Nelson R. Matta Vals
Lauro D. Moretto
Sandra de A. G. Moretto

Nelson R. M. Vals: Farmacêutico-Bioquímico, Professor Universitário e Consultor de Tecnologia e Desenvolvimento Farmacêutico.
Lauro D. Moretto: Farmacêutico-Bioquímico, Professor Universitário, Membro Titular e Presidente Emérito da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil.
Sandra A. G. Moretto: Química, Professora Universitária e Consultora de Sistemas de Gestão da Qualidade.

Temperatura Cinética Média do Brasil

Estudo preliminar e potenciais aplicações

Parte do conteúdo deste artigo foi apresentado no Workshop – Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos – organizado por ACFB/ANF, Sindusfarma e US Pharmacopeia em 23 de março de 2022.

Este artigo consiste em uma revisão histórica, conceitos e usos da Temperatura Cinética Média (TCM) e uma atualização das temperaturas médias e MKT das diferentes regiões do Brasil, utilizando o método de Haynes. Os dados coletados dos atuais sistemas de monitoramento de temperaturas das estações meteorológicas, distribuídas em todo o território nacional, podem registrar continuamente vários parâmetros climáticos registrados a intervalos de uma hora, por 24 horas por dia e 365 dias ao ano. As temperaturas foram coletadas das estações climáticas do INMET – Instituto Nacional de Meteorologia, de uma cidade de cada estado, do ano de 2020. As temperaturas médias e as MKT foram calculadas para o Brasil e separadamente para suas cinco regiões. Os resultados foram comparados com dados de publicações anteriores. Apesar de metodologias diferentes para o cálculo de MKT os resultados apresentam similaridade com os dados históricos.

This article consists of a historical review, concepts and uses of the Average Kinetic Temperature (MKT) and an update of the average temperatures and MKT of the different regions of Brazil using the Haynes method. The data collected from the current temperature monitoring systems of meteorological stations distributed throughout the national territory, can continuously record several climatic parameters recorded at one-hour intervals, 24 hours a day and 365 days a year. Temperatures were collected from INMET – National Institute of Meteorology weather stations, in a city in each state, in the year 2020. Average temperatures and MKT were calculated for Brazil and separately for its five regions. The results were compared with data from previous publications. Despite different methodologies for calculating MKT, the results are similar to historical data.

Temperatura Cinética Média

A temperatura cinética média (MKT) (Average Kinetic Temperature, conhecida pela sigla MKT em língua inglesa) tem um histórico muito relevante no campo das Ciências Farmacêuticas e na metodologia para o estudo de estabilidade de fármacos e medicamentos. As primeiras reflexões sobre este assunto foram desenvolvidas por HAYNES em 1971 com o conceito de temperatura virtual - VT.

HAYNES (1971), utilizou os princípios de cinética química e a equação desenvolvida por ARRHENIUS, para calcular uma temperatura que correspondesse à média das flutuações que ocorrem durante os dias, meses e ano, a qual designou de VT. A formulação do conceito de VT teve por objetivo caracterizar um valor teórico que representasse a temperatura de cidades e países, que pudesse ser utilizada como referência em estudos de estabilidade de medicamentos. Sua preocupação esteve

embasada no fato de que medicamentos desenvolvidos e comercializados nos Estados Unidos não tinham a mesma estabilidade quando eram distribuídos em países de condições climáticas diferentes. Segundo HAYNES a VT anual diferiria da temperatura média anual e normalmente não seria igual a nenhuma das temperaturas mensais; admitia que a temperatura virtual existia em efeito, mas não de fato.

HAYNES derivou a seguinte fórmula a partir da equação de ARRHENIUS:

$$VT = \frac{\Delta H/R}{-\ln \frac{e^{-\Delta H/RT_1} + e^{-\Delta H/RT_2} + e^{-\Delta H/RT_n}}{n}}$$

onde,
VT, temperatura virtual
ΔH, energia de ativação em J.mol^{-1},
que pode ser substituída pelo valor 83.000 J.mol^{-1}
R, constante dos gases em J.mol^{-1}.K-1
T, temperatura em graus Kelvin
"e" é o número de Euler, igual a 2,71828...,
base do logaritmo natural ln.

