

Uso de modelos lineales mixtos para la estimación del tiempo de vida útil de un medicamento

Use of Linear mixed models for estimation to drug shelf-life

RESUMEN

Antecedentes: el campo de 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, circuitos eléctricos entre otros, 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. **Objetivos:** en este trabajo se buscó mostrar la conveniencia de utilizar un nuevo método de análisis 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 el modelo lineal mixto 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, 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, components car, electrical circuits and others, however, its permeation into pharmaceutical area has not been promoted even considering the complexity of the stability tests and economic and social impact of the definition of the drug shelf-life; additionally, it has been found that due to manufacturing processes batch drugs, variation effect associated to them should be considered when performing the statistical analysis of stability data. **Objectives:** this study aimed to show the convenience of using a new analysis method of the information derived from an accelerated stability test. **Methods:** statistical simulation was used to compare two proposed shelf-life estimators based on linear mixed model versus existing one based on simple linear regression model according to Colombian methodology; the effect it could have the inherent variability in the manufacturing process of a drug was contemplated, considering variability between and intra batch, also, different levels of the factors that the

researcher can control in the stability test were used, number of lots, number of times observation and number of samples per batch and time. **Results:** it was determined that the two proposed estimators provide estimates with lesser degrees of bias than those found by the classical estimator, likewise, the behavior of the estimates based on the variance components intrinsic of the study and the effect of experimental factors thereof were presented. **Conclusions:** the estimates made using linear mixed models have greater accuracy against 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 (personal, materias primas, máquinas). Variaciones aleatorias ligadas a estos eventos hacen que cada vez que se determine la vida útil de un medicamento, representado como un lote del mismo, se obtenga la estimación de una vida útil diferente [1].

Se define la vida útil de un medicamento como el tiempo al cual la valoración del principio activo alcanza un valor prefijado de la misma [2]. Se asume que la disminución de principio activo en el medicamento 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 puntos del tiempo donde se selecciona el producto para su análisis, e_j es la medida del error asociada a cada tiempo y éste es independiente e idénticamente distribuido $N(0, \sigma_e^2)$. 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, tenemos

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

donde, β_0 y β_1 son el intercepto y la pendiente de la recta de degradación respectivamente; el intercepto refleja el valor medio de la valoración del principio activo al tiempo cero ($t = 0$) y la pendiente indica la velocidad con la cual la concentración del principio activo cambia con el tiempo. Un estimador del tiempo de vida útil real θ basado en los datos (y_j, t_j) será $\hat{\theta}$, el cual se desea que sea menor o igual que θ , éste 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, el cual constituye un conjunto de procedimientos experimentales llevados a cabo de forma que en poco tiempo (6 meses) se

genere información suficiente para que mediante un análisis estadístico apropiado se estime la fecha de vencimiento del medicamento [3]. La normativa colombiana que suministra indicaciones para la realización de este tipo de ensayos recurre al ajuste de los datos mediante un modelo de regresión lineal simple, método que asume que el efecto asociado a los lotes del medicamento es de efectos fijos, cometiendo así un error en el tratamiento de los datos del estudio, y más aún, considerando que bajo este método se descarta los datos de los lotes que no son considerados iguales [4].

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 de todos lotes utilizados en el estudio son insumo para realizar el análisis de covarianza (ANCOVA) y determinar si éstos 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 obtenido 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 $LCI_{y_t} = \hat{\mu}_{y_t} - t_{\alpha, n-2} * SE(\hat{\mu}_{y_t})$, 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 LCI_{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 $\hat{\theta} = \{t: LCI_{y_t} = \eta\}$, con $\eta =$ nivel crítico prefijado. Por tanto,

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

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 deberá transformarse a la escala de condiciones naturales mediante el uso del factor Q_{10} , que fue introducido para realizar una rápida estimación de la vida útil de medicamentos almacenados en temperaturas con diferencia de 10°C entre ellas. El factor Q_{10} es definido como “la tasa de aumento constante cuando la temperatura se incrementa en 10°C” [5] y permite estimar el tiempo de vida útil en condiciones naturales, T_N , a partir de la siguiente 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, dado que estos modelos permiten considerar el efecto aleatorio entre lote e intra lote. 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 asume 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; un modelo que incorpora los dos tipos de efectos, es denominado de efectos mixtos [6]. Éste tipo de modelos han sido trabajados en el campo de la confiabilidad y se han aplicado en el modelamiento y análisis de ensayos de degradación acelerada de productos eléctricos y electrónicos, Escobar y Meeker [7] 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; β_{0i} es el intercepto aleatorio o el efecto aleatorio que varía entre individuos y representa la variabilidad entre lotes y se asume que $\beta_{0i} \sim N(b_0, \sigma_L^2)$, la variabilidad intra lote o entre muestra es condensada en el término de error ε_{ijt} , el cual se asume es una variable aleatoria $N(0, \sigma_M^2)$. La tasa de degradación representada por la pendiente β_1 , es un valor constante ya que ésta sólo depende de la temperatura a la cual se realiza la prueba. Además, se asume que β_{0i} y ε_{ijt} son independientes. Se puede observar que el comportamiento aleatorio de β_{0i} permite considerar la variabilidad asociada al proceso de fabricación de los

