

## Capacidad acidosupresora de omeprazol, bicarbonato de sodio y alginato de sodio en polvo para suspensión oral

Luis Soifer,<sup>1</sup> Ángel Daniel Peralta,<sup>1</sup> Héctor Arenoso,<sup>2</sup> Norberto Caruso,<sup>2</sup> Gabriela Naisberg<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UNIMOT (Unidad de Motilidad y Patología Funcional Digestiva) – CABA, Argentina.

<sup>2</sup> Departamento Médico, Laboratorios Bago S.A. – CABA, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:261-266

### Resumen

**Introducción.** La combinación de omeprazol, bicarbonato de sodio y ácido algínico protege al omeprazol de la degradación ácida y acelera el comienzo de acción de los inhibidores de la bomba de protones. **Objetivo.** Evaluar la capacidad acidosupresora y la rapidez de acción de una combinación en polvo para suspensión oral (omeprazol 20 mg, bicarbonato de sodio 1680 mg y ácido algínico 250.08 mg) en sujetos sanos, usando pHmetría gástrica de 24 hs. **Sujetos y métodos.** Se realizó una pHmetría gástrica en 13 sujetos sanos el día 0 y 6. Durante la primera, 7 sujetos recibieron la combinación 2 hs antes de la finalización del procedimiento. El segundo estudio fue realizado luego de que a los sujetos se les administrara la medicación los 6 días previos. Las mediciones realizadas fueron: a) tiempo con pH<4, b) tiempo en alcanzar el máximo valor de pH, y c) pico de pH luego de la primera administración de la droga. **Resultados.** El porcentaje de tiempo con pH<4 fue 72.02±20.18 en el primer estudio y 34.05±20.50 en el segundo (p<0.01). El máximo pH obtenido luego de la primera administración de la droga fue 6.98±1.66 y el tiempo en alcanzarlo fue de 18.34±9.84 minutos. **Conclusión.** Esta nueva combinación oral en polvo produce una significativa, rápida e intensa supresión ácida. A diferencia de los inhibidores de la bomba de protones de liberación retardada, este producto provee un control más rápido pero igualmente sostenido de la acidez gástrica.

**Palabras claves.** Omeprazol, supresión ácida, bicarbonato, inhibidores de la bomba de protones.

**Correspondencia:** Gabriela Naisberg  
Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF).CABA, Argentina.  
Tel: 54 11 4344 2344 - Fax: 54 11 4344 2304  
E-mail: gnaisberg@bago.com.ar

### Acid suppression capacity of omeprazole, sodium bicarbonate and alginate acid in an oral powder combination

#### Summary

**Background.** The combination of omeprazole, sodium bicarbonate and alginate acid protects omeprazole from acid degradation and enhances the speed of action of the proton pump inhibitors. **Aim.** To assess acid suppression capacity and speed of action of an oral powder combination (omeprazole 20 mg, sodium bicarbonate 1680 mg and alginate acid 250.08 mg) in healthy subjects, using gastric 24 h pHmetry. **Subjects and methods.** Gastric 24 h pHmetry was performed in 13 healthy subjects on days 0 and 6. During the first pHmetry, 7 subjects received the combination 2 h before the end of the procedure. The second study was performed after the subjects had been administered the medication for the six previous days. The measurements were: a) time with pH<4, b) time to reach maximum pH value, and c) pH peak after first drug administration. **Results.** The percentage of time with pH<4 was 72.02±20.18 in the first study and 34.05±20.50 in the second (p<0.01). Maximum pH obtained after first drug administration was 6.98±1.66 and the time to reach the pH peak was 18.34±9.84 minutes. **Conclusion.** This oral powder combination induces significant, fast and intensive gastric acid suppression. Unlike delayed-release proton pump inhibitors, this product provides a faster but equally sustained control of gastric acidity.

