



Sertralina

100 mg



**Estudio de
Bioequivalencia**



Tecnóquímicas



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

Sertralina

100 mg



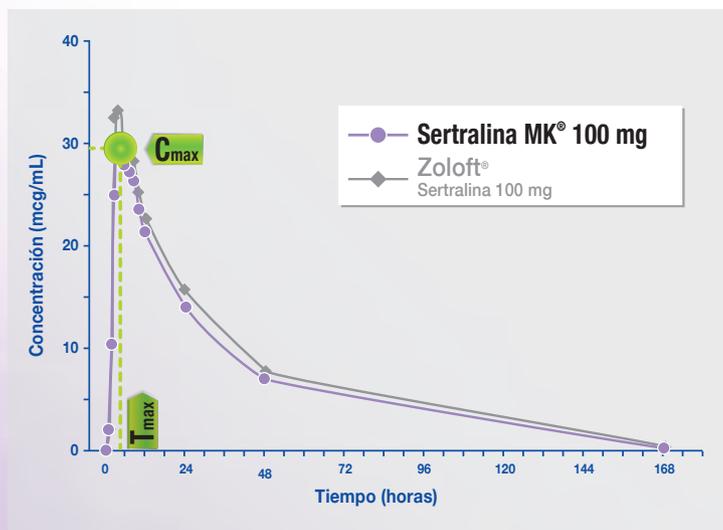
Estudio de **Bioequivalencia** realizado por el **CIDEIM**¹

► Certifica que Sertralina MK[®] es Bioequivalente con el producto Referente.

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC _(0-t)	C _{max}	T _{max}
Sertralina MK [®] 100 mg	934,22	33,891	4,5
Zoloft [®] 100 mg	1026,48	36,74	4,2

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Sertralina mcg/mL en el tiempo.

*CIDEIM (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas), institución autorizada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia para el desarrollo y ejecución de estudios clínicos y biofarmacéuticos en humanos.

Indicación:

Indicado como antidepresivo, para el manejo del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y del trastorno de Pánico.

Presentación:

Sertralina MK[®] caja por 10 tabletas recubiertas de 50 mg ó 100 mg

Estudio de Bioequivalencia entre dos formulaciones de Sertralina; Sertralina MK[®] tabletas de 100 mg, de Tecnoquímicas S.A. versus Zoloft[®], tabletas de 100 mg de Pfizer S.A.

Dosis única, dos tratamientos, dos periodos, cruzado, en voluntarios hombres adultos sanos.

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM)

RESUMEN

Es necesario durante la introducción de formulaciones nuevas con base en Sertralina contar con estudios de Bioequivalencia por su gran variabilidad farmacocinética y porque sus indicaciones están dirigidas a poblaciones especiales que requieren un perfil alto de seguridad y eficacia.

Objetivo: Comparar los parámetros farmacocinéticos de dos formulaciones orales de 100 mg de Sertralina comercializadas en Colombia.

Método: Se realizó un estudio de Bioequivalencia Farmacocinética con un diseño cruzado aleatorizado, abierto, dos periodos y dos secuencias en voluntarios colombianos de ambos sexos, sanos. La técnica de cuantificación se validó para LC-MS/MS

Resultado: De veinte voluntarios, dieciocho terminaron todas las fases del estudio sin presentar efectos secundarios importantes. El diseño del estudio no presentó efecto de periodo, ni de secuencia, ni de género; lo que define que es válido. Con él se demostró que los dos productos son Bioequivalentes en las variables C_{\max} , AUC_{0-168} y $AUC_{0-\infty}$. Los dos retiros fueron por eventos relacionados con la formulación de Prueba y de Referencia que afectaban, potencialmente, el resultado del estudio (vómito temprano y necesidad de líquidos endovenosos).

Conclusión: Las formulaciones Sertralina MK[®]/Tecnoquímicas S.A. y Zoloft[®] de Pfizer S.A. son Bioequivalentes farmacocinéticamente, basado en la comparación de la tasa y extensión de la absorción del principio activo.

Palabras clave: Bioequivalencia, Sertralina, Farmacocinética, Biodisponibilidad.

