



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

Promoting the
QUALITY OF MEDICINES Plus

Gentamicine injectable : outil aide-mémoire en vue de faciliter la préparation du Dossier

Février 2023



Gentamicine : OUTIL AIDE-MÉMOIRE EN VUE DE FACILITER LA PRÉPARATION DU DOSSIER



Pour nous contacter :

Programme Promoting the Quality of Medicines Plus
United States Pharmacopeia
12601 Twinbrook Parkway
Rockville, MD 20852 USA
Tél. : +1-301-816-8166
Fax : +1-301-816-8374
Courriel : PQMplus@USP.org

Ce document a été élaboré grâce au généreux soutien du peuple américain, à travers l'accord de coopération n° AID-7200AA19CA00025 de l'USAID (Agence des États-Unis pour le développement international). USP (U.S. Pharmacopeial Convention USP) assume la responsabilité du contenu de cet ouvrage ; les idées qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement les vues de PQM+.

Le programme Promoting the Quality of Medicines Plus (PQM+) est un accord de coopération quinquennal entre l'USAID et l'USP. Il a pour objectif de renforcer durablement les systèmes d'assurance qualité des produits médicaux dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Le programme vise à améliorer la qualité des produits médicaux, grâce notamment à des approches intersectorielles et de renforcement des systèmes, à l'application de normes internationales d'assurance qualité dans l'ensemble du système pharmaceutique. En facilitant le partage de l'expertise scientifique et en apportant son soutien technique et son leadership, le programme PQM+ aide à créer des systèmes de santé locaux résilients et robustes qui permettent de traiter des maladies telles que le VIH/sida, la tuberculose, le paludisme et les maladies tropicales négligées, tout en améliorant la santé maternelle, néonatale et infantile.

Citation suggérée

Ce document peut être cité en mentionnant PQM+. Veuillez utiliser la citation suivante :

PQM+. 2023. Gentamicine : outil aide-mémoire en vue de faciliter la préparation du Dossier. Soumis à USAID (l'Agence des États-Unis pour le développement international) par le programme PQM+. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention.

Remerciements

Les informations présentées dans cet outil de travail ont été compilées à partir du rapport original, *Gentamicin Product Information Report – January 2023*, et développées en collaboration avec le Biotechnology Innovation and Regulatory Science Center, Purdue University. PQM+ remercie Thomas Ofori-Okyere, conseiller technique, gestion de l'approvisionnement en produits et chimie, fabrication et contrôle, PQM+, pour la préparation de cet outil de travail, sous la direction de Frederick Meadows, conseiller technique principal, Service de gestion de l'approvisionnement en produits techniques et procédés chimiques, fabrication et contrôle, PQM+. Nous remercions également Amanda Lewin, conseillère technique, Renforcement des systèmes de réglementation, PQM+ pour son travail de relecture.

PQM+ remercie l'USAID pour avoir financé l'élaboration de cet outil de travail. PQM+ tient à remercier tout particulièrement Deborah Armbruster, Leah Greenspan, Patricia Jodrey, Joseph Monehin, Alison Collins, Elisabeth Ludeman et Tobey Busch pour leurs conseils et leur soutien.

Sommaire

Remerciements.....	iii
Acronymes.....	v
Aperçu	1
Aide-mémoire pour le Document technique commun (CDT)* Module 2.3.P.4 : Contrôle des excipients (injection de sulfate de gentamicine)	2
Aide-mémoire pour le Document technique CDT, Module CTD 3.2.P.8 : Stabilité (sulfate de gentamicine)	6
Aide-mémoire pour le Document technique CDT, Module 2.3.P.3 : Procédé de fabrication	9
Aide Aide-mémoire pour le Document technique CDT, Module 3.2.S.4 : Contrôle de la substance médicamenteuse.....	10
Profil analytique.....	10
Ingrédient pharmaceutique actif	10
Aide-mémoire pour le Document technique CDT, Module 3.2.S.4 : Contrôle de la substance médicamenteuse.....	11
Hygiène industrielle, échantillonnage et méthodes analytiques	11
Méthode de test analytique.....	11
Aide pour document CDT, Module 3.2.S : Substance médicamenteuse.....	11
Structure/formule chimique	11
Stéréochimie	12
Aide-mémoire pour le Document CDT, Module 3.2.P.5 : Contrôle du produit médicamenteux ..	13
Méthode d'analyse	13
Aide-mémoire pour le Document CDT, Module 3.2.S.7 : Stabilité	14
Références	16
Profil analytique.....	10
Hygiène industrielle, échantillonnage et méthodes analytiques	11
Structure/formule chimique	11
Stéréochimie	12
Méthode d'analyse	13

Acronymes

OMS	Organisation mondiale de la Santé
ADJ PH	Ajustement du pH
IPA	ingrédient pharmaceutique actif
CPP	critical process parameter (paramètre de processus critique)
AQC	attributs de qualité critiques
FDA	Agence de régulation des aliments et des médicaments (États-Unis)
EMA	Agence européenne des médicaments
IID	Base de données des ingrédients inactifs
MDE	exposition journalière maximale
MPPUD	puissance maximale par dose unitaire
PQM+	Programme Promoting the Quality of Medicines Plus
UNII	unique ingredient identifier — Identificateur unique d'ingrédient
USAID	U.S. Agency for International Development (Agence des États-Unis pour le développement international)
USP	U.S Pharmacopeial Convention (Convention de la pharmacopée américaine — États-Unis)
p/v	poids par volume

Aperçu

Ce document est un outil de travail dont le but est de faciliter l'accès aux informations techniques pour celles et ceux qui préparent des dossiers pour la gentamicine. Ces informations sont essentiellement des indications sur les propriétés physicochimiques et toxicologiques, sur l'analyse, la formulation et la stabilité du procédé, le stockage et les contrôles de la gentamicine. Les informations contenues dans le présent document proviennent du Rapport d'information sur le produit (Gentamicine) du programme Promoting the Quality Medicines + (janvier 2023).

