

LÉKOVÉ FORMY VINANU ZOLPIDEMU

LUCIE GRUBEROVÁ
a BOHUMIL KRATOCHVÍL

Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-
technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
gruberol@vscht.cz

Došlo 7.6.18, přijato 6.8.18.

Klíčová slova: vinan zolpidemu, lékové formy s/bez řízeného uvolňování, sublinguální tablety, orální dispergovatelné tablety, orální sprej, z-hypnotika, nespavost, GABA_A

Obsah

1. Úvod
2. Farmakologie
3. Charakterizace vinanu zolpidemu
4. Perorální lékové formy
 - 4.1. Tablety bez řízeného uvolňování
 - 4.2. Tablety s řízeným uvolňováním
5. Orální lékové formy
6. Závěr

1. Úvod

U zdravých jedinců se průměrná doba pro usnutí pohybuje mezi 15–30 minutami a doporučována délka spánku poté 6 až 9 hodin. Nespavost (insomnie) je definována jako neschopnost spánek navodit a/nebo udržet (tzn. častá, případně časná probouzení). Bohužel v důsledku nedostatečného či nekvalitního spánku vstává jedinec ráno neodpočatý a tento fakt negativně ovlivňuje jeho denní činnosti (snížená schopnost koncentrace, zhoršená funkce paměti, podrážděnost, ospalost atd.). Navíc přetrvávající problémy se spánkem vedou k zvýšenému riziku neurologických nebo psychiatrických onemocnění¹. Projevy insomnie převažují u žen^{2–4}. Nicméně největší nárůst problémů se spánkem se objevuje po 60. roce života (až 50 % populace starší 65 let uvádí problémy s nespavostí)⁵. Vzhledem k tomu, že problémy se spánkem trápí 20–40 % populace⁶ a pacientů přibývá se zvyšujícím se věkem populace, narůstá potřeba vhodných hypnotik.

Léčivá látka zolpidem patří mezi tzv. z-hypnotika (nebenzodiazepinová léčiva s hypnotickým účinkem) navozující stav podobný přirozenému spánku. Z-hypnotika

(zolpidem, zaleplon a zopiclon) představují 3. generaci hypnotik, která díky nižší míře nežádoucích účinků postupně nahradila benzodiazepiny při nápravě nespavosti⁷. Přestože mají benzodiazepiny a z-hypnotika shodné vazebné místo na receptoru GABA_A, odlišná struktura z-hypnotik je příčinou selektivní afinity. Selektivní afinita vedoucí k nižšímu utlumení centrální nervové soustavy by se na první pohled mohla jevit jako nevýhodná, nicméně právě selektivita umožňuje cílenější zaměření na hypnotický efekt bez anxiolytických a myorelaxačních účinků.

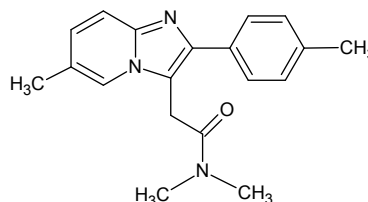
Zolpidem díky svým farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem přináší výrazné celkové zlepšení průběhu spánku. Další optimalizaci farmakokinetického profilu či snadnější aplikaci přinesl vývoj alternativních lékových formulací. I to přispělo k tomu, že se zolpidem stal nejčastěji předepisovaným lékem proti nespavosti ve světě⁸.

2. Farmakologie

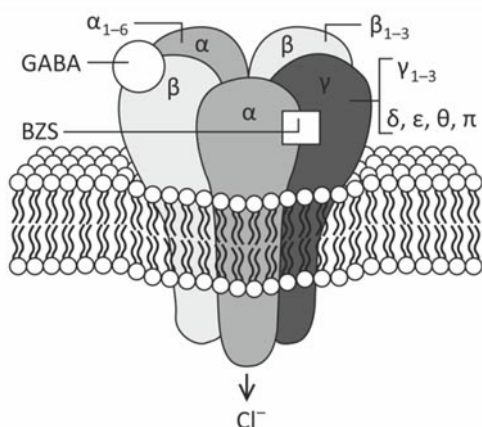
Chemický vzorec molekuly zolpidemu, *N,N*,6-trimethyl-2-(4-methylfenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-acetamid, je zobrazen na obr. 1. Základem struktury je imidazopyridinový heterocyklus. Tato molekula se do centra farmaceutického zájmu dostala v polovině 80. let 20. století⁹. Farmakologický účinek zolpidemu je dán jeho interakcí s receptorem GABA_A (cit.¹⁰).

Receptor GABA_A je ligandem řízený iontový kanál. Endogenním ligandem tohoto receptoru je kyselina γ -aminomáselná (gamma-aminobutyric acid, GABA), tedy inhibiční neurotransmitter centrální nervové soustavy. Při aktivaci receptoru GABA_A na postsynaptické membráně neurotransmiterem GABA dochází k otevření chloridového kanálu, což vede k záporné polarizaci membránového potenciálu, hyperpolarizaci, čímž se zabrání přivedení nervového impulsu¹¹.

