

USO DE MODELOS LINEALES MIXTOS PARA LA ESTIMACIÓN DEL TIEMPO DE VIDA ÚTIL DE UN MEDICAMENTO

USE OF LINEAR MIXED MODELS FOR ESTIMATING DRUG SHELF-LIFE TIME

Jhonathan PAZMIÑO, MSc.^{1*}; Nelfi GONZALEZ² PhD

Recibido: Noviembre 30 de 2016 Aprobado: Noviembre 02 de 2017

RESUMEN

Antecedentes: La confiabilidad estadística ha realizado importantes avances en el modelamiento de los datos obtenidos en estudios de estabilidad para diferentes equipos y productos, por ejemplo electrodomésticos, componentes de vehículos y circuitos eléctricos, sin embargo, su permeación en el área farmacéutica no se ha visto promovida aun considerando la complejidad de los ensayos de estabilidad y el impacto económico y social de la definición de la vida útil de un medicamento; adicionalmente, se ha identificado que debido a los procesos de fabricación por lotes de los medicamentos, el efecto de la variación asociada a ellos debe ser considerada a la hora de realizar el análisis estadístico de los datos de estabilidad, situación que la guía colombiana no contempla. **Objetivos:** En este trabajo se buscó mostrar la conveniencia de utilizar un método de análisis alternativo de la información derivada de un estudio de estabilidad acelerado. **Métodos:** La simulación estadística se utilizó para comparar dos estimadores de vida útil propuestos, basados en un modelo lineal de efectos mixtos vs uno existente fundamentado en el modelo de regresión lineal simple según la metodología colombiana. Se contempló el efecto que podría tener la variabilidad inherente al proceso de fabricación de un medicamento, considerando la variabilidad entre lote e intra lote, cuyos valores fueron definidos a partir de datos reales, además, se utilizaron diferentes niveles de los factores que el investigador puede controlar en el estudio de estabilidad, como lo son el número de lotes, el número de tiempos de observación y el número de muestras por lote y por tiempo. **Resultados:** Se determinó que los dos estimadores propuestos permiten obtener estimaciones mucho menos sesgadas que las encontradas mediante el estimador clásico, así mismo, se presentó el comportamiento de las estimaciones en función de los componentes de varianza intrínsecos del estudio y la afectación de los factores experimentales del mismo. **Conclusiones:** Las estimaciones realizadas mediante modelos lineales mixtos presentan una exactitud mayor frente a las realizadas de manera tradicional, esta disminución en el sesgo podría mejorar la productividad de las empresas farmacéuticas sin comprometer la salud pública.

Palabras clave: Vida útil, estabilidad, modelos lineales mixtos, medicamentos.

ABSTRACT

Background: Statistical reliability has made significant advances in the modeling of data from stability studies for different equipment and products, including home appliances, car components and electrical circuits. However, even considering the complexity of the pharmaceutical stability tests and the socioeco-

¹ Investigador Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

² Profesora asociada Universidad Nacional de Colombia. Medellín, Colombia

* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: jhonathan.pazmino@udea.edu.co

nomie impact of the definition of the drug shelf-life, its permeation into the pharmaceutical area has not been promoted. Additionally, it has been found that due to the manufacturing processes of batch drugs, variation effect associated to them should be considered when performing the statistical analysis of stability data, something that the Colombian guide does not take into account. **Objectives:** This study is aimed to show the convenience of using an alternative analysis method to analyze the information derived from an accelerated stability testing of pharmaceutical products. **Methods:** Statistical simulation was used to compare two proposed shelf-life estimators based on linear mixed models versus another existing estimator based on simple linear regression models called classical estimator, being the latter in accordance with the Colombian methodology. The effect that the inherent variability in the manufacturing process of a drug could have was contemplated, considering the variability between and intra batch. In addition to this, different levels of the factors that the researcher can control in the stability test such as number of lots, number of observation times and number of samples per batch and time were also used. **Results:** It was determined that the two proposed estimators provide estimates with lesser degrees of bias than those found by the classical estimator; in addition, the behavior of the estimates based on the intrinsic variance components of the study and the effect of experimental factors were presented. **Conclusions:** The estimates made using linear mixed models have greater accuracy in comparison with those made in the traditional manner; this decrease in bias could improve the productivity of pharmaceutical companies without compromising public health.

Keywords: Shelf-life, stability, linear mixed models, drugs.

INTRODUCCIÓN

Definición de vida útil y estudios de estabilidad acelerados

La vida útil de un producto farmacéutico es una variable aleatoria que no puede ser determinada exactamente, dado que un producto es elaborado una y otra vez y en el proceso de manufactura intervienen diversos factores que no se controlan plenamente. La aleatoriedad ligada a estos eventos hace que cada vez que se determine la vida útil de un lote del medicamento, se obtenga la estimación de una vida útil diferente (1); sin embargo, considerando la estandarización de los procesos en los laboratorios farmacéuticos, se esperaría que la vida útil estimada en una muestra de lotes pueda ser extrapolada a toda la producción futura del producto en cuestión (2). Se define la vida útil de un medicamento como el tiempo al cual la valoración del principio activo llega a un valor prefijado (3). Se asume que la disminución de principio activo es descrita por el modelo lineal simple:

$$y_j = \beta_0 + \beta_1 t_j + e_j$$

donde y_j es el porcentaje de valoración al tiempo t_j , β_0 y β_1 son parámetros desconocidos, los tiempos t_j son los puntos donde se analiza el producto, e_j es la medida del error asociada a cada tiempo y es independiente e idénticamente distribuido $N(0, \sigma^2)$. Bajo este modelo, la media de la valoración para un

tiempo t es $\beta_0 + \beta_1 t$. Si se asume que la concentración del principio activo disminuye con el tiempo, entonces el signo de β_1 será negativo y el producto expirará cuando la media de la valoración sea inferior al valor prefijado de la especificación η . Se tendrá que la verdadera vida útil, denotada por θ , es la solución de: $\eta = \beta_0 + \beta_1 t$; por lo tanto, se tiene que

$$\theta = t = \frac{\eta - \beta_0}{\beta_1}$$

donde, β_0 y β_1 son el intercepto y la pendiente de la recta de degradación respectivamente. Un estimador del tiempo de vida útil real θ basado en los datos (y_j, t_j) será $\hat{\theta}$, y se desea que $\hat{\theta} \leq \theta$, este es entonces un estimador conservativo.

