

Statistik in der Stabilitätsprüfung von *Phytopharmaka*



Statistik

***„eine wissenschaftliche
Methode zur zahlenmäßigen
Erfassung, Untersuchung
und Darstellung von
Massenerscheinungen“***



Eine geeignete Methode zur

Gehaltsbestimmung

Wirkstoff

Marker

Droge

Extrakt

Bulk,

Fertigprodukt



retest



Haltbarkeit

Abbaureaktionen

- Redoxreaktionen
- Polymerisationen
- Oxidationen
- enzymatische Reaktionen

ICH Q2B

Validation of Analytical Procedures



DPhG Marburg 04./05.10.2006

Dr. H. Höwer-Fritzen

Akzeptanzkriterien für die

- *Analytischen Parameter*
- *Stabilitätsprüfung*

Note for guidance on Quality of Herbal Medicinal Products

CPMP / QWP / 2819 / 00 rev.1

- *standardisierte Produkte $\leq 5 \%$*
- *nicht stand. $\leq 10 \%$ (if justified!)*

Fehlergrenze der Methode

$\leq 2\%$



Entwicklungsphase

- variable Chargen***
- Rezepturänderungen***
- penibel ausgetüftelte
Kleinchargen***

ZIEL

**- vernünftiges Haltbarkeits-
datum**

- möglichst früher Zeitpunkt

Ohne Statistik

➔ ***Laufzeit max. 1,5 mal länger***

Voraussetzung

Daten von Entwicklungschargen

- ➊ ***die in der Zusammensetzung ähnlich sind***
- ➋ ***im kleineren Maßstab produziert wurden***
- ➌ ***ähnliche Packmittel haben***

Verdoppelung der Laufzeit

- *Durchführung statistischer Analysen*
- *Begutachtung von mind. 3 Chargen*

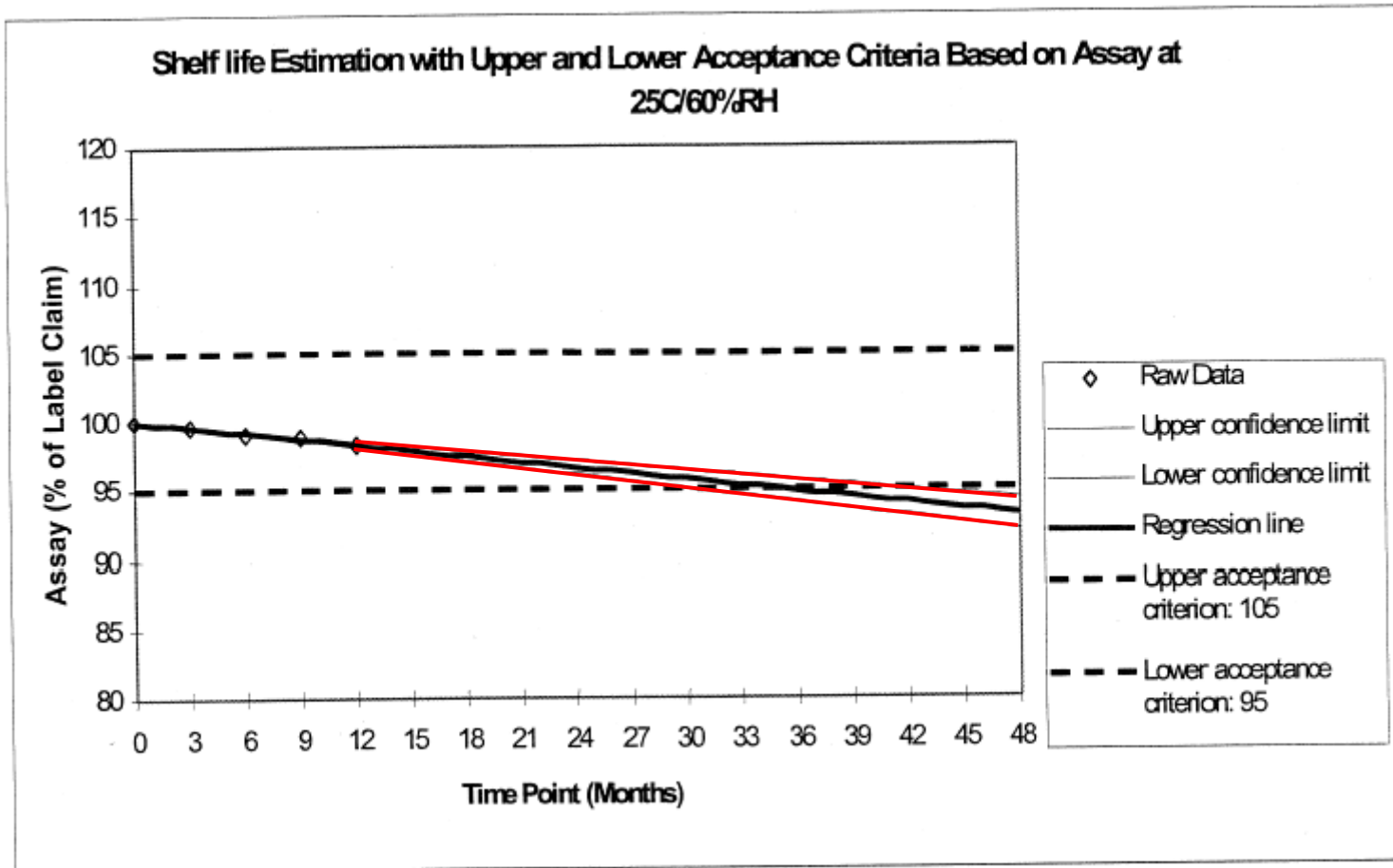
Mathematische Grundlagen zur statistischen Auswertung

