

Gentamicine : Rapport d'information sur le produit

Mars 2023

Une publication du Biotechnology Innovation and Regulatory Science Center, Purdue University



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). US Pharmacopeial Convention (USP) assume la responsabilité du contenu de cet outil qui ne reflète pas nécessairement les vues de USAID ou du gouvernement des États-Unis.

À propos du programme PQM+

Le programme Promoting the Quality of Medicines Plus (PQM+) est un accord de coopération quinquennal (N° AID-7200AA19CA00025) entre l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID) et US Pharmacopeial Convention (USP), dans le but de renforcer durablement les systèmes d'assurance qualité des produits médicaux dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). PQM+ œuvre pour l'amélioration de la qualité des produits médicaux, grâce à des approches intersectorielles et de renforcement des systèmes, ainsi qu'à l'application de normes internationales d'assurance qualité dans l'ensemble du système pharmaceutique. Grâce au partage de l'expertise scientifique, au soutien technique et au leadership qu'il apporte, le programme PQM+ aide à créer des systèmes de santé locaux résilients et durables qui garantissent l'accès à des médicaments essentiels de qualité et certifiés pour le VIH/sida, la tuberculose, le paludisme, les maladies tropicales négligées et d'autres maladies infectieuses, ainsi que pour la santé reproductive, maternelle, néonatale et infantile.

USP définit des normes de qualité pour les médicaments et la Food and Drug Administration des États-Unis (US FDA) est habilitée à faire respecter ces normes. USP est un organisme de santé publique à caractère scientifique et indépendant, à but non lucratif. USP n'est donc pas une entité de l'agence fédérale de contrôle des aliments et des médicaments (FDA), encore moins celle de toute autre agence du gouvernement des États-Unis. PQM+ n'est aucunement affilié à la FDA, et n'a non plus fait l'objet d'une évaluation par cette dernière. Les références faites à la FDA ou aux publications de la FDA n'impliquent aucunement une approbation du programme PQM+ par la FDA, ou une approbation des informations présentées par PQM+.

Citation suggérée

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

PQM+. 2023. Gentamicine : Rapport d'information sur le produit. Soumis à USAID (l'Agence des États-Unis pour le développement international) par le programme PQM+. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention.

Acronymes

2-MCBT	2-mercaptobenzothiazole
ADE	acceptable daily exposure (exposition journalière admissible)
ADJ PH	Ajustement du pH
ADME	absorption, distribution, métabolisme et excrétion
ALS	antimicrobial lock solutions (solutions verrous antimicrobiennes)
IPA	ingrédient pharmaceutique actif
APP	aggregated production planning (planification de la production agrégée)
Australian TGA	Administration australienne des produits thérapeutiques
BET	test d'endotoxines bactériennes
BIRS	Biotechnology Innovation and Regulatory Science (Innovation biotechnologique et sciences réglementaires)
BP	Pharmacopée britannique
CAD	détecteur d'aérosols chargés corona
CEP	certificat de conformité
CPP	critical process parameter (paramètre de processus critique)
AQC	attribut de qualité critique
DCS	distributed control system (système de commande distribué)
DOE	design of experiments (conception expérimentale)
DSC	Differential Scanning Calorimetry (calorimétrie différentielle à balayage)
EDQM	Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé
EDTA 2NA	sel disodique de l'acide éthylènediaminetétraacétique
ELSD	détecteur de diffusion de lumière à l'évaporation
EMA	Agence européenne des médicaments
FPP	produit entièrement emballé
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

gm	gramme
BPF	bon procédé de fabrication
HCL	chlorure d'hydrogène
HFBA	acide heptafluorobutyrique
CLHP	Chromatographie en phase liquide à haute performance
CIRC	Le Centre international de recherche sur le cancer
ICH	Conseil international pour l'harmonisation
IID	Base de données des ingrédients inactifs
InChI	Identificateur chimique international
IP-RPLC	chromatographie liquide en phase inverse par appariement d'ions
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
kg	kilogramme
l	litre
CL50	concentration létale 50
DL50	dose létale 50
LDH	lactate déshydrogénase
LDLo	dose létale la plus faible
LOAEL	niveau d'effet nocif observé le plus bas
m ³	mètre cube
MDE	exposition journalière maximale
MeSH	Indexes des sujets médicaux
MF	facteur déclenchant
mg	milligramme
MHz	mégahertz
ml	millilitre
mol	masse molaire
MPPUD	puissance maximale par dose unitaire

SP	spectromètre de masse
NaOH	hydroxyde de sodium
RMN	résonance magnétique nucléaire
NMT	not more than — (pas plus de)
NOAEL	no observable adverse effect level (aucun niveau d'effet nocif observable)
NOEL	no observed effect level (aucun niveau d'effet observé)
OEL	occupational exposure level (niveau d'exposition professionnelle)
PAD	pulsed amperometric detection (détection ampérométrique pulsée)
PFPA	pentafluoropropionique
pH	potentiel de l'hydrogène
PI	intensification des procédés
PIR	Rapport d'information sur le produit
PK	pharmacocinétique
PLC	programmable logic controller (contrôleur logique programmable)
ppm	pièces par minute
PSI	livre par pouce carré
q.s.	quantité suffisante
QTPP	profil du produit cible de qualité
RF	facteur de rétention
RMP	tours par minute
RS	norme de référence
SGOT	sérum glutamo-oxaloacétique transaminase
SGPT	serum glutamic-pyruvic transaminase
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
TFA	acide trifluoracétique
TGA	analyse thermogravimétrique

CCM	chromatographie sur couche mince
UF _A	facteur d'incertitude entre l'animal et l'humain
UF _C	facteur d'incertitude composite
UF _E	effet de gravité
UF _H	facteur d'incertitude humain moyen à humain sensible
UF _R	niveau d'effet de référence
UF _S	facteur d'incertitude à court terme et à long terme
UK-MHFA	United Kingdom Mental Health First Aid
FDA (États-Unis)	United States Food and Drug Administration
USAN-USP	Dictionnaire USP des noms adoptés aux États-Unis
USP	United States Pharmacopeia — Convention de la pharmacopée des États-Unis
UV	ultra-violet
UV/Vs	spectrophotométrie ultraviolet-visible
p/v	poids par volume
WFI	eau pour préparations injectables
µg	microgramme

Remerciements

Ce rapport a été élaboré en collaboration avec le Biotechnology Innovation and Regulatory Science (BIRS) Center, Purdue University. Le professeur Kari Clase est le directeur de ce Centre et le professeur Stephen Byrn en est co-directeur. Le Centre BIRS tient à reconnaître l'aide inestimable des doctorants du programme BIRS, Centre Afrique. Nous remercions également Mme Lauren Terruso pour son excellente assistance tout au long du projet.

PQM+ adresse également ses remerciements à Deborah Armbruster, Leah Greenspan, Patricia Jodrey, Joseph Monehin, Alison Collins, Elisabeth Ludeman et Tobey Busch de l'USAID pour leurs conseils. Nous remercions également les réviseurs techniques de PQM+, Thomas Ofori-Okyere, Amanda Lewin, Fred Meadows, et l'équipe éditoriale pour leurs précieux commentaires tout au long de l'élaboration de ce document.

Table des matières

Acronymes.....	i
Remerciements.....	v
Sommaire	1
Formulation et barrières de formulation à l'entrée	2
Formulation	2
Efficacité et effets indésirables.....	9
Efficacité.....	9
Dosage.....	10
Effets indésirables	10
Biodisponibilité, Pharmacocinétique, ADME.....	11
Absorption	11
Distribution	11
Métabolisme et élimination	11
Ressources nécessaire pour le procédé	12
Préparation de la solution.....	12
Préfiltration et filtration stérile	12
Remplissage.....	12
Scellage des ampoules	13
Conditionnement	13
Procédé de fabrication	13
Conditionnement	15
AQC, CPP.....	16
Attributs de qualité critiques (AQC).....	16
Paramètres de processus critiques (CPP)	17
Défis liés à la mise à l'échelle	18
Toxicité	21
Risques cancérogènes, reproductifs et développementaux.....	22
Calcul des niveaux d'exposition professionnelle (OEL)	23
Affectation de la bande de contrôle	24
Hygiène industrielle, échantillonnage et méthodes analytiques.....	25
Méthode de test analytique.....	25
Calcul de l'exposition quotidienne acceptable (ADE).....	25
Profil analytique	27
Ingrédient pharmaceutique actif (IPA)	27
Structure/formule chimique.....	27

Stéréochimie	27
Désignation IUPAC.....	28
Propriétés physiques	29
Caractérisation supplémentaire	29
Études de stabilité	32
Méthode d'analyse	32
Conclusion	34
Références	35

Sommaire

La gentamicine est un antibiotique aminoglycoside. C'est un inhibiteur bactéricide de la synthèse des protéines. Ce produit est principalement utilisé pour le traitement des infections causées par des bactéries aérobies à Gram négatif. Les aminoglycosides sont de petites molécules complexes contenant des sucres aminés liés à un cycle aminocyclitol par des liaisons glycosidiques.

Ce rapport d'information sur le produit (PIR) présente une analyse scientifique experte des propriétés physicochimiques, biopharmaceutiques et toxicologiques, de l'analyse, de la formulation et de la fabrication de la gentamicine. Ce PIR contient des informations et des conseils essentiels destinés aux fabricants, ainsi qu'aux parties prenantes concernées par l'accès et l'approvisionnement en médicaments essentiels prioritaires.

Le présent PIR contient des informations sur la formule chimique (structure), l'IUPAC, les propriétés physico-chimiques, la sorption (absorption ou adsorption) d'humidité et les données relatives à la solubilité. La gentamicine a été caractérisée par diverses techniques spectroscopiques telles que l'infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), la résonance magnétique nucléaire (RMN), la masse et l'ultraviolet (UV) visible. Toutes les données analytiques ont été mesurées à température ambiante. Ce document nous en fait un résumé. La gentamicine est généralement commercialisée sous forme de solution injectable ou sous forme de pommade topique.

La solution de sulfate de gentamicine est une solution injectable stérile généralement commercialisée sous forme de flacons ou d'ampoules. La gentamicine est un produit de fermentation fourni sous forme de sel de sulfate. Ce sel est transformé en une solution injectable stérile réalisée en utilisant une formulation standard, à travers des opérations de remplissage/finition. L'aspect critique de ce procédé concerne la conservation de la stérilité du produit.

Ce rapport présente également des données toxicologiques. Les principales toxicités de la gentamicine sont notamment l'ototoxicité et la néphrotoxicité. Malheureusement, dans de nombreux cas, l'ototoxicité de la gentamicine est irréversible. La néphrotoxicité est généralement réversible. Pour une manipulation sûre, il faut notamment éviter tout contact avec des solutions concentrées.

Formulation et barrières de formulation à l'entrée

Formulation

Injection de sulfate de gentamicine

L'injection de gentamicine est une solution stérile de sulfate de gentamicine dans de l'eau pour injection. Elle est généralement disponible en flacons ou ampoules de 2 ml en deux concentrations (10 mg/ml ou 40 mg/ml) pour l'administration parentérale. Le sulfate de gentamicine, un antibiotique hydrosoluble du groupe des aminoglycosides, est un sel de sulfate des fractions de gentamicine C₁, C_{1a}, C₂ et C_{2a}, obtenu grâce à la croissance de *Micromonospora purpurea*, un actinomycète (Fresenius, 2022; USAID, 2019). Il s'agit d'une solution limpide, incolore et inodore (Panpharma, 2022; MSD, 2022) diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %. Ce procédé a été breveté en 1962 et son utilisation médicale a été approuvée dès 1964. La gentamicine est l'un des aminoglycosides les plus fréquemment prescrits, du fait de son spectre d'activité, de son faible coût et de sa grande disponibilité. Le produit est efficace contre les organismes à Gram-positifs et à Gram-négatifs ; il est particulièrement efficace pour le traitement des infections à Gram-négatifs.

Composition qualitative et quantitative

- Gentamicine injectable 10 mg/ml : chaque flacon (2 ml) contient du sulfate de gentamicine équivalent à 20 mg de gentamicine base
- Injection de gentamicine 40 mg/ml ; chaque flacon (2 ml) contient du sulfate de gentamicine équivalent à 80 mg de gentamicine base (USAID, 2019)

Une formulation typique de gentamicine 40 mg/ml contient les excipients suivants :

- Sulfate de gentamicine équivalent à 40 mg de gentamicine,
- Méthylparabène 1,8 mg (conservateur)
- Propylparabène 0,2 mg (conservateur)
- Métabisulfite de sodium 3,2 mg (antioxydant)
- Edétate disodique 0,1 mg (agent chélateur)
- Eau pour préparations injectables q.s.
- De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide sulfurique peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH (Fresenius, 2022)

Barrières de formulation à l'entrée

L'injection de sulfate de gentamicine doit être stérile : elle doit être fabriquée dans des conditions aseptiques exigeant la stérilisation du produit médicamenteux, du contenant et de la fermeture. La mise sur le marché du produit final dépend de la stérilité. Par conséquent, un système de qualité doit être mis en place de manière adéquate afin de prévenir toute contamination microbienne et toute teneur en particules (pour le produit) au cours des différentes étapes de la fabrication. Un tel résultat suppose que les étapes de préparation, de préfiltration, de filtration stérile, de remplissage et de scellage des ampoules se dérouleront dans un environnement conçu pour conserver la stérilité du produit. Par ailleurs, pendant le processus de fabrication, les paramètres de processus critiques et les paramètres de contrôle

qualité critiques doivent être définis à travers la validation du processus, et exécutés à chaque étape du processus de fabrication.

Défis liés à la formulation

Les fabricants de produits finis d'injection de sulfate de gentamicine sont tenus de contrôler chaque ingrédient pharmaceutique actif (IPA) utilisé dans la formulation. Ils doivent également présenter aux autorités réglementaires des informations relatives à leur conformité aux spécifications prédéterminées adoptées par les fabricants d'IPA. La peptone d'origine non végétale peut être utilisée dans la fabrication de la gentamicine. Dans ce cas, la source de peptone doit être précisément documentée et déclarée par le fabricant. Le dossier doit contenir le nom et l'adresse des fournisseurs de peptone ; en cas de changement de la source de l'IPA, le fabricant du produit fini et les autorités réglementaires doivent en être informés.

Les sources de peptone sont notamment des protéines végétales ou animales. L'utilisation de matière première provenant de peptone de poisson dans le processus de fermentation en amont peut entraîner des niveaux élevés d'histamine, car les bactéries présentes dans le poisson produisent de l'histamine par conversion enzymatique de l'histidine libre. Par conséquent, le contrôle de l'histamine résiduelle en tant qu'impureté spécifiée fait partie des spécifications IPA, en particulier lorsque le processus de fermentation est adopté (EMA, 2018). Il est conseillé aux fabricants d'utiliser de la peptone d'origine végétale pour la fermentation (au lieu de la peptone animale), afin de prévenir justement un tel risque.

