

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 (2017-2020). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universitat de Barcelona



Estadística para estudios de estabilidad (I)

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 primera parte de una corta serie de artículos focalizada sobre este tópico que cubrirán el criterio de *poolability*, técnicas de modelización por regresión lineal, establecimiento de caducidades, análisis de tendencias, evaluación de resultados *out of trend* (OOT) y modelización por regresión no lineal.

MARCO NORMATIVO

En febrero de 2003, la ICH emitió la Q1E bajo el título "Evaluation for Stability Data", quedando reflejada como regulación de obligado cumplimiento en el mismo año en Europa (CPMP/ICH/420/02), Canadá (file #: 03-118451-122), Japón (notification 0603004) y un año más tarde en Estados Unidos (Federal Register, Vol. 69, No. 110, p. 32010-11). Nació como soporte a la ICH Q1A para orientar el tratamiento de los datos de los estudios de estabilidad, coincidiendo con la emisión de la segunda versión de la Q1A en 2003.

CONDICIONES ESTADÍSTICAS

LINEALIDAD

La extrapolación no es generalmente adecuada para obtener idea de futuro, los métodos de modelización sólo pueden dar estimaciones con error conocido dentro del margen de tiempo estudiado. Desconocemos qué sucede fuera de ese margen temporal, así que asumir que se mantiene la linealidad es sin duda un riesgo.

HOMOCEDASTICIDAD

Este término significa variabilidad estable. Debemos asumir, por un lado, que cada lote empleado es homogéneo a tiempo cero, por otro, que dicha homogeneidad va a mantenerse sin cambio significativo a lo largo del tiempo.

POOLABILITY

Las regresiones obtenidas para cada lote no serán exactamente iguales, por tanto, debe existir un criterio que permita discernir cuándo podemos mezclar distintos lotes en el mismo estudio de estabilidad y cuándo no debe hacerse. Sin esta verificación el estudio de estabilidad queda comprometido y sus conclusiones podrían no ser válidas.

TAMAÑO MUESTRAL

Si a esto añadimos que el número de lotes empleado es generalmente bajo (comúnmente 3), ¿por qué confiamos en este tipo de estudios para una cosa de tanta importancia como es la caducidad de un medicamento?

ELEMENTOS DE CONFIANZA PARA LA APLICACIÓN DEL MÉTODO DE EVALUACIÓN DE DATOS

Quizás con poca conciencia pública de ello, el empleo de modelos estadísticos para el conocimiento de la estabilidad, muestra un marcado carácter bayesiano en lugar del habitual enfoque frecuentista. El pensamiento frecuentista trata los datos sin considerar historia ni premisa o conocimiento previo alguno, sin embargo el enfoque bayesiano sí tiene en cuenta cierto apriorismo. Ese conocimiento a priori no es otra cosa que la ecuación de Arrhenius y el estudio de la cinética de degradación practicado ya en las anteriores fases de desarrollo del medicamento. Por tanto, sabemos que el medicamento mostrará un proceso de de-

gradación esperable en base a la ecuación de Arrhenius y el orden de la cinética de degradación identificado, razón por la cual sí confiaremos en la capacidad extrapolativa anteriormente cuestionada.

El propio concepto GMP de lote, masa de producto procesada de una sola vez de modo que muestra uniformidad (de una sola vez no implica en un solo paso, sino que debe haber un paso del proceso que asegure la uniformidad de la totalidad), es la asunción fuerte para aceptar la premisa de homogeneidad a tiempo cero. Tanto la estrategia de control empleada para la fabricación del producto, como la validación del proceso deben focalizarse en evidenciar dicha homogeneidad en cada lote.

¿Qué hay de la homocedasticidad a lo largo del tiempo? Se supone que los lotes no mejoran ni empeoran su homogeneidad debido al envejecimiento. Si esto se observase, probablemente sería a causa de un fallo de calidad que motiva dicha pérdida de homogeneidad. Por ejemplo, en el caso de un envase primario no hermético afectando de modo desigual a las unidades que componen el lote, se podrán dar envejecimientos distintos para las unidades con y sin cierre hermético. Este aspecto será tratado con mayor profundidad en el capítulo dedicado a los resultados OOS y OOT.