lotes independientes. Entonces, en contraste con el método de análisis tradicional, en el cual subyace un tratamiento de los efectos fijos, la propuesta aquí realizada no contempla pruebas para determinar igualdad de los lotes, sino que considera que todos los datos son valiosos y aportan información importante al estudio de estabilidad la cual puede modelarse utilizando el método propuesto.

En este trabajo, se busca presentar las diferencias existentes entre la estimación conseguida aplicando el método tradicional y el método propuesto, de esta manera se propone el uso de dos nuevos estimadores $\hat{\theta}_1$ y $\hat{\theta}_2$.

Considerando la aleatoriedad, para cada lote habría una ruta de degradación diferente y se tendrá,

$$T_i = \frac{\eta - \beta_{0i}}{\beta_1}, \quad \text{Ecuación 1}$$

el tiempo de vida útil para el i –ésimo lote que sería una variable aleatoria (v.a.) en la población de lotes. Por lo tanto, definimos como la vida útil a $\theta = (\eta - b_0)/\beta_1$, la cual pudiera estimarse a través de una muestra aleatoria (m.a.) de los T_i de tamaño N , $\hat{\theta}_1 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i$, 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 al vector de parámetros $\Omega = (b_0, \sigma_L^2, \beta_1, \sigma_M^2)$, es decir se obtiene a $\hat{\Omega} = (\hat{b}_0, \hat{\sigma}_L^2, \hat{\beta}_1, \hat{\sigma}_M^2)$, se propone entonces el siguiente procedimiento para construir $\hat{\theta}_1$:

Los componentes del vector $\hat{\Omega}$ son determinados por el método de Máxima Verosimilitud haciendo uso de la función lme implementada en R por Pinheiro y Bates y referenciada en [8]. Luego, se obtienen pseudo tiempos de vida útil \tilde{T}_i así:

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 la Ecuación 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 ideas y necesidades de la industria farmacéutica, se propone un segundo estimador $\hat{\theta}_2$, el cual resulte conservativo y brinde una estimación con sesgo negativo del tiempo de vida útil. De $\hat{\theta}_2$ se espera que el sesgo sea menor al generado cuando la estimación se realiza aplicando el método tradicional. El estimador conservativo será un cuantil muestral de orden $\alpha = 0.05$ calculado a partir de una m.a. de tamaño N de los T_i arriba definidos; pero dado que los T_i no son diferentes, se sigue el mismo proceso de simulación y estimación, simplemente será calculado en el paso número 3 como el cuantil 5% para los pseudo tiempos de vida útil \tilde{T}_i .

Finalmente, el proceso de ajuste del modelo lineal de efectos mixtos y la simulación de los pseudo tiempos de vida útil \tilde{T}_i permite obtener una estimación de la vida útil del medicamento bajo condiciones aceleradas $\hat{\theta}_1$ ó $\hat{\theta}_2$, y al igual que en el método de análisis tradicional se debe realizar la transformación 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 [7, 9]:

$$AF(temp_A) = \exp \left[\frac{E_a}{R} * \left(\frac{1}{temp_N} - \frac{1}{temp_A} \right) \right],$$

donde, $AF(temp_A)$ es el factor de aceleración, que depende de la energía de activación E_a , de la constante de los gases ideales R y de la temperatura del estudio acelerado y natural $temp_A$ y $temp_N$ respectivamente. El factor de aceleración de Arrhenius 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 y por tanto la degradación de una unidad a una temperatura dada, para determinar la degradación que la misma unidad podría tener a una temperatura diferente [10].

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 estimado a partir de un estudio de estabilidad acelerado utilizando la metodología de análisis propuesto, que se va a contrastar con el tiempo de vida natural estimado mediante el método tradicional T_N .

