

ANÁLISIS DE LA TEMPERATURA PROPUESTA POR LA CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE ARMONIZACIÓN (ICH) PARA COLOMBIA EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD NATURAL DE MEDICAMENTOS

ANALYSIS OF THE TEMPERATURE PROPOSED BY THE INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONIZATION (ICH) FOR COLOMBIA IN THE LONG TERM STABILITY STUDIES OF DRUGS

Oscar A. FLOREZ A.^{1*}, Jhon J. ROJAS C.¹ y Cecilia GALLARDO C.¹

RESUMEN

Se utiliza el concepto de Temperatura Cinética Media (TCM) para determinar las condiciones de almacenamiento de los estudios de estabilidad natural de productos farmacéuticos en Colombia. Se considera que se debe reevaluar el valor de 30°C fijado por la I.C.H. para nuestro país por la variabilidad de condiciones climáticas que posee. Inicialmente, para el cálculo de la TCM se toman ecuaciones postuladas por diferentes autores y se aplican a datos de temperatura de Medellín. Posteriormente se halla la TCM para otras cinco ciudades representativas de las diversas condiciones climáticas del país (Barranquilla, Barrancabermeja, Bogotá, Neiva y Quibdó), utilizando los valores promedios, máximos y mínimos de temperatura mensual de los últimos 20 años provenientes de estaciones meteorológicas. Por último se comparan los resultados con la guía internacional de la ICH. Como conclusión de este trabajo, nuestro país debe fijar sus condiciones propias de almacenamiento, ya que 30°C es insuficiente para dar un margen de seguridad que cubra totalmente las temperaturas extremas en todo el territorio nacional.

Palabras clave: Temperatura cinética media, estudios de estabilidad en Colombia, zonas climáticas, tiempo de vida útil.

ABSTRACT

The Mean Kinetic Temperature (MKT) concept is used to determine the storage and long term stability conditions of drug products in Colombia. It is considered that the value of 30°C fixed by I.C.H. to our country should be reevaluated because of its climate conditions variability. Initially, to calculate the MKT, equations proposed by different authors are taken and applied to temperature data of Medellín. Subsequently, the MKT values for other five representative cities of the several climatic conditions of the country (Barranquilla, Barrancabermeja, Bogotá, Neiva y Quibdo) are found by using the average, maximum and minimum temperature values reported monthly during the last 20 years in meteorological stations. Finally, the results are compared with those published in the ICH guideline. As a conclusion of this work, our country should fix its own storage conditions, because 30°C is insufficient to give a security margin that covers completely the extreme temperatures of all the national territory.

Keywords: Mean kinetic temperature, stability studies in Colombia, climatic zones, storage conditions.

1 Profesores Departamento de Farmacia. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín-Colombia. A. A. 1226 Fax. 2105457

* Autor a quién se debe dirigir la correspondencia: oflorez@farmacia.udea.edu.co

INTRODUCCIÓN

En Colombia la Resolución 002514 de 1995 del Ministerio de Salud establece oficialmente la guía práctica de requisitos para el desarrollo de los estudios de estabilidad de los medicamentos. Esta norma define en el numeral 1.2.A.c. que la temperatura a la que se llevarán a cabo estos estudios debe ser «la temperatura ambiente oficial USP (Farmacopea de los Estados Unidos) de almacenamiento y otra que el laboratorio haya establecido como pertinente», y luego en el numeral 1.2.B.c. advierte que «La vida útil establecida por este método (a largo plazo o envejecimiento natural) solo cubre las condiciones experimentales (la temperatura) a la cual se haya efectuado el estudio»(1). Como se puede observar, esta norma no es clara en definir el parámetro de temperatura a utilizar, dando lugar a que los resultados se reporten a la temperatura ambiente de almacenamiento definida por la USP para los Estados Unidos (25°C) o a una temperatura que los laboratorios establezcan según sus criterios técnicos. Lo que si esta definido por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) es que el registro sanitario se otorga para que el producto se comercialice en todo el país.

