

**Estudo de biodisponibilidade relativa entre Zolfest D<sup>®</sup> (Hemitartarato de Zolpidem) 10 mg comprimido efervescente versus Stilnox<sup>®</sup> (Hemitartarato de Zolpidem) 10 mg comprimido revestido em participantes de pesquisa saudáveis de ambos os sexos**

**Relative bioavailability study of Zolfest D<sup>®</sup> (zolpidem Tartrate) 10 mg effervescent tablet versus Stilnox<sup>®</sup> (Zolpidem Tartrate) 10 mg tablets in healthy research participants of both sexes**

DOI:10.34117/bjdv8n7-128b

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

**Douglas Costa Morais**

Executive Master of Business Administration

Endereço: Rod. Pres. Dutra, Pista Lateral, s/n, Porto da Igreja, Guarulhos - SP

E-mail: douglas.morais@ache.com.br

**Eduardo Quinalha Carbone**

Farmacêutico e Bioquímico pela Universidade de São Paulo (USP)

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

Endereço: Rod. Pres. Dutra, Pista Lateral, s/n, Porto da Igreja, Guarulhos - SP

E-mail: eduardo.carbone@ache.com.br

**Cesar Caverzan**

Farmacêutico pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Instituição: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Endereço: Rod. Pres. Dutra, Pista Lateral, s/n, Porto da Igreja, Guarulhos - SP

E-mail: cesar.caverzan@ache.com.br

**Stephanie Toscano Kasabkojian**

Médica psiquiatra pela Universidade de São Paulo (USP)

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

Endereço: Rod. Pres. Dutra, Pista Lateral, s/n, Porto da Igreja, Guarulhos - SP

E-mail: stephanie.kasabkojian@ache.com.br

**Camila Sirieiro Abreu**

Mestre em Ciência, Gestão, Desenvolvimento na Ind. Farmacêutica pela Fiocruz – RJ

Instituição: Fiocruz – RJ

Endereço: Rod. Pres. Dutra, Pista Lateral, s/n, Porto da Igreja, Guarulhos - SP

E-mail: camila.abreu@ache.com.br

**Stevin Zung**

Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade de São Paulo (USP)

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

Endereço: Rod. Pres. Dutra, Pista Lateral, s/n, Porto da Igreja, Guarulhos - SP

E-mail: stevin.zung@ache.com.br

## RESUMO

A insônia é o distúrbio de sono mais comum na população geral, e pode cursar com manifestações como sonolência diurna, fadiga, dificuldades cognitivas, prejuízo do funcionamento ocupacional e/ou acadêmico, alteração de humor e propensão a acidentes e a erros, afetando a qualidade de vida geral de seus portadores. O tratamento da insônia engloba medidas não farmacológicas (como Terapia Cognitivo-Comportamental da Insônia, TCC-I) e farmacológicas, dentre as quais se destaca zolpidem, medicamento hipnótico de curta ação. Objetivando ampliação das opções terapêuticas para o médico prescritor e comodidade posológica para o paciente, foi desenvolvida uma nova forma farmacêutica de comprimidos efervescentes na concentração 10 mg, os quais são desintegrados em água, auxiliando pacientes com dificuldade de deglutição de comprimidos. Essa forma farmacêutica efervescente foi avaliada por meio de um estudo de biodisponibilidade relativa em comparação a uma formulação de comprimidos revestidos convencionais de zolpidem 10 mg (medicamento referência), concluindo-se que ambos são equivalentes terapêuticos.

**Palavras-chave:** insônia, Zolpidem, comprimidos efervescentes, biodisponibilidade.

## ABSTRACT

Insomnia is the most common sleep disorder in the general population and can be accompanied by manifestations such as daytime sleepiness, fatigue, cognitive difficulties, impairment of occupational and/or academic functioning, mood changes and propensity to accidents and errors, affecting the quality of life of its carriers. The treatment of insomnia encompasses non-pharmacological measures (such as Cognitive-Behavioral Therapy, CBT-I) and pharmacological measures, among which zolpidem, a short-acting hypnotic drug, stands out. Aiming to expand the therapeutic options for the physician and dosage convenience for the patient, a new pharmaceutical form of effervescent tablets in a concentration of 10mg was developed, which can be dissolved in water, helping patients with swallowing difficulty. Effervescent tablet was evaluated through a relative bioavailability study compared to a conventional 10mg coated tablet formulation of zolpidem (reference drug), concluding that both are therapeutic equivalents.