Una de las formas de obtener una estimación de la vida útil de un producto farmacéutico es a través de un estudio de estabilidad acelerado, siendo este un conjunto de procedimientos experimentales que en poco tiempo (6 meses) pueden generar información suficiente para estimar la fecha de vencimiento de un medicamento (4). La normativa colombiana vigente recurre al ajuste de los datos mediante un modelo de regresión lineal simple, asumiendo que el efecto asociado a los lotes del medicamento es de efectos fijos; esto constituye un error en el tratamiento de los datos, más aún, considerando que comúnmente se eliminan los datos de los lotes que son considerados diferentes (5). Dado que este método se deriva principalmente de las disposiciones

suministradas por la ICH (International Conference on Harmonization), se utiliza también el análisis ANCOVA para determinar la diferencia entre los parámetros estimados a partir de unos pocos lotes (4). Existe el cuestionamiento de si los efectos fijos son realmente el enfoque que debe aplicarse en estos casos; este tópico se ha discutido en varios artículos científicos, pero aún no se tiene una respuesta definitiva y concluyente (6).

Estimación utilizando modelo lineal de efectos fijos

El proceso de análisis presentado por la guía colombiana, denominado aquí como el método tradicional, establece que los datos del estudio son insumo para realizar el análisis ANCOVA y determinar si estos provienen de una misma población; después, se realiza el ajuste del modelo de regresión lineal simple y se estiman los parámetros β_0 y β_1 mediante mínimos cuadrados ordinarios obteniendo los respectivos estimadores $\hat{\beta}_0$ y $\hat{\beta}_1$. Ante la necesidad de un estimador conservativo, se construye un límite de confianza inferior del $(1-\alpha)100\%$ de la forma $LCL_{y_t} = \hat{\mu}_{y_t} - t_{\alpha, n-2} * SE(\hat{\mu}_{y_t})$, donde, $\hat{\mu}_{y_t} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 t$ es la respuesta media estimada en cada tiempo t , $t_{\alpha, n-2}$ es el percentil de la distribución *t-student* con $n-2$ grados de libertad que deja a su derecha un área $\alpha = 0.05$ y $SE(\hat{\mu}_{y_t})$ es el estimador del error estándar de $\hat{\mu}_{y_t}$. Con los límites estimados se determina cuál es el valor del tiempo asociado al punto donde dicho límite LCL_{y_t} cruza la especificación inferior de calidad del producto, cuyo valor para la mayoría de los medicamentos es de 90% en la valoración del principio activo; de esta manera, se busca encontrar el estimador del tiempo de vida útil $\hat{\theta}$, es decir $\hat{\theta} = \{t : LCL_{y_t} = \eta\}$, con η =nivel crítico prefijado. Entonces se tiene que,

$$\hat{\theta} = \frac{\eta - \hat{\beta}_0 + t_{\alpha, n-2} * SE(\mu_{y_t})}{\hat{\beta}_1},$$

donde, $\hat{\theta} > 0$, $\hat{\beta}_1 < 0$ y por tanto $\hat{\beta}_0 - t_{\alpha, n-2} * SE(\hat{\mu}_{y_t}) \geq \eta$.

El valor estimado $T_A = \hat{\theta}$ es la estimación del tiempo de vida útil del producto farmacéutico sometido al estudio de estabilidad acelerado, que se transforma a la escala de condiciones naturales mediante el uso del factor Q_{10} , definido como “la tasa de aumento constante cuando la temperatura se incrementa en 10°C” (7) y permite estimar el tiempo de vida útil en condiciones naturales, T_N , a partir de la ecuación: $T_N = T_A * Q_{10}$; donde $Q_{10} = K_{40}/K_{30}$,

siendo K_{30} y K_{40} la velocidad de degradación a 30°C y 40°C respectivamente.

Estimación mediante modelo lineal de efectos mixtos

En este trabajo se propone el uso de modelos lineales de efectos mixtos para el análisis de los datos, esperando mejorar la exactitud en la estimación de la vida útil. El fundamento de los modelos lineales de efectos mixtos subyace en que algún conjunto de parámetros de regresión varía aleatoriamente de un individuo a otro. Estos modelos se caracterizan porque las singularidades de la población son modeladas de manera combinada mediante la respuesta media, tales características se asumen que son compartidas por todos los individuos de dicha población y estos son efectos fijos; existen además efectos que son particulares para cada individuo, los cuales son denominados efectos aleatorios (8). Este tipo de modelos han sido trabajados en el campo de la confiabilidad y se han aplicado en el análisis de ensayos de degradación acelerada de productos electrónicos, Escobar y Meeker (9) ejemplifican en varios de sus trabajos el tratamiento analítico de la información de éste tipo; además, mencionan la posibilidad de ser utilizados en campos como la farmacia y los alimentos.

En el modelo lineal mixto Y_{ijt} , el porcentaje de valoración para la j -ésima muestra del i -ésimo lote de un producto en estudio a un tiempo de observación t , se puede definir así:

$$Y_{ijt} = \beta_{0i} + \beta_1 t + \varepsilon_{ijt} \quad i = 1, \dots, L; j = 1, \dots, M$$

donde; $\beta_{0i} \sim N(b_0, \sigma_L^2)$ es el efecto aleatorio que representa la variabilidad entre lotes, la variabilidad intra lote es condensada en el término de error aleatorio, $\varepsilon_{ijt} \sim N(0, \sigma_M^2)$. La tasa de degradación β_1 , es un valor constante ya que esta sólo depende de la temperatura a la cual se realiza la prueba. Además, se asume que β_{0i} y ε_{ijt} son independientes. Entonces, en contraste con el método de análisis tradicional, la propuesta aquí realizada no contempla pruebas para determinar igualdad de los lotes, sino que considera que todos los datos aportan información importante al estudio de estabilidad, la cual puede modelarse utilizando el método propuesto.