Con respecto a lo anterior surgen varias cuestiones, por ejemplo, ¿es adecuado tomar en Colombia como referencia la temperatura definida por la USP para el almacenamiento de los medicamentos?, además, ¿cuáles serían los criterios para que los laboratorios definan las temperaturas «pertinentes» según dice la norma?

Por otra parte, la conferencia internacional sobre armonización (ICH) de 1994 que tuvo como fin armonizar y facilitar las pruebas de estabilidad en todo el mundo, dividiéndolo en cuatro zonas climáticas, establece una guía para la realización de pruebas de estabilidad de nuevos fármacos y productos terminados. Esta guía fue acogida por la Federal Drugs Administration (FDA) y la USP. Según esta guía Colombia está situada dentro de la zona IV; o sea, dentro de la zona climática cálida y húmeda donde las condiciones para los estudios de estabilidad natural deben ser de 30°C y 70% HR (2).

Este trabajo pretende establecer algunos elementos de orden técnico que puedan ser tomados en consideración para dar respuesta a estas inquietudes.

Las condiciones de almacenamiento de los medicamentos y productos afines para los estudios de estabilidad natural se determinan mediante el cálculo de TCM (3, 4). Esta es una temperatura con la cual se obtiene la misma velocidad de degradación que se obtendría si la muestra estuviera almacenada en condiciones naturales (5). La TCM se calcula a partir de las condiciones climáticas de la región donde será comercializado y distribuido el producto junto con los factores cinéticos de degradación de medicamentos. Con la introducción del concepto de TCM fue posible la definición de las condiciones de las cuatro Zonas Climáticas para los estudios de estabilidad.

Las condiciones de la zona IV se determinaron en un estudio realizado por Grimm (6). Sin embargo, se deberían considerar otras formas de clasificación de las regiones, como aquella en la cual se encuentra Colombia, en donde el clima está determinado por la altitud, el patrón anual de lluvias y los vientos (7), en lugar de estar determinado solamente por la latitud como lo propone Grimm.

Otro aspecto a tomar en cuenta en estos estudios es que las temperaturas se obtienen de farmacias con acondicionadores utilizados en épocas invernales y que, por lo tanto, mantienen ambientes controlados durante el invierno con temperaturas no inferiores a 19°C, como se exige en los países de referencia.

Este estudio también puede servir de base para posteriores proyectos de armonización de los estudios de estabilidad en la región andina. Como antecedentes a este estudio se pueden citar trabajos realizados en países como Taiwan, Japón y Sudán, proponiendo no solo condiciones de almacenamiento diferentes a la estipulada por la ICH, sino también métodos diferentes para hallar la TCM.

Por las razones anteriores, consideramos que en Colombia es necesario calcular una TCM adecuada a las condiciones del país y de la región para llevar a cabo estudios de estabilidad y para el almacenamiento de medicamentos y productos afines.

METODOLOGÍA

Recolección de datos meteorológicos

Se recopilan los datos de temperatura de varias ciudades colombianas. Los primeros datos se obtienen de la ciudad de Medellín, suministrados por Laboratorios Ecar Ltda. Estos datos son registrados automáticamente cada 5 minutos por un termohigrómetro digital localizado en una de sus bodegas de almacenamiento; el periodo analizado es de 3 años (mayo 2000-abril 2003. Véase tabla 1, fi-

gura 1). Las otras ciudades son Santa Fe de Bogotá, Quibdo, Barranquilla, Neiva y Barrancabermeja, cuyos datos meteorológicos se suministran por el IDEAM (Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales). Los datos se adquirieron de estaciones meteorológicas localizadas en los aeropuertos, y cubren un periodo de tiempo de 20 años. Con éstos datos se halla la temperatura promedio de cada ciudad (Véase tabla 2).

Tabla 1. Datos de temperatura (°C) de almacenamiento de la ciudad de Medellín.

