

Avaliação da condição de transporte na estabilidade do bicisato (99m Tc)

Evaluation of the transportation condition on the stability of Technetium Tc 99m bicisate

Cássia Yumi Furukawa*, Neuza Taeko Okasaki Fukumori*, Margareth Mie Nakamura Matsuda*

C. Y. Furukawa, N. T. O. Fukumori, M. M. N. Matsuda

1. Cássia Yumi Furukawa: farmacêutica, aluna de pós-graduação do IPEN-CNEN/SP
2. Neuza Taeko Okasaki Fukumori: farmacêutica, doutora pelo IPEN- USP
3. Margareth Mie Nakamura Matsuda: química, doutora pelo Instituto de Química - USP

*Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN/SP
Avenida Prof. Lineu Prestes, 2242 - Cidade Universitária - São Paulo-SP, Brasil
CEP 05508-000 - Telefone: +55-11-3133-9535 - Correspondência: cassia.furukawa@yahoo.com.br

RESUMO

O radiofármaco de bicisato (^{99m}Tc) é utilizado em cintilografia cerebral por SPECT para obtenção de imagens do fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com anomalias do sistema nervoso central, tais como epilepsia, demência, acidente vascular cerebral e traumas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a pureza radioquímica do bicisato (^{99m}Tc) após simular uma condição de estresse no transporte do ECD-TEC (IPEN), colocando o reagente liofilizado por 48 horas em 40 °C e 75% umidade relativa. Foi feita a comparação da pureza radioquímica obtida com frascos do reagente liofilizado ECD-TEC mantidos por três meses em temperatura de 2 a 8 °C, com frascos colocados por 48 horas em câmara climática a 40 °C e 75% de umidade relativa, e com frascos mantidos sem controle de temperatura, e que foram marcados com eluato de pertecnetato de sódio. Os resultados de pureza radioquímica maiores que o limite especificado pelas farmacopeias em amostras analisadas imediatamente após a fabricação e em amostras submetidas às diferentes condições de temperatura e umidade indicaram que não houve alteração na estabilidade do produto, quando respeitados os cuidados especiais de marcação descritos na bula, recomendados pelo fabricante.

Palavras-chave: radiofármaco, pureza radioquímica, estudo de estresse.

ABSTRACT

The bicisato (^{99m}Tc) radiopharmaceutical is used in SPECT brain scan to obtain images of cerebral flow in patients with central nervous system abnormalities such as epilepsy, dementia, stroke and trauma. The objective of this study was to evaluate the radiochemical purity of bicisate (^{99m}Tc) after simulating a stress condition for transportation of ECD-TEC (IPEN), placing the lyophilized reagent for 48 hours at 40 °C and 75% relative humidity. The study compared the radiochemical purity obtained in the ECD-TEC lyophilized reagent in vials held for three months at 2 to 8 °C with that obtained in vials placed for 48 hours in a climatic chamber at 40 °C and 75% relative humidity, and with vials held without temperature control, that were labeled with sodium pertechnetate eluate. The high radiochemical purity results, over the limit specified by the pharmacopoeia, in samples analyzed immediately after manufacture and in samples subjected to different temperature and humidity conditions, showed no change in product stability, following the manufacturer instructions for labelling.

Keywords: radiopharmaceuticals, radiochemical purity, stress tests.