POOLABILITY

Como anteriormente mencionado, se entiende bajo este concepto la posibilidad de agrupar datos procedentes de distintos lotes para la estimación del perfil de degradación de un producto. Antes de proceder a agrupar resultados de distintos lotes se precisa realizar un test estadístico con el fin de determinar si las rectas de regresión de cada lote aislado tienen pendientes e intercepción a tiempo cero asumibles como equivalentes.

El test estadístico empleado para este fin es el ANCOVA donde la variable tiempo es considerada como covariable. La ICH Q1E recomienda aplicar un nivel de significación de 0.25 para compensar la esperable baja potencia del diseño originada por el relativamente limitado tamaño muestral de un estudio de estabilidad típico.

Cuando el resultado de este test muestra que las pendientes de las rectas son significativamente distintas, se considera no apropiado combinar resultados de todos los lotes.

En el caso de que el test muestre que las intercepciones a tiempo cero no son equivalentes, pero no rechace que las pendientes son distintas, los datos pueden combinarse para el propósito de determinar la pendiente de la regresión combinada. En este escenario, de las distintas rectas obtenidas con igual pendiente pero distinta intercepción, debe usarse para estimar el periodo de validez la que ofrezca la caducidad más pronta de todas.

Finalmente, en el supuesto de que pendientes e intercepciones puedan considerarse como equivalentes para $\alpha=0.25$, los datos pueden agruparse para determinar un único modelo de regresión común.

Ejemplo de estudio de poolability

Disponemos de los resultados de 4 lotes en los tiempos 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 que se muestran en la Figura 1. Las rectas de regresión que se obtienen para cada lote se representan en la Figura 2.

Debemos determinar si las pendientes son significativamente distintas para lo cual evaluamos la interacción tiempo*lote respecto a un nivel de significación del 0,25.

FIGURA 1.

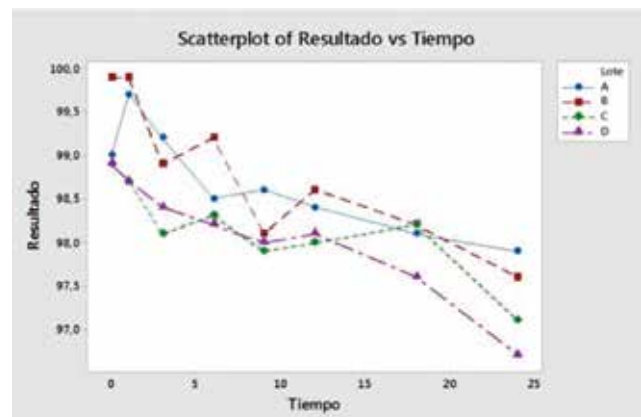


FIGURA 2.

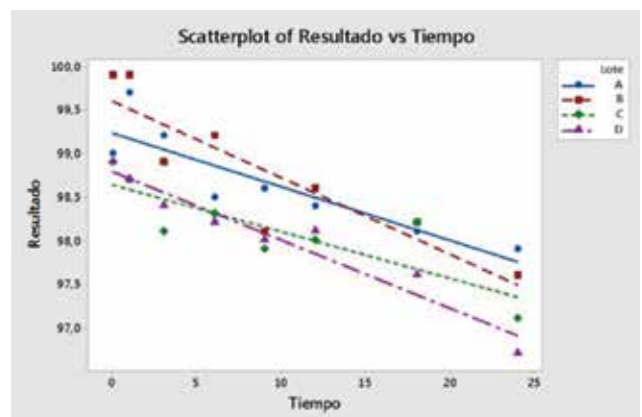
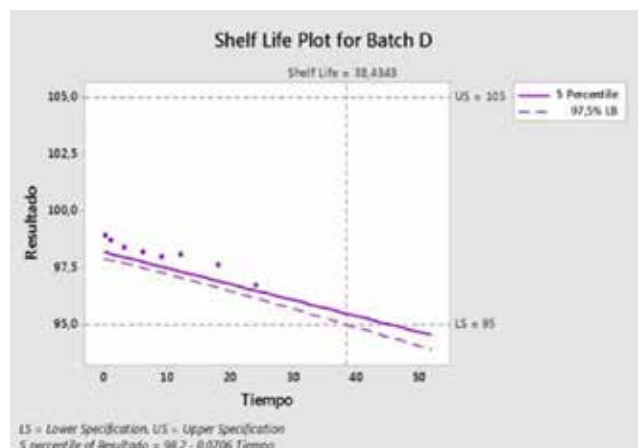