MES	2000			2001			2002			2003		
	T°mx	T°mn	T°pr	T°mx	T°mn	T°pr	T°mx	T°mn	T°pr	T°mx	T°mn	T°pr
Enero	N.R	N.R	N.R	34,4	19,1	24,6	28,1	24,5	26,4	28,5	24,8	26,9
Febrero	N.R	N.R	N.R	35,9	19,9	25,5	28,3	23,1	26,3	29,2	23,8	26,5
Marzo	N.R	N.R	N.R	34,7	19,6	25,0	28,3	22,5	25,9	26,9	23,4	26,1
Abril	N.R	N.R	N.R	36,1	30,4	26,0	27,7	22,5	24,6	38,4	26,5	27,4
Mayo	33,7	20,5	24,9	35,5	20,0	25,3	28,3	23,1	26,6	N.R	N.R	N.R
Junio	34,1	20,6	25,4	35,3	18,5	25,9	27,5	22,5	25,9	N.R	N.R	N.R
Julio	35,5	19,7	24,9	36,1	17,7	25,2	28,1	23,5	26,2	N.R	N.R	N.R
Agosto	36,7	18,7	25,8	36,1	21,1	27,1	29,3	23,7	26,7	N.R	N.R	N.R
Septiembre	36,9	18,8	24,4	35,9	19,2	24,9	28,3	23,6	26,6	N.R	N.R	N.R
Octubre	35,6	20	24,8	35,2	20,2	25,1	28,2	23,4	25,1	N.R	N.R	N.R
Noviembre	36	19,4	25,3	34,4	18,8	24,7	29,2	21,9	26,3	N.R	N.R	N.R
Diciembre	35,6	19,5	24,7	35,0	19,9	25,2	28,9	23,7	26,6	N.R	N.R	N.R

N.R.: Dato no Reportado; T°mx: Temperatura Máxima; T°mn: Temperatura mínima mensual; T°pr: Temperatura Promedio mensual.

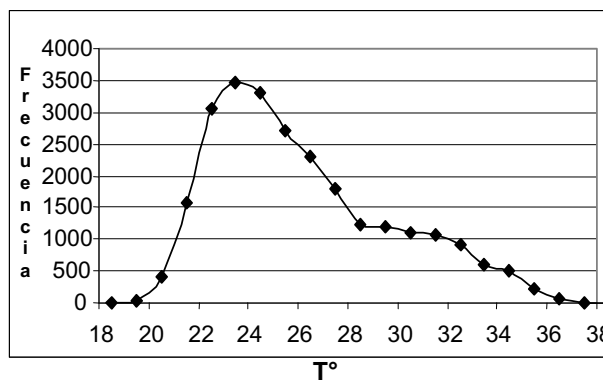


Figura 1. Distribución de frecuencias de temperatura para Medellín

Tabla 2. Temperatura mensual (°C) de las ciudades colombianas.

Ciudad	Temperatura promedio ^a +/- S	Temperatura máxima absoluta +/- S	Temperatura mínima absoluta +/- S
B/bermeja	27,8 +/- 0,4	34,5 +/- 0,4	21,7 +/- 0,3
Barranquilla	27,7 +/- 0,5	32,6 +/- 0,9	23,2 +/- 0,6
Bogotá	13,8 +/- 0,2	21,6 +/- 0,3	3,4 +/- 0,3
Medellín	25,7 +/- 0,8	32,8 +/- 3,6	21,3 +/- 2,5
Neiva	27,9 +/- 0,5	36 +/- 0,7	20,3 +/- 0,3
Quibdo	26,6 +/- 0,4	33,3 +/- 0,5	21,8 +/- 0,3

^a Esta temperatura resulta de promediar los datos diarios de temperatura tomados a las 7 AM, 1 PM, 7 PM y 1 AM. S: desviación estándar de la media.

Cálculo de la TCM

Se utiliza el programa Excel® para calcular la TCM mediante los tres modelos matemáticos propuestos por Haynes, Carstensen et al, Ec (1) quienes usan promedios y rangos, y Terao et al, Ec (2) que utiliza frecuencias.

