

# Utilisation du *bootstrap* pour l'estimation de la validité des prédictions des dosages en principe actif dans les formes solides

M. Boiret / L. Meunier  
Technologie SERVIER  
*Mathieu.boiret@fr.netgrs.com*

## ✓ European Pharmacopoeia :

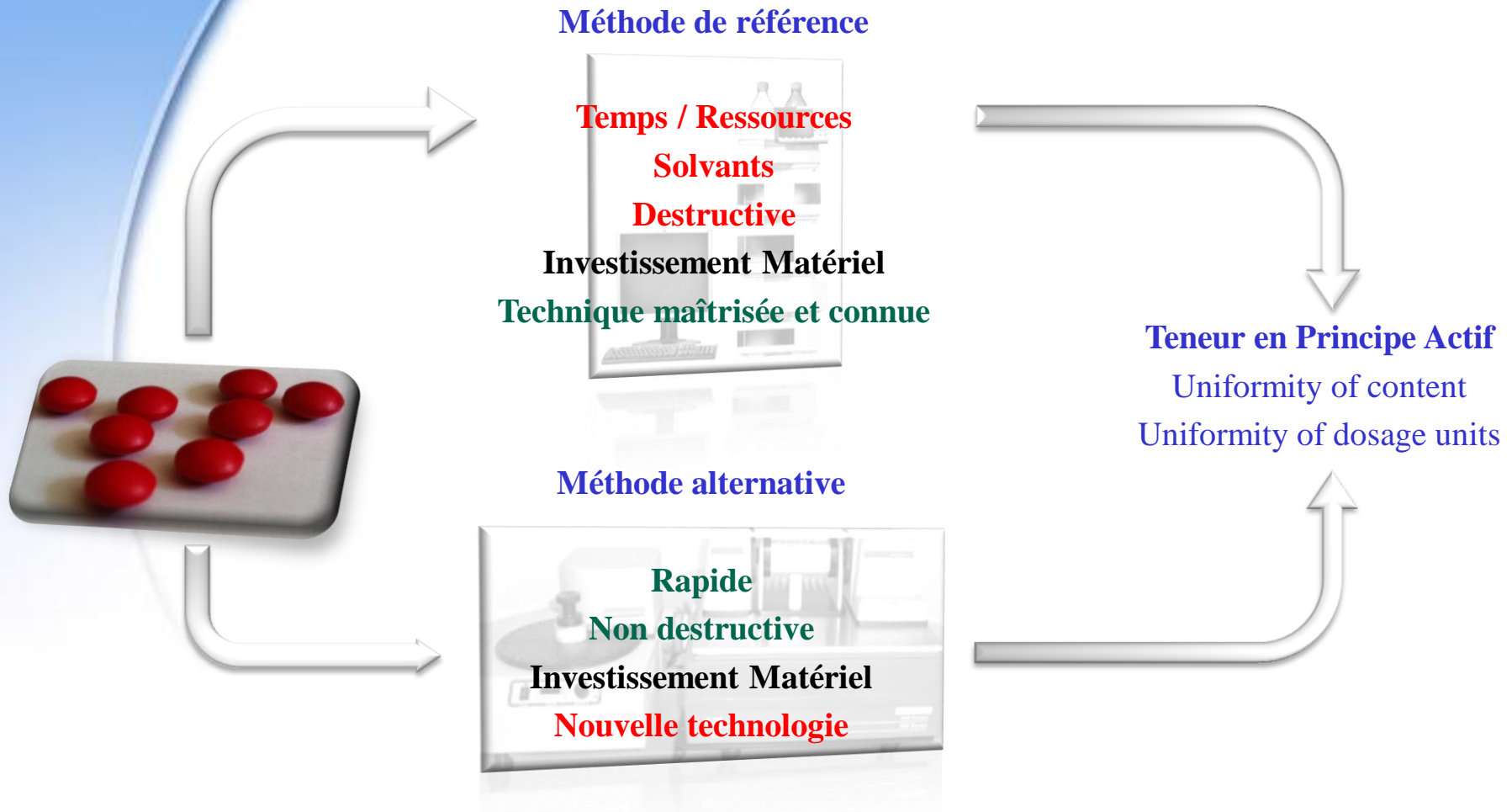
### – 2.9.6. Uniformity of content of single-dose preparations

« ... based on the assay of the individual contents of active substance(s) of a number of single-dose units to determine whether the individual contents are within limits set with reference to the average content of the sample...»

