

Recepturowe postaci leku z midazolamem

Anna Czech¹, Renata Jachowicz¹

¹Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Anna Czech, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny UJ CM, Polska; e-mail: anka.czech@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.12.11

Zaakceptowano: 2021.01.11

Opublikowano on-line: 2021.01.18

DOI

10.32383/farmpol/132331

ORCID

Anna Czech (ORCID id: 0000-0002-2878-0462)

Renata Jachowicz (ORCID id: 0000-0001-7623-2578)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Prescription drug forms with midazolam

Midazolam is a benzodiazepine derivative. It is characterized by a short half-life. It has a strong sedative, anxiolytic and hypnotic effect. It also acts as an anticonvulsant and relaxes skeletal muscles. Due to the short half-life and quick onset of action it is used in pediatrics for sedation before anesthesia and in dentistry. The literature provides indications for midazolam in the range of 0.2 to 1 mg/kg body weight. In pediatric therapy, the oral dose should not be higher than 0.75 mg/kg. When a dose of 0.25 mg/kg is used, the risk of side effects is low, while when the maximum dose is exceeded, respiratory depression and respiratory arrest may occur. Midazolam is metabolized by the cytochrome P450 3A4 in the intestines and the liver. Inhibition of the activity of CYP450 3A4, e.g. by grapefruit juice, causes a reduced absorption of the drug in the intestines and its delayed action, as well as a reduction in the first-pass effect, which increases the concentration of midazolam in the blood.

Midazolam is a weak acid with a pKa of 6,2 in water. At physiological pH midazolam is an active form, hydrophobic drug, having a weak solubility in water. Due to its lipophilic nature, it is quickly absorbed from the gastrointestinal tract and penetrates the central nervous system. It has a short effect. Injection solutions contain midazolam as hydrochloride. The solubility of midazolam hydrochloride is pH dependent and increases with decreasing value. The stability of midazolam in the pH range from 3 to 3.6 was determined. Midazolam can be administered: parenterally, orally, rectally, sublingually, nasally, and also by inhalation. There were no significant differences in bioavailability by route of administration. It is available as injection and tablets. The oral liquid form is recommended for children because of the difficulty in swallowing tablets. In absence of commercially prepared midazolam syrup Versed® or oral solution Ozalin® in some countries, injection formulation of midazolam are used for oral administration. Intravenous formulation exhibit strong bitter taste, in order to improve the acceptance by children Syrup BP, Syrspend® SF pH 4, Ora-Sweet®, citrus juices except grapefruit juice, HPMC are proposed as excipients to prepare a prescription drug forms from injection.

Keywords: midazolam, oral administration, excipients, stability.

© Farm Pol, 2020, 76(12): 711–715

Recepturowe leki pediatryczne podawane są przede wszystkim doustnie. Mogą też być stosowane na skórę, do oka lub doodbytniczo. W przypadku braku dostępności substancji *pro receptura* do sporządzania leków recepturowych, korzysta się z preparatów produkowanych przez przemysł dla dorosłych pacjentów. Sporządzanie leków doustnych może opierać się na następujących sposobach postępowania:

płynne postaci leku

- użycie płynnej formy leku gotowego, lecz o innej drodze podania, np. preparatów do wstrzykiwań,
- użycie stałej postaci leku: tabletek lub kapsulek;

stałe postaci leku

- użycie stałych postaci leku, tj. kapsulek zawierających granulaty, peletki, proszki, tabletki.

W terapii pediatrycznej przepisywane są płynne preparaty z midazolamem do podania doustnego w formie leku recepturowego.

Midazolam jest imidazolową pochodną benzodiazepiny. Charakteryzuje się krótkim biologicznym okresem półtrwania, ok. 30 min. Wykazuje silne działanie uspokajające, przeciwlękowe, nasenne. Działa również przeciwdrgawkowo oraz zwiotczająco na mięśnie szkieletowe. W wielu zabiegach medycznych stosowany jest jako środek uspokajający w premedykacji przed operacją. Ze względu na krótki okres półtrwania i szybki początek działania stosowany jest w pediatrii do sedacji przed znieczuleniem oraz w stomatologii [1, 2].