**Key words.** Omeprazole, acid suppression, bicarbonate, proton pump inhibitors.

El omeprazol es un derivado bencilimidazólico sustituido, con alta potencia y selectividad de acción inhibitoria de la secreción ácida gástrica, tanto basal como estimulada. Inhibe la enzima  $H^+/K^+$  ATPasa gástrica (enzima que forma parte de la bomba de protones de las células parietales gástricas), siendo el resultado final la reducción de la acidez gástrica o, dicho de otra manera, el aumento del pH, lo que transforma al omeprazol en una eficaz herramienta para el tratamiento de las patologías acidosis sensitivas del aparato digestivo. Cuanto mayor es la supresión ácida, mayores son las tasas de curación de dichas patologías.<sup>1</sup>

El omeprazol es una base débil y por lo tanto es gastrolábil, lo que implica que la exposición a la acidez gástrica hace que el mismo se degrade en su mayor parte, haciendo impredecible su biodisponibilidad. Estudios *in vitro* demostraron que la vida media del omeprazol es de 10 minutos a un pH < 4, en cambio es de 18 horas a un pH > 6,5.<sup>2</sup> Cuando el pH es de 6 o mayor, se absorbe en el intestino, pasa a la sangre y así llega a las células parietales del estómago.

Esta característica del omeprazol ha determinado que las formas farmacéuticas orales del mismo deban contener una cubierta gastrorresistente para impedir que sea degradado por el ambiente ácido (comprimidos con cubierta entérica o cápsulas con *pellets* o *mups*). Si bien dicha cubierta protege al ingrediente activo, retrasa su absorción intestinal y prolonga el tiempo en alcanzar la concentración plasmática pico (C<sub>max</sub>). Cualquier inhibidor de la bomba de protones (IBP) que utilice cubierta entérica se denomina "de liberación retardada", ya que dicha cubierta retarda la absorción de los IBP a la circulación sistémica.<sup>3</sup> En estudios realizados con una dosis única de omeprazol de liberación retardada de 10, 30 y 60 mg los tiempos para alcanzar la concentración plasmática máxima fueron respectivamente de 3,3, 2,3 y 2,5 hs con una gran variabilidad interindividual.<sup>4,5</sup>

Los pacientes con dificultades deglutorias, pacientes con sonda nasogástrica o población pediátrica con dificultades para tragar, deben aplastar los *pellets* o *mups* para su ingesta, destruyendo en gran parte la cubierta entérica y afectando su biodisponibilidad. Para ellos se diseñaron varias formulaciones líquidas, pero las mismas poseen una estabilidad muy limitada y se pueden llegar a adherir a las jeringas y vías utilizadas para su administración, obstruyendo ambas.<sup>6</sup>

Otra limitación de las formulaciones con cubierta entérica es la posibilidad de que ocurra durante su administración una "irrupción ácida nocturna" (*nocturnal acid breakthrough*), definida como un pH gástrico por debajo de 4, por al menos una hora continua entre las 22:00 hs y las 6:00 hs en pacientes que están tomando IBP. Los episodios de reflujo gastroesofágicos ocurren primariamente durante la primera mitad del período de descanso nocturno,<sup>7</sup> lo que es consistente con el ritmo circadiano de la secreción ácida gástrica. Este ritmo fue descrito en sujetos sanos aun recibiendo IBP dos veces al día.<sup>8</sup> Por lo tanto, pese a una adecuada dosificación, los pacientes que toman formulaciones con cubierta entérica pueden experimentar acidez gástrica nocturna, aunque las tomen antes del desayuno, de la cena o de ambas, y pueden presentar síntomas de reflujo nocturno.<sup>9</sup> Estos individuos refieren una menor satisfacción con los IBP y una disminución de su calidad de vida, tanto física como mental, en comparación con quienes no presentan dichos síntomas.<sup>10</sup>

La administración simultánea de omeprazol con bicarbonato de sodio ha demostrado que el bicarbonato, al aumentar el pH gástrico, protege al omeprazol de su degradación y tanto su absorción como su comienzo de acción son más rápidos que con el omeprazol de liberación retardada, alcanzando la circulación sistémica en forma más precoz que lo que sucede con otras formas farmacéuticas (promedio de 30').<sup>11</sup> Esta forma farmacéutica se denomina "de liberación inmediata", ya que el omeprazol, al llegar al intestino, está listo para ser absorbido.