**Keywords:** insomnia, Zolpidem, effervescent tablets, bioavailability.

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Classificação Internacional dos Transtornos do Sono (ICSD, 3ª edição), a insônia pode ser definida como dificuldade persistente para o início, duração, consolidação ou qualidade do sono, com despertares frequentes ou prematuros e sensação de sono não restaurador, ocorrendo a despeito de oportunidade adequada para dormir e ocasionando prejuízo diurno. Pode cursar com sonolência diurna, fadiga, dificuldades cognitivas, prejuízo do funcionamento ocupacional e/ou acadêmico, alteração de humor e propensão a acidentes e a erros, afetando a qualidade de vida geral de seus portadores<sup>1,2</sup>.

A insônia é o distúrbio de sono mais comum na população em geral. Estima-se que a prevalência mundial de sintomas de insônia seja cerca de 30-35%, e a de transtorno

de insônia, 3.9 a 22.1% a depender dos critérios diagnósticos utilizados. A incidência anual de insônia é de cerca de 7 a 15%<sup>1</sup>. A insônia ocasional e de curto prazo afeta de 30 a 50% da população, enquanto a insônia crônica possui prevalência estimada em pelo menos 5 a 10% em países industrializados, atingindo predominantemente idosos e indivíduos com transtornos psiquiátricos<sup>3</sup>. Alguns transtornos psiquiátricos podem ter uma relação bidirecional com insônia: podem ser precipitadores do transtorno de insônia, assim como a insônia pode ser promotora e/ou mantenedora do quadro psiquiátrico. Condições psiquiátricas, como transtornos de humor e de ansiedade, são comumente associados à insônia. A insônia persistente pode ser considerada um fator de risco para depressão ou ser um sintoma residual após o tratamento dessa condição<sup>1,4</sup>.

No Brasil, a pesquisa realizada por Soldatos e colaboradores (2004) avaliou indivíduos com sintomas noturnos e diurnos da insônia, verificando uma prevalência de 31,8%<sup>5</sup>.

A insônia continua sendo uma questão clínica comum, que representa um relevante problema de saúde público e está associada a consequências negativas para seus portadores, o que revela a importância do seu manejo. O tratamento da insônia engloba combinações de terapias não farmacológicas (como Terapia Cognitiva Comportamental da Insônia, TCC-I) e intervenções farmacológicas. Diversas classes farmacológicas são utilizadas (inclusive *off label*) para o tratamento da insônia, e a escolha do fármaco deve ser individualizada<sup>1</sup>. Os medicamentos utilizados para o tratamento da insônia incluem os fármacos relacionados aos receptores para o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), melatonina, histamina ou orexina/hipocretina<sup>6</sup>.

Dentre os moduladores dos receptores GABA, destaca-se o zolpidem, uma imidazopiridina com características sedativo-hipnóticas e que atua na subunidade alfa1 dos receptores GABA-A<sup>1</sup>. O zolpidem é utilizado principalmente para a indução do sono -- tendo algum efeito na consolidação do sono--, reduzindo a latência para o seu início e aumentando sua duração total sem interferir no sono REM; estudos apontam não haver sonolência residual diurna significativa<sup>7,8</sup>. É rapidamente absorvido após administração oral e possui meia-vida curta, de aproximadamente 2.5 a 2.6 horas (zolpidem de liberação imediata); é metabolizado em metabólitos inativos, que são excretados principalmente por via renal<sup>9</sup>. Em doses recomendadas, o zolpidem é minimamente associado à insônia de rebote e apresenta boa tolerabilidade, sendo assim apontado como um dos hipnóticos mais prescritos para o tratamento da insônia na maioria dos países<sup>7,8</sup>. Possui aprovação para o tratamento de insônia ocasional, transitória ou crônica<sup>10</sup>.

A fim de ampliar as opções terapêuticas para o médico prescritor e oferecer comodidade posológica para o paciente, foi desenvolvida uma forma farmacêutica de zolpidem 10mg em comprimidos efervescentes; essa nova formulação pode ser desintegrada em água antes de ser administrada, auxiliando pacientes com dificuldade de deglutição de comprimidos.