O valor de 83.000 J.mol^{-1} representa o valor médio de ΔH para a maioria das reações de degradação cobrindo 132 referências de 1964 a 1981, obtidas por KENNON (1964) e GRIMM (1993). É o mesmo valor adotado HAYNES (1971) e é atualmente aceito. Portanto, fixando-se o valor da energia de ativação ΔH, resta a temperatura T como a única variável da equação.

HAYNES (1971) calculou as VT médias de 15 cidades norte-americanas e de 15 cidades de outros países, utilizando as médias mensais dos últimos 20 anos ou mais, obtidos da base de dados da Agência Meteorológica dos Estados Unidos, mas não listando as temperaturas utilizadas e os horários de registro.

Em 1985, GRIMM adotou a designação de Temperatura Cinética Média (MKT) para caracterizar a Temperatura Virtual de HAYNES.

No documento ICH Q1 de 1992 e em suas revisões ICH Q1A e Q1A(R2) (ICH, 2003) consta a definição de MKT: "Uma temperatura derivada única que, se mantida num determinado período de tempo, submete o fármaco ou medicamento ao mesmo estresse térmico que poderia experimentar com as variações máximas e mínimas de temperaturas por um período de tempo equivalente, baseada na equação de ARRHENIUS".

Conclui-se, portanto, que a MKT pode ser considerada como uma temperatura de armazenamento isotérmica que simula os efeitos não isotérmicos da variação da temperatura de armazenamento, ou seja, que corresponde aos mesmos efeitos cinéticos das flutuações de temperatura.

Ampliando os estudos de HAYNES, GRIMM (1985) calculou a temperatura média, MKT e umidade relativa (UR) de 12 cidades de países distribuídos nas quatro zonas climáticas denominadas I, II, III e IV, totalizando 48 cidades. As temperaturas registradas às 7h e 14h serviram de base para os cálculos das médias diárias e mensais de temperaturas de um ano e os valores das MKT, utilizando a equação do HAYNES. Adicionalmente estabeleceu as condições de temperatura e umidade de armazenamento para os estudos de estabilidades nas diferentes zonas climáticas.

Assim os primeiros cálculos das MKT de cidades brasileiras devem-se a HAYNES e GRIMM, embora com as limitações de dados e métodos de cálculos da época. HAYNES calculou as MKT das cidades de Porto Alegre, Rio de Janeiro e Salvador, e GRIMM das cidades de Belém e Recife.

Em 2007, BOTT & OLIVEIRA estenderam esses estudos no Brasil. Utilizando dados de temperaturas diárias, coletados às 9h, 15h e 21h, fornecidos pelo Centro Brasileiro de Previsão do Tempo e Estudos Climáticos do Instituto Nacional de Pesquisa Pesquisas Espaciais - CPTEC/INPE, calcularam as MKT do Brasil, das capitais dos 27 estados e das cinco regiões do país, no período de cinco anos, de 1998 a 2002, utilizando a fórmula de HAYNES.

A Tabela 1 relaciona os valores de MKT das cidades escolhidas por HAYNES (1971) e GRIMM (1985), e as MKT obtidas por BOTT & OLIVEIRA (2007) para as mesmas cidades.

Tabela 1. Temperaturas cinéticas médias das cidades brasileiras de Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, Belém e Recife.

Cidade/Estado/Região	MKT (ºC)	Referência
Porto Alegre, Rio Grande do Sul (Sul, S)	20,6	HAYNES (1971)
	21,7	BOTT & OLIVEIRA (2007)
Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (Sudeste, SE)	23,1	HAYNES (1971)
	25,2	BOTT & OLIVEIRA (2007)
Salvador, Bahia (Nordeste, NE)	25,4	HAYNES (1971)
	26,9	BOTT & OLIVEIRA (2007)
Belém-Pará (Norte, N)	27,6	GRIMM (1985)
	28,1	BOTT & OLIVEIRA (2007)
Recife-Pernambuco (Nordeste, NE)	26,7	GRIMM (1985)
	27,9	BOTT & OLIVEIRA (2007)

Em 1972, FUTSCHER E SCHUMACHER propuseram que o planeta poderia ser dividido em quatro zonas climáticas, com base nas médias de temperatura e umidade de cada região. Assim, o mundo seria dividido em Zona I (clima temperado), Zona II (clima subtropical e mediterrâneo), Zona III (clima quente e seco) e Zona IV (clima quente e úmido). As condições para os testes de estabilidade seriam recomendadas para cada região. A média anual da temperatura exterior e a média anual da pressão parcial de vapor de água seriam os principais critérios de inclusão de uma região em uma determinada zona climática.