Es importante distinguir esta novedosa forma farmacéutica de la llamada solución simplificada de omeprazol (SSO) que se obtiene mezclando el contenido granular de las cápsulas disponibles en el mercado con una solución de bicarbonato de sodio al 8,4% y agitando la mezcla hasta que la cubierta entérica de los gránulos se desintegra y se forma una suspensión.<sup>12</sup> Un estudio comparativo farmacocinético demostró que la absorción del omeprazol de una SSO es menos eficiente aun que la de las cápsulas intactas.<sup>13</sup> El omeprazol presente en la asociación con bicarbonato de sodio en polvo para suspensión oral, objeto de este estudio, no tiene ningún tipo de cubierta entérica.

El presente estudio piloto se diseñó para evaluar la respuesta acidosupresora en voluntarios sanos de un nuevo producto que asocia omeprazol, bicarbonato de sodio y alginato de sodio (OBA) en forma

farmacéutica de polvo para suspensión oral, medida en función de las modificaciones que experimentara el pH gástrico basal de 24 hs tras la administración diaria, durante 6 días, de un sobre de dicha combinación. La cantidad de bicarbonato presente en el mismo alcanzaría para neutralizar el ácido producido por el estómago durante 2 horas (tiempo estimativo máximo calculado durante el cual el omeprazol estaría expuesto al ácido clorhídrico).

En algunos voluntarios se decidió prolongar la pHmetría gástrica basal durante las 2-3 horas siguientes a la administración de la primera dosis del medicamento a los efectos de observar el comportamiento inmediato del pH gástrico frente a esta nueva asociación, ya que el bicarbonato de sodio produciría rápidamente la elevación del mismo.

## Sujetos y métodos

### Diseño

Estudio piloto, prospectivo, abierto, fase IV.

### Voluntarios

Se incluyeron voluntarios sanos sin antecedentes ni semiología actual de patología digestiva, mayores de 21 años, de ambos sexos, no fumadores y sin antecedentes de alcoholismo, cuyas evaluaciones médica y de laboratorio se encontraban dentro de límites normales.

Se excluyeron: embarazadas, mujeres en período de lactancia, sujetos con insuficiencia renal o hepática, con discrasias sanguíneas, aquellos que hubieran ingerido inhibidores de la bomba de protones o antagonistas  $H_2$  la semana previa a su participación en el estudio y sujetos con patología neoplásica del tubo digestivo superior, úlcera gástrica y/o duodenal o sospecha de síndrome de Zollinger Ellison. Cada uno de los voluntarios fue control de sí mismo.

Los voluntarios se reclutaron en un único centro de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires durante los meses de diciembre de 2006 y enero de 2007.

### Criterios éticos

El estudio se realizó siguiendo los principios de las declaraciones de Helsinki (Edimburgo 2000), Nuremberg, Tokio y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

Los voluntarios firmaron un consentimiento informado que se les ofreció en forma no inductiva luego de hacerles conocer los alcances y los riesgos o

molestias del estudio, como así también el derecho a retirarse del estudio cuando lo desearan.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del centro participante por un Comité de Ética Independiente y por las Autoridades Sanitarias (ANMAT - Disp 5831/06 - 04/10/06).

## Procedimiento general

Los voluntarios fueron evaluados los días 0, 1, 6 y 7.

En la visita del día 0 el médico investigador le realizó al voluntario un examen físico, una anamnesis y le colocó el catéter intragástrico en ayunas para medición del pH por 24 horas.

El día 1 luego de retirarle el catéter se le administró al voluntario un sobre de OBA polvo para suspensión oral (omeprazol 20mg, bicarbonato de sodio 1,68 g y alginato de sodio 250,08 mg), dosis que continuó ingiriendo en ayunas durante 5 días más, citándolo el día 6 para un nuevo control pH métrico.