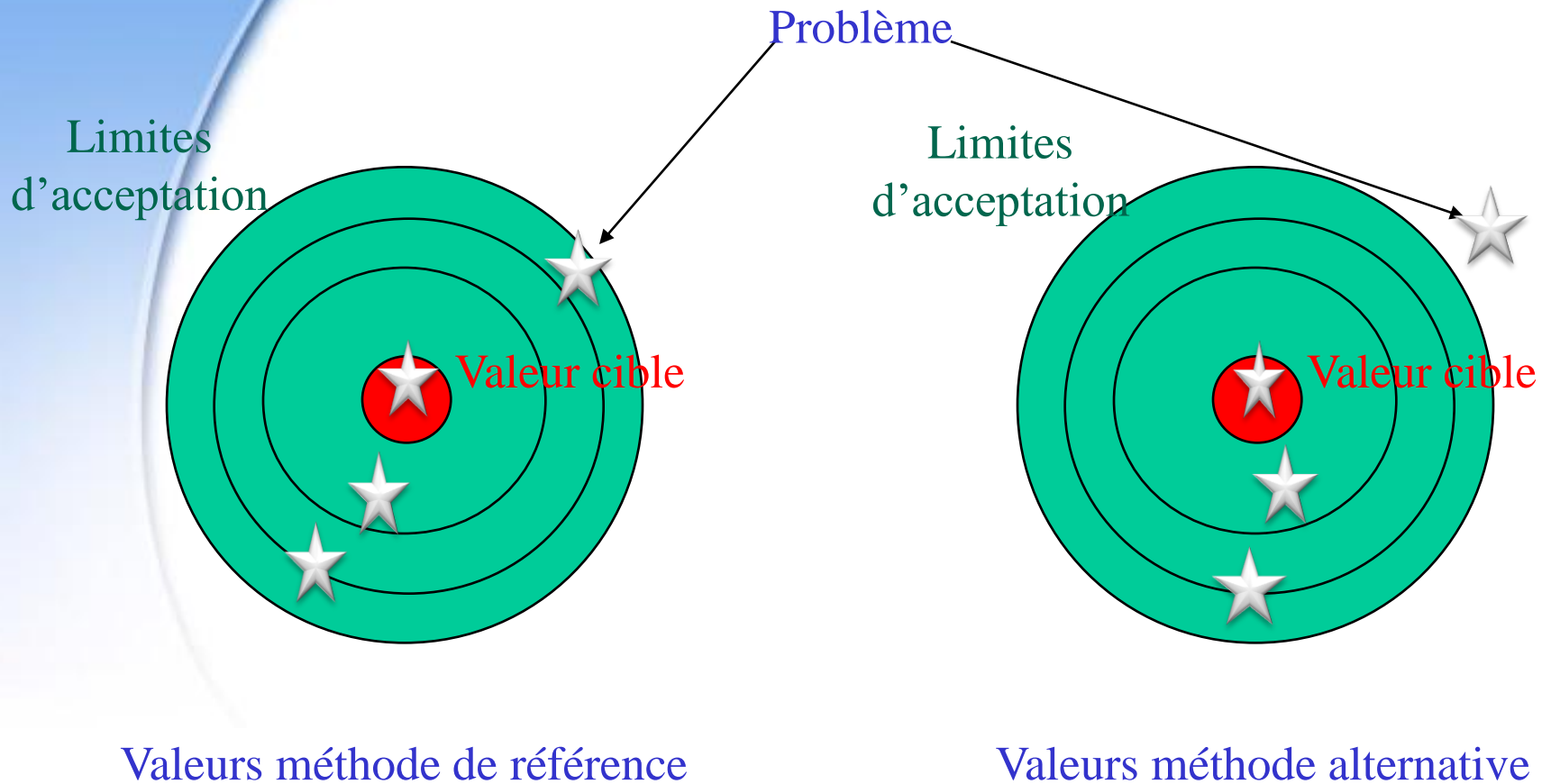
### – 2.9.40. Uniformity of dosage units