Se tomó la $E_a = 20$ Kcal/mol. Este valor según las revisiones de literatura hechas por Kennon(8) (81 referencias, desde 1950 hasta 1964) y Grimm(9) (57 referencias, desde 1964 hasta 1980) resulta del promedio de E_a de éstas 132 referencias (82.97 KJ/mol) que es equivalente a 20Kcal/mol, y se tomó a R como 2 Kcal/mol°K (8, 9).

$$TCM = \frac{\Delta H/R}{-\ln((e^{-\Delta H/RT_1} + e^{-\Delta H/RT_2} + e^{-\Delta H/RT_3})/12)} \quad (1)$$

$$X_p = \frac{\log \Sigma (10^{-E_a \cdot 1000 / (4,574 T_i)}) \cdot (t_i / t_p)}{(-E_a / 4,574)} \quad (2)$$

donde $X_p = 1/TCM$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis del comportamiento de las ecuaciones para calcular la TCM en Colombia

En la primera parte del análisis se toman los datos de la ciudad de Medellín (Véase tabla 1 y figura 1), teniendo como objetivo evaluar las diferencias encontradas en las TCM calculadas por los diferentes métodos propuestos en la literatura (Véase tabla 3).

Tabla 3. Comparación de las TCM obtenidas para Medellín por las diferentes ecuaciones

Promedio aritmético	TCM		
	Ecuación 1 Promedios	Rangos	Ecuación 2 Frecuencias
25.7 °C	25.7°C	29.2°C	26.9°C

La temperatura promedio aritmética en la ciudad de Medellín es igual a la TCM obtenida al utilizar los valores promedios de temperatura. Esto se debe a que las ciudades ubicadas en la zona tórrida no presentan variaciones abruptas de tem-

peratura como las que muestran aquellas regiones donde existen estaciones. Se puede observar que la diferencia entre rangos de temperaturas mensuales en Medellín nunca fue superior a 3°C en los tres años de estudio. (Véase figura 2).

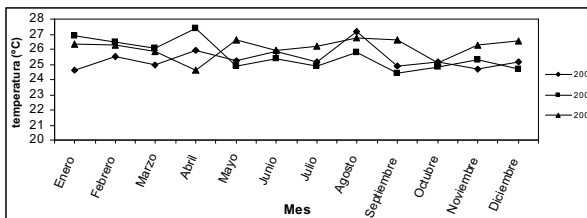


Figura 2. Patrón anual de temperaturas de Medellín

Por otra parte, los valores altos de temperatura pesan más en las ecuaciones 1 y 2, hecho que explica que el valor de TCM más alto se obtenga al usar rangos (10).

La tabla 3 muestra que la TCM es sensible al tipo de tratamiento de los datos y por lo tanto el método a usar debe ser cuidadosamente seleccionado. Dado que se obtienen resultados diferentes utilizando los distintos métodos, se elige el que proporciona el valor de TCM más alto, fundamentado en la aplicación de la técnica del «peor caso». Esta técnica considera, en este tema, asumir menores consecuencias para la eficacia del producto, en caso de llegar a elegir una TCM incorrecta. El método de rangos es el que mostró el valor de TCM más alto y produce tiempos de vida útil más cortos, pero con un nivel de confianza mucho más alto que si se utilizara los otros resultados (11).

Determinación de la TCM para Colombia

La selección de las ciudades, es una etapa fundamental en este estudio. Los criterios tenidos en cuenta para la selección son:

Altitud: Por encontrarse en zonas de latitudes bajas, Colombia posee un clima tropical que se caracteriza por una temperatura uniforme la mayor parte del año (12). El sistema montañoso es el principal factor determinante del clima en cada una de las regiones colombianas, circunstancia por la cual se ha dividido el país en los siguientes pisos térmicos (13).

- Cálido, con alturas inferiores a 1.000 metros sobre en nivel del mar (m/nm), y temperatura superior a 24°C. Cubre el 80% de la extensión del país.