- *Welche Größen?*
- *Welche Darstellung sinnvoll?*
- *Geeignete Parameter / Tests?*
- *Akzeptanzkriterien ableitbar?*

Regressionsanalyse

- *abhängige Variable metrisch*
- *zumindest eine unabhängige Variable metrisch skaliert*

Konfidenzintervalle



Regressionsanalyse

**Keine Änderung bei
beschleunigten Tests
+ Echtzeitdaten
➡ Keine Statistik**

Beispiel:

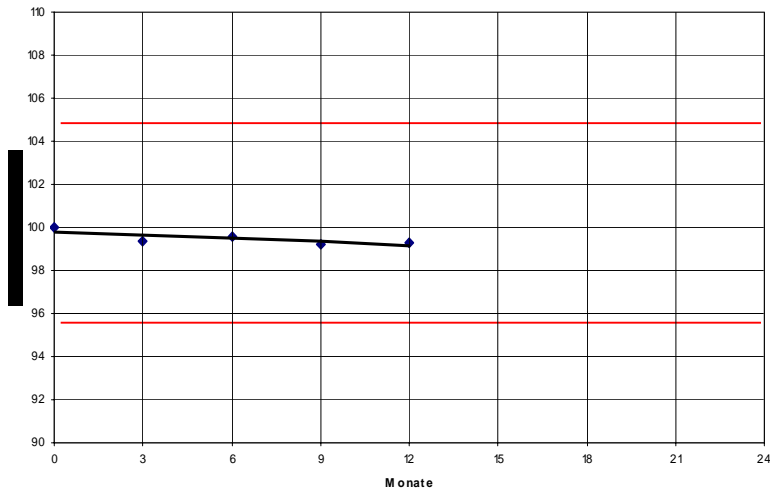
Ermittlung der retest-Periode eines etherischen Öles

- **3 Lagerbedingungen: 25 °C/60 % r. F.,
30 °C/70 % r. F.,
40 °C/75 % r. F.**
- **3 Chargen über 12 Monate**