« ... each substance in a batch should have an active substance content within a narrow range around the label claim... » →  
Acceptance value

# L'uniformité de teneur



- ✓ **Libérer un lot de comprimés → Proche infrarouge (PIR)**
- ✓ **PIR / Chimométrie → Méthode supervisée (Référence)**
- ✓ **Homogénéité réponses PIR et méthode de référence :**
  - **Évaluation d'un intervalle de confiance (notion de risque)**
  - **Confiance sur la valeur PIR par rapport à la méthode de référence ?**



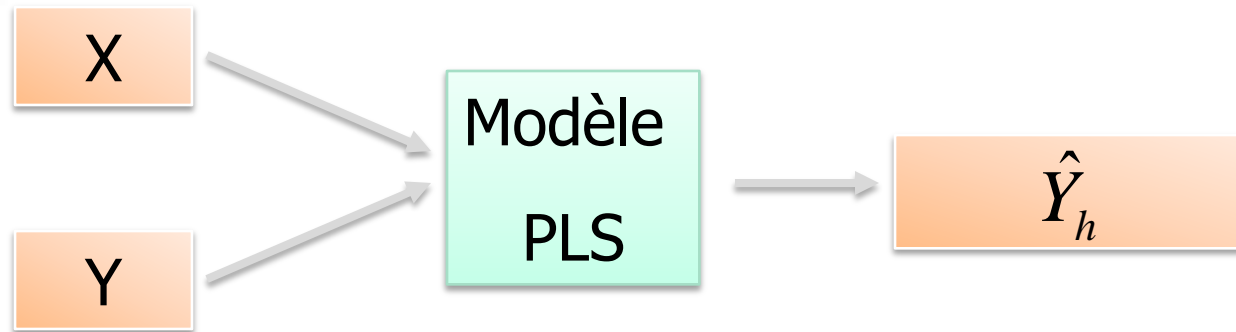
# Approche par « bootstrapping »

Etape 1 : Calcul des résidus (PIR vs. Réf.)

Etape 2 : « Bootstrapping » des résidus

Etape 3 : Ajout des résidus « bootstrappés » aux valeurs calculées par le modèle et estimation des nouveaux coefficients du modèle

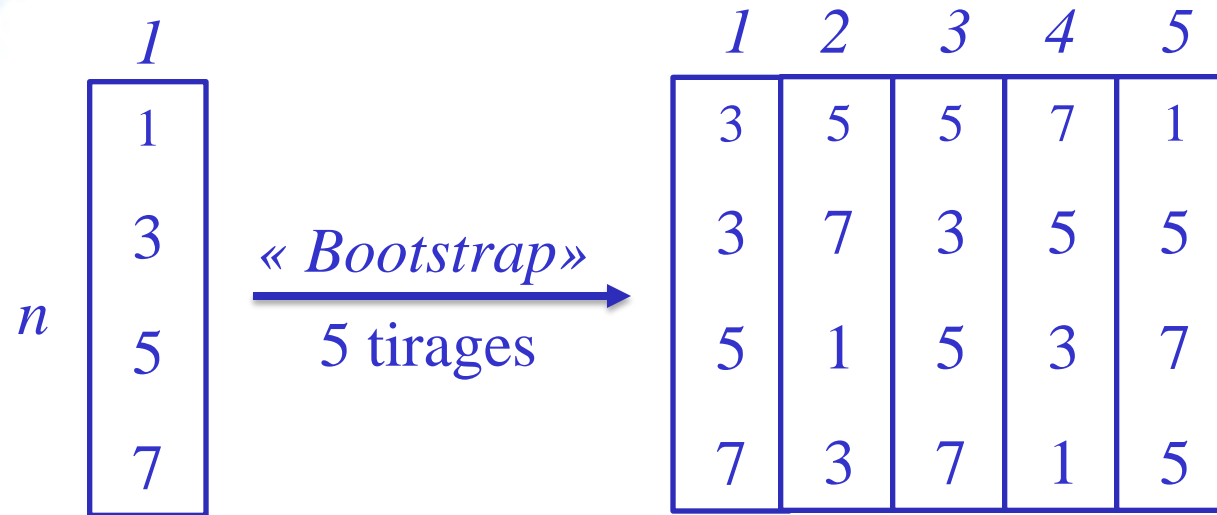
Etape 4 : Déterminer l'intervalle de confiance à un risque choisi