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi comparar os perfis farmacocinéticos por meio de um estudo de biodisponibilidade relativa entre duas formulações de hemitartrato de zolpidem em voluntários sadios de ambos os sexos, sendo a formulação teste na forma farmacêutica de comprimido efervescente de 10 mg (Zolfest D®), comercializada pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., e a formulação referência na forma farmacêutica de comprimido revestido de 10 mg (Stilnox®), comercializada pela Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

## 2 MÉTODOS

Como parte do desenvolvimento do zolpidem comprimido efervescente de 10 mg e visando atender às exigências regulatórias brasileiras, foi realizado um estudo de biodisponibilidade relativa com o delineamento aberto, randomizado, prospectivo, dois tratamentos, dois períodos e duas sequencias cruzadas (*crossover 2x2*) comparando o medicamento teste (hemitartrato de zolpidem 10mg, comprimido efervescente) ao medicamento referência (hemitartrato de zolpidem 10mg, comprimido revestido).

### 2.1 PROTOCOLO DO ESTUDO

O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes e normas de pesquisa envolvendo seres humanos das Resoluções 251/97 e 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, das Boas Práticas Clínicas, segundo o ICH<sup>11</sup> e o Documento das Américas, e de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e suas revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), Somerset Oeste (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tóquio (2004), Seul (2008) e Fortaleza (2013).

As etapas clínica e estatística do estudo foram realizadas pela Scentryphar Pesquisa Clínica em Campinas, São Paulo, Brasil, e a etapa bioanalítica pela Accutest Research Lab (I) Pvt. Ltd. (Unit-II) em Ahmedabad, Gujarat, Índia.

## 2.2 PARTICIPANTES

Para a realização do estudo, foram selecionados 36 voluntários sadios, sendo 18 do sexo masculino e 18 do sexo feminino, dos quais 32 finalizaram o estudo. Não houve restrições quanto ao grupo étnico. Todos os participantes foram considerados elegíveis para participarem do estudo e estavam em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão previstos no protocolo. O detalhamento das características demográficas e basais dos participantes do estudo podem ser encontrados na tabela 1.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades de Ciências Médicas da UNICAMP, em Campinas, São Paulo, Brasil, sob número 14908. Após receberem explicações sobre a natureza e a finalidade do estudo, todos os participantes forneceram seus consentimentos informados por escrito antes do início do estudo.

Todos os participantes foram considerados saudáveis depois de passarem por avaliação clínica realizada pelo corpo médico do centro de pesquisa e após realização de teste de álcool com etilômetro, testes rápidos de drogas de abuso na urina, eletrocardiograma de 12 derivações e pelos seguintes exames laboratoriais: hemograma, glicemia, colesterol total, triglicérides, ureia, creatinina, ácido úrico, TGO, TGP, gama GT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações e exame de urina tipo I. Ademais, nenhum participante apresentou resultados positivos para hepatite B (anti-HBc total e anti-HBc IgM), hepatite C (anti-HCV) e HIV (HIV-1 e HIV-2). Para as mulheres, todos os resultados foram negativos para o teste de gravidez ( $\beta$ -HCG no sangue).

Tabela 1. Características demográficas e basais dos participantes do estudo.

<b>Idade, anos</b>	
<b>Média (DP)</b>	32 (9)
<b>Mín/Max</b>	18 / 48
<b>Sexo, n (%)</b>	
<b>Feminino</b>	14 (43,7)
<b>Masculino</b>	18 (56,3)
<b>Altura, m</b>	
<b>Média (DP)</b>	1,68 (0,10)
<b>Mín/Max</b>	1,46 / 1,87
<b>Peso, kg</b>	
<b>Média (DP)</b>	68,9 (11,8)
<b>Mín/Max</b>	50,0 / 92,0
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	
<b>Média (DP)</b>	24,28 (2,47)
<b>Mín/Max</b>	20,25 / 28,41

IMC, índice de massa corpórea. DP, desvio padrão

## 2.2 MEDICAMENTOS

A formulação teste utilizada foi o hemitartrato de zolpidem 10 mg, comprimido efervescente (Zolfest D®, número de lote K04472001) e a formulação de referência foi o hemitartrato de zolpidem, comprimido revestido (Stilnox®, número de lote 120883). Os dados detalhados destes produtos estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Medicamento teste e referência.