Les tableaux ci-dessous présentent une liste des excipients dans certaines solutions de gentamicine pour injection approuvées par des organismes de réglementation rigoureux (la FDA aux États-Unis, la MHFA au Royaume-Uni et le TGA en Australie). Les limites sont également indiquées, comme indiqué dans la base de données des ingrédients inactifs (IID) de la FDA pour les excipients (données allant jusqu'au 1er octobre 2022 ; dernière mise à jour de la base de données : 19 octobre 2022).

Tableau 1. Liste des excipients et leur fonction assortie des limites IID pour l'injection de gentamicine, 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)	ADJ PH* (*ADJ PH : Ajustement du pH)	Sans objet
Acide sulfurique (UNII : O40UQP6WCF)	Ajustement du pH	(Fresenius Kabi, 2021); (FDA, 2022)	ADJ PH*	Sans objet

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. (non daté) p. 18	40 mg MDE* (*MDE : exposition journalière maximale)	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/volume MPPUD** Intramusculaire (**MPPUD : puissance)	0,1 mg dans 1 ml

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
			maximale par dose unitaire) 3 mg MDE* Intraveineuse	
Méthylparabène (UNII : A218C7HI9T)	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
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 Cidomycine 80 mg/2 ml Solution injectable par SANOFI Royaume-Uni.

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

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
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/perfusion par Noridem Enterprises Ltd.

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Édétate 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/perfusion par Panpharma UK Ltd.

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
Édétate 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 %

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
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 Gentamicin Pediatric 20mg/2 ml par Zentiva Royaume-Uni.

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 Gentamicin (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) ampoule injectable BP (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

Ingrédients	Fonction	Référence	Limite IID	Concentration habituelle recommandée
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

Remarque : L'EMA n'a pas mis en place des bases de données d'excipients en ce qui concerne les produits pharmaceutiques approuvés comme c'est le cas pour la Base de données sur les ingrédients inactifs (IID) de la US FDA (Elder & Fais, 2019).

Stabilité

Stockage, stabilité et dégradation

L'injection de sulfate de gentamicine est stable à température ambiante et n'a donc aucune exigence de stockage en ce qui concerne 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. Garder le produit à l'abri de la lumière. » Le tableau 10 indique la durée de conservation et les conditions de stockage de certains produits approuvés par la FDA (États-Unis), l'EMA (Europe) et la TGA (Australie).

Tableau 10. Durée de conservation et conditions de stockage de certains produits approuvés par la FDA des États-Unis, l'EMA (Europe) et la TGA en Australie. (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).

Fabricant du produit	Durée de conservation	Condition de stockage	Référence
Pfizer Australia Pty Ltd.	2 années	Conserver en dessous de 25 °C. Tenir à l'abri de la lumière.	(USAID, n.d.); (Pfizer, 2022).

Effets des conditions de stockage sur la stabilité du sulfate de gentamicine

La gentamicine, en tant qu'IPA, est considérée comme stable lorsqu'elle est stockée dans des conditions recommandées même après l'autoclavage. Des études ont démontré que le sulfate de gentamicine présente également une excellente stabilité dans des conditions normales. Les influences des facteurs environnementaux, tels que la lumière, l'humidité, la chaleur et l'oxydation atmosphérique, ne se sont pas révélées décisives, tout comme la chromatographie liquide et l'analyse par spectrométrie de masse produisent C1, C1a et C2 (les principaux produits de dégradation de la gentamicine). Des études de dégradation accélérée (Xu et al., 2002) n'ont pas révélé la présence d'impuretés, ni de résidus inattendus. La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pour le sulfate de gentamicine pendant 24 heures à 25 °C. Le stockage recommandé pour la gentamicine est de 15 °C à 25 °C, ce qui élimine le besoin de réfrigérer ou de mettre en place un stockage dans la chaîne du froid.

Impact d'autres antibiotiques utilisés en association avec la stabilité du sulfate de gentamicine

Des études ont montré la stabilité du sulfate de gentamicine dans diverses formes posologiques pharmaceutiques, pour les solutions parentérales, les solutions stériles ophtalmiques et les solutions de verrouillage antimicrobiennes (ALS). La stabilité de la gentamicine dans la solution ALS a été menée pendant 12 mois dans des flacons à 25 °C ± 2 °C, 60 % ± 5 % HR et à 40 °C ± 2 °C, 75 % ± 5 % HR et pendant 24 heures et 72 heures dans des dispositifs d'accès veineux totalement implantables. Les résultats de la stabilité physicochimique ont confirmé que la stabilité de l'ALS était maintenue pendant 12 mois et 24 heures, et 72 heures dans des dispositifs d'accès veineux totalement implantable (Fiolet et al., 2018). Des études de stabilité, me dans des conditions accélérées du gel à base d'eau et de monooléate de gentamicine-glycéryle utilisé dans le traitement de l'ostéomyélite chronique, ont montré que le sulfate de gentamicine dans le gel était stable à zéro mois, trois mois et six mois à 60 % d'humidité relative (RH) et à 25 °C, avec une diminution de seulement 11 %, comparée à 110 % après six mois d'exposition (Sombie et al., 2014). Cependant, le récent résumé des caractéristiques du produit pour les solutions injectables de sulfate de gentamicine à 10 mg/ml, 40 mg/ml et 20 mg/ml rapporte que l'inactivation physico-chimique de la gentamicine se produit lorsqu'elle est mélangée en solution avec certains médicaments (Wockhardt, 2022). Ces procédés concernent les antibiotiques bêta-lactamines (pénicilline, céphalosporines), l'érythromycine, le diazépam, le furosémide, l'acétate de flécaïnide ou l'héparine sodique, ainsi que le lipiphysan (une émulsion huile-dans-eau spéciale pour la nutrition parentérale).

Effets des liquides intraveineux sur la stabilité du sulfate de gentamicine

Les injections de sulfate de gentamicine sont généralement administrées dans les tubulures des perfusions intraveineuses pendant le traitement. Des études ont montré que l'injection de gentamicine est stable dans le lactate de Ringer et dextrose injectable. Le sulfate de gentamicine a été administré à température ambiante (27 °C) et à froid (4 °C) pendant 24 heures. La HPLC en phase inverse a été utilisée pour déterminer la concentration de sulfate de gentamicine pendant 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 24 heures après administration dans la perfusion et la concentration de gentamicine après l'exposition était significative (Saptarini et al., 2015). Dans une autre étude, une évaluation de la stabilité physique et chimique du sulfate de gentamicine a été effectuée lorsqu'il a été mélangé à une injection de chlorure de sodium à 0,9 % et conditionné dans des sacs pour système de perfusion autodose. Les échantillons ont été

stockés, mis à l'abri de la lumière et évalués à des intervalles appropriés pendant sept jours à 23 °C et jusqu'à 30 jours à 4 °C. La stabilité physique a été évaluée au moyen d'une procédure d'évaluation en plusieurs étapes qui comprenait à la fois des mesures turbidimétriques et particulières, ainsi qu'une inspection visuelle et à des intervalles appropriés au cours de la période d'étude. La stabilité chimique a été évaluée en utilisant la méthode analytique HPLC pour déterminer les concentrations du sulfate de gentamicine. Les résultats ont montré que le sulfate de gentamicine restait stable 30 jours à 4° C et pendant sept jours à 23 °C (Xu et al., 2002).

Efficacité et effets indésirables

Efficacité

La gentamicine est le seul aminoglycoside dérivé du genre *Micromonospora purpurea*, un groupe d'antibiotiques qui présente une activité bactéricide en se liant de manière permanente aux protéines ribosomiques procaryotes, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse des protéines (Cox, 1970; Fitzgerald & Newquist, 2013; Mathews & Bailie, 1987; Pfizer New Zealand Limited, 2022). La gentamicine présente une résistance croisée induite avec d'autres aminoglycosides dérivés de streptomyces (Cox, 1970) et a montré une activité contre les organismes suivants : espèces de staphylocoques à Gram positif, *Listeria monocytogenes*; Gram négatif *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella enterica subsp. Enterica*, *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*. (Moore et al., 1984b; Panpharma UK Ltd, 2022; Wockhardt UK Ltd, 2022). La résistance à la gentamicine se développe lentement (Cox, 1970; Fresenius Kabi USA, LLC, 2013). Les organismes suivants sont connus pour leur résistance à la gentamicine : **(1)** la plupart des espèces de streptocoques (y compris *Streptococcus pneumoniae* et les streptocoques du groupe D), les espèces d'entérocoques (y compris *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* et *E. durans*) ; **(2)** organismes anaérobies (tels que les espèces *Bacteroides*, les espèces *Clostridium*) (Fresenius Kabi USA, LLC, 2013; Panpharma UK Ltd, 2022; Pfizer New Zealand Limited, 2022; Wockhardt UK Ltd, 2022); **(3)** les micro-organismes Gram-positifs aérobies (tels que *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* *Staphylococcus hominis*) ; **(4)** les micro-organismes Gram-négatifs aérobies (tels que *Acinetobacter spp.* *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* *Burkholderia cepacia*, *Legionella pneumophila*, *Stenotrophomonas maltophilia*) ; et **(5)** pathogènes atypiques (tels que *Chlamydia spp.* *Chlamydophila spp.* *Mycoplasma spp.* *Ureaplasma urealyticum*) (Panpharma UK Ltd, 2022; Wockhardt UK Ltd, 2022). En outre, certaines souches de salmonelle sont résistantes à la gentamicine (Hospira, 2022).

La prédiction de la dose pour l'injection de gentamicine est compliquée en raison des variations individuelles (Siber et al., 1975). Il est donc recommandé pour le traitement des infections graves causées par des souches sensibles, dans le traitement de la septicémie bactérienne néonatale (septicémie bactérienne), et pour les infections bactériennes graves du système nerveux central (méningite), des voies urinaires, des voies respiratoires, du tractus gastro-intestinal, des péritonites, peau, os et tissus mous. Toutefois, en cas d'infection grave, le traitement peut commencer avant de définir la sensibilité. Les résultats positifs chez les patients ont été liés à une thérapie agressive précoce. La dose de charge joue un rôle important dans la prise en charge de la maladie (Fresenius Kabi USA, LLC, 2013; Moore et al., 1984a, 1984b). La mortalité a été associée à l'échec des antibiotiques chez les patients recevant des doses inférieures à 5 µg/ml après la perfusion (Moore et al., 1984a).

Dosage

Il est recommandé d'utiliser la gentamicine en association avec d'autres antibiotiques afin de minimiser le développement de la résistance et la prolifération potentielle des organismes non sensibles (Pfizer New Zealand Limited, 2022). Dans un premier temps, des résultats prometteurs ont été observés en administrant de la gentamicine à raison de 4,5 à 7,5 mg/kg de masse corporelle/jour en 2 à 4 doses fractionnées, avec des pics moyens supérieurs à 7 µg/ml (Cox, 1970; Moore et al., 1984b; Panpharma UK Ltd, 2022; Ramlakhan et al., 2014; Siber et al., 1975; Wockhardt UK Ltd, 2022). À l'heure actuelle, les recommandations en matière de dosage de la gentamicine évoluent vers une administration quotidienne dans laquelle l'on utilise à la fois les ASC et les niveaux de pic cibles, bien qu'aucune preuve concrète ne démontre son avantage comparé aux doses fréquentes (Barclay et al., 1995; Hayward et al., 2018; Hoff et al., 2009; McDade et al., 2010). Une étude (McDade et al., 2010) suggère une efficacité améliorée en raison de pics de concentration plus rapides lors d'une administration unique quotidienne, ce qui concorde avec les bons résultats liés à la dose de charge initiale (Hoff et al., 2009; Moore et al., 1984a). Des ajustements posologiques sont recommandés chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal (Cox, 1970; Moore et al., 1984b; Panpharma UK Ltd, 2022; Ramlakhan et al., 2014; Siber et al., 1975; Wockhardt UK Ltd, 2022)

Effets indésirables

Les deux principaux effets indésirables de la gentamicine sont l'ototoxicité et la néphrotoxicité. Les dommages aux cellules sensorielles de l'oreille peuvent entraîner une perte auditive, des problèmes d'équilibre et des acouphènes. La gentamicine endommage les cellules du tubule proximal, ce qui cause des lésions rénales à cause d'une nécrose tubulaire aiguë. La fonction rénale doit être mesurée régulièrement ; en cas d'insuffisance rénale, l'intervalle entre les doses doit augmenter ou la dose doit diminuer. Il est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie grave et de parkinsonisme, compte tenu de son effet de type curare sur la fonction neuromusculaire (Fresenius Kabi USA, LLC, 2013; Ghadially & Ramsay, 1988; Pfizer New Zealand Limited, 2022; Ramlakhan et al., 2014).

Plusieurs études ont mis en évidence une dermatite de contact systémique survenant dans les 24 heures suivant l'administration du médicament (Ghadially & Ramsay, 1988; Paniagua et al., 2002). Autres effets indésirables : dépression respiratoire, léthargie, confusion, dépression, troubles visuels, diminution de l'appétit, perte de poids, hypotension et hypertension, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, sensation de brûlure généralisée, œdème laryngé, réactions anaphylactoïdes, fièvre et maux de tête, nausées, vomissements, augmentation de la salivation et de la stomatite, purpura, pseudotumeur cérébrale, syndrome cérébral organique aigu, fibrose pulmonaire, alopécie, douleurs articulaires, hépatomégalie transitoire et splénomégalie (Fresenius Kabi USA, LLC, 2013; Panpharma UK Ltd, 2022; Wockhardt UK Ltd, 2022). Les anomalies de laboratoire signalées en association avec le traitement à la gentamicine comprennent des taux accrus de transaminases sériques (SGOT, SGPT), de LDH sérique et de bilirubine ; diminution du calcium sérique, du magnésium, du sodium et du potassium ; anémie, leucopénie, granulocytopénie, agranulocytose transitoire, éosinophilie, augmentation et diminution du nombre de réticulocytes et thrombocytopénie. L'hypomagnésémie, l'hypocalcémie et l'hypokaliémie peuvent être diagnostiquées de manière symptomatique avec une faiblesse musculaire chez les patients recevant un traitement à la gentamicine (Pfizer New Zealand Limited, 2022; Wockhardt UK Ltd, 2022). Des réactions allergiques croisées entraînant des éruptions eczémateuses ont été signalées chez des patients ayant reçu d'autres aminoglycosides dans les 24 heures suivant l'administration de la gentamicine (Ghadially & Ramsay, 1988; Paniagua et al., 2002; Pfizer New Zealand Limited, 2022).