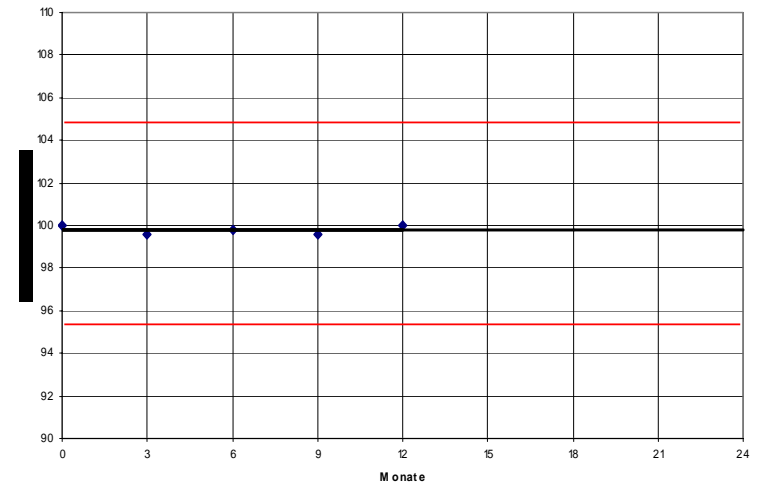
Vorgehen:

1. 40 °C Ergebnisse anschauen
→ keine signifikante Veränderung
 2. 30 °C Ergebnisse → keine signifikante Veränderung
 3. 25 °C Ergebnisse → keine signifikante Veränderung
- ➡ Laufzeit kann verdoppelt werden

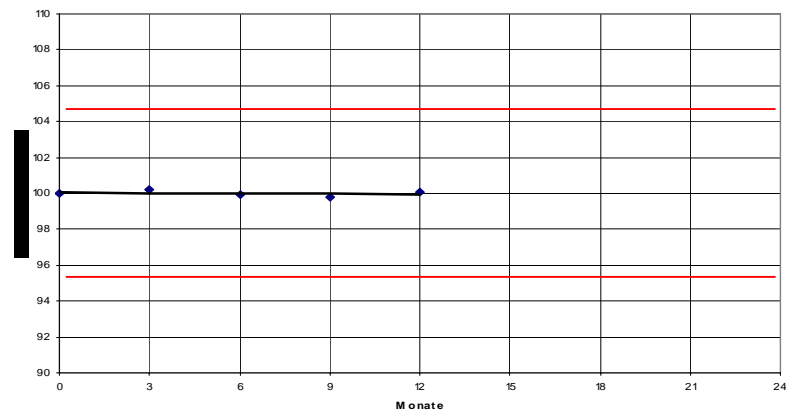
Gehalt 25°C/60% Ch.S600183 $y = -0,0537x + 99,818$



