

**ACUERDO DE COOPERACIÓN
COLEGIO DE FARMACEUTICOS DE LA PLATA - CÁTEDRA DE CONTROL DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS (UNLP)**

BOLETÍN N° 20

**EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO SERTRALINA 50 mg**

INTRODUCCIÓN

Sertralina (**SRT**) es un antidepresivo perteneciente a la lista IV de sustancias psicotrópicas comprendida en la Ley Nac.19.303. SRT es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal de serotonina (5HT) y tiene solo efectos muy débiles sobre la recaptación de noradrenalina y dopamina neuronal. En dosis clínicas, la sertralina bloquea la captación de serotonina dentro de las plaquetas humanas. La sertralina no posee acción estimulante, sedativa o anticolinérgica ni cardiotoxicidad en animales. De acuerdo con su inhibición selectiva de la captación de 5HT, la sertralina no aumenta la actividad catecolaminérgica. Estudios *in vitro* han demostrado que la sertralina no tiene afinidad con los receptores muscarínicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos de histamina, receptores GABA o benzodiazepínicos.

Posee una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango de dosis de 50 a 200 mg. Tras una dosis única diaria oral, administrada durante 14 días, las concentraciones plasmáticas máximas de alcanzan entre las 4,5 y 8,4 horas posterior a su administración. Los alimentos no modifican significativamente la biodisponibilidad. Aproximadamente el 98% del fármaco en sangre esta unido a proteínas plasmáticas. Sertralina sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso y su vida media es de aproximadamente 26 horas. Se metaboliza ampliamente en el ser humano y los metabolitos resultantes se excretan en heces y orina en la misma proporción. Solo una pequeña cantidad (<0,2%) de sertralina inalterada se excreta en la orina.

En general, los antidepresivos que bloquean selectivamente la recaptación de serotonina muestran menos efectos secundarios que los antidepresivos más clásicos. Los efectos adversos más comunes son: trastornos gastrointestinales: diarrea, boca seca, dispepsia, náuseas. Trastornos del sistema nervioso: mareos, somnolencia y temblor. Trastornos cardiacos: palpitaciones y taquicardia. Trastornos psiquiátricos: insomnio. Generales: astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, fiebre y malestar general.

Las aplicaciones terapéuticas de sertralina incluyen: trastornos depresivos mayores, trastornos obsesivo compulsivo y trastornos por estrés postraumáticos

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de 9 marcas de formas farmacéuticas comprimidos conteniendo 50 mg de sertralina, presentes en el mercado farmacéutico Argentino y aprobados para su comercialización.

Se realizaron los siguientes ensayos: identidad y valoración del principio activo (contenido), ensayo de uniformidad de unidades de dosificación, de disolución y perfiles de disolución. Por otra parte, se realizó la evaluación de rótulos, prospectos y envases primarios,

Nota: Este trabajo fue realizado por las pasantes Srta. Castaño Rocío y Srta. Rohrer Marianela alumnas avanzadas de la Carrera de Farmacia, bajo la dirección de los Profs. Quiroga Pablo y Ruiz María Esperanza y con la colaboración de los farmacéuticos Morales, Juan Francisco y Scioli Montoto, Sebastián.

RESULTADOS

TABLA I. Se realizó una evaluación comparativa de la descripción de los comprimidos, del envase primario (blíster) y de la información contenida en los rótulos del envase secundario (caja) y prospectos de los productos ensayados. Este fue realizado en base a las indicaciones de la OMS que considera que las instrucciones de uso y las especificaciones de conservación incluida en los envases, son imprescindibles para avalar la intercambiabilidad de productos medicamentosos.

Producto Laboratorio. Lote- Vto	Descripción Comprimidos	Condiciones Almacenamiento	Blíster
Insertec 50 Baliarda. 344 - 03/18	Comprimidos oblongos ranurados color blanco codificados en una cara con IS50 y con logotipo Baliarda en la otra cara.	Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30°C.	Blíster aluminio troquelado individual con PVC transparente.
Zoxx 50 Casasco LDC96C - 03/19	Comprimido redondo color blanco ranurado y en una de sus caras posee logotipo de Casasco.	Conservar al abrigo de la humedad. Temperatura ambiente, hasta 30°C.	Blíster de aluminio con PVC caramelo.
Érta Eurofarma Argentina S.A. 459657 - 06/2018	Comprimido recubierto redondo, ranurado color blanco.	Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C). Proteger de la luz y humedad.	Blíster de aluminio con PVC transparente.
Setralina Rospaw Laboratorios Rospaw S.R.L 101972- 01/2019	Comprimido recubierto redondo ranurado color azul.	Conservar en lugar seco y a temperatura inferior a 30°C.	Blíster de aluminio con PVC transparente.
Setralina Rospaw Laboratorios Rospaw S.R.L. 101972 - 01/2020	Comprimidos oblongos ranurados color celeste codificado SE50 en una cara y APO en la otra.	Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C.	Blíster de aluminio troquelado con PVC transparente.
Zoloft Pfizer G585/2- 31/08/2018	Comprimido alargado color blanco ranurado codificado ZLT50 en una cara y con isotipo de identificación Pfizer en la otra.	Conservar a temperatura inferior a 25°C.	Blíster de aluminio con PVC transparente.
Atenix 50 Raffo 80413 05/04/19	Comprimido recubierto redondo, ranurado color lila.	En su envase original al abrigo de la luz y temperatura extremas, entre 15 y 30°C.	Blíster de aluminio troquelado con PVC transparente.
Anilar 50 Raymos 15309- 4/2018	Comprimido redondo recubierto color blanco ranurado convexo.	A temperatura entre 15 y 30°C protegido de la humedad.	Blíster de aluminio con PVC transparente.
Asertral 50 Roemmers 00022 - 10/19	Comprimido redondo color blanco ranurados codificados SL100 en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.	Conservar en lugar seco. A temperatura inferior a 30°C	Conservar en lugar seco. A temperatura inferior a 30°C

