP) y si estas diferencias realmente justifican el desarrollo de nuevos fármacos. Este estudio se caracteriza por ser una investigación documental, con enfoque cuantitativo y analítico-discursivo, realizada a través de Micromedex Solutions®, una plataforma científica internacional utilizada por los profesionales de la salud en la clínica para el manejo seguro de la terapia del paciente. El dexlansoprazol y el esomeprazol son las diferencias de medicación más superiores en comparación con los demás. Por otro lado, el pantoprazol y el omeprazol son los medicamentos que tienen actividades más cortas. El coste-beneficio, la similitud y la cantidad de IBP nos llevan a pensar que la cantidad total de IBP presentes en el mercado con características bastante similares, presumiblemente, sin fines farmacológicos, puede ser innecesaria. Es innecesario desde el punto de vista farmacocinético y farmacológico la gran variedad de fármacos producidos con el mismo fin, ya que no todos tienen diferencias suficientes para ser comercializados.

Palabras clave: Farmacocinética; Inhibidores de la bomba de protones; Farmacoeconomía.

Introdução

A farmacologia é a ciência que estuda os fármacos e/ou medicamentos e como eles interagem com os sistemas biológicos e se são capazes de promover alterações funcionais e estruturais, além de prever se possuem efeitos farmacológicos ou toxicológicos, através da janela terapêutica que todos os medicamentos possuem, no entanto, é necessário que seus efeitos farmacológicos sejam maximizados e os toxicológicos minimizados, para que seu uso seja benéfico (SHIN; KIM, 2013).

O melhor parâmetro para a compreensão dos efeitos farmacológicos e toxicológicos dos medicamentos, é a farmacocinética, que se trata dos processos fisiológicos em que o organismo processa o medicamento, isto é, o quanto é seu potencial de absorção nas membranas biológicas, o seu volume de distribuição pelos tecidos e sua ligação as proteínas plasmáticas, o grau de metabolização que o medicamento possui, bem como a taxa de excreção do fármaco e seu tempo de meia-vida, todos esses fatores e a interação dos fármacos com eles é que vão prever a magnitude da ação deles (ANDERSSON; WEIDOLF, 2008).

Portanto, a interação mais acentuada ou mais sutil dos fármacos nesses eventos é o que vai diferenciar sua ação, podendo ser ela mais lenta, mais rápida, mais eficiente, mais tóxica, são inúmeros mecanismos pelo qual eles se desenvolvem entre si, mas para isso, é necessário que haja diferenças significativas. Por este motivo, existem muitos

fármacos para tratar a mesma patologia, pois eles possuem diferenças farmacocinéticas que fazem com que tenham ações mais leves ou acentuadas (WEDEMEYER; BLUME, 2014).

Uma classe terapêutica muito utilizada e com muitos fármacos são os inibidores da bomba de prótons (IBP), que atuam através da inibição da secreção de ácido clorídrico no lúmen intestinal na célula parietal por meio da bomba de prótons, desse modo, impedindo a acidificação do Ph estomacal, e assim promovendo o aumento do Ph do mesmo (MALFERTHEINER; KANDULSKI; VENERITO, 2017). O ph ácido é prejudicial em indivíduos com distúrbios gástricos, como a gastrite, refluxo gastroesofágico, que se desenvolve após anos em que os pacientes possuem práticas alimentares incorretas e, então se faz necessário o uso de terapia medicamentosa para conter a acidez estomacal, muito prejudicial para a mucosa do trato gastrointestinal (SAVARINO et al., 2018).

A fim de elucidar estas questões, este estudo foi realizado a fim de investigar as diferenças farmacocinéticas existentes entre os inibidores da bomba de prótons (IBP) e se realmente essas diferenças justificam o desenvolvimento de novos medicamentos.

Metodologia

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa documental, de abordagem quantitativa e analítico-discursiva. A pesquisa foi fundamentada na utilização de dados oriundos da plataforma *Micromedex solutions*®, que é uma base de dados que fornece informações sobre medicamentos, a fim de obter informações cruzadas sobre todos os medicamentos da classe de inibidores da bomba de prótons. Após a obtenção das respostas resultantes das diferenças farmacocinéticas, se torna possível discutir a relevância dessas diferenças para o desenvolvimento deles. O *Micromedex solutions*® se trata de uma plataforma científica de cunho internacional utilizada por profissionais da saúde na clínica para o manejo seguro da terapia dos pacientes. Os “fármacos” utilizados neste estudo, são todos os medicamentos existentes no mercado. Foram utilizados como critério de inclusão os medicamentos utilizados para inibir a bomba de prótons, os medicamentos que possuía todos os parâmetros farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), os medicamentos que tinha ação como pró

fármaco ou protótipo, todos os medicamentos com comercialização vigente. Foram utilizados como critérios de exclusão os medicamentos com informações farmacocinéticas incompletas, medicamentos que agia fora do mecanismo da inibição da bomba de prótons e medicamentos ainda em fase clínica ou fora do mercado.