La formulation du produit est décrite dans le rapport d'information sur le produit.

Aide-mémoire pour le Document technique commun (CTD)* Module 2.3.P.4 : Contrôle des excipients (injection de sulfate de gentamicine)

* Document technique commun (CTD)

Tableau 1

Liste des excipients et leur fonction proposée avec les limites de la base de données des ingrédients inactifs (IID) pour l'injection de gentamicine, U.S. Pharmacopeial Convention (USP) pédiatrique 20 mg par 2 ml par Fresenius Kabi, États-Unis.

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Hydroxyde de sodium (UNII† : 55X04QC32I)	Ajustement du pH	(Fresenius Kabi, 2021) ; (FDA [^] , 2022)	Ajustement du pH (ADJ) PH*	Sans objet
Acide sulfurique (UNII : O40UQP6WCF)	Ajustement du pH	(Fresenius Kabi, 2021); (FDA, 2022)	ADJ PH*	Sans objet

† Identificateur unique d'ingrédient (UNII)

[^] U.S. Food and Drug Administration (FDA)

Tableau 2.

Liste des excipients et leur fonction proposée avec les limites IID pour l'injection de sulfate de gentamicine, USP 80 mg/2 ml par Hospira, États-Unis.

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Métabisulfite de sodium (UNII : 4VON5FNS3C)	Antioxydant	(Hospira, 2021); (FDA, 2022). USAID. (n.d.) p. 18	40 mg d'exposition quotidienne maximale (MDE)	2,9 mg dans 1 ml
Edétate disodique anhydre (UNII : 8NLQ36F6MM)	Agent chélatant	(Hospira, 2021); (FDA, 2022); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 255	0,01 % poids en volume (p/v) puissance maximale par dose unitaire (MPPUD)** Intramusculaire **MPPUD : 3 mg MDE* Intraveineuse	0,1 mg dans 1 ml
Méthylparabène (UNII : A2I8C7HI9T)	Conservateurs	(Hospira, 2021); (FDA, 2022)	14 mg MDE* Intramusculaire 5 % p/v MPPUD** Intraveineuse	1,8 mg dans 1 ml
Propylparabène (UNII : Z8IX2SC1OH)	Conservateurs	(Hospira, 2021); (FDA, 2022)	2 mg MDE* Intramusculaire, Intraveineuse	0,2 mg dans 1 ml

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Hydroxyde de sodium (UNII : 55X04QC32I)	Ajustement du pH	(Hospira, 2021); (FDA, 2022)	ADJ PH	Sans objet
Acide sulfurique (UNII : O40UQP6WCF)	Ajustement du pH	(Hospira, 2021); (FDA, 2022)	315 mg MDE* Intramusculaire, Intraveineuse	Sans objet
Eau (UNII : 059QF0K00R)	Solvant	(Hospira, 2021); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 802		

Tableau 3.

Liste des excipients et leur fonction proposée pour Cidomycin 80 mg/2 ml solution injectable par SANOFI UK

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Chlorure de sodium	Agent tonique	(FDA, 2022); (Sanofi, 2022); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 671. (FDA, 2022)	0,86 % p/v MPPUD** Intramusculaire 340 mg MDE* Intramusculaire 1080 mg MDE* Intraveineuse	≤ 0,9 %
eau pour préparations injectables	Solvant	(Sanofi, 2022); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 802		
Hydroxyde de sodium 2N (10 %)	Ajustement du pH	(Sanofi, 2022)		Sans objet
Acide sulfurique	Ajustement du pH	(Sanofi, 2022)		Sans objet

Tableau 4.

Liste des excipients et leur fonction proposée pour la solution de gentamicine 10 mg/ml pour injection ou perfusion par Wockhardt UK, Ltd.

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Métabisulfite de sodium (E223)	Antioxydant	(FDA, 2022). (USAID, n.d.) p.18; (Wockhardt, 2022)	40 mg MDE*	2,9 mg dans 1 ml
Hydroxyde de sodium	Ajustement du pH	(Wockhardt, 2022)		Sans objet
Acide sulfurique (10 %)	Ajustement du pH	(Wockhardt, 2022)		Sans objet
Eau pour préparations injectables	Solvant	(Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 802. (Wockhardt, 2022)		

Tableau 5.

Liste des excipients et leur fonction proposée avec les limites IID pour la solution de gentamicine 40 mg/ml pour injection ou perfusion par Noridem Entreprises, Ltd.

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Edétate disodique	Agent chélatant	(FDA, 2022); (Noridem, 2021); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 255	0,01 % p/v MPPUD** Intramusculaire 3 mg MDE* Intraveineuse	0,005 et 0,1 % p/v
Métabisulfite de sodium (E223)	Antioxydant	(FDA, 2022); (Noridem, 2021). (USAID. non daté) p. 18	40 mg MDE*	2,9 mg dans 1 ml
Hydroxyde de sodium 1 N	Ajustement du pH	(Noridem, 2021);		Sans objet
Acide sulfurique 0,5 M	Ajustement du pH	(Noridem, 2021);		Sans objet
Eau pour préparations injectables	Solvant	(Noridem, 2021); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 802		

Tableau 6.