MÉTODOS

Los datos derivados del estudio de estabilidad son afectados por la manera como ellos son obtenidos, esto es definido en el diseño experimental del estudio. Es posible establecer que los factores que son controlables por el investigador y que influyen en la estimación del tiempo de vida útil son tres: 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 éstos asociado al método de estimación fue estudiado en este trabajo; dadas las limitaciones prácticas, se realizó un estudio de simulación usando el software estadístico R [11], con el cual se obtuvieron datos análogos a los generados en un estudio real de estabilidad acelerado y así se ajustó los modelos y se estimó la vida útil.

Contemplando las posibilidades reales de un estudio de estabilidad, se establecieron los siguientes niveles de los factores tal como se muestra en la Tabla 1

Tabla 1 Factores a considerar en el diseño experimental

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

	0 y 24
--	--------

Para cada una de las posibles 48 combinaciones experimentales diferentes se tiene en cuenta el componente de variabilidad asociado a la aleatoriedad de los lotes y de las muestras, tal componente se estudió contemplando algunos escenarios de variabilidad entre lotes: nula, baja y alta, a su vez combinada con algunos niveles de variabilidad entre muestras. Así también, considerando datos recopilados de diferentes estudios de estabilidad realizados en el GEMCA, para este estudio se estableció que 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 está en la cámara de simulación.

Considerando lo antes expuesto, se realizó el proceso de simulación de los datos de estabilidad para 288 condiciones específicas, cada una de las cuales permitió la estimación de la vida útil del producto mediante los tres estimadores estudiados. Para obtener resultados numéricamente consistentes y estadísticamente representativos, dicho proceso se realizó 10 mil veces para cada escenario, garantizando así la disposición de suficientes estimaciones para describir adecuadamente la bondad de elegir un diseño experimental u otro según las características de varianza específicas.

RESULTADOS

Como se definió previamente, la vida útil real es $\theta = (\eta - \beta_0)/\beta_1$, para el caso estudiado, el nivel de especificación $\eta = 90\%$, el valor inicial del porcentaje de valoración $\beta_0 =$

100% y la velocidad de degradación a 30°C, $\beta_1 = -0.086\%/semana$; se tiene que $\theta = 116.28$ semanas; éste es el valor de referencia frente al cual se realizaron los análisis de sesgo.

Los resultados han sido expresados de manera gráfica buscando obtener una apreciación rápida de las diferencias entre los estimadores y los escenarios. 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* y corresponden de izquierda a derecha a: 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 semanas; 0, 12, 24 semanas; 0, 20, 24 semanas y 0, 24 semanas de respectivamente. Así mismo, haciendo uso de colores (rojo, naranja, azul, verde) se muestran los 4 *tamaños de lote* utilizados (2, 3, 4, 5 respectivamente) y con diferentes tipos de símbolos (cuadro, círculo, triángulo) los 3 *tamaños de muestra* (3, 4, 5 respectivamente). Para la adecuada interpretación del gráfico, 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.

DISCUSIÓN

Las Figuras 1 y 2 muestran las diferencias existentes entre los distintos diseños experimentales y los métodos de análisis utilizados. 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 desarrollado según el método tradicional; también se ve que dicho sesgo para el análisis propuesto, no es afectado de manera perceptible por el cambio en los diseños experimentales y que cualquiera de estos que se escoja para describir el comportamiento de la vida útil en un producto farmacéutico conducirá a una buena estimación. Los resultados obtenidos con el método de análisis tradicional, evidencian un fuerte sesgo negativo que tiende a aumentar en mayor o menor medida, dependiendo de las circunstancias experimentales que originaron los datos. Un resultado lógico, evidencia 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 de vida útil. El caso opuesto ocurre cuando 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, en todas las gráficas se observa que el sesgo disminuye cuando el número de muestras aumenta. En cuanto al efecto del número de lotes, existe diferencia entre los escenarios donde la varianza entre lote es cero y los modelos donde ésta está presente; cuando 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 sugerido por las guías de estabilidad no es capaz de tratar adecuadamente con la información que el estudio puede suministrar.

Frente al comportamiento de las estimaciones con el método tradicional según sea la frecuencia de observación, se puede decir de manera general, que 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 (diseños experimentales del 13 al 24 y del 25 al 36), 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. Aunque en cierto modo, de forma sutil, el realizar las observaciones a las 0, 20, 24 semanas puede hacer que el sesgo sea menor, por ejemplo, el sesgo para el caso de varianzas $\sigma_L^2 = 0, \sigma_M^2 = 3.35$ en el diseño experimental 24 y 36, donde el número de lotes y de muestras es el mismo, es de -11.6 y -9.7 semanas respectivamente y para el caso de varianzas $\sigma_L^2 = 1.96, \sigma_M^2 = 3.35$ observando los diseños 16 y 28 igualmente con el mismo número de lotes y muestras, el sesgo es -26.4 y -24.9 semanas.