ENTIDAD EJECUTORA:

CIDEIM, Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas
Dirección: Carrera 125 N° 19-225 Cali, Colombia
www.cideim.org.co

PATROCINADOR:

Grupo Tecnoquímicas S.A.
Dirección: Calle 23 No. 7-39 Teléfono: (2) 8825555
Cali, Colombia

AUTORES:

Mauricio Palacios Gómez
mauricio.palacios@correounivalle.edu.co

Ricardo Rojas Gómez
rrojas@cideim.org.co

Yenifer Orobio
yorobio@cideim.org.co

Milena Pérez Guzmán
milena_perez@cideim.org.co

Correspondencia dirigida a:
Mauricio Palacios

INTRODUCCIÓN

La Sertralina es un inhibidor de la recaptura presináptica de serotonina con escasa actividad sobre la recaptura de noradrenalina y dopamina y sin afinidad por los receptores postsinápticos adrenérgicos, colinérgicos, GABAérgicos e histaminérgicos.^{1,2}

La Sertralina es usada en la terapéutica de los síntomas depresivos³ y ansiosos, el trastorno obsesivo-compulsivo, y los trastornos de pánico con o sin agorafobia.⁴ Adicionalmente, existe evidencia clínica de su efectividad en el tratamiento de la eyaculación precoz^{5,6} y el prurito colestásico.⁷

La Sertralina contiene dos átomos de carbono asimétricos con diferente actividad farmacológica; por lo cual, se ha definido la forma *cis*, (1*S*,4*S*)-*N*-methyl-4-(3,4-dichlophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine, como la más activa y la que se utiliza para fabricar el medicamento.

La Biodisponibilidad de la Sertralina es > 44%, con una absorción lenta que alcanza la concentración máxima entre 4- 8 horas y se afecta por los alimentos que aumentan la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) en un 25% y disminuyen el tiempo para alcanzarlo ($T_{\text{máx}}$). La Sertralina tiene una alta unión a proteínas (98%) y se distribuye en todos los tejidos (Volumen de distribución: 25 L/kg).

Se metaboliza en el hígado por oxidación y conjugación con glucurónido, aunque no hay un citocromo P450 (CYP) predominante que contribuya a su degradación: CYP2D6 (35%), CYP2C9 (29%), CYP2B6 (14%) CYP2C19 (13%) y CYP3A4 (9%). Debido a lo anterior, las concentraciones plasmáticas son bajas y la vida media de eliminación ha sido reportada en voluntarios sanos entre 22 y 32 horas.⁸⁻¹⁰

La Sertralina se usa en población geriátrica y en niños y tiene una cinética compleja con variabilidad en la absorción y el metabolismo que requiere que los medicamentos con base en la Sertralina sean evaluados clínicamente para demostrar la Equivalencia Terapéutica. Por esta razón, se diseñó un estudio de Bioequivalencia Farmacocinética en voluntarios sanos con el fin de describir la farmacocinética de una formulación de Sertralina MK[®]/Tecnoquímicas S.A. y compararla en la misma población con la formulación de Referencia, Zoloft[®] de Pfizer S.A.

Los resultados de este estudio respaldarán el uso de esta formulación y cumplirán los requisitos regulatorios de los países donde se comercializa.

MÉTODO

Diseño del estudio y procedimientos

Se realizó un ensayo clínico de diseño cruzado, aleatorizado,

abierto, de dosis única, con un tiempo de lavado de veintidós días entre los dos periodos de dosificación; se comparó la extensión y rata de absorción de dos formulaciones de Sertralina. En cada periodo los voluntarios recibieron 100 mg de Sertralina (una tableta) de la formulación de Prueba (MK[®]/Tecnoquímicas S.A.) o la formulación de Referencia (Zoloft[®] de Pfizer S.A.)

Esta investigación fue avalada y supervisada por el Comité de Ética en Investigación del CIDEIM con los parámetros de la declaración de Helsinki y las regulaciones colombianas de ética en investigación con humanos.

Los sujetos fueron hospitalizados en la Fundación Clínica Valle del Lili durante 14 horas el día de la administración del medicamento con doce horas previas de ayuno. Durante este tiempo se controló estrictamente la alimentación, deambulación y la seguridad de los voluntarios. A estos se les asignó un número y una secuencia, al igual que se codificó los dos medicamentos mediante el programa Aleatorizador-CIDEIM diseñado en la Unidad de Epidemiología & Bioestadística de CIDEIM.

