

Contexte

Le letermovir (LTR) est un antiviral utilisé en prophylaxie des infections à CMV lors des greffes de CSH, pendant plusieurs jours voire semaines. La stabilité physico-chimique de la forme injectable indiquée par le fabricant est de 48h à 25°C dans du NaCl 0,9% ou du Glucose 5%, à une concentration en LTR de 0,9 et 1,8 mg/mL. Afin d'optimiser la production des poches de LTR, la stabilité physico-chimique du LTR a été étudiée.

Matériels & méthode

Conditions chromatographiques :

- C18 phase inverse 15 cm x 2,1 mm ; 5 µm
- Phase mobile : carbonate d'ammonium / ACN (60/40)
- Débit 0,300 mL/min ; thermostat 30°C ; injection 10µL
- Détecteur DAD

Dosage :

- à $\lambda = 260$ nm : standards de calibration à 25 - 50 - 75 µg/mL
- à $\lambda = 260$ nm : standards de validation à 38 - 49 - 58 µg/mL
- Balayage 190 à 400 nm : recherche des produits de dégradation du LTR après exposition aux UV, HCl, NaOH et H₂O₂

Conditions de conservation :

- 3 concentrations de LTR, chacune en triplicats : 1 - 1,5 - 2 mg/mL
- LTR dilué dans des poches de NaCl 0,9% en polypropylène
- Poches protégées des UV et stockées à T° ambiante

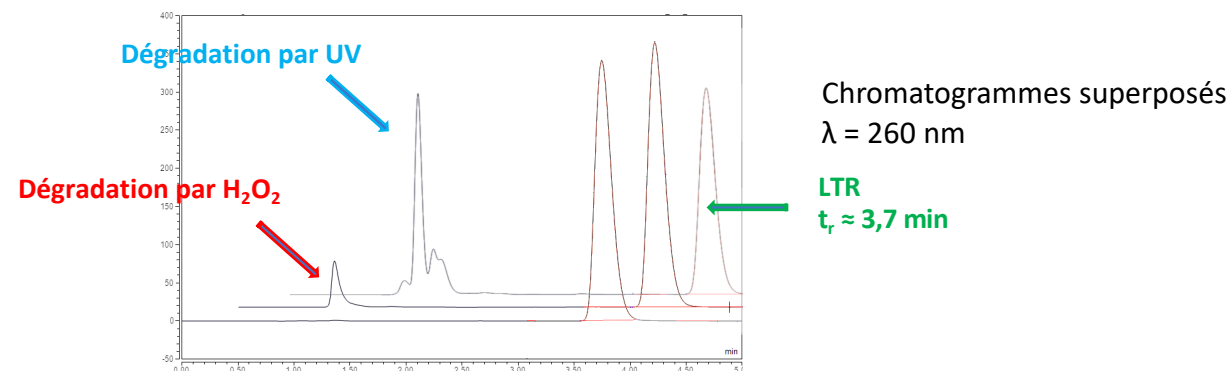
Conclusion

La stabilité physico-chimique des solutions de LTR de 1 à 2 mg/mL dans des poches de NaCl 0,9% en polypropylène à l'abri des UV et à température ambiante est confirmée **jusqu'à 30 jours** après dilution de la spécialité injectable.

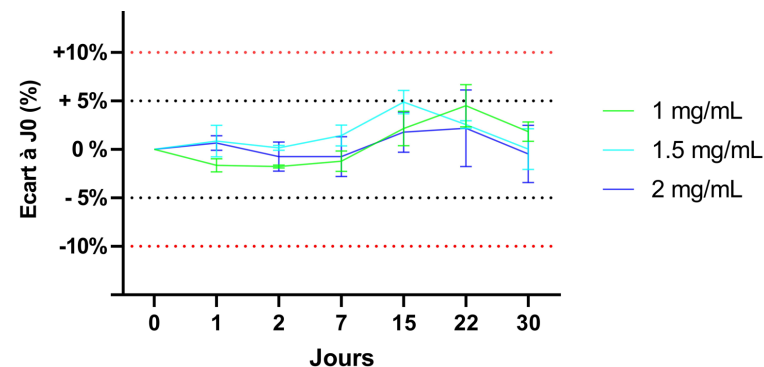
Résultats

1) La méthode de dosage est indicatrice de stabilité et conforme aux recommandations du GERPAC :
=> spécifique, linéaire ($R^2 > 0,99$), fidèle (CV < 5%) et exacte (recouvrements $\approx 100\%$)

2) Mise en évidence de produits de dégradation après exposition aux UV et à l'H₂O₂



3) Stabilité du LTR dans le temps :



Chromatogrammes :

- Pas de produit de dégradation

Physiquement :

- test mirage conforme
- transparence inchangée