- Medio o templado, está entre 1.000 y 2.000 m/nm. Su temperatura oscila entre 17 y 24°C, correspondiendo al 10% del país.
- Frío, está entre 2.000 a 3.000 m/nm. Su temperatura está entre 12 y 17°C, y cubre el 8% del territorio nacional.
- Páramo, que son las tierras a más de 3.000 m/nm con temperaturas inferiores a 12°C. Cubre el 2% del país.

Zona geográfica: Colombia por su diversidad del relieve se divide en cinco grandes zonas geográficas (regiones naturales) de las cuales se selecciona una ciudad de la zona Pacífica, una de la Atlántica y tres de la zona Andina de las cuales dos se encuentran en valles intercordilleanos.

Acceso a los datos: Se tiene en cuenta que en estas ciudades exista una estación meteorológica con un registro confiable de temperaturas de los últimos 20 años.

Población: También se podría pensar en seleccionar las ciudades a estudiar basados en la población de las mismas, la cual está directamente relacionada con el nivel de consumo de medicamentos. Este es el principal criterio que se tiene en cuenta en los estudios que llevan a la definición de las condiciones de las zonas climáticas de la ICH. Sin embargo, en el presente trabajo no se considera que sea el factor prioritario; en cambio se da mayor importancia al acceso en cualquier localidad a los medicamentos, lo que significa que se debe considerar aún pequeñas poblaciones donde se soportan las mas altas temperaturas que pudieran perjudicar el almacenamiento de medicamentos y productos afines (14,15).

De acuerdo a lo anterior se seleccionan 5 ciudades. (Véase tabla 4).

Tabla 4. Características de las ciudades estudiadas

Ciudad	Zona Geográfica	Altitud (m/nm)	Estación Meteorológica	Población (Censo 1993) ¹⁶
B/bermeja	Andina	126	Yarigüies	157.443
Barranquilla	Caribe	14	Las Flores	993.750
Bogotá	Andina	2547	El dorado	6.850.997
Medellín	Andina	1538	Datos Laboratorio	1630.009
Neiva	Andina	439	Benito salas	250.838
Quibdó	Pacifico	53	El Caraño	102.003

Bogotá es una ciudad representativa de los climas fríos de los altiplanos de la zona andina. Del

clima cálido se seleccionaron las ciudades de Neiva y Barrancabermeja por estar ubicadas en el valle del alto y medio Magdalena respectivamente, y porque según un estudio realizado por COLCIENCIAS estas hacen parte de las tres zonas más calientes de Colombia que son las del valle de los ríos Cesar, Magdalena y Tomo (17). Barranquilla se elige por ser representativa del clima predominante de la zona caribe costera. Quibdó se escoge por ser característica del clima del litoral pacífico.

El cálculo de las TCM para las ciudades seleccionadas se resume en la tabla 5. Al confrontar la TCM calculada por el método de promedios y rangos para cada una de las ciudades analizadas, se observa que la ciudad representativa de la zona fría: Bogotá, muestra una gran diferencia con la TCM de la Zona Climática I (21°C). Esta diferencia se explica teniendo en cuenta que en las zonas frías de Colombia las farmacias carecen de sistemas de acondicionamiento. Por lo tanto, en el cálculo de TCM no se realiza la corrección propuesta por Grimm de ajustar las temperaturas inferiores a 19°C (18).

Tabla 5. TCM calculada (°C) de las ciudades estudiadas durante 20 años (1983-2003) utilizando dos tipos de metodologías.

Ciudad	TCM por promedios	TCM por rangos
Bogotá	13,8	16,6
Quibdo	27,6	29,2
B/bermeja	28,1	30,1
Neiva	28,2	31,1
Barranquilla	28,1	29,1

Las otras cuatro ciudades presentan una TCM por encima del valor calculado obtenido por Grimm para la zona climática IV (27.4°C) y del cual derivó las condiciones de temperatura para la misma zona (30°C) (19). Estos resultados indican la necesidad de replantear las condiciones de almacenamiento en Colombia.