Ahora, si se comparan los diseños que se realizan con tiempos de observación 0, 4, 8, 12, 20, 24 versus 0, 24 semanas (diseños experimentales del 1 al 12 y del 37 al 48) 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, haciendo referencia a que las primeras presentan menos sesgo frente a la vida útil real; 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 $\hat{\theta}_1$, las estimaciones con la metodología propuesta son muy cercanas a la vida útil real; aunque ahora, con el estimador $\hat{\theta}_2$ la varianza entre muestras σ_M^2 parece tener un efecto negativo, aumentando el sesgo en los diseños experimentales donde la frecuencia de observación es más baja (diseños 37-48).

Un resultado importante que se observa nuevamente tanto en el método propuesto como en el tradicional, para los casos donde existe un componente de varianza asociado a los lotes, 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 (símbolos color rojo) y desplazándose a hacia la derecha de las gráficas, en donde el número de lotes usados en el estudio aumenta, se presenta una tendencia a aumentar el sesgo. Sin embargo, recomendar el uso del estimador $\hat{\theta}_2$, que está basado en la idea de un estimador conservativo 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.

Analizando el comportamiento del sesgo de las estimaciones realizadas con el método tradicional, es común observar que éste tiende a ser mayor cuando se aumenta el número de lotes utilizados en el estudio, exceptuando la estimación de la media cuando 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 comportamiento 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.

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.

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 conservadores sin que esto signifique desmejorar la calidad de las estimaciones o descartar información útil obtenida en un estudio de estabilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Capen R., Chistopher D., Forenzo P., Irelad C., Luiu O., Lyapustina 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
- [2] Chow S-C. Statistical Design and Analysis of Stability Studies. New York: Chapman and Hall CRC; 2007. 132 p.
- [3] International Conference on Harmonization. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), 2003.

- [4] República de Colombia – INVIMA. Guía para el desarrollo de estudios de estabilidad. 2006
- [5] Loftsson T. Drug Stability for Pharmaceutical Scientists. Oxford: Academic Press, Elsevier; 2014. 35 p.
- [6] Fitzmaurice G., Laird N., Ware J. Applied longitudinal analysis. New Jersey: Wiley & Sons; 2004. 187 p.
- [7] Escobar L., Meeker W. A Review of Accelerated Test Models. *Statistical Science*. 2006, 21(4): 552-577.
- [8] Yañez S., Granada R., Jaramillo M. Modelos y análisis para datos de degradación. *Revista Colombiana de Estadística*. 2003, 25(1): 41-59.
- [9] Meeker W., Escobar L. Statistical methods for reliability data. New York: Wiley; 1998. 472 p
- [10] Meeker W., Escobar L., Lu J. Accelerated Tests: Modeling Degradation and Analysis. *Technometrics*. 1998, 40(2): 89-99.
- [11] R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Apéndice:

Tabla de los casos del diseño experimental evaluados y representados en las figuras 1 y 2.

Diseño Exp	# lotes	# muestras	Tiempos de observación
1	2	3	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
2	2	4	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
3	2	5	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
4	3	3	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
5	3	4	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
6	3	5	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
7	4	3	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
8	4	4	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
9	4	5	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
10	5	3	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
11	5	4	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24
12	5	5	0, 4, 8, 12, 16, 20, 24