<b>Medicamento</b>	<b>Teste</b>	<b>Referência</b>
<b>Nome Comercial</b>	Zolfest D®	Stilnox®
<b>Princípio Ativo</b>	Hemitartrato de zolpidem	Hemitartrato de zolpidem
<b>Fabricante</b>	Losan Pharma GmbH (Alemanha)	UCB Farchim
<b>Forma Farmacêutica</b>	Comprimido efervescente	Comprimido revestido
<b>Concentração</b>	10 mg	10 mg
<b>Lote</b>	K04472001	120883
<b>Data de Fabricação</b>	05/2011	10/2010
<b>Data de Validade</b>	05/2014	09/2013

## 2.3 DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi realizado com o objetivo de comparar os perfis farmacocinéticos por meio de um estudo de biodisponibilidade relativa entre a formulação teste de hemitartrato de zolpidem de 10 mg comprimido efervescente, comercializado por Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., Brasil (formulação teste) com uma formulação de 10 mg de hemitartrato de zolpidem (Stilnox®) comprimido revestido, comercializada por Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Brasil (formulação referência), em voluntários saudáveis de ambos os sexos, em condições de jejum.

Em cada período do estudo, os participantes foram admitidos para internação às 19h30 do dia anterior à administração do medicamento do estudo e receberam uma refeição noturna padronizada. Após um período de jejum de pelo menos 10 horas, os participantes receberam, a partir das 7h00, uma dose única de 10 mg de hemitartrato de zolpidem de uma das duas formulações descritas na tabela 2. Para o medicamento referência, o comprimido revestido foi administrado com 50 mL de água mineral sem gás e após 2 minutos da administração do medicamento, foram ingeridos mais 150 mL de água. Para o medicamento teste, o comprimido foi dissolvido em 50 mL de água mineral sem gás e esse conteúdo foi ingerido em seguida pelo participante. Após 2 minutos da sua administração, os 150 mL restantes de água foram também administrados para a correta padronização entre os tratamentos. Após a administração dos medicamentos do estudo, os participantes permaneceram sentados em um ângulo de 45° durante as primeiras 4 horas.

Todos os participantes foram mantidos em jejum por 4 horas após a administração do medicamento, e após esse período eles receberam um almoço padronizado. Foram servidos também um lanche da tarde (7 a 8 horas após a administração da medicação), jantar (10 a 12 horas após a administração da medicação) e uma ceia (13 a 14 horas após a administração da medicação). Com o objetivo de se manter a padronização dos grupos de tratamento, a dieta (alimentos e líquidos) seguiu um mesmo padrão para todos os voluntários em ambos os períodos. O consumo de líquidos foi autorizado *ad libitum* após 2 horas da administração do medicamento e foi proibido o consumo de bebidas contendo xantinas, como chá preto e mate, café, achocolatado, refrigerantes a base de cola, guaraná, alimentos contendo chocolate e outros. A pressão arterial sistólica e diastólica, a frequência cardíaca e a temperatura corpórea dos participantes foram registradas antes e 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 16 e 24 horas após a administração do medicamento.

As amostras de sangue (7,5 mL) foram coletadas de uma veia adequada da fossa antecubital antes (pré dose) e 00:10, 00:20, 00:30, 00:45, 01:00, 01:15, 01:30, 01:45, 02:00, 02:15, 02:30, 02:45, 03:00, 03:30, 04:00, 05:00, 06:00, 08:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00 horas após a administração de hemitartarato de zolpidem de 10 mg.

#### 2.4 PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

Após a coleta, por aproximadamente 30 minutos, as amostras de sangue ficaram em repouso. Na sequência, as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos a 4°C. Imediatamente após a centrifugação, 1,5 mL de plasma foram dispensados em tubos criogênicos. Os tubos das amostras foram congelados a -20°C e foram mantidos nesta temperatura até o momento do envio para o Centro Analítico.

Para evitar variações inter-ensaio, todas as amostras de um mesmo participante da pesquisa foram analisadas na mesma corrida analítica.