En 7 de los voluntarios escogidos al azar, el día 1 se le administró la primera dosis del producto en estudio 2 a 3 horas antes del retiro del catéter con el objeto de registrar la posible modificación del pH inmediatamente posterior a la administración del mismo.

El día 7 los voluntarios concurren para que les fuera retirado el catéter de pHmetría ambulatoria.

## Aspectos técnicos

Para la medición del pH intragástrico fueron empleados electrodos de vidrio, semidescartables, con electrodos de referencia interna (Lote 440 M3 *Internal Reference Glass pH with Lemo plug, MIC AG, Solothurn, Switzerland*). Previo al monitoreo de pH, se efectuó calibración mediante soluciones *buffer* a pH 1 y 7.

La cavidad nasal de los sujetos fue anestesiada mediante clorhidrato de lidocaína en gel. El catéter de pHmetría fue introducido por vía nasogástrica hasta una distancia de 55 cm del reborde nasal. El catéter fue fijado firmemente en esa posición mediante tela adhesiva hipoalérgica. El sensor de pH fue conectado a un sistema computarizado de grabación (*Gastrograph Mark III, MIC AG, Solothurn, Switzerland*).

Durante las 24 hs de grabación del pH los sujetos recibieron una dieta estandarizada.

Los datos de la grabación fueron analizados mediante un programa específico (*MIC Inc, Switzerland*).

La medicación del estudio fue preparada por el laboratorio patrocinante. Cada sobre del producto en polvo para suspensión oral contiene: omeprazol 20 mg, bicarbonato de sodio 1,68 g y alginato de sodio 250,08 mg.

### Variables de observación

La variable de observación que se consideró fue el tiempo en que el pH gástrico se mantuvo por debajo de 4, expresado en horas o en porcentaje del período de 24 hs. En los voluntarios que recibieron la primera dosis del producto antes del retiro del catéter, el cálculo del tiempo en que el pH se mantuvo por debajo de 4 en los registros basales se realizó gráficamente durante 21 hs y se extrapolaron los resultados así obtenidos a las 24 hs. El pH máximo alcanzado luego de la ingesta de la primera dosis de OBA se calculó sobre el gráfico de la pHmetría, al igual que el tiempo en lograrlo.

### Metodología de evaluación

Se compararon los resultados de las determinaciones de pH gástrico de 24 horas de los períodos basal y tratamiento activo, considerando para el análisis el tiempo total en que el pH se mantuvo < 4, expresado en horas y minutos.

Los datos se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar y se utilizó el Análisis de Varianza de Doble Vía con medidas repetidas comparando los dos períodos, basal y post-administración del producto en estudio. Se aceptaron como estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

### Resultados

Se seleccionaron 13 voluntarios sanos (9 mujeres y 4 hombres, con una edad promedio de 36 años) durante diciembre de 2006 y enero de 2007.

Ningún voluntario presentó eventos adversos relacionados con el omeprazol en polvo.

Los datos de la pHmetría gástrica en los 13 voluntarios evaluados se expresan en la Tabla 1.

El test no paramétrico de Wilcoxon comparando los valores promedio del tiempo en que el pH gástrico permaneció por debajo de 4, pre y post-OBA, dio valores estadísticos significativos con una  $p < 0,01$ .

Para evaluar el comportamiento inmediato del pH gástrico con posterioridad a la administración de la primera dosis de OBA polvo para suspensión oral se consideraron dos variables de observación, a

**Tabla 1.** Tiempo durante el cual el pH gástrico permaneció por debajo de 4, en porcentaje y en horas.

Paciente	Tiempo con pH menor de 4			
	Porcentaje	Basal Horas	Post-OBA Porcentaje	Post-OBA Horas
1	54	12,96	42,4	10,17
2	30,8	7,39	12,1	2,9
3	40,6	9,74	0,2	0,04
4	74,5	17,88	42,1	10,10
5	76,4	18,33	52,1	12,5
6	74,9	17,97	59,9	14,37
7	95	22,8	46,5	11,16
8	89,84	21,56	37,9	9,09
9	58,88	14,13	26,4	6,33
10	91,9	22,05	5,3	1,27
11	82,8	19,87	38,5	9,24
12	77,9	18,69	63,6	15,26
13	88,83	21,31	15,7	3,76

La media  $\pm$  DE arrojó los siguientes resultados.

