

Monographie Préparation magistrale Sertraline 25 et 50 mg

Gélules réalisées à partir de MPUP de Sertraline chlorhydrate

Arrière-plan technologique et référentiels réglementaires

- Ph. Eur. en vigueur
- Bonnes Pratiques de Préparation, ANSM, 2023
- Décret n°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques

SERTRALINE 25 et 50 mg, gélules

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Code ATC : N06AB06

La fabrication de ces gélules est proposée dans le contexte de tension d'approvisionnement en spécialités adulte à base de sertraline, où tous les dosages de ce médicament d'intérêt thérapeutique majeur sont concernés.

DEFINITIONS

MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique

NA : Non applicable

Teneur (moyenne) des gélules de sertraline : 90,0 % à 110,0 % de la teneur en sertraline attendue.

FORMULE ET DENOMINATION

Monographie de la sertraline chlorhydrate

Ph. Eur. en vigueur : 04/2019:1705

USP «Sertraline hydrochloride» : DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M75100_07_01

Monographie des gélules de sertraline

Ph. Eur. en vigueur : inexistante

USP «Sertraline tablets» DOI: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M75105_01_01

FABRICATION

Matières premières

Matières premières	N° CAS	N° Ph. Eur. (version en vigueur)
Sertraline (chlorhydrate de)	[79559-97-0]	Sertraline (chlorhydrate de) (1705)
Lactose Capsulac 60	[63-42-3]	Lactose monohydraté (0187)
Gélules vides en gélatine	NA	Capsules - Capsules à enveloppe dure ou gélules (0016)

FORMULATION

Composition qualitative et quantitative

GELULES DE SERTRALINE 25 MG

Matières premières	Pour 1 gélule
Sertraline (chlorhydrate de) (MPUP) Quantité correspondante en sertraline	27,98 mg 25 mg
Lactose Capsulac 60	112,02 mg
Gélules vides opaques et de couleur unie en gélatine - Taille 4	NA

GELULES DE SERTRALINE 50 MG

Matières premières	Pour 1 gélule
Sertraline (chlorhydrate de) (MPUP) Quantité correspondante en sertraline	55,96 mg 50 mg
Lactose Capsulac 60	84,04 mg
Gélules vides opaques et bicolores en gélatine - Taille 4	NA

1 g de sertraline = 1,1192 g de chlorhydrate de sertraline

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 [1]

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Articles de conditionnement	N° Ph. Eur. (version en vigueur)
Pilulier cristal PET sans dessiccant ou autre article de conditionnement adapté	Ph. Eur. en vigueur : 3.2.2 Récipients et fermetures en plastique pour usage pharmaceutique (30202)
Capsule d'inviolabilité pour pilulier PET ou autre article de conditionnement adapté	

PRODUCTION

Environnement proposé selon les étapes

Etapes	Local et équipement de protection minimum requis
Pesée des matières premières	Hotte chimique ou équivalent dans un environnement non classé
Mélange	Environnement non classé
Remplissage et fermeture des gélules	Hotte chimique ou équivalent dans un environnement non classé
Contrôle de l'uniformité de masse Conditionnement et étiquetage	Environnement non classé

Protection du personnel

EDQM - Fiche de données de sécurité :

[EDQM 202400411 1.0 SDS FR.pdf](#)

Classification selon le règlement (CE) N° 1272/2008 (CLP)

H302 : Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4

H361d : Toxicité pour la reproduction, catégorie 2

H400 : Dangereux pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1

H410 : Dangereux pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 1

Pictogramme :



Conseils de prudence (CLP)

P201 : Se procurer les instructions spéciales avant utilisation.

P202 : Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité.

P264 : Se laver les mains, les avant-bras et le visage soigneusement après manipulation.

P270 : Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit.

P273 : Éviter le rejet dans l'environnement.

P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage/une protection auditive.

P301+P312 : EN CAS D'INGESTION : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.

P308+P313 : EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée : consulter un médecin.

P330 : Rincer la bouche.

P391 : Recueillir le produit répandu.

P405 : Garder sous clef.

P501 : Éliminer le contenu/récipient dans un centre de collecte de déchets dangereux ou spéciaux, conformément à la réglementation locale, régionale, nationale et/ou internationale.