Sujetos y métodos

Se convocó a hombres y mujeres adultos sanos, no fumadores, entre 18 y 35 años, con índice de masa corporal entre 20 y 27 kg/m². Luego de ser informados del estudio y aceptar participar, se les realizó una historia clínica completa descartando aquellos que tuviesen antecedentes o hallazgos de enfermedad renal, hepática, cardiovascular, gastrointestinal, endocrina, alergia a medicamentos, antecedentes de alcoholismo, farmacodependencia o cualquier estado agudo o crónico que a criterio médico se considerara que no debía ser incluido. Se completó el tamizaje con las siguientes pruebas de laboratorio: Hemograma, química sanguínea, test de función hepática y renal, función tiroidea, perfil metabólico, niveles de hormonas tiroideas y uroanálisis. Las mujeres fueron interrogadas sobre el método de planificación y se les realizó una prueba de embarazo durante el tamizaje y antes de cada periodo del estudio.

Muestreo de sangre y análisis del principio activo

Tras verificar el ayuno de 12 horas, se extrajo la primera muestra de sangre (0 minutos) e inmediatamente después, se suministró el medicamento correspondiente a ese periodo en cada voluntario. Luego se obtuvo muestras de sangre en tubo con anticoagulante (heparina) a las 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48 y 168 horas después de la administración del medicamento. Los tubos fueron centrifugados a 4000 rpm durante 10 minutos y el plasma separado fue almacenado a $-75 \pm 5^{\circ}\text{C}$ hasta que fue analizado.

La cuantificación de Sertralina en plasma se realizó por LC-MS/MS con una columna Ace, C4, 5um (50 x 4.6 mm) a 25°C y un flujo de 1 mL/min. La fase móvil consistió en Acetonitrilo/Agua + 10mM de Ammonium Acetate (60/40; v/v). Las curvas de calibración del fármaco

en plasma se realizaron entre 0,5 y 100 ng/mL ($R^2 > 0,999$) y se realizaron curvas de control de calidad para evaluar la exactitud y precisión para concentraciones bajas, medias y altas (0,75; 30 y 60 ng/mL, respectivamente). El LLQ se estimó en 0,25 ng/mL con una precisión del 8,1% y una exactitud del 98,4%.

La estabilidad en el plasma se determinó por triplicado en concentraciones de 0,075 y 0,6 µg/mL de Sertralina al comparar muestras frescas con las que se mantuvieron en el automuestreador por 111 horas.

Se evaluaron muestras con la misma concentración después de tres ciclos de congelación a -70°C y descongelación a temperatura ambiente. La estabilidad en el tiempo se determinó después de 16 horas y 10 días de ser guardadas a -70°C. En ninguna de las pruebas de estabilidad se encontró una degradación significativa.

Farmacocinética y análisis estadístico.

