



## Symposium du DSRG : vendredi 14/10/2016

### «Vers une centralisation accrue et automatisée de la préparation des injectables»

#### Nouvelle définition statistique de la stabilité chimique adaptée aux injectables

---

**B. Bihin , Prof J. Jamart**

**Unité de support scientifique, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgique**

#### **Contexte**

Avec la définition classique de la stabilité chimique un produit est considéré instable dès que la concentration *moyenne* des échantillons atteint une certaine limite (par exemple 90 % de la concentration initiale) [1]. Une nouvelle définition consiste à considérer qu'un produit est instable dès qu'une *petite proportion* des échantillons (5 % par exemple) atteint cette limite [2].

Par ailleurs, les études de stabilités menées sur les injectables comportent deux spécificités : la concentration initiale est fixée à 100 % et il est courant que les dosages soient réalisés quotidiennement ce qui provoque une dépendance entre les données évaluées le même jour (effet dosage).

#### **Objectif**

Dans ce travail nous avons comme objectif de déterminer la méthode statistique la plus appropriée pour évaluer la stabilité chimique d'injectables à l'aide de la nouvelle définition.

#### **Résultats**

Nous avons utilisé trois méthodes pour estimer le temps auquel 5 % des échantillons ont des concentrations insuffisantes ( $t_5$ ) : le calcul d'un temps de stabilité par échantillon (méthode  $Q_x$ ), le calcul d'une vitesse de dégradation par échantillon (méthode  $Q_p$ ) et le ré-échantillonnage (méthode *bootstrap*). Nous avons comparé ces méthodes à la méthode associée à la définition classique (méthode *ICH*)

Dans un premier temps nous voulions évaluer l'impact du changement de définition et de méthode statistique sur les temps de stabilité de certains produits. Pour ce faire, nous avons ré-analysé avec les quatre méthodes 27 études de stabilité publiées par notre équipe. Il apparaît que les différences entre les méthodes sont peu marquées et cela s'explique par le fait que la plupart de ces études n'ont pas été suffisamment longues que pour observer une diminution substantielle de la concentration. Dans ces conditions, la stabilité s'avère importante quelle que soit la définition ou la méthode utilisée.

Dans un second temps, nous souhaitons comparer la précision de ces méthodes (pour estimer le  $t_5$ ) ainsi que leur résistance à la présence d'effet dosage. Nous avons ainsi simulé un grand nombre de données dont nous connaissons la stabilité exacte, et ce, en présence ou non d'effet dosage. Il en ressort que les méthodes *ICH* et  $Q_x$  sont très sensibles à l'effet dosage et ne peuvent fournir une estimation fiable du  $t_5$  dans ces conditions. Les méthodes  $Q_p$  et *bootstrap* sont également sensibles mais dans un moindre mesure.

## Conclusions

A ce stade il apparait que les méthodes statistiques les plus appropriées pour estimer le temps de stabilité dans sa nouvelle définition sont les méthodes *Qp* et *bootstrap*. Cependant, ces méthodes restent sensibles à l'effet dosage.

Il apparait donc important de réduire tant que possible l'effet dosage dans les études de stabilité, par exemple en réalisant tous les dosages en une fois au lieu de le faire quotidiennement. D'autre part, il convient de poursuivre la recherche d'une méthode statistique permettant d'estimer la stabilité de manière précise et non biaisée.

## Références

[1] "Evaluation for Stability Data : Q1E," International Conference on Harmonisation, version 4, Feb. 2003.

[2] R. Capen, D. Christopher, P. Forenzo, C. Ireland, O. Liu, S. Lyapustina, J. O'Neill, N. Patterson, M. Quinlan, D. Sandell, J. Schwenke, W. Stroup, and T. Tougas, "On the shelf life of pharmaceutical products," *AAPS PharmSciTech*, vol. 13, no. 3, pp. 911–918, Sep. 2012.