Para a quantificação das concentrações plasmáticas de hemitartarato de zolpidem, foi utilizada uma extração em fase-sólida e análise por cromatografia líquida em fase reversa com detecção por espectrometria de massas (SPE, LC-MS/MS) utilizando imipramina como padrão interno. O método foi devidamente validado com faixa de linearidade de 2.000 ng/mL a 350.004 ng/mL para o zolpidem. A análise cromatográfica foi realizada em um HPLC Varian com coluna cromatográfica Hypurity C18 (50 mm x 4,6 mm e 5µm), com fluxo de 0,6 mL/min. A coluna foi operada à temperatura de 35 °C e o auto injetor à temperatura de 5 °C, com volume de injeção de 5 µL e o tempo total de

corrida fixado em 3,5 minutos. A fase móvel utilizada foi uma mistura de acetonitrila e uma solução tampão de acetato de amônio (pH  $4,50 \pm 0,05$ ), na proporção 85:15, v/v.

## 2.5 ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ANÁLISE ESTATÍSTICA

A constante de eliminação ( $K_{el}$ ) foi estimada por meio de regressão linear dos pontos descrevendo a fase de eliminação em um gráfico log-linear utilizando o software SAS® Institute (Versão 9.3). A meia-vida de eliminação ( $T_{1/2}$ ) foi obtida a partir desta constante ( $T_{1/2} = \ln(2)/K_{el}$ ). A concentração plasmática máxima observada ( $C_{m\acute{a}x}$ ) e o tempo necessário para alcançar esta concentração ( $T_{m\acute{a}x}$ ) foram obtidos diretamente a partir das curvas. As áreas sob as curvas de concentração plasmática de hemitartrato de zolpidem versus tempo de 0 a 24 horas ( $ASC_{0-24h}$ ) foram calculadas aplicando-se a regra dos trapézios. A extrapolação destas áreas para infinito ( $ASC_{0-\infty}$ ) foi realizada por meio da adição do valor de  $C_{24}/K_{el}$  ao  $AUC_{0-24h}$  calculado (em que  $C_{24}$  = concentração plasmática calculada a partir de uma equação de regressão log-linear obtida para a estimativa de  $K_{el}$  de 24 horas após a dose).

A bioequivalência entre ambas as formulações foi avaliada por meio dos cálculos individuais das razões de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $ASC_{0-24h}$ ,  $ASC_{0-\infty}$  e  $C_{m\acute{a}x}/ASC_{0-24h}$  (teste/referência) juntamente com suas médias e intervalos de confiança (IC) de 90% após a transformação logarítmica dos dados. A inclusão do IC de 90% para a razão no intervalo de 80% a 125% foi analisada através de métodos paramétricos (SAS® Institute Versão 9.3) e não paramétricos (ANOVA).

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo contou com 36 participantes da pesquisa, dos quais 32 finalizaram o estudo. Em cada período, os participantes receberam alta do centro de pesquisa após a coleta sanguínea de 24 horas.

### 3.1 ANÁLISE DE TOLERABILIDADE

O hemitartrato de zolpidem foi bem tolerado na dose administrada. Todos os parâmetros bioquímicos dos participantes não demonstraram nenhuma alteração clinicamente relevante. Nenhum evento adverso grave foi reportado ou observado.

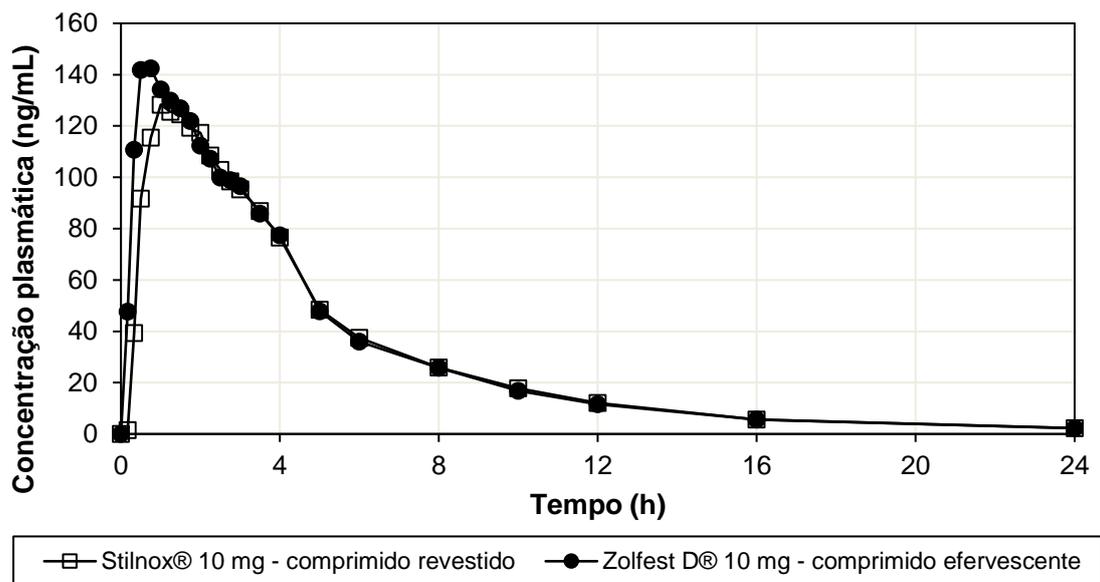
Um total de 72 eventos adversos foram reportados por 34 dos 36 participantes desde a internação do primeiro período até a avaliação pós-estudo, porém 55 destes foram eventos relacionados a sonolência, que, além de esperados, são efeitos desejados

