

# Note d'informations relatives à la Monographie Préparation magistrale Sertraline 25 et 50 mg

## Gélules réalisées à partir de MPUP de Sertraline chlorhydrate

Cette note d'information a été mise à jour le 16 juin 2025 afin de préciser des choix effectués lors de l'élaboration de la monographie, en particulier les paramètres de validation de mélange (MPUP et équipement).

### CHOIX DES DOSAGES

Le choix des dosages à 25 et 50 mg s'est effectué afin de correspondre aux recommandations de remplacement publiées sur le site de l'ANSM et aux spécialités actuellement disponibles en France.

### CHOIX DE LA FORME PHARMACEUTIQUE

Actuellement, les spécialités à base de chlorhydrate de sertraline (Zoloft et génériques) sont toutes sous forme de gélule. La forme gélule a également été privilégiée pour optimiser la production en officine, permettant une réponse rapide à la demande et limitant l'impact des ruptures de spécialités sur les patients.

### CHOIX DE LA TAILLE DES GELULES

Lors des premiers tests de formulation, la masse volumique et la densité frappée de la sertraline chlorhydrate ont été évaluées.

Quantité de équivalente de MPUP pour	Volume
100 gélules de sertraline 25 mg	< 13 mL
100 gélules de sertraline 50 mg	13 mL

Les gélules de 25 mg de sertraline, même en gélule de taille 5, nécessitent la présence d'un excipient de remplissage (diluant). Concernant les gélules de 50 mg de sertraline, deux options sont possibles :

- gélules de taille 5 sans excipients
- gélules de taille 4 avec un excipient de remplissage (diluant)

Les géluliers de taille 5, en plaque de 300 gélules, n'étant pas fréquents dans les officines sous-traitantes, cette option n'est pas retenue.

Afin d'assurer une production de qualité uniforme sur le territoire, la taille des gélules a été fixée pour les deux dosages :

Dosage	Taille des gélules
Gélules de sertraline 25 mg	4
Gélules de sertraline 50 mg	4

## CHOIX DE LA COMPOSITION

La composition a été mise au point de façon à garantir la sécurité et la qualité de la préparation tout en assurant une production uniforme sur le territoire et en facilitant son contrôle.

La sertraline, molécule appartenant à la classe II du système BCS (faible solubilité, bonne perméabilité, voit son absorption limitée principalement par sa dissolution dans le tractus gastro-intestinal, et non par son passage à travers la paroi intestinale (1-4).

La formulation ne peut se limiter à l'utilisation de sertraline brute ; une optimisation est nécessaire pour favoriser sa dissolution. Par ailleurs, la sertraline est administrée à faible dose (25 ou 50 mg), et une gélule de taille 3-4 a besoin de plus de matière. La présence d'un excipient de remplissage (diluant) est donc obligatoire pour permettre le remplissage des gélules.

Les différentes formulations des spécialités à base de chlorhydrate de sertraline actuellement disponibles en France ont été évaluées et le lactose est utilisé comme diluant dans toutes ces spécialités. En effet le lactose est hydrophile et facilite ainsi la pénétration de l'eau dans la poudre. En se dissolvant rapidement, il ouvre la structure du mélange, améliore la désagrégation et expose plus rapidement la surface de sertraline au liquide gastrique.

Par ailleurs, l'analyse des formulations des spécialités à base de chlorhydrate de sertraline actuellement commercialisées en France montre que la majorité d'entre elles contiennent du laurylsulfate de sodium, un tensioactif couramment utilisé pour améliorer la solubilité du principe actif dans l'eau. Cependant, ce composant ne semble pas présenter d'intérêt particulier dans le cadre de la formulation en gélule proposée dans cette monographie.

Enfin, la substance active, le chlorhydrate de sertraline, est utilisée sous forme micronisée. Sa granulométrie fine n'affecte pas défavorablement sa manipulation : la MPUP est aisée à manipuler et ne présente pas de caractère collant. Par conséquent, l'ajout d'un excipient lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ne semble pas nécessaire pour le procédé de remplissage des gélules. La micronisation vise à augmenter sa surface spécifique et ainsi à améliorer sa vitesse de dissolution, facteur limitant de son absorption. Cette réduction de taille particulière permet de favoriser la biodisponibilité orale sans recourir à des technologies de formulation plus complexes.

Pour évaluer l'impact du changement de formulation, par rapport aux spécialités, sur le profil de libération de la sertraline, un test de dissolution est réalisé par le laboratoire de contrôle de l'ANSM.