Liste des excipients et leur fonction proposée pour la solution de gentamicine 40 mg/ml pour injection ou perfusion par Panpharma UK, Ltd.

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Edétate disodique	Agent chélatant	(FDA, 2022); (Panpharma, 2022); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 255	0,01 % p/v MPPUD** Intramusculaire 3 mg MDE* Intraveineuse	0,005 et 0,1 % p/v
Chlorure de sodium	Agent tonique	(FDA, 2022); (Panpharma, 2022); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 671	0,86 % p/v MPPUD** Intramusculaire 340 mg MDE* Intramusculaire 1080 mg MDE* Intraveineuse	≤0,9 %
Acide sulfurique	Ajustement du pH	(Panpharma, 2022)		Sans objet
Eau pour préparations injectables	Solvant	(Panpharma, 2022); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 802		

Tableau 7.

Liste des excipients et leur fonction proposée pour la gentamicine pédiatrique 20 mg/2 ml par Zentiva UK

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Chlorure de sodium	Agent tonique	(FDA, 2022); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 671; (Zentiva, 2022)	0,86 % p/v MPPUD** Intramusculaire 340 mg MDE* Intramusculaire 1080 mg MDE* Intraveineuse	≤0,9 %
Hydroxyde de sodium 2M	Ajustement du pH	(Zentiva, 2022)		Sans objet
Acide sulfurique 1M	Ajustement du pH	(Zentiva, 2022)		Sans objet
Eau pour préparations injectables	Solvant	(Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 802; (Zentiva, 2022)		

Tableau 8.

Liste des excipients et leur fonction proposée pour Genticin (Gentamicin) 40 mg/ml Injectable par ADVANZ Pharma Royaume-Uni.

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Eau pour préparations injectables	Solvant	(Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 802		
Acide sulfurique	Acidifiant	(Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 758		Sans objet

Tableau 9.

Liste des excipients et leur fonction proposée pour Pfizer (Australie) gentamicine 80 mg/2 ml (sous forme de sulfate) injection British Pharmacopeia ampoule (11376) par Pfizer Australia Pty Ltd.

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Edétate disodique	Agent chélatant	(FDA, 2022); (Pfizer, 2022); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 255	0,01 % p/v MPPUD** Intramusculaire 3 mg MDE* Intraveineuse	0,005 et 0,1 % p/v
Eau pour préparations injectables	Solvant	(Pfizer, 2022); (Rowe, Sheskey, Owen, & American Pharmacists Association, 2006) p. 802		
Hydroxyde de sodium	Ajustement du pH	(Pfizer, 2022)		Sans objet
Acide sulfurique	Ajustement du pH	(Pfizer, 2022)		Sans objet

Note. Contrairement à la FDA IID, l'Agence européenne des médicaments (EMA) n'a pas développé de base de données d'excipients dans les médicaments approuvés (Elder & Faï, 2019).

Aide-mémoire pour le Document technique commun (CDT), Module CTD

3.2.P.8 : Stabilité (sulfate de gentamicine)

L'injection de sulfate de gentamicine est stable à température ambiante. Par conséquent, il n'y a pas d'exigence de stockage dans la chaîne du froid. La durée de conservation du produit de différents fabricants varie de deux ans à quatre ans. Conditions de stockage : « Ne pas stocker le produit à une température supérieure à 25 °C. Ne pas le stocker au réfrigérateur ou au

congélateur. Le garder à l'abri de la lumière." Le tableau 10 ci-dessous indique la durée de conservation et les conditions de stockage de certains produits approuvés par la FDA, l'EMA et l'Australian Therapeutic Goods Administration.

Tableau 10.

Durée de conservation et conditions de stockage de certains produits approuvés par la FDA (États-Unis), l'EMA (Europe) et l'Australian Therapeutic Goods Administration (USAID, non daté).

Fabricant du produit	Durée de conservation	Condition de stockage	Référence
Fresenius Kabi, USA	Non spécifié	Conserver à 20–25 °C. [Voir USP, Température ambiante contrôlée.]	(USAID, n.d.); (Fresenius Kabi, 2021).
Hospira, USA.	Non spécifié	Conserver à 20–25 °C. [Voir USP, Température ambiante contrôlée.]	(USAID, non daté); (Hospira, 2021).
SANOFI Royaume-Uni	3 années	Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur ni au congélateur. Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.	(USAID, n.d.); (Sanofi, 2022).
Wockhardt UK Ltd	2 années	Ne pas stocker à une température supérieure à 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur, ni au congélateur. Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.	(USAID, non daté); (Wockhardt, 2022).
Noridem Enterprises Ltd.	3 années	Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières pour sa conservation. Ne pas mettre au réfrigérateur, ni au congélateur.	(Noridem, 2021).
Panpharma UK Ltd.	3 années	Stocker en dessous de 30 °C	(Panpharma, 2022).
Zentiva Royaume-Uni.	2 années	Ne pas stocker à une température supérieure à 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur, ni au congélateur.	(Zentiva, 2022).
ADVANZ Pharma Royaume-Uni	4 années	Ne pas stocker à une température supérieure à 25 °C. Ne pas congeler.	(ADVANZ, 2021).
Pfizer Australia Pty Ltd.	2 années	Conserver en dessous de 25 °C. Tenir à l'abri de la lumière.	(USAID, n.d.); (Pfizer, 2022).

