

Introduction

La gabapentine est couramment utilisée en pédiatrie pour traiter l'épilepsie et soulager les patients atteints de douleurs neuropathiques.¹ Au Canada, la gabapentine n'est approuvée pour aucune de ces indications chez les patients de moins de 18 ans.

En l'absence d'une formulation commerciale adaptée à la population pédiatrique, l'utilisation hors-indication de ce médicament repose principalement sur la réalisation de préparations magistrales. La mise à disposition des données de stabilité robustes et probantes dans un véhicule de suspension exempt d'excipients à effets potentiellement notoires (KIDs List)² contribuera à atténuer les risques, à améliorer la qualité des traitements et à soutenir une prise de décision qui privilégie la sécurité des patients.

Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer la stabilité de deux formulations de gabapentine à 100 mg/mL préparées soit à partir de matière première à usage pharmaceutique (MPUP), soit à partir de gélules détenant une autorisation de mise en marché (AMM) (300-mg, Apotex) dans un véhicule de suspension tamponné à pH 4.5 et ayant une faible osmolalité (~100 mOsm/kg)

La stabilité sera étudiée à la température ambiante et, additionnellement, suite à des excursions de températures simulées pour supporter la stabilité lors des transports et de l'utilisation par le patient

Matériel et méthodes

Trois lots de chaque formulation, préparés dans le véhicule de suspension – composé des ingrédients suivants: eau déionisée, saveurs naturelles, citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydrate, gomme de xanthane, sorbate de potassium, carboxyméthylcellulose sodique et sucralose – ont été étudiés à 25°C/60% d'humidité relative (HR) dans des bouteilles de polyéthylène téréphtalate (PET) ambré et dans des seringues orales en polypropylène (PP) ambré respectivement pendant 90 et 30 jours.

De plus, l'incidence d'éventuelles excursions de température sur la stabilité des formulations a été évaluée en les exposant à trois cycles de 24 heures de congélation ou de température élevée, soit à -20°C ou 40°C/75% HR, avant de les remettre à 25°C/60% HR jusqu'à la fin de l'étude.

Références

¹ W. Branstetter J, Mantione J, Deangelo A, A. Branstetter L. (2024) Safety and Efficacy of Gabapentin for Pain in Pediatric Patients: A Systematic Review. Hosp Pediatr. 14 (1): e57–e65.

² McPherson C, Meyers RS, Thackray J, et al. (2025) Pediatric Pharmacy Association 2025 KIDs List of Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics. J Pediatr Pharmacol Ther. 30(4):422-439.

