

# Bukkal og nasal midazolam

## – biofarmasøytiske egenskaper hos voksne

Marte Andrea Husmo Duas<sup>1</sup>, Piarina Reginold<sup>2</sup>, Kübra Bayram<sup>3</sup> og Ellen Hagesæther<sup>4</sup>

1. Vitusapotek Tuven, Notodden
  2. Apotek 1 Nordstrand, Oslo
  3. Masterstudent, UiT Norges arktiske universitet, Tromsø
  4. Institutt for naturvitenskapelig helsefag, Oslomet – storbyuniversitetet
- E-post: [ellen.hagesather@oslomet.no](mailto:ellen.hagesather@oslomet.no)

### HENSIKT

Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å diskutere muligheten for at bukkale eller nasale formuleringer med midazolam vil kunne avbryte et pågående epileptisk anfall hos voksne. Dette gjøres ved å sammenlikne plasmakonsentrasjoner fra publiserte kliniske studier med tilsvarende verdier publisert for de markedsførte preparatene Buccolam og Nayzilam.

### KUNNSKAPSGRUNNLAG

Systematisk søk i databasene PubMed og Cochrane library, og videre utvalgelse etter definerte kriterier.

### RESULTATER

14 studier oppfylte alle inklusjonskriteriene: Fire omhandlet bukkal administrering og 10 omhandlet nasal administrering. Alle formuleringene førte til relativ høy biotilgjengelighet av midazolam hos voksne; over 50 %, og doseproporsjonalitet ble observert. Imidlertid var  $C_{max}$  høyere, og  $T_{max}$  lavere, ved bruk av nasale formuleringer sammenliknet med de bukkale.

### DISKUSJON

Når doseringen var 10 mg, var det kun nasal administrering som gav  $C_{max}$ -verdier høyere enn estimert terskelverdi for forventet effekt hos flertallet av de voksne forsøkspersonene. Dog kan kun et lite volum (cirka 100 µl per nesebor) administreres nasalt.

### KONKLUSJON

Resultatene tyder på at nasale midazolam formuleringer har størst potensial til å kunne avbryte et pågående epileptisk anfall hos voksne. Konsentrerte løsninger bør dog benyttes, slik at administrert volum blir lavt.

### HOVEDBUDSKAP

Ved dosering 10 mg gav nasal administrering  $C_{max}$ -verdier med forventet anfallskuperende effekt hos flertallet av de voksne forsøkspersonene.

Dette var ikke tilfellet etter bukkal administrering, selv om biotilgjengeligheten var høy.

Volumet som kan administreres nasalt er begrenset, derfor bør konsentrerte løsninger benyttes.

### BAKGRUNN OG HENSIKT

Epilepsi er en kronisk neurologisk sykdom definert av anfall, forårsaket av unormale og ukontrollerte elektriske utladninger i hjernen. Epilepsi har en insidens på 50 nye tilfeller per 100 000 personer per år i Norge. Av disse får cirka en tredjedel ikke god nok forebyggende effekt av to eller flere forebyggende antiepileptika (1). Epilepsi vil oftest bli behandlet med forebyggende legemidler og behovslegemidler ved akutte anfall.

Benzodiazepiner er en gruppe behovslegemidler som brukes i stor grad som anfallsbehandling. Dette skjer enten ved intravenøs behandling på sykehuset; eller som bukkal midazolam (Buccolam) eller rektal diazepam (Stesolid) behandling utenfor sykehuset. Per april 2022 er bukkale benzodiazepiner i form av midazolam kun markedsført i Norge for bruk av barn over 3 måneder til tenåringer under 18 år. Publiserte data tyder på at rektal diazepam kuperer > 90 % av anfallene hos voksne (2, 3). Likevel blir Buccolam foreskrevet off-label til voksne i dag. En av årsakene kan være at den bukkale administrasjonsvei foretrekkes fremfor den rektale. Midazolam har også langt kortere halveringstid enn diazepam. Dette kan føre

til at bivirkningen sedasjon blir mindre uttalt i etterkant av anfallet (4).

Midazolam blir metabolisert av CYP3A4 og vil gjennomgå førstepassasjemetabolisme. Dermed vil midazolam ha dårlig biotilgjengelighet ved peroral administrering. Midazolam er derfor mer egnet i form av bukkal eller nasal formulering (5, 6). Midazolam gitt som nesespray (Nayzilam) er markedsført til bruk av voksne i USA.

Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å diskutere om bukkale og/eller nasale formuleringer med midazolam kan gi effekt hos voksne. Dette gjøres ved å sammenlikne plasmakonsentrasjoner fra publiserte kliniske studier, med tilsvarende verdier publisert for de markedsførte preparatene Buccolam og Nayzilam.

### MATERIALE OG METODER

Vi søkte i databasene PubMed og Cochrane library. «Buccal AND midazolam» og «Nasal AND midazolam» ble kombinert med ulike søkeord. De ulike søkeordene var: *pharmacokinetics, absorption, concentration, plasma, distribution, metabolism, elimination, exposure time, C<sub>max</sub>, AUC, T<sub>max</sub>, solubility*. Søket ble avsluttet i løpet av april 2022.

Vi inkluderte artikler som oppfylte følgende kriterier: 1) originalartikler 2) var formidlet på engelsk eller skandinavisk 3) inneholdt plasmakonsentrasjonsmålinger av midazolam etter bukkal eller nasal administrering 4) studiene var utført *in vivo* på voksne mennesker (> 18 år).

Figur 1 viser en oversikt over antall treff før og etter inklusjon/eksklusjon. Hver artikkel ble gjennomgått i et plenum bestående av fire personer, før inklusjon/eksklusjon ble avgjort.

