



Pharmacokinetics and Tolerability of Midazolam and Gender-Related Differences in Volunteers Using LC-MS/MS

José H. SOUZA FILHO*, Danilo C.G. BEDOR, Virna L.S. RAMOS,
Carlos E.M. SOUSA, Leila B. LEAL & Davi P. SANTANA

*Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético – NUDFAC,
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, Brazil.*

SUMMARY. We aimed to assess gender-related differences in the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers. An LC-MS/MS method was developed and validated to assay midazolam, using liquid-liquid extraction and with diazepam as internal standard (IS). Electrospray ionization and multiple reaction monitoring were used to detect midazolam (326.01 > 291.28) and the IS (285.14 > 193.10). The pharmacokinetic study was performed over a 12 h period after single-dose oral administration of midazolam to 35 fasted volunteers (18 45 years; 17 males and 18 females). Non-compartmental pharmacokinetic analyses were performed using WinNonlin®. Calibration curves were linear over a range of 1.5-250 ng/mL. The assay method was precise (12.02%) and accurate (-7.43%), with a high recovery (87.81%). The incidence of adverse events was 8-fold higher in the female volunteers. No significant differences in C_{max} and AUC_{last} were observed between the males and females; however, the plasma half-life of midazolam was significantly higher in the females.

RESUMEN. Fueron evaluadas las diferencias relacionadas con el género en la farmacocinética de midazolam en voluntarios sanos. Un método de LC-MS/MS fue desarrollado y validado para ensayar midazolam, mediante extracción líquido-líquido y con diazepam como estándar interno (IS). La ionización por electrospray y el seguimiento de múltiples reacciones se utilizaron para detectar midazolam (326,01 > 291,28) y el IS (285,14 > 193,10). El estudio farmacocinético se realizó durante un período de 12 h después de una dosis única de la administración oral de midazolam a 35 voluntarios en ayunas (18-45 años; 17 varones y 18 mujeres). Los análisis farmacocinéticos no compartimentales se realizaron usando WinNonlin®. Las curvas de calibración fueron lineales en un intervalo de 1,5 a 250 ng/mL. El procedimiento de ensayo fue preciso (12,02%) y seguro (-7,43%), con una alta recuperación (87,81%). La incidencia de eventos adversos fue 8 veces mayor en las mujeres voluntarias. No se observaron diferencias significativas en la C_{max} y AUC_{final} entre los machos y las hembras; sin embargo, la vida media en plasma de midazolam fue significativamente mayor en las hembras.

KEY WORDS: gender difference, LC-MS/MS, midazolam, pharmacokinetics.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* homeroufpe@gmail.com