Receptor GABA_A se skládá z pěti podjednotek rozmístěných okolo centrálního iontového kanálu (obr. 2). Tyto podjednotky jsou označovány symboly α (6 typů α_1 – α_6),



Obr. 1. Struktura zolpidemu



Obr. 2. Schématické zobrazení receptoru GABA_A, jeho podjednotek a vazebných míst; BZS benzodiazepinové vazebné místo (upraveno podle cit.¹⁰)

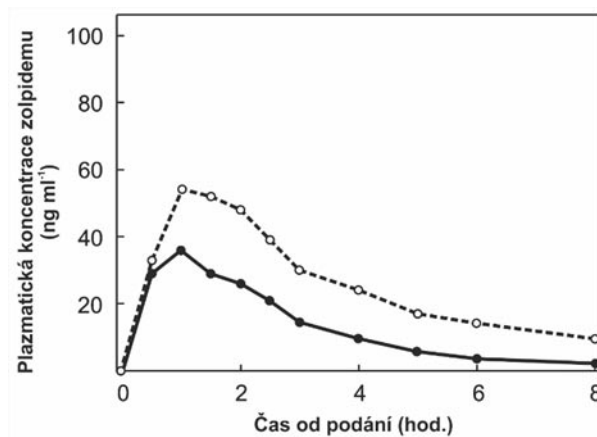
β (3 typy β_1 – β_3), γ (3 typy γ_1 – γ_3) a dále δ , ϵ , π a θ . Receptory GABA_A jsou tvořeny těmito podjednotkami v různém uspořádání, vždy však obsahují alespoň jeden typ podjednotky α a β . Nejběžnější uskupení podjednotek receptoru GABA_A v lidském mozku se skládá ze dvou podjednotek α_1 , dvou podjednotek β_2 a jedné podjednotky γ_2 . Zastoupení podjednotek typu α_4 a α_6 v receptorech GABA_A se ukázalo jako minoritní^{12,13}. Důkladně byl proto zkoumán význam podjednotek typu α_1 , α_2 , α_3 a α_5 a byly specifikovány účinky po aktivaci receptoru GABA_A s danou podjednotkou. Bylo tak zjištěno, že podjednotka typu α_1 zprostředkovává sedaci, amnézii, antikonvulzivní efekt, ale i náchylnost k zneužití při závislosti, podjednotky typu α_2 a α_3 přispívají k anxiolytické aktivitě bez sedace a k myorelaxačnímu účinku, zatímco podjednotka typu α_5 ovlivňuje kognitivní funkce a rozvoj tolerance¹².

Na receptorech GABA_A se nachází množství aktivních a allosterických vazebných míst. Vazebným místem neurotransmiteru GABA je pravděpodobně rozhraní podjednotek α a β . Předpokládaným vazebným místem benzodiazepinů a také z-hypnotik je rozhraní podjednotek α a γ (cit.¹¹). Zolpidem je pozitivní allosterický agonista GABA_A receptorů, tzn. že zvyšuje afinitu receptoru pro neurotransmiter GABA. Zolpidem se vyznačuje vysokou afinitou k podjednotce typu α_1 , nízkou afinitou k podjednotkám typu α_2 a α_3 , velice nízkou afinitou k podjednotce typu α_5 a k podjednotkám α_4 a α_6 je zcela bez afinity^{14,15}. Díky selektivní afinitě má zolpidem převážující hypnotický účinek, malý anxiolytický účinek a nízkou myorelaxační aktivitu¹⁶. Velkou výhodou zolpidemu je, že neovlivňuje paměť, pozornost a kognitivní funkce¹².

Zolpidem je užíván jako hypnotikum při krátkodobé léčbě nespavosti (maximálně 4 týdny, při delším užívání může způsobit závislost). Zolpidem zkracuje dobu usínání,

prodlužuje první fázi hlubokého spánku (slow wave sleep – SWS-1) a zkracuje REM fázi (rapid eye movement). Druhou fázi hlubokého spánku (SWS-2) v podstatě neovlivňuje¹⁷. Je tedy možné říct, že zolpidem zachovává fyziologickou spánkovou architekturu.

Farmakokinetickou zajímavostí zolpidemu, kterou je nutné brát v potaz při dávkování léčiva, je genderově a věkově rozdílná rychlost eliminace. Přestože je zolpidem obecně charakterizován krátkým poločasem eliminace (průměrně 2,2 hodiny), u žen byl zaznamenán poločas eliminace až o hodinu delší než u mladých mužských dobrovolníků (obr. 3). Prodloužení doby eliminace u obou pohlaví nastává po 65. roce života¹⁸. Z tohoto důvodu vydal FDA (U.S. Food and Drug Administration) v roce 2013 požadavek, aby předepisovaná dávka zolpidemu pro ženy byla snížena na polovinu maximální dávky¹⁹.