Aide-mémoire pour le Document technique commun (CTD), Module 2.3. P.5 : Contrôle du produit médicamenteux

(injection de sulfate de gentamicine)

Tableau 11.

Exigence de qualité standard de l'injection de sulfate de gentamicine

Paramètre de processus critique (CPP)

Attributs de qualité critiques (AQC) de l'injection de sulfate de gentamicine (USAID – Référence de publication non disponible)

AQC	Critères d'acceptation	Justification
Apparence	Solution claire et incolore, exempte de particules visibles	Inspection visuelle USP <1>
Identification (chromatographie sur couche mince)	Les intensités et les valeurs Rf des trois taches principales obtenues à partir de la solution test correspondent à celles obtenues à partir de la solution étalon	USP<621>
Essai	90,0–125,0 %	USP<81>
pH	3,0–5,5	USP<791>
Endotoxines bactériennes	Pas plus de 0,71 unité d'endotoxine USP/mg de gentamicine	USP<85>
Aspect particulier	Répondre aux exigences des injections de petit volume	USP<788>
Volume extractible	Conformité	USP<1>
Stérilité	Stérile	USP <71>

Bien que la procédure de fabrication de gentamicine à injection soit simple, le principal problème de qualité est le processus de stérilisation, ainsi que la stérilité de l'installation où elle est fabriquée (Im-Amornphong & Tomazzini, 2019). Lorsque les CPP varient au-delà de la limite acceptable, ils ont un impact sur les CQA et doivent donc être contrôlés pour s'assurer que le processus génère la qualité souhaitée de solution de gentamicine (Lopes, 2014).

L'environnement doit répondre à la propreté de classe C pendant la préparation de la solution et de classe A pour les opérations à haut risque, telles que le remplissage des flacons, tandis que l'environnement de fond pour la classe A doit être de classe B (OMS, 2011). Les paramètres CPP découlent des opérations unitaires d'un procédé de fabrication d'injectables de traitement aseptique par filtration stérile (Lopes, 2014 ; OMS, 2011).

Tableau 12.

Profil de produit cible de qualité (QTPP) pour l'injection de sulfate de gentamicine

Éléments QTPP	Cible
Forme posologique	Parentéral
Intensité du dosage	40 mg dans 1 ml
Voie d'administration	Intramusculaire et intraveineux
Attributs de qualité du produit pharmaceutique	Confère AQC

Tableau 13 :

Résumé des CPP du procédé de fabrication de la solution de gentamicine pour injection

Étape de fabrication	Procédés requis	CPP
Préparation de la solution vrac	<ul style="list-style-type: none"> • Dissoudre la substance médicamenteuse et les excipients pour former la solution en vrac. • Purger la solution avec de l'azote pour éliminer l'oxygène dissous. • Ajustement du pH 	<ul style="list-style-type: none"> • Température de l'eau/de la solution • Vitesse et temps de mélange • Oxygène dissout, pas plus de 0,5 mg/l • pH de la solution (3,5–5,0)
Préparation des ampoules	Stérilisation des ampoules par tunnel à chaleur sèche	Température (330 °C) et durée
Stérilisation de l'équipement	Stérilisation de l'assemblage de filtration et des pièces de la machine de remplissage d'ampoules	<ul style="list-style-type: none"> • Temps et température • 120 °C pendant 30 min
Préfiltration	Préparation de l'ensemble de filtration	Tests d'intégrité du filtre – ne doit pas dépasser 0,22 micromètre
Filtration stérile	Filtration	<ul style="list-style-type: none"> • Pression de filtration • Temps de filtration
Remplissage et scellage des ampoules	Remplissage et scellage des ampoules	<ul style="list-style-type: none"> • Salle blanche : Classe A • Vitesse de la ligne • Volume de remplissage (2,1 à 2,2 ml)

Aide-mémoire pour le Document technique commun (CTD), Module 2.3.P.3 : Procédé de fabrication

Étapes du processus de fabrication	Description
Préparation de la solution avec ajustement du pH	Faites dissoudre les excipients et l'ingrédient pharmaceutique actif (API) dans du WFI et ajustez le pH avec de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium à un pH de 3,0 à 5,5.
Préfiltration et filtration stérile	Le procédé implique la stérilisation de la solution vrac et l'élimination des particules à l'aide de filtres de 0,22 micron.
Stérilisation des ampoules et de la machine de remplissage	Les ampoules en verre sont lavées et stérilisées à la chaleur sèche. Les ensembles de filtration et les pièces de la machine de remplissage d'ampoules sont également stérilisés avant l'étape de remplissage, à l'aide de chaleur sèche.
Remplissage et scellage des ampoules	C'est la dernière étape du processus de fabrication. La solution stérile en vrac du produit pharmaceutique est remplie dans des ampoules stériles en verre sec, et scellée dans une salle blanche de classe 100. Le volume de remplissage est ajusté à 2,15 ml pour chaque ampoule.