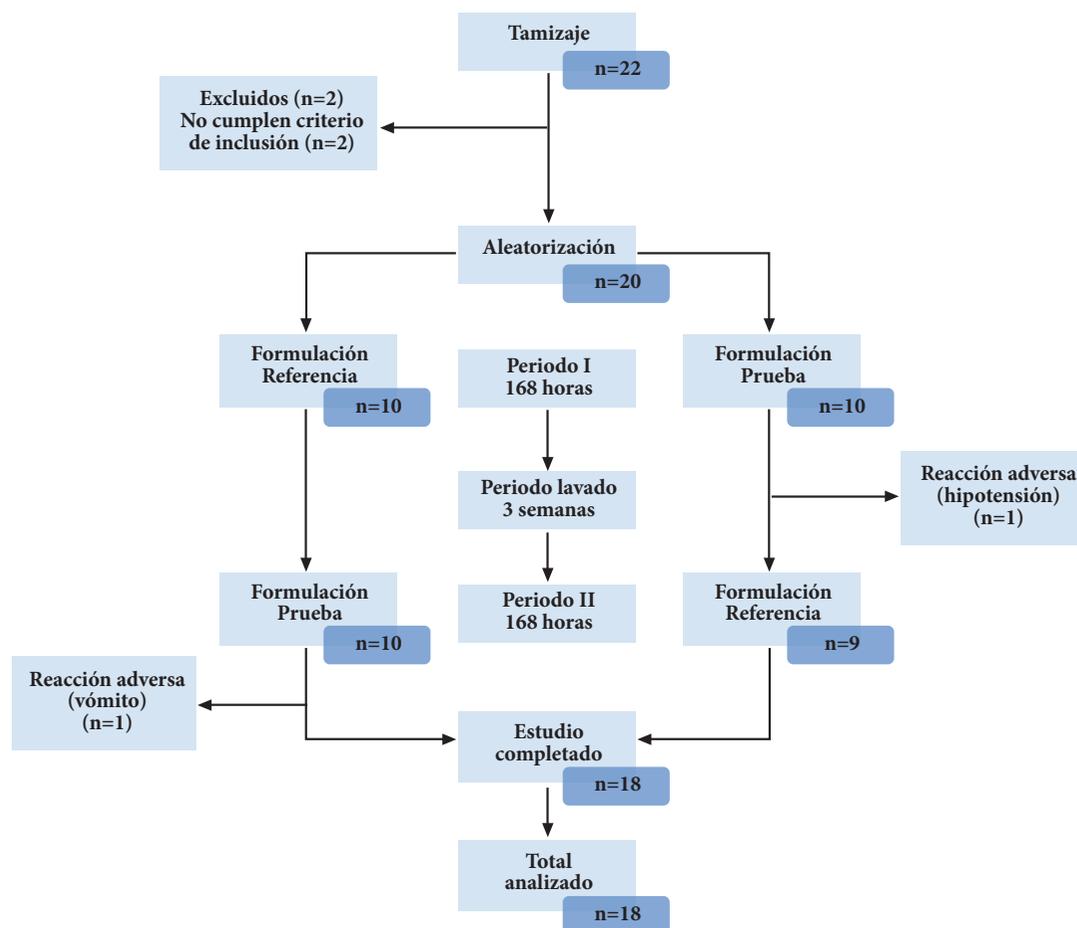
Los parámetros farmacocinéticos de la Sertralina fueron calculados con el programa Winnonlin PK Software, versión 5,01 de Pharsight: el Área bajo la curva de la

concentración de Sertralina en plasma vs. Tiempo desde el tiempo cero hasta las 168 horas (AUC_{0-168}) fue calculado por el método trapezoidal lineal; el Área Bajo la Curva de la concentración de Sertralina en plasma vs. Tiempo desde el tiempo cero al infinito ($AUC_{0-\infty}$) se obtuvo de la suma del AUC_{0-168} y el área extrapolada dada por el cociente de la última concentración medida y la constante de eliminación (k_e). Los valores de la Concentración máxima plasmática (C_{max}) se determinaron de los datos de concentración - tiempo para cada individuo.

Para validar la normalidad de los datos farmacocinéticos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk; luego, se evaluó el efecto de sujeto, tratamiento (secuencia) y periodo de tiempo mediante análisis de varianza (ANOVA) de dos vías. Se estableció la Bioequivalencia, estimando el promedio y los intervalos de confianza 90% (ICs) de las diferencias relativas entre las formulaciones de Prueba y de Referencia (Prueba/Referencia) en cada sujeto.

La Bioequivalencia entre las dos formulaciones fue aceptada si el IC 90% de los datos C_{max} , AUC_{0-168} y $AUC_{0-\infty}$ se encontraban entre el rango 0,80-1,25.

FIGURA 1. Diseño experimental del estudio de Bioequivalencia con dos formulaciones de Sertralina. El protocolo experimental fue evaluado, avalado y seguido por el Comité Institucional de Ética en Investigación de CIDEIM.



Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS 15.0 Statistical Analysis Software (SPSS, Chicago, IL, USA)

Tolerabilidad

En todos los participantes del estudio se valoró la seguridad y la tolerabilidad de cada medicación. La evaluación de la seguridad se realizó a través de la información de los eventos adversos reportados por los sujetos, las observaciones del investigador y el monitoreo de los signos vitales. Todos los eventos adversos fueron calificados por los investigadores en su intensidad (leve, moderado, grave) y su relación con el fármaco del estudio (remoto, poco probable, probable, posible, definido). Los sujetos que experimentaron eventos adversos clínicos fueron registrados en el formulario del informe de caso (CRF), independientemente de la presunta relación con el fármaco del estudio.

