

Dosis- und Verträglichkeitsvergleich verschiedener Midazolam-Nasenspray Formulierungen

H. Jegge¹, R. Meier¹, A. Cornelius², H. Mohr², S. Brügger², R. Egger¹

¹Spitalapotheke, ²Radiologie Kantonsspital Aarau (KSA), Schweiz

Hintergrund und Ziel

Ziel 1: Dosis-Wirkungsüberprüfung. Midazolam (MDZ) wird als Nasenspray zur Beruhigung ängstlicher Patienten bei MRI-Untersuchungen eingesetzt. Im KSA wird üblicherweise 2 mg MDZ nasal verabreicht. Eine Studie berichtet über ausreichende Wirksamkeit von 1 mg MDZ. [1] **Es soll deshalb die ausreichende Wirksamkeit von 1 mg MDZ überprüft werden.**

Ziel 2: Verträglichkeitsvergleich. Der MDZ-Nasenspray KSA verursacht bei einigen Patienten eine reversible Reizung der Nasenschleimhaut. Ein interner Versuch mit Freiwilligen mit dem KSA-Placebo-Spray lässt vermuten, dass der für die Löslichkeit erforderliche tiefe pH-Wert der Lösung zur Unverträglichkeit beiträgt. Verschiedene Studien beschreiben zudem als allgemeine Nebenwirkung von MDZ Reizungen der nasalen Schleimhäute. [1,2,3] Alternative Formulierungen enthalten β -Cyclodextrin als Lösungsvermittler für MDZ und sind gut verträglich. [1] **Anhand eines in vivo Vergleichs verschiedener Formulierungen soll die Verträglichkeit des bestehenden KSA MDZ-Nasensprays optimiert werden.**

Material und Methoden

Folgende Dosierungen und Formulierungen wurden verglichen:

Zusammensetzung	A: KSA-Spray 0.5% pro 100 ml	B: Spray nach [1] 1% pro 100 ml	C: KSA-Spray 0.5% pro 100 ml	D: TEST-Spray 0.5% pro 100 ml
Midazolam-HCl DAC [g]	0.56	1.11	0.56	0.56
entspr. Midazolam-Base [g]	0.5	1	0.5	0.5
EDTA Benzalkoniumchlorid-Stammlösung 0.1% NRF [g]	10	---	10	10
Salzsäure 10% PhEur [g]	0.017	---	0.017	---
NaCl 0.9% Spüllösung Bichsel [g]	89.43	---	89.43	---
rand. methyliertes β -Cyclodextrin [g]	---	4.02	---	4.02
NaCl für Parenteralia PhEur [g]	---	0.67	---	0.67
Wasser für Injektionszwecke PhEur [g]	---	96.2	---	---
Wasser gereinigt PhEur [g]	---	---	---	86.71
pH-Wert	ca. 3.6	ca. 3.9	ca. 3.6	ca. 4.0
Dosierung Midazolam	2 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Dosis pro Hub (0.1 ml)	0.5 mg	1 mg	0.5 mg	0.5 mg
Applikationsart	Je 2 Hube beidseitig	1 Hub einseitig	Je 1 Hub beidseitig	Je 1 Hub beidseitig

Studiendesign

Es wurde eine prospektive, kontrollierte Studie durchgeführt.

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit MRI-Untersuchung, über 18 Jahre alt und mit Einverständniserklärung. **Die Wirksamkeit wurde durch Röntgenassistentinnen beurteilt.** Die Verträglichkeit (Juckreiz, Brennen) wurde mittels Fragebogen von den Patienten **sofort, 5 Minuten nach Applikation und nach der Untersuchung (20 – 90 Min.)** beurteilt.

Ziel 1 Dosis-Wirkungsüberprüfung zwischen A und B

Datenerhebung vom 07.10.2011 – 10.11.2011 (n = 8 pro Gruppe)

Ziel 2 Stufe 1: Verträglichkeitsvergleich zwischen A und B

Datenerhebung vom 07.10.2011 – 10.11.2011 (n = 8 pro Gruppe)

Resultierend aus den Ergebnissen der Stufe 1 wurde die Stufe 2 eingeleitet. Durch Optimierung der Formulierung soll sich die Verträglichkeit verbessern.