Conditionnement

Des flacons en verre neutre de type I sont utilisés à cet effet. Il faudra s'assurer que le

contenant est approprié ; l'effectivité des propriétés suivantes doit également être vérifiée :

- Sécurité
 - Les flacons en verre et les bouchons en caoutchouc doivent répondre aux exigences standard, telles que celles de l'USP.
 - La composition du bouchon en caoutchouc, ainsi qu'une déclaration du fournisseur indiquant que le matériau est exempt de 2-mercapto benzothiazoles et de nitrosamines, doivent être fournies.
 - Le cas échéant, le lavage et la stérilisation/dépyrogénéation doivent être étayés par des données de validation du procédé.
- Protection
 - S'agissant de l'intégrité du contenant, la contamination microbienne doit être démontrée par la pénétration de microbes ou de colorants ou par d'autres méthodes :
 - Test unique rapporté dans le cadre du développement du produit
 - Tests de fuite de routine effectués dans le cadre de la fabrication du produit
- Compatibilité
 - Les données extractibles/lixiviables des bouchons en caoutchouc doivent être fournies.
 - Des données de stabilité accélérées et à long terme sur des flacons stockés dans une orientation inversée doivent être soumises pour soutenir davantage l'absence de relargables ainsi que l'absorption.
 - La compatibilité du produit emballé complet (produit pharmaceutique fini) avec les diluants (tels que l'injection de dextrose à 5 % ou le chlorure de sodium à 0,9 % selon les instructions de l'étiquette), le cas échéant, sur la plage de dilution proposée (étiquette) dans des récipients spécifiés peut également nécessiter être démontré (USAID, – Référence de publication non disponible.).

Le programme de développement de processus de fabrication ou le programme d'amélioration de processus doit identifier tous les paramètres de processus critiques qui doivent être surveillés ou contrôlés pour s'assurer que le produit est de la qualité souhaitée. Pour les produits destinés à la stérilisation, un processus de stérilisation approprié pour le produit pharmaceutique et la matière de conditionnement primaire doit être choisie et son choix justifié (Tietje & Brouder, 2010).

Aide Aide-mémoire pour le Document technique commun (CTD), Module 3.2.S.4 : Contrôle de la substance médicamenteuse

Profil analytique

Ingrédient pharmaceutique actif

Le sulfate de gentamicine contient 20 à 40 % de gentamicine C1, 10 à 30 % de gentamicine C1a. La somme des gentamicines C2, C2a et C2b est de 40 à 60 %. La teneur en gentamicine C1 est comprise entre 25 et 50 % ; la teneur en gentamicine C1a est comprise entre 10 et 35 % ; et la somme des teneurs en gentamicine C2a et en gentamicine C2 est comprise entre 25 et 55 % (Brettler, 2020). La gentamicine est librement soluble dans l'eau, mais insoluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme, l'éther et le benzène. Des études ont démontré que l'IPA

de sulfate de gentamicine présente une excellente stabilité dans des conditions normales, ce qui peut s'avérer un avantage dans la formulation.

Le sulfate de gentamicine a une activité biologique équivalente à NLT 590 µg/mg de gentamicine, calculée sur la base sèche (USP, 2022).

Aide-mémoire pour le Document technique CTD, Module 3.2.S.4 : Contrôle de la substance médicamenteuse

Hygiène industrielle, échantillonnage et méthodes analytiques

L'hygiène industrielle est la science qui assure la sécurité et la santé des personnes au travail et dans leurs communautés. Des précautions pour une manipulation sans danger doivent être prises pour éviter tout contact avec la peau et les yeux. La formation de poussières et d'aérosols doit être évitée. Une ventilation par aspiration locale terminée par HEPA doit être envisagée au point de génération de poussières, fumées ou vapeurs. Des mesures standard de protection préventive contre l'incendie doivent être prises.

Méthode de test analytique

Diverses techniques chromatographiques telles que la chromatographie liquide, la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse sont utilisées pour la détection des antibiotiques aminosides. Toutefois, au regard des limites de la technique de spectrophotométrie ultraviolet-visible, différents types de techniques de détection comme le détecteur d'aérosol chargé corona et le détecteur électrochimique sont utilisés comme la technique la plus puissante et la plus polyvalente pour la démonstration de ces molécules dans le domaine analytique. Les méthodes analytiques aident à assurer la qualité des produits pharmaceutiques. La chromatographie liquide en phase inversée à appariement d'ions est largement utilisée pour analyser les aminoglycosides en utilisant des acides carboxyliques perfluorés volatils, tels que l'acide trifluoroacétique, l'acide heptafluoropropionique et l'acide heptafluorobutyrique comme ions d'appariement dans la phase mobile. Cela permet de retenir les aminoglycosides sur la colonne et d'améliorer la séparation.

Comme décrit dans les pharmacopées européenne et américaine, l'analyse de la gentamicine est basée sur une méthode de détecteur à réseau de photodiodes par chromatographie liquide à haute performance utilisant une colonne à base de silice C18. 4,5 La phase mobile contient de l'acide trifluoroacétique, de l'acide heptafluorobutyrique et de l'acétonitrile. Son pH est ajusté à 2,6 par de l'hydroxyde de sodium pour éviter l'hydrolyse de la phase greffée de silice lorsqu'elle est exposée à des conditions de pH plus faibles.

Aide pour le Document technique commun (CTD), Module 3.2.S : Substance médicamenteuse

Structure/formule chimique

Structure/formule chimique

Nom	N° CAS.	Formule	Masse moléculaire
Sulfate de gentamicine	1405-41-0	C ₆₀ H ₁₂₅ N ₁₅ O ₂₅ S	1488,8 g/mole