La diferencia entre las temperaturas de la ciudad de la zona fría con respecto a las cálidas, sugiere una división del país en dos zonas con dos condiciones extremas de almacenamiento. Pero, esta división puede introducir complicaciones en el proceso de definición del tiempo de vida útil y

generar sobrecostos en la comercialización de los productos.

De otro lado, los trabajos publicados anteriormente sobre determinación de la TCM a una región determinada se hacen mediante el cálculo del promedio de las TCM presentadas por las diferentes ciudades (20). Esta metodología no se considera práctica para este estudio, debido a que las ciudades colombianas mantienen un clima particular constante, pero entre éstas existe una gran variabilidad de temperaturas. Por el contrario, las ciudades estudiadas por Grimm poseían temperaturas similares entre si, pero todas estaban expuestas a los cambios estacionales.

Por las razones anteriores, se considera que la manera más adecuada para determinar las condiciones de temperatura de almacenamiento, para países de la zona tropical, es tomar la TCM de la ciudad con la temperatura más alta, en este caso Neiva, lo cual asegura que al definir el tiempo de vida útil para esta ciudad, éste cubre el del resto del país.

Así, la TCM para Colombia según éste estudio corresponde a 31,1°C si se utiliza la metodología de rangos y de 28,2°C si se utiliza la metodología de promedios (Véase tabla 5). De otro lado, la figura 3 muestra la variación de los promedios anuales obtenidos de la ciudad de Neiva durante el período estudiado. Los datos se tomaron durante un período de 20 años (1983 a 2003), y no se observa un aumento progresivo de la temperatura durante los años analizados, lo que concuerda con los informes ambientales de las Naciones Unidas que hablan de un incremento gradual de la temperatura global pero, proporcionalmente para el número de años tomados no es estadísticamente significativo (21).

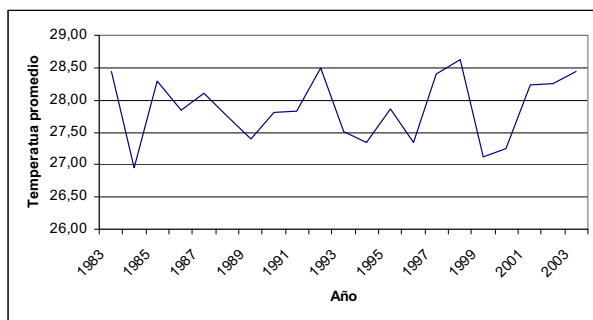


Figura 3. Promedios anuales de temperaturas de Neiva

Para derivar las condiciones de almacenamiento es necesario adicionar un margen de seguridad, para cubrir situaciones eventuales cuando las temperaturas se excedan. De acuerdo a los estudios de Grimm éste puede ser hasta de 2,6°C para la zona IV (22). Otra manera, menos arbitraria de definir este margen de seguridad es, por ejemplo, tomando la incertidumbre de la desviación estándar de la población como de un 5%, y se aplica en la ecuación de los límites de confianza para los valores medios (Ecuación 3):

$$\bar{y} \pm Z(\sigma/(N)^{1/2}) \quad (\text{Ec. 3})$$

En donde \bar{y} , es el valor medio obtenido por el método de promedios o el método de rangos, Z es el coeficiente de confianza (1.96 en un nivel de confianza del 95%), σ es la desviación estándar propuesta para la población, y N corresponde al número total de datos.

En este caso, se toma el límite superior de la incertidumbre y se obtiene un margen de seguridad de 1,56°C. (Véase tabla 6).

Tabla 6. Derivación de las condiciones de almacenamiento para la realización de estudios de estabilidad naturales.