$$y_{h,i} = Y_{ref} - \hat{Y}_h$$

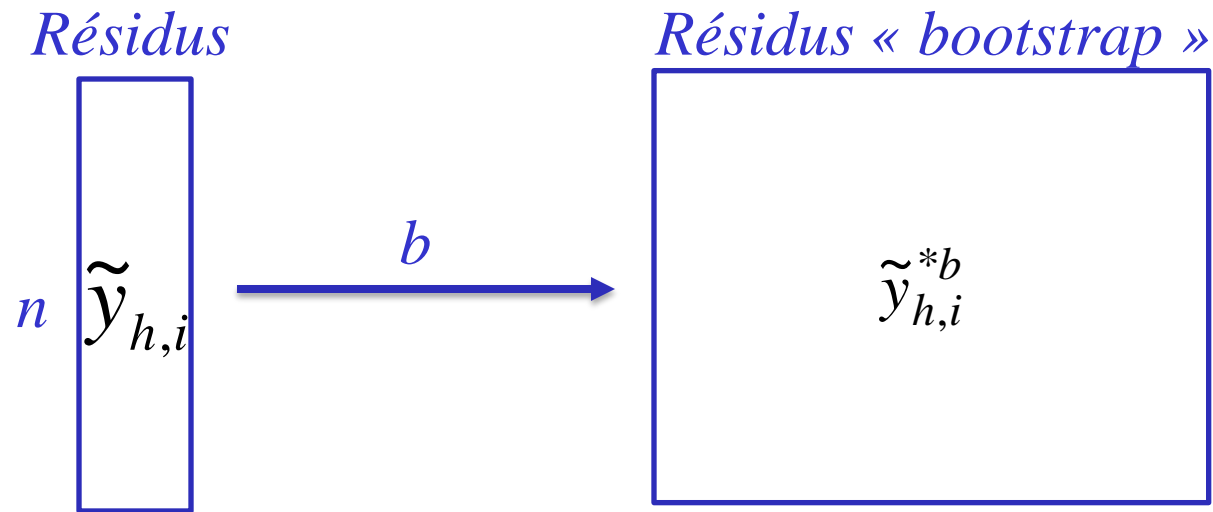
$$y_{h,i} = Y_{ref} - X \cdot \hat{\beta}_h$$

# « Bootstrap » des résidus (1/2)



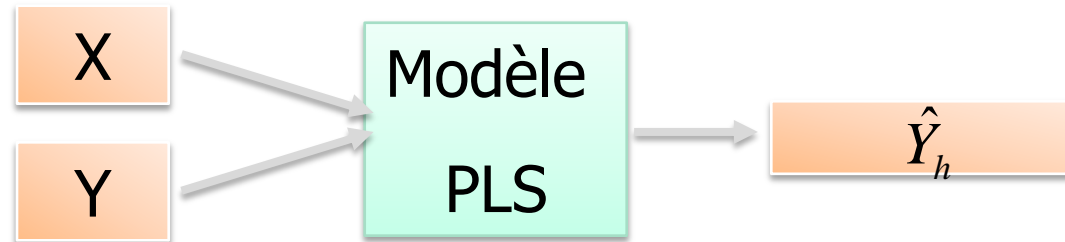
- ✓ Technique de ré-échantillonnage basée sur le tirage aléatoire des échantillons avec remise





- ✓ Technique de ré-échantillonnage basée sur le tirage aléatoire des échantillons avec remise

# La projection PLS



$$Y_h^{*b} = \hat{Y}_h + \tilde{y}_{h,i}^{*b}$$

Projection PLS :

$$\left\{ \begin{array}{l} Y_h^{*b} = t_1 c_1^{*b} + y_1^{*b} \\ y_1^{*b} = t_2 c_2^{*b} + y_2^{*b} \\ \dots \\ y_{h-1}^{*b} = t_h c_h^{*b} + y_h^{*b} \end{array} \right.$$