INTRODUÇÃO

Os radiofármacos são preparações farmacêuticas que quando prontas para o uso contêm um ou mais radionuclídeos. São utilizadas com finalidade diagnóstica ou terapêutica na Medicina Nuclear, de acordo com a RDC 64/2009 e Agência Internacional de Energia Atômica, e incluem os componentes não radioativos para marcação e os radionuclídeos, dentre eles, os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos (Brasil, 2009; AIEA, 1999). O eluato do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ é o principal radiofármaco emissor gama usado para diagnóstico em medicina nuclear. A razão para o elevado índice de utilização do pertecnetato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) relaciona-se às propriedades físicas e químicas favoráveis do radionuclídeo, incluindo-se a possibilidade do metal atingir vários estados de oxidação e de coordenação, dando origem a diferentes radiofármacos, a partir da simples reconstituição dos componentes não radioativos para marcação. Estes são trivialmente conhecidos como reagentes liofilizados ou kits (Saha, 2004). O reagente liofilizado (RL) utilizado neste estudo foi o ECD-TEC (IPEN), sendo bicisato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) a denominação comum brasileira (DCB) para o radiofármaco marcado, utilizado em cintilografia cerebral por SPECT para obtenção de imagens do fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com anomalias do sistema nervoso central, tais como epilepsia, demência, acidente vascular cerebral e traumas.

Para permitir a redução do tecnécio- $^{99\text{m}}$ (Tc^{+7}) para um estado de oxidação inferior que possibilite a ligação ao substrato de marcação, o ECD-TEC contém 0,125 mg do agente redutor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (IPEN, 2014).

A determinação de pureza radioquímica (% PRq) é um dos aspectos mais importantes no controle de qualidade de radiofármacos, sendo normalmente realizada por cromatografia em papel (CP), cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), extração por solvente e cartuchos de extração. O pertecnetato de sódio ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) e espécies hidrolisadas do tecnécio- $^{99\text{m}}$ ($^{99\text{m}}\text{TcO}_2$) são as principais impurezas nos radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Saha, 2004).

A estabilidade de medicamentos e fármacos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros os interferentes relacionados ao próprio produto como propriedades físicas, químicas e microbiológicas de ingredientes farmacêuticos ativos (IFA), excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (Brasil, 2005; Silva, 2009; Ansel, Loyd & Popo). Os guias gerais de estabilidade não são totalmente aplicáveis para radiofármacos, pois alguns aspectos específicos devem ser considerados. O prazo de validade do radiofármaco depende principalmente da meia-vida física do radionuclídeo, da estabilidade radioquímica e da formação de impurezas

radionuclídicas após a marcação. Para todos os radiofármacos, a validade é fornecida pelo fabricante e deve ser especificado e justificado, no caso dos RL, também a validade após a reconstituição e dados que detalhem os níveis mínimos e máximos da atividade de marcação e outros fatores relevantes recomendados para na preparação do produto a ser administrado ao paciente. Após o período de validade recomendado pelo fabricante, a radioatividade do radiofármaco pode estar insuficiente para ser utilizada para a finalidade pretendida. Além disso, pode ocorrer a decomposição química ou ocorrer a redução da pureza radioquímica (% PRq) a um nível inaceitável para sua utilização. O período de validade é analisado no estudo de estabilidade, sendo definido pelo tempo em que o radiofármaco pode ser usado com segurança para a finalidade pretendida. O controle de % PRq é um dos fatores mais importantes a ser verificado no estudo de estabilidade dos radiofármacos. (EMA, 2008).

O estudo de estabilidade no transporte tem como propósito descobrir as possíveis variações de temperatura e umidade no transporte dos medicamentos. O fabricante define as condições de transporte após uma análise de risco, com base nos dados disponíveis a partir do trajeto do fabricante até o seu destinatário final. Ao realizar o estudo de estabilidade no transporte, são estabelecidos os ciclos de excursões térmicas, que podem ocorrer com o produto durante a distribuição do radiofármaco. A partir destes dados, são projetados estudos de estresse na formulação final e na embalagem comercializada, promovendo condições extremas de temperatura (tanto alta como baixa), visando simular as condições ambientais - para atestar que o produto atende aos requisitos de qualidade (Teresa, Bishara, & Seevers, 2004).