### RESULTAT OG DISKUSJON

Det var 14 studier som oppfylte alle kriterier (7–20). Disse studiene er oppsummert i tabell 1 og tabell 2 for henholdsvis bukkal og nasal administrering. Tabellene beskriver studiedesignet, antall forsøkspersoner, styrke, dose, karakter

teristiske hjelpestoff, samt biofarmasøytiske parametre som maksimal plasmakonsentrasjon,  $C_{max}$ , tiden fra inntak av dose til maksimal konsentrasjon,  $T_{max}$ , arealet under tidskonstraksjonskurven, AUC, og biotilgjengelighet, F. Individuelle verdier og spredningen av verdiene er oppgitt som angitt i de ulike artiklene.

Fire artikler omhandlet midazolam injeksjonsvæske administrert bukkalt til voksne (7–10). Denne formuleringen er en sur oppløsning av midazolamhydroklorid. I to av artiklene (7, 8) var doseringen svært lav, såkalt mikrodosering. Funnene fra disse to artiklene kan således ikke brukes til å vurdere om bukkal midazolam kan forventes å gi en klinisk effekt. Allikevel er resultatene interessante av flere grunner. Resultatene indikerer doseproporsjonalitet (7, 8). En oppholdstid i munnhulen på cirka 30 sekunder fremstår som tilstrekkelig for å oppnå maks effekt (7). Formuleringen bukkal film fremstår som noe mer effektiv enn oppløsning, selv om henfallstiden til filmen var kun 1 minutt, og 100 % virkestoff var frisatt innen 5 minutter (8). Den absolutte biotilgjengeligheten oppgis som forholdsvis høy: fra cirka 52 til 66 % etter 30 sekunder (7) til nær 100 % (8).  $T_{max}$  varierer fra cirka 20 minutter til 1 time, hvor gjennomsnittet ligger på cirka 30–40 minutter (7, 8).

Denne forholdsvis høye biotilgjengeligheten, men også lange  $T_{max}$ , ble bekreftet ved normal-

dosering (9, 10). I Schwagmeier et al. (9) måles en biotilgjengelighet på cirka 75 % hos voksne, et tall som også bekreftes i preparatomtalen til Buccolam. Dette kan tyde på at utfordringen ved bruk av Buccolam hos voksne i hovedsak er knyttet til  $C_{max}$ - og  $T_{max}$ -verdiene, og kun i mindre grad til AUC og biotilgjengelighet. Den videre diskusjonen vil derfor hovedsakelig fokusere på  $C_{max}$  og  $T_{max}$ .

Vanlig dosering av midazolam i aldersgruppen 10–18 år, er 10 mg (= 2 ml), fra en sur oppløsning med midazolamhydroklorid (Buccolam). I preparatomtalen angis farmakokinetiske parametre for denne aldersgruppen som et gjennomsnitt ± standardavvik. AUC ( $ng \cdot t/ml$ ) angis som: 189 ( $\pm 96$ ).  $C_{max}$  (ng/ml) angis som: 87 ( $\pm 44$ ).  $C_{max}$  nås innen 30 minutter hos barn (=  $T_{max}$ ). Videre står det at det ble: *observert opphør av synlige anfallstegn innen 10 minutter hos 65 % til 78 % av barna som fikk midazolam til bruk i munnhulen*. Noen studier viste at hos 56 % til 70 % av barna ble det heller ikke observert tilbakefall innen den første timen (ifølge preparatomtalen). Hvis vi på bakgrunn av dette antar at Buccolam® er effektiv i cirka 70 % av tilfellene, og relaterer dette til verdiene oppgitt for  $C_{max}$  i aldersgruppen 10–18 år, så kan vi, med utgangspunkt i normalfordelingen, anslå at terskelverdien for effekt for  $C_{max}$  ligger på cirka 65 ng/ml (tilsvarende ligger terskelverdien for

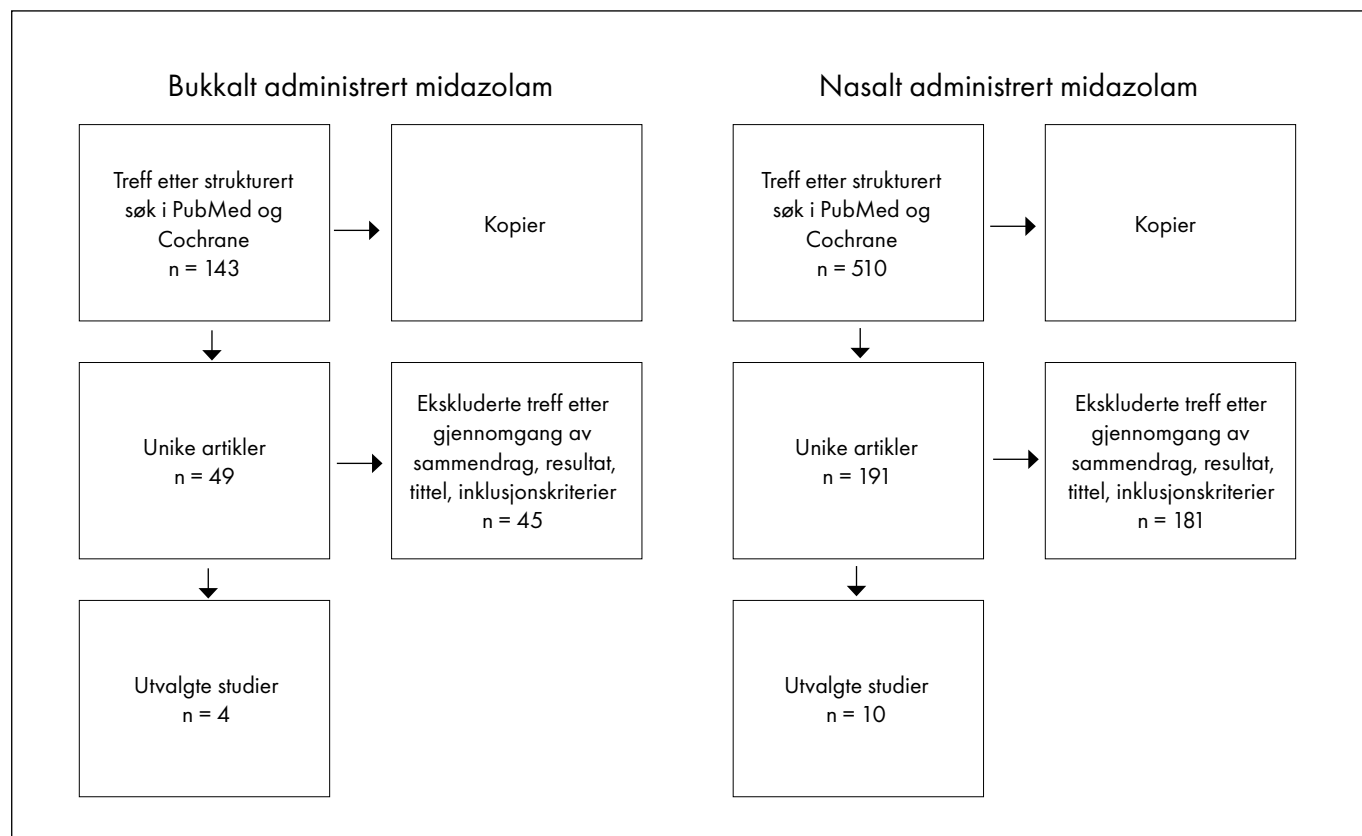
AUC på cirka 140  $ng \cdot t/ml$ ).