Biodisponibilité, Pharmacocinétique, ADME

Absorption

Le sulfate de gentamicine est mal absorbé après administration orale, présentant une faible biodisponibilité (Cox, 1970; Recchia et al., 1995). Dans le système de classification biopharmaceutique (BCS), le produit est classé comme composé hautement soluble dans l'eau, de classe III. Le sulfate de gentamicine est disponible sous forme de solution injectable/pour perfusion à 40 mg/ml dans différentes tailles de flacons/ampoules jusqu'à 800 mg/20 ml. Une formulation à plus faible concentration est également disponible (10 mg/ml) pour une utilisation dans le dosage des populations pédiatriques (Fresenius Kabi USA, LLC, 2013; Panpharma UK Ltd, 2022; Pfizer New Zealand Limited, 2022; Wockhardt UK Ltd, 2022). Le médicament est rapidement absorbé après administration intramusculaire pour atteindre des niveaux maximaux en 30 à 60 minutes et immédiatement après une perfusion IV de 30 ou 60 minutes. Après la posologie recommandée, les concentrations sériques maximales moyennes sont atteintes entre 4 µg/ml et 7 µg/ml ; les concentrations maximales moyennes < 5 µg/ml étaient sous-thérapeutiques (Cox, 1970; Moore et al., 1984a). Une variabilité significative des concentrations maximales et de la demi-vie de la gentamicine se produit chez les patients ayant une fonction rénale normale, comme l'ont démontré diverses études ; une demi-vie plus courte a été associée à la fièvre et à l'anémie, tandis qu'une longue demi-vie est liée à une faible clairance de la créatinine. Une variation marquée liée à l'âge s'est produite dans la dose-réponse, qui a diminué lorsque la dose a été calculée sur la surface corporelle (Siber et al., 1975). Il a été rapporté que les concentrations de créatinine sérique avaient une forte corrélation avec la demi-vie de la gentamicine ; par conséquent, des intervalles de dose appropriés peuvent être calculés sur la base d'un test de créatinine et les doses peuvent être ajustées pour les patients présentant une insuffisance rénale (Barclay et al., 1995; Fresenius Kabi USA, LLC, 2013).

Distribution

La gentamicine est bien distribuée dans tous les fluides extracellulaires, avec des concentrations sériques affectées par la température du corps. Les taux sériques restent mesurables pendant 8 à 10 heures (Fresenius Kabi USA, LLC, 2013; Siber et al., 1975). La liaison de la gentamicine aux protéines n'est pas cliniquement significative, puisqu'elle se situe entre 0 et 35 %, ce qui permet une clairance libre par filtration glomérulaire (Cox, 1970; Wockhardt UK Ltd, 2022).

Métabolisme et élimination

La gentamicine n'est pas métabolisée par le foie. Après filtration glomérulaire, la gentamicine est excrétée inchangée sous une forme microbiologiquement active par le rein avec 80 à 90 % récupérés dans les urines dans les 24 heures. La prudence s'impose lorsque le médicament est utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale. Le médicament peut être réabsorbé, entraînant une accumulation et une toxicité (Fresenius Kabi USA, LLC, 2013; Hayward et al., 2018). La demi-vie d'élimination dominante chez les patients ayant une fonction rénale normale est d'environ deux à trois heures. Les patients âgés éliminent la gentamicine plus lentement que les adultes plus jeunes (Panpharma UK Ltd, 2022; Pfizer New Zealand Limited, 2022; Wockhardt UK Ltd, 2022).

Ressources nécessaire pour le procédé

Préparation de la solution

La plupart des équipements nécessaires à la fabrication de la gentamicine comprennent de l'acier inoxydable austénitique de la série 300, avec des récipients en tantale ou en verre utilisés pour la préparation de formulations sensibles au fer et à d'autres ions métalliques. Les cuves peuvent être équipées de protection externe pour le chauffage et/ou le refroidissement, ainsi que de divers types d'agitateurs, en fonction des exigences de mélange de la formulation individuelle. De nombreuses firmes ou compagnies utilisent divers réservoirs de capacités différentes. Les grandes compagnies ou firmes peuvent avoir de grands réservoirs installés de façon permanente et connectés permanemment aux unités de fabrication. Les petits réservoirs présentent l'avantage d'être généralement mobiles et peuvent être positionnés dans des cabines ou des salles de traitement individuelles selon les besoins (CoxGad, 2008).

Préfiltration et filtration stérile

Certaines solutions et liquides qui ne peuvent être stérilisés dans le récipient final peuvent être filtrés à travers un filtre stérile de taille nominale des pores, 0,22 micron (ou moins), ou avec des propriétés de rétention des micro-organismes au moins équivalentes, dans un récipient préalablement stérilisé. De tels filtres peuvent permettre d'éliminer les bactéries et les moisissures, mais pas tous les virus ou mycoplasmes. Il faudrait envisager de compléter le processus de filtration par un certain degré de traitement thermique. Une couche de double filtre, ou une deuxième filtration, à travers un autre filtre stérilisé retenant les micro-organismes immédiatement avant le remplissage peut être recommandée. La filtration stérile finale doit être effectuée le plus près possible du point de remplissage (OMS, 2011). La technologie d'ultrafiltration est appliquée au niveau du filtre de la machine à laver. L'eau de lavage propre et stérile et l'air comprimé sont obtenus à travers un dernier filtrage qui peut améliorer la clarté de la bouteille lavée (Intertech Technologies PVT LTD).

Remplissage

Les unités de soufflage/remplissage/scellage sont des machines spécialement conçues avec des contenants constitués de granulés thermoplastiques, remplis puis scellés en une seule opération continue par la machine automatique uniquement (OMS, 2011). L'équipement idéal pour ce procédé est une ligne de production de remplissage de liquide injectable d'ampoules, qui comprend une machine à laver à ultrasons, un tunnel de stérilisation et une machine de remplissage et de scellement d'ampoules. Il est divisé en zone de lavage, zone de stérilisation et zone de remplissage et de scellement, qui peuvent fonctionner ensemble ou indépendamment. La ligne compacte permet d'établir une liaison simple, un fonctionnement continu du lavage, la stérilisation, le remplissage et l'étanchéité. L'ensemble du procédé de production réalise l'opération de nettoyage, protège les produits de la contamination et répond à la norme de production BPF (Intertech Technologies PVT LTD).

Les ampoules sont stérilisées selon le principe de stérilisation à flux laminaire à air chaud. La répartition de la chaleur est plus homogène. Les ampoules sous condition de stérilisation à haute température répondent à la norme BPF (Intertech Technologies PVT LTD). L'équipement de soufflage/remplissage/scellage utilisé pour fabriquer des produits qui sont stérilisés en phase terminale doit être installé dans au moins un environnement de classe D (OMS, 2011).

Scellage des ampoules

L'équipement nécessite un principe d'étanchéité à pression négative qui permet de sceller le filtre à haute efficacité utilisé pour purifier le tunnel. Le filtre est facile à installer et garantit le maintien des conditions de salle blanche de classe 100. La conception de l'équipement doit intégrer une courroie de transport à chaîne (avec flanc). La bande transporteuse ne doit pas être hors-piste ; l'entretien de l'équipement doit être pratique et économique. Les équipements dotés d'une technologie de pointe, tels que le remplissage à plusieurs aiguilles, le chargement d'azote avant et arrière et le scellage par tréfilage, peuvent répondre à diverses normes de type de produit. Les équipements et les services d'équipement doivent être conçus et installés de manière à ce que les opérations, l'entretien et les réparations puissent avoir lieu en dehors de la zone propre. L'équipement qui doit être démonté pour l'entretien doit être, dans la mesure du possible, restérilisé après re-assemblage complet (CoxGad, 2008).

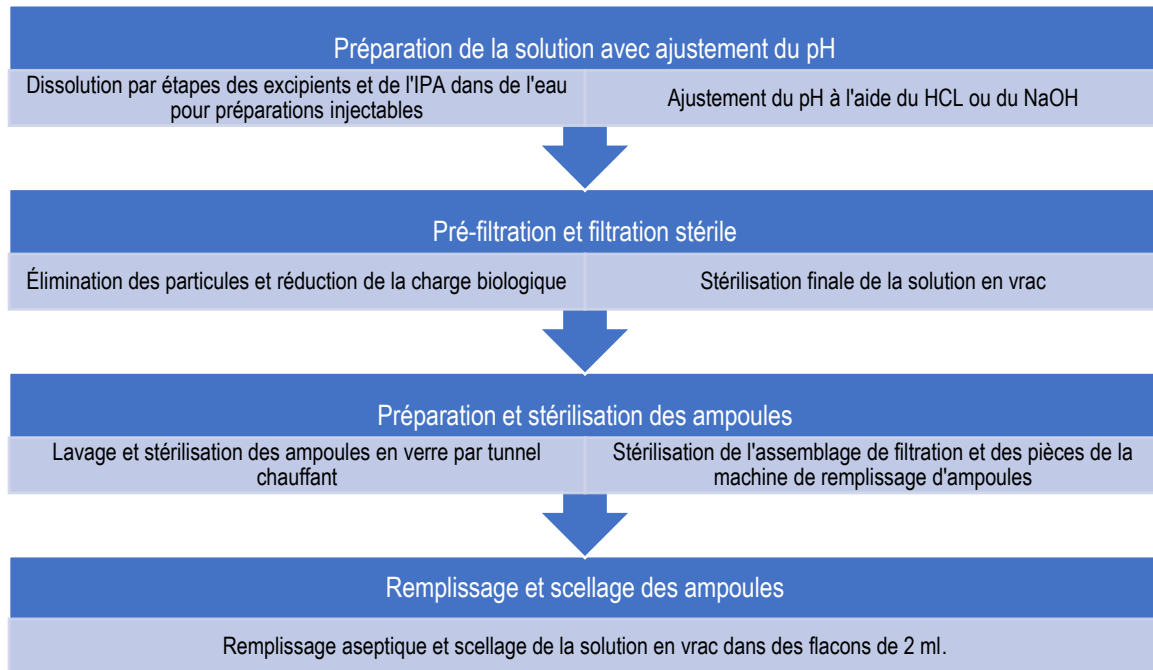
Conditionnement

La stérilisation terminale des récipients de produit fini peut être effectuée dans les mêmes stérilisateurs utilisés pour fournir les opérations de traitement aseptique. Les différents besoins en termes de procédés de stérilisation terminale dicteront parfois l'utilisation de stérilisateurs spécialement conçus pour cela, incorporant des systèmes de surpression d'air, des ventilateurs internes et un refroidissement par pulvérisation. Le cas échéant, le stérilisateur terminal doit être situé à proximité des zones de sertissage/scellage. Une conception de stérilisateur à double porte est préférée, avec des zones de préparation pour les récipients remplis à stériliser et une zone séparée pour les récipients qui ont terminé le processus.

Procédé de fabrication

Les principaux problèmes liés à la qualité du procédé de fabrication de la gentamicine sont le processus de stérilisation final et la stérilité de l'installation. Les quatre étapes principales du procédé de fabrication de l'injection de gentamicine sont les suivantes : 1) préparation de la solution avec ajustement du pH ; 2) pré-filtration ; 3) filtration stérile ; et 4) remplissage et scellement des ampoules, comme l'illustre la figure 1 (Im-Amornphong & Tomazzini, 2019).

Figure 1. Diagramme des opérations de fabrication de l'injection de sulfate de gentamicine.



Préparation de la solution avec ajustement du pH : ce processus par étapes dissout les excipients et l'IPA du médicament dans de l'eau pour injection (WFI). La dernière étape de ce procédé est l'ajustement du pH avec HCL ou NaOH à un pH de 3,0 à 5,5. Au cours de cette étape, la solution est purgée à l'azote deux fois pour éliminer l'oxygène dissous. Cette opération intervient à l'étape initiale lorsque de l'eau pour injection est ajoutée dans le réservoir de préparation et après ajustement du pH. L'azote aide également à prévenir l'oxydation du produit (Chénglixíá et al., 2010). Des échantillons sont prélevés pour analyse.

Pré-filtration et filtration stérile : cette étape du processus implique la stérilisation de la solution en vrac et l'élimination des particules à l'aide de filtres de 0,22 micron. La solution en vrac est filtrée à travers un filtre de 0,22 micron pour éliminer les microbes et les particules. Les tests d'intégrité physique du filtre ont lieu avant et après le processus de filtration.

Stérilisation des ampoules et de la machine de remplissage : les ampoules en verre sont lavées et stérilisées à la chaleur sèche. L'assemblage des filtres et le remplissage des ampoules sont également soumis à la stérilisation avant l'étape de remplissage, à la chaleur sèche.

Remplissage et scellage des ampoules : Il s'agit de 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. Le contrôle environnemental de cette zone est important

: il permet de préserver la stérilité du produit. Les préfiltres et les filtres à particules contrôlent la teneur en particules de l'air dans cette salle blanche.

D'autres inventions pour améliorer le processus de fabrication comprennent l'ajout de sulfite de sodium, EDTA-2Na comme antioxydant dans la préparation liquide. Cette méthode a permis de résoudre le problème de disparité des couleurs due à l'oxydation, qui affecte la stabilité du produit (Chénglixíá et al., 2010).

À chaque niveau du processus de production, des contrôles opérationnels en cours de fabrication sont définis. La taille des pores, la compatibilité avec le produit, l'absence d'extractibles et l'absence d'adsorption de l'IPA ou de l'un des composants doivent tous être vérifiés pour les filtres utilisés dans la filtration stérile.

Un protocole de validation du procédé de fabrication doit être soumis à l'organisme de réglementation pour les trois premiers lots à l'échelle de la production. Les rapports de validation des processus finis pour les trois cycles/exécutions des processus stériles sont également requis. Le fabricant doit soumettre les données de validation complètes permettant de produire au moins trois lots consécutifs à l'échelle de la production, s'il produit déjà des lots à l'échelle de la production (USAID, non daté).

Une autre méthode consiste en les étapes suivantes : 1) installation d'un distributeur d'azote dans un réservoir de distribution ; 2) prélever de l'eau pour injection à hauteur de 50 à 60 % du volume total ; 3) ajouter des excipients et une quantité spécifiée d'eau pour injection ; 4) ajuster la valeur du pH de la solution distribuée ; et, suivre les recommandations mettant en évidence la qualité du contenu du médicament 5) décarbonatation et filtrage-pressage aseptique. L'injection de sulfate de gentamicine créée à l'aide de cette méthode de préparation ne peut pas changer de couleur, et la couleur du même lot est cohérente, selon le test d'accélération et l'observation de l'échantillon. Lorsque le produit est stocké conformément aux conditions de stockage recommandées avant la date de péremption, le taux de qualification de la qualité de couleur du produit peut approcher 100 % (Chénglixíá et al., 2010).

La formulation de cette deuxième méthode comprend 40 mg de poudre de sulfate de gentamicine, du parahydroxybenzoate de méthyle 1,6-2,0 mg, du p-hydroxybenzoate de propyle 0,1-0,3 mg, du sulfite de sodium 3,0-3,2 mg, du sel disodique de l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA 2Na) 0,05-0,1 mg, et de l'eau pour préparations injectables est ajoutée à 1 ml.

Cette méthode a résolu le problème de la disparité des couleurs due à l'oxydation qui a eu un impact sur la stabilité du produit. Pour résoudre ce problème, du sulfite de sodium, l'antioxydant EDTA 2Na est ajouté dans la préparation liquide. L'azote permet également d'éviter la tache d'oxydation du produit lors du scellage (Chénglixíá et al., 2010).