Comparación de Resultados	Metodología	TCM °C	Margen de seguridad °C	Condiciones derivadas °C
Zona Climática IV (ICH)	Promedios	27.4	2.6	30.0
Calculada para Colombia	Promedios	28.2	2.6 _{ICH}	30.8
	Rangos	31.1	2.6 _{ICH}	33.7
	Promedios	28.2	1.56	29.8
	Rangos	31.1	1.56	32.7

Según la discusión previa, la temperatura de almacenamiento que mejor refleja las condiciones de temperatura a las cuales estará expuesto el producto durante su almacenamiento y distribución en

Colombia es de 32 a 33 °C. O sea, 2°C, por encima de las condiciones fijadas por la ICH para la zona IV, sin tener en cuenta las cifras significativas. El incremento en la velocidad de degradación del producto con este aumento de temperatura se puede determinar derivando la ecuación de Arrhenius (Ec. 3) (23).

$$dk/k = \frac{\Delta H(dT/T)}{RT} \quad (3)$$

Donde dT es el incremento en la temperatura. El incremento en la velocidad de degradación es:

$$dk/k = \frac{20000 \text{ Kcal/mol} \cdot 2}{1.987 \text{ Kcal/mol} \cdot \text{K} \cdot 303.15 \cdot \text{K} \cdot 303.15 \cdot \text{K}} = 0,32$$

En términos de porcentaje, la velocidad de degradación a 32 °C será 32,0% mayor que la velocidad de degradación a 30°C. Esto implica que si el tiempo de vida útil de un producto almacenado a 30°C es de 36 meses (asumiendo una cinética de degradación de orden uno). Almacenado a 32°C este tiempo de vida útil será de 29.4 meses; o sea que el tiempo de vida útil se reduciría en un 19%.

CONCLUSIONES

La TCM encontrada para Colombia es, como mínimo, de 31,1°C (obtenida de la ciudad más caliente), y que adicionado un margen de seguridad alcanza los 32°C, que puede ser la temperatura de almacenamiento para los estudios de estabilidad naturales.

Los resultados encontrados indican que la realización de estudios de estabilidad a 30°C, no representan las condiciones reales a las cuales están expuestos los medicamentos durante su distribución y almacenamiento en Colombia, y por lo tanto, menos aun 25°C son nuestras condiciones naturales.

No se aplicó la metodología de promediar las TCM resultantes de las ciudades estudiadas porque las variaciones de temperatura de nuestras ciudades son altitudinales y no latitudinales, siendo muy importante la selección de las ciudades.

Las condiciones de almacenamiento están definidas por la temperatura y la humedad, en este artículo se ha realizado un análisis cuidadoso de la primera condición en nuestras geografía, la segunda condición, también, amerita otro estudio detallado, para concluir a qué condiciones de humedad relativa están sometidos los medicamentos y determinar la condición de humedad relativa a la que se deben hacer los estudios de estabilidad.

Los resultados aquí obtenidos se pueden aplicar en el almacenamiento o en estudios de estabilidad natural, no solo a productos farmacéuticos, sino también a productos cosméticos y alimenticios.

