

## Impact of Injectable Solutions pH on Midazolam PK/PD Outcome After Bolus Administration

Manuel IBARRA\*, Martín UMPIÉRREZ, Pietro FAGIOLINO & Marta VÁZQUEZ

Pharmaceutical Sciences Department – Faculty of Chemistry,  
Bioavailability and Bioequivalence Centre for Medicine Evaluation (CEBIOBE)  
Universidad de la República, Uruguay

**SUMMARY.** A lower and delayed effect has been reported for midazolam multi-source injectable products in relation to the brand-name drug (Dormicum®) after intravenous administration. Although no clinical studies have been performed, this perception is established in the physician community and Dormicum® is often preferred. Injectable products satisfying pharmacopoeial specifications should not differ in PK/PD profiles, unless an excipient-based effect is present. Midazolam is solubilized at pH < 4 thanks to the reversible pH-dependent diazepine ring opening. *In vivo*, the soluble open-ring fraction is converted to the pharmacologically active closed-ring form with a half-life of 10 min. Here we evaluated through PK/PD modelling and simulation the impact of formulation pH in the sedative effect after bolus intravenous administration. Results predict a significant impact, mainly for products formulated at pH near 2.5. Harmonization of pharmacopoeial pH-range specification to 2.9-3.7 is proposed in order to reduce the formulation effect over PK/PD outcome.

**RESUMEN.** A pesar de no contar con evidencia clínica definitiva, existen varios reportes sobre diferencias en el efecto producido por midazolam a partir de medicamentos similares en relación con el producto original, Dormicum®, luego de administrar una misma dosis por vía intravenosa. Existe entre los profesionales de la salud una establecida percepción al respecto. Medicamentos inyectables producidos bajo estándares de calidad definidos no deberían diferir en el perfil farmacocinético y farmacodinámico poblacional, siempre y cuando no exista un impacto de los excipientes sobre dicho perfil. En soluciones inyectables, el midazolam se solubiliza a pH < 4 gracias a la apertura reversible del anillo de diazepina. En condiciones fisiológicas, la estructura abierta y soluble da lugar al midazolam farmacológicamente activo con una semivida reportada de 10 minutos. Mediante un trabajo de modelado y simulación PK/PD, se evalúa el impacto del pH de formulaciones inyectables de midazolam sobre la respuesta clínica producida tras administraciones intravenosas en bolo. Los resultados predicen un impacto significativo para el inicio de efecto y para el tiempo de máximo efecto, con retrasos de 5 y 9 minutos respectivamente para productos formulados a pH cercanos a 2.5 en relación con Dormicum®. Se propone armonizar la especificación farmacopeica del rango de pH para soluciones inyectables de midazolam a 2,9 – 3,7, de manera de reducir el impacto de la formulación sobre la respuesta terapéutica..

**KEY WORDS:** midazolam, midazolam open-ring, PK/PD modeling

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: mibarra@fq.edu.uy