RESULTADOS

Características demográficas

De los 20 sujetos admitidos al estudio, 2 voluntarios fueron retirados por eventos adversos; con lo cual, dieciocho sujetos sanos (1 mujer), con promedio de edad, 25,3 [19-32] años; peso, 66,56 [54-87] kg; estatura, 169,3 [157-182] cm; IMC, 23,14 [20,55-26,26] completaron todas las fases del estudio. Los coeficientes de variación fueron 12.86% (peso), 4.18% (talla) y 7.47% (IMC).

Propiedades farmacocinéticas

La concentración promedio (SD) de las dos formulaciones de Sertralina después de una dosis de 100 mg en los dieciocho voluntarios se muestra en la figura 2. Se validó la normalidad para todos los parámetros farmacocinéticos y se descartó un efecto de secuencia o de periodo.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos de las dos formulaciones se muestran en la Tabla 1. El resultado de la evaluación estadística de las variables farmacocinéticas se presenta en la Tabla 2.

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de 2 formulaciones de Sertralina 100 mg en 18 voluntarios sanos.

Parámetro	Producto de Prueba	Producto de Referencia
$C_{\text{máx}}$ (mcg/mL)	33,89[12,17]	36,74[13,47]
Promedio [SD]	12,05 - 59,52	15,42 - 68,05
Rango		
AUC_{0-168} (mcg.h/mL)	934,2[396,3]	1026[473,2]
Promedio [SD]	393 - 1591	348,5 - 1811
Rango		
$AUC_{0-\infty}$ (mcg.h/mL)	1002[370,5]	1093[438,4]
Promedio [SD]	454,4 - 1671	432,9 - 1855
Rango		
$T_{1/2}$ (h)	25,32[7,416]	25,30[7,365]
Promedio [SD]	12,53 - 39,16	11,79 - 38,72
Rango		

FIGURA 2. Curva de Concentración promedio (SD) de Sertralina – tiempo después de la administración de una dosis de 100 mg de la formulación de Prueba (Sertralina MK®/Tecnocósmicas S.A. tabletas de 100 mg) y de Referencia (Zoloft® tabletas de 100 mg de Pfizer S.A.) en 18 voluntarios sanos.

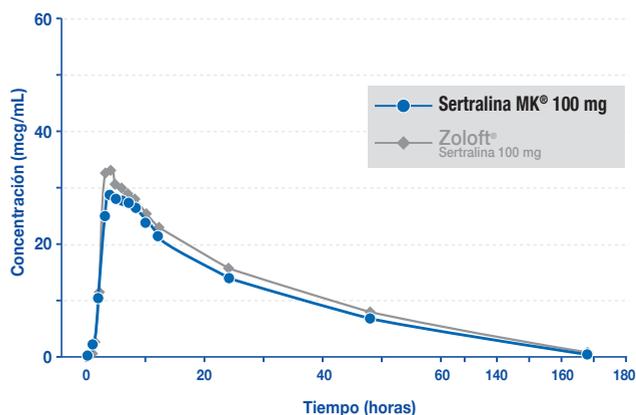


TABLA 2. Comparación del CI 90% de los parámetros farmacocinéticos para datos no transformados en 2 formulaciones (Prueba/Referencia) de Sertralina 100 mg Tabletadas en voluntarios sanos.

Parámetro	Ratio	IC 90%
$C_{\text{máx}}$	0,9411	0,86089 - 1,02144
AUC_{0-168}	0,9473	0,87183 - 1,02295
$AUC_{0-\infty}$	0,9399	0,87964 - 1,00025

Eventos adversos

Los eventos adversos más frecuentes fueron dispepsia y náuseas, que se consideraron leves y relacionados con el medicamento. Un paciente presentó emesis 1 hora después de ingerir el medicamento y por ello se retiró del estudio. Otro paciente presentó hipotensión y síncope 4 horas después de tomar el medicamento, que requirió líquidos endovenosos y se retiró del estudio. En ambos casos fue calificado el evento como moderado y relacionado con el medicamento, Tabla 3.

TABLA 3. Eventos adversos presentados durante el estudio.