Devido à dimensão territorial do Brasil, o Instituto Nacional de Meteorologia (INMET, 2014) apresentou estudos no período de 1961 a 1990, demonstrando que a temperatura cinética média variou de 19,1 °C, em Santa Catarina, a 27,3 °C, no Amapá. Esta amplitude bastante ampla proporciona um viés nos estudos de estabilidade, que tende a subestimar o tempo de vida útil dos produtos em regiões com temperaturas cinéticas diferentes (INMET, 2014). O clima no Brasil é caracterizado por ser quente e úmido, e está localizado na zona VI (Brasil, 2005 CFF 2007). A falta de infraestrutura adequada no transporte faz com que os medicamentos sensíveis à temperatura, fornecidos para várias zonas climáticas, sejam submetidos a temperaturas externas adversas durante armazenagem, manuseio e transporte. A preocupação principal são as temperaturas extremas, às quais o produto poderá ser exposto. Desta forma, testes necessários para avaliar os efeitos de transporte no produto devem ser realizados e têm sido recomendados por guias internacionais ou nacionais. O objetivo deste trabalho foi avaliar a % PRq do RL ECD-TEC após simular uma condição de estresse no transporte, submetendo-o por 48 horas a 40 °C e 75% de umidade relativa.

MATERIAIS E MÉTODOS

O RL de ECD-TEC e o eluato de pertecnetato de sódio ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), obtido do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ foram provenientes do IPEN-CNEN/SP; os suportes cromatográficos, os solventes, e os reagentes utilizados foram da Merck Millipore, da Alemanha. O kit de ECD-TEC é composto por dois frascos armazenados de 2 – 8 °C: um contendo 1,0 mg de cloridrato de etilenodicisteína dietiléster; 0,125 mg de cloreto estanoso dihidratado; 24 mg de manitol e 0,36 mg de ácido edético e outro frasco contendo solução de tampão fosfato de sódio 0,18 mol/L, pH 7,5 (IPEN, 2014).

a) Marcação de ECD-TEC com eluato de $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

O procedimento de marcação foi realizado conforme a bula do fabricante. Foi adicionado 1 mL de solução salina para solubilização do RL, rapidamente e na sequência, a solução tampão para acerto de pH e praticamente ao mesmo tempo, uma alíquota do eluato de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ contendo 3.700 MBq (100 mCi), não ultrapassando 3 mL de volume final. Aguardou-se o tempo de reação de 30 minutos, para iniciar a cromatografia. Foram analisados dois frascos de cada uma das condições avaliadas neste trabalho (IPEN, 2014).

b) Metodologia de determinação da % PRq por CCD.

A Tabela 1 descreve os sistemas cromatográficos para a determinação da % PRq de bicisato (^{99m}Tc).

Tabela 1 – Sistemas cromatográficos utilizados para a determinação da % PRq de bicisato (^{99m}Tc) (IPEN, 2014).

Sistema 1 para $^{99m}\text{TcO}_4^-$	Tipo de Cromatografia	Cromatografia de camada delgada
	Suporte Cromatográfico	TLC-SG, 12,5 cm x 1,5 cm*
	Solvente (fase móvel)	NaCl 20%
	Rf do Produto	0,0
	Rf da Impureza $^{99m}\text{TcO}_4^-$	1,0
Sistema 2 para $^{99m}\text{TcO}_2$	Tipo de Cromatografia	Cromatografia de camada delgada
	Suporte Cromatográfico	HPTLC-Celulose, 9,0 cm x 1,5
	Solvente (fase móvel)	Acetato de etila: etanol (3:7)
	Rf do Produto	1,0
	Rf da Impureza $^{99m}\text{TcO}_2$	0,0

TLC-SG – *thin layer chromatography-silica gel*, no português, CCD; HPTLC-SG – *high performance thin layer chromatography-silica gel*; * tamanho total do suporte cromatográfico; Rf – fator de retardamento.