Disse anslåtte terskelverdiene understøttes også av opplysninger i preparatomtalen til det nasale preparatet Nayzilam (5 mg/0,1 ml), som markedsføres i USA. Følgende farmakokinetiske parametre oppgis (gjennomsnitt ( $\pm$  standardavvik)): AUC ( $ng \cdot t/ml$ ): 126 ( $\pm 59$ ) og  $C_{max}$  (ng/ml): 55 ( $\pm 30$ ).  $T_{max}$  inntraff etter 8–28 minutter. Videre opplyses det om en effekt (innen 10 minutter) på cirka 33 % av anfallene som ikke gikk over av seg selv. Hvis vi relaterer dette til verdiene oppgitt for  $C_{max}$ , indikerer normalfordelingen at terskelverdien for effekt vil være cirka 70 ng/ml (tilsvarende vil terskelverdien for AUC være cirka 150  $ng \cdot t/ml$ ).

At en  $C_{max}$ -verdi på 65–70 ng/ml vil kunne være høy nok til å forvente effekt, ble bekreftet også i Schrier et al. (16). Vi vil derfor i de følgende avsnitt diskutere hvilken andel av de voksne forsøkspersonene oppnådde denne  $C_{max}$ -verdien eller høyere, etter administrering av henholdsvis bukkale og nasale formuleringer.

### Bukkalt administrering

Når 5 mg ble administrert bukkalt til åtte voksne, kan vi anslå at terskelverdien ble oppnådd hos 1–2 av forsøkspersonene (13–25 %) (9). Å øke doseringen til 10 mg, med en definert oppholdstid i munnen på 5 minutter, økte ikke denne andelen, da  $C_{max}$  kom over terskelverdien



Figur 1. Oversikt over utvalg av artikler for bukkalt og nasalt administrert midazolam.