Resultados

A tabela 01 exhibe diferenças sobre os inibidores da bomba de prótons, para atestar se realmente existe diferenças relevantes e significantes, com base farmacocinética e farmacodinâmica, a fim de observar se a criação de tantos fármacos para os mesmos distúrbios realmente se justifica. A concentração máxima no sangue (Tmax) dos medicamentos, assim como a interação medicamentos com alimentos. Contudo, uma diferença é encontrada nas absorções dos medicamentos, tendo o dexlansoprazol sem nenhuma alteração na sua biodisponibilidade, seguido do esomeprazol com 90%, lansoprazol 80%, pantoprazol 77%, rabeprazol 52% e, por fim, o omeprazol com biodisponibilidade entre 30 e 40%. Todos apresentam ligação a proteínas plasmáticas similares, no entanto, seu volume de distribuição varia bastante, tendo o dexlansoprazol com maior volume sistêmico com 40,3 L/kg, esomeprazol 16 L/kg e o pantoprazol entre 11 e 24 L/kg são próximos, além do omeprazol com 0,34 e 0,37 L/kg. O omeprazol se destaca por sofrer influência alta do metabolismo, os demais possuem metabolizações similares entre si.

A excreção renal é mais evidente no Rabeprazol (90%), esomeprazol (80%), omeprazol (70-77%), pantoprazol (71%) e dexlansoprazol (50,7%) e apenas o lansoprazol possui maior excreção fecal (66%). Além disso, todos possuem tempo de meia de vida próximos.

Tabela 01. Diferenças farmacocinéticas dos inibidores da bomba de prótons (IBP)

	Absorção	Distribuição	Metabolismo	Excreção	T/1
Omeprazol	BD: 30-40% ↓ por alimentos Tmax: 30-210min	VD: 0.34-0.37 L/kg LPP: 95-96%	1ª passagem	Renal: 70-77% Fecal: 18-23% CTC: 550ml/min	0.5-1h
Esomeprazol	BD: 90% ↓ AUC em 43-53% Tmax: 1.5h	VD: 16 L/kg LPP: 97%	CYP2C19; CYP3A4	Renal: 80% Fecal: 20% CTC: 6-8 L/h	1-1.4h
Pantoprazol	BD: 77% ↓ por alimentos Tmax: 2-2,5h	VD: 11-24 L/kg LPP: 98%	CYP450, 2C19; 3A4, 2D6 e 2C9	Renal: 71% Fecal: 18% CTC: 8-14 L/h	1h
Lansoprazol	BD: 80% ↓ AUC em 60%	LPP: 97%	CYP3A4; CYP2C19	Renal: 33% Fecal: 66%	1.5h

	Tmax: 1.7h			CTC:517ml/min	
Rabeprazol	BD: 52%		CYP3A4;	Renal: 90%	
	↓ por alimentos	LPP: 96,3%	CYP2C19	Fecal: 10%	1-2h
	Tmax: 2-5h			CTC: 6 ml/min	
Dexlansoprazol	BD: sem alteração	VD: 40,3 L/kg	CYP2C19;	Renal: 50,7%	
	↓ Cmax em 38%	LPP: 96-99%	CYP3A4	Fecal: 47,6%	1-2.5h
	Tmax: 1-5h				

Legenda: Dexlansoprazol: Substrato; Rabeprazol: Substrato; Lansoprazol: Substrato; Esomeprazol: Substrato e inibidor; BD: Biodisponibilidade; Tmax: Concentração máxima sanguínea; AUC: Área sobre a curva; VD: Volume de distribuição; LPP: Ligação as proteínas plasmáticas; CTC: Clearance total do corpo; T/1: Tempo de meia vida.

Discussão

A absorção é a fase inicial no processo farmacocinética em que a droga percorre, onde nesse primeiro momento a droga necessita dispor de uma parte hidrossolúvel para ser bem dissolvida nos líquidos intersticiais e, sobretudo, de uma boa lipossolubilidade para conseguir uma boa permeação sobre as membranas, com a finalidade de garantir uma biodisponibilidade alta, isto é, sua concentração plasmática(MAVROUDIS; KOSMIDIS; MACHERAS, 2019). Por este motivo, é possível observar variações de biodisponibilidade (BD) entre os medicamentos.