Evento	Intensidad	Frecuencia	Conducta	Formulación
Dispepsia	Leve	2	Continua en el estudio	T(2)
Náuseas	Leve	2	Continua en el estudio	T(1), R(1)
Emesis	Moderado	1	Retiro	R(1)
Hipotensión con síncope	Moderado	1	Retiro	T(1)

DISCUSIÓN

En el presente estudio se reporta la Bioequivalencia de dos formulaciones que contienen Sertralina con base en la comparación de la extensión de la absorción (AUC_{0-168} y $AUC_{0-\infty}$) y la tasa de absorción ($C_{\text{máx}}$), las cuales se encuentran entre los límites aceptados por la FDA (Food and Drug Administration de EEUU) y el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia) con IC90% para la $C_{\text{máx}}$ en 0,86-1,02 y para la AUC_{0-168} en 0,87-1,02.

Los valores farmacocinéticos obtenidos fueron similares a los reportados por otros autores en estudios de Bioequivalencia y en las revisiones farmacológicas de Sertralina.^{8,11}

Solo completó una mujer todas las fases del estudio y por eso no se puede evaluar un efecto por género; sin embargo, se describe que no hay una variabilidad importante.¹² Con la dosis administrada a los voluntarios no se describieron eventos adversos de importancia, por lo que se consideró bien tolerada.

CONCLUSIÓN

En este estudio de dosis única, aleatorizado, dos periodos, la formulación de Prueba (MK[®]/Tecnoquímicas S.A.) fue Bioequivalente con la formulación de Referencia (Zoloft[®] de Pfizer S.A), basado en la tasa y extensión de la absorción del principio activo. Las dos formulaciones fueron bien toleradas.

Conflicto de intereses

Este trabajo se realizó con el patrocinio de Tecnoquímicas S.A., fabricante del producto de Prueba Sertralina MK[®]/ Tecnoquímicas S.A. 100 mg, tabletas.

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses con el patrocinador y que sus ingresos corresponden a la labor realizada en las instituciones declaradas en la afiliación.

REFERENCIAS

1. Murdoch D, McTavish D. Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs*. 1992;44(4):604-624.
2. Muijsers RB, Plosker GL, Noble S. Sertraline: a review of its use in the management of major depressive disorder in elderly patients. *Drugs Aging*. 2002;19(5):377-392.
3. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):Cd006117.
4. Pollack MH, Rapaport MH, Clary CM, Mardekian J, Wolkow R. Sertraline treatment of panic disorder: response in patients at risk for poor outcome. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(12):922-927.
5. Akgul T, Karakan T, Ayyildiz A, Germiyanoglu C. Comparison of sertraline and citalopram for treatment of premature ejaculation. *Urol J*. 2008;5(1):41-45.
6. Arafa M, Shamloul R. Efficacy of sertraline hydrochloride in treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study using a validated questionnaire. *Int J Impot Res*. 2006;18(6):534-538.
7. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007;45(3):666-674.
8. DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet*. Vol 41. New Zealand 2002:1247-1266.
9. Kobayashi K, Ishizuka T, Shimada N, Yoshimura Y, Kamijima K, Chiba K. Sertraline N-demethylation is catalyzed by multiple isoforms of human cytochrome P-450 in vitro. *Drug Metab Dispos*. 1999;27(7):763-766.
10. Ronfeld RA, Wilner KD, Baris BA. Sertraline. Chronopharmacokinetics and the effect of coadministration with food. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32 Suppl 1:50-55.
11. Almeida S, Portoles A, Terleira A, Filipe A, Cea E, Caturla MC. Comparative bioavailability/ bioequivalence of two different sertraline formulations: a randomised, 2-period x 2-sequence, crossover clinical trial in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(4):191-197.
12. Ronfeld RA, Tremaine LM, Wilner KD. Pharmacokinetics of sertraline and its N-demethyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32 Suppl 1:22-30.



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES



Sistema Nervioso
Central

Sertralina

50 mg - 100 mg



Tecnóquímicas



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**

Material de uso exclusivo para la Fuerza de Promoción y Ventas MK, no va dirigido al consumidor.
Para mayor información línea gratuita **01 8000 52 33 39** o visite nuestra página web
www.tecnoquimicas.com



Tecnoquímicas