Les estimateurs :

$$C_h^{*b} = (T_h' T_h)^{-1} T_h' Y_h^{*b}$$

$$\hat{\beta}_h^{*b} = W_h (P_h' W_h)^{-1} C_h^{*b}$$

- Les erreurs « bootstrap » :

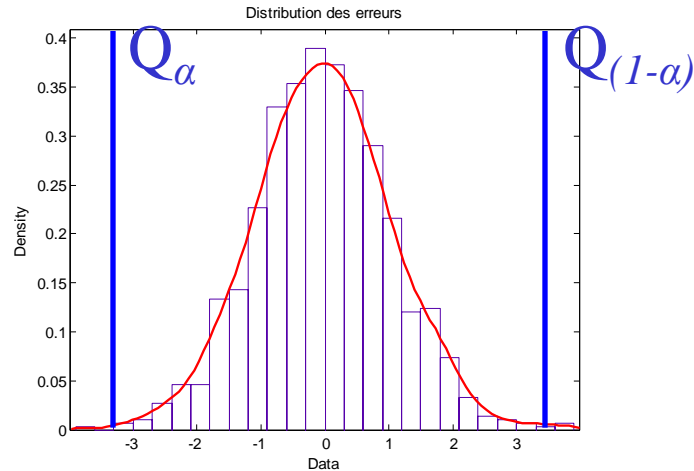
$$\left. \begin{aligned} \hat{Y}_h^{*b} &= X \cdot \hat{\beta}_h^{*b} \\ Y_h^{*b} &= \hat{Y}_h + \tilde{y}_h^{*b} \end{aligned} \right\} y_h^{*b} = Y_h^{*b} - \hat{Y}_h^{*b}$$

- Construction de Z par la procédure percentile-t :

$$Z_{h,i}^{*b} = \frac{y_{h,i}^{*b}}{s(y_{h,i}^{*b})}$$

*Aji et al., Oil & Gas Science and Technology, 58 (2003) 599-608*

Détermination des quantiles :



Définition de l'intervalle :

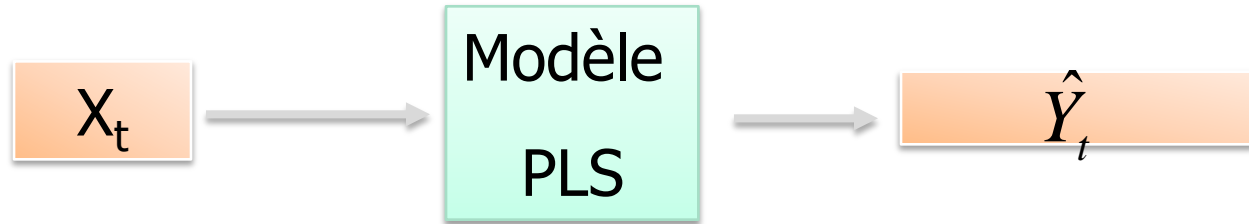
$$\underbrace{\hat{Y}_h - s(y_{h,i})Q_{(1-\alpha)}}_{\text{Valeur Min.}} < \hat{Y}_h < \underbrace{\hat{Y}_h + s(y_{h,i})Q_{\alpha}}_{\text{Valeur Max.}}$$

Valeur  
Min.

Valeur  
calculée

Valeur  
Max

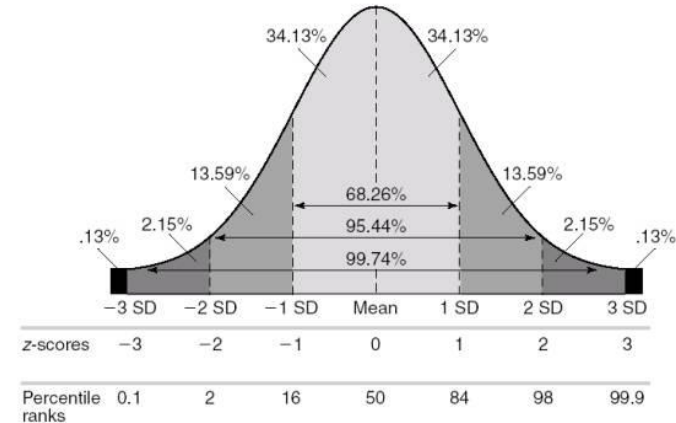
# Estimation d'un intervalle pour un nouveau jeu de données