Zarówno EMA jak i WHO oraz NICE (*National Institute for Health Care Excellence*, 2010) rekomendują doustne podanie midazolamu u dzieci do sedacji przed znieczuleniem, z uwagi na działanie uspokajające, przeciwlękowe. Przeprowadzona meta-analiza nie wykazała różnic w szybkości i czasie trwania działania pomiędzy midazolamem podawanym doustnie i w postaci wstrzyknięć [3].

Goho [4] zwraca uwagę, że w terapii pediatrycznej doustna dawka nie powinna być wyższa

niż 0,75 mg/kg. W piśmiennictwie podane są zakresy dawek stosowania midazolamu od 0,2 do 1 mg/kg masy ciała [5]. W badaniach dotyczących oceny działania uspokajającego oraz profilu farmakokinetycznego po doustnym podaniu preparatu Ozalin® wykazano skuteczność dawki midazolamu 0,25 mg/kg w różnych grupach wiekowych, podobną do stosowanych dawek 0,5; 0,75; 1; 1,5 mg/kg [6]. W przypadku zastosowania dawki 0,25 mg/kg ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest niskie, natomiast po przekroczeniu dawki maksymalnej może dochodzić do depresji ośrodka oddechowego i zatrzymania oddechu [6].

Midazolam metabolizowany jest przy udziale cytochromu P450 3A4 w jelitach i wątrobie. W jelitach CYP450 3A4 odpowiada za wchłanianie midazolamu, w wątrobie natomiast katalizuje rozkład midazolamu do metabolitów m.in. α -hydroksymidazolamu. Zahamowanie aktywności CYP450 3A4, np. przez sok grejfrutowy, powoduje zwiększenie stężenia midazolamu we krwi nawet o 56% [4, 7].

Midazolam jest słabym kwasem, wartość współczynnika pK_a wynosi 6,2. W pH poniżej 4 występuje w niezjonizowanej formie, rozpuszczalnej w wodzie, natomiast w pH fizjologicznym przechodzi w formę aktywną [2, 8]. Ze względu na charakter lipofilowy szybko wchłania się z przewodu pokarmowego [8] i przechodzi do ośrodkowego układu nerwowego. Wykazuje krótki efekt działania. Po podaniu dożylnym szybko przenika do tkanki mózgowej.

Roztwory do wstrzykiwań zawierają midazolam w postaci chlorowodoru. Rozpuszczalność chlorowodoru midazolamu zależy od pH i zwiększa się ze zmniejszeniem jego wartości. Określono trwałość midazolamu w zakresie pH od 3 do 3,6 [9].

Midazolam może być podawany: pozajelitowo, doustnie, doodbytniczo, podjęzykowo, donosowo, a także w formie inhalacji. Nie wykazano znacznych różnic w dostępności biologicznej w zależności od drogi podania [7]. Zestawienie dawek stosowanych u dzieci w zależności od drogi podania przedstawiono w tabeli 1.

Midazolam dostępny jest w formie tabletek, roztworów do wstrzykiwań, roztworu do stosowania w jamie ustnej. Przykłady preparatów przedstawiono w tabeli 2.

W leczeniu pediatrycznym zalecane jest stosowanie formy doustnej m.in. w celu uniknięcia dodatkowego stresu związanego ze wstrzyknięciem oraz odczuciem bólu [10].

Firma Roche wprowadziła preparat Versed® zawierający midazolam w postaci syropu 2 mg/mL o smaku wiśniowym. Jako substancje pomocnicze

Tabela 1. Zalecane dawki midazolamu w pediatrii w zależności od drogi podania [7]

Table 1. Recommended doses of midazolam in pediatrics depending on the route of administration [7].

Droga podania	Dawka w mg/kg
Dożylnie	0,05–0,1; do maksymalnej dawki 10 mg
Domięśniowo	0,1–0,15; do maksymalnej dawki 10 mg
Doustnie	0,25–0,75; 15–30 min przed badaniem, do maksymalnej pojedynczej dawki 20 mg
Doodbytniczo	0,4–1,0
Podjęzykowo	0,2–0,5
Donosowo	0,2–0,3; 10–15 min przed badaniem

Tabela 2. Przykłady preparatów midazolamu.
Table 2. Examples of midazolam preparations.