Assim como é visto neste estudo o dexlansoprazol (sem alteração na sua BD) e o esomeprazol com maiores concentrações plasmáticas e o rabeprazol com menor 52%, dispondo de um delta de 48% em suas BDs. Isso se deve, presumivelmente, por essas diferenças físico-químicas que garantem a si, uma melhor BD, sem que seja perdido muito do seu produto ativo nas membranas(WANG et al., 2012). O esomeprazol dispõe de uma característica importante, possui um potencial mais sutil em gerar interações com alimentos, o que também explica sua alta concentração plasmática. Contudo, de modo geral a absorção de todos não foge muito a similaridade entre si, com diferenças pontuais, mas não imprescindíveis.

O processo seguinte, é a distribuição do fármaco pelos tecidos com a porção resultante da sua passagem pelas membranas lipofílicas, formando um volume de distribuição na corrente sanguínea estabelecida pela distribuição corpórea, onde novamente é evidenciado o dexlansoprazol e esomeprazol como proeminentes nesse

quesito, uma vez que a distribuição é estritamente ligada a absorção(HEIKKINEN et al., 2019). O omeprazol possui um efeito, possivelmente, inferior, pelo baixo volume de distribuição que tem disponível para exercer seu efeito. Ainda, o efeito farmacológico ainda pode ser afetado pela taxa que cada medicamento se liga as proteínas plasmáticas que realizam seu transporte(CLIFTON; JACKSON, 2016). Contudo, embora o omeprazol e o rabeprazol tenham uma ligação às proteínas plasmáticas (LPP) ligeiramente menor que os demais, a diferença de ligação entre todos são irrelevantes. Portanto, no processo de distribuição dos IBP, não há diferenças que tornem significativas entre si.

O metabolismo é processo subsequente no qual o medicamento passa por biotransformação hepática, podendo ser de primeira ou segunda passagem, dependendo da sua complexidade lipofílica(TANG et al., 2019). O esomeprazol se destaca novamente como o IBP com menores influências das enzimas metabólicas e com melhor equilíbrio entre ser um substrato e promover inibição enzimática, ponto negativo do dexlansoprazol, lansoprazol e o rabeprazol. O pantoprazol também sofre muita influência das enzimas hepáticas, no entanto, o omeprazol é o que mais se destaca por sofrer ações das enzimas, o que afeta muito o seu efeito e o tempo de meia vida da droga (T/1) no organismo, uma vez que o consumo hepático exercido nas drogas farmacológicas são encaminhadas para eliminação posterior(TODA et al., 2018).

A excreção é o último evento farmacocinético e, por este motivo, está estritamente ligada ao T/1, tempo no qual a concentração do fármaco cai pela metade e se inicia um novo ciclo posológico. Em reflexo a toda retrospectiva farmacocinética, a predominância farmacológica do dexlansoprazol e do esomeprazol se sobressaem aos demais, com um tempo maior T/1 e um clearance total do corpo (CTC) menor, isso propicia um tempo mais prolongado sem precisar fazer uso do medicamento e/ou dispor de uma dosagem inferior, o que impacta em uma melhor adesão terapêutica(SU et al., 2019). À margem destes, estão o pantoprazol e o omeprazol, com menor T/1 e CTC, em especial, o omeprazol. Neste estudo, é possível observar a linearidade em que os medicamentos se processam em cada evento farmacocinética, como cada processo gera um reflexo seguinte(MINGMING et al., 2017), pois se trata de processos dependentes um do outro para que o medicamento possa chegar no seu local de ação e desempenhar

seu efeito farmacológico, passando por absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME).

Um fator imprescindível na utilização destes medicamentos, é o valor monetário que cada medicamento dispõe, o que leva a analisar o custo-benefício entre eles, embora alguns possuam diferenças pontuais que fazem com que seu efeito venha a ter, eventualmente, mais potencial farmacológico, precisa relativizar e analisar se esse fator supera o seu custo elevado (LEONTIADIS et al., 2007). Embora o omeprazol disponha de alguns déficits farmacocinéticos, ele funciona muito bem inicialmente e muitos pacientes resolvem seu distúrbio apenas com ele, sem necessitar de outro IBP, além de ser economicamente acessível a todos, uma vez que todos não possuem a mesma acessibilidade econômica. No entanto, são necessárias outras alternativas para suprir a necessidade em caso de não resolubilidade na utilização da primeira linha de tratamento, para então tentar cessar os distúrbios gastrointestinais de maneira mais eficaz. Portanto, o custo-benefício, a similaridade e quantidade de IBP levam a crer que talvez seja desnecessário a quantidade total dos IBP presentes no mercado com características bastantes semelhantes, presumivelmente, sem fins farmacológicos (HAMMOND et al., 2017).