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE CONTENIDO DE SERTRALINA COMPRIMIDOS:

Los comprimidos de Sertralina contienen no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de sertralina base ($C_{17}H_{17}Cl_2N$) según USP 34.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN Uniformidad de Unidades de Dosificación (UUD):

ETAPA 1: los requisitos para la uniformidad se cumplen si la cantidad de principio activo en cada una de las diez unidades de dosificación determinada empleando el método de Uniformidad de peso o Uniformidad de contenido se encuentra dentro del intervalo de 85,0 a 115,0 % del valor declarado y la desviación estándar relativa menor o igual a 6,0 %. Según Farmacopea Argentina VII Ed. Vol. I Si una unidad está fuera del intervalo, y ninguna fuera del intervalo (75,0% -125,0%) y CV > 6,0%, o si ambas condiciones prevalecen, ensayar 20 unidades adicionales.

ETAPA 2: Cumple si no más de una unidad de las 30 unidades totales se encuentra fuera del intervalo (85,0%- 115,0%) y ninguna unidad se encuentra fuera del intervalo (75,0% - 125,0%) y CV ≤ 7.8%. Según Farmacopea Argentina VII Ed. Vol. I

USP y Farmacopea Argentina VII Ed. Vol. IV:

ETAPA 1: Los requisitos para la uniformidad de dosificación se cumplen si el valor de aceptación de las primeras diez unidades de dosificación es menor o igual a L1. Si el valor de aceptación es mayor que L1, analizar las siguientes veinte unidades y calcular el valor de aceptación.

ETAPA 2 “: Los requisitos para la uniformidad se cumplen si el valor de aceptación final de las treinta unidades de dosificación es menor o igual a L1, y si el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de [1 - (0,01) (L2)] M ni mayor de [1+ (0,01) (L2)] M como se especifica en Cálculo de Valor de Aceptación en Uniformidad de Contenido o en Uniformidad de peso. A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, L1 es 15,0 y L2 es 25,0

TABLA II. Resultados de los ensayos de Contenido y Uniformidad de Unidades de Dosificación (UUD) de todos los productos farmacéuticos evaluados.

Producto	Contenido de Sertralina	Uniformidad de Unidades de Dosificación
Anilar	CUMPLE	CUMPLE
Asertral 50	CUMPLE	CUMPLE
Atenix 50	CUMPLE	CUMPLE
Dimena	CUMPLE	CUMPLE
Erta	CUMPLE	CUMPLE
Insertec 50	CUMPLE	CUMPLE
Sertralina Rospaw	CUMPLE	CUMPLE
Zoloft	CUMPLE	CUMPLE
Zoxx 50	CUMPLE	CUMPLE

CRITERIO DE ACEPTACIÓN ENSAYO DE DISOLUCIÓN:

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE DISOLUCIÓN SEGÚN USP

ETAPA 1 (E1): Sobre 6 comprimidos ensayados en medio buffer acetato de sodio pH 4,5, el porcentaje disuelto sobre valor declarado (%DSVD) de Sertralina en cada uno de los comprimidos ensayados, no debe ser menor del 85% ($Q_{30} + 5\%$) a los 30 minutos,

Q_{30} : No debe disolverse menos del 80% de la cantidad declarada de sertralina

ETAPA 2 (E2): Sobre 12 comprimidos ensayados en medio buffer acetato de sodio pH 4,5, el porcentaje disuelto sobre valor declarado promedio (%DSVD promedio) de Sertralina a los 30

minutos, no debe ser menor del 80% (Q). y ninguno de los comprimidos debe presentar un %DSVD menor del 65% (Q - 15%).