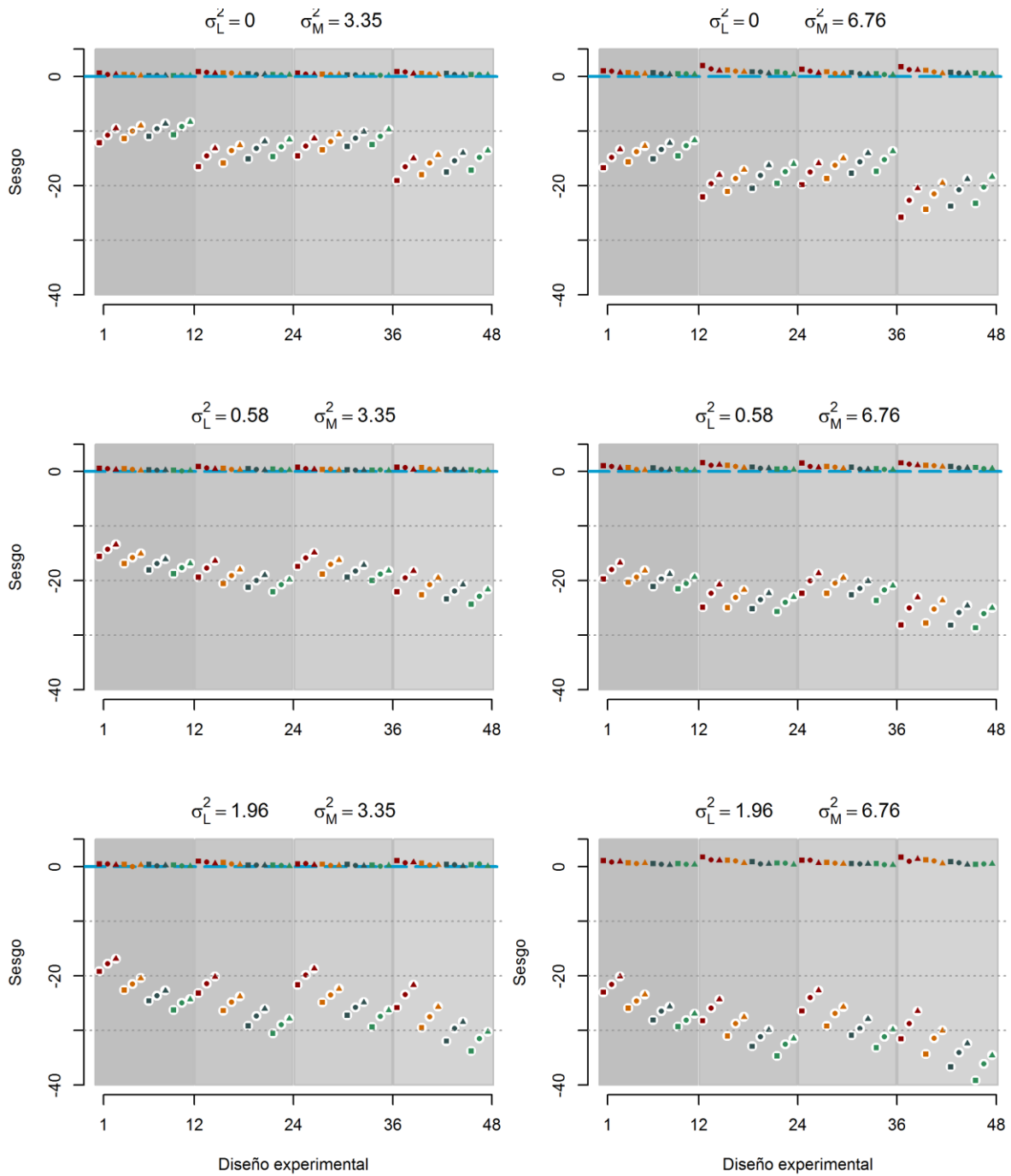
Diseño Exp	# lotes	# muestras	Tiempos de observación
13	2	3	0, 12, 24
14	2	4	0, 12, 24
15	2	5	0, 12, 24
16	3	3	0, 12, 24
17	3	4	0, 12, 24

18	3	5	0, 12, 24
19	4	3	0, 12, 24
20	4	4	0, 12, 24
21	4	5	0, 12, 24
22	5	3	0, 12, 24
23	5	4	0, 12, 24
24	5	5	0, 12, 24

Diseño Exp	# lotes	# muestras	Tiempos de observación
25	2	3	0, 20, 24
26	2	4	0, 20, 24
27	2	5	0, 20, 24
28	3	3	0, 20, 24
29	3	4	0, 20, 24
30	3	5	0, 20, 24
31	4	3	0, 20, 24
32	4	4	0, 20, 24
33	4	5	0, 20, 24
34	5	3	0, 20, 24
35	5	4	0, 20, 24
36	5	5	0, 20, 24