AGRADECIMIENTOS

A Laboratorios ECAR Ltda. por facilitar los datos de temperatura de almacenamiento de sus bodegas para el análisis de la ciudad de Medellín.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INVIMA. Resolución 002514. Guía práctica para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos. República de Colombia, Ministerio de Salud. Julio de 1995.
2. The United States Pharmacopeia 26. National Formulary 21, (2002). USP26/NF21. 26 (Ed) U.S. Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. G. Chapter <1151> pp. 1-4.
3. Gallardo C., Rojas J. J., Flórez O. (2004) La Temperatura Cinética Media en los Estudios de Estabilidad a Largo Plazo y Almacenamiento de los Medicamentos. *Vitae* 11(1): 67-72.
4. Grimm W. (1986) Storage Conditions for Stability testing. *Drugs Made in Germany*. 29: 39-47.
5. FDA. Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products U.S. Department of Health and Human Services . 2003
6. Grimm, W. (1998) Storage Extension of the International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for stability Testing of New Drug Substances and Products to Countries of Climatic Zones III and IV. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (4): 313-325.
7. Iriarte, N. G. (2003) Enciclopedia Colombia a su Alcance. (Ed.) Planeta Colombiana S.A. Tomo. 1. Santa fe de Bogotá. Edición segunda. pp. 37-41.
8. Kennon, L. (1964) Use of Models in determining Chemical Pharmaceutical Stability. *J. Pharm. Sci.* 53 (7) : 815-818.
9. Grimm, W. (1985) Storage Conditions for Stability testing. *Drugs Made in Germany* 28: 196-202
10. Cartensen, J.T., Ahmed, E.B., and Mohd, E. A. (1995) Storage Conditions in the Sudan Using the Kinetic Mean Temperature. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2 (6) : 731-738.
11. Shott, M.J. Medicines storage. What about «worst-case» conditions?. *Pharm. J.* 267 (7173) : 676 –680.
12. Pérez, A. P. (1992) Gran enciclopedia de Colombia temática. Geografía. Tomo III. (ed) Printer Colombiana S.A. Santa fe de Bogotá. 36-38.
13. Calderón, C. S. et al. (2001) Enciclopedia de Colombia. Relieve y aguas. (Ed.) Océano grupo editorial S.A. Vol. 1. Barcelona. Pp. 61-64.
14. Grimm, W. (1993) Storage Conditions for stability testing in the EC, Japan and USA; The most important market for Drug products. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (20) : 2795-2830.
15. IDEAM. Edith Guttman et al. (2001) La población, los asentamientos humanos y el medio ambiente. www.ideam.gov.co. Tomado, 23-11-2004.
16. DANE. Departamento administrativo Nacional de estadística. (1993) XVI censo nacional de población y V de vivienda. http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm. Tomado, 12-10-2004
17. COLCIENCIAS y Departamento Nacional de Planeación (DNP) (1998) Perfil Ambiental de Colombia. (Ed). Impresión escala, Bogotá. Pp. 48-64.
18. Grimm W. (1986) Storage Conditions for Stability testing. *Drugs Made in Germany*. 29: 39-47.
19. World Health Organization. WHO (2003) Annex 5. Stability Data Package for registration applications in climatic zones III and IV, Guidance for industry Q1F. (Ed) WHO. Technical Report Series, No. 863, 2003. pp 1-20

20. Haynes, John D. (1971) Worldwide Virtual Temperatures for Product Stability Testing. J. Pharm. Sci. 60 (6): 927-929.
21. World Resources 1994-1995. (1994). Instituto de Recursos Mundiales en colaboración con el Programa Ambiental de Naciones y el Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo. Oxford University Press. New York. pp. 203-204.
22. Grimm, W., Krummen K. (1993). Stability Testing in the EC, Japan and the USA. Scientific and Regulatory Requirements. (Ed) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart, pp 127
23. Chu, H., H. Lin, H. J., Yang, C.C. (1997) The mean kinetic temperature and relative humidity for drugs and products stability testing in Taiwan. J. F. Drug. Anal. 5 (3) : 179-184.

Fecha de Recibo: Enero 25 de 2005

Fecha de Aceptación: Marzo 8 de 2005

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS ESENCIALES Y AFINES

MISIÓN

La Planta de Producción de Medicamentos Esenciales y Afines con su Laboratorio Especializado de análisis (LEA) tiene como misión:

Prestar servicios de docencia, investigación y extensión a la comunidad universitaria y a la comunidad en general, a través de un grupo de profesionales y personal altamente calificado, quienes con los recursos tecnológicos disponibles, alta calidad, ética, responsabilidad y confidencialidad, fortalecen la política de medicamentos en el país.

VISIÓN

La Planta de Producción de Medicamentos Esenciales y Afines con su Laboratorio Especializado de Análisis (LEA) de la Facultad de Química Farmacéutica al lograr la certificación en BPM, BPL e ISO 9000 será el centro con mayor aporte social en el ámbito de productos y servicios, por su apoyo al fortalecimiento de la industria farmacéutica nacional, a los organismos de vigilancia y control, y a las instituciones de salud.



INFORMES

Dirección: Cll 67 N° 53 - 108 of 1-149

Tel/Fáx: 2105469

E-mail: plantamed@farmacia.udea.edu.co