decorrentes do uso do medicamento zolpidem. Sendo assim, 7 eventos foram relatados não relacionados com o medicamento, 5 com causalidade condicional e 5 com causalidade provável. Os eventos mais comuns não relacionados a sonolência foram cefaleia e náusea. Por meio dos resultados dos exames laboratoriais pós-estudo, foi possível concluir que não houve alterações significativas na saúde dos participantes, fato que nos permite concluir que o medicamento zolpidem comprimido efervescente se mostrou seguro e bem tolerado pelos participantes do estudo.

### 3.2 ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ESTATÍSTICA

As curvas médias de concentrações plasmáticas *versus* tempo do medicamento Zolfest D® e de seu comparador podem ser visualizadas na figura 1.

Figura 1– Curvas médias das concentrações plasmáticas dos medicamentos comparador (Stilnox® 10 mg comprimido revestido – Formulação R) e teste (Zolfest D® 10 mg comprimido efervescente – Formulação T)



As medidas centrais e de dispersão para os parâmetros farmacocinéticos primários de ambas as formulações são mostradas na tabela 3; a tabela 4 apresenta as razões e os respectivos intervalos de confiança para a análise da bioequivalência.

Tabela 3. Média dos parâmetros farmacocinéticos do hemitartrato de zolpidem na formulação teste e referência.

Parâmetros farmacocinéticos	Teste		Referência	
	Média (mediana)	DP (amplitude)	Média (mediana)	DP (amplitude)
<b>C<sub>máx</sub></b> (ng/mL)	167,17	47,15	161,68	54,14
<b>ASCO0-t</b> (ng.h/mL)	720,05	330,87	687,12	312,56

Tabela 4. Razão entre as médias geométricas e intervalos de confiança (90%) das formulações teste e referência

Parâmetros	Razão das médias T/R (dados transformados)	Intervalo com 90% de confiança para a razão dos dados transformados para escala logarítmica	Coefficiente de variação intrassujeito (CV%) (dados transformados)
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	105,25	96,92 – 114,29	19,61
<b>ASCO0-t</b> (h.ng/mL)	105,11	98,22 – 112,48	16,07

Com os resultados, é possível observar que os intervalos de confiança a 90% para as razões das médias geométricas de C<sub>max</sub> e ASC0-t ficam dentro dos critérios de bioequivalência estabelecidos pela Anvisa e, portanto, as formulações teste de comprimidos efervescentes e referência de comprimidos revestidos podem ser consideradas bioequivalentes.

A Tabela 5 apresenta os resultados do teste não paramétrico com intervalo de confiança (IC) de 90%, para o parâmetro T<sub>max</sub>.

Tabela 5: Intervalo de confiança de 90% para o parâmetro T<sub>max</sub>.

Variável	Mediana T	Mediana R	Diferença (R-T)	Lim. Inf.	Lim. Sup	Valor P
<b>T<sub>max</sub></b>	0,500	1,000	-0,250	-0,500	-0,125	0,0048

O T<sub>max</sub> para a formulação efervescente foi aproximadamente a metade do observado para a formulação de comprimido revestido. Uma avaliação complementar foi realizada a fim de investigar se a biodisponibilidade do ativo aconteceu na mesma taxa (velocidade) para ambas as formulações. Para esta investigação, foram calculadas as áreas sob a curva (ASC) parciais, entre o tempo de coleta basal (antes da tomada do medicamento) e os tempos 0:10, 0:20, 0:30, 0:45, 1:00, 1:30, 1:45, 2:00, 4:00, 8:00, 12:00 e 24:00, calculadas pelo método dos trapézios. A ASC parcial foi escolhida como o parâmetro mais indicado nesta investigação pois está diretamente relacionado à extensão de absorção e conseqüentemente à quantidade de fármaco absorvida. Na tabela 5 são apresentados os valores encontrados para cada formulação, assim como a razão das médias de cada área parcial.