**Tabell 1.** Oppsummering av humane studier hvor midazolam ble administrert bukkalt til voksne forsøkspersoner.

<b>Bukkalt administrert midazolam</b>																																																																	
<b>Referanse</b>																																																																	
<i>Grass et al. (7)</i>	<p>Studien bestod av to faser. Dose: 10 µg midazolam. I fase 1 holdt deltakerne væsken i munnen i 30 og 60 sekunder. I fase 2 ble væsken holdt i munnen i 15, 30, 70, 100 og 150 sekunder. Styrken på væsken var 5 mg/ml, og volumet gitt var 2 µl.</p> <p style="text-align: center;">Verdier fra pilotstudien er gitt for hver deltaker.</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Pilotstudie – deltaker 1</th> <th colspan="2">Pilotstudie – deltaker 2</th> </tr> <tr> <th>30 s</th> <th>60 s</th> <th>30 s</th> <th>60 s</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (pg/ml)</td> <td>158</td> <td>217</td> <td>156</td> <td>157</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (min)</td> <td>45</td> <td>19,8</td> <td>30</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (pg*t/ml)</td> <td>469</td> <td>531</td> <td>503</td> <td>462</td> </tr> <tr> <td>F (%)</td> <td>54,4</td> <td>61,6</td> <td>69,9</td> <td>64,3</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Hovedstudie: verdier gitt som geometrisk gjennomsnitt (95 % konfidensintervall).</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>10 deltakere</th> <th>15 s</th> <th>30 s</th> <th>70 s</th> <th>100 s</th> <th>150 s</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (pg/ml)</td> <td></td> <td>60 (5–75)</td> <td>78 (59–104)</td> <td>77 (54–110)</td> <td>95 (80–114)</td> <td>94 (76–117)</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (min)</td> <td></td> <td>37 (26–54)</td> <td>36 (24–52)</td> <td>45 (31–66)</td> <td>33 (26–42)</td> <td>30 (22–41)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (pg*t/ml)</td> <td></td> <td>155 (123–194)</td> <td>209 (176–249)</td> <td>219 (173–277)</td> <td>235 (193–285)</td> <td>234 (178–307)</td> </tr> <tr> <td>F (%)</td> <td></td> <td>44 (38–51)</td> <td>59 (52–66)</td> <td>62 (52–73)</td> <td>66 (60–73)</td> <td>66 (53–82)</td> </tr> </tbody> </table>		Pilotstudie – deltaker 1		Pilotstudie – deltaker 2		30 s	60 s	30 s	60 s	$C_{max}$ (pg/ml)	158	217	156	157	$T_{max}$ (min)	45	19,8	30	45	$AUC_{0-\infty}$ (pg*t/ml)	469	531	503	462	F (%)	54,4	61,6	69,9	64,3		10 deltakere	15 s	30 s	70 s	100 s	150 s	$C_{max}$ (pg/ml)		60 (5–75)	78 (59–104)	77 (54–110)	95 (80–114)	94 (76–117)	$T_{max}$ (min)		37 (26–54)	36 (24–52)	45 (31–66)	33 (26–42)	30 (22–41)	$AUC_{0-\infty}$ (pg*t/ml)		155 (123–194)	209 (176–249)	219 (173–277)	235 (193–285)	234 (178–307)	F (%)		44 (38–51)	59 (52–66)	62 (52–73)	66 (60–73)	66 (53–82)
	Pilotstudie – deltaker 1		Pilotstudie – deltaker 2																																																														
	30 s	60 s	30 s	60 s																																																													
$C_{max}$ (pg/ml)	158	217	156	157																																																													
$T_{max}$ (min)	45	19,8	30	45																																																													
$AUC_{0-\infty}$ (pg*t/ml)	469	531	503	462																																																													
F (%)	54,4	61,6	69,9	64,3																																																													
	10 deltakere	15 s	30 s	70 s	100 s	150 s																																																											
$C_{max}$ (pg/ml)		60 (5–75)	78 (59–104)	77 (54–110)	95 (80–114)	94 (76–117)																																																											
$T_{max}$ (min)		37 (26–54)	36 (24–52)	45 (31–66)	33 (26–42)	30 (22–41)																																																											
$AUC_{0-\infty}$ (pg*t/ml)		155 (123–194)	209 (176–249)	219 (173–277)	235 (193–285)	234 (178–307)																																																											
F (%)		44 (38–51)	59 (52–66)	62 (52–73)	66 (60–73)	66 (53–82)																																																											
<i>Kiene et al. (8)</i>	<p>I studien ble midazolam administrert i film- og væskeform. Dose: 30 µg midazolam. Deltakerne ble bedt om å holde løsningen eller filmen i munnen i 120 sekunder. Sluttstyrken til væsken var 60 µg/ml, volumet gitt var 500 µl. <math>T_{max}</math> er gitt som median (range). Alle andre verdier er gitt som geometrisk gjennomsnitt (90 % konfidensintervall).</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>12 deltakere</th> <th>Løsning</th> <th>Film</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (pg*t/ml)</td> <td></td> <td>1059 (898–1220)</td> <td>1265 (1104–1426)</td> </tr> <tr> <td><math>C_{max}</math> (pg/ml)</td> <td></td> <td>385 (309–462)</td> <td>446 (386–506)</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (min)</td> <td></td> <td>38 (20–60)</td> <td>30 (20–45)</td> </tr> </tbody> </table>		12 deltakere	Løsning	Film	$AUC_{0-\infty}$ (pg*t/ml)		1059 (898–1220)	1265 (1104–1426)	$C_{max}$ (pg/ml)		385 (309–462)	446 (386–506)	$T_{max}$ (min)		38 (20–60)	30 (20–45)																																																
	12 deltakere	Løsning	Film																																																														
$AUC_{0-\infty}$ (pg*t/ml)		1059 (898–1220)	1265 (1104–1426)																																																														
$C_{max}$ (pg/ml)		385 (309–462)	446 (386–506)																																																														
$T_{max}$ (min)		38 (20–60)	30 (20–45)																																																														
<i>Schwagmeier et al. (9)</i>	<p>Studien inkluderte åtte deltakere. Dose: 5 mg midazolam. Styrken på væsken var 5 mg/ml, og volumet gitt var 500 µl i hvert kinn med 30 sekunder mellom dosene. <math>C_{max}</math> og <math>T_{max}</math> er gitt som gjennomsnitt (range). AUC er gitt som gjennomsnitt (± standardavvik).</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (ng/ml):</td> <td>56 (36–78)</td> <td><math>T_{max}</math> (min):</td> <td>30 (15–90)</td> <td>AUC (ng*t/ml):</td> <td>187 (±30)</td> <td>F (%):</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table>	$C_{max}$ (ng/ml):	56 (36–78)	$T_{max}$ (min):	30 (15–90)	AUC (ng*t/ml):	187 (±30)	F (%):	75																																																								
$C_{max}$ (ng/ml):	56 (36–78)	$T_{max}$ (min):	30 (15–90)	AUC (ng*t/ml):	187 (±30)	F (%):	75																																																										
<i>Scott et al. (10)</i>	<p>Studien inkluderte ti deltakere. Dose: 10 mg midazolam. Deltakerne holdt væsken i munnen i 5 minutter. Styrken på væsken var 5 mg/ml, og volumet gitt var 2 ml. Verdier er gitt for hver deltaker.</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Nr. 1</th> <th>Nr. 2</th> <th>Nr. 3</th> <th>Nr. 4</th> <th>Nr. 5</th> <th>Nr. 6</th> <th>Nr. 7</th> <th>Nr. 8</th> <th>Nr. 9</th> <th>Nr. 10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (ng/ml)</td> <td>87</td> <td>19</td> <td>37</td> <td>83</td> <td>29</td> <td>24</td> <td>25</td> <td>22</td> <td>22</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (min)</td> <td>54</td> <td>41</td> <td>31</td> <td>59</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>54</td> <td>54</td> </tr> </tbody> </table>		Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8	Nr. 9	Nr. 10	$C_{max}$ (ng/ml)	87	19	37	83	29	24	25	22	22	43	$T_{max}$ (min)	54	41	31	59	41	41	47	48	54	54																															
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8	Nr. 9	Nr. 10																																																							
$C_{max}$ (ng/ml)	87	19	37	83	29	24	25	22	22	43																																																							
$T_{max}$ (min)	54	41	31	59	41	41	47	48	54	54																																																							

kun hos 2 av 10 forsøkspersoner, altså 20 % (10), og i de tilfellene kun etter nesten en time (=  $T_{max}$ ).

