

# Étude de la corrélation statistique entre la différence de pH en solution de deux médicaments injectables et la survenue d'une incompatibilité physique lors de leur mélange à l'aide de la base de données Stabilis®

Beiler B<sup>1</sup>, Vigneron J<sup>1</sup>, D'Huart E<sup>1</sup>, Demoré B<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>: CHRU de Nancy, Pharmacie, Hôpitaux de Brabois, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France .

<sup>2</sup>: Université de Lorraine, APEMAC, Nancy, France.

benoitbeller@yahoo.fr

## Introduction

95 % des principes actifs (PA) utilisés en médecine sont des **molécules ionisables**, ce qui implique que :

- deux formes moléculaires coexistent, la forme ionisée et la forme non ionisée
- la répartition des deux formes dépend du pH de la solution, phénomène décrit dans l'équation d'Henderson-Hasselbach

$$pH = pKa + \log \frac{[base]}{[acide]}$$

- la solubilité en solution aqueuse de la forme ionisée d'une molécule est supérieure à la solubilité de la forme non ionisée



Lors du mélange de deux médicaments injectables en solution :

Possible modification de la répartition des formes des deux PA

Survenue possible d'une incompatibilité physique (trouble, précipitation...)

Mélange inutilisable pour le patient

## Matériels et méthodes

Recherche dans la littérature du pH en solution des molécules injectables référencées dans Stabilis®

Couple de données (X,Y)

Calcul du coefficient de corrélation biserial de point ( $r_{pb}$ )

*X* : donnée quantitative continue (différence entre les pH en solution des deux molécules impliquées dans le mélange)

*Y* : donnée dichotomique (compatible / incompatible)

$$r_{pb} = \frac{m_1 - m_0}{\sigma} \sqrt{p(1-p)}$$

$m_1$  : moyenne des différences de pH des mélanges compatibles

$m_0$  : moyenne des différences de pH des mélanges incompatibles

$\sigma$  : écart-type des différences de pH

$p$  : proportion de mélanges compatibles

Une valeur de  $r_{pb}$  proche de 1 ou -1 implique une corrélation forte entre les deux variables, une valeur de  $r_{pb}$  égale à 0 implique l'absence de corrélation.

Données de compatibilité et d'incompatibilité référencées dans Stabilis®



## Résultats

Recherche des pH en solution

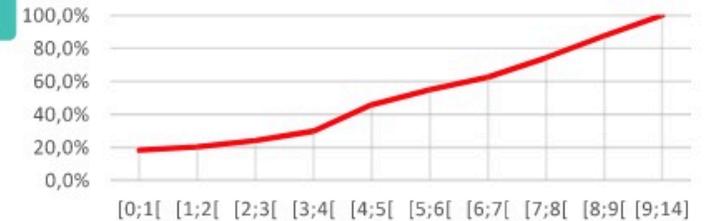
500 molécules référencées sur Stabilis®

Recherche pour les molécules susceptibles d'être mélangées

pH défini pour 344 molécules

Pourcentage de mélanges incompatibles en fonction de la différence de pH en solution

Effectif des mélanges : 6547 compatibles et 2326 incompatibles



Test statistique

$r_{pb} = -0,267$  (IC à 95 % = [-0,286 ; -0,247])  
 $p < 0,01$

## Discussion

Cette étude démontre une **corrélation faible** entre la différence de pH en solution de deux médicaments injectables et la survenue d'une incompatibilité physique lors de leur mélange. Cette corrélation est **insuffisante pour permettre la création d'un outil prédictif**. Le modèle pourrait être affiné en ajoutant d'autres paramètres physico-chimiques (pKa, concentrations, solubilité des deux formes).