Stufe 2: Verträglichkeitsvergleich zwischen C und D

Datenerhebung vom 07.03.2012 – 12.04.2012 (n = 9 pro Gruppe)

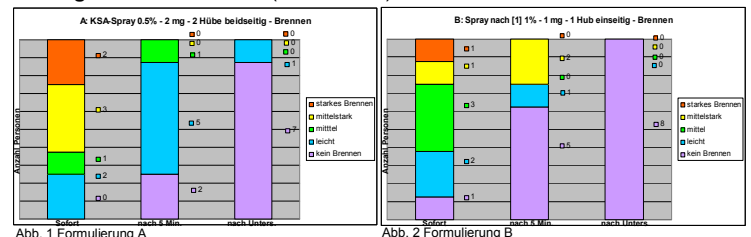
Resultate

Ziel 1 Dosis-Wirkungsüberprüfung zwischen A und B

Die Wirksamkeit von 1 mg und 2 mg MDZ wurde als **äquivalent** beurteilt.

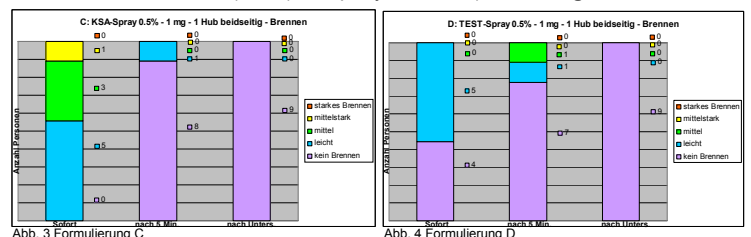
Ziel 2 Stufe 1: Verträglichkeitsvergleich zwischen A und B

Beide Formulierungen lösten ein Brennen in der Nase aus. **A rief ein stärkeres Brenngefühl hervor als B** (s. Abb. 1, 2).



Stufe 2: Verträglichkeitsvergleich zwischen C und D

D führte zu einem schwächeren Brenngefühl als C (s. Abb. 3, 4). Gesamthaft wird festgehalten, dass die **Formulierung D** (Dosisreduktion (1 mg), tiefere Konzentration an MDZ (0.5%), mit β -Cyclodextrin) **am wenigsten brennt**.



Die Wirksamkeit von C und D wurde ebenfalls als **identisch** zu A beurteilt.

Die Patienten berichteten auch über Juckreiz. A und B lösten kaum Juckreiz aus. C löste bei 45% leichten – mittelstarken Juckreiz aus, D bei 33% leichten – mittleren Juckreiz nach Applikation aus. **Grundsätzlich wird also der Juckreiz erst bei schwächerem Brenngefühl wahrgenommen. D löste aber weniger Juckreiz aus als C.**

Schlussfolgerung

Da die Formulierung B keine deutliche Tendenz zur besseren Verträglichkeit, jedoch für das KSA eine aufwändigere, weil aseptische Herstellung zur Folge gehabt hätte, konnte keine Empfehlung zur Umstellung auf dieses Produkt abgegeben werden. Die Formulierung D basiert auf einer einfacheren Formulierung, enthält β -Cyclodextrin zur Lösungsvermittlung und erzielte so die gewünschte Anhebung des pH-Werts. Zudem konnte die Konzentration des reizenden Midazolam tief gehalten werden und die Gesamtdosis gesenkt werden. Die Spitalapotheke KSA passt aufgrund dieser Resultate die Formulierung und Herstellung des Midazolam-Nasensprays der Formulierung D an.

[1] M Haschke, K Suter, S Hofmann et al. Br J Clin Pharmacol 2010; 69(6):607-16

[2] PD Knoester, DM Jonker, RTM van der Hoeven et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 53:501-7

[3] DP Wermeling, KA Record, TH Kelly et al. Anesth Analg 2006; 103:344-9