FIGURA 3.



Stability Study: Resultado versus Tiempo, Lote

Factor Information

Factor	Type	Number of Levels	Levels
Lote	Fixed	4	A; B; C; D

Model Selection with $\alpha = 0,25$

Source	DF	Seq SS	Seq MS	F-Value	P-Value
Tiempo	1	10,0551	10,0551	101,97	0,000
Lote	3	3,2100	1,0700	10,85	0,000
Tiempo*Lote	3	0,3683	0,1228	1,25	0,315
Error	24	2,3666	0,0986		
Total	31	16,0000			

Source	DF	Seq SS	Seq MS	F-Value	P-Value
Tiempo	1	10,055	10,0551	99,27	0,000
Lote	3	3,210	1,0700	10,56	0,000
Error	27	2,735	0,1013		
Total	31	16,000			

Terms in selected model: Tiempo; Lote

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0,318266	82,91%	80,37%	76,03%

Coefficients

Term	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value	VIF
Constant	99,0689	0,0857	1156,21	0,000	
Tiempo	-0,07056	0,00708	-9,96	0,000	1,00
Lote					
A	0,2500	0,0974	2,57	0,016	1,50
B	0,3750	0,0974	3,85	0,001	1,50
C	-0,2750	0,0974	-2,82	0,009	1,50
D	-0,3500	0,0974	-3,59	0,001	*

Regression Equation

Lote	Resultado	=	Equation
A	Resultado	=	99,319 - 0,07056 Tiempo
B	Resultado	=	99,444 - 0,07056 Tiempo
C	Resultado	=	98,794 - 0,07056 Tiempo
D	Resultado	=	98,719 - 0,07056 Tiempo

Shelf Life Estimation

Lower spec limit = 95 Upper spec limit = 105 Shelf life = time period in which you can be 95% confident that at least 95% of response is within spec limits

Lote	Shelf Life
A	45,698
B	47,205
C	39,346
D	38,434
Overall	38.434

En este caso, la interacción tiene un p-valor superior a 0,25 (ver tabla), luego consideramos que los lotes muestran una pendiente no significativamente distinta.

La intersección con el eje y de cada recta sí muestra significación estadística, luego deben darse ecuaciones para cada lote, no pueden "sumarse" para obtener un único modelo. Las 4 ecuaciones se dan también en la tabla.

Finalmente se toma el caso con corte del eje tiempo más temprano, en este ejemplo el lote D. La caducidad mostrada para estar sobre el límite inferior con un 95% de confianza es de 38,4 meses, luego procederíamos a registrar 36 meses para la caducidad de este producto (Figura 3).

CONCLUSIONES

El conocimiento apriorístico del orden cinético de degrada-

ción según se desprende de la ecuación de Arrhenius, permite confiar en la extrapolación para definir la caducidad del producto. Veremos los distintos modelos matemáticos basados en la ecuación de Arrhenius y variantes en la segunda parte del artículo.

La condición de *poolability* debe ser considerada en todo estudio de estabilidad, su omisión podría comprometer el estudio completo y sus conclusiones.

Toda asunción inicialmente hecha podrá verificarse posteriormente mediante la continuación del estudio de estabilidad hasta fin de caducidad. El estudio de tendencias es un fuerte complemento a considerar durante el transcurso de este viaje, tema a ver en la tercera parte de esta serie de artículos sobre el tratamiento estadístico en los estudios de estabilidad.