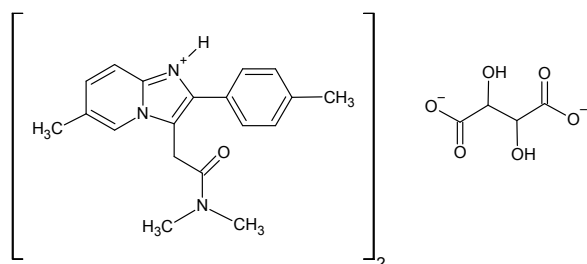


Obr. 3. Farmakokinetický profil zolpidemu po podání 5 mg dvou skupinám zdravých dobrovolníků – mladí muži (●) a mladé ženy (○) (upraveno podle cit.^{18,41})

3. Charakterizace vinanu zolpidemu

Vzhledem k velmi nízké rozpustnosti zolpidemu ve vodě bylo studováno množství forem připravených chemickou či fyzikální modifikací zolpidemu^{20–24}. Pro formulaci léčivých přípravků se používá výhradně vinan zolpidemu, tato kapitola se proto bude věnovat struktuře a fyzikálně-chemickým vlastnostem vinanu zolpidemu.

Systematický název vinanu zolpidemu je *N,N*,6-trimethyl-2-(4-methylfenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-acetamid-(2*R*,3*R*)-vinan (2:1). Název vinan zolpidemu odkazuje na to, že se jedná o sůl zolpidemu s kyselinou vinnou ve formě aniontu (obr. 4). Základním předpokladem pro tvorbu soli je přítomnost ionizovatelných skupin v molekule. V případě zolpidemu jsou potenciálními akceptory vodíkového kationtu imidazolový atom dusíku a atom kyslíku amidové skupiny. U zolpidemu se ionizuje imidazolový atom dusíku, a to i přes sterické stínění atomy vodíku sousedního aromatického jádra²⁵. Protože se v důsledku jediné



Obr. 4. **Struktura vinanu zolpidemu** (odpovídá uváděné formulaci zolpidem : vinan 2:1)

ionizované skupiny u molekuly zolpidemu deprotonuje pouze jedna karboxylová skupina kyseliny vinné, je možné narazit i na označení hydrogenvinan zolpidemu nebo hemivinan zolpidemu (1:0,5).

Krystalová struktura vinanu zolpidemu byla poprvé zmíněna v knize²⁶, avšak bez uvedení numerických krystalografických dat. Další snahy o určení struktury zolpidemu a vinanu zolpidemu byly popsány ve článcích^{25,27}. Podle našich nepublikovaných strukturních studií je však zřejmé, že vinan zolpidemu není prostá sůl, ale iontový kokryystal, ve kterém se pouze jedna molekula zolpidemu ionizuje na kation, zatímco druhá zůstává ve formě báze. Výsledná formulace kokryystalu je potom zolpidem hydrogenvinan : zolpidem báze (1:1).

Dle Českého lékopisu je vinan zolpidemu charakterizován jako bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, hygroskopický, špatně rozpustný ve vodě, mírně rozpustný v methanolu a prakticky nerozpustný v dichlormethanu²⁸. Hodnota pKa zolpidemu je 6,2 (cit.²⁹) a jedná se tedy o slabou bázi. Vinan zolpidemu spadá do třídy I biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS) charakterizovanou vysokou rozpustností i permeabilitou^{30–32}, neboť se jeho maximální používaná dávka rozpouští v 250 ml pufru o předepsaném pH 1,2–6,8 (cit.³³). Nicméně, jak vyplývá z tab. I, snadno a rychle se vinan zolpidemu rozpouští ve velmi kyselém pH (pH 1–2), jeho rozpustnost v neutrálním pH je mnohonásobně nižší.

Tabulka I
Rozpustnost vinanu zolpidemu v závislosti na pH média (upraveno podle cit.⁴⁷)

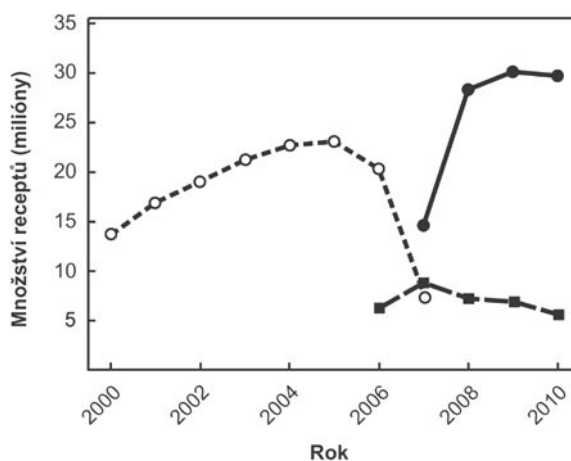
pH	Rozpustnost [mg ml ⁻¹]
1,0	40,0
2,0	40,0
3,0	37,0
4,0	22,0
5,0	4,6
6,0	0,61
7,0	0,18