Matériel et méthodes

Analyse de stabilité et spécifications

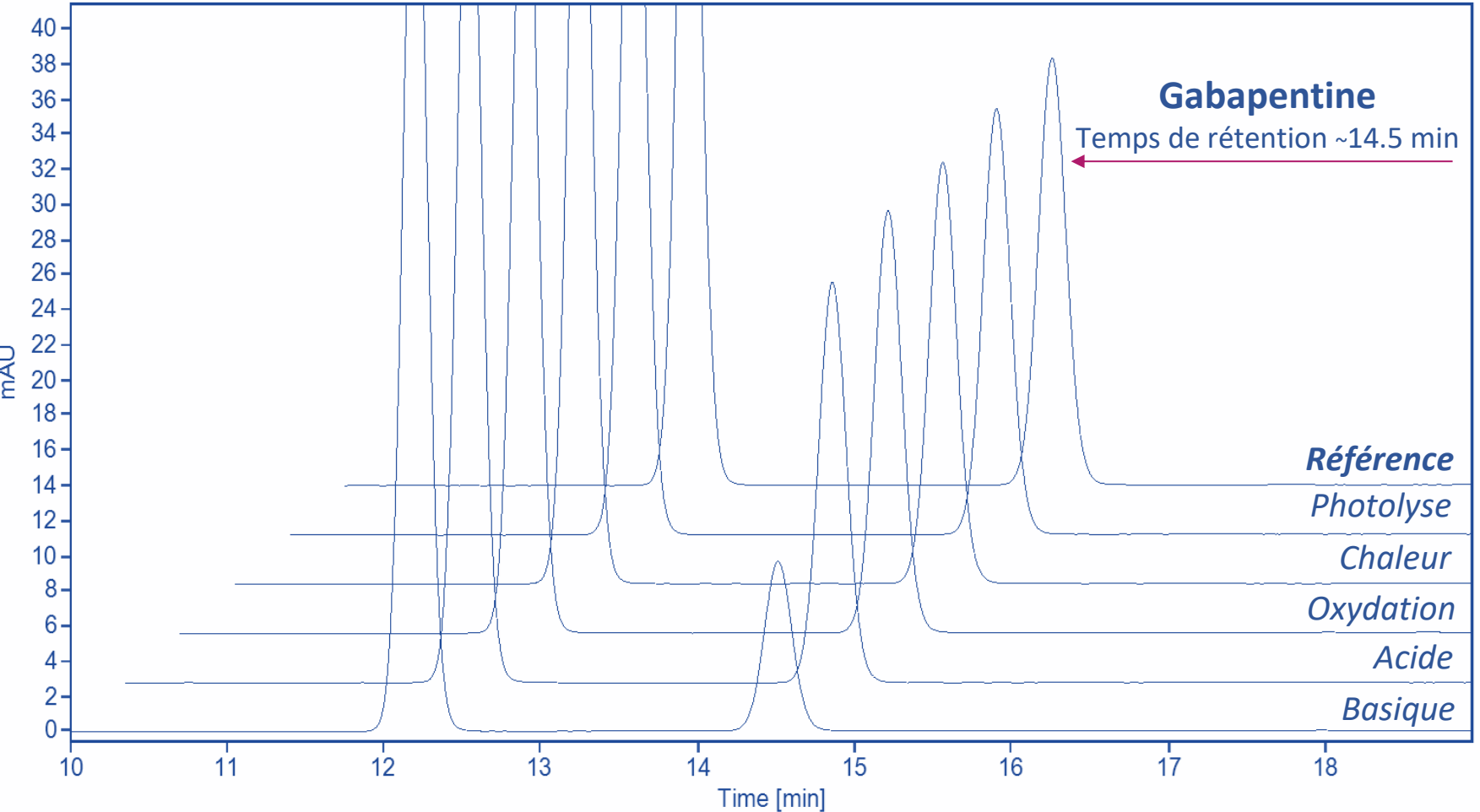
Stabilité	Analyse	Spécifications	
Chimique	Teneur en gabapentine par une méthode CLHP-UV indicatrice de stabilité	± 10.0% de la teneur initiale	
	pH	± 1.0 unité du pH initial	
Physique	Apparences et propriétés organoleptiques	Pas de changement notable	
Microbiologique	USP <51> Test d’efficacité antimicrobienne	Bactéries	Au jour 14, réduction minimale de 1.0 log comparativement à l’initial. Au jour 28, pas d’augmentation comparativement au jour 14
		Levures et moisissures	Aux jours 14 et 28, pas d’augmentation comparativement à l’initial

Méthode HPLC-UV indicatrice de stabilité

Colonne HPLC	InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 4.6 x 150 mm, 2.7 µm	
Phase mobile	A	B
	Eau pH 3.0 avec acide phosphorique	Acétonitrile
	50 %	50%
Débit	1 mL/min	
Température de la colonne HPLC	40°C	
Durée de l’analyse	25 min	
Longueur d’onde	264 nm	
Volume d’injection	10 µL	

Dégradation forcée

Formulations préparées à partir des gélules (3h)



Une méthode de dérivatisation chimique utilisant le chlorure de fluorénylméthoxycarbonyl (FMOC-Cl) aura permis d’améliorer la rétention et la détection de la gabapentine.