Datagrunnlaget for bukkal administrering til voksne er spinkelt, men tyder på at kun et mindretall (cirka 15–25 %) av forsøkspersonene oppnådde høye nok  $C_{max}$ -verdier til å kunne forvente effekt, og at  $T_{max}$  kunne være nesten 1 time i noen av de tilfellene. Kun enkle oppløsninger bestående av midazolamhydroklorid løst i surt miljø til en konsentrasjon på 5 mg/ml; samme formuleringsprinsipp som i det markedsførte preparatet Buccolam, har blitt benyttet. Virkestoffet midazolam har i seg

selv passende fysikalsk-kjemiske egenskaper for diffusjon over biologiske membraner (21). Men slimhinnen i munnhulen består av flerlaget plateepitel (22), hvor alle cellene må passeres før midazolam kommer til blodet for å utøve systemiske virkning. I tillegg vil biotilgjengeligheten fra munnhulen bli begrenset av kontinuerlig spyttproduksjon, som både fortynner virkestoffet, men også fører det med seg ned svelget og videre nedover i mage-tarm-kanalen (22). Biotilgjengeligheten var derfor overraskende høy (opptil 75 %). Dog er biotilgjengeligheten undersøkt hos friske frivillige, og ikke under et epileptisk anfall. Slike

anfall er kjent for å kunne fremprovosere høy spyttproduksjon. Det vil dermed kunne forventes lavere biotilgjengelighet under et anfall.

### Nasal administrering

Nasal administrering av midazolam kan derfor være et interessant alternativ. Den nasale slimhinnen består ikke av flerlaget plateepitel slik som den bukkale, men kun enlaget sylinderepitel. Raskere effekt vil dermed kunne forventes (23, 24). Biotilgjengeligheten vil også ved nasal administrering kunne påvirkes av fysiologiske variasjoner, som følge av for eksempel forkjølelse og allergisk rhinitt, men