Uma alíquota do radiofármaco foi aplicada na base do suporte cromatográfico, e este foi colocado em cuba de vidro contendo o solvente adequado para proceder à separação cromatográfica. Em seguida, procedeu-se à secagem e o corte do suporte cromatográfico em segmentos de 1,0 cm, a partir da base, para a contagem da radioatividade (cpm) em contador gama Perkin Elmer. Este procedimento foi feito para cada um dos dois frascos, em duplicata, nos tempos de 30, 60 e 240 minutos após a marcação, para cada uma das impurezas ($^{99m}\text{TcO}_2$ e $^{99m}\text{TcO}_4^-$). Na posição (Rf) de cada uma das impurezas, foi calculada a porcentagem (%) da radioatividade em relação à soma total no suporte cromatográfico, para obter a porcentagem de cada uma das impurezas. A % PRq foi determinada subtraindo-se de 100% as porcentagens das impurezas. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. Considerando-se que foram utilizados dois frascos e foram realizadas duplicatas na determinação de cada impureza, o resultado de % PRq foi resultante de quatro replicatas (n=4).

c) Efeito da temperatura e umidade de armazenamento do RL ECD-TEC na % PRq.

Na Tabela 2 estão descritas as condições a que foram submetidos frascos do RL ECD-TEC, em sua embalagem primária. Para condicionamento da temperatura e umidade, os frascos foram colocados em uma câmara climática Weiss Gallenkamp da PharmaSafe, acoplada a um reservatório de água com circulador. Após submeter, separadamente, às condições de temperatura e/ou umidade relacionadas na Tabela 2, procedeu-se à determinação da % PRq conforme procedimentos descritos nos itens a e b.

Tabela 2 – Parâmetros de temperatura e umidade a que foram submetidas as amostras de RL ECD-TEC.

Condição do experimento (Temperatura e umidade relativa)	Número de frascos
2 – 8 °C (imediatamente após a fabricação) ¹	2
2 – 8 °C (3 meses após a fabricação) ¹	2
40 °C a 75 % UR por 48 horas ²	2
Fora da especificação do fabricante ³	2

¹ Especificação do fabricante; ² Lucas, Bishara & Seevers, 2004; ³ Não foi mantida a temperatura de 2 - 8 °C.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Brasil por ser um país de grande extensão territorial, possui regimes de precipitação e temperatura diferenciados. De norte a sul encontra-se uma grande variedade de climas com distintas características regionais. No Norte do país verifica-se um clima equatorial chuvoso, praticamente sem estação seca. No Nordeste, a estação chuvosa restringe-se a poucos meses, com baixos índices pluviométricos, caracterizando um clima semiárido. As regiões Sudeste e Centro-Oeste sofrem influência tanto de sistemas tropicais como de latitudes médias, com estação seca bem definida no inverno e estação chuvosa de verão com chuvas convectivas. Em decorrência da vasta extensão territorial, é observada uma enorme variação de temperatura. Já foi registrada a máxima temperatura na cidade do Bom Jesus do Piauí, em 21 de novembro de 2005, chegando a 44,7 °C. A temperatura mínima foi na cidade de Xanxerê, Estado de Santa Catarina, chegando a -11,1 °C, em 20 de Julho de 1953. O menor índice de umidade relativa do ar registrada no Brasil foi de 10%, nas cidades de Uberaba-MG, em setembro de 1994 e em Brasília-DF, em 07 de agosto de 2002. (INMET, 2014).

Dados do GEIPOT (Empresa Brasileira de Planejamento dos Transportes) do ano 2000 apontou que cerca de 60% do movimento de cargas no país é através do modal rodoviário. O levantamento de temperatura média e máxima em trajetos rodoviários realizados por transportadoras de grande porte verificou temperatura máxima de 36,9 °C, quando o ponto de partida foi São Paulo e o destino final foi Teresina, em um trajeto com duração de 72 horas (Macedo & Garcia, 2007). A TCM é compatível com a RDC 01/2005 que estipula que estudos de estabilidade de longo prazo sejam feitos a 30 ± 2 °C e 75 ± 5 %, conferindo, em relação à temperatura, uma margem de segurança de aproximadamente 5 °C. Já a UR média encontrada 76%, também deve ser considerada adequada, uma vez que esse valor deve ser recalculado em condições de TCM de 30 °C, como demonstrou mesmo na maior pressão de vapor de água encontrada, 30,24 hPa (UR 89,7%) no Amazonas, mais especificamente na Ilha de Macuanapim, a UR em condições de TCM de 30 °C equivale a 71,2%, portanto, compatível com o parâmetro 75% definido para Zona climática IV-B. (INMET, Brasil, 2005; 2006; Silva, 2009; ORIQUI *et al.*, 2011).