Gehalt 25°C/60% Ch.401851 $y = 99,8$

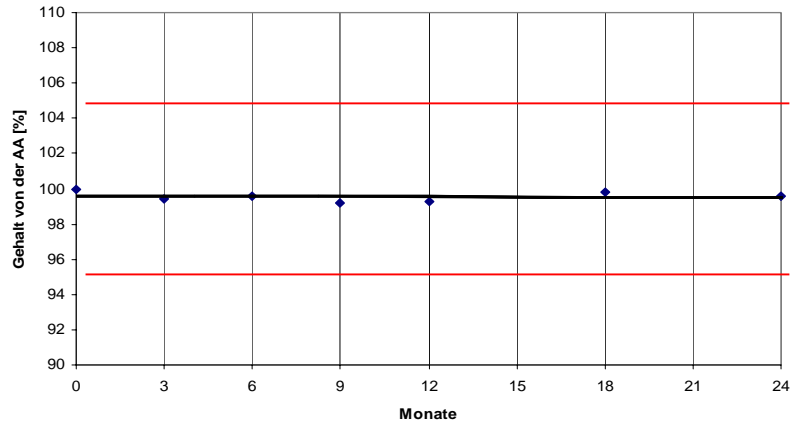


Gehalt 25°C/60% Ch.400015 $y = -0,0067x + 100,04$



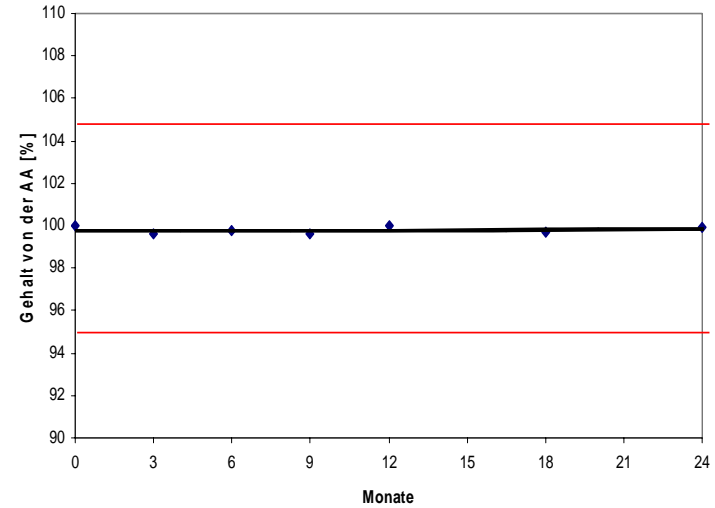
Gehalt 25°C/60% Ch.S600183

$$y = -0,0025x + 99,58$$



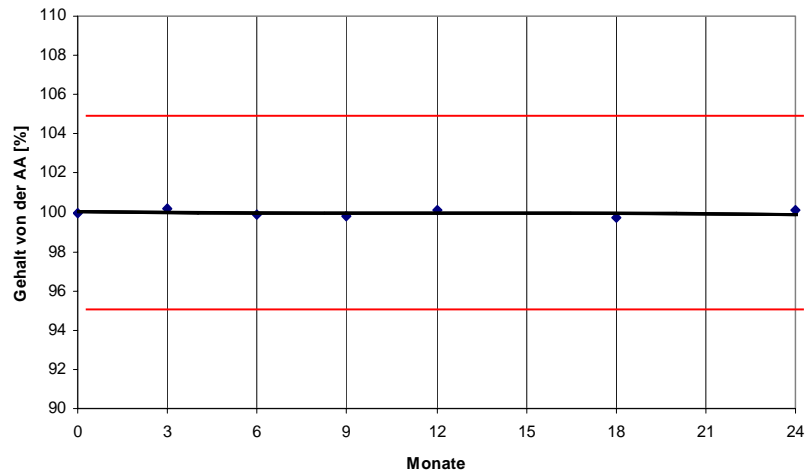
Gehalt 25°C/60% Ch.S401851

$$y = 0,0014x + 99,786$$



Gehalt 25°C/60% Ch.S400015

$$y = -0,0036x + 100,01$$



Regressionsanalyse

**Keine Änderung bei
beschleunigten Tests
+ Echtzeitdaten**
➡ **Keine Statistik**

**signifikante
Veränderungen**
➡ **keine Extrapolation**
➡ **Lagerhinweis**
➡ **Statistik**



Varianzanalyse (ANOVA)

- **abhängige Variable metrisch**
- **unabhängige Variable (= Faktor)
kategorial**



Kovarianzanalyse (ANCOVA)

- abhängige Variable metrisch
- unabhängige Variable (= Faktor)
kategorial
- unabhängige metrische Variablen (= Kovariablen)



- 1. Können die Daten gepoolt werden, so dass sie zu einer Laufzeit führen?**
- 2. Unterstützen alle Daten diese Laufzeit?**



Vorgehen:

- 1. Homogenität der Varianzen**
- 2. Vergleich der Steigungen der Regressionsgeraden**
- 3. Vergleich der y-Achsenabschnitte**

Kovarianzanalyse ANCOVA

- **Fester Faktor: Charge**
- **Kovarianten: - Lagerzeit**
 - **Wechselwirkung**
 - Lagerzeit x Charge**

ANCOVA

1. Test auf Parallelität

$p \geq 0,25$
Gemeinsame Steigung

$p < 0,25$
Jede Charge einzeln

2. Test auf
Veränderungen

2. Test auf
Veränderungen

$p \geq 0,05$
keine Veränderung
keine Statistik. stabil

$p < 0,05$
Laufzeit schätzen

$p \geq 0,05$
keine Veränderung
stabil

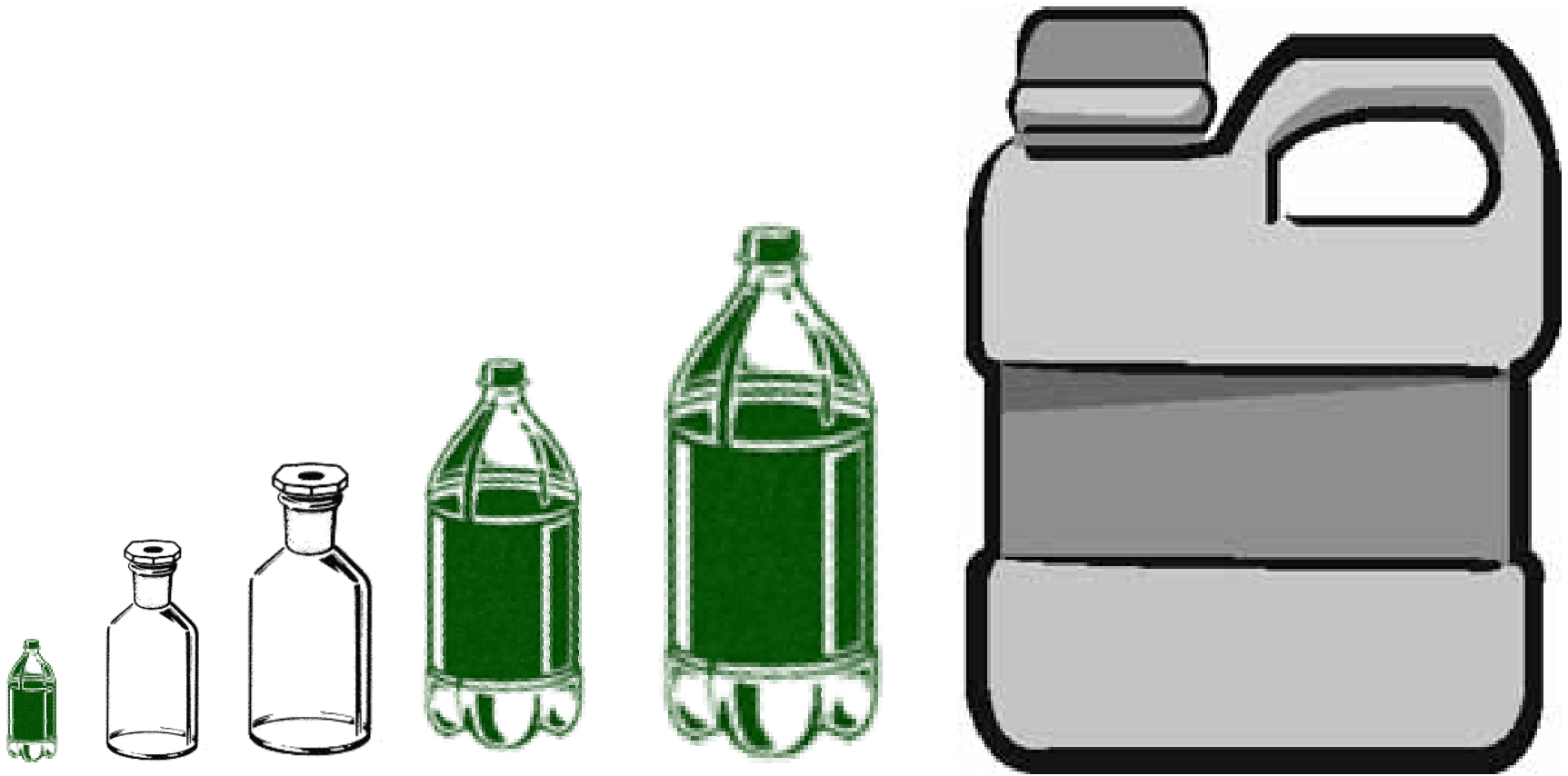
$p < 0,05$
Laufzeit schätzen



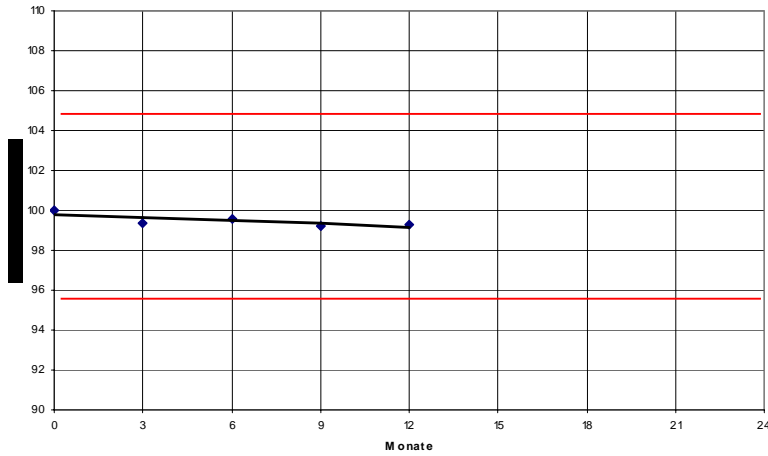


Kann ich alle Faktoren poolen ?

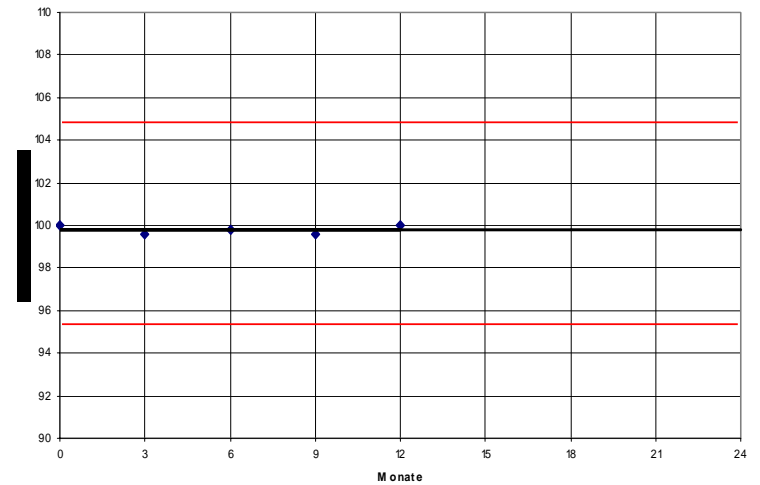




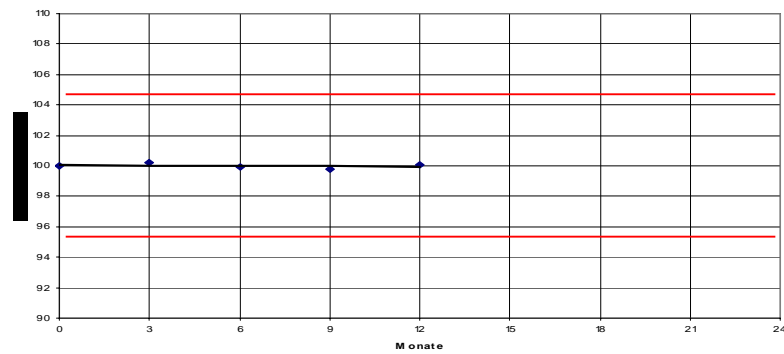
Gehalt 25°C/60% Ch.S600183 $y = -0,0537x + 99,818$



