

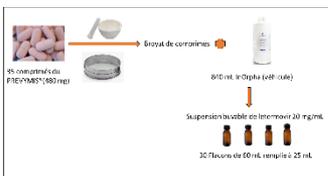
Contexte

L'infection à cytomégalovirus (CMV) constitue une complication majeure de la greffe chez les patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Parmi les nouvelles thérapies disponibles, le letermovir (LMV) se distingue par un profil de tolérance intéressant. Les formes orales de LMV actuellement disponibles (PREVYMIS®, comprimés à 240 et à 480mg) ne sont pas adaptées à l'usage pédiatrique.

➔ **Mettre au point une forme orale liquide (FOL) de LMV adaptée à la pédiatrie, valider une méthode de dosage adaptée et évaluer sa stabilité physicochimique.**

Matériels et Méthode

Formulation galénique



- Concentration : 20 mg/mL
- Véhicule : InOrpha®
- Flacon en verre brun

Validation de la méthode de dosage Stabilité physico-chimique

Dégradation forcée:

- UV
 - H₂O₂
 - HCL
 - NaOH
- 1 h à 80°C

5 ± 3°C 20 ± 5°C

1 Mois

Gamme d'étalonnage : 25-50-75 µg/mL

Etude de palatabilité

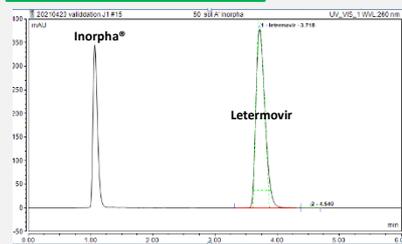


Odeur^a
Goût^a
Texture^b
Arrière-goût^a

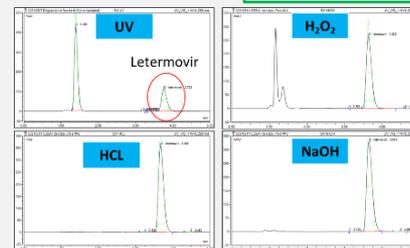
- a) 1: Très bonne; 2: Bonne; 3: Plutôt mauvaise; 4: Très mauvaise
b) 1: Agréable; 2: Désagréable

Résultats

Chromatogram of Letermovir

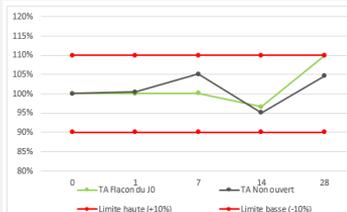


Forced degradation

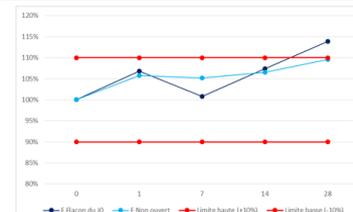


UV ≈ 67%
H₂O₂ ≈ 25%

Méthode de dosage linéaire (r²>0,999), exacte, répétable et fidèle
Absence d'effet matrice



Concentration de letermovir (%/C₀) à 20°C ± 5



Concentration de letermovir (%/C₀) à 5°C ± 3

Propriétés organoleptiques
stables à J0 et J28

pH	Platabilité
4,9 ± 0,015	Texture et odeur agréables Goût (caramel) --> 57% bon / mauvais 43% Arrière goût amer Fluide facile à prélever

La FOL de letermovir est stable à J28 à 5+/-3°C et à 20+/-5°C.

Conclusion

Cette FOL de letermovir répond à un réel besoin chez les patients pédiatriques receveurs de CSH. L'utilisation d'InOrpha® permet d'éviter l'exposition aux excipients à effets notoires et sa faible osmolarité (≈ 180 mOsm/kg) est compatible avec un tube digestif fragile. La méthode de dosage est exacte, fidèle et reproductive selon les recommandations du GERPAC. L'étude de stabilité en cours permet déjà de confirmer stabilité physico-chimique de notre formulation pendant 1 mois, après et avant ouverture, à 5+/-3°C et à 20+/-5°C.