	Porcentaje	Horas
Basal	72,02 $\pm$ 20,18	17,28 $\pm$ 4,8
Post - OBA	34,05 $\pm$ 20,50	8,17 $\pm$ 4,92

saber: el pH máximo alcanzado y el tiempo requerido para alcanzar dicho pH máximo.

Los datos se obtuvieron a partir de los gráficos de las pHmetrías basales de los 7 voluntarios que participaron en esta parte del estudio.

Los datos obtenidos se expresan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Valores del pH máximo y del tiempo requerido para alcanzarlo.

Voluntario	pH máximo	Minutos en alcanzarlo
7	3,2	10,28
8	7,78	11,05
9	8	32,43
10	7,73	6,66
11	7,25	27,27
12	7,17	15,88
13	7,12	24,82

La media  $\pm$  DE arrojó los siguientes resultados.

pH máximo	6,89 $\pm$ 1,66
Minutos en alcanzarlo	18,34 $\pm$ 9,84

### Discusión

En el presente estudio se evaluó la supresión ácida gástrica en 13 voluntarios sanos luego de la administración durante 6 días de una nueva forma farmacéutica de omeprazol más bicarbonato de sodio y alginato de sodio mediante pHmetrías pre y post-administración de OBA.

Los resultados obtenidos demuestran que esta nueva asociación reduce en un 52,73% el tiempo en que el pH gástrico permanece por debajo de 4,

comparado con los valores basales ( $17,28 \pm 4,8$  hs pre-administración de OBA versus  $8,17 \pm 4,92$  hs post-administración de OBA).

El otro objetivo, evaluado en 7 voluntarios, fue determinar la acción inmediata del OBA en polvo sobre el pH gástrico, midiendo el pH máximo alcanzado y el tiempo en lograrlo, luego de la primera dosis de OBA. Se observó que el pH se elevó rápidamente ( $18,34' \pm 9,84'$ ) por el efecto alcalinizante del bicarbonato a valores superiores a 6 (el promedio en las 2 primeras horas fue pH 6,6), situación que permite una rápida absorción del omeprazol al no ser degradado por el ácido clorhídrico.

Este hecho se vio indirectamente reflejado en el comportamiento del pH, pues la suba inicial del mismo es atribuible al bicarbonato, pero dos horas después el mantenimiento del pH  $>4$  sería dependiente de la inhibición de las bombas de protones debido a la acción del omeprazol rápidamente absorbido, lo que impide además el rebote ácido por bicarbonato.

Los principales hallazgos de este estudio fueron, por lo tanto, que se demostró la capacidad acidopresora de esta nueva asociación (OBA) a lo largo de 24 hs, así como su acción inmediata sobre la elevación del pH gástrico.

Nuestros resultados coinciden con los de otros trabajos publicados en la literatura internacional que establecen que el omeprazol de liberación inmediata (LI-OMZ) tiene una mayor concentración plasmática pico y un tiempo significativamente menor en alcanzarla que el omeprazol de liberación retardada (LR-OMZ). En un estudio comparativo con el LR-OMZ el tiempo en alcanzar la concentración plasmática pico fue de 25' para el LI-OMZ y de 127' para el LR-OMZ ( $p < 0,01$ ) y la concentración plasmática máxima fue de 1019 ng/ml con el LI-OMZ y de 544 ng/ml con el LR-OMZ, aunque sus áreas bajo la curva no fueron significativamente diferentes.<sup>14</sup> En otro estudio el LI-OMZ mostró un prolongado efecto antsecretorio con un pH gástrico promedio  $> 4$  por 18,6 hs/día luego de 7 días de ingesta de una dosis diaria de 40 mg.<sup>11</sup>