## CHOIX DE LA COULEUR DES GELULES

Afin de limiter les risques d'erreur, la couleur des gélules a été fixée pour les deux dosages :

Dosage	Couleur des gélules
Gélules de sertraline 25 mg	opaques et de couleur unie
Gélules de sertraline 50 mg	opaques et bicolores

De plus, comme les productions de gélules de quétiapine et de sertraline sont concomitantes. Il est préférable que des couleurs distinctes de gélules soient utilisées pour les gélules de quétiapine 50 mg, de sertraline 25 et de sertraline 50 mg (à titre d'exemple les gélules de quétiapine 50 mg pourraient être ivoires, rouge pour les gélules de sertraline 25 mg et blanc bleu pour les gélules de sertraline 50mg).

## CHOIX DU FOURNISSEUR DE LA MPUP

Le fournisseur de la MPUP sertraline (chlorhydrate de) a été sélectionné par les officines sous-traitantes en raison de sa capacité à fournir des quantités importantes de cette MPUP, accompagnée d'un CEP, et ce, dans un délai de mise à disposition réduit.

## CHOIX DES MODALITES DE VALIDATION

Du fait de la composition des gélules de sertraline 25 et 50 mg, une validation du mélange a été effectuée par une pharmacie du groupe projet ainsi qu'une validation du process sur 3 lots de gélules à 25 mg et 3 lots de gélules à 50 mg. Lors des validations de mélange et de process, la MPUP sertraline (chlorhydrate de) fournie par HEPARTEX a été utilisée avec un mélangeur TOPITEC selon les modalités décrites dans la monographie.

Toute autre MPUP ou tout autre équipement de mélange peuvent être utilisés si le test de dissolution est conforme aux spécialités et le mélange validé.

## CHOIX DES MODALITES DE VALIDATION DE PROCESS

Le process sera validé pour chaque officine et chaque dosage par la réalisation d'un contrôle d'uniformité de teneur (adaptée de la Ph. Eur. 2.9.6 Uniformité de teneur des préparations unidoses, essai A sur 10 unités) par une pharmacie du groupe projet, selon une méthode validée et par analyse des dossiers de lot par l'ANSM. Cette stratégie de contrôle est adaptée à une validation de process.

En cas de modification du process, celui-ci devra être revalidé.

## CHOIX DES MODALITES DE CONTRÔLES

A l'issue de cette validation de process, la libération des lots se fera après les contrôles suivants :

- un contrôle organoleptique de l'aspect des gélules
- un contrôle d'uniformité de masse (Ph. Eur. 2.9.5 Uniformité de masse des préparations unidoses)

- la masse moyenne du contenu des gélules de 25 et 50 mg, déterminée lors de l'essai d'uniformité de masse, est comprise entre 126 mg et 154 mg, ce qui correspond à  $\pm 10\%$  de la masse attendue du contenu des gélules.

## POINT DE VIGILANCE

Un point de vigilance porte sur le facteur de conversion entre sertraline et sertraline chlorhydrate car il y a un risque d'erreur important lors de la préparation et de confusion pour les patients. Ainsi, la composition des gélules à 25 et 50 mg précisent la quantité en sertraline et sertraline chlorhydrate et les éléments suivants ont été ajoutés dans la monographie :

Le chlorhydrate est plus lourd car il contient en plus la masse de l'acide chlorhydrique (HCl) qui s'est lié à la sertraline pour former un sel.

1 g de sertraline = 1,119 g de chlorhydrate de sertraline

Le calcul est basé sur les masses molaires (342,7/306,2) :

Masse molaire du chlorhydrate de sertraline : 342,7 g/mol (cf. monographie Ph. Eur. (1705))  
correspondant à une molécule de sertraline associée à une molécule d'acide chlorhydrique.

Masse molaire de la sertraline : 306,2 g/mol (5)

De plus, pour vérifier la prise en compte de ce facteur de conversion, un contrôle documentaire de dossier de lots sera effectué par l'ANSM sur les gélules de sertraline. La monographie a également été complétée sur l'uniformité de masse