Résultats

Stabilité physique

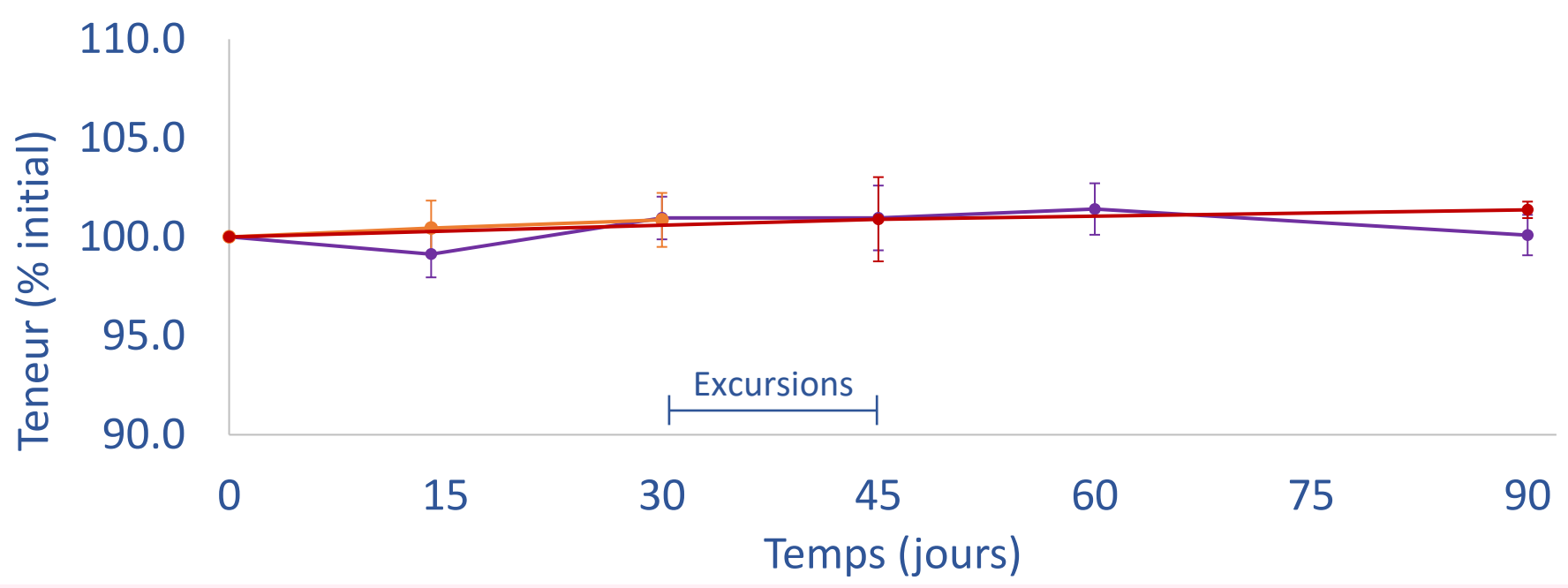
Les formulations préparées à partir de la MPUP et des gélules étaient toutes deux des solutions visqueuses translucides incolores; la gabapentine était totalement soluble dans le véhicule de suspension. Une légère coloration jaunâtre est apparue dans toutes les préparations, indépendamment de la source du principe actif ou des conditions d’entreposage, sans effet additionnel sur la stabilité.

La seule instabilité physique significative a été observée lors de l’exposition des formulations aux cycles d’excursion de température à -20°C avec une précipitation et cristallisation de la gabapentine. Il s’est avéré impossible de remettre en solution la gabapentine, et ce, même après plusieurs minutes de mélange vigoureux. L’irréversibilité associée à cette instabilité cause un risque important de non-uniformité de dosage pour le patient.