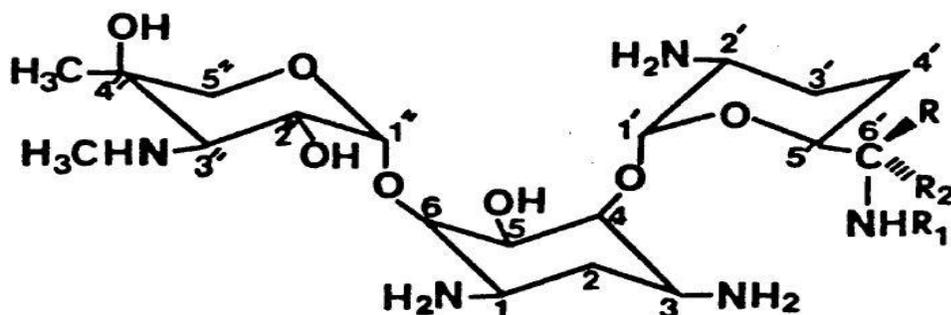
Nom	N° CAS.	Formule	Masse moléculaire
Gentamicine C1	25876-10-2	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	477,6 g/mol
Gentamicine C1a	26098-04-4	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	449,5 g/mol
Gentamicine C2	25876-11-3	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	463,6 g/mol

Stéréochimie

L'isolation et les études chimiques préliminaires de la gentamicine ont montré qu'elle est composée d'un complexe d'antibiotiques aminoglycosides contenant l'aminocyclitol 2-désoxystreptamine et deux sucres aminés supplémentaires (Kraisintu, 1981). Les deux sucres aminés sont liés à un noyau hexose par une liaison glycosidique. L'hexose mentionné ici est la 2-désoxystreptamine, donc le composé est un aminocyclitol aminoglycosidique (INCHEM, 1994).

Le complexe est isolé sous la forme d'une poudre amorphe optiquement active. Il est facilement soluble dans l'eau, la pyridine et le diméthylformamide ; modérément soluble dans le méthanol, l'acétone et l'éthanol, et insoluble dans l'éther diéthylique, le benzène et les hydrocarbures halogénés. La séparation chromatographique du complexe de gentamicine montre qu'il est constitué de trois composants principaux, désignés par C₁, C₂ et C_{1a}.

Figure 1.



- $R = R_1 = CH_3; R_2 = H$ Gentamicine C₁
- $R = CH_3; R_1 = R_2 = H$ Gentamicine C₂
- $R = R_2 = R_1 = H$ Gentamicine C_{1a}

La spectrométrie de masse a donné des pics M^+ à m/e 477, 463 et 449 pour la gentamicine C₁, C₂ et C_{1a}, correspondant respectivement aux formules moléculaires C₂₁H₄₃N₅O₇, C₂₀H₄₁N₅O₇ et C₁₉H₃₉N₅O₇. La différence de 14 unités de masse suggère que les trois composés diffèrent par leur degré de méthylation. Cela a été confirmé par des études sur les spectres de résonance magnétique nucléaire, qui ont montré que les trois composants contenaient un groupe C-méthyle tertiaire et un groupe N-méthyle, mais que la gentamicine C₂ avait un C-méthyle secondaire supplémentaire tandis que la gentamicine C₁ présentait à la fois cette caractéristique et un groupe N-méthyle supplémentaire. Enfin, les études de rotations optiques réalisées ont confirmé que chacun des composants de la gentamicine C est dextrogyre (Kraisintu, 1981).

Aide-mémoire pour le Document technique commun (CTD), Module 3.2.P.5 : Contrôle du produit médicamenteux

Méthode d'analyse

La structure chimique de la gentamicine révèle l'absence de chromophore dans la molécule, rendant difficile la détection directe de l'antibiotique. Cela signifie que, comme les autres aminoglycosides, la gentamicine ne présente aucune absorbance ultraviolette. Ainsi, la spectrophotométrie ne peut pas être utilisée pour l'analyse de cet antibiotique. En outre, l'analyse spectrophotométrique est compliquée par le fait que les constituants auxiliaires présents dans les médicaments rendent les mesures spectrophotométriques directes pratiquement impossibles en raison des interférences (Krzek, Woltyńska & Hubicka, 2009). Pour cette raison, et la difficulté de séparer ses différents composants, l'USP et la Pharmacopée Européenne précisent toutes deux que la composition de la gentamicine C doit être déterminée par chromatographie liquide avec détection électrochimique pulsée (Rodríguez et al., 2015).

L'injection de gentamicine contient une quantité de sulfate de gentamicine équivalente à pas moins de 90 % et pas plus de 125 % de la quantité de gentamicine indiquée sur l'étiquette. Le produit peut contenir des tampons, des conservateurs et des agents séquestrants appropriés, sauf s'il est destiné à un usage intrathécal, auquel cas, il ne contiendrait que des agents de tonicité appropriés (USP, 2018).

Méthodes d'analyse de certains paramètres du test à la gentamicine

Test	Méthode d'analyse (USP, 2018)
Identification	<p>Méthode : Chromatographie sur couche mince</p> <p>Procédé : Appliquer séparément un volume d'injection équivalent à 20 µg de gentamicine et un volume équivalent d'une préparation similaire de sulfate de gentamicine USP RS sur une plaque chromatographique en couche mince appropriée recouverte d'une couche de 0,25 mm de gel de silice chromatographique ayant une taille de porosité moyenne de 6 nm. Au besoin, diluer l'injection avec de l'eau, afin d'obtenir une solution d'essai ayant une teneur de 1000 µg de gentamicine par ml. Lorsque l'injection contient moins de 1000 µg par ml, appliquer un volume équivalent à 20 µg de gentamicine sur la plaque chromatographique en portions séparées d'au plus 20 µL chacune, chaque application pouvant sécher avant l'application de la suivante. Placer la plaque dans une chambre chromatographique appropriée et développer le chromatogramme dans un système de solvant constitué de la phase inférieure d'un mélange de chloroforme, de méthanol et d'hydroxyde d'ammonium (20:13:10) jusqu'à ce que le front de solvant se soit déplacé d'environ les trois quarts de la longueur de la plaque. Retirer la plaque de la chambre, la sécher à l'air et l'exposer aux vapeurs d'iode dans un bocal de détection contenant des cristaux d'iode : les intensités et les valeurs RF des trois taches principales obtenues à partir de la solution d'essai correspondent à celles obtenues à partir de la solution étalon.</p>
Essai	<p>Remarques : Pour les substances comme la gentamicine, qui ne sont pas facilement quantifiables par des moyens chimiques ou physiques, il est toujours nécessaire d'exprimer les quantités biologiques en unités d'activité biologique, chacune étant définie par une norme de référence faisant autorité. L'activité biologique de l'antibiotique est indiquée en unités (U) ou en µg d'activité.</p> <p>Deux techniques sont généralement appliquées : l'essai sur plaque cylindrique (ou plaque) et l'essai turbidimétrique (ou sur tube). La technique sur plaque cylindrique est utilisée pour la gentamicine.</p>