ETAPA 3 (E3): Sobre 24 comprimidos ensayados en medio buffer acetato de sodio pH 4,5, el porcentaje disuelto sobre valor declarado promedio (%DSVD promedio) de sertralina, a los 30 minutos, debe ser igual o mayor del 80% (Q), no más de 2 unidades menores del 65% (Q - 15%) y ninguna unidad menor del 55% (Q - 25%).

TABLA III. Resultados del ensayo de disolución.

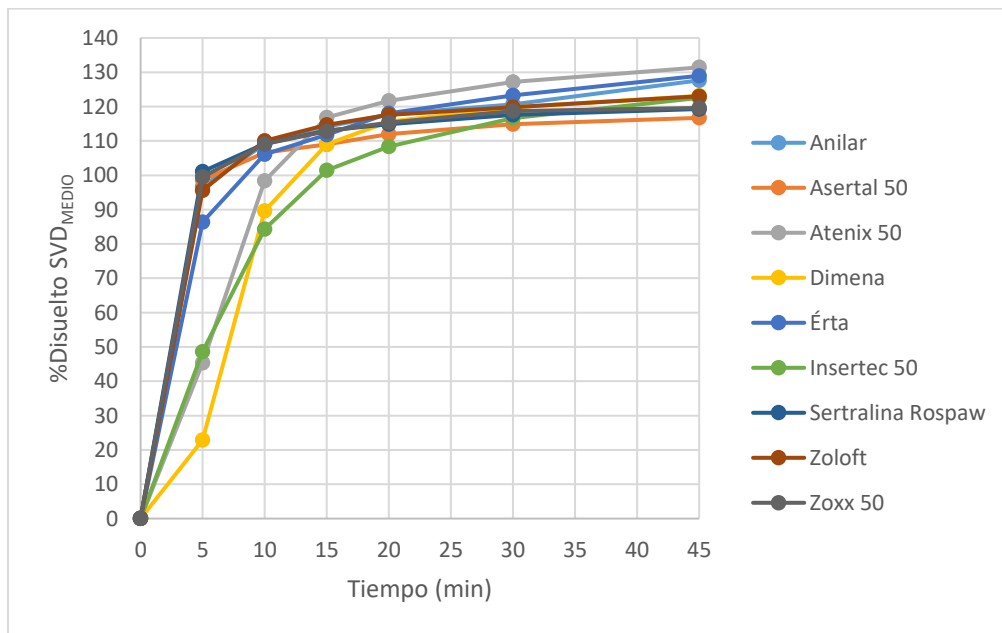
Producto	Etapa 1
Anilar	CUMPLE
Asertral 50	CUMPLE
Atenix 50	CUMPLE
Dimena	CUMPLE
Erta	CUMPLE
Insertec 50	CUMPLE
Sertralina Rospaw	CUMPLE
Zoloft	CUMPLE
Zoxx 50	CUMPLE

PERFILES DE DISOLUCIÓN:

Se realizaron los perfiles de disolución de todos los productos ensayados, desde Tiempo 0 hasta los 45 minutos (5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos).

Los perfiles de disolución se encuentran en la figura siguiente (Figura I) donde se ha superpuesto el perfil de disolución del producto utilizado como referencia (Zoloft, Pfizer).

FIGURA I.



CONCLUSIONES

1-No todos los lotes de los diferentes productos evaluados en este estudio, resultaron equivalentes respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento. Las condiciones de almacenamiento deberían ser: "Conservar en envases bien cerrados y almacenar a temperatura ambiente controlada", lo que significa, según USP 34, una temperatura mantenida entre 20 y 25 °C, permitiéndose desviaciones entre 15 y 30 °C. Estas condiciones aplicarán siempre, excepto cuando en el rotulo se indiquen condiciones de almacenamiento diferentes basadas en estudios de estabilidad

2-Todos los productos analizados cumplen satisfactoriamente los ensayos de contenido y Uniformidad de Unidades de Dosificación.

3-Todos los productos cumplen el ensayo de disolución en la Etapa 1. Todos los productos pueden considerarse de muy rápida disolución ($\geq 85\%$ disuelto en 15 minutos); por lo que no es necesario realizar el cálculo de f_2 y pueden considerarse equivalentes en términos de sus perfiles de disolución

4-Todos los productos analizados poseen la calidad necesaria para su comercialización. Esto no significa que los mismos sean equivalentes terapéuticos, fuera del alcance y objetivo de este estudio. Sin embargo, no todos los productos resultaron ser equivalentes respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento

Observaciones: las conclusiones de este trabajo aplican a los lotes de los diferentes productos evaluados.

Referencias:

- [1] Ley 19303 Psicotrópicos. República Argentina
- [2] Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 18ªEd. (2008)
- [3] USP 34. Monografía Sertralina tabletas (2011).
- [4] WHO. Quality Assurance of Pharmaceuticals. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (1997)
- [5] Farmacopea Argentina VII ed. Vol. I y Vol. IV <740> Uniformidad de Unidades de Dosificación.