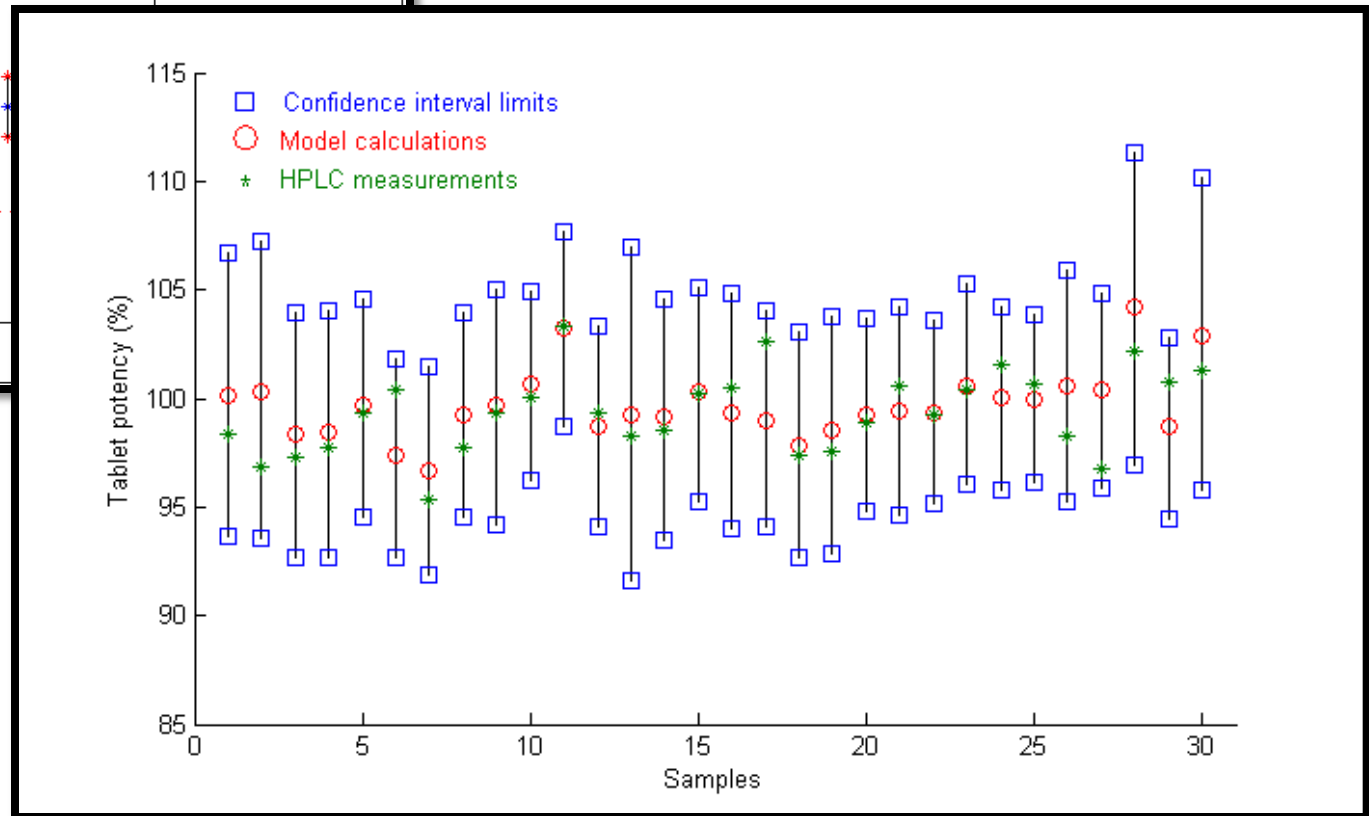
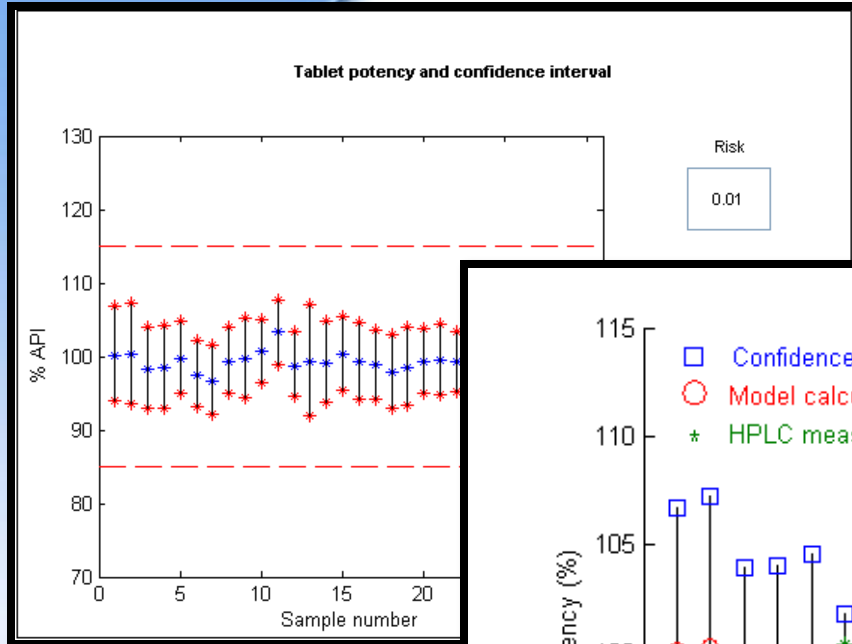
$$y_h^{*b} = \hat{Y}_t - X_t \cdot \beta_h^{*b}$$