**Tabell 2.** Oppsummering av humane studier hvor midazolam ble administrert nasalt til voksne forsøkspersoner.

Intranasalt administrert midazolam														
Referanse														
<i>Haschke et al. (11)</i>	Studien inkluderte <b>åtte menn</b> . Det ble gitt 3 ulike doseringer av til sammen 5 ulike formuleringer. Informasjon om de ulike formuleringene er gitt under.													
	<b>Dose:</b>	<b>Styrke:</b>	<b>Volum gitt:</b>	<b>Metylert <math>\beta</math>-syklodekstrin</b>	<b>Kitosan hydroklorid</b>									
Formulering 1:	<b>1 mg</b>	5 mg/ml	2 x 100 $\mu$ l	-	-									
Formulering 2:	<b>1 mg</b>	5 mg/ml	2 x 100 $\mu$ l	2 % (w/v)	-									
Formulering 3:	<b>1 mg</b>	10 mg/ml	100 $\mu$ l	4 % (w/v)	-									
Formulering 4:	<b>3 mg</b>	30 mg/ml	100 $\mu$ l	12 % (w/v)	-									
Formulering 5:	<b>3 mg</b>	30 mg/ml	100 $\mu$ l	12 % (w/v)	0,5 % (w/v)									
Verdier er gitt som gjennomsnitt ( $\pm$ standardavvik).														
	<b>Form 1</b>	<b>Form 2</b>	<b>Form 3</b>	<b>Form 4</b>	<b>Form 5</b>									
$T_{max}$ (min)	11 ( $\pm$ 5)	9 ( $\pm$ 3)	11 ( $\pm$ 4)	13 ( $\pm$ 4)	7 ( $\pm$ 1)									
$C_{max}$ (ng/ml)	28 ( $\pm$ 9)	30 ( $\pm$ 7)	29 ( $\pm$ 5)	69 ( $\pm$ 20)	81 ( $\pm$ 15)									
$AUC_{0-\infty}$ (ng*t/ml)	41 ( $\pm$ 11)	43 ( $\pm$ 11)	42 ( $\pm$ 9)	119 ( $\pm$ 26)	105 ( $\pm$ 24)									
F (%)	88 ( $\pm$ 17)	92 ( $\pm$ 15)	90 ( $\pm$ 16)	85 ( $\pm$ 8)	76 ( $\pm$ 12)									
<i>Björkman et al. (12)</i>	Studien inkluderte <b>14 deltakere</b> . Dose: <b>0,15 mg/kg midazolam</b> . Styrken til nesepøyen var 5 mg/ml. Gjennomsnittsvekten til deltakerne var 79 kg, og gjennomsnittsvolumet gitt var dermed 2,37 ml og dosen 11,9 mg. Verdier er gitt for hver deltaker.													
<b>Deltaker nr.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>
$C_{max}$ (ng/ml)	125	209	168	143	179	253	159	198	227	124	216	253	162	267
$T_{max}$ (min)	14	16	10	12	16	14	14	15	14	15	15	12	15	15
F (%)	67	93	68	59	69	74	93	67	86	85	99	108	67	103
<i>Wermeling et al. (13)</i>	Studien inkluderte <b>17 deltakere</b> . Styrken til nesepøyen var 25 mg/ml, og volumet gitt var 100 $\mu$ l i ett eller begge nesebor. $T_{max}$ er gitt som median (range). Alle andre verdier er gitt som gjennomsnitt ( $\pm$ standardavvik).													
<b>Dose: 2,5 mg</b>	$C_{max}$ (ng/ml):	43 ( $\pm$ 38)	$T_{max}$ (min):	10 (5–20)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*t/ml):	70 ( $\pm$ 29)	F (%):	59 ( $\pm$ 31)						
<b>Dose: 5 mg</b>	$C_{max}$ (ng/ml):	84 ( $\pm$ 29)	$T_{max}$ (min):	10 (5–20)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*t/ml):	144 ( $\pm$ 25)	F (%):	61 ( $\pm$ 23)						
<i>Wermeling et al. (14)</i>	Studien inkluderte <b>12 deltakere</b> . Styrken til nesepøyen var 25 mg/ml, og volumet gitt var 100 $\mu$ l i begge nesebor. Verdiene er gitt som gjennomsnitt ( $\pm$ standardavvik).													
<b>Dose: 5 mg</b>	$C_{max}$ (ng/ml):	80 (17)	$T_{max}$ (min):	10 (5)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*t/ml):	134 ( $\pm$ 26)	F (%):	73 ( $\pm$ 12)						
<i>Berg et al. (15)</i>	Studien inkluderte <b>18 geriatriske deltakere</b> (> 64 år) og <b>12 voksne deltakere</b> (< 65 år). Styrken til nesepøyen var 50 mg/ml, og volumet gitt var 50 $\mu$ l eller 100 $\mu$ l. $T_{max}$ er gitt som median (range). Alle andre verdier er gitt som gjennomsnitt (% relativt standardavvik).													
		Geriatrisk	Voksne	Geriatrisk	Voksne									
		<b>Dose: 2,5 mg</b>	<b>Dose: 2,5 mg</b>	<b>Dose: 5 mg</b>	<b>Dose: 5 mg</b>									
$AUC_{0-\infty}$ (ng*t/ml)		70 (64)	54 (59)	157 (43)	110 (67)									
$C_{max}$ (ng/ml)		27 (68)	23 (66)	56 (43)	46 (73)									
$T_{max}$ (min)		16 (8–28)	15 (8–18)	17 (8–30)	17 (8–28)									
<i>Schrier et al. (16)</i>	Studien inkluderte <b>16 deltakere</b> . Styrken til nesepøyen var 50 mg/ml, og volumet gitt var 50 $\mu$ l eller 100 $\mu$ l. AUC og $C_{max}$ er gitt som geometrisk gjennomsnitt (% relativt standardavvik). $T_{max}$ og F er gitt som geometrisk gjennomsnitt (range).													
<b>Dose: 2,5 mg</b>	$C_{max}$ (ng/ml):	31 (42)	$T_{max}$ (min):	11 (6–24)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*t/ml):	66 (49)	F:	0,74 (0,28–1,85)						
<b>Dose: 5 mg</b>	$C_{max}$ (ng/ml):	66 (32)	$T_{max}$ (min):	14 (9–24)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*t/ml):	132 (26)	F:	0,76 (0,45–1,20)						
<i>Knoester et al. (17)</i>	Studien inkluderte seks deltakere. Styrken til nesepøyen var ~ 28 mg/ml, og volumet gitt var 90 $\mu$ l i hvert nesebor. Verdier er gitt som gjennomsnitt ( $\pm$ standardavvik).													
<b>Dose: 5 mg</b>	$C_{max}$ (ng/ml):	71 ( $\pm$ 25)	$T_{max}$ (min):	14 ( $\pm$ 5)	AUC (ng*t/ml):	167 ( $\pm$ 50)	F:	0,80 ( $\pm$ 0,19)						
<i>Veldhorst-Janssen et al. (18)</i>	Studien inkluderte <b>sju deltakere</b> . Styrken til nesepøyen var 50 mg/ml, og volumet gitt var 100 $\mu$ l. Verdier er oppgitt som gjennomsnitt ( $\pm$ standardavvik).													
<b>Dose: 5 mg</b>	$C_{max}$ (ng/ml):	78 ( $\pm$ 40)	$T_{max}$ (min):	44 ( $\pm$ 19)	$AUC_{0-4}$ (ng*t/ml)	198 ( $\pm$ 94)	F (%):	82 ( $\pm$ 38)						

Loftsson et al. (19)	Studien inkluderte <b>seks deltakere. Dose: 0,06 mg/kg midazolam.</b> Styrken til nesesprayen var 17 mg/ml. Gjennomsnittsvekten til deltakerne var 74,5 kg, og gjennomsnittsvolumet gitt var dermed 260 µl og dosen 4,42 mg. Formuleringen var tilsatt sulfobutyleter β-syklodekstrin. Verdier er oppgitt som gjennomsnitt (standardfeil).	$C_{max}$ (ng/ml): 54 (5,0)	$T_{max}$ (min): 15 (2)	F (%): 73 (7)
Dale et al. (20)	Studien inkluderte <b>12 deltakere. Dose: 3,4 mg midazolam.</b> Styrken til nesesprayen var 17 mg/ml, og volumet gitt var 100 µl i hvert nesebor. Formuleringen var tilsatt sulfobutyleter β-cyklodekstrin. Studien ble gjort for å se på en eventuell forskjell mellom tradisjonell spraypumpe, og en egenprodusert; «OptiMist». Verdier er oppgitt som median (range).	OptiMist $C_{max}$ (ng/ml): 41 (52)	$T_{max}$ (min): 15 (15)	F: 0,68 (0,55)
	Tradisjonell spray $C_{max}$ (ng/ml): 51 (78)	$T_{max}$ (min): 15 (15)	F: 0,71 (0,59)	

forventes å variere mindre som følge av et epileptisk anfall. Dette gjenspeiles også muligens i forskningslitteraturen, da det ble funnet flere artikler som presenterte farmakokinetiske data etter nasal administrering (10 artikler) enn etter bukkal administrering (fire artikler). Biotilgjengeligheten var høy (cirka 60–90 %) og  $C_{max}$  inntraff generelt hurtig;  $T_{max}$  som oftest innen cirka 15 minutter. Unntaket var i studien til Veldhorst-Janssen et al. (18) hvor  $T_{max}$  (gjennomsnittsverdien) ble oppgitt til hele 44 minutter.