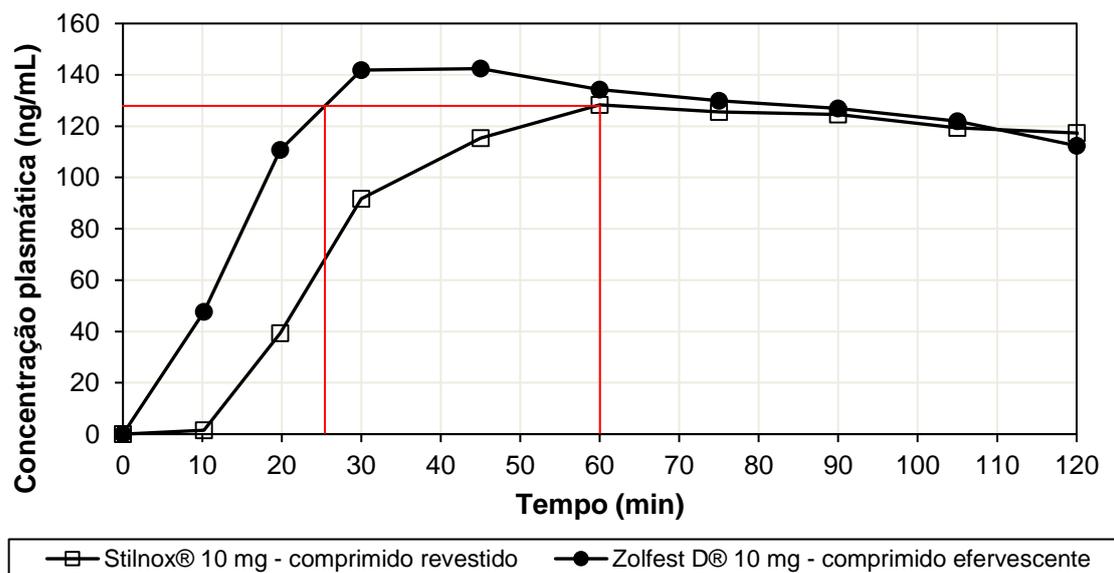
Tabela 5. Valores das áreas parciais para cada formulação Teste e Referência do hemitartarato de zolpidem

Parâmetro	ASCparcial (média ± EP)		Razão ASC <sub>T</sub> / ASC <sub>R</sub> (%)
	Formulação Teste (T)	Formulação Referência (R)	
ASC (0:00 – 0:10)	3,982 ± 0,785	0,127 ± 0,074	3135%
ASC (0:00 – 0:20)	17,131 ± 2,236	3,521 ± 1,17	487%
ASC (0:00 – 0:30)	38,216 ± 3,558	14,467 ± 3,152	264%
ASC (0:00 – 0:45)	73,742 ± 5,117	40,355 ± 5,553	183%
ASC (0:00 – 1:00)	108,32 ± 6,543	70,817 ± 6,987	153%
ASC (0:00 – 1:30)	141,328 ± 8,103	102,545 ± 8,155	138%
ASC (0:00 – 1:45)	173,423 ± 9,769	133,805 ± 9,352	130%
ASC (0:00 – 2:00)	204,525 ± 11,446	164,295 ± 10,599	124%
ASC (0:00 – 4:00)	233,811 ± 13,095	193,876 ± 11,882	121%
ASC (0:00 – 8:00)	423,305 ± 25,64	384,393 ± 22,507	110%
ASC (0:00 – 12:00)	589,391 ± 39,946	552,962 ± 36,509	107%
ASC (0:00 – 24:00)	659,983 ± 48,076	626,201 ± 44,689	105%