En un estudio cruzado 10 voluntarios sanos recibieron una dosis única de 40 mg de LR-OMZ y luego de un período de *wash-out* de una semana, 7 de ellos recibieron 40 mg de LI-OMZ.<sup>14</sup> Se monitoreó la acidez gástrica durante los primeros 30' y luego de 4 a 6 horas luego de la ingestión. Durante los primeros 30' el LR-OMZ no tuvo efecto mensurable sobre la acidez gástrica, mientras que el LI-OMZ redujo en

un 78% la concentración gástrica ácida promedio de los valores basales. Durante el período de las 4 a las 6 horas postingesta hubo una reducción del 27% de los valores basales con el LR-OMZ y un 65% con el LI-OMZ. Mientras que el efecto observado durante los primeros 30' se debería en su mayor parte a la capacidad neutralizante del bicarbonato, la mayor supresión observada luego de 4 a 6 hs postingesta reflejaría una mayor y más acelerada absorción del OMZ con las formas de liberación inmediata.

Uno de los posibles mecanismos postulados para explicar la rápida absorción e inicio de acción del LI-OMZ y su efecto prolongado sería el siguiente: mientras que el bicarbonato tiene como función primaria proteger al OMZ de la degradación ácida, en forma secundaria estimularía la secreción de gastrina de las células G del antro gástrico, hormona que a su vez provee un estímulo para la masa de células parietales promoviendo la inserción de bombas de protones en el canalículo secretor. Es sabido que solo las bombas que están activas son susceptibles a la acción irreversible de los IBP y es por ello que se recomienda su ingesta antes de la comida, ya que mediante el estímulo que producen los alimentos se logra obtener un 60% a 70% de bombas activas disponibles para ser inhibidas. En el caso de esta nueva forma farmacéutica no haría falta el estímulo de la comida para activar las bombas y serían el aumento del pH junto con la gastrina los responsables de proporcionar una mayor cantidad de blancos para la acción del OBA. El bicarbonato de sodio ha demostrado que eleva los niveles plasmáticos de gastrina dentro de los 30' de su ingesta.<sup>15</sup> La posibilidad de administrar LI-OMZ antes de acostarse sin el estímulo de la comida es una gran ventaja en muchos pacientes.

Este mismo efecto no se logra administrando antiácidos con las formas de liberación retardada. Un estudio realizado en 12 voluntarios sanos no encontró diferencias estadísticamente significativas en las áreas bajo la curva, concentraciones plasmáticas pico y tiempo en alcanzarlas cuando se les administró una dosis de omeprazol 20 mg con o sin un antiácido líquido.<sup>16</sup> Está en desarrollo un estudio farmacocinético para evaluar la velocidad de absorción y los niveles plasmáticos de omeprazol tras la ingesta de OBA correlacionándolos con la gastrinemia.

El sitio preciso de absorción del LI-OMZ no ha sido estudiado hasta el momento, pero se piensa que sería el duodeno, al igual que lo que sucede con el LR-OMZ. Sin embargo, debido a que se ingiere en forma líquida su paso al intestino delgado y su pasa-

je a la circulación sistémica son más rápidos.<sup>3</sup> En un estudio abierto se administró, por un lado, pantoprazol antes del desayuno y/o la cena, y por el otro, LI-OMZ antes de acostarse en ausencia de comida. Los datos de este estudio muestran que una única dosis de LI-OMZ produjo un mejor control ácido nocturno que uno o dos comprimidos de pantoprazol antes de las comidas y, por lo tanto, esta forma farmacéutica sería de elección en pacientes con síntomas nocturnos de reflujo.<sup>17</sup>

La rápida absorción y comienzo de acción del OBA, asociados a un prolongado efecto antisecreto, pueden ofrecer beneficios clínicos y convertirlo en el IBP de elección para el tratamiento a demanda de la enfermedad por reflujo no erosiva, ya que en estos pacientes el objetivo principal del tratamiento es el alivio sintomático y no la curación (pocos casos se hacen erosivos o conducen al esófago de Barrett o al adenocarcinoma).<sup>18</sup>

Asimismo, la formulación líquida es una opción más atractiva que las tabletas para la población pediátrica, pacientes con trastornos deglutorios, trastornos del vaciamiento gástrico o con sonda nasogástrica.