Conditionnement

Des flacons en verre neutre de type I doivent être utilisés. Il faudra s'assurer que le contenant est approprié ; également, que les propriétés suivantes soient vérifiées :

- Sécurité
 - Les flacons en verre et les bouchons en caoutchouc doivent répondre aux exigences standard, telles que les normes USP.

- La composition du bouchon en caoutchouc, ainsi qu'une déclaration du fournisseur indiquant que le matériau est exempt de 2-mercapto benzothiazoles (2-MCBT) et de nitrosamines doivent être fournies.
- Si possible, le lavage et la stérilisation/dépyrogénéation doivent être étayés par des données obtenues issues du procédé de validation.
- Protection
 - L'intégrité physique du contenant en ce qui concerne la contamination microbienne doit être démontrée par la pénétration de microbes ou de colorants, ou par d'autres méthodes :
 - Test ponctuel signalé dans le cadre du développement du produit
 - Ou tests de fuite de routine effectués dans le cadre de la fabrication du produit.
- Compatibilité
 - Les données sur les extractibles/permisibles des bouchons en caoutchouc doivent être fournies.
 - Des données de stabilité accélérée et à long terme sur les flacons entreposés en orientation inversée devraient être soumises pour appuyer davantage l'absence de lixiviables et de sorption.
 - La compatibilité du produit emballé complet (FPP) 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 devoir être démontrée (USAID, non daté).

Le programme de développement de procédé de fabrication ou le programme d'amélioration de processus doit identifier tous les paramètres de processus critiques qui doivent être surveillés ou contrôlés afin de s'assurer que le produit est conforme à la qualité souhaitée. Pour les produits destinés à être stériles, il convient de choisir une méthode de stérilisation appropriée pour le produit pharmaceutique et le matériel d'emballage primaire et le choix doit être justifié (Tietje & Brouder, 2010).

AQC, CPP

Attributs de qualité critiques (AQC)

Tableau 11. Attributs de qualité critiques (AQC) de l'injection de sulfate de gentamicine (USAID, non daté).

AQC	Critères d'acceptation	Justification
Apparence	Solution claire et incolore, exempte de particules visibles	Inspection visuelle USP <1>
Identification (TLC)	Les intensités et les valeurs Rf des trois taches principales obtenues à partir de la solution à tester 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>

AQC	Critères d'acceptation	Justification
Volume extractible	Conformité	USP<1>
Stérilité	Stérile	USP <71>

Les attributs de qualité critiques (AQC) sont des propriétés ou des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques ou microbiologiques qui doivent se situer dans une certaine limite, plage ou distribution pour garantir la qualité requise du produit. L'imprévisibilité d'un paramètre de processus, connu sous le nom de paramètre de processus critique (CPP), peut affecter le AQC. Pour s'assurer que le paramètre CPP permet de mettre au point des produits qui répondent aux normes de qualité spécifiées, le processus nécessite une surveillance et une gestion minutieuses. La combinaison multidimensionnelle et l'interaction des facteurs d'entrée, tels que les qualités des matériaux et les paramètres de processus qui se sont avérés offrir une assurance de qualité, est connue sous le nom d'espace de conception. Un changement n'est pas supposé s'être produit lorsque vous travaillez dans cet espace de conception. Les actions essentielles de la qualité dès la conception comprennent l'élaboration d'un profil de produit cible de qualité (QTPP), la spécification des AQC et la compréhension de la gestion des risques tout au long du cycle de vie (USAID, n.d.).

Pour fabriquer un produit avec les attributs de qualité appropriés, le processus de conditionnement doit être conçu. Comprendre les effets des facteurs de processus d'emballage et des propriétés des matériaux sur les AQC des produits est nécessaire au cours de cette procédure. Il est crucial de comprendre la variabilité des matières utilisées et des procédures exécutées, ainsi que leur incidence sur les performances et la qualité du produit final (USAID, non daté).

Le QTPP décrit les critères de conception du produit et doit donc constituer la base d'élaboration des AQC des CPP et de la stratégie de contrôle (voir Tableau 12).

Tableau 12. Profil de produit cible de qualité pour l'injection de sulfate de gentamicine (sulfate de gentamicine, nd).

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

Paramètres de processus critiques (CPP)

Bien que la procédure de fabrication de l'injection de gentamicine 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). Les paramètres CPP, lorsqu'ils varient au-delà de la plage limite acceptable, ont un impact sur les AQC et doivent donc être contrôlés pour s'assurer que le processus produit la qualité souhaitée de la 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).

Lors de l'ajout de l'eau et de l'étape d'agitation, l'eau doit être ajoutée dans une proportion de 50 % à 60 % du volume du réservoir et la température de l'eau doit être contrôlée entre 40 °C et 60 °C (Cheng et al., 2010). La vitesse et le temps de mélange doivent être surveillés (Lopes, 2014). Le pH doit être maintenu entre 5,5 et 6,0 pendant l'ajout de la poudre de gentamicine et la solution doit être agitée uniformément (Cheng et al., 2010; Lopes, 2014). L'oxygène doit être retiré de l'espace de tête ; autrement, il oxyderait la gentamicine, provoquant un changement de couleur (Cheng et al., 2010). Pendant la purge d'azote, l'oxygène dissout doit être contrôlé à un niveau minimum (Lopes, 2014). Un antioxydant et de l'azote gazeux sont ajoutés pour empêcher l'oxydation du produit, une voie de dégradation majeure de la gentamicine (Cheng et al., 2010 ; Im-Amornphong & Tomazzini, 2019). Avant la filtration, l'apparence, la charge microbienne, la densité et le dosage de la solution doivent être dans les limites définies (Lopes, 2014). Les tests du filtre et du pré-filtre doivent confirmer que la taille des pores n'est pas supérieure à 0,22 µm (Lopes, 2014 ; OMS, 2011). La pression de filtration et le temps mis pour filtrer la solution d'un volume connu doivent être validés et contrôlés (OMS, 2011). Les flacons à utiliser doivent être stérilisés dans un autoclave dont la pression, la température et le temps sont contrôlés. La qualité du bouchage doit être inspectée visuellement pour s'assurer que les bouchons sont bien sertis sur les flacons (Lopes, 2014). Le remplissage doit avoir lieu dans des conditions aseptiques validées à l'aide de milieux de remplissage (OMS, 2011). Le volume de remplissage des flacons doit être contrôlé (OMS, 2011). Les paramètres critiques CPP identifiés peuvent être utilisés dans la fabrication pour s'assurer que la gentamicine fabriquée répondra aux AQC souhaités. Le tableau 13 résume les CPP du processus de fabrication de la solution de gentamicine pour injection.

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"> Dissolution de la substance médicamenteuse et les excipients pour former la solution en vrac Purge de la solution avec de l'azote pour éliminer l'oxygène dissout Ajustement du pH 	<ul style="list-style-type: none"> Température de l'eau/de la solution Vitesse et temps de mélange Oxygène dissout NMT 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 (2,1-2,2 ml)

Défis liés à la mise à l'échelle

La mise à l'échelle fait référence aux efforts délibérés déployés en vue d'accroître la production (WHO, 2009). Dans le cadre de l'injection de gentamicine, la mise à l'échelle implique une augmentation de la quantité ou de la capacité de production. Au cours du processus de

fabrication de médicaments, de petites tailles, généralement appelées lots à l'échelle du laboratoire ou de développement, sont généralement utilisées en raison des risques d'échec. Au cours du processus de fabrication de médicaments, les molécules de plomb sont initialement synthétisées sous forme de petits lots appelés lots de laboratoire ou de développement afin de minimiser les pertes en cas d'échec. Une fois que ces lots ont fait l'objet d'études expérimentales, y compris des tests précliniques et cliniques, et qu'ils se sont révélés conformes aux critères définis, il est nécessaire d'augmenter la production pour desservir une large population (passage du laboratoire à la taille des lots destinés à la commercialisation). Le processus de mise à l'échelle suit le besoin de la molécule principale tout au long du flux du processus de développement de médicaments qui se caractérise généralement par une augmentation du nombre de sujets. Les rendements de la fermentation de la gentamicine sont généralement faibles et dépendent des paramètres du processus (Lee & Deway, 1979). Malgré la pertinence de la mise à l'échelle des processus, plusieurs défis peuvent être rencontrés.

Variation de la biomasse formée : lors de la mise à l'échelle, il est difficile de maintenir une qualité constante du produit médicamenteux, ce qui peut être attribué à un grand nombre d'ingrédients utilisés (Sarkis et al., 2021). Ces variabilités peuvent inclure des changements dans les quantités de l'ingrédient actif, des difficultés à identifier les ingrédients actifs et des incompatibilités/interactions entre les ingrédients. En raison des grands composites d'ingrédients utilisés, il est souvent difficile de maintenir la qualité constante du produit médicamenteux lors de la mise à l'échelle (Sarkis et al., 2021). Le processus de fermentation de la gentamicine nécessite différents ingrédients et paramètres de processus, tels que le milieu, le niveau d'aération, le pH et l'inoculum, entre autres, qui doivent être proportionnellement augmentés pour aboutir au rendement et à la qualité appropriés de la gentamicine.

Ce défi peut être surmonté grâce à l'usage des technologies avancées, telles que l'intensification des processus (PI) et les systèmes électroniques d'exécution de la production (Pathak & Thassu, 2010). La qualité par une approche de conception qui implique une étude approfondie de l'espace de conception qui a la capacité de fournir des simulations lors de la mise à l'échelle, comme la conception expérimentale (DOE), est essentielle pour minimiser les déchets et les pertes au niveau du stade de développement pharmaceutique.

Planification et ordonnancement de la production : il y a un défi de gestion des délais, car il y a souvent un temps d'attente pour les produits en vrac en attendant le traitement/le contrôle de la qualité pour être déplacés en aval. Il s'agit d'un procédé typique dans un processus de fabrication discret où le produit en vrac doit attendre l'autorisation d'assurance qualité avant de passer à l'étape suivante. En outre, les produits en vrac peuvent souvent devoir attendre que le processus suivant soit libre et que la ligne soit dégagée avant de prendre en charge le produit entrant (Sarkis et al., 2021). Le sulfate de gentamicine, étant un produit stérile, nécessite un temps de conservation minimal, généralement moins de 24 heures (Preparations & Organization, 2012).

Ce défi est d'autant plus avéré dans les firmes qui fabriquent plusieurs produits pour lesquels l'on pourrait utiliser les mêmes équipements, installations et personnel, avec des risques accrus de mélanges et de contaminations croisées.

. Cependant, ce défi peut être surmonté en utilisant des techniques de planification de production agrégée (APP) et en adoptant des techniques de fabrication continue qui utilisent l'assurance qualité en ligne et l'avancement de la technologie avec des commandes en ligne.

Capacité des équipements : L' utilisation optimale des équipements implique des limites de capacité, au-delà desquelles les risques pouvant découler de leur utilisation augmenteront de façon exponentielle (Sarkis et al., 2021). L'utilisation correcte de l'équipement implique la capacité/charge maximale. Dans la production de sulfate de gentamicine, les équipements tels que les bioréacteurs ont des limites de capacité au-delà desquelles leur utilisation peut être risquée et dangereuse.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'équipement utilisé pour les étapes de développement peut ne pas avoir la capacité de supporter le processus de production à grande échelle commerciale. D'où la nécessité d'investir dans des équipements de fabrication à même de répondre à la demande du marché. Les problèmes liés à l'usage des équipements peuvent être surmontés en améliorant la production tout au long de la chaîne et en assurant un entretien adéquat des équipements.

Transferts et validation de méthodes analytiques : le transfert de méthode et de validation pendant la mise à l'échelle sont une exigence réglementaire. La plupart des organismes de réglementation exigent que le transfert de méthode analytique soit effectué et que l'ensemble du processus de mise à l'échelle soit validé pour assurer la cohérence des analyses et la qualité des produits. Ces activités de transfert et de validation de méthodes analytiques nécessitent des ressources pour être menées (Kamravamanesh et al., 2019).

Le processus critique peuvent inclure :

- Production d'inoculum à grande échelle
- stérilisation moyenne
- aération
- agitation
- évacuation de la chaleur
- Maîtrise du pH

Les transferts de méthodes, les qualifications et les validations sont des exigences réglementaires, car elles garantissent la cohérence des résultats. Le processus de mise à l'échelle doit être validé afin d'assurer la cohérence des analyses et la qualité des produits (Kamravamanesh et al., 2019). Le défi peut être surmonté par une consultation précoce avec l'organisme de réglementation pour établir les exigences et toute dérogation, le cas échéant.

Maîtrise de la contamination : L'introduction de particules ou d'organismes indésirables dans la formulation est considérée comme mortelle en raison du mode d'administration du sulfate de gentamicine. Lors de la production à grande échelle, le risque de contamination est décuplé (Lonsane et al., 1992). À mesure que les matières, les équipements et le personnel augmentent, le risque de contamination augmente également, surtout si les processus sont discrets. Les coûts de stérilisation en sont aussi accrus. Cependant, il peut être surmonté en adoptant un traitement continu et/ou automatisé.

Gestion des déchets : lors de la production à grande échelle, les consommables de processus augmentent et les déchets augmentent proportionnellement. Certaines techniques utilisées dans la gestion des biodéchets comprennent le compostage, la mise en décharge, la production d'éthanol après saccharification enzymatique et la récupération d'acide nucléique à partir des spores présentes dans le résidu (Lonsane et al., 1992). Le défi de la gestion des déchets peut

être surmonté en faisant appel à des prestataires spécialisés, notamment pour les déchets actifs ou biologiques, et de traitement pour réduire les atteintes à l'environnement.

Toxicité

La toxicité de la gentamicine (également appelée empoisonnement à la gentamicine) est connue comme provoquant des lésions rénales, une insuffisance rénale, des lésions nerveuses, une ototoxicité (dommages à l'oreille, tels qu'une perte auditive, des vertiges ou des bourdonnements d'oreille), des problèmes d'équilibre, une oscillopsie (vision rebondissante), la gentamicine commerciale est un complexe de plusieurs composés constitué de composés majeurs (C1, C2, C1a) et de quelques composés mineurs. Le composé C2 a les effets ototoxiques les plus forts, tandis que le composé C1a est plus vestibulotoxique qu'ototoxique (Kobayashi et al., 2008).