En este trabajo, complementando la aplicación del modelo lineal de efectos mixtos se propone el uso de dos nuevos estimadores $\hat{\theta}_1$ y $\hat{\theta}_2$. Considerando la aleatoriedad del proceso, para cada lote habrá una ruta de degradación diferente y se tendrá,

$T_i = (\eta - \beta_0) / \beta_1$; el tiempo de vida útil para el i -ésimo lote que sería una variable aleatoria en la población de lotes. Por lo tanto, se define como la vida útil a $\theta = (\eta - b_0) / \beta_1$, la cual pudiera estimarse mediante una muestra aleatoria de los T_i de tamaño N , $\hat{\theta}_1 = \frac{1}{N} \sum_i^N T_i$; sin embargo los T_i no son observables y β_1 tampoco es conocido. Como en la práctica sólo se tiene un conjunto de datos experimentales a partir de los cuales se estima el vector de parámetros $\Theta = (b_0, \sigma_L^2, \beta_1, \sigma_M^2)$, es decir se obtiene a $\hat{\Theta} = (\hat{b}_0, \hat{\sigma}_L^2, \hat{\beta}_1, \hat{\sigma}_M^2)$, se propone entonces el siguiente procedimiento para construir $\hat{\theta}_1$:

Los componentes del vector $\hat{\Theta}$ son determinados por el método de Máxima Verosimilitud haciendo uso de la función lme implementada en R por Pinheiro y Bates, los autores de la función se basan la formulación del modelo hecha en 1982 por Laird y Ware y describen la función de verosimilitud como la función de densidad de probabilidad para los datos dados los parámetros pero considerándola como función de los parámetros con los datos fijos, además, por el hecho que los efectos aleatorios no observables hacen parte del modelo, se integra la función de densidad condicional de los datos dados los efectos aleatorios con respecto a la función de densidad marginal de los efectos aleatorios y así obtener la densidad marginal de los datos (10). Luego, los parámetros estimados se utilizan para generar las rutas de degradación simuladas y se obtienen los pseudo tiempos de vida útil \tilde{T}_i bajo el siguiente procedimiento:

1. Se generan $N=100000$ observaciones denotadas $\tilde{\beta}_{0i}$ de una $N(\hat{b}_0, \hat{\sigma}_L^2)$ con $i = 1, \dots, N$; estas realizaciones harán alusión a la disposición de N lotes del producto.
2. Se calculan los N pseudo tiempos de vida útil \tilde{T}_i , correspondientes a las realizaciones de $\tilde{\beta}_{0i}$, sustituyendo estos valores en $T_i = (\eta - \beta_0) / \beta_1$; donde $\hat{\beta}_1$ es fijo para todos los valores usados de $\tilde{\beta}_{0i}$.
3. Se calcula la media de los pseudo tiempos de vida útil la cual se tomará como $\hat{\theta}_1$.

Adicional al estimador anterior $\hat{\theta}_1$ y teniendo en cuenta las necesidades de la industria farmacéutica, se propone un estimador conservador $\hat{\theta}_2$ que brinde una estimación con sesgo negativo del tiempo de vida útil (Figura 1). De $\hat{\theta}_2$ se espera que el sesgo sea menor al generado cuando la estimación se realiza aplicando el método tradicional. El estimador conservador será un cuantil muestral de orden $\alpha=0.05$ calculado a partir de una muestra aleatoria

de tamaño N de los T_i arriba definidos; para ello se sigue el mismo proceso de simulación y estimación antes mencionado y en el paso número 3 se realiza el cálculo del cuantil 5% para los pseudo tiempos de vida útil \tilde{T}_i .

Finalmente, al igual que en el método de análisis tradicional, la estimación de la vida útil bajo condiciones aceleradas $\hat{\theta}_1$ ó $\hat{\theta}_2$, se debe transformar de escala para obtener el tiempo de vida útil en condiciones naturales, este proceso desde el campo de la confiabilidad se realiza aplicando la teoría del factor de aceleración de Arrhenius,

$$AF(temp_A) = \exp[E_a/R] * (1/temp_N - 1/temp_A);$$

donde $AF(temp_A)$ depende de la energía de activación E_a , de la constante de los gases ideales R y de las temperaturas del estudio acelerado y natural $temp_A$ y $temp_N$, respectivamente (9, 11). Este es una constante que permite aplicar un modelo de escala acelerada para el tiempo de falla (SAFT) y así realizar un escalamiento del eje del tiempo (12). Puede apreciarse que el factor de aceleración descrito en el campo de la confiabilidad es análogo al factor Q_{10} propuesto desde la cinética química. Así pues, se tiene que el tiempo de vida útil del producto en condiciones aceleradas será $T(temp_A) = \hat{\theta}_1$ ó $\hat{\theta}_2$ según sea el caso y la transformación de escala se realiza mediante la expresión: $T(temp_N) = T(temp_A) * AF(temp_A)$; donde $T(temp_N)$ es la vida útil en condiciones naturales estimada utilizando la metodología de análisis propuesto, que será contrastada con el tiempo de vida útil natural estimado mediante el método tradicional T_N .

MÉTODOS

Los datos derivados del estudio de estabilidad son afectados por la manera como son obtenidos, la cual es definida en el diseño experimental del estudio; se puede establecer entonces algunos factores que son controlables por el investigador: el número de lotes del producto, el número de muestras por lote para cada tiempo y el número de tiempos de observación; el impacto de estos asociado al método de estimación fue estudiado en este trabajo. Se realizó un estudio de simulación usando el software estadístico R (13), con el cual se obtuvieron datos análogos a los generados en un estudio real de estabilidad acelerada. Contemplando los aspectos económicos y logísticos de los estudios de estabilidad, se establecieron los niveles de los factores experimentales mostrados en la Tabla 1.