I Haschke et al. (11) ble midazolam injeksjonsvæske, styrke 5 mg/ml, administrert nasalt med doseringen 0,5 mg, noe som resulterte i lave  $C_{max}$ -verdier. Å tilsette syklodekstrin til injeksjonsvæsken endret ikke på dette. Å øke styrken til 10 mg/ml (ved hjelp av syklodekstrin) og doseringen til 1 mg økte  $C_{max}$  noe, men ikke tilstrekkelig til å oppnå klinisk relevante verdier. Ved å øke styrken videre til 30 mg/ml og doseringen til 3 mg, oppnådde cirka 50 % terskelverdien for  $C_{max}$ . Og når polymeren kitosan ble inkludert i formuleringen, var det kun cirka 18 % av forsøkspersonene som ikke oppnådde terskelverdien (estimert ved hjelp av t-tabellen). Kitosan har evne til å svekke den tette celleforbindelsen og kan således øke paracellulær permeabilitet (11).

Kun et lite volum kan tilbakeholdes i nesen; cirka 100 µl per nesebor. Større volum passerer raskt til svelget langs nesegulvet. Dette vil være en utfordring hvis nasal administrering skal benyttes av de kommersielt tilgjengelige preparatene i Norge (injeksjonsvæsker og Buccolam), som har styrken 5 mg/ml. For å administrere 10 mg behøves 2 ml. Dette bør da administreres i porsjoner på 100 µl per nesebor av gangen, noe som vil være tidkrevende. Imidlertid viste Björkman et al. (12) at en slik fremgangsmåte for administrering av midazolamhydroklorid injeksjonsvæske gav  $C_{max}$ -verdier høyt over terskelverdien for alle 14 forsøkspersonene, hvor  $T_{max}$  også inntraff innen 16 minutter.

Majoriteten av studiene derimot benyttet

mer konsentrerte løsninger av midazolam, slik at volumet ble mer passende for nasal administrering. Dette ble oppnådd på ulike måter. Wermeling et al. benyttet midazolam løst i hovedsakelig propylenglykol, men med tilsatt makrogol, butylhydroksytoluen og sakkarin (13, 14). Schrier et al. benyttet Nazolam/Nasolam (16), et preparat som EMA i januar 2022 anbefalte å gi markedsføringstillatelse i EU (25). I Nazolam/Nasolam er midazolam løst i en sur vandig løsning. Knoester et al. og Veldhorst-Janssen et al. benyttet midazolamhydroklorid løst i propylenglykol og vann ved lav pH (17, 18). Berg et al. undersøkte preparatet Nayzilam (15), hvor midazolam er løst i etanol, metoksypropylenglykol, makrogol, propylenglykol og vann. Loftsson et al. og Dale et al. benyttet syklodekstrin som hjelpestoff, i tillegg til 0,1 % hypromellose, i en sur vandig løsning (19, 20).

Tre av studiene undersøkte dosene 2,5 mg versus 5 mg (13, 15, 16), mens tre av studiene undersøkte kun dosen på 5 mg (14, 17, 18). Når dosene 2,5 mg versus 5 mg ble undersøkt, var det en klar doseproporsjonalitet. Kun i et fåtall av forsøkspersonene ble det målt  $C_{max}$ -verdier i nærheten av den estimerte terskelverdien etter dosering av 2,5 mg, og den videre diskusjonen vil derfor fokusere på dosering av 5 mg.

I studiene til Wermeling et al. (13, 14) tyder oppnådde  $C_{max}$ -verdier på effekt hos en høyere andel enn hva som er oppgitt for Buccolam 10–18 år. Det totale antallet forsøkspersoner var 29. I Schrier et al. (16), Knoester et al. (17) og Veldhorst-Janssen et al. (18) kan det estimeres (ved hjelp av t-fordelingen) at cirka 50–60 % av de totalt 29 forsøkspersonene oppnådde  $C_{max}$ -verdier over terskelverdien. Men i Berg et al. (15) var denne andelen en del lavere, nemlig estimert til cirka 30 %. I to av studiene (19, 20) ble syklodekstrin benyttet til å løse midazolamhydroklorid til en styrke på 17 mg/ml. Doseringen var noe lavere enn 5 mg, noe som også førte til lavere  $C_{max}$ -verdier.

For å oppsummere nasal administrering av midazolam til voksne, så er det funnet indikasjoner på at effekt kan forventes ved nasal dosering av 10 mg midazolamhydroklorid ved bruk av 2 ml injeksjonsvæske (12). Men å administrere et så stort volum er upraktisk og tidkrevende. De fleste studiene benytter derfor mer konsentrerte løsninger av midazolam, hvor høyeste dosering var 5 mg. Her indikerer flere studier at > 50–60 % av forsøkspersonene oppnår  $C_{max}$ -verdier med forventet anfalls-kuperende effekt (13, 14, 16–18). Dette tallet er høyere enn for preparatet Nayzilam, hvor de biofarmasøytiske egenskapene er beskrevet i SPC-en og også bekreftet i studien til Berg et al. (15). De konsentrerte formuleringene representerte stor variasjon i formulering-prinsipp. De inneholdt både midazolam (13, 14) og midazolamhydroklorid (11, 12, 17, 18), var vandige både med (17, 18) og uten kosolvent (12), inneholdt syklodekstriner (11) eller var vannfrie (13, 14). Effekten fremstår dermed ikke som spesielt avhengig av formulering eller styrke, men dosering er viktig. Unntaket kan være bruk av polymeren kitosan som hjelpestoff, som førte til en økning i  $C_{max}$  men også irritasjon (11).