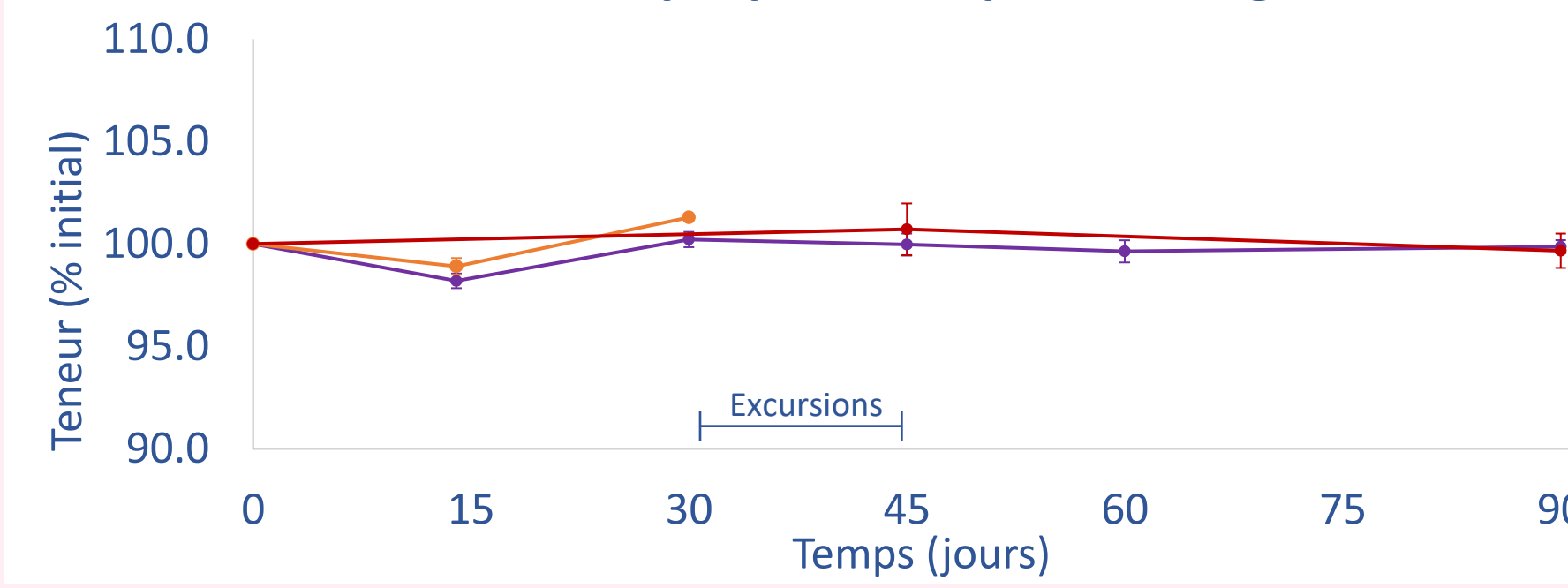
Toutes les autres préparations sont restées physiquement stables et ont conservé un arôme agréable de fruits tropicaux jusqu’à la fin de l’étude.

Résultats

Formulations préparées à partir de la MPUP



Formulations préparées à partir des gélules



Légende :

- 25°C/60% HR dans les bouteilles en PET ambré (n=3)
- 25°C/60% HR dans les seringues orales en PP ambré (n=3)
- Excursions à 40°C/75% HR dans les bouteilles en PET ambré (n=3)

Stabilité chimique (teneur)

La teneur en gabapentine est restée supérieure à 98% de la teneur initiale tout au long de l’étude de stabilité pour toutes les formulations indépendamment de la source de l’ingrédient actif

Stabilité chimique (pH)

Les pH initiaux des formulations préparées à partir de la MPUP et des gélules étaient respectivement de 5.6 et de 5.7. Le pH de toutes les préparations est resté à ± 0.1 unité du pH initial tout au long de l’étude de stabilité.

Stabilité microbiologique

Souches testées : *C. albicans*, *A. brasiliensis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* et *S. aureus*

Formulation de gabapentine	Temps de prélèvement	Résultat
MPUP	Initial	Conforme à la spécification
	Après 90 jours à 25°C/60% HR	Conforme à la spécification
Gélules	Initial	Conforme à la spécification
	Après 90 jours à 25°C/60% HR	Conforme à la spécification

Conclusion

Les résultats des évaluations de la stabilité chimique, physique et microbiologique des formulations dans ce nouveau véhicule de suspension valident l'attribution d’une date limite d’utilisation (DLU) de 90 jours pour les formulations magistrales de gabapentine à 100 mg/mL préparées soit à partir de la MPUP soit à partir des gélules détenant une AMM, et entreposées à la température ambiante dans des bouteilles de PET ambré, et d’une DLU de 30 jours dans des seringues en PP ambré.

Les excursions de température évaluées dans le cadre de cette étude de stabilité ont démontré que les formulations ayant subi des cycles de gel-dégel à -20°C ne devraient plus être utilisées en raison d’un risque important de non-uniformité de dosage.

Cette étude offre une alternative sécuritaire et versatile dans le cadre des traitements en épilepsie et en douleurs neuropathiques lorsque les formulations détenant une AMM sont indisponibles.