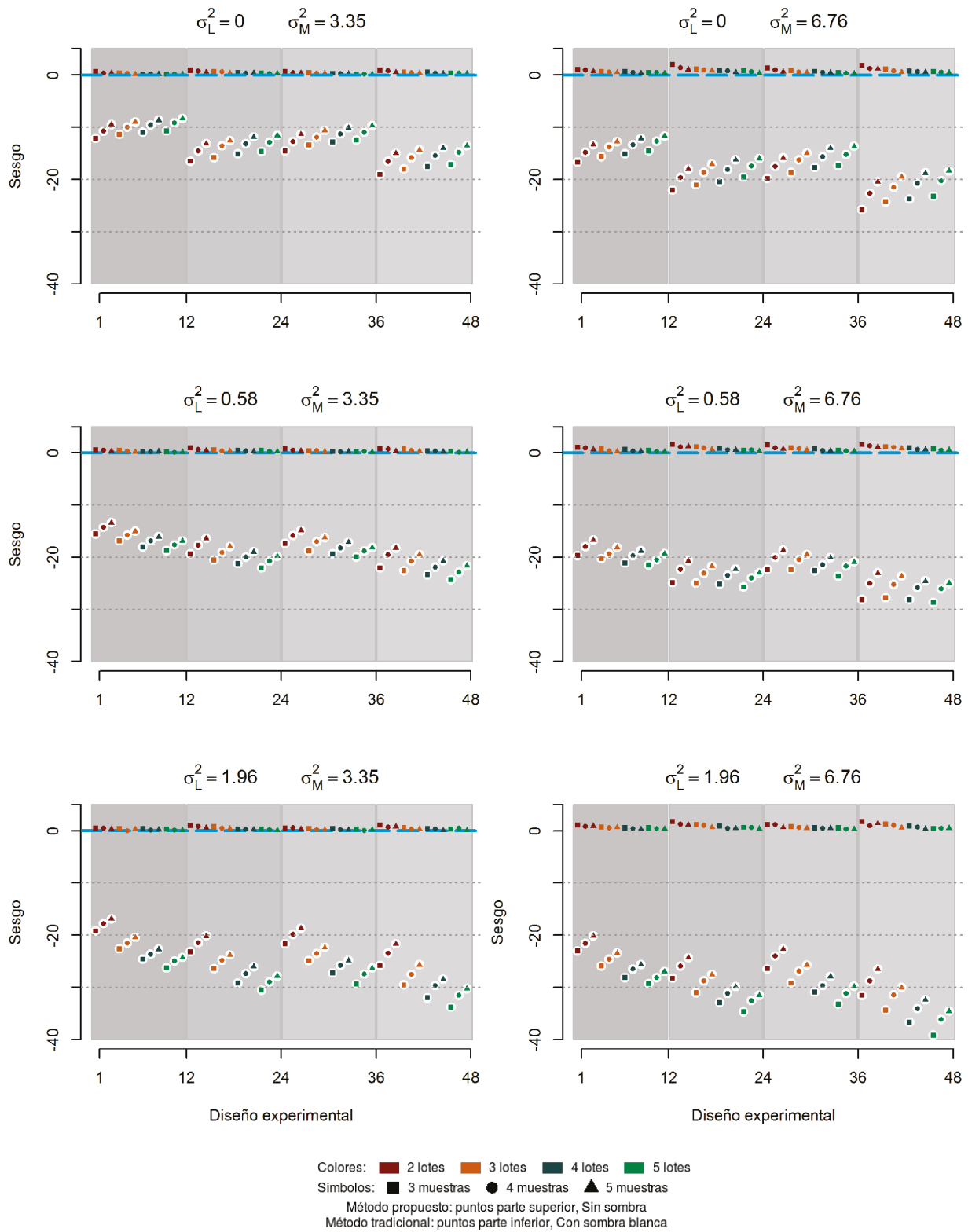


Figura 1. Sesgo media vida útil estimador $\hat{\theta}_1$ - vida útil real.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 1. Factores del diseño experimental usado en las simulaciones.

Factor	Número de lotes	Número de muestras por lote y por tiempo	Número de tiempos de observación (semanas)
Niveles	2, 3, 4 y 5	3, 4 y 5	0, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 0, 12 y 24 0, 20 y 24 0 y 24

Fuente: Elaboración propia

La combinación entre los factores experimentales antes mencionados genera 48 tratamientos independientes (ver apéndice), para los cuales existe asociado un componente de variabilidad aleatorio de los lotes y de las muestras; el efecto de tal componente sobre la estimación de la vida útil se estudió contemplando algunos escenarios de variabilidad específicos. Para determinar los niveles de variación, se utilizaron datos del control de calidad realizado a siete diferentes productos farmacéuticos en tabletas (datos confidenciales). Se dispuso de la información de la valoración y la uniformidad de contenido de entre 7 y 13 lotes diferentes de los productos, el análisis de la información se realizó aplicando ANOVA de efectos aleatorios para determinar la significancia del efecto de los componentes de varianza y la magnitud de los mismos. Para establecer un escenario de control, en el cual la varianza entre lotes fuera cero y por tanto se pudiera considerar que los lotes del producto elaborado son iguales entre sí, se definió un nivel de varianza entre lotes nulo, el mejor escenario para contrastar la capacidad de los métodos de estimación utilizados. También, considerando información recopilada de estudios de estabilidad realizados en el Grupo de Estabilidad de Medicamentos, Cosméticos y Alimentos (GEMCA), se estableció que para nuestro estudio, la velocidad de degradación del producto sometido al almacenamiento acelerado a 40°C conlleva una disminución de 0.38% en la valoración del principio activo por cada semana que el producto permanece en la cámara de simulación.

Posteriormente, se llevó a cabo el proceso de simulación de los datos de estabilidad según cada escenario y se estimó la vida útil del producto usando los estimadores estudiados. Para obtener resultados numéricamente consistentes y estadísticamente representativos, el proceso se realizó 10 mil veces para cada escenario.