– Distribution des erreurs :

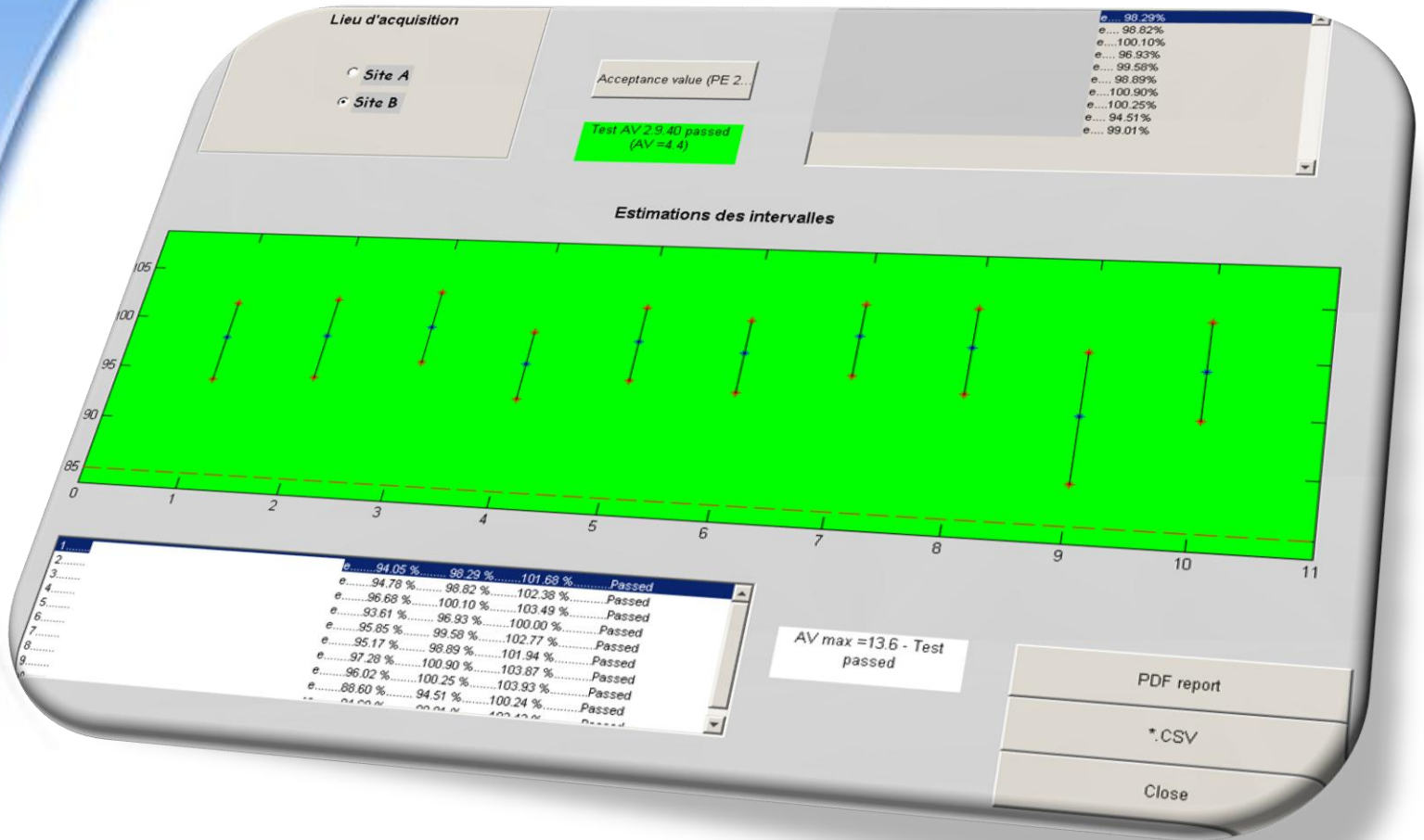
$$Z_{h,f}^{*b} = \frac{y_{h,f}^{*b}}{s(y_{h,f}^{*b})}$$