4. Perorální lékové formy

První registrace léčivého přípravku bez řízeného uvolňování (immediate release, IR) obsahující vinan zolpidemu proběhla ve Francii v roce 1988. Jednalo se o přípravek Stilnox® farmaceutické firmy Sanofi-Aventis. Tento přípravek byl posléze v roce 1992 registrován také v USA pod názvem Ambien®. Před vypršením patentové ochrany přípravku Ambien (v roce 2007) byl FDA v roce 2005 schválen léčivý přípravek s řízeným uvolňováním (controlled release, CR) Ambien CR™ (výrobce Sanofi-Aventis) určený pro udržení spánku i v brzkých ranních hodinách. Následně po skončení patentové ochrany přípravku Ambien firma Meda Pharmaceuticals v roce 2009 zaregistrovala sublingvální tablety Edluar® jako alternativu k IR tabletám. Dále byly vyvinuty a v roce 2011 FDA schváleny sublingvální tablety Intermezzo® (výrobce Purdue Pharma) pro pacienty trpící problémy s usínáním po probuzení v průběhu noci³⁴.

Pro pacienty v USA je v současné době k dispozici značné množství generik s vinanem zolpidemu, jedná se o 13 IR a 6 CR perorálních tablet, dále 3 generika k sublingválním tabletám Edluar a 2 generika k sublingválním tabletám Intermezzo³⁴. V roce 2011 bylo v USA předepsáno přes 39 milionů receptů na léčivé přípravky se zolpidemem, z toho 89 %, tedy 35 milionů receptů, bylo vypsané na IR lékové formy. Uvedené množství předpisů je vyšší nežli součet všech receptů na ostatní hypnotika³⁵. Vývoj v množství vydávaných receptů v letech 2000 až 2010 pro léčivé přípravky zolpidemu (Ambien, jeho generické formy a Ambien CR) vystihuje graf na obr. 5.

V České republice bylo v roce 2015 v lékárnách vydáno přibližně 1,3 milionu balení léčivých přípravků obsahujících zolpidem (typ lékové formy není uveden) a v roce 2017 přes 1,4 milionů balení³⁶. Na tomto místě je však vhodné podotknout, že v ČR nejsou registrovány žádné



Obr. 5. **Graf množství receptů na léčivé přípravky zolpidemu vydaných v USA v letech 2000 až 2010:** Ambien (■), jeho generické formy (●) a Ambien CR (○) (upraveno podle cit.⁴¹)

léčivé přípravky obsahující zaleplon a pouze jediný přípravek s léčivou látkou zopiclon. Právě tento fakt podtrhuje významné postavení léčivé látky zolpidem mezi hypnotiky.

4.1. Tablety bez řízeného uvolňování

V databázi léků Státního úřadu pro kontrolu léčiv (SÚKL) je možné nalézt značné množství léčivých přípravků s vinanem zolpidemu registrovaných v České republice (tab. II). Ve většině případů se jedná o perorální potahované tablety bez řízeného uvolňování. Jedinou výjimku tvoří sublingvální tablety Edluar.

Perorální IR tablety obsahují 5 či 10 mg vinanu zolpidemu. Dávka 10 mg odpovídá 8,038 mg zolpidemu, přičemž 10 mg představuje doporučenou denní dávku pro dospělého pacienta a zároveň se jedná o maximální denní dávku. U některých pacientů může být postačující i nižší dávka 5 mg. Především bývá tato nižší dávka doporučena pro ženy a starší pacienty vzhledem k delší době eliminace zolpidemu³⁷. Bohužel možnost aplikace poloviční dávky není v ČR výrobcí reflektována. Tablety jsou sice opatřeny půlící rýhou, ta však má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Zolpidem se při perorálním podání IR tablet rychle absorbuje z gastrointestinálního traktu, a tak k nástupu účinku dochází po 15 minutách (t_{max} dosaženo 0,5 až 3 hodiny po podání). Při prvním průchodu játry dochází k metabolizaci přibližně 35 % podané dávky. Doba účinku se pohybuje kolem 6 hodin. Vzhledem k této době účinku by zolpidem z IR tablet neměl ovlivňovat spánek v hodinách před probuzením. Přesto není doporučeno tabletu užít méně než 8 hodin před provozováním aktivit vyžadujících duševní bdělost (např. řízení motorového vozidla)³⁸.

Sublingvální tablety Edluar jsou lékovou formou

usnadňující podání léčiva, neboť se nepolykají a nezapíjejí. Další výhodou sublingválních tablet především pro pacienty, kteří nemohou usnout, je rychlý nástup účinku. Klinické studie prokázaly, že sublingvální tablety Edluar s 10 mg vinanu zolpidemu zkracují dobu nástupu spánku o 10 minut oproti perorálním tabletám se stejným obsahem léčivé látky vzhledem k rychlejší absorpci z dutiny ústní. Sublingvální tablety Edluar jsou bioekvivalentní s tabletami Ambien bez řízeného uvolňování (dodrženy hodnoty c_{max} a AUC)³⁹.