RESULTADOS

Para los niveles de los componentes de varianza estudiados y analizados mediante el ANOVA de efectos aleatorios, se determinó que el factor “lote” es significativo en cuanto a su contribución a la varianza total (ICC entre 14.7% y 34.9%), dicho efecto se manifiesta con varianzas entre 0.58 y 1.96, valores que para este estudio fueron definidos como los niveles de variabilidad entre lotes, bajo y alto respectivamente. La componente de variabilidad entre muestras es aún más alta que la variabilidad entre lotes, con valores mínimo y máximo de 3.35 y 6.76 respectivamente; los valores estimados fueron utilizados para definir los escenarios de variabilidad analizados (Tabla 2).

Tabla 2. Componentes de varianza considerados en el estudio de simulación

Varianza	Entre lotes			Entre muestras	
	Nulo	Bajo	Alto	Bajo	Alto
Valor	0	0.58	1.96	3.35	6.76

Fuente: elaboración propia

Como se definió previamente, la vida útil real es $\theta = (\eta - \beta_0) / \beta_1$, para el caso estudiado, el nivel de especificación es $\eta = 90\%$, el valor inicial del porcentaje de valoración es $\beta_0 = 100\%$ y la velocidad de degradación a 30°C es $\beta_1 = -0.086\%/semana$; se tiene entonces que $\theta = 116.28$ semanas; éste es el valor de referencia frente al cual se realizaron los análisis de sesgo.

En las Figuras 1 y 2 se esquematizan los sesgos para el estimador $\hat{\theta}_1$ y $\hat{\theta}_2$ respectivamente, en ellas se observan 6 gráficas, cada una representa un caso de combinación de varianza intra y entre lote; sobre el eje x, “Diseño experimental” se aprecian 4 secciones verticales identificadas con diferentes tonos de color gris; estos espacios representan cada una de las 4 propuestas de *tiempos de observación*. Así mismo, haciendo uso de colores se muestran los 4 *tamaños de lote* utilizados y con diferentes tipos de símbolos los 3 *tamaños de muestra*. Los datos en cada franja vertical se encuentran ordenados de menor a mayor, de izquierda a derecha; es decir, el primer marcador indica el tamaño de lote y de muestra más pequeño (2 lotes, 3 muestras) y el último, el tamaño de lote y de muestra más grande (5 lotes, 5 muestras). Los símbolos que tienen sombra color blanco representan las estimaciones realizadas mediante el método tradicional y aquellos símbolos que no tienen sombra, indican las estimaciones realizadas con el método propuesto. Los casos del diseño experimental evaluados se relacionan en el apéndice.

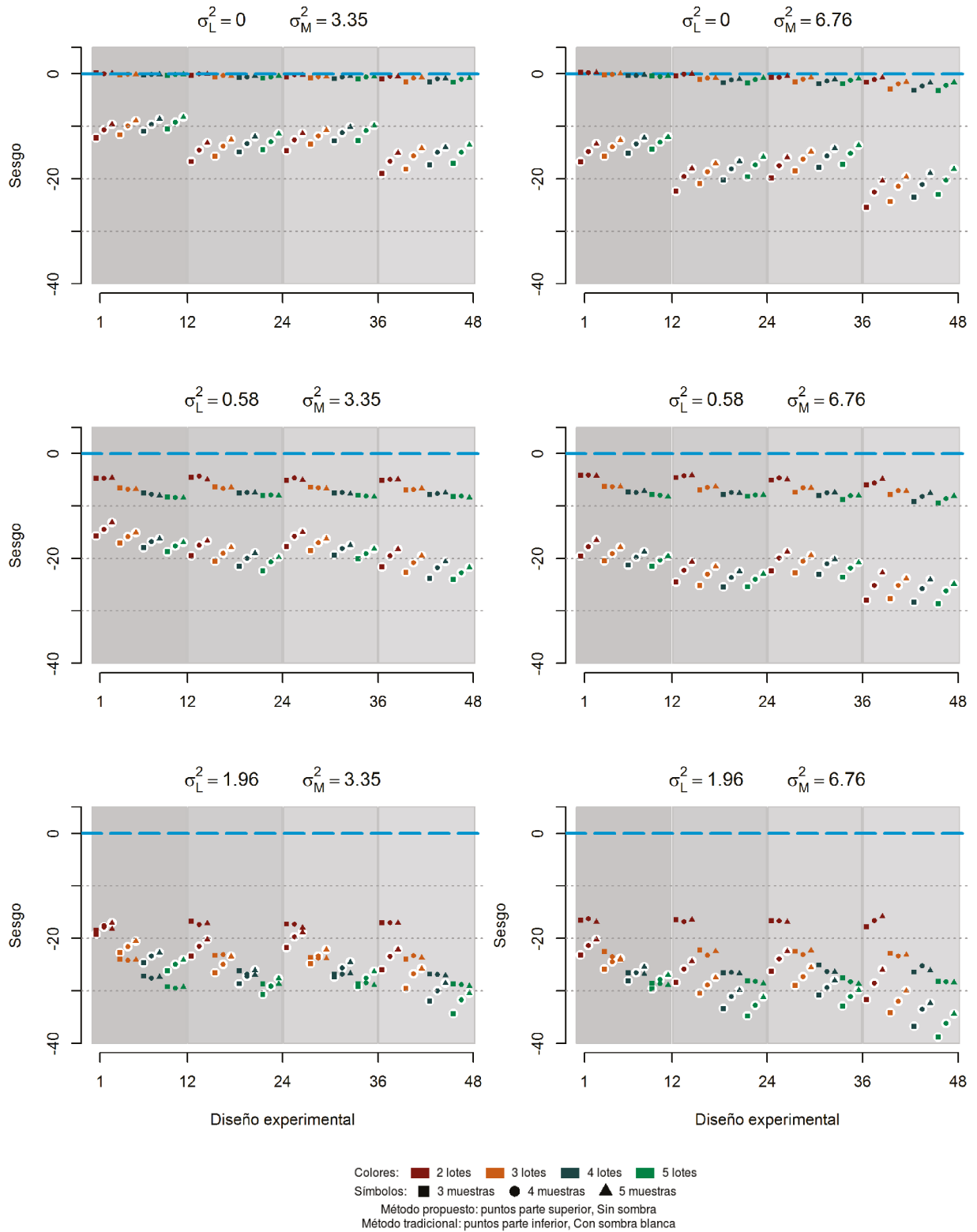


Figura 2. Sesgo media vida útil estimador $\hat{\theta}_2$ - vida útil real.

Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

El contraste entre los dos métodos de estimación de la vida útil aquí realizado contempla la variabilidad del proceso de fabricación como un punto importante del análisis. Dicha importancia radica en que en la práctica puede generarse variación entre los lotes, resultando en variaciones en la vida útil estimada para cada unidad experimental o lote (2). Para estudiar el efecto de la variabilidad sobre la estimación de la vida útil se consideró un escenario de simulación que permitiera trabajar con gran cantidad de información y que ayudara a representar los fenómenos reales. El modelo que da lugar a los datos del estudio es una herramienta que utiliza la información suministrada en cuanto a los componentes de varianza y a la tasa de degradación, valores que han sido tomados desde la observación de fenómenos existentes y por tanto brindan una buena aproximación a la realidad; además, la forma funcional que los datos describen parte de la premisa de que la degradación sigue una cinética de orden cero, forma funcional que es reportada con regularidad en los trabajos académicos relacionados con este tipo de estudios (6, 14, 15). En la Figura 3 se puede observar que los datos reales (datos confidenciales) de un estudio de estabilidad acelerado (caso 1) se encuentran en el mismo rango que los datos generados mediante simulación, independiente del escenario de varianza evaluado (casos 2-7), pues estos son adquiridos utilizando las mismas condiciones experimentales; además, la gran densidad de observaciones analizadas permite inferir que una sola realización del estudio en condiciones reales tiene alta probabilidad de arrojar valores dentro del rango estudiado. Si bien para el análisis se utilizan datos que han sido simulados, el ajuste de los modelos para estimar la vida útil se realizó utilizando exactamente el mismo tipo de información que se dispondría en un estudio de estabilidad real, es decir el dato individual del porcentaje de valoración de cada muestra, en cada tiempo, para cada lote.

El método propuesto se ajusta al comportamiento de los datos, que por sus características cinéticas describen una línea recta con pendiente negativa, la baja disponibilidad de información no es un problema, por el contrario, el método utiliza la misma información que se usa en la actualidad, pero plantea una manera novedosa de realizar el análisis estadístico, el uso de modelos lineales de efectos mixtos que reconocen las fuentes de variabilidad y

además permiten mediante simulación adicional, aumentar la matriz de información a partir de los datos reales del estudio, generando los ya mencionados pseudo tiempos de vida útil.

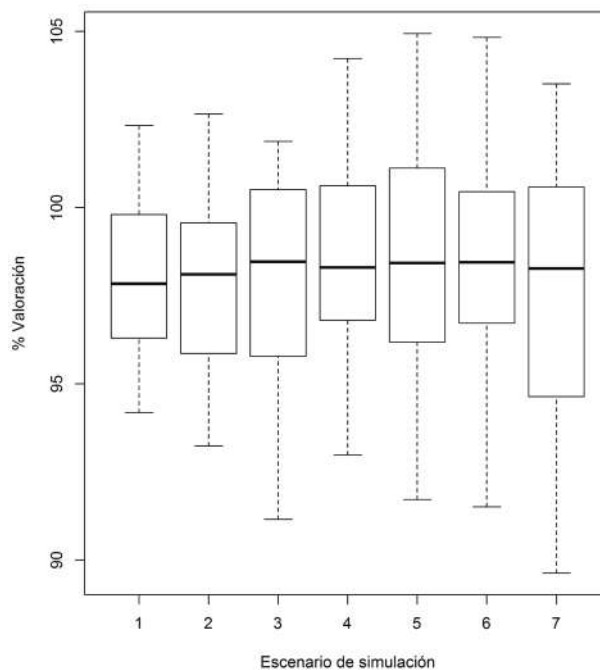


Figura 3. Distribución del porcentaje de valoración simulado mediante el modelo propuesto.

Fuente: Elaboración propia

En cuanto al tratamiento de la variabilidad que surge cuando se analizan los datos de un estudio de estabilidad, varios autores han aportado con posibles enfoques desde la estadística; los modelos con variación aleatoria de Chow y Shao y acercamientos a las pendientes aleatorias en cabeza de Murphy y Weisman se reportan desde 1990 (2), esto indica que desde cierto ángulo, la variabilidad de los datos es un problema, o bien, simplemente que se podrían mejorar las estimaciones y conclusiones, escenario donde un modelo de efectos aleatorios sería más apropiado (15).

Al realizar la evaluación del sesgo existente entre la estimación de la vida útil y el tiempo asumido como real, se evidencia que todos los factores estudiados lo afectan en mayor o menor medida, siendo los primeros fuente de cambios potenciales en los procesos experimentales. Las figuras 1 y 2 muestran las diferencias existentes entre los distintos escenarios. Cada símbolo se encuentra asociado a la media de las 10 mil simulaciones realizadas en cada caso.

La primera observación que puede apreciarse para el estimador $\hat{\theta}_1$ (Figura 1), es que en todos los

escenarios, el sesgo entre la media de las simulaciones realizadas mediante el método propuesto es mucho menor que la misma estimada a través del análisis según el método tradicional; además el sesgo para el análisis propuesto, no es afectado de manera perceptible por el cambio en los diseños experimentales, cualquiera de estos que se escoja conducirá a una buena estimación. Los resultados obtenidos con el método tradicional evidencian sesgo negativo que tiende a aumentar, dependiendo de las circunstancias experimentales que originaron los datos. Un resultado lógico, deja ver que el sesgo es más amplio para el caso donde tanto la varianza entre lote como entre muestra es mayor ($\sigma_L^2 = 1.96$, $\sigma_M^2 = 6.76$), con valores de entre 20 y 39 semanas frente a la vida útil. El caso opuesto ocurre cuando los componentes son menores ($\sigma_L^2 = 0$, $\sigma_M^2 = 3.35$), con sesgos de entre 8 y 19 semanas.