Une neurotoxicité, qui se manifeste par une ototoxicité bilatérale auditive et vestibulaire, a été signalée. Une néphrotoxicité est survenue à la fois chez des patients ayant une fonction rénale normale et chez ceux présentant des lésions rénales préexistantes s'ils étaient traités à des doses plus élevées et/ou pendant des périodes plus longues que celles recommandées (Saleh et al., 2016). Une néphrotoxicité a également été signalée chez des patients insuffisants rénaux et chez des sujets recevant des doses élevées ou un traitement prolongé. Lorsque la gentamicine s'accumule dans les cellules tubulaires proximales rénales, elle peut causer des dommages entraînant une protéinurie et une réduction du taux de filtration glomérulaire (Balakumar et al., 2010). Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été rapportés après une injection parentérale, une instillation topique (comme dans l'irrigation orthopédique et abdominale ou le traitement local de l'empyème) et l'utilisation orale d'aminoglycosides, en particulier lorsqu'ils sont administrés peu de temps après une anesthésie ou des relaxants musculaires. En cas de blocage, les sels de calcium peuvent inverser ces phénomènes, mais une assistance respiratoire mécanique peut être nécessaire (Saleh et al., 2016). L'anaphylaxie, l'hypersensibilité et les réactions allergiques dues à la gentamicine n'ont pas été fréquemment rapportées. Cependant, les réactions cutanées non immédiates sont les plus fréquemment signalées (Childs-Kean et al., 2019).

Des stratégies pour surmonter les réactions d'hypersensibilité, telles que la désensibilisation, ont été utilisées avec succès (Childs-Kean et al., 2019). En cas de toxicité ou de surdosage, le médicament doit être arrêté immédiatement. Une hémodialyse peut être initiée pour abaisser les concentrations sériques de gentamicine. Pour son administration, du fait du potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité, une surveillance du vestibule, de la cochlée et de la fonction rénale a été recommandée avant, pendant et peu de temps après le traitement (*Gentamicin 40mg/ml Solution for Injection_Infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (Emc). Google search Accessed November 8th 2022*). L'administration concomitante de gentamicine et d'autres médicaments potentiellement ototoxiques ou néphrotoxiques doit être évitée (Triggs & Charles, 1999). L'utilisation d'aspirine peut également atténuer ce risque d'ototoxicité (Chen et al., 2007). La gentamicine doit être prescrite avec le plus grand soin, en tenant compte de facteurs tels que l'âge, la taille, le poids et la fonction rénale du patient. Aucune toxicité aiguë n'a été observée par perfusion pendant 30 minutes (Loewenthal & Dobson, 2010). Une dose une fois par jour au début de l'infection a également maximisé les avantages avec une toxicité réduite (Modi et al., 1998).

Tableau 15. Toxicité de la gentamicine chez plusieurs espèces

Classification de la toxicité	Détails de la toxicité
Toxicité orale aiguë	DL50 (Rat) : 8 000 - 10 000 mg/kg DL50 (Souris) : 10 000 mg/kg
Toxicité aiguë par inhalation	CL50 (Rat) : > 0,2 mg/l ; Temps d'exposition : 4 h ; Atmosphère d'essai : poussière/brouillard ; Remarques : aucune mortalité observée à cette dose.
Toxicité aiguë (autres voies d'administration)	DL50 (Rat) : 67 - 96 mg/kg Voie d'application : intraveineuse DL50 (Rat) : 371 - 384 mg/kg Voie d'application : intramusculaire LDLo (Singe) : 30 mg/kg Voie d'application : intraveineuse
Toxicité chronique	Espèce : Chien LOAEL : 3 mg/kg ; Voie d'application : intramusculaire ; Temps d'exposition : 12 mois ; Organes cibles : rein ; Symptômes : vomissements, salivation Espèce : Singe LOAEL : 50 mg/kg ; Voie d'application : sous-cutanée ; Temps d'exposition : 3 semaines ; organes cibles : rein, oreille interne Espèce : Singe LOAEL : 6 mg/kg ; Voie d'application : intramusculaire ; Temps d'exposition : 3 semaines ; organes cibles : sang, rein, oreille interne, foie Espèce : Rat NOAEL : 5 mg/kg ; LOAEL : 10 mg/kg ; Voie d'application : intramusculaire ; Durée d'exposition : 52 semaines ; organes cibles : rein, sang Espèce : Rat NOAEL : 12,5 mg/kg ; LOAEL : 50 mg/kg ; Voie d'application : intramusculaire ; Temps d'exposition : 13 semaines ; Organes cibles : rein
Génotoxicité	Génotoxicité in vitro : Type de test : test in vitro de mutation génique sur des cellules de mammifères ; Résultat : négatif ; Type de test : test d'aberration chromosomique in vitro ; Résultat : équivoque Génotoxicité in vivo : Type de test : test du micronoyau des érythrocytes de mammifères (test cytogénétique in vivo) ; Espèce : souris ; Voie d'application : injection intraveineuse ; Résultat : négatif
Ingestion humaine	Ingestion : Organes cibles : rein ; Organes cibles : oreille interne ; Symptômes : étourdissements, vertiges, perte auditive, acouphènes, surdité fœtale

Source : (*Gentamicin (10_pct) Injection Formulation_AH_MX* - Google Search, Accessed November 8th 2022)

Risques cancérigènes, reproductifs et développementaux

La gentamicine n'est pas répertoriée comme cancérigène connu pour l'homme ou comme cause de génotoxicité dans aucun groupe du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (Wockhardt, 2022). La littérature non clinique limitée mentionne que l'administration prénatale ou postnatale de gentamicine aux rongeurs et aux cobayes produit une toxicité pour le développement du rein et/ou de l'oreille interne chez les fœtus et la progéniture (*PanPharma, 2022*).

La gentamicine traverse la barrière placentaire et les concentrations fœtales peuvent représenter 30 % des concentrations plasmatiques maternelles ; un tiers du volume plasmatique maternel est excrété dans le lait maternel ; et une concentration dans le tissu rénal fœtal et des dommages au huitième nerf crânien ont été signalés. Par conséquent, la gentamicine est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement doit être interrompu durant le traitement (*Panpharma UK Ltd, 2022*; *Pfizer New Zealand Limited, 2022*; *Wockhardt UK Ltd, 2022*).

Des études sur la gentamicine chez l'humain ou des données expérimentales ou post-commercialisation, ont démontré un risque fœtal. Néanmoins, les avantages potentiels de l'utilisation du médicament peuvent l'emporter sur le risque. Le produit est classé dans la catégorie de grossesse D. Des lésions des nerfs auditifs et vestibulaires du fœtus peuvent survenir. Le fœtus est exposé à un plus grand risque au cours des deuxième et troisième trimestres. Des rats gravides traités par injection intramusculaire de 75 mg/kg de gentamicine

pendant 12 jours à partir du jour 10 de la gestation ont donné naissance à des rats présentant une insuffisance pondérale à la naissance 15 heures après les contrôles. L'administration de la gentamicine à des rats gravides a provoqué des lésions tubulaires focales dans le rein en développement, ainsi qu'une réduction du taux de néphrogénèse précoce et un retard de croissance général (Gilbert et al., 1991). Chez les cobayes, des doses intramusculaires de 4 mg/kg pc/jour administrées aux jours de gestation 48 à 54 n'ont pas induit d'effets tératogènes. Chez des lapins, après administration intramusculaire de gentamicine aux doses de 0,8 et 4 mg/kg pc/jour les jours 6 à 16 de gestation, aucun effet tératogène n'a été rapporté. Le sulfate de gentamicine a été étudié pour déterminer son effet sur le développement embryonnaire/fœtal chez le rat. La dose LOAEL a été notée à 375 mg/kg/jour. Pour le développement prénatal et postnatal chez le rat avec application sous-cutanée, une dose LOAEL de 660 mg/kg/jour a été observée, une toxicité pour le développement a également été notée. Avec l'injection dans le développement prénatal et postnatal chez le rat à une dose LOAEL sous-cutanée de 660 mg/kg/jour, une toxicité néonatale a été observée (Pfizer Pharmaceuticals Group, 2023).

Alors que la plupart des études de génotoxicité n'ont montré aucune indication d'un potentiel de génotoxicité de la gentamicine, certains tests de mutagénicité in vitro limités ont montré un potentiel génotoxique de la gentamicine. Toutefois, les plans d'étude de ces évaluations in vitro ont été jugés inadéquats pour évaluer le potentiel génotoxique de la gentamicine. À la suite de tests de génotoxicité bien menés (deux tests in vitro comprenant un test d'aberration chromosomique dans des cellules CHO-K1 et un test de mutation du gène CHO/HGPRT ; un test in vivo du micronoyau chez la souris), il en a été conclu que la gentamicine est peu susceptible d'être génotoxique (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Information Technology, 2000).

Calcul des niveaux d'exposition professionnelle (OEL)

L'utilisation de la dose NOAEL (Hospira, 2021) et (MSD, 2022) et du facteur d'incertitude/sécurité pour déterminer les limites d'exposition professionnelle telles que présentées par Ku (2000) . La prise en compte des facteurs d'incertitude a suivi les recommandations données par Naumann (Dankovic et al., 2015) et (Lovsin Barle et al., 2016). La valeur OEL (valeur limite d'exposition en milieu professionnel) pour la gentamicine a été calculée comme suit :

$$\text{OEL} = \text{NOEL (mg/kg/jour)} \times \text{PC (kg)} / \text{V (m}^3\text{/jour)} \times \text{S} \times \text{UF} \times \text{MF} \times \alpha$$

$$\text{OEL} = 660 \text{ mg/kg/jour} \times 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3\text{/jour} \times 2 \times 900 \times 10 \times 1$$

$$= 0,256 \text{ mg/m}^3$$

$$= 256 \text{ } \mu\text{g/ m}^3$$

NOAEL = dose sans effet nocif observable.

UF = facteurs d'incertitude (6 pour l'extrapolation du rat à l'homme, 10 pour la variation interhumaine, 3 pour l'extrapolation subchronique à chronique, 5 pour les données de toxicité précliniques disponibles)

MF = facteur de modification de 10 pour les réactions anaphylactiques mortelles pouvant survenir en raison de la gentamicine

S = état d'équilibre basé sur la demi-vie d'élimination = 2

α = facteur pharmacocinétique basé sur la biodisponibilité=1

V = volume d'air respiré pendant un quart de travail = 10 m³

Cette valeur OEL a été conçue pour être une concentration atmosphérique de 12 heures par jour, 40 heures par semaine, avec presque tous les travailleurs exposés de manière répétée jour après jour sans effets néfastes sur la santé, sur la base des informations actuellement disponibles. Cette évaluation n'a pas pris en compte les personnes hypersensibles ou présentant une réponse inhabituelle ou les personnes présentant une hypersensibilité à la gentamicine, qui peut être exacerbée par l'exposition à ce médicament .

Affectation de la bande de contrôle

Selon l'Organisation internationale du travail, les bandes de contrôle sont une approche complémentaire pour protéger la santé des travailleurs en concentrant les ressources sur les contrôles d'exposition. Puisqu'il n'est pas possible d'attribuer une limite d'exposition professionnelle spécifique (OEL) à chaque produit chimique utilisé, un produit chimique est attribué à une " bande " pour les mesures de contrôle, en fonction de sa classification de danger selon les critères internationaux, de la quantité de produit chimique utilisé, et sa volatilité/poussière. Le résultat en est l'une des quatre stratégies de contrôle recommandées :

1. Adopter de bonnes pratiques d'hygiène industrielle
2. Utiliser une ventilation par aspiration locale
3. Joindre le processus
4. Solliciter l'avis d'un spécialiste

La gentamicine a été classée substance de catégorie 2 (0,1-1 mg/m³) dans le système de contrôle à quatre bandes (Niosh, non daté).

Tableau 14. Bandes de contrôle pour les expositions aux produits chimiques dangereux.

N° de bande	Plage cible de concentration d'exposition	Groupe de danger	Contrôle
1	>1 à 10 mg/m ³ poussières >50 à 500 ppm vapeur	Irritants (la peau et les yeux)	Utiliser de bonnes pratiques d'hygiène industrielle et une ventilation générale
2	>0,1 à 1 mg/m ³ de poussière >5 à 50 ppm de vapeur	Nocif en exposition unique	Utiliser une ventilation par aspiration locale Contrôles techniques
3	>0,01 à 0,1 mg/m ³ poussières >0,5 à 5 ppm vapeur	Très irritant et corrosif	Joindre le processus Confinement, contrôles techniques stricts
4	<0,01 mg/m ³ poussières <0,5 ppm vapeur	Très toxique en cas d'exposition unique, danger pour la reproduction, sensibilisant (l'exposition à toute concentration d'un sensibilisant nécessite un avis d'expert)	Demandez conseil à un expert

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, en évitant tout contact avec la peau et les yeux. La formation de poussières et d'aérosols doit être évitée. Une ventilation par aspiration locale avec terminaison 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, en raison de la limitation de la technique de spectrophotométrie ultraviolet-visible (UV/Vs), différents types de techniques de détection comme le détecteur d'aérosol chargé corona (CAD) et le détecteur électrochimique (ECD) sont utilisés comme technique la plus puissante et la plus polyvalente pour la démonstration de ces molécules dans le domaine analytique. Les méthodes d'analyse permettent d'assurer la qualité des produits pharmaceutiques. La chromatographie liquide en phase inversée par appariement d'ions (IP-RPLC) est largement utilisée pour analyser les aminosides via des acides carboxyliques perfluorés volatils, tels que l'acide trifluoroacétique (TFA), le PFPA pentafluoropropionique et l'acide heptafluorobutyrique (HFBA), en tant qu'ions d'appariement dans le mobile phase. Ce procédé permet de retenir les aminoglycosides sur la colonne et d'améliorer la séparation.

En raison de l'absence d'un chromophore approprié, les aminoglycosides expérimentaux et leurs composés apparentés ne peuvent pas être détectés par détection UV ou par fluorescence sans une dérivatisation poussée. Par conséquent, des alternatives telles que les détecteurs d'aérosols chargés par corona (CAD), 2 détecteurs de diffusion de la lumière par évaporation (ELSD), les spectromètres de masse (MS) 1,3 et les détecteurs électrochimiques (par exemple, PAD) 4,5 sont fréquemment utilisés pour détecter ces composés (Al -Amoud et al., 2002).

Comme décrit dans les pharmacopées européenne et américaine, l'analyse de la gentamicine est basée sur une méthode HPLC-PAD utilisant une colonne à base de silice C18. 4,5 : la phase mobile contient du TFA, du HFBA et de l'acétonitrile. Son pH est ajusté à 2,6 par de l'hydroxyde de sodium (NaOH) pour éviter l'hydrolyse de la phase greffée de silice lorsqu'elle est exposée à un environnement de pH plus faible

Calcul de l'exposition quotidienne acceptable (ADE)

Les limites basées sur la santé pour les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), appelées expositions journalières acceptables (ADE), sont nécessaires à l'industrie pharmaceutique et utilisées pour dériver des limites d'acceptation à des fins de validation du nettoyage et d'évaluation des transferts croisés. Les ADE représentent une dose d'un IPA peu susceptible de provoquer des effets indésirables si un individu est exposé, par n'importe quelle voie, à ou en dessous de cette dose chaque jour au cours de sa vie.