A RDC 50 estabeleceu em 2011 a realização do estudo de estresse para projetar e avaliar o impacto de curtas exposições que podem ocorrer durante o transporte e/ou armazenamento, em condições fora daquelas estabelecidas para os produtos biológicos. Niazi sugeriu que produtos armazenados de 20 – 25 °C sejam avaliados em três ciclos térmicos de dois dias de 2 – 8 °C seguido por mais dois dias à 40 °C, propôs ciclos térmicos no período de dois dias a

-20 °C e 40 °C, em 75% umidade relativa para medicamentos termolábeis armazenados entre 2 – 8 °C.

Em outro estudo o ECD-^{99m}Tc foi avaliado a umidade relativa em 20 e 90%. Em todas as análises as amostras foram expostas a temperatura de 40 °C. O ECD-^{99m}Tc submetida à umidade relativa de 20% tinha pureza radioquímica inicial de 97,6% que após 24 horas decresceu para 88,7%. Quando submetidas à umidade relativa de 90%, a pureza radioquímica das amostras de ECD-^{99m}Tc decresceu de 98,6% para 88,8% no final do experimento (Brasil, 2011; Santos, 2015; Teresa, Bishara, & SeEVERS, 2004).

Assim, neste estudo foi proposta uma condição extrema de temperatura e umidade para simular uma condição de estresse no transporte do RL, ou seja, 40 °C a 75% UR por um período de 48 horas.

Os resultados de % ^{99m}TcO₄⁻, % ^{99m}TcO₂ e % PRq até 4 horas após a marcação do RL de ECD-TEC mantido em temperatura de 2 - 8 °C, e analisado logo após a sua fabricação estão relacionados na Tabela 3.

Tabela 3 – Resultados de % ^{99m}TcO₄⁻, % ^{99m}TcO₂ e % PRq em bicisato (^{99m}Tc), obtido com RL recém-fabricado, e mantido sob temperatura de 2 - 8 °C.

Tempo após a marcação do RL com ^{99m} TcO ₄ ⁻ (minutos)	% ^{99m} TcO ₄ ⁻	% ^{99m} TcO ₂	% PRq
30	0,44	1,88	97,67 0,21
60	0,72	1,63	97,64 0,06
240	0,81	2,23	96,94 0,37
Média	0,65	1,91	97,41

Na Tabela 4 estão representados os resultados de % PRq de bicisato (^{99m}Tc) de frascos de RL de ECD-TEC submetidos a diferentes condições de temperatura e UR.

Tabela 4. Comparação de resultados % PRq de frascos de RL de ECD-TEC mantidos em diferentes condições de armazenamento, antes de serem marcados com eluato de $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

Minutos após a marcação do RL	%PRq de bicisato (^{99m}Tc)		
	RL mantido em 2-8 °C (3 meses após a fabricação)	RL mantido por 48 h a 40 °C/ 75 % UR	RL mantido sem controle na condição de armazenamento
30	97,82	97,24	96,83
60	98,05	94,08	96,67
240	97,80	93,01	97,08
Média	97,89	94,77	96,86

Os resultados de % PRq obtidos com frascos de ECD-TEC submetidos à análise imediatamente após a sua fabricação (Tab. 3) não diferiram daqueles mantidos por três meses sob refrigeração (Tab. 4). Apesar da massa de cloreto estano na composição ser relativamente baixa, quando comparada à de outros RL, o efeito da exposição do RL ECD-TEC à temperatura e umidade elevadas por dois dias não causou perda na capacidade de marcação do RL. O resultado de % PRq obtido logo após a marcação foi de 97% e reduziu para 93% após 240 minutos, mas manteve-se acima do limite especificado pelo fabricante e da especificação da farmacopeia americana, que é de 90% (USP, 2015). Frascos mantidos em condições não controladas e analisados após três meses de sua fabricação mantiveram os resultados de % PRq em cerca de 97%. Para assegurar a obtenção de pureza radioquímica maior que 90%, as etapas do procedimento de marcação devem ser executadas sequencial e rapidamente para a garantia da estabilidade do produto, conforme recomendado pelo fabricante.