En relación al efecto del número de muestras, cuando este aumenta se observa que el sesgo disminuye. En cuanto al efecto del número de lotes, existe diferencia entre los escenarios donde la varianza entre lote es cero y los modelos donde esta está presente; si se considera que la producción de lotes es homogénea ($\sigma_L^2 = 0$), se observa que los puntos agrupados por color tienden a acercarse hacia un sesgo nulo cuando la cantidad de lotes aumenta, es decir, utilizando un mayor número de lotes, la diferencia entre el tiempo de vida útil estimado y el verdadero se hace menor; algo que se asocia a la disposición de una mayor cantidad de información; sin embargo, para los 4 casos restantes, donde se considera que los lotes varían aleatoriamente, el fenómeno es contrario haciendo que el sesgo aumente mientras el número de lotes utilizados en el estudio crece. Estos resultados, de cierto modo contra intuitivos, evidencian que el método tradicional no puede tratar adecuadamente la información que el estudio puede suministrar.

Frente al comportamiento de las estimaciones con el método tradicional según sea la frecuencia de observación, de manera general, para todos los casos de varianza existe cierta similitud entre las observaciones que se realizan a 0, 12, 24 semanas y a 0, 20, 24 semanas, el sesgo en la estimación varía en aproximadamente el mismo rango, tendiendo a aumentar dicha semejanza entre mayor sean los componentes de varianza; este comportamiento puede ser explicado debido a que el número de observaciones en los dos casos es el mismo, la diferencia entre ellos es la distribución de éstos en el

estudio. Ahora, si se comparan los diseños que se realizan con tiempos de observación 0, 4, 8, 12, 20, 24 versus 0, 24 semanas también para el método tradicional, claramente hay un efecto desfavorable asociado a la reducción del número de tiempos de observación, considere por ejemplo el caso de varianzas $\sigma_L^2 = 0$, $\sigma_M^2 = 6.76$, con los diseños número 2 y 38, el valor del sesgo es -14.8 y -22.7 semanas respectivamente, esto deja ver que con el método tradicional se requiere una frecuencia de observación muy alta para obtener un sesgo relativamente bajo; tal efecto no se observa con el método propuesto donde el valor del sesgo para los mismos casos anteriores es de 0.9 y 1.2 semanas.

Contemplando ahora los resultados obtenidos con el estimador conservativo $\hat{\theta}_2$, en la Figura 2 se observa que para los casos donde σ_L^2 es 0 y 0.58 las estimaciones son mejores con el método propuesto que con el tradicional; para $\sigma_L^2 = 1.96$, el método propuesto es mejor pero no en todos los diseños experimentales. Los casos donde el componente de varianza σ_L^2 es cero, tienen un comportamiento muy similar a cuando se usó el estimador $\hat{\theta}_1$, aunque ahora, la varianza entre muestras σ_M^2 parece tener un efecto negativo, aumentando el sesgo para los diseños experimentales donde la frecuencia de observación es más baja.

Para los casos donde existe un componente de varianza asociado a los lotes, un resultado importante que se observa para los dos métodos de estimación es que, aumentar el número de lotes no implica una mejora en la exactitud de las estimaciones, pues se puede observar que partiendo de los diseños con dos lotes y desplazándose hacia la derecha de las gráficas, en donde el número de lotes usados en el estudio aumenta, se presenta tendencia al aumento del sesgo. Sin embargo, recomendar el uso del estimador $\hat{\theta}_2$ puede mejorar significativamente la estimación de la vida útil en los casos donde el componente de varianza σ_L^2 es moderado o bajo, situación que es lógica en el contexto farmacéutico donde los procesos requieren un estricto control.

Se observa que el sesgo de las estimaciones realizadas con el método tradicional tiende a ser mayor cuando se aumenta el número de lotes utilizados en el estudio, exceptuando el caso donde el componente de varianza entre lotes es nulo, tal comportamiento es contra intuitivo pues se esperaría que al aumentar el número de observaciones, la estimación sería mejor y por tanto el sesgo entre ésta y el valor real debería disminuir, dicho com-

portamiento sí es observado en las estimaciones realizadas aplicando el método propuesto. Una posible explicación de este fenómeno puede estar enmarcada en el proceso mismo llevado a cabo para realizar la estimación de la vida útil a través del método tradicional, pues como se explicó previamente, ante la presencia de diferencia significativa entre los lotes, el procedimiento indica que se debe utilizar la menor estimación del intercepto o la mayor de las pendientes según sea el caso; si se considera entonces los casos donde el componente de varianza $\sigma_L^2 > 0$, la probabilidad de rechazar la hipótesis de igualdad en las rectas es mayor y esto ligado al aumento en el número de lotes, puede causar que el “peor lote” tienda cada vez más a conducir a estimaciones más alejadas de la vida útil real.

Resultados similares a los obtenidos en este trabajo se han reportado hace varios años, en 1991, Chow y Shao usaron la información de la variabilidad de los lotes encontrando mejores estimaciones de la vida útil que cuando lo hicieron con la mínima de las estimaciones de la vida útil de los lotes individuales (14). De manera general, es importante resaltar que existen diferentes técnicas desarrolladas por la estadística que buscan aportar la mejor solución a los problemas que se presentan en los diversos campos del conocimiento; en cuanto a la farmacia y en específico a la estabilidad, herramientas como los modelos de degradación deben permitir identificar las diferentes fuentes de variabilidad y brindar un tratamiento adecuado a los datos que reflejan los mecanismos de fallo de los productos (16). Como menciona Escobar y Meeker en 2006, “Los estadísticos tienen un papel importante que jugar en los equipos de científicos que desarrollan y usan modelos de ensayo acelerado” (17), destacando así la importancia del diseño y la planeación de los experimentos, la identificación de las variables aceleradoras y la construcción de modelos que expliquen el comportamiento de los datos, resultado de un estudio de estabilidad.

