

Miquel Romero Obón, codirector del curso de Postgrado de Experto en Aplicación Práctica de la Estadística en los Procesos de la Industria Farmacéutica y Afines. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universitat de Barcelona



Estadística para estudios de estabilidad (II)

Valores OOT

La Estadística es imprescindible en el ámbito de los estudios de estabilidad de medicamentos y principios activos tanto para obtener conocimiento de las cinéticas de degradación, como para definir la caducidad o periodo de validez y analizar resultados y sus tendencias en el transcurso de ejercicios de *ongoing stability*.

Esta es la segunda parte de un artículo publicado anteriormente en Pharmatech, cuyo objetivo fue cubrir los conceptos de linealidad, homocedasticidad y *poolability*. En esta segunda parte se trata el análisis de tendencias e identificación de resultados fuera de tendencia.

PASOS PREVIOS

Para poder aplicar los criterios que se exponen seguidamente, es preciso haber modelizado el perfil de degradación tal como se expuso en la primera parte de este artículo (número de septiembre-octubre de 2019 de Pharmatech). Puede resultar un buen apoyo para ello la serie de videos en <https://youtu.be/SP3EgoPC1yA>

INTERVALOS DE CONFIANZA, MULTIPLICIDAD, ANCOVA Y NELSON RULES

En numerosos tratados y artículos sobre el asunto, podrás leer recomendaciones sobre el uso de intervalos de confianza del 99, 95 y 75 %. ¿De dónde viene todo esto y cuál de ellos debo considerar?

Suele asimilarse erróneamente un mayor nivel de confianza a un menor riesgo en la toma de decisión. Sin embargo, no es así. Tomando el 99 % de confianza para

definir mis límites de acción, puedo interpretar de forma errónea que sólo me equivoco el 1 % de las ocasiones. La interpretación correcta es que dicho intervalo contiene el 99 % de los valores normalmente esperables, de modo que si encuentras un resultado fuera de ese intervalo podrás sospechar que está sucediendo alguna cosa, puesto que su probabilidad de ocurrencia es del 1% y no hemos realizado 100 ensayos (ni los realizarás en todo el estudio de estabilidad completo).

Supongamos un estudio de estabilidad con 3 condiciones de temperatura\humedad en el que se ensayan 5 parámetros cada vez (3 lotes • 3 condiciones ambientales • 5 parámetros = 45 tests en cada punto de control). Debido al efecto estadístico de multiplicidad (existente cuando tenemos varios test a realizar en cada tiempo de control), cuando se trabaja con el 99 % de confianza existe un $1-0.99^{45}=36$ % de encontrar al menos una falsa alerta.

Debemos, por tanto, contar con otros medios adicionales para la evaluación de valores fuera de tendencia. La convergencia o no de distintos métodos, nos conducirá de forma más segura a la toma de decisión.

Por otro lado, en el cálculo de la caducidad por extrapolación de la recta de regresión se consideró el intervalo para el 95 % de confianza, ¿qué razón podemos tener para aplicar luego el 99 %? Eso sólo nos lleva a trabajar con un intervalo más ancho que puede incluso ocultar una tendencia anómala o hacerla visible más tarde de lo deseable. Mi recomendación, usa IC95 % en combinación con uno o los dos métodos que explico a continuación.

Su especialista en Sala Limpia

Recordemos el criterio expuesto por la ICH Q1E para la *poolability* (agrupamiento de distintos lotes para crear un único modelo cuando las pendientes de regresión no son significativamente distintas para un 75 % de confianza). Si se nos permite agrupar distintos lotes como equivalentes bajo esta circunstancia, ¿por qué no emplear el mismo criterio para evaluar ese valor fuera de tendencia?


Efectivamente, el método ANCOVA sugerido por la ICH Q1E es adecuado para identificar si ese nuevo lote tiene una línea de regresión con pendiente equiparable a la de los lotes anteriores. Se trata únicamente de comprobar si el p-valor resultante para la interacción lote*tiempo es superior a 0.25, en cuyo caso el lote bajo estudio es comparable a los anteriores. Obviamente, un p-valor para la citada interacción por debajo de 0.25 implicará que el lote bajo estudio muestra una pendiente no comparable, luego se ha producido algún cambio en la cinética de degradación conocida y esperada para el producto.

El título anterior mencionaba también las reglas de Nelson, ¿qué pueden tener a ver con la estabilidad si se emplean para el control del proceso?

Las reglas de Nelson son válidas para identificar sucesos poco probables, no solamente en el control en proceso, sino en cualquier situación en el que los resultados se suceden temporalmente. La diferencia respecto al SPC radica en que los intervalos de confianza no son líneas paralelas a la línea central nominal, sino construidas a lo largo de la recta de regresión.

Así pues, por ejemplo, un valor fuera del IC95% es esperable el 2.5 % de las veces (referido a un solo lado de especificación), dos consecutivos tienen una probabilidad de $0.025^2=0.000625=0.0625\%$, es decir muy improbable. Podemos calcular para cualquier sucesión de resultados su probabilidad de ocurrencia considerando que el suceso "Y" conlleva el producto de probabilidades y el suceso "O", la suma. Ahora al observar cualquier secuencia podemos mostrar la probabilidad de obtenerla y así considerar "especiales" sólo las que tienen muy baja probabilidad de que ocurran.

CONCLUSIÓN

Se recomienda el uso de más de un método para verificar la existencia de valores fuera de tendencia. La combinación de los criterios de intervalo del 95 % de confianza, p-valor de la interacción tiempo*lote (nivel de significación del 0.25) y las reglas de Nelson ofrecen una batería de tests robusta frente a los errores de falso negativo causados por el efecto de multiplicidad. 

Lavandería




Prendas y consumibles



Limpieza y desinfección



 917 091 540

García Martín, 19
Pozuelo, Madrid
28224