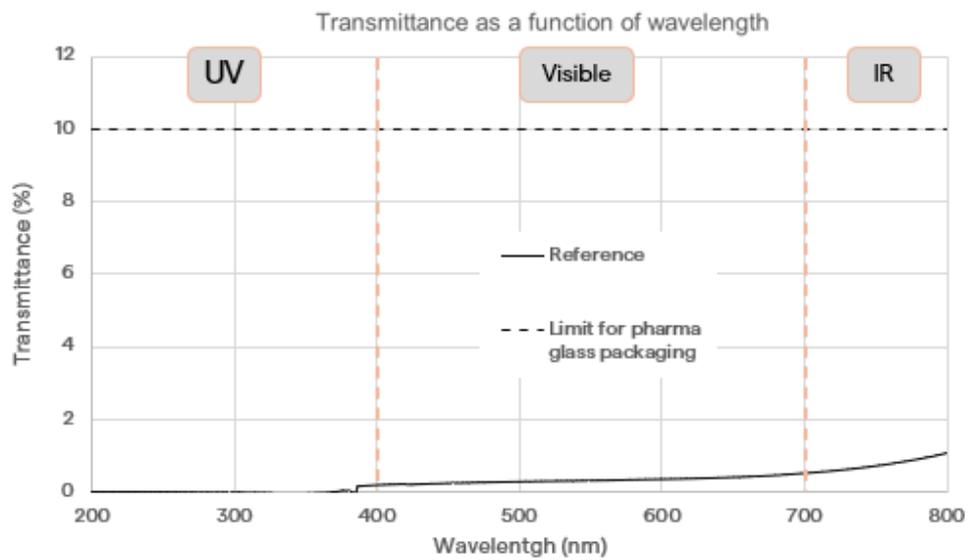
## CONSERVATION

Pour faciliter l'approvisionnement des patients par les officines sous-traitantes, la durée de péremption a été fixée à 5 semaines à température ambiante selon les BPP (6).

## CONDITIONNEMENT

Conformément à la monographie de la Pharmacopée Européenne et de la Pharmacopée des États-Unis, et en tenant compte des données de la littérature, la sertraline chlorhydrate doit être conservée à l'abri de la lumière (7-11). Selon la Pharmacopée Européenne, « A l'abri de la lumière » signifie soit que l'article est conservé dans un récipient constitué d'un matériau absorbant suffisamment la lumière actinique pour protéger le contenu de toute altération induite par celle-ci, soit que le récipient est placé dans une enveloppe extérieure assurant une protection similaire ou qu'il est conservé dans un endroit d'où toute lumière de ce type est exclue.

Les gélules dures opaques contenant du dioxyde de titane peuvent offrir une protection adéquate contre la lumière. Le dioxyde de titane est un agent opacifiant qui bloque efficacement les radiations UV (Fig 1).



**Fig 1** : Transmittance de la lumière à travers une gélule opaque

Afin d'assurer la qualité et la sécurité de la préparation, elle sera conservée pendant 5 semaines dans des gélules opaques et des piluliers cristal ou équivalent.

## Références bibliographiques :

1. George B, Lumen A, Nguyen C, Wesley B, Wang J, Beitz J, et al. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling for sertraline dosing recommendations in pregnancy. NPJ Syst Biol Appl. 6 nov 2020;6:36.
2. Chauhan T, Rani V, Sahu B, Sharma A, Chand Kheruka S, Gambhir S, et al. Negatively charged liposomes of sertraline hydrochloride: Formulation, characterization and pharmacokinetic studies. J Drug Deliv Sci Technol. 1 août 2020;58:101780.
3. Nair AB, Singh B, Shah J, Jacob S, Aldhubiab B, Sreeharsha N, et al. Formulation and Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Derived Tablet Containing Sertraline. Pharmaceutics. 31 janv 2022;14(2):336.
4. Al-Nimry SS, Jaber MA. Preparation and Optimization of Sertraline Hydrochloride Tablets with Improved Dissolution Through Crystal Modification. AAPS PharmSciTech. 1 mai 2017;18(4):1190-202.
5. Pubchem. Sertraline [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sertralina>
6. ANSM. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. 2023 [cité 21 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/02/20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf>
7. Gupta A, Kumar Y, Zaheer MohdR, Roohi, Iqbal S, Iqbal J. Electron Transfer-Mediated Photodegradation of Phototoxic Antipsychotic Drug Quetiapine. ACS Omega. 3 nov 2021;6(45):30834-40.
8. EDQM. Sertraline - Monograph. 2019.
9. Drossou C, Petrakis Y, Tyrovola K, Xekoukoulotakis NP. Photochemical degradation of the antidepressant sertraline in aqueous solutions by UVC, UVC/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and UVC/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup>. Water Res. 15 juin 2022;217:118442.
10. Gornik T, Vozic A, Heath E, Trontelj J, Roskar R, Zigon D, et al. Determination and photodegradation of sertraline residues in aqueous environment. Environ Pollut Barking Essex 1987. janv 2020;256:113431.
11. Grover P, Bhardwaj M, Mukherjee D. Identification and characterization of forced degradation products of sertraline hydrochloride using UPLC, ultra-high-performance liquid Chromatography-Quadrupole-Time of flight mass spectrometry (UHPLC-Q-TOF/MS/MS) and NMR. J Pharm Biomed Anal. 30 nov 2022;221:115045.