Selon l'agence EMEA :

La dose NOEL a été établie à 10 mg/kg/jour, chez des chiens ayant reçu des doses orales de sulfate de gentamicine à des doses de 0, 2, 10, 60 et 120 mg/kg pc/jour sur une période de 14 semaines. (EMEA, 2001)

Chez les rats ayant reçu de la gentamicine par voie orale pendant 3 mois, la dose NOEL était de 19 mg/kg/jour. (EMEA, 2001).

Les chiens sont l'espèce la plus proche pour l'extrapolation à l'humain {F1 = 5 pour l'extrapolation du rat à l'homme et 2 pour le chien - ICH, 2022} et l'étude a été la plus longue. Par conséquent, la dose NOEL dérivée chez le chien a été choisie pour le calcul de l'ADE.

$$ADE = \left(NOAEL \left(\frac{mg}{kg} \right) \right) \times BW / (UF_c \times MF \times \alpha)$$

$$ADE = \left(10 \left(\frac{mg}{kg} \right) \right) \times 50kg / (600 \times 1 \times 0.01)$$

$$ADE_{\text{orale}} = 83,33 \text{ mg/jour}$$

Lors du calcul de la valeur ADE pour la gentamicine, un facteur d'incertitude composite (UF_c) de 600 a été utilisé. Ce choix a été fait pour tenir compte des facteurs suivants :

$$UF_c = (UF_A \times UF_H \times UF_S \times UF_E \times UF_R)$$

avec

UF_A = Interspécifique

UF_H = Variabilité intraspécifique

UF_S = Durée des études

UF_E = Gravité de l'effet

UF_R = niveau d'effet de référence

MF = facteur de modification

PK = facteur pharmacocinétique

Choix des facteurs d'incertitude et de modification

1. La dose NOEL chez le chien (10 mg/kg/jour) a été choisie comme point de départ, et ceci est basé sur les données chez le chien (EMEA, 2001) ; par conséquent, un facteur de **2** a été appliqué à UF_A. (ICH, 2022)

2. UF_H - Compte tenu de la variabilité intraspécifique spécifique des données, de **10** ; facteur par défaut pour la variabilité humaine dans la population (ASTM E3219 – 20, 2020) ;

3. UF_S Les données examinées étaient basées sur des études de 14 semaines en moins de 2 ans chez le chien ; donc un facteur d'incertitude de **10** (ICH, 2022)

4. La gentamicine est cancérigène non génotoxique, ni tératogène. Vu sa toxicité modérée, un facteur d'incertitude de **3** a été appliqué à l'UF_E. (ICH, 2022)

5. UF_{L-1}. Facteur par défaut lorsque la dose NOAEL est définie.

6. UF_D La base de données d'informations était complète ; par conséquent, un facteur modificateur de **1** a été utilisé pour tenir compte des effets indésirables légers autres que l'hypersensibilité produite par la gentamicine.

7. La biodisponibilité de la gentamycine est faible d'environ 1 %. (McAdams et.al, 2020) Le POD de l'étude a été établi à partir de la voie orale, mais l'ADE en cours d'établissement concerne la voie IV. Par conséquent, le facteur d'absorption (α , PK-ABS) est de 0,01.

$\alpha = \frac{\% \text{ de biodisponibilité systémique (voie d'exposition - orale - 1 \%)}{\% \text{ de biodisponibilité du système (voie d'administration au PoD - IV-100 \%)}$
(Barle et. al, 2017)

Profil analytique

Ingrédient pharmaceutique actif (IPA)

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 gentamicine C2 est comprise entre 25 % et 55 % (Brettler, 2020). La gentamicine est librement soluble dans l'eau et 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 puissance équivalente à NLT 590 µg/mg de gentamicine, calculée sur la base sèche (United States Pharmacopeia, 2022).

Structure/formule chimique

Tableau 16. Structure/formule chimique.

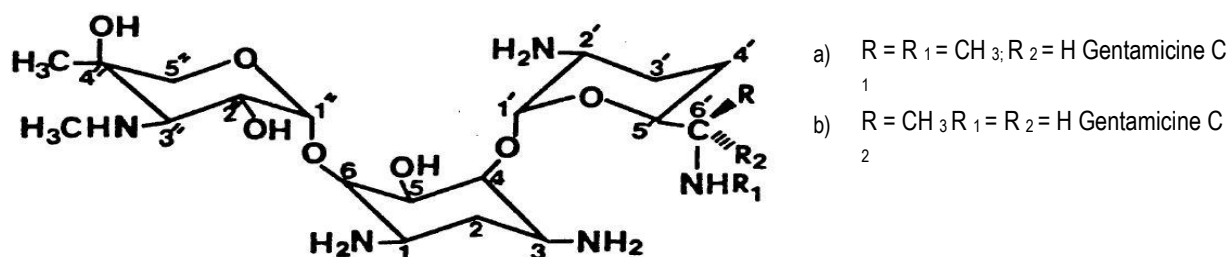
Nom	N° CAS.	Formule	Masse moléculaire
Sulfate de gentamicine	1405-41-0	C ₆₀ H ₁₂₅ N ₁₅ O ₂₅ S	1488.8g/mole
Gentamicine C1	25876-10-2	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	477,6 g/mol
Gentamicine C1a	26098-04-4	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	449,5 g/mol
Gentamicine C2	25876-11-3	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	463,6 g/mol

Stéréochimie

L'isolation et les études chimiques préliminaires ont montré que la gentamicine est un complexe d'antibiotiques aminoglycosides contenant l'aminocyclitol 2-désoxystreptamine et deux sucres aminés supplémentaires (Kraisintu, 1981). Les deux sucres aminés sont liés par une liaison glycosidique à un noyau hexose. 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 ; 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 2.



La spectrométrie de masse a donné des pics M^+ à m/e 477, 463b et 449 pour la gentamicine C₁, C₂ et C_{1a}, correspondant respectivement aux formules moléculaires de C₂₁H₄₃N₅O₇, C₂₀H₄₁N₅O₇ et C₁₉H₃₉N₅O₇. La différence de 14 unités de masse suggère que les trois composés diffèrent par leur degré de méthylation. Cette différence a été confirmée par des études de spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) montrant 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 et que la gentamicine C₁ avait à la fois ceci et un N-méthyle supplémentaire. Enfin, des études de rotation optique ont confirmé que chacun des composants de la gentamicine C est dextrogyre (Kraisintu, 1981).

Désignation IUPAC

Sulfate de gentamicine : (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-[(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4,6-diamino-3-[(2*R*,3*R*,6*S*)-3-amino-6-[(1*R*)-1-aminoéthyl]oxan-2-yl]oxy-2-hydroxycyclohexyl]oxy-5-méthyl-4-(méthylamino)oxane-3,5-diol;(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-[(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4,6-diamino-3-[(2*R*,3*R*,6*S*)-3-amino-6-(aminométhyl)oxan-2-yl]oxy-2-hydroxycyclohexyl]oxy-5-méthyl-4-(méthylamino)oxane-3,5-diol;(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-[(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4,6-diamino-3-[(2*R*,3*R*,6*S*)-3-amino-6-[(1*R*)-1-(méthylamino)éthyl]oxan-2-yl]oxy-2-hydroxycyclohexyl]oxy-5-méthyl-4-(méthylamino)oxane-3,5-diol; acide sulfurique

CHEMBL515827(PubChem, 2022).

InChI

InChI=1S/C21H43N5O7.H2O4S/c1-9(25-3)13-6-5-10(22)19(31-13)32-16-11(23)7-12(24)17(14)16)27)33-20-15(28)18(26-4)21(2,29)8-30-20;1-5(2,3)4/h9-20,25-29H,5-8,22-24H2,1-4H3;(H2,1,2,3,4)(PubChem, 2022)

(USAN-USP)

Gentamicine C1a : 0-3-Déoxy-4-C-méthyl-3-(méthylamino)-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)-0-[2,6-diamino-2,3,4,6-tétradéoxy-α-D-érythro-hexopyranosyl-(1→4)]-2-désoxy-D-streptamine (Chambers, 2022).

EDQM

Sulfate de gentamicine : 4,6-diamino-3-[[3-désoxy-4-C-méthyl-3-(méthylamino)pentopyranosyl]oxy]-2-hydroxycyclohexyl-2-amino-2,3,4,6,7-pentadéoxy-6-(méthylamino)heptopyranoside.

Synonymes MeSH

G Myticine, G-mycticine, Garamycine, Gentacycol, Gentamicine, Gentamicine Sulfate, Gentamicine Sulfate (usp), Gentamicine, Gentamicine, Gentavet, Genticine, Gmyticine, Sulfate, Gentamicine etc. (Chambers, 2022).

Propriétés physiques

Tableau 17. Propriétés physiques de la gentamicine.

Paramètre	spécification
Apparence	BP et Pharmacopée Européenne : Poudre blanche ou presque blanche, hygroscopique (2020). Pharmacopée internationale : Poudre inodore de couleur blanc-crème.
Couleur	Blanc
Point de fusion	Fusion avec décomposition entre 218 °C et 237 °C
Densité	1 000 g/cm ³
Activité optique	Pharmacopée internationale : Solution échantillon 0,10 g/ml, en référence à la substance anhydre : $[\alpha]_D^{20} = +107^\circ$ à $+121^\circ$ (2020). USP : Pour une solution d'échantillon de 10 mg/ml, analysée selon le chapitre général USP <781> ROTATION OPTIQUE : $+107^\circ$ à $+121^\circ$ (Pharmacopeia, n.d.) BP : test effectué conformément à l'annexe VF (détermination de la rotation optique et de la rotation optique spécifique), (Ph. Eur. méthode 2.2.7) : $+107^\circ$ à $+121^\circ$ (base anhydre) (<i>Gentamicin Sulfate - British Pharmacopoeia</i> , n.d.) Merck Sigma-Aldrich : $[\alpha]^{25}_d = 102^\circ$ (eau)
Solubilité	Soluble 50 mg/ml
pH	Son pH dans une solution aqueuse contenant 40 milligrammes par millilitre n'est pas inférieur à 3,5 et pas supérieur à 5,5 (Chemical book, 2022)
Pka	DrugBank : Acide le plus fort, 12,55 Base la plus forte, 10,12 (<i>Gentamicin Sulfate DrugBank Online</i> , n.d.)
Pkb	PubChem : 9,0 (amine moieties)
LogP	DrugBank : -1,6 -3,1 (<i>Gentamicin Sulfate DrugBank Online</i> , n.d.)

Caractérisation supplémentaire

Spectre infrarouge : La technique du spectre infrarouge peut être utilisée pour établir la différence entre le sulfate de gentamicine et les antibiotiques aminosides similaires.

Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) : spectre RMN du proton : Un spectre RMN du proton de 80 MHz d'une solution de sulfate de gentamicine USP standard de référence à 15 % p/v dans du D₂O a été obtenu à l'aide d'un spectromètre Varian CFT-20 à température ambiante et du 2,2-diméthyl-2-silapentane-5-sulfonate de sodium (DSS) comme référence interne.

Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) : La résonance magnétique du carbone 13 a été obtenue en utilisant un spectromètre Varian XL-100 à température ambiante et le dioxane comme référence interne.

Spectre de masse : Le spectre de masse de la base libre de gentamicine, préparé par neutralisation de l'étalon de référence USP sulfate de gentamicine, a été obtenu à l'aide d'un spectromètre à focalisation unique à résolution moyenne Varian MAT CH-5 à une température de sonde de 170°C et une température de source de 250 °C.

Propriétés thermiques (TGA, DSC)

Analyse thermogravimétrique (TGA) : la TGA est utilisée pour montrer une perte d'eau à ~12 % de la température ambiante à 125 °C et une décomposition de 220 °C à 330 °C. Une courbe d'analyse thermogravimétrique a été obtenue pour l'étalon de référence de sulfate de gentamicine USP à l'aide d'un analyseur thermogravimétrique DuPont Nodel 950 équipé d'un programmeur-enregistreur de modèle 900. L'analyse a été effectuée à une vitesse de chauffage de 10 °C/minute, sous une atmosphère d'azote.

Colorimétrie différentielle à balayage (DSC) : la méthode DSC peut montrer un large pic endothermique autour de 75 °C en raison de la perte d'eau et un grand endotherme à 250 °C, correspondant à la décomposition par fusion. Une courbe de calorimétrie à balayage différentiel a été obtenue pour l'étalon de référence USP de sulfate de gentamicine en utilisant un analyseur thermique DuPont modèle 990 équipé d'une base de cellule de modèle 910. Le balayage a été effectué à une vitesse de programme de température de 10 °C/minute, sous une atmosphère d'azote contre un plateau d'échantillon en aluminium (Abdulrahman Al-Majed, 2022).

Profil synthétique : Les souches micromonospora importantes pour la production de gentamicine comprennent *M. purpurea*, *M. echinospora*, *M. echinospora var. pallida* et *M. echinospora var. ferruginée*. *M. purpurea* peut être suffisamment cultivé dans des conditions aérobies dans un milieu nutritif aqueux contenant une source de carbone digestible comme les sucres, le dextrose et l'amidon, ainsi que de l'azote digestible comme les peptones et la farine de soja. La capacité de production de gentamicine de *M. purpurea* peut être augmentée en ajoutant un sel hydrosoluble de cobalt au milieu nutritif à des concentrations de 2,5 x 10⁻⁹ grammes par millilitre à moins de 1,25 x 10⁻⁵ grammes par millilitre. La production commerciale de gentamicine est possible si du cobalt en quantités d'au moins 0,01 microgramme sous forme de CoCl₂·6H₂O par millilitre de milieu est ajouté pendant le processus de fermentation et que des sels de cobalt ionisables solubles dans l'eau peuvent améliorer la production de gentamicine. Il existe une limite à la quantité de cobalt à ajouter dans le milieu de fermentation, selon que le milieu est d'origine naturelle ou synthétique. La production de gentamicine est améliorée en ajoutant 5 microgrammes par millilitre calculés en tant que CoCl₂·6H₂O.

Selon la littérature, la production de gentamicine a été améliorée de plusieurs manières par la fermentation de *M. purpurea* dans des milieux contenant des concentrations variables de cobalt. Une culture lyophilisée de *M. purpurea* est ajoutée à un flacon agité de 300 ml, contenant 100 ml de milieu stérile composé d'extrait de bœuf Bacto (3 g), de tryptose (5 g), de dextrose (1 g), d'amidon soluble (24 g), extrait de levure (5 g) et eau du robinet (1000 ml). Il s'agit de l'étape de germination, au cours de laquelle le flacon et son contenu sont incubés à 37 °C sur un agitateur rotatif à 280 tr/min, course de 2 pouces pendant cinq jours.

Des lots d'environ 190 litres d'inoculum sont préparés à la phase inoculum. À partir de l'étape de germination, 25 ml d'inoculum sont transférés dans chacun des quatre flacons de 2 litres contenant 500 ml du milieu stérile utilisé pour la germination. À une température de 28 °C, les flacons sont incubés pendant cinq jours sur un agitateur rotatif à 280 tours par minute, 2 temps. Dans chacun des 20 flacons de 2 litres contenant 500 ml de milieu stérile composé de farine de soja (30 g), de dextrose (40 ml), de carbonate de calcium (1 g) et d'eau du robinet (1000 ml), 25 ml d'inoculum sont ajoutés à partir du contenu mis en commun du flacon. Le contenu des flacons est incubé pendant trois à cinq jours à 28 °C sur un agitateur rotatif à 280 tours par minute.