Test	Méthode d'analyse (USP, 2018)
	<p>Méthode : Essai sur plaque cylindrique</p> <p>Le test sur plaque cylindrique dépend de la diffusion de l'antibiotique à partir d'un cylindre vertical à travers une couche de gélose solidifiée dans une boîte de Pétri ou une plaque. La croissance des micro-organismes spécifiques inoculés dans la gélose est empêchée dans une zone circulaire ou " zone " autour du cylindre contenant la solution de l'antibiotique.</p>
Test d'endotoxines bactériennes	<p>Remarques : Le test d'endotoxines bactériennes détecte ou quantifie les endotoxines des bactéries Gram-négatives à l'aide du lysat d'amibocytes du limule (<i>Limulus polyphemus</i> ou <i>Tachypleus tridentatus</i>).</p> <p>Méthode : Il existe trois techniques pour ce test : la technique du gel-caillot, qui est basée sur la formation de gel ; la technique turbidimétrique, basée sur le développement de la turbidité après clivage d'un substrat endogène ; et la technique chromogénique, basée sur le développement de la couleur après clivage d'un complexe synthétique peptide-chromogène. L'une des trois techniques de test est recommandée pour la gentamicine. En cas de doute ou de contestation, la décision finale est prise sur la base du test limite gel-caillot. Le test est effectué de manière à éviter la contamination par les endotoxines.</p>
pH	<p>Remarques : Par définition, le pH est égal à $-\log_{10} [H^+]$.</p> <p>Où, H⁺ est l'activité de l'hydrogène (H⁺) ou de l'ion hydronium (H₃O⁺), et l'activité de l'ion hydrogène se rapproche très étroitement de la concentration en ion hydrogène.</p> <p>Méthode : Le pH est la valeur donnée par un capteur et un système de mesure potentiométriques appropriés et correctement calibrés. Le système de mesure est traditionnellement appelé « pH-mètre ». Bien que le pH-mètre soit encore couramment utilisé, le système de mesure peut également être intégré à l'intérieur du capteur de pH et le signal de pH peut être transmis numériquement à un appareil externe tel qu'un ordinateur, un contrôleur logique programmable, un système de contrôle distribué, un système d'acquisition de données, un terminal ou un autre appareil contrôlé par microprocesseur.</p>
Matière particulaire dans les solutions injectables	<p>Remarques : Les matières particulaires dans les injections et les perfusions parentérales sont constituées de particules non dissoutes mobiles étrangères, autres que des bulles de gaz, présentes involontairement dans les solutions.</p> <p>Méthode : Pour la détermination des particules, le test de comptage de particules d'obscurcissement de la lumière ou le test de comptage de particules microscopiques sont généralement utilisés. Lors de l'examen des injections et des perfusions parentérales pour les particules subvisibles, le test de comptage des particules d'obscurcissement de la lumière est de préférence appliqué. En règle générale, il peut être nécessaire de tester certaines préparations par le test de comptage des particules d'obscurcissement de la lumière suivi du test de comptage des particules microscopiques pour parvenir à une conclusion sur la conformité aux exigences.</p>

Aide-mémoire pour le Document technique commun (CTD), Module 3.2.S.7 : Stabilité

L'IPA de la gentamicine provient de ses sels inorganiques (c'est-à-dire le chlorhydrate de gentamicine et le sulfate de gentamicine, ce dernier étant le plus utilisé dans la formulation de produits finis). Lorsque la solution aqueuse de gentamicine est chauffée à 100 °C pendant 30 minutes sur une plage pH allant de 2 à 12, son activité n'est pas fondamentalement modifiée (Luedemann & Weinstein, 1963). Cela implique simplement que le composé est relativement stable dans les milieux acides et alcalins. Parmi les quatre substituants de la gentamicine, les substituants C1, C1a, C2 et C2a-C2 sont les plus gravement affectés par la chaleur (Mullins et al., 2016). Il convient de noter que les aliquotes de gentamicine reconstituées étaient stables

pendant une période de 1 an à -20 °C et 15 jours à 37 °C sur une large plage de pH (*Gentamicin Sulfate* - CAS 1405-41-0 - Calbiochem | 345814| 345814 , non daté. Le sulfate de gentamicine est résistant à la dégradation par la chaleur (Wang et al., 2004)et serait autoclavable, ce qui indique en outre que la gentamicine est thermostable au-delà de 120 °C (*Gentamicin Sulfate* - CAS 1405-41-0 - Calbiochem | 345814, n.d.). Le produit fini disponible de sulfate de gentamicine injectable a une durée de conservation de deux à quatre ans lorsqu'il est stocké en dessous de 25 °C ; et la solution reconstituée peut rester stable pendant 24 heures à 25 °C et plus de 24 heures à 2–8 °C lorsqu'elle est diluée avec les liquides de perfusion, c'est-à-dire une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % (European Medicines Agency, 2019).