Equipements de protection

Il appartient à chaque officine de réaliser une analyse de risque concernant les équipements de protection individuel et collectif.

Hotte chimique ou équivalent dans un environnement non classé.

Port de charlotte, blouse et sur-chaussures.

Masque, protection oculaire et gants adaptés au risque.

Mode opératoire

Les différentes étapes de fabrication doivent être réalisées consécutivement et de préférence par le même opérateur.

Les étapes sont les suivantes :

1. Respecter les règles d'habillage, d'hygiène et de protection.
2. Travailler sous hotte chimique ou équivalent.
3. Préparer le poste de travail, en tenant compte du matériel à utiliser.
4. Vérifier la propreté du matériel et le désinfecter avec un produit prévu à cet effet.
5. Définir le nombre de gélules à réaliser.
6. Monter le gélulier et disposer les gélules vides.
7. Réaliser le mélange pour 300 gélules.
8. Peser le chlorhydrate de sertraline et le lactose Capsulac sur une balance adaptée et qualifiée dans un contenant approprié ¹.

Matière première	Quantité à peser pour 300 gélules de 25 mg en taille 4 (g)	Quantité à peser pour 300 gélules de 50 mg en taille 4 (g)
Sertraline chlorhydrate	8,394	16,788
Lactose Capsulac	33,606	25,212

9. Refermer le conditionnement de la MPUP immédiatement après usage.
10. Placer le mélange sous le système de rotation pendant 10 minutes à 500 rpm avec 5 billes¹.
11. Remplir les gélules par arasage. La poudre remplit uniformément les gélules. Fermer les gélules.
12. Vérifier le nombre, la propreté et l'homogénéité des gélules.
13. Contrôler l'uniformité de masse selon un essai adapté de la Pharmacopée Européenne en vigueur.
14. Procéder au conditionnement extérieur de la préparation dans un contenant adapté.
15. Etiqueter le conditionnement.

L'ensemble de ces étapes est effectué dans le respect des règles générales d'hygiène, de qualité et de traçabilité applicables au préparatoire en accord avec les BPP en vigueur.

Caractères organoleptiques

Aspect de la poudre de sertraline chlorhydrate : Poudre blanche ou sensiblement blanche.

Aspect des gélules de sertraline :

- gélules de 25 mg : unicolores et opaques
- gélules de 50 mg : bicolores opaques

¹ Lors de la validation du mélange, le mélangeur Topitec® avec des pots de 500 mL ont été utilisés. Tout autre équipement peut être utilisé si le mélange est validé.

Conservation

Les gélules de Sertraline 25 et 50 mg (préparation terminée) sont stockées à température ambiante (15°C à 25°C) et dans un endroit sec et à l'abri de la lumière. La durée de conservation des gélules de de sertraline 25 et 50 mg est de 5 semaines et permettant la réalisation à l'avance des préparations.

Etiquetage

Se référer au décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques, ainsi qu'au A12 du logigramme A présenté sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>).

Exemple d'étiquettes :

Gélule de Sertraline 25 mg Gélule - Voie orale Sertraline (sous forme chlorhydrate 27,98 mg) 25 mg Lactose 112,02 mg <u>Boite de X gélules</u>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES		
Uniquement sur ordonnance		

Gélule de Sertraline 50 mg Gélule - Voie orale Sertraline (sous forme chlorhydrate 55 ,96 mg) 50 mg Lactose 84,04 mg <u>Boite de X gélules</u>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES		
Uniquement sur ordonnance		

En cas de sous-traitance, rajouter le numéro d'ordonnancier et le nom de la pharmacie sous-traitante.

Essais

Les essais sont décrits dans la monographie Capsules - Capsules à enveloppe dure ou gélules (0016) de la Pharmacopée européenne.

L'essai d'uniformité de masse est effectué pour chaque lot fabriqué.

Aspects organoleptiques :

A la libération du lot, vérifiez l'aspect des gélules :

- gélules de sertraline 25 mg : unicolores et opaques
- gélules de sertraline 50 mg : bicolores opaques

Essai d'uniformité de masse des préparations unidoses

Selon la Ph. Eur. en vigueur (Ph. Eur. 2.9.5 Uniformité de masse des préparations unidoses) :

Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne.