Le bouillon regroupé est placé en aseptique dans un flacon d'inoculum de 10 litres avec un bras latéral. L'inoculum d'environ 10 litres est transféré en aseptique dans un fermenteur de 65

gallons (246,052 litres) contenant un milieu stérile de 50 gallons (189,271 litres) composé d'extrait de bœuf Bacto (600 gm), de bacto-tryptose (1000 gm), de dextrose (200 gm), d'amidon soluble (4800 gm), d'extrait de levure (1000 gm), d'eau du robinet (189,271 litres), et d'antimousse GE 60 (marque de silicone de General Electric Co.) (100 ml). Le pH est ajusté à 6,9-7,0 avant la stérilisation ; la fermentation aérobie est en cours pendant 24 heures jusqu'à ce que le volume de cellules emballées soit d'environ 10 % à 15 % à une température de 37 °C, avec une entrée d'air stérile de 54 pieds cubes/min, une pression de 7 PSI et une agitation de 180 tours/minute.

Un lot de 50 gallons (189,271 litres) d'inoculum pendant l'étape de fermentation est placé de manière aseptique dans un fermenteur de 675 gallons (2555,15 litres) contenant de la farine de soja (54 kg), du carbonate de calcium (9 kg), de la cérélose (72 kg), un antimousse (GE 60) (300 ml), eau douce (1703,44 litres) et CoCl₂. La phase 6H₂O et la fermentation se fait à 35 °C avec une entrée d'air de 7 PSI, tout en agitant à 120 tours/minute et 15 pieds cube/minute. De plus grandes quantités de gentamicine ont été produites suite à la présence de cobalt (William, 1964).

Profil d'impureté

Pour assurer l'innocuité et l'efficacité d'un médicament, il est essentiel de décrire la pureté de sa substance en identifiant et en quantifiant les impuretés (Hu & Rohrer, non daté). Le sulfate de gentamicine est décrit dans les principales pharmacopées. Par exemple, la pharmacopée américaine (USP) classe le méthanol parmi les impuretés. Les endotoxines bactériennes doivent également être incluses comme paramètre d'essai lorsque la substance médicamenteuse doit être utilisée dans des formes posologiques injectables stériles.

L'histamine comme impureté dans la gentamicine

Les patients intolérants à l'histamine représentent environ 1 % de la population. L'utilisation de produits contenant de la gentamicine avec des niveaux élevés de résidus d'histamine peut être associée à des effets indésirables limités tels qu'une augmentation de la sécrétion gastrique, une augmentation du rythme cardiaque, des maux de tête et des bouffées vasomotrices ; voire des événements indésirables modérés, tels que chute de la pression artérielle, urticaire et prurit, et une possibilité moins probable, bien que réelle, de provoquer des événements indésirables menaçant le pronostic vital tels que bronchospasme et arrêt cardiaque (EMA, 2018).

La production de l'IPA de gentamicine implique un processus de fermentation typique. Cependant, l'histamine est présente dans le FPP et est connue pour provoquer des effets indésirables même à de très faibles concentrations. Par conséquent, un lien direct a été établi entre la présence d'histamine dans le produit médicamenteux et les effets indésirables du médicament. Compte tenu de la capacité de fabrication et des données de lot, le certificat d'adéquation du sulfate de gentamicine (CEP) doit être abaissé autant que possible. Sur la base des données de lots actuelles, une limite de 8 ppm est considérée à la fois dans la plage validée de la méthode analytique et dans les capacités de fabrication actuelles du fabricant de la substance active (EMA, 2018).

Les impuretés dans les pharmacopées

Le sulfate de gentamicine est décrit dans les principales pharmacopées, dont les Pharmacopées britannique (BP), américaine (USP) et européenne (Ph. Eur). Les détails relatifs aux impuretés/substances apparentées devant être contrôlées dans le sulfate de gentamicine figurent dans ces pharmacopées. Les fabricants de la substance médicamenteuse et du produit

médicamenteux doivent utiliser la dernière version de la pharmacopée sélectionnée pour le contrôle de la substance médicamenteuse. Par exemple, la Pharmacopée britannique (BP) comprend les limites d'impuretés suivantes : Impureté A (pas plus de 3,0 %), impureté B (pas plus de 3,0 %), toute autre impureté (pas plus de 3,0 %) et impuretés totales (pas plus de 10,0 %). Ces limites sont supérieures aux seuils habituels ICH Q3B, car la gentamicine est un produit de fermentation, pour lequel des niveaux plus élevés de substances apparentées sont autorisés.

Études de stabilité

L'IPA de la gentamicine est 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 de pH de 2 à 12, son activité n'est pas fondamentalement modifiée (Luedemann & Weinstein, 1963). Ce qui veut dire que le composé est relativement stable dans les milieux acides et alcalins. Parmi les quatre substituants de la gentamicine (C1, C1a, C2 et C2a), C2 serait plus affecté par la chaleur (Mullins et al., 2016). Les aliquotes de gentamicine reconstituées étaient stables pendant une période d'un an à -20 °C et 15 jours à 37 °C sur une large plage de pH (*Sulfate de gentamicine - CAS 1405-41-0 - Calbiochem | 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 fluides de perfusion (c'est-à-dire une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %). (European Medicines Agency, 2019)

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. Ainsi, à l'instar des autres aminoglycosides, la gentamicine ne montre aucune absorbance UV, la spectrophotométrie ne peut donc 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 même, et du fait de la difficulté à séparer ses différents composants, les pharmacopées américaine (USP) et européenne (Ph. Eur.) précisent toutes deux que la composition de la gentamicine C doit être déterminée par chromatographie liquide avec détection électrochimique pulsée (Rodriquez et al., 2015).

L'injection de gentamicine contient une quantité de sulfate de gentamicine équivalente à 90 % (au moins) et au plus à 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).

Tableau 18. Méthodes d'analyse de certains paramètres du test à la gentamicine

Test	Méthode d'analyse (USP, 2018).
Identification	Méthode : Chromatographie sur couche mince

Test	Méthode d'analyse (USP, 2018).
	<p>Procédure : Appliquer séparément un volume d'injection équivalent à 20 µg de gentamicine et le même volume d'une préparation similaire de sulfate de gentamicine USP RS à une plaque chromatographique à couche mince appropriée recouverte d'une couche de 0,25-mm de couche de gel de silice chromatographique ayant une taille de pore moyenne de 6 nm. Diluer l'injection avec de l'eau, si nécessaire, pour obtenir une solution à tester contenant 1000 µg de gentamicine par ml. Lorsque l'injection contient moins de 1 000 µg par ml, en appliquer un volume équivalent à 20 µg de gentamicine sur la plaque chromatographique en portions séparées d'au plus 20 µL chacune ; laisser sécher chaque application avant d'appliquer 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, sécher à l'air et exposer la plaque aux vapeurs d'iode dans un bocal de détection contenant des cristaux d'iode : les intensités et les valeurs R F des trois <i>principaux</i> points obtenus à partir de la solution à tester correspondent à ceux obtenus à partir de l'étalon solution.</p>
Essai	<p>Remarques : Pour des substances comme la gentamicine, qui ne sont pas facilement quantifiables par des moyens chimiques ou physiques, il est toujours nécessaire d'exprimer les quantités d'activité biologique en unités de puissance biologique, chacune étant définie par une norme de référence faisant autorité. La puissance de l'antibiotique est indiquée en unités (U) ou en µg d'activité. Deux techniques sont généralement appliquées : le dosage par plaque cylindrique (ou plaque) et le dosage turbidimétrique (ou tube). La technique par plaque cylindrique est utilisée pour la gentamicine.</p> <p>Méthode : Dosage par plaque cylindrique 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 des endotoxines bactériennes (BET) détecte ou quantifie les endotoxines des bactéries Gram-négatives à l'aide du lysat d'amœbocytes de la 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 $-\log_{10} [aH^+]$, avec aH^+ représentant l'activité de l'hydrogène (H^+) ou de l'ion hydronium (H_3O^+), et l'activité de l'ion hydrogène se rapprochant 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 conventionnellement 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 automate programmable (PLC), un système de contrôle distribué (DCS), système d'acquisition de données, terminal ou autre dispositif contrôlé par microprocesseur.</p>
Matière particulaire dans les solutions injectables	<p>Remarques : Les matières particulaires dans les solutions injectables 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 : La matière particulaire est généralement déterminée en effectuant un test de comptage des particules par obscurcissement de la lumière ou en effectuant un test de comptage des particules microscopiques. Lors de l'examen des injections et des perfusions parentérales pour les particules invisibles, le test de comptage des particules d'obscurcissement de la lumière est préférable. En règle générale, il peut être nécessaire de tester certaines préparations par le test de comptage des particules d'obscurcissement à la lumière suivi du test de comptage des particules microscopiques pour parvenir à une conclusion sur la conformité aux exigences.</p>

Conclusion

La gentamicine est un antibiotique aminoglycoside utilisé pour le traitement d'une variété d'infections bactériennes, y compris les infections compliquées. Dans toutes les indications, à l'exception des infections compliquées des voies urinaires, la gentamicine ne doit être utilisée qu'en association avec d'autres antibiotiques pertinents (principalement avec un antibiotique bêta-lactamine ou avec un antibiotique efficace contre les bactéries anaérobies). La conception et la maintenance appropriées des installations de fabrication stériles nécessitent des investissements majeurs, ce qui devient une barrière à l'entrée importante pour la plupart des fabricants de produits pharmaceutiques. Ces considérations de fabrication, en plus d'autres décrites dans ce document, ont un impact direct sur l'approvisionnement mondial et l'accès à ce produit qui sauve des vies. Ce rapport d'information sur le produit (PIR) résume la littérature disponible et fournit une analyse scientifique experte des propriétés physicochimiques, biopharmaceutiques, pharmacocinétiques et toxicologiques, de la synthèse de l'IPA, de l'analyse, de la formulation et de la fabrication de la gentamicine. L'on s'attend à ce que le rapport fournisse des informations et des conseils essentiels aux fabricants, ainsi qu'aux parties prenantes concernées par l'accès et l'approvisionnement en médicaments essentiels prioritaires.

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.
- Al-Majed, A. (Ed.). (2022). Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. Academic Press.
- ASTM E3219 -20. 2020. Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits (HBELs)
- Balakumar, P., Rohilla, A., & Thangathirupathi, A. (2010). Gentamicin-induced nephrotoxicity: do we have a promising therapeutic approach to blunt it?. *Pharmacological research*, 62(3), 179-186.
- Barclay, M. L., Duffully, S. B., Begg, E. J., & Buttimore, R. C. (1995). Experience of once-daily aminoglycoside dosing using a target area under the concentration-time curve. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 25(3), 230–235. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1995.tb01529.x>
- Barle, Ester & Bizec, Jean-Claude & Glogovac, Milica & Gromek, Kamila & Winkler, Gian. (2017). Determination and Application of the Permitted Daily Exposure (PDE) for Topical Ocular Drugs in Multipurpose Manufacturing Facilities. *Pharmaceutical development and technology*. 23. 1-24. 10.1080/10837450.2017.1312442.
- Chen, Y., Huang, W.-G., Zha, D.-J., Qiu, J.-H., Wang, J.-L., Sha, S.-H., & Schacht, J. (2007). Aspirin attenuates gentamicin ototoxicity: From the laboratory to the clinic. *Hearing Research*, 226(1–2), 178–182.
- Cheng, L., Li, X., Zhang, X., Zhao, H., Wang, Z., Liu, S. . . . Lu, Y (2010). Method for preparing gentamicin injection with improved stability. Chinese Patent. CN 101897664 A 20101201.
- Chénglǐxiá et al. (2010). Preparation method of gentamicin injection, Chinese Patent No. CN101897664A.
- Childs-Kean, L. M., Shaer, K. M., Varghese Gupta, S., & Cho, J. C. (2019). Aminoglycoside Allergic Reactions. *Pharmacy*, 7(3), 124.
- CHMP. (2014). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different_en.pdf
- Cox, C. E. (1970). Gentamicin. *Medical Clinics of North America*, 54(5), 1305–1315.
- CoxGad, E. S. (2008). *Pharmaceutical manufacturing handbook: production and processes*.
- D. A. Dankovic, B. D. Naumann, A. Maier, M. L. Dourson & L. S. Levy. “The Scientific Basis of Uncertainty Factors Used in Setting Occupational Exposure Limits,” 2015.
- Electronic Medicines Compendium. (2021, August 13). Gentacin (gentamicin) 40mg/ml injectable. Gentacin (Gentamicin) 40mg/ml Injectable - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). Consulté le 30 octobre, 2022, extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6553/smpc#gref>
- EMA. (2018). Assessment report for gentamicin (solution for infusion/solution for injection). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-gentamicin_en.pdf
- European Medicines Agency. (2019). *Gentamicin 40mg/ml Solution for Injection/Infusion—Summary of Product Characteristics (SmPC)—(Emc)*.