Références

- Al-Amoud, A. I., Clark, B. J., & Chrystyn, H. (2002). Determination of gentamicin in urine samples after inhalation by reversed-phase high-performance liquid chromatography using pre-column derivatisation with o-phthalaldehyde. *Journal of Chromatography B*, 769(1), 89-95.
- Bym, K. Clase, Z. Ekeocha, and F. Masekela. (2022). Gentamicin product information report. Biotechnology Innovation and Regulatory Science Center, Purdue University. Extrait de <https://engineering.purdue.edu/BIRS/news/purdue-birs-gentamicin-pir-for-united-states-pharmacopeia/Final%20PIR%20BIRS%2012-1-22.pdf>
- Chénglixíá et al. (2010). Preparation method of gentamicin injection, Chinese Patent No. CN101897664A.
- Cox, C. E. (1970). Gentamicin. *Medical Clinics of North America*, 54(5), 1305–1315.
- CoxGad, E. S. (2008). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Information Technology. (2000). Committee for Veterinary Medicinal Products, Gentamicin Summary Report 2. Extrait de https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/gentamicin-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
- Fresenius Kabi. (2021). Gentamicin injection, USP. Pediatric 20mg per 2ml. Highlights of prescribing information. Extrait de <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8bdeef7f-ad8e-46e0-a872-e945eae51d68>
- Fresenius Kabi USA, LLC. (2013). Gentamicin Injection. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/062366s033lbl.pdf
- Hospira, Inc. (2022, October). *GENTAMICIN SULFATE IN SODIUM CHLORIDE- gentamicin sulfate injection, solution*. Consulté le 30 janvier 2023, extrait de <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=4471>.
- Hospira. (2021). Gentamicin sulfate injection, USP 80mg/2ml. Highlights of prescribing information. Extrait de <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=bb2e10d2-1500-4dde-8281-8ab44abf28f0>
- Millipore Sigma. (n.d.). Gentamicin Sulfate—CAS 1405-41-0—Calbiochem. Consulté le 13 octobre 2022, extrait de https://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/Gentamicin-Sulfate-CAS-1405-41-0-Calbiochem,EMD_BIO-345814
- United States Agency for International Development (USAID). (n.d.). *GENTAMICIN – Manual for Procurement & Supply of Quality-Assured MNCH Commodities*. Extrait de <https://www.ghsupplychain.org/sites/default/files/2019-02/MNCH%20Commodities-Gentamicin.pdf>
- United States Agency for International Development (USAID). (n.d.). *Manual for Procurement & Supply of Quality-Assured Maternal, Newborn and Child Health Commodities*. Extrait de <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/119645-Quality-by-Design-QbD-of-Sterile-Dosage-Form-Packaging/>
- United States Agency for International Development (USAID) Global Health Supply Chain Program. (2019). *Manual for Procurement and Supply of Quality Assured Maternal Newborn*

and Child Health Commodities. In U. G. H. S. C. Program (Ed.), (Vol. Module III, pp. 4).
Extrait de <https://www.ghsupplychain.org/sites/default/files/2019-07/MNCH%20Commodities-FinalCombined.pdf>

United States Food and Drug Administration. (2022). Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Data Through: 1 October 2022. Database Last Updated 19 October 2022.
Extrait de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=BasicSearch.page>

United States Pharmacopeia. (2023). General Chapter (1) Injections and Implanted Drug Products (Parenterals)—Product Quality Tests. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. Extrait de https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M98730_03_01.html

United States Pharmacopeia. (2022). Gentamicin Sulfate. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. Extrait de https://doi.org/10.31003/USPNF_M34850_04_01

William, C. (1964). Manufacture of Gentamicin, U.S. Patent No. 3,136,704. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

Wockhardt UK Ltd. (EMA) (2022). Gentamicin 10mg/ml Solution for Injection or Infusion. Highlights of prescribing information. Extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2407/smpc>

Wockhardt UK Ltd. (EMA) (2022). Gentamicin 10mg/ml Solution for Injection or Infusion Summary of Product Characteristics. Extrait de https://www.medicines.org.uk/emc/product/2407#PHARMACOKINETIC_PROPS

Wockhardt UK Ltd. (EMA) (2019). Gentamicin 40mg/ml Solution for Injection/Infusion: Summary of Product Characteristics. Extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12877/smpc#INCOMPATIBILITIES>

Wockhardt UK Ltd. (EMA) (2018). Assessment report for gentamicin (solution for infusion/solution for injection). Committee for Medicinal Products for Human Use. Extrait de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-gentamicin_en.pdf

Wockhardt UK Ltd (EMA) (n.d.). Gentamicin 40mg/ml Solution for Injection or Infusion— Summary of Product Characteristics. Consulté le 18 novembre 2022, extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2394/smpc>

World Health Organization. (2011). WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. Extrait de https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex6-gmp-sterile-pharmaceutical-products.pdf?sfvrsn=61682f0c_0

World Health Organization. (2009). Practical guidance for scaling up health service innovations. World Health Organization. Extrait de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44180/9789241598521_eng.pdf;jsessionid=748C8434D4A61D790296FD900E2FB023?sequence=1