– Détermination des intervalles



# Demain en production...



## Table of Contents

POURCENTAGE EN PA DETERMINE PAR PIR .....  
 PARAMETRES .....  
 RESULTATS .....

## POURCENTAGE EN PA DETERMINE PAR PIR

Lot :  
 Lieu acquisition :

## PARAMETRES

Utilisateur :  
 Date édition:07-Sep-2011  
 Heure édition:9h,50min,28sec

Spectromètre :

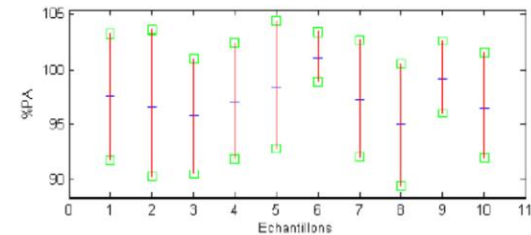
Interface de calcul :

## RESULTATS

--> Analyse qualitative :

--> Analyse quantitative :

	Ymin	Ypred	Ymax
Spectres	91.8	97.5	103.2
	90.2	96.7	103.5
	90.5	95.7	101.0
	91.3	97.1	102.4
	92.9	98.5	104.3
	98.9	101.1	103.4
	92.1	97.3	102.7
	89.4	95.0	100.5
	96.0	99.2	102.8
	92.0	96.8	101.8



Calculs sur les valeurs prédites :

Moyenne =97.5#  
 Ecart type =1.8  
 AV (2.9.40) =5.2

Date :	Visa :
--------	--------



- ✓ Estimation asymétrique pour chaque individu de l'intervalle de confiance des valeurs PIR au risque considéré
- ✓ Qualité de l'intervalle dépendant de la performance du modèle PLS
- ✓ Développement d'un **outil d'aide à la décision**

- [1] **Commission SFSTP**, Présidée par Y.M. Ginot, **Le dosage par spectroscopie proche infrarouge, Application au test de l'uniformité de teneur des comprimés, I. Méthodologie**, STP Pharma Pratiques, 20 (2010) 117-135
- [2] M. Boiret, L. Meunier, Y.M. Ginot, **Tablet potency of Tianeptine in coated tablets by near infrared spectroscopy: Model optimisation, calibration transfer and confidence intervals**, J. Pharm. Biomed. Anal. 54 (2011) 510-516



**Loïc Meunier**

**Merci de votre attention**