V USA registrované sublingvální tablety Intermezzo jsou v mnoha ohledech odlišné od sublingválních tablet Edluar a jsou určeny především pro pacienty, kteří nemohou usnout, pokud u nich dojde k probuzení v průběhu noci. Sublingvální tablety Intermezzo obsahují pouze 1,75 nebo 3,5 mg vinanu zolpidemu⁴⁰. Velikost dávky zolpidemu je výrazně snížena proto, aby pacient mohl tabletu použít v průběhu noci bez rizika reziduálního hypnotického účinku během dne a to i 4 hodiny před plánovaným časem probuzení⁴¹. Nižší dávka 1,75 mg vinanu zolpidemu je doporučena pro ženy vzhledem k pomalejší eliminaci léčiva². Dále je výrazně uzpůsobeno balení, které neobsahuje blistr s tabletami, ale jednotlivé sublingvální tablety jsou baleny samostatně, což pro pacienta představuje zvýšený komfort.

Při formulaci sublingválních tablet obecně je mimo jiné potřeba pamatovat na maskování nepříjemné chuti léčivých látek. To platí také u sublingválních tablet s vinanem zolpidemu, neboť je to látka se slabě nahořklou chutí. I když metod pro potlačení nepříjemné chuti léčivých látek se ve farmaceutické výrobě používá hned několik, u slabě hořkých látek je obvykle dostačující použití sladidel či příchutí a není potřeba volit jinou technologicky náročnější metodu⁴². Typickými sladidly používanými také u sublingválních tablet s vinanem zolpidemu jsou manni-

Tabulka II

Seznam léčivých přípravků obsahujících vinan zolpidemu registrovaných v ČR

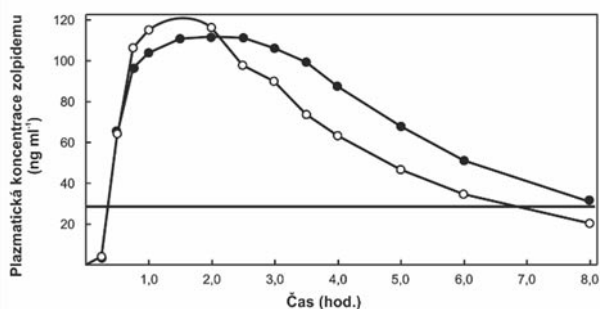
Název přípravku (obsah léčivé látky)	Držitel rozhodnutí o registraci
Adorma (10 mg)	ALKALOID-INT d.o.o., Ljubljana Črnuče, Slovinsko
Apo-zolpidem (10 mg)	Apotex Europe B.V., Leiden, Nizozemsko
Edluar (5 mg, 10 mg)	MEDA Pharma s.r.o., Praha, Česká republika
Hypnogen (10 mg)	Takeda GmbH, Konstanz, Německo
Sanval (10 mg)	Sandoz s.r.o., Praha, Česká republika
Stilnox (10 mg)	Sanofi-Aventis s.r.o., Praha, Česká republika
Zolpidem Mylan (10 mg)	Generics Ltd, Potters Bar, Velká Británie
Zolpidem Orion (10 mg)	Orion Corporation, Espoo, Finsko
Zolpidem Vitabalans (10 mg)	Vitabalans Oy, Hämeenlinna, Finsko
Zolpidem Xantis (10 mg)	Xantis Pharma Ltd, Nicosia, Kypr
Zolpidem Ratiopharm (10 mg)	Ratiopharm GmbH, Ulm, Německo
Zolpinox (10 mg)	SVUS Pharma a. s., Hradec Králové, Česká republika
Zolsana (10 mg)	KRKA d.d., Novo mesto, Slovinsko

tol, sorbitol, sodná sůl sacharinu a nebo sukralosa. Sladidlo mannitol se stejně jako mátová příchut', kterou obsahuje přípravek Intermezzo, využívají pro svůj chladivý efekt na jazyku snižující vnímání chuti.

4.2. Tablety s řízeným uvolňováním

U tablet bez řízeného uvolňování není po 3 hodinách od podání plazmatická koncentrace zolpidemu dostatečná na to, aby zabránila probuzení pacienta. Proto byly vyvinuty tablety s postupným uvolňováním léčivé látky po delší dobu. U těchto tablet dosahuje plazmatická koncentrace nejvyšších hodnot 3 až 6 hodin po podání (t_{max} průměrně 1,5 hodiny; poločas eliminace 2,8 hodiny, shodný s poločasem eliminace u IR tablet, včetně genderové závislosti¹⁹). Jedná se o potahované dvoufázové tablety s 12,5 mg, případně 6,25 mg vianu zolpidemu⁴³. Formulace CR tablet umožňuje rychlé uvolnění části dávky vianu zolpidemu (přibližně 60 % dávky, tedy 7,5 mg) pro navození spánku a následně postupné uvolňování zolpidemu kontrolovaným způsobem tak, aby byla udržena efektivní hladina léčivé látky v plazmě po delší časový interval a prodloužil se tudíž stav spánku. CR tablety vianu zolpidemu jsou obvykle hydrofilní matrice, jejichž základem jsou botnající hydrofilní polymery, např. deriváty celulosy. Při zvlhčení matrice se rychle uvolní počáteční dávka rozpuštěné léčivé látky a při následné hydrataci se na povrchu matrice vytvoří gelová vrstva zpomalující uvolňování léčivé látky. Původní gelová vrstva se postupně rozpouští a je nahrazována vrstvou novou bez toho, aby se tableta rozpadla⁴⁴.