### Bukkal versus nasal administrering

Biotilgjengeligheten var høy etter både bukkal og nasal administrering av midazolam til voksne, og doseproporsjonalitet ble observert. Selv om datagrunnlaget så langt er begrenset, fremstår administreringsveiene med et potensial. Konsentrerte preparater som tillater administrering av høye doser i et lavt volum, vil være praktisk. Men verken styrken på preparatene eller formuleringssprinsippet fremsto som avgjørende for forventet klinisk effekt, når ulike formuleringer ble administrert nasalt. Om dette også er tilfellet ved bukkal administrering, har ikke blitt undersøkt. Nasal administrering virker gunstig med tanke på den kliniske settingen, men den nasale slimhinnen er

også mest følsom for ulike typer stoffer, som for eksempel kosolvent og kitosan, og er dermed også letttest å skade (23, 24), selv om dette er en mindre relevant problemstilling i forbindelse med akuttbruk (11).

## KONKLUSJON

I denne oversiktsartikkelen er det vurdert et begrenset antall artikler, og forenklinger er foretatt for å kunne sammenlikne og sammenfatte funnene. Funnene tyder dog på at når 10 mg (2 ml) midazolam gis bukkalt til voksne, vil kun et fåtall oppnå  $C_{max}$ -verdier med forventet anfallskuperende effekt. Hvis samme formulering og dose gis nasalt, oppnås  $C_{max}$ -verdier som er høyere enn estimert terskelverdi for forventet effekt, og  $T_{max}$  er lav. Men det er upraktisk og tidkrevende å administrere så store volum nasalt. Det har derfor blitt utviklet nasale preparater med styrke 50 mg/ml; Nayzilam (15) i USA og nylig Nazolam/Nasolam (16), for det europeiske markedet (25), slik at også voksne får et effektivt anfallskuperende alternativ til rektal og parenteral diazepam.

## Takk

Vi vil takke Peter Priyant Rohan for hans bidrag til søk og utvalgelse, samt innhenting og diskusjon av resultater.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

## REFERANSER

1. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a022426.
2. Fakhoury T, Chumley A, Bensalem-Owen M. Effective-

ness of diazepam rectal gel in adults with acute repetitive seizures and prolonged seizures: a single-center experience. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 357–60.

3. Fitzgerald BJ, Okos AJ, Miller JW. Treatment of out-of-hospital status epilepticus with diazepam rectal gel. *Seizure* 2003; 12: 52–5.
4. Ochoa JG, Kilgo WA. The role of benzodiazepines in the treatment of epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 18.
5. Thummel KE, O'Shea D, Paine MF et al. Oral first-pass elimination of midazolam involves both gastrointestinal and hepatic CYP3A-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 491–502.
6. Riss J, Cloyd J, Gates J et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 69–86.
7. Grass J, Rose P, Burhenne J et al. Absolute Bioavailability of Microdosed Midazolam After Buccal Administration Is Dependent on Buccal Exposure Time. *J Clin Pharmacol* 2021; 61: 472–9.
8. Kiene K, Hayasi N, Burhenne J et al. Microdosed midazolam for the determination of cytochrome P450 3A activity: development and clinical evaluation of a buccal film. *Eur J Pharm Sci* 2019; 135: 77–82.
9. Schwagmeier R, Alincic S, Striebel H. Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 203–6.
10. Scott RC, Besag FM, Boyd SG et al. Buccal absorption of midazolam: pharmacokinetics and EEG pharmacodynamics. *Epilepsia* 1998; 39: 290–4.
11. Haschke M, Suter K, Hofmann S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 607–16.
12. Björkman S, Rigemar G, Idvall J. Pharmacokinetics of midazolam given as an intranasal spray to adult surgical patients. *Br J Anaesth* 1997; 79: 575–80.
13. Wermeling DP, Record KA, Archer SM et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study, in healthy volunteers, of a rapidly absorbed intranasal midazolam formulation. *Epilepsy Res* 2009; 83: 124–32.
14. Wermeling DP, Record KA, Kelly TH et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new intranasal midazolam formulation in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2006; 103: 344–9.

15. Berg AK, Myrvik MJ, Van Ess PJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of USL261, midazolam nasal spray: Randomized study in healthy geriatric and non-geriatric adults. *Epilepsy Behav* 2017; 71: 51–9.
16. Schrier L, Zuiker R, Merkus FW et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new highly concentrated intranasal midazolam formulation for conscious sedation. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 721–31.
17. Knoester P, Jonker D, Van der Hoeven R et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 501–7.
18. Veldhorst-Janssen NM, Fiddelers AA, van der Kuy P-HM et al. Pharmacokinetics and tolerability of nasal versus intravenous midazolam in healthy Dutch volunteers: a single-dose, randomized-sequence, open-label, 2-period crossover pilot study. *Clin Ther* 2011; 33: 2022–8.
19. Loftsson T, Guðmundsdóttir H, Sigurjónsdóttir J et al. Cyclodextrin solubilization of benzodiazepines: formulation of midazolam nasal spray. *Int J Pharm* 2001; 212: 29–40.
20. Dale O, Nilsen T, Loftsson T et al. Intranasal midazolam: a comparison of two delivery devices in human volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 1311–8.
21. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00683>.
22. Shojæi AH. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J Pharm Pharm Sci* 1998; 1: 15–30.
23. Illum L. Nasal drug delivery—possibilities, problems and solutions. *J Control Release* 2003; 87: 187–98.
24. Arora P, Sharma S, Garg S. Permeability issues in nasal drug delivery. *Drug Discov Today* 2002; 7: 967–75.
25. [www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nasolam-article-294-referral-ema-recommends-authorisation-nasolam-midazolam-nasal-spray-eu\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nasolam-article-294-referral-ema-recommends-authorisation-nasolam-midazolam-nasal-spray-eu_en.pdf)

Manuskriptet ble mottatt 29. desember 2021 og godkjent 3. august 2022.

Artikkelen er fagfellevurdert. ■