Nazwa preparatu	Postać farmaceutyczna, dawka	Substancje pomocnicze
Buccalam	roztwór do stosowania w jamie ustnej 5 mg/mL	chlorek sodu, kwas solny, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań
Dormicum	tabletki powlekane 7,5 mg	laktoza, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia modyfikowana, stearynian magnezu
Midazolam Sandoz	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji 1 mg/mL, 5 mg/mL	chlorek sodu, kwas solny, woda do wstrzykiwań (wodorotlenek sodu dla dawki 5 mg/mL)
Midazolam Accord	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji 1 mg/mL	chlorek sodu, kwas solny, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań
Midanium	roztwór do wstrzykiwań 1 mg/mL, 5 mg/mL	chlorek sodu, kwas solny, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań
Mizormic	roztwór do wstrzykiwań 5 mg/mL	chlorek sodu, kwas solny, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań

zastosowano: sorbitol, glicerol, kwas cytrynowy, cytrynian sodu, benzoosan sodu, sztuczny modyfikator gorzkiego smaku, woda, kwas solny w celu do doprowadzenia do odpowiedniego pH [6]. W 2020 r. został dopuszczony do obrotu preparat Ozalin® (Primex Pharmaceutical) zawierający midazolam w dawce 2 mg/mL w postaci roztworu doustnego, w pojedynczych opakowaniach, tj. w ampułkach do stosowania bezpośrednio po otwarciu [11]. W celu poprawy rozpuszczalności midazolamu w wodzie, trwałości oraz zamaskowania gorzkiego smaku zastosowano γ -cyklodekstrynę. Dodatkowo preparat zawiera kwas cytrynowy, sukralozę jako substancję słodzącą oraz aromat pomarańczowy. Preparat Ozalin® stosowany jest w dawce 0,25mg/kg masy ciała. W badaniach przeprowadzonych na zdrowych dorosłych ochotnikach wykazano profil farmakokinetyczny i biodostępność zbliżoną do preparatu sporządzonego *ex tempore* z roztworu do wstrzykiwań [11].

Ze względu na brak w obrocie ww. preparatów w wielu krajach, w tym także w Polsce, proponowane jest sporządzanie dla dzieci doustnej postaci leku recepturowego z preparatu do podania pozajelitowego [9, 12–14]. Maashi [7] w publikacji dotyczącej zastosowania midazolamu u pacjentów pediatrycznych stwierdził, że preparaty midazolamu do wstrzykiwań w stężeniu 5 mg/mL mogą być stosowane doustnie, jednak wykazują gorzki smak. Z tego względu proponuje się sporządzanie leków recepturowych z dodatkiem gotowych mieszanek korygujących smak, tj. Ora-Sweet® [7], SyrSpend® [12], sokami cytrusowymi z wyjątkiem soku grejfrutowego [4], z syropem wg syrop BP (British Pharmacopoeia – 66,7% roztwór sacharozy) lub NF (National Formulary – 65,4% roztwór sacharozy) [9], roztworami hydroksypropylometylocelulozy [14].

Rozwiązanie problemu podania doustnego preparatu z midazolamem dzieciom przedstawiono w kilku publikacjach. Na podstawie danych z piśmiennictwa [9, 12–14] zestawiono proponowane sposoby sporządzania midazolamu w postaci roztworu do stosowania doustnego na bazie preparatu do wstrzykiwań.

Przykłady sporządzania doustnych preparatów midazolamu

Sporządzanie preparatu zawierającego midazolam w dawce 2,5 mg/mL z zastosowaniem preparatu do wstrzykiwań i syropu prostego wg *Formulation in Pharmacy Practice 2nd Edition* [9]

Midazolamu chlorowodorek 5 mg/mL	10 mL
Sir. BP lub NF	ad 20 mL

Wykonanie

Pobrać 10 mL roztworu do wstrzykiwań i uzupełnić syropem wg BP lub NF do 20 mL, wymieszać. Wartość pH roztworu powinna wynosić 3,5, ponieważ wraz ze wzrostem pH zmniejsza się rozpuszczalność substancji leczniczej. Trwałość preparatu zawierającego środki konserwujące, przechowywanego zarówno w temperaturze 2–8°C, jak i w temperaturze pokojowej wynosi 30 dni [9].

Jako środek konserwujący może być stosowany benzoosan sodu [3, 14], jakkolwiek nie jest wskazany u dzieci poniżej 2 roku życia.