- <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12877/smhc#INCOMPATIBILITIES>. EMEA. 2001. Committee for Veterinary Medicinal Products – Gentamicin Summary Report.
- EMA/MRL/803/01-Final, November 2001. Extrait de https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/gentamicin-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
- FDA. (2022). Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Data Through: October 1, 2022. Database Last Updated: October 19, 2022. Extrait de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=BasicSearch.page> Consulté le 17 octobre, 2022.
- Fiolet, A.-S., Jandot, E., Doucey, P., Crétet, C., Brunel, C., Pivot, C., . . . Pirot, F. (2018). Long-term stability of gentamicin sulfate-ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt (EDTA-Na₂) solution for catheter locks. *Journal of pharmaceutical analysis*, 8(6), 386-393.
- Fitzgerald, K. T., & Newquist, K. L. (2013). Chapter 20—Poisonings in the Captive Reptile. In M. E. Peterson & P. A. Talcott (Eds.), *Small Animal Toxicology* (Third Edition) (pp. 229–249). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0717-1.00020-X>
- Fitzgerald, K. T., & Newquist, K. L. (2013). Poisonings in the captive reptile. *Small Animal Toxicology*, 22, 229-49.
- Fresenius Kabi USA, LLC. (2013). Gentamicin Injection. FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/062366s033lbl.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, K. (2022). Gentamicin Sulfate Injection, USP, <https://dailymed.nlm.nih.gov>. Consulté le 29 septembre, 2022
- Gad, S. C. (Ed.). (2008). *Pharmaceutical manufacturing handbook: production and processes*. John Wiley & Sons.
- Gentamicin (10_pct) Injection Formulation_AH_MX - Google Search*. (non daté). Consulté le 18 novembre 2022 de [https://www.msd.com/docs/product/safety-data-sheets/ah-sds/Gentamicin%20\(10_pct\)%20Injection%20Formulation_AH_ZA_6N.pdf](https://www.msd.com/docs/product/safety-data-sheets/ah-sds/Gentamicin%20(10_pct)%20Injection%20Formulation_AH_ZA_6N.pdf)
- Gentamicin 40mg/ml Solution for Injection or Infusion—Summary of Product Characteristics (SmPC)—(Emc)*. Consulté le 18 novembre 2022, extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2394/smhc>.
- Gentamicin Sulfate—CAS 1405-41-0—Calbiochem | 345814*. (non daté). Consulté le 18 octobre 2022 de https://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/Gentamicin-Sulfate-CAS-1405-41-0-Calbiochem,EMD_BIO-345814.
- Ghadijally, R., & Ramsay, C. A. (1988). Gentamicin: Systemic exposure to a contact allergen. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 19(2 Pt 2), 428–430.
- Gilbert, T., Lelievre-Pegorier, M., & Merlet-Benichou, C. (1991). Long-term effects of mild oligonephronia induced in utero by gentamicin in the rat. *Pediatric Research*, 30(5), 450–456.
- Hayward, R. S., Harding, J., Molloy, R., Land, L., Longcroft-Neal, K., Moore, D., & Ross, J. D. (2018). Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(2), 223–238.
- Hoff, D. S., Wilcox, R. A., Tollefson, L. M., Lipnik, P. G., Commers, A. R., & Liu, M. (2009). Pharmacokinetic Outcomes of a Simplified, Weight-Based, Extended-Interval Gentamicin Dosing

- Protocol in Critically Ill Neonates. *Pharmacotherapy*, 29(11), 1297–1305.
<https://doi.org/10.1592/phco.29.11.1297>.
- Hospira, Inc. (2022, October). *GENTAMICIN SULFATE IN SODIUM CHLORIDE- gentamicin sulfate injection, solution*. Consulté le 30 janvier 2023 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>
- Hu, J., & Rohrer, J. (2018, August). Determination of gentamicin and related impurities in gentamicin sulfate. In *ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY* (Vol. 256). 1155 16TH ST, NW, WASHINGTON, DC 20036 USA: AMER CHEMICAL SOC.
- Im-Amornphong, W., & Tomazzini, A. (2019). Manual for procurement and supply of quality-assured maternal, newborn and child health commodities. USAID.
<https://www.ghsupplychain.org/sites/default/files/2019-04/MNCH%20Commodities-FinalCombined-April2019.pdf>
- ICH. 2022. Guideline For Elemental Impurities Q3D(R2). Extrait de
https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf
- INCHEM. (1994). Gentamicin sulfate (PIM 242). <https://inchem.org/documents/pims/pharm/gentamic.htm>
- Kamravamanesh, D., Kiesenhofer, D., Fluch, S., Lackner, M., & Herwig, C. (2019). Scale-up challenges and requirement of technology-transfer for cyanobacterial poly (3-hydroxybutyrate) production in industrial scale. *International Journal of Biobased Plastics*, 1(1), 60–71.
- Kobayashi, M., Sone, M., Umemura, M., Nabeshima, T., Nakashima, T., & Hellström, S. (2008). Comparisons of cochleotoxicity among three gentamicin compounds following intratympanic application. *Acta Oto-Laryngologica*, 128(3), 245–249.
- Kraisintu, K. (1981). Analytical studies on gentamicin sulphate. The University of Bath's Research Portal.
<https://researchportal.bath.ac.uk/en/studentTheses/analytical-studies-on-gentamicin-sulphate>
- Kramer, J. A., O'Neill, E., Phillips, M. E., Bruce, D., Smith, T., Albright, M. M., ... & Wilson, A. G. (2010). Early toxicology signal generation in the mouse. *Toxicologic pathology*, 38(3), 452-471.
- Krzek, J., Woltyńska, H., & Hubicka, U. (2009). Determination of gentamicin sulphate in injection solutions by derivative spectrophotometry. *Analytical Letters*, 42(3), 473–482.
- Lee, M. J., & Deway, D. Y. (1979). Production of Gentamicin by *Micromonospora Purpurea*: Studies on Fermentation Variables. *Korean Journal of Microbiology*, 17(3), 152–159.
- Lentz, T. J., Seaton, M., Rane, P., Gilbert, S. J., McKernan, L. T., & Whittaker, C. (2019). The NIOSH occupational exposure banding process for chemical risk management.
- Loewenthal, M. R., & Dobson, P. M. (2010). Tobramycin and gentamicin can safely be given by slow push. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(9), 2049–2050. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq221>
- Lonsane, B. K., Saucedo-Castaneda, G., Raimbault, M., Roussos, S., Viniestra-Gonzalez, G., Ghildyal, N. P., Ramakrishna, M., & Krishnaiah, M. M. (1992). Scale-up strategies for solid state fermentation systems. *Process Biochemistry*, 27(5), 259–273.
- Lopes, M. S D. T. P. H. (2014). Critical parameters in manufacturing process validation of different forms of pharmaceutical injectable products to assess product risk framework.
- Luedemann, G. M., & Weinstein, M. J. (1963). *Gentamicin and method of production* (United States Patent No. US3091572A). <https://patents.google.com/patent/US3091572A/en>.

- Mathews, A., & Bailie, G. (1987). Clinical pharmacokinetics, toxicity and cost effectiveness analysis of aminoglycosides and aminoglycoside dosing services. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 12(5), 273–291.
- McAdams et. al. 2020. Feasibility Study for the Rectal Route of Administration for Gentamicin Evaluated in the Neonatal Minipig Model, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 109 (2020) 992-1001. Extrait de [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(19\)30497-6/pdf](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(19)30497-6/pdf)
- McDade, E. J., Wagner, J. L., Moffett, B. S., & Palazzi, D. L. (2010). Once-Daily Gentamicin Dosing in Pediatric Patients Without Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy*, 30(3), 248–253. <https://doi.org/10.1592/phco.30.3.248>
- Modi, N., Maggs, A., Clarke, C., Chapman, C., & Swann, R. (1998). Gentamicin concentration and toxicity. *The Lancet*, 352(9121), 70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79557-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79557-X)
- Moore, R. D., Smith, C. R., & Lietman, P. S. (1984a). The Association of Aminoglycoside Plasma Levels with Mortality in Patients with Gram-Negative Bacteremia. *The Journal of Infectious Diseases*, 149(3), 443–448. <https://doi.org/10.1093/infdis/149.3.443>
- Moore, R. D., Smith, C. R., & Lietman, P. S. (1984b). Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *The American Journal of Medicine*, 77(4), 657–662. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90358-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90358-9)
- MSD. (2022). Gentamicin (10%) Injection Formulation. In (pp.13). <https://www.merck.com> MSD.
- Mullins, N. D., Deadman, B. J., Moynihan, H. A., McCarthy, F. O., Lawrence, S. E., Thompson, J., & Maguire, A. R. (2016). The impact of storage conditions upon gentamicin coated antimicrobial implants. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(6), 374–381. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2016.05.002>.
- National Institutes of Health. (2021, November 4). DailyMed - gentamicin- gentamicin injection, solution. U.S. National Library of Medicine. Consulté le 30 octobre, 2022, extrait de <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8bdeef7f-ad8e-46e0-a872-e945eae51d68>
- National Institutes of Health. (2022). ChemIDplus - 1405-41-0 - gentamicin sulfate [USAN:USP:jan] - similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. U.S. National Library of Medicine. Consulté le 30 octobre 2022, de <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/1405-41-0>
- Noridem. (2021). Gentamicin 40mg/ml Solution for Injection / Infusion. Highlights of prescribing information. Extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13089/smpc#gref>
- Olwenn V Martin, Scholze Martin, and Kortenkamp Andreas. “Dispelling Urban Myths about Default Uncertainty Factors in Chemical Risk Assessment – Sufficient Protection against Mixture Effects?,” 2013.information. Extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13089/smpc#gref>
- Paniagua, M., Garcia-Ortega, P., Tella, R., Gaig, P., & Richart, C. (2002). Systemic contact dermatitis to gentamicin. *Allergy*, 57(11), 1086–1087.
- Panpharma UK Ltd. (2022). Gentamicin 40mg/ml Solution for Injection/Infusion- Summary of Product Characteristics. emc. https://www.medicines.org.uk/emc/product/12877/smpc#UNDESIRABLE_EFFECTS
- Panpharma. (2022). Gentamicin 40mg/ml Solution for Injection/Infusion. Highlights of prescribing information. Extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12877/smpc#gref>
- Pathak, Y., & Thassu, D. (2010). Scale up and technology transfer of pharmaceutical suspensions. In *Pharmaceutical Suspensions* (pp. 245–264). Springer.

- Pearson Solicitors and Financial Advisers Ltd. (2022, November 8). *Gentamicin Toxicity—Gentamicin Poisoning—Antibiotic Poisoning* [Web page]. Pearson Solicitors. <https://www.pearsonlegal.co.uk/individuals/clinical-negligence-solicitors/gentamicin-poisoning/>
- Pfizer New Zealand Limited. (2022). New Zealand Data Sheet- Gentamicin Injection. Medsafe- the New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/g/Gentamicininj.pdf>
- Pfizer. (2022). Pfizer (Australia) GENTAMICIN 80mg/2ml (as sulfate) injection BP ampoule (11376). Highlights of prescribing information. Extrait de <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent=&id=CP-2010-PI-06996-3&d=20221016172310101>
- Pfizer Pharmaceuticals Group, P. I. (2023, January 27). *Material safety datasheet-Gentamicin Injection* [Web page]. Material Safety Datasheet-Gentamicin Injection. https://cdn.pfizer.com/pfizercom/products/material_safety_data/PZ00759.pdf
- Preparations, W. E. C. on S. for P., & Organization, W. H. (2012). Forty-sixth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.
- PubChem. (2022). Gentamicin sulfate salt. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/137345962>
- Ramlakhan, S., Singh, V., Stone, J., & Ramtahal, A. (2014). Clinical options for the treatment of urinary tract infections in children. *Clinical Medicine Insights. Pediatrics*, 8, 31–37. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S8100>
- Recchia, J., Lurantos, M. H., Amsden, J. A., Storey, J., & Kensil, C. R. (1995). A semisynthetic Quillaja saponin as a drug delivery agent for aminoglycoside antibiotics. *Pharmaceutical Research*, 12(12), 1917–1923. <https://doi.org/10.1023/a:1016235705448>
- Rodriguez, M., Cretoso, D. S., Euterpio, M. A., Russo, P., Crescenzi, C., & Aquino, R. P. (2015). Fast determination of underivatized gentamicin C components and impurities by LC-MS using a porous graphitic carbon stationary phase. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 407(25), 7691–7701.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C., & American Pharmacists Association. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th Edition*: Edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen.
- Saleh, P., Abbasalizadeh, S., Rezaeian, S., Naghavi-Behzad, M., Piri, R., & Pourfeizi, H. H. (2016). Gentamicin-mediated ototoxicity and nephrotoxicity: A clinical trial study. *Nigerian Medical Journal: Journal of the Nigeria Medical Association*, 57(6), 347.
- Sanofi. (2022). Cidomycin 80mg/2ml Solution for Injection. Highlights of prescribing information. Extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1264/smpc#gref>
- Saptarini, N. M., Warya, S., Purnama Sari, A. D., & Setyarini, A. (2015). Stability Studies of Amoxicillin and Gentamicin Injection in Intravenous Infusions. *Journal of young pharmacists*, 7(3), 250-256. <https://doi.org/10.5530/jyp.2015.3.16>
- Sargent, Edward V., Ellen Faria, Thomas Pfister, and Robert G. Sussman. "Guidance on the Establishment of Acceptable Daily Exposure Limits (ADE) to Support Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 65, no. 2 (March 2013): 242–50. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.12.007>.
- Sarkis, M., Bernardi, A., Shah, N., & Papathanasiou, M. M. (2021). Emerging Challenges and Opportunities in Pharmaceutical Manufacturing and Distribution. *Processes*, 9(3), 457. <https://doi.org/10.3390/pr903045>

- Siber, G. R., Echeverria, P., Smith, A. L., Paisley, J. W., & Smith, D. H. (1975). Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *The Journal of Infectious Diseases*, 132(6), 637–651.
<https://doi.org/10.1093/infdis/132.6.637>
- Sombie, B.C., Yameogo, B.G.J., Semde, R., Hensche, V., Amighi, K., & Goole, J. (2014). Stability study in accelerated conditions of gentamicin-glyceryl monooleate-water based gel used in the treatment of chronic osteomyelitis. *Am J Adv Drug Deli*, 2, 203-212.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Information Technology. (2000). *Gentamicin-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf* (Summary Report EMEA/MRL/729/00-FINAL; COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, p. 10). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/gentamicin-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
- Tietje, C., & Brouder, A. (Eds.). (2010). International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. In *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes* (pp. 1041–1053). Brill | Nijhoff.
<https://doi.org/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
- Triggs, E., & Charles, B. (1999). Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. *Clinical Pharmacokinetics*, 37(4), 331–341.
- United States Pharmacopeia. (2022). Gentamicin Sulfate.
https://doi.org/10.31003/USPNF_M34850_04_01
- USAID, (non daté). 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/>
- USAID. (2019). Manual for Procurement and Supply of Quality Assured Maternal New Bord and Child Health Commodities. In U. G. H. S. C. Program (Ed.), (Vol. Module III, pp. 4).
<https://www.ghsupplychain.org>.
- USAID. (non daté). 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>
- Wang, G., Liu, S.-J., Ueng, S. W.-N., & Chan, E.-C. (2004). The release of cefazolin and gentamicin from biodegradable PLA/PGA beads. *International Journal of Pharmaceutics*, 273(1), 203–212.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.01.010>
- WHO. (2011). WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. Exrait de https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex6-gmp-sterile-pharmaceutical-products.pdf?sfvrsn=61682f0c_0
- William, C. (1964). Manufacture of Gentamicin, U.S. Patent No. 3,136,704. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Wockhardt UK Ltd. (2022). Gentamicin 10mg/ml Solution for Injection or Infusion- Summary of Product Characteristics. emc.
https://www.medicines.org.uk/emc/product/2407#PHARMACOKINETIC_PROPS
- Wockhardt. (2022). Gentamicin 10mg/ml Solution for Injection or Infusion. Highlights of prescribing information. Extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2407/smpc>
- World Health Organization. (2009). Practical guidance for scaling up health service innovations. World Health Organization.

Xu, Q. A., Trissel, L. A., Saenz, C. A., & Ingram, D. S. (2002). Stability of Gentamicin Sulfate and Tobramycin Sulfate in AutoDose Infusion System Bags. *Int J Pharm Compd*, 6(2), 152–154. PubMed.

Zentiva. (2022). Gentamicin Paediatric 20mg/2ml. Highlights of prescribing information. Extrait de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4186/smpc#gref>