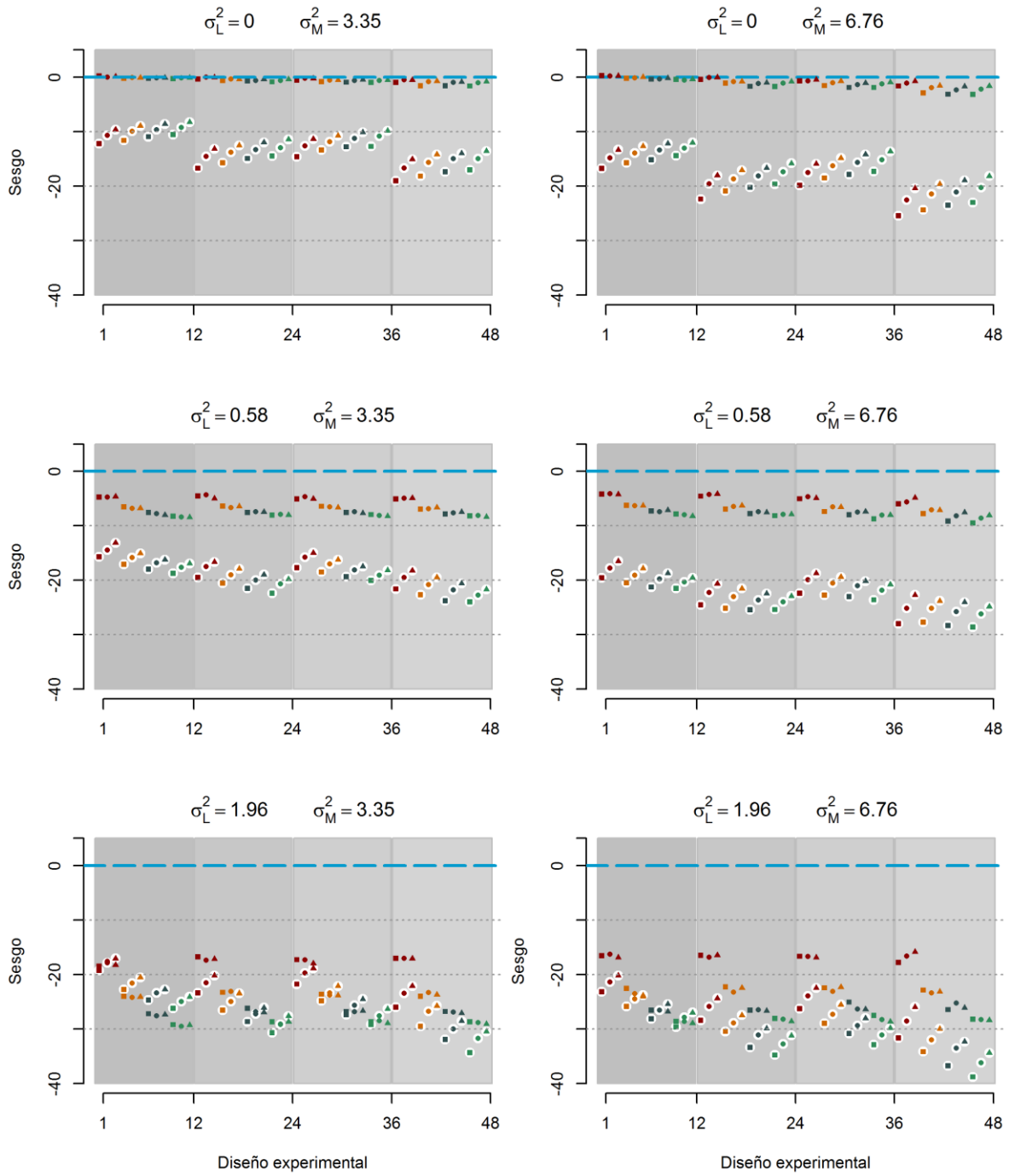
Diseño Exp	# lotes	# muestras	Tiempos de observación
37	2	3	0, 24
38	2	4	0, 24
39	2	5	0, 24
40	3	3	0, 24
41	3	4	0, 24
42	3	5	0, 24
43	4	3	0, 24
44	4	4	0, 24
45	4	5	0, 24
46	5	3	0, 24
47	5	4	0, 24
48	5	5	0, 24

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



Colores: ■ 2 lotes ■ 3 lotes ■ 4 lotes ■ 5 lotes
 Símbolos: ■ 3 muestras ● 4 muestras ▲ 5 muestras
 Método propuesto: puntos parte superior, Sin sombra
 Método tradicional: puntos parte inferior, Con sombra blanca

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



Colores: ■ 2 lotes ■ 3 lotes ■ 4 lotes ■ 5 lotes
 Símbolos: ■ 3 muestras ● 4 muestras ▲ 5 muestras
 Método propuesto: puntos parte superior, Sin sombra
 Método tradicional: puntos parte inferior, Con sombra blanca