Porovnání farmakokinetického profilu tablet s a bez řízeného uvolňování je ukázáno na obr. 6. Při podání IR lékových forem může docházet k brzkému probuzení, neboť po 6,5 hodinách po podání je již plazmatická koncentrace zolpidemu pod minimální terapeutickou hladinou. Nicméně u CR lékových forem je naopak možnost přetrvá-



Obr. 6. Časový průběh plazmatické koncentrace zolpidemu uvolněného z tablet bez řízeného uvolňování s 10,5 mg zolpidemu (○) a z tablet s řízeným uvolňováním s 12,5 mg zolpidemu (●); plná vodorovná linie znázorňuje dolní hranici terapeutické plazmatické koncentrace zolpidemu, pokles koncentrace zolpidemu pod linii je důvodem probuzení, koncentrace zolpidemu nad linii déle než 8 hodin způsobuje reziduální hypnotický účinek (upraveno podle cit.⁴³)

ní hypnotického účinku delší, než je žádoucí, protože po osmi hodinách po podání může být plazmatická koncentrace zolpidemu stále v hodnotách terapeutické koncentrace.

5. Orální lékové formy

Kromě již popsaných perorálních a sublingválních tablet s vianem zolpidemu byly FDA schváleny dva typy orálních lékových forem a to orálně dispergovatelné tablety (ODT) a orální sprej. V případě zolpidemu byly obě tyto formy vyvinuty za účelem jednoduché aplikace, navíc spojené s urychlením nástupu účinku a tedy zkrácením doby usínání. Orálně dispergovatelné tablety Tovalt™ ODT (firma Biovail Labs Intl) byly FDA schváleny v roce 2007 (distribuce ODT je v současné době v USA přerušena) a v roce 2008 došlo ke schválení orálního spreje ZolpiMist™ firmy NovaDel Pharma (současný výrobce Magna Pharms)³⁴.

Orálně dispergovatelné tablety patří do skupiny orálně dispergovatelných přípravků, které se za krátký čas po vložení do ústní dutiny rozpadnou či zcela rozpustí (do 3 minut, cit.²⁸). Léčivá látka takto okamžitě přechází do roztoku nebo suspenze, proto odpadá polykání celých tablet včetně nutnosti zapít, a navíc je zajištěn rychlý nástup účinku. Rozpustné ODT (quick-dissolving) představují novou lékovou formu s výhodnějšími vlastnostmi včetně vyšší biologické dostupnosti léčivé látky (metabolizace při prvním průchodu játry pouze u části dávky spolknuté s slinami). Tato nová forma, která není bioekvivalentní s IR tabletami, přináší výhody pro pacienty i farmaceutickou firmu, která získá výhradní marketingové právo k prodeji nebo prodloužení patentové ochrany⁴⁵. Je však možné formulovat, vhodnou volbou excipientů a techniky výroby^{45,46}, i rozpadavé ODT (orally disintegrating), kdy se celá dávka léčivé látky uvolňuje až v žaludku. V tomto případě se zachová bioekvivalence s IR tabletou obsahující stejné množství léčivé látky, což je nutná podmínka pro schválení generické formy⁴².

Orální spreje nejsou příliš rozšířenou lékovou formou, nicméně se v posledních letech tato forma více využívá pro podávání vitaminů či dalších doplňků stravy. Podle Českého lékopisu se jedná o roztoky, emulze nebo suspenze podané vstříknutím do dutiny ústní. Přípravek s tekutým orálním sprejem musí být opatřen zařízením pro tvorbu aerosolu nebo tlakovou nádobkou s vhodným aplikátorem²⁸.

Příslibem orálních lékových forem je zlepšení farmakokinetického a farmakodynamického profilu oproti perorálním lékovým formám a to díky rychlému rozpadu a přímé transukózní absorpci, tedy bez průchodu trávicím traktem a efektu prvního průchodu játry. V případě vianu zolpidemu se však přes sliznici dutiny ústní absorbuje jen část podané dávky, přibližně 19 % (cit.⁴⁷), zbylé množství léčivé látky se absorbuje až v tenkém střevě. Tato skutečnost je dána nižší rozpustností vianu zolpidemu v pH dutiny ústní, pH 6,3–7,3 (cit.⁴⁸). I když k transukózní absorpci vianu zolpidemu dochází pouze

v omezeném rozsahu, absorbované množství je dostatečné pro dosažení terapeutické plazmatické koncentrace.