Sporządzanie preparatu zawierającego midazolam w dawce 1 mg/mL z zastosowaniem preparatu do wstrzykiwań i fazy rozpraszającej SyrSpend® SF pH 4 [12]

W miejsce syropu proponowane jest zastosowanie np. bezcukrowej fazy rozpraszającej SyrSpend® SF pH 4. Jest to preparat zagęszczający i zawieszający, którego osmolarność wynosi < 50 mOsm. Zawiera naturalne środki konserwujące, substancje przeciwpienne, elektrolity, sukralozę, bufory, modyfikowaną skrobię, aromat wiśniowy lub winogronowy. Nie zawiera alkoholu ani też cukru i barwników, może więc być bezpiecznie stosowany u dzieci.

Midazolamu chlorowodorek	0,1
Woda	50 mL
SyrSpend® SF or SyrSpend® SF Cherry q.s	ad 100 mL

Do sporządzenia użyto preparatu w formie roztworu do wstrzykiwań 5 mg/mL, zawierającego jako substancje pomocnicze 0,8% roztwór chlorku sodu, 0,01% EDTA, 1% alkohol benzylowy oraz kwas solny, wodorotlenek sodu w celu doprowadzenia pH do 3–3,6, jeśli to konieczne. Należy jednak zwrócić uwagę, że alkohol benzylowy jako środek konserwujący nie powinien być stosowany u małych dzieci.

Wykonanie

Pobrać 20 mL preparatu, dodać 50 mL wody i uzupełnić preparatem SyrSpend® SF do 100 mL. Trwałość preparatu przechowywanego w temperaturze pokojowej, jak i w lodówce w temperaturze 2–8°C wynosi 60 dni [12].

Sporządzania preparatu zawierającego midazolam w dawce 1 mg/mL z zastosowaniem preparatu do wstrzykiwań Dormicum, ampułki 5 mg/mL po 3 mL (Laboratoire Roche), z dodatkiem sacharynianu sodu [13]

Midazolamu chlorowoderek	0,1
Sacharynian sodu	0,24
Aromat truskawkowy lub cytrynowy	1 kropla
Woda	80 mL

Do sporządzenia proponowane jest użycie preparatu Dormicum o stężeniu 15 mg/3 mL i 5 mg/5 mL do podania dożylnego, domięśniowego oraz doodbytniczego za pomocą plastikowego aplikatora zamocowanego na końcu strzykawki. Preparat ten zawiera jako substancje pomocnicze: chlorek sodu, kwas solny oraz wodorotlenek sodu.

Wykonanie

W 80 mL wody rozpuścić sacharynian sodu oraz aromat truskawkowy lub cytrynowy. Do roztworu dodać 20 mL preparatu Dormicum o stężeniu 5 mg/mL. Trwałość preparatu wynosi 60 dni.

Ocena trwałości preparatu zawierającego midazolam w dawce 1mg/mL i hydroksypropylometylocelulozę (HPMC) [14]

Goracinova et al. [14] badali trwałość syropu z midazolamem zawierającego roztwór hydroksypropylometylocelulozy (Metocel E15), sacharynian sodu, aromat bananowy jako substancje poprawiające smak i benzoosan sodu jako środek

konserwujący. Midazolam rozpuszczano w wodzie z dodatkiem 0,1mol/L kwasu solnego, następnie dodano substancje poprawiające smak i konserwujące i zmieszano z 3% roztworem hydroksypropylometylocelulozy. Roztwór hydroksypropylometylocelulozy zastosowano jako bazę syropu ze względu na odpowiednią lepkość.

W badaniu trwałości preparatu sporządzonego wg ww. receptury, przechowywanego przez 30 dni w temp. 2–8°C i 26°C nie stwierdzono zmian właściwości fizykochemicznych [14]. Tylko w przypadku przechowywania w temp. 37°C, zawartość midazolamu zmniejszyła się o 14%, co wskazuje na wystąpienie zmian chemicznych. Zawartość pozostałych składników nie uległa zmianie.