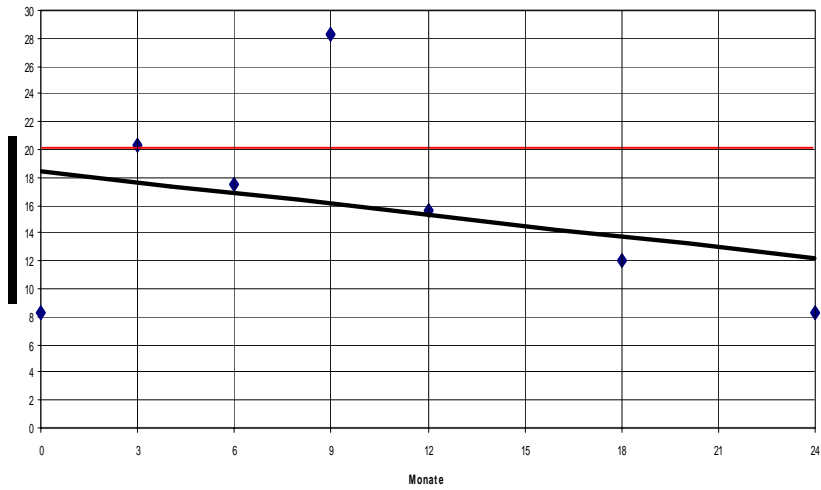
Gehalt 25°/60% Ch.401851 $y = 99,8$



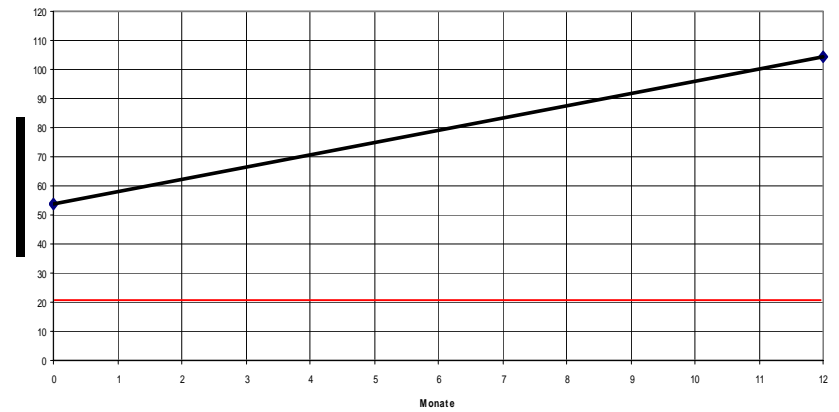
Gehalt 25°/60% Ch.400015 $y = -0,0067x + 100,04$



POZ



POZ



ZUSAMMENFASSUNG

- 1. ICH-Daten von 3 Chargen**
- 2. Graphische Darstellung der Messwerte**
- 3. Kovarianzanalyse**
- 4. Schätzung der Laufzeit**
- 5. Graphische Darstellung der geschätzten Laufzeit**

Besonderheiten Phytopharmaka

- **Darstellung in % von der Ausgangsuntersuchung, um chargenspezifische Unterschiede zu kompensieren**
- **Methodenvarianz $\leq 2\%$?**
 - ➔ **eher 2 – 5 %**
 - ➔ **Chargen einzeln betrachten**