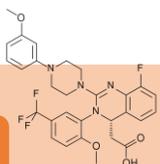


S. Villeneuve<sup>1</sup>, C. Baguet<sup>1</sup>, R. Meghnagi<sup>1</sup>, N. Jourdan<sup>1</sup>, F. Le Cheviller<sup>1</sup>, AB. Bouvrain<sup>1</sup>, N. Vaillant<sup>1</sup>, I. Madelaine<sup>1</sup>, M. Brault<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpital Saint-Louis APHP, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France



## Introduction

Le letermovir est un **antiviral** indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, aux **doses fixes de 480 mg ou 240 mg** (sans ou avec co-prescription de ciclosporine).

## Objectif

Mettre en place le **contrôle libératoire analytique qualitatif et quantitatif du letermovir par HPLC couplée à un détecteur UV-visible** afin de sécuriser sa préparation sein de l'unité de préparation de chimiothérapies

## Résultats

$$y = 26,346x + 3,196$$

$$R^2 = 0,9995$$

Méthode linéaire

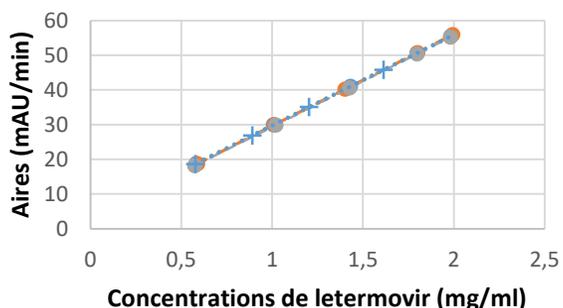


Figure 1 : Courbe de calibration du dosage de letermovir

Figure 2 : Tableau des paramètres de validation du dosage du letermovir

LÉGENDE :  
 Jour 1 ●  
 Jour 2 ●  
 Jour 3 ●  
 Points de gammes ●  
 Points de contrôle +

## Matériel et méthode

- Le letermovir est une solution prête à l'emploi de 20 mg/ml, à diluer dans une poche de NaCl 0,9% de 250 mL, amenant à **deux concentrations possibles** (en tenant compte d'un sur-remplissage de 18 ml des poches) : **0,9 mg/ml et 1,8 mg/ml**.
- Validation de la méthode conformément à la directive internationale *International Council for Harmonisation (ICH) Q2 (R1)* en utilisant les critères suivants : **linéarité, exactitude (justesse), répétabilité (précision intra-analyse) et fidélité intermédiaire (précision intermédiaire inter-jour)**.
- Conditions d'analyse** par injection directe FIA (*Flow Injection Analysis*) :

Longueur d'onde	Phase mobile	Débit	Volume d'injection	Temps d'analyse	Température
260 nm	eau 50% / acétonitrile 50%	1,5 ml/min	30 µL	0,3 min	20°C

- Gamme d'étalonnage de 5 points réalisée sur 3 jours différents** : 0,6 ; 1,0 ; 1,4 ; 1,8 ; 2,0 mg/ml.
- Contrôle qualité (CQ) en 4 points répétés 3 fois** : 0,6 ; 0,9 ; 1,2 ; 1,6 mg/ml.

Paramètres	CQ1	CQ2	CQ3	CQ4
<b>Exactitude</b> : taux de recouvrement (%)	97,0	97,5	99,9	99,3
<b>Répétabilité</b> : coefficient de variation (%)	2,04	1,23	1,26	0,67
<b>Fidélité intermédiaire</b> : coefficient de variation (%)	3,42	1,68	1,70	1,20

## Discussion et conclusion

La méthode a été validée selon les critères de la directive internationale ICH Q2 (R1) : elle est **linéaire avec un coefficient de corrélation > 0,95, répétable et fidèle avec des coefficients de variation < 5 % et 8 %, et exacte avec un taux de recouvrement > 90%**. Le contrôle analytique du letermovir a ainsi pu être déployé en routine au sein de notre unité de préparation de chimiothérapies afin de sécuriser le circuit de préparation. Le développement et la validation de la méthode de contrôle analytique par spectrométrie UV-Raman (QCRx<sup>®</sup>) a également été mise en place.