CONCLUSÃO

O radiofármaco bicisato (^{99m}Tc) apresentou resultados de pureza radioquímica superior a 90% por até 240 minutos após a marcação, mesmo após o RL ser submetido a uma condição de estresse, com temperatura e umidade elevadas, por dois dias, simulando uma condição de transporte do fabricante ao local de utilização. O fabricante do RL ECD-TEC garante a estabilidade do produto armazenado sob condições de 2 a 8 °C por até seis meses. Os resultados apresentados neste trabalho indicaram que não houve perda na capacidade na obtenção de alta pureza radioquímica do RL exposto a 40 °C a 75% UR, ideal para administração em pacientes, quando respeitados os cuidados especiais de marcação descritos na bula do produto, em comparação ao produto armazenado de 2 a 8 °C.

REFERÊNCIAS

Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA). Manual de protocolos de calidad de radiofarmacos. Disponível em: <<http://www.arcal-lac.org/index.php/en/>> Acesso em: 10 fev. 2013.

Ansel, HC, Loyd, VA & Popovich NG. pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 7 ed. Philadelphia: Gen, 1999.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Denominações Comuns Brasileiras (DCB). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/lista_dcb_2007.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União. Resolução de Diretoria Colegiada – (RDC) n.º1 de 29 de julho de 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n.º 50, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, 20 de setembro de 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – (RDC) n.º 63, de 18 de dezembro de 2009. Diário Oficial da União. Brasília, 23 de dezembro de 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – (RDC) n.º 64, de 18 de dezembro de 2009. Diário Oficial da União. Brasília, 23 de dezembro de 2009.

Conselho Federal de Farmácia. Influência da temperatura sobre o transporte de medicamentos por modal rodoviário. Infarma. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/9/infarma_v19_1-2.pdf>. Acesso em: 08 ago. 2015.

European Medicines Agency (EMA). Guideline on radiopharmaceuticals. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003538.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2015.

Grupo Executivo de Integração da Política de Transportes (GEIPOT). Anuário Estatístico dos Transportes. Disponível em: <<http://www.geipot.gov.br/>>. Acesso em: 07 nov. 2015.

Instituto Nacional de Meteorologia (INMET). Informações sobre o tempo. Disponível em: <http://www.inmet.gov.br/html/informacoes/curiosidade/sobre_tempo.htm>. Acesso em: 10 nov. 2015.

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). ECD-TEC Bula Profissional da Saúde. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/conteudo/geral/BULA%20ECD-TEC%20Profissional%20da%20Saude.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2015.

Lucas IT, Bishara RH, Seevers RH. A stability program for the distribution of drug products. *Pharm. Tech.* 6(2): 68 – 73, 2004.

Niazi KS. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: semisolid products. New York: CRC Press, 2004. 288p.

Oriqui LR, Mori M, Wongtschowski P, Freitas SR, Santos JGM. Definição de shelf life para produtos químicos: a importância de um guia de estabilidade específico para o segmento. *Quím. Nova*. 34(10): 1869-1874, 2009.

Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. 5. ed. New York: Springer, 2004. 427 p.

Silva KE, Alves LDS, Soares MFR, Passos RCS, Faria AR, Rolim NPJ. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Rev. Ci. Farm. Básica. Apl.* 30(2): 129 – 135, 2009.

United States Pharmacopeial (USP). USP Monografias. Disponível em: <<http://www.usp.org/pt/usp-nf>>. Acesso em: 10 nov. 2015.