Considerações Finais

Diante do exposto, fica evidente a alta similaridade entre os inibidores da bomba de prótons, mas com diferenças sutis de forma geral em determinados processos farmacocinéticos, em algumas melhorias e em outras declínio na ação. Contudo, é desnecessário no ponto de vista farmacocinético e farmacológico a alta gama de fármacos produzidos para a mesma finalidade, uma vez que nem todos possuem diferenças suficientes para que sejam postos no mercado. Nesse caso em questão, também é possível observar que há de fato diferenças importantes entre alguns medicamentos, como melhora na absorção, volume de distribuição mais abundante, menor biotransformação e, conseqüentemente, um tempo de meia vida maior no corpo.

Refletindo em um potencial terapêutico mais evidente, porém, isso não acontece com todos. O omeprazol e o pantoprazol embora sejam medicamentos muito usuais e eficientes, ainda assim possuem atividade ligeiramente mais sutil, sendo muito

importantes para terapias iniciais. Por outro lado, o esomeprazol e o dexlansoprazol, aparecem à margem contrária, exibindo indicativos farmacocinéticos melhores. Vale ressaltar, que a análise do custo-benefício é essencial nessa conciliação de escolha do fármaco com melhor potencial para utilização. Com isso, a partir dessa análise farmacocinética, vale a reflexão para demais classes terapêuticas que também ofertam muitos medicamentos que suprem a mesma necessidade farmacológica dos demais.

Referências

ANDERSSON, T.; WEIDOLF, L. **Stereoselective disposition of proton pump inhibitors***Clinical Drug Investigation*, 2008.

CLIFTON, B. E.; JACKSON, C. J. Ancestral Protein Reconstruction Yields Insights into Adaptive Evolution of Binding Specificity in Solute-Binding Proteins. **Cell Chemical Biology**, v. 23, n. 2, p. 236–245, 18 fev. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26853627/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

HAMMOND, D. A. et al. Cost-Effectiveness of Histamine₂ Receptor Antagonists Versus Proton Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients. **Pharmacotherapy**, v. 37, n. 1, p. 43–53, 1 jan. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809338/>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

HEIKKINEN, E. M. et al. Distribution of small molecular weight drugs into the porcine lens: studies on imaging mass spectrometry, partition coefficients, and implications in ocular pharmacokinetics. **Molecular Pharmaceutics**, v. 16, n. 9, p. 3968–3976, 3 set. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31348666/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

LEONTIADIS, G. I. et al. **Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding***Health Technology Assessment* NIHR Journals Library, , 2007. . Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18021578/>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

MALFERTHEINER, P.; KANDULSKI, A.; VENERITO, M. **Proton-pump inhibitors: Understanding the complications and risks***Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* Nature Publishing Group, , 1 dez. 2017. . Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28930292/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

MAVROUDIS, P. D.; KOSMIDIS, K.; MACHERAS, P. On the unphysical hypotheses in pharmacokinetics and oral drug absorption: Time to utilize instantaneous rate coefficients instead of rate constants. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 130, p. 137–146, 15 mar. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30690188/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

MINGMING, Y. et al. Pharmacokinetics, Tissue Distribution and Excretion Study of Fluoresceinlabeled PS916 in Rats. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 18, n. 5, 26 abr. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443509/>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

SAVARINO, V. et al. **Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting***Expert Review of Clinical Pharmacology* Taylor and Francis Ltd, , 2 nov. 2018. . Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295105/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

SHIN, J. M.; KIM, N. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors***Journal of Neurogastroenterology and Motility* J Neurogastroenterol Motil, , jan. 2013. . Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23350044/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

SU, M. et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion study of trans-veratrol-3-O-glucoside and its two metabolites in rats. **Phytomedicine**, v. 58, 1 maio 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901659/>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

TANG, C. et al. Mechanism of reductive metabolism and chiral inversion of proton pump inhibitors. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 47, n. 6, p. 657–664, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30962289/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

TODA, R. et al. Mass balance and metabolism of Z-215, a novel proton pump inhibitor, in healthy volunteers. **Xenobiotica**, v. 48, n. 10, p. 1006–1020, 3 out. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29092680/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

WANG, J. et al. Absorption, Pharmacokinetics and Disposition Properties of Solid Lipid Nanoparticles (SLNs). **Current Drug Metabolism**, v. 13, n. 4, p. 447–456, 9 abr. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22443539/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

WEDEMEYER, R. S.; BLUME, H. **Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: An update** Drug Safety Adis International Ltd, , 2014. . Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550106/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.