Tablety Tovalt ODT obsahují 5 nebo 10 mg vinanu zolpidemu a jsou bioekvivalentní s IR přípravkem Ambien⁴⁹. Pro úpravu chuti byla u tablet Tovalt ODT, stejně jako u sublingválních tablet Intermezzo, zvolena mátová příchut'. Také orální sprej ZolpiMist je bioekvivalentní lékovou formou k IR tabletám. Aplikace vinanu zolpidemu jako aerosolu je založena na patentované technologii NovaMistTM (platnost patentu do roku 2018). Skleněná lahvička opatřená pumpou pro přesné dávkování obsahuje čirý, lehce nažloutlý roztok. Jedna dávka (100 µl) obsahuje 5 mg vinanu zolpidemu. Jako rozpouštědlo vinanu zolpidemu byl zvolen propylenglykol. Roztok má vzhledem k orálnímu podání třešňovou příchut', navíc je přidáváno umělé sladidlo neotam⁵⁰.

Při snížení obsahu vinanu zolpidemu by oba uvedené orální přípravky díky snadnému způsobu podání a krátkému nástupu účinku mohly sloužit pacientům, kteří mají potíže s usínáním, pokud u nich dojde k probuzení v průběhu noci.

6. Závěr

Zolpidem si vydobyl přední postavení mezi hypnotiky, o čemž svědčí vysoké množství receptů vystavených na přípravky s vinanem zolpidemu a také rozsáhlá snaha farmaceutických firem vyvíjet nové lékové formy. Vzhledem k rychlému nástupu účinku bez reziduálního hypnotického působení a nízkému výskytu nežádoucích účinků si zolpidem získal značnou oblibu mezi pacienty i lékaři. Vývoj alternativních lékových forem navíc umožnil cílejší použití pro konkrétní problém s nespavostí (dlouhá latence usnutí, vysoký počet a délka probouzení, nedostatečné trvání spánku) a tak efektivnější terapii. Tento vývoj lékových forem byl odpovědí na medicínské potřeby pacientů, avšak i obchodní příležitostí pro farmaceutické firmy. Optimální doba eliminace, dobrá rozpustnost a snadno zamaskovatelná chuť vinanu zolpidemu umožnily farmaceutickým firmám připravit také tablety s řízeným uvolňováním a rozšířit portfolio o sublingvální a orální přípravky. Bohužel řada těchto přípravků není prozatím k dispozici na českém trhu.

Práce byla podpořena grantem GA ČR 206/16/10035S.

LITERATURA

1. Pretl M.: *Neurol. Praxi* 9, 160 (2008).
2. Greenblatt D. J., Harmatz J. S., Singh N. N., Steinberg F., Roth T., Moline M. L., Harris S. C., Kapil R. P.: *J. Clin. Pharmacy* 54, 282 (2014).
3. Roth T., Steinberg F., Singh N. N., Moline M.: *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 29, 25 (2013).
4. Greenblatt D. J., Harmatz J. S., von Moltke L. L., Wright C. E., Durol A. L. B., Harrel-Joseph L. M., Shader R. I.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293, 435 (2000).
5. Pretl M.: *Med. Praxi* 5, 123 (2008).
6. Subramanian S., Surani S.: *Geriatrics* 62, 10 (2007).
7. Hampf F., Rádl S., Paleček J., v knize: *Farmakochemie*, kap. 7.3, Vydavatelství VŠCHT Praha, Praha 2007.
8. Rush C. R.: *Pharmacol. Biochem. Behav.* 61, 253 (1998).
9. Arbilla S., Depoortere H., George P., Langer S. Z.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 330, 248 (1985).
10. Jacob T. C., Moss S. J., Hurd R.: *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 331 (2008).
11. Martin I. L., Dunn S. M. J.: *GABA Receptors* 202, 1 (2002).
12. Rudolph U., Möhler H.: *Curr. Opin. Pharmacol.* 6, 18 (2006).
13. Farrar S. J., Whiting P. J., Bonnert T. P., McKernan R. M.: *J. Biol. Chem.* 274, 10100 (1999).
14. Vinkers C. H., Olivier B., Hanania T., Min W., Schreiber R., Hopkins S. C., Campbell U., Paterson M.: *Eur. J. Pharmacol.* 668, 190 (2011).
15. Hadingham K. L., Wingrove P., Bourdelles B. L., Palmer K. J., Ragan C. I., Whiting P. J.: *Mol. Pharmacol.* 43, 970 (1993).
16. Crestani F., Martin J. R., Möhler H., Rudolph U.: *Brit. J. Pharmacol.* 131, 1251 (2000).
17. Ebert B., Anderson N. J., Cremers T. I., Rasmussen S., Vogel V., Fahey J. M., Sánchez C.: *Pharmacol. Biochem. Behav.* 90, 113 (2008).
18. Olubodun J. O., Ochs H. R., von Moltke L. L., Roubenoff R., Hesse L. M., Harmatz J. S., Shader R. I., Greenblatt D. J.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 56, 297 (2003).
19. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM335007.pdf>, staženo 26. 2. 2018.
20. Aronhime J., Dolitzky B., Kordova M., Leonov D., Meszaros-Sos E., Schwartz A., Szabo C., Zavurov S.: EP1541146A1 (2001).
21. Aronhime J., Leonov D.: EP1541146B1 (2006).
22. Ettema G. J. B., Lemmens J. M., Peters T. H. A., Picha F.: US6242460B1 (2001).
23. Leljak M., Miric S., Mestrovic E., Siljkovic Z.: WO2008/071966A2 (2008).
24. Kumar Y., Mohan P., Asok N., Chandrashekar T., Santhakumar R., Ganguly S.: WO2006/008636A2 (2006).
25. Halasz I., Dinnebier R. E.: *J. Pharm. Sci.* 99, 871 (2010).
26. George P., Rossey G., Depoortere H., Mompon B., Allen J., Wick A., v knize: *Imidazopyridines in sleep disorders: A novel experimental and therapeutic approach*, str. 11–23, Raven Press, New York 1988.
27. Vega D. R., Baggio R., Roca M., Tombari D.: *J. Pharm. Sci.* 100, 1377 (2011).
28. Český lékopis 2009 – Doplněk 2012: Praha 2011.
29. <https://www.rsc.org/merck-index>, staženo 1. 2. 2018.