Observando os resultados encontrados para a razão  $ASC_{parcial_{teste}} / ASC_{parcial_{referência}}$ , nos respectivos tempos de coleta, pode-se observar que em 10 minutos após a administração dos medicamentos, a absorção do ativo da formulação referência foi menor quando comparada com a formulação teste. Isso pode ser observado quando se compara a razão  $ASC_T / ASC_R$  dos primeiros 10 minutos após administração. Nesse tempo, observa-se que a formulação teste apresentou uma absorção em torno de 31 vezes maior do que a formulação referência. Após esse tempo, a ASC da formulação referência começa a aumentar gradativamente e a diferença entre as formulações vai sendo reduzida nos tempos posteriores. Em 30 minutos ( $T_{max}$  do medicamento teste), o comprimido efervescente ainda apresenta uma quantidade absorvida 2,6 vezes maior do que a do comprimido revestido e, após 1 hora ( $T_{max}$  do medicamento referência), esta diferença é reduzida para 1,5 vezes. Apenas após 2 horas da administração dos medicamentos a diferença se torna menos expressiva e começa a se estabilizar apresentando valores semelhantes entre as formulações.

Na figura 2 são apresentadas as curvas das concentrações plasmáticas médias do de ambas as formulações *versus* tempo (até 2 horas) dos 32 voluntários que concluíram o estudo.

Figura 2– Curvas médias das concentrações plasmáticas dos medicamentos comparador (Stilnox® 10 mg comprimido revestido – Formulação R) e teste (Zolfest D® 10 mg comprimido efervescente – Formulação T) até 120 minutos.



Por meio do gráfico, é possível observar que a formulação referência alcançou o nível plasmático médio máximo de aproximadamente 130 ng/mL (Cmax) em cerca de 60 minutos (Tmax) após a administração, enquanto a formulação efervescente alcança o mesmo nível plasmático em aproximadamente 25 minutos. Além disso, é possível observar que o Cmax da formulação efervescente alcança um nível plasmático de aproximadamente 140 ng/mL em 30 minutos (Tmax).

#### 4 CONCLUSÃO

A insônia é o distúrbio de sono mais comum na população geral, podendo provocar impactos na qualidade de vida de seus portadores. Zolpidem figura como um dos possíveis tratamentos farmacológicos da insônia ocasional <sup>1</sup>.

Os resultados encontrados neste estudo demonstram que os medicamentos de hemitartrato de zolpidem nas formas farmacêuticas de comprimidos efervescentes (Zolfest D®) e comprimidos revestidos (Stilnox®) são considerados bioequivalentes de acordo com os critérios nacionais exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conclui-se também que, apesar de bioequivalentes, o tempo para o atingimento da concentração máxima do comprimido efervescente é menor quando comparado ao comprimido revestido. As ASCs parciais nas primeiras horas após a administração demonstram que após 10 minutos da administração, o Zolfest D® apresenta uma concentração plasmática por volta de 31 vezes maior que o Stilnox®. Além disso, a

concentração plasmática máxima do Stilnox®, alcançada em 1 hora após a administração do comprimido revestido, é atingida em cerca de metade deste tempo pelo comprimido efervescente de Zolfest D®.

O desenvolvimento de medicamentos em formas farmacêuticas inovadoras contribui para prática clínica, ao fornecer opções de tratamentos mais adequados às necessidades dos pacientes. O zolpidem na forma de comprimidos efervescentes é um exemplo deste aprimoramento, oferecendo ampliação das opções terapêuticas para prescritores e pacientes com a forma farmacêutica efervescente, que pode ser diluída em água antes de ser ingerida, auxiliando no tratamento de pacientes com dificuldade de deglutição de comprimidos.

## REFERÊNCIAS

1. Bacelar A, et al. Insônia do diagnóstico ao tratamento. Associação Brasileira do Sono, 2019.
2. American Academy Of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders. 3. ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. Sateia MJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med, 2017.
4. American Psychiatric Association, et al. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora, 2014.
5. Soldatos CR, et al. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. Sleep medicine, v. 6, n. 1, p. 5-13, 2005.
6. Neubauer DN, et al. Pharmacotherapy of insomnia. Journal of central nervous system disease, v. 10, p. 1179573518770672, 2018.
7. Poyares D, et al. Sleep promoters and insomnia. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 27, p. 2-7, 2005.
8. Sukys-Claudino L, et al. The newer sedative-hypnotics. Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999), v. 32, n. 3, p. 288-293, 2010.
9. Drugdex: zolpidem. Micromedex Solutions. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em dez 2021.
10. Bula VPS do medicamento Zolfest D. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
11. European Medicines Agency (EMA). ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals, 2009.