Si bien los resultados presentados son prometedores y se perfilan como una estrategia novedosa para la estimación de la vida útil, deben considerarse las condiciones bajo las cuales se realizó la simulación y los supuestos que la soportan; para escenarios en donde la cinética de degradación sea de un orden mayor, para una suspensión por ejemplo, se deberá considerar un ajuste diferente al lineal, sin embargo, haciendo uso de herramientas computacionales los datos de estas cinéticas pueden también ser ajustados

a modelos no lineales de efectos mixtos. Frente a la validez experimental de las estrategias formuladas, se plantea la posibilidad de realizar un estudio de estabilidad real, en el cual alguno de los escenarios del diseño experimental aquí propuesto se lleve a cabo para generar datos verificables y así evaluar el comportamiento de los estimadores propuestos.

CONCLUSIONES

Según los escenarios aquí evaluados, la estimación de la vida útil de los medicamentos según se viene realizando con el método tradicional tiene varios puntos que pueden mejorarse, tales falencias se evidencian aún en casos donde la varianza entre lotes se considera nula. Es por tanto posible la implementación de un modelo lineal de efectos mixtos para el ajuste y estimación de la vida útil de los productos farmacéuticos, este modelo permite incorporar las diferentes fuentes de variabilidad ligadas a los procesos de producción y a la vez posibilita explorar nuevas alternativas para obtener mejores estimaciones de la fecha de vencimiento de los medicamentos; asociado a esto, una disminución en el sesgo de la estimación implica mayor exactitud en el proceso de establecer la fecha de vencimiento de los medicamentos y por tanto aún brinda seguridad para los usuarios y disminuye los gastos innecesarios para los fabricantes ocasionados por el descarte demasiado temprano del medicamento.

Los estimadores propuestos generaron resultados prometedores en cuanto a la exactitud de la estimación se refiere, claramente el estimador $\hat{\theta}_2$ por su naturaleza de cuantil inferior a la media arrojó sesgos negativos lo que lo hace una buena opción para estimar la vida útil de los productos farmacéuticos, generando seguridad en los consumidores sin penalizar a los fabricantes por subestimación, como sí lo hace el método tradicional.

Es importante resaltar que la validez de las observaciones realizadas aquí, están fundamentadas en un comportamiento definido para la degradación del principio activo y en un valor también determinado para el nivel de degradación máximo o criterio de falla. Para comportamientos diferentes, es recomendable estudiar si los métodos son tan efectivos. Se abre la posibilidad entonces, de buscar y diseñar nuevos estimadores que sean conservativos sin que esto signifique desmejorar la calidad de las estimaciones o descartar información útil obtenida en un estudio de estabilidad.

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Cecilia Gallardo Cabrera, por sus valiosos aportes durante la realización de este trabajo y al Grupo de Estabilidad de Medicamentos, Cosméticos y Alimentos, GEMCA de la Universidad de Antioquia por facilitar el acceso a la información necesaria para el planteamiento del escenario hipotético de estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con el desarrollo y contenido de este trabajo.

REFERENCIAS

- Capen R., Chistopher D., Forenzo P., Ireland C., Luiiu O., Lya-pustina S., O'Neill J., Patterson N., Quinlan M., Sandell D., Schwenke J., Stroup W., Tougas T. On the shelf life of pharmaceutical products. *American Association of Pharmaceutical Scientist*. 2012, 13(3): 911-918.
- Sun Y., Chow S-C., Li G., Chen K-W. Assessing distributions of estimated drug Shelf lives in stability analysis. *Biometrics*. 1999, 55(3): 896-899.
- Chow S-C. *Statistical design and analysis of stability studies*. New York: Chapman and Hall CRC; 2007. 132p.
- International Conference on Harmonization. *Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2)*, 2003.
- República de Colombia – INVIMA. *Guía para el desarrollo de estudios de estabilidad*. 2006.
- Komka K., Kemeny S. A modified error model for the assessment of stability of pharmaceutical products. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2004, 72: 161-165.
- Loftsson T. *Drug stability for pharmaceutical scientists*. Oxford: Academic Press, Elsevier; 2014. 35p.
- Fitzmaurice G., Laird N., Ware J. *Applied longitudinal analysis*. New Jersey: Wiley & Sons; 2004. 187p.
- Escobar L., Meeker W. A review of accelerated test models. *Statistical Science*. 2006, 21(4): 552-577.
- Pinheiro J., Bates D. *Mixed -Effects Models in S and S-PLUS*. New York: Springer-Verlag; 2000. 528p.
- Meeker W., Escobar L. *Statistical methods for reliability data*. New York: Wiley; 1998. 472p.
- Meeker W., Escobar L., Lu J. Accelerated tests: modeling degradation and analysis. *Technometrics*. 1998, 40(2): 89-99.
- R Core Team (2013). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Chow S-C., Shao J. Estimating drug shelf-life with random batches. *Biometrics*. 1991, 47(3): 1071-1079.
- Ruberg S., Hsu J. Multiple comparison procedures for pooling batches in stability. *Technometrics*. 1992, 34(4): 465-472.
- Meeker W., Escobar L., Lu J. Accelerated degradation tests: modeling and analysis. *Technometrics*. 1998, 40(2): 89-99.
- Escobar L., Meeker W. A review of accelerated test models. *Statistics Preprints*. 2006, Paper 13.

APÉNDICE

Escenarios evaluados y representados en las Figuras 1 y 2.

Tiempos de observación	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24											
Diseño Experimental	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Número de lotes	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5
Número de muestras	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5
Tiempos de observación	0, 12, 24											
Diseño Experimental	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Número de lotes	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5
Número de muestras	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5
Tiempos de observación	0, 20, 24											
Diseño Experimental	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Número de lotes	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5
Número de muestras	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5
Tiempos de observación	0, 24											
Diseño Experimental	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
Número de lotes	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5
Número de muestras	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5

Fuente: Elaboración propia