30. Ramírez E., Laosa O., Guerra P., Duque B., Mosquera B., Borobia A. M., Lei S. H., Carcas A. J., Frias J.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* **70**, 694 (2010).
31. Colón-Useche S., González-Álvarez I., Mangas-Sanjuan V., González-Álvarez M., Pastoriza P., Molina-Martínez I., Bermejo M., García-Arieta A.: *Mol. Pharmaceutics* **12**, 3167 (2015).
32. Andreas C. J., Pepin X., Markopoulos C., Vertzoni M., Reppas C., Dressman J. B.: *Eur. J. Pharm. Sci.* **102**, 284 (2017).
33. World Health Organization: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability, 937, Geneva 2006.
34. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>, staženo 29. 3. 2018.
35. IMS, Vector, One: *National (VONA) and Total Patient Tracker (TPT)*, 2011.
36. <http://www.sukl.cz/dodavky-a-jina-hodnoceni>, staženo 5. 4. 2018.
37. Norman J. L., Fixen D. R., Saseen J. J., Saba L. M., Linnebur S. A.: *SAGE Open Med.* **5**, 1 (2017).
38. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019908s037lbl.pdf, staženo 1. 2. 2018.
39. <http://www.edluar.com/EDLUAR-PI.pdf>, staženo 2. 2. 2018.
40. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM281854.pdf>, staženo 5. 2. 2018.
41. Greenblatt D. J., Roth T.: *Expert Opin. Pharmacother.* **13**, 879 (2012).
42. Krejzová E., Bělohav Z.: *Chem. Listy* **108**, 17 (2014).
43. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021774>, staženo 1. 2. 2018.
44. Komárek P., Rabišková M. (ed.): *Technologie léků*, Galén, Praha 2006.
45. Gajdziok J., Rabišková M.: *Čes. Slov. Farm.* **59**, 251 (2010).
46. Rabišková M., Vetchý D.: *Prakt. Lékáren.* **4**, 181 (2007).
47. Xia B., Yang Z., Zhou H., Lukacova V., Zhu W., Milewski M., Kesisoglou F.: *AAPS J.* **17**, 631 (2015).
48. Aframian D. J., Davidowitz T., Benoliel R.: *Oral Dis.* **12**, 420 (2006).
49. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021412lbl.pdf, staženo 7. 2. 2018.
50. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM143465.pdf>, staženo 7. 2. 2018.

L. Gruberová and B. Kratochvíl (*Department of Solid State Chemistry, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Dosage Forms of Zolpidem Tartrate**

Insomnia is one of the long-term problems that afflict a major part of the population. The high incidence of the disorder and its health consequences are alarming. In the medical treatment of insomnia, z-hypnotics, especially zolpidem, are most used. Drug zolpidem as a selective agonist has a high affinity for α_1 subunit of the GABA_A receptor. Only zolpidem tartrate is used for the formulation of dosage forms. In the US, a number of zolpidem dosage forms have become available. These novel dosage forms enhance the pharmacokinetic profile of oral immediate release tablets and facilitate the administration. Among them, there are oral controlled release tablets, sublingual tablets, orally dispersible tablets and oral spray. The development of alternative dosage forms increases the therapeutic options available to patients.

Keywords: zolpidem tartrate, immediate release dosage forms, controlled release dosage forms, sublingual tablets, orally dispersible tablets, oral spray, z-drugs, insomnia, GABA_A