Pour les gélules de sertraline 25 et 50 mg :

- au maximum 2 masses individuelles présentent par rapport à la masse moyenne un écart supérieur à 10,0 %
- aucune ne présente un écart supérieur à 20,0 %.

Masse moyenne

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 $\pm 10,0$ % de la masse attendue du contenu des gélules.

Essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses

Selon la Ph. Eur. en vigueur (Ph. Eur. 2.9.6 Uniformité de teneur des préparations unidoses) :

La détermination de la teneur moyenne et de l'uniformité de teneur sont à réaliser sur 10 unités du lot pilote pour vérifier l'homogénéité des gélules.

Prélevez au hasard 10 unités de la préparation à examiner et dosez individuellement la substance active dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée (méthodes en annexe 1 ou 2 ou tout autre méthode équivalente).

Le lot du contrôle qualité externe est conforme s'il satisfait les essais suivants :

- la moyenne des teneurs individuelles est comprise entre 90,0 et 110,0 % de la valeur cible (27,98 ou 55,96 mg)
- la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85,0 et 115,0 % de la teneur moyenne.

Le lot du contrôle qualité externe ne satisfait pas à l'essai :

- si la teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites ou si la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75,0 à 125,0 % de la teneur moyenne.
- si la teneur individuelle d'une seule unité n'est pas comprise entre 85,0 et 115,0 % mais qu'elle est comprise entre 75,0 et 125,0 % de la teneur moyenne, prélevez au hasard 20 autres unités et dosez individuellement la sertraline dans chacune

d'elles. La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus dans les 30 unités se situe en dehors des limites de 85,0 à 115,0 % de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors des limites de 75,0 à 125,0 % de la teneur moyenne.

ANNEXE 1 : Méthode de dosage

Méthode de dosage par chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29) :

Solutions à examiner : introduire le contenu d'une gélule dans une fiole jaugée de 20 mL. Compléter avec du *méthanol R* pour obtenir une concentration de 1,25 mg/mL (pour les gélules de sertraline 25 mg) et de 2,5 mg/mL (pour les gélules de sertraline 50 mg). Agiter pendant 5 minutes à l'aide d'un barreau magnétique. Filtrer le mélange sur filtre nylon 0,22 µm. Récupérer environ 1 mL pour analyse.

Solution témoin de chlorhydrate de sertraline : peser précisément 55,0 mg de chlorhydrate de sertraline SCR et compléter à 50,0 mL de *méthanol R* dans une fiole jaugée.

Gamme d'étalonnage de chlorhydrate de sertraline: à partir d'une solution mère de chlorhydrate de sertraline de concentration 5 mg/mL (préparée en dissolvant 100 mg de sertraline dans une fiole jaugée de 20 mL, complétée avec du *méthanol R* jusqu'au trait de jauge), par dilution avec du *méthanol R*, réaliser la gamme d'étalonnage, avec 5 points dont les concentrations sont comprises entre 0,50 mg/mL et 5 mg/mL.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,10 \text{ m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé 100 Å (3 µm)
- température : 30°C

Phase mobile A : eau pour chromatographie R, acide phosphorique (0,1%)

Phase mobile B : méthanol

Débit : 1,8 mL/min

Détection : spectrophotomètre entre 190 nm et 800 nm

Quantification : spectrophotomètre à 254 nm

Injection : 20 µL

Mode gradient

Intervalle	Phase Mobile A (pour cent V/V)	Phase Mobile B (pour cent V/V)
0 - 2	90	10
2 - 6	90 → 30	10 → 70
6 - 7	30	70
7 - 9	30 → 90	70 → 10

Calculer la teneur pour cent en chlorhydrate de sertraline en tenant compte de la teneur assignée du chlorhydrate de sertraline SCR.

Rappel : 1 g de sertraline = 1,1192 g de chlorhydrate de sertraline

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pubchem. Sertraline [Internet]. Disponible sur:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1616961>

REMERCIEMENTS

	Mise au point de la formulation et du mélange Mise au point de la méthode analytique
	Élaboration de la monographie
	Réalisation des contrôles d'uniformité de teneur des préparations