Przytoczone na podstawie piśmiennictwa przykłady sporządzania doustnego leku recepturowego z midazolamem z preparatów do wstrzykiwań uzasadniają celowość ich wykonania. Przed przystąpieniem do sporządzania leku recepturowego należy krytycznie ocenić jakość i trwałość składników, sposób ich łączenia, brak interakcji i wystąpienia działań niepożądanych. Tak więc, zgodnie z monografią „Leki sporządzane w aptece” w FP XII zaleca się dokonanie analizy ryzyka niewłaściwej jakości sporządzonego leku, biorąc pod uwagę m.in. właściwości fizykochemiczne składników leku, rodzaj i liczbę niezbędnych czynności do jego wykonania, trwałość, a w przypadku leków pediatrycznych sprawdzenie możliwości użycia proponowanych składników dla wskazanej grupy wiekowej. Decydując się na użycie gotowego preparatu leczniczego, należy dokonać analizy składu preparatu w ChPL i na podstawie zawartych informacji wybrać odpowiedni lek. Jest to istotne, gdyż np. w charakterystyce produktu leczniczego Midazolam Sandoz® zawarto informację: „Midazolam w ampułkach nie jest przeznaczony do stosowania doustnego”.

Z uwagi na brak dostępności w Polsce gotowych mieszanek typu Ora-Sweet®, SyrSpend®, a także sacharynianu sodu i aromatu, np. truskawkowego, recepturowy lek z midazolamem może być sporządzany na bazie syropu prostego (Sirupus simplex) pH 6,5–7,5 (FP XII), mając na względzie uzyskanie pH roztworu zapewniającego trwałość midazolamu.

Piśmiennictwo

1. Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, Khoo K-Ch, Akbari B, Kearns GL. The Single-Dose Pharmacokinetics of Midazolam and Its Primary Metabolite in Pediatric Patients after Oral and Intravenous Administration. *J Clin. Pharmacol.* 2001; 41: 1359–1369.
2. Marçon F, Mathiron D, Pilard S, Lemaire-Hurtel A-S, Dubeale J-M, Djedaini-Pilard F. Development and formulation of a 0,2% oral solution of midazolam containing γ -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* 2009; 379: 244–250.
3. Cheng X, Chen Z, Zhang L, Xu P, Qin F, et al. Efficacy and Safety of Midazolam Oral Solution for Sedative Hypnosis and Anti-anxiety

- in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2020; 11 225. doi: 10.3389/fphar.2020.00225.
4. Goho C. Oral midazolam – grapefruit juice drug interaction. *Pediatric Dentistry* 2001; 23(4): 365.
 5. Alzahrani A, Wyne AH. Use of oral midazolam sedation in pediatric dentistry: a review. *Pakistan Oral&Dental Journal* 2012; 32(3): 444–455.
 6. Cote ChJ, et al. A Comparison of Three Doses of a Commercially Prepared Oral Midazolam Syrup in Children. *Anesth Analg* 2002; 94: 37–43.
 7. Phaltankar J, Shah M. Oral Midazolam as a Pre-Medication in Paediatric Patients. *MVP Journal of Medical Sciences* 2017; 4(1): 30–54.
 8. Maashi MS. The use of midazolam in pediatric dentistry: A mini review. *EC Dental Science* 2017; 11(6): 245–248.
 9. Formulation in Pharmacy Practice 2nd Edition, *PharmInfoTech* 2001.
 10. McErlean M, Bartfield JM, Karunakar TA, et al. Midazolam syrup as a premedication to reduce the discomfort associated with pediatric intravenous catheter insertion. *J. Pediatr.* 2003; 142: 429–430.
 11. Lyseng-Williamson KA. Midazolam oral solution (Ozalin®): a profile of its use for procedural sedation or premedication before anaesthesia in children. *Drug&Therapy Perspectives* 2019; 35: 255–262.
 12. Midazolam 1 mg/ml in SyrSpend SF or SyrSpend SF Cherry. *Int. J. Pharm. Compounding* 2018; 22(4): 321.
 13. Soj D, Lopez MC, Salvador L, et al. Stability of an oral midazolam solution for premedication in pediatric patients. *Pharm. World Sci.* 1994; 16(6): 260–264.
 14. Goracinova K, Mladenovska K, Gelevska O, Fredro-Kumbaradzi E, Glavas-Dorov M, Nanceva J. Midazolam – sirupus, formulation and pharmacodynamic efficacy. *Maced. Pharm. Bull.* 2001; 47(1, 2): 3–8.