A pesar de que el alginato de sodio fue incorporado a la formulación como un excipiente, se requerirán futuros estudios para determinar su utilidad terapéutica. Debido al aporte de 460 mg de sodio por sobre, se debe utilizar con precaución en pacientes con dieta hiposódica estricta, hipertensos y gerontes. Asimismo, debido a su contenido de bicarbonato debería evitarse su empleo en cuadros de hipocalcemia o alcalosis metabólica. Futuros estudios determinarán su uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

En conclusión, este nuevo producto de omeprazol más bicarbonato y alginato de sodio en polvo para suspensión oral cubriría alguna de las necesidades no satisfechas por los IBP actualmente disponibles en el mercado, como ser el uso pediátrico, en pacientes con disglusia o estenosis esofágicas, la administración por sonda y en el tratamiento a demanda de la enfermedad por reflujo no erosiva.

**Sostén financiero:** *El presente estudio fue financiado en su totalidad por el Laboratorio Bagó.*

## Referencias

- Gerson LB, Boparai V, Ullah N, Triadafilopoulos G. Oesophageal and gastric pH profiles in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus treated with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:637-643.
- Pilbrant A, Cederberg C. Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1985;20 (Suppl.108):113-120.
- Howden CW. Review article: immediate-release proton-pump therapy - potential advantages. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl.3):25-30.
- Howden CW, Meredith PA, Forrest JA, Reid JL. Oral pharmacokinetics of omeprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26:641-643.
- Howden CW, Meredith PA, Forrest JA, Reid JL. Antisecretory effect and oral pharmacokinetics following low dose omeprazole in man. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:137-139.
- Welage LY. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(Suppl 2):S4-S10.
- Hila A, Castell DO. Nighttime reflux is primary an early event. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:579-583
- Miehlke S, Madisch A, Kirsch C, Lindner F, Kuhlisch E, Laass M, Knoth H, Morgner A, Labenz J. Intra-gastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily - a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21: 963-967.
- Small RE. Advances in proton pump inhibitor therapy: an immediate-release formulation of omeprazole. *P T* 2005; 12:698-713.
- Crawley JA, Schmitt CM. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medication? Results of the patient unmet needs survey. *J Clin Outcomes Manag* 2000;7:29-34.
- Zegerid® powder for oral suspension, package labeling. San Diego, CA: Santarus, Inc.; December 2004.
- Sharma VK, Vasuveda R, Howden CW. The effects of intra-gastric acidity of per-gastrotomy administration of an alkaline suspension of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1091-1095.
- Sharma VK, Peyton B, Spears T, Raufman JP, Howden CW. Oral pharmacokinetics of omeprazole and lansoprazole after single and repeated doses as intact capsules or as suspensions in sodium bicarbonate. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:887-892.
- Hepburn B, Goldlust B. Comparative effects of an omeprazole antiacid complex-immediate release (OAC-IR) and omeprazole delayed-release (OME-DR) on omeprazole pharmacokinetics and gastric pH in healthy subjects (abstract). *Gastroenterology* 2003;124:A228.
- Feurle GE. The action of antiacids on serum gastrin concentrations in man. *Klin Wochenschr* 1977;55:1039-1042.
- Tuynman HA, Festen HP, Rohss K, Meuwissen SG. Lack of effect of antiacids on plasma concentrations of omeprazole given as enteric-coated granules. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:833-835.
- Castell D, Bagin R, Goldlust B, Major J, Hepburn B. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1467-1474.
- Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG, Leya J, Metz A. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:398-404.