O estudos de HAYNES (1971), FUTSCHER E SCHUMACHER (1972) e GRIMM (1985,1993,1998) serviram de referência para as farmacopeias e comissões de harmonização regulatória da OMS (WORLD, 1997, 2009) e da ICH estabelecerem critérios e recomendações às autoridades sanitárias de seus países membros.

Os cálculos de MKT de cidades de diferentes países possibilitou preconizar temperaturas equivalentes para elas, inseridas nas 4 zonas climáticas, para os estudos de estabilidade de fármacos e medicamentos.

Em 2005, a OMS reviu a classificação da zona climática IV para atender às condições de temperatura e umidade mais severas em países da Asia (Brunei, Darussalam, Indonésia, Malásia e Tailândia), da região amazônica (Bolívia, Brasil, Cuba, Equador, Colômbia, Venezuela e Suriname) e do Caribe.

Devido à sua localização geográfica e extensão do seu território, o clima do Brasil é variado, abrangendo pelo menos três zonas climáticas (II, III e IV). Na região Norte prevalece o clima equatorial tipicamente quente e úmido. O clima tropical predomina nas regiões Nordeste e Centro-Oeste. O clima muda para subtropical na região Sudeste e, temperado na Sul. (GRIMM, 1985, 1993; BOTT & OLIVEIRA, 2007).

Na 40ª reunião da OMS de outubro de 2005, uma comissão de especialistas dos países membros da OMS e da ICH, esta última

REVISTA Pharmaceutical Technology
Líder na América Latina

LEIA FREE ON-LINE
http://www.edicoesvr.com.br/revistasdigitales.php

Edição 6·21

www.edicoesvr.com.br

formada por representantes da Europa, Estados Unidos e Japão, revisou as condições dos testes de estabilidade e dividiu a zona IV em duas regiões, conforme KOPP (2006), a saber:

- Zona IVa: 30 °C e 65% de UR
- Zona IVb: 30 °C e 75% de UR

Os critérios e condições nos estudos de estabilidade de longa duração sugeridos por GRIMM e a nova zona climática IVb foram adotados pela OMS (WORLD, 2009) (Tabela 2).

Temperaturas médias – TM e MKT de cidades e regiões do Brasil em 2020

Método: A MKT foi calculada utilizando a fórmula do Haynes. Os dados de temperatura foram obtidos do Instituto Nacional de Meteorologia – INMET, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento do Brasil, que os coleta por meio das Estações Meteorológicas distribuídas nos diferentes estados. As planilhas de temperatura e outros parâmetros climáticos estão disponíveis para download no site https://portal.inmet.gov.br/. Os dados foram processados por meio do programa Excel.

Resultados: Na Tabela 3 são apresentados os valores calculados das temperaturas médias anuais, máximas e mínimas diárias, número de dias acima de 30 °C e as MKT de 27 cidades (uma de cada estado) das cinco regiões do Brasil: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, do ano de 2020. Os valores de temperaturas acima de 30 °C e as MKT calculadas por Bott & Oliveira (2007) são mostradas para comparação. Na Figura 1 são mostrados os perfis típicos das curvas das temperaturas médias horárias anuais das regiões Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul.

Constata-se que as temperaturas médias (TM) anuais são maiores na região Norte, com 27,5 °C, seguida pela Nordeste com 26,8 °C, a Centro-Oeste com 25,0 °C, a Sudeste com 22,2 °C e a Sul com 20,6 °C (Tabela 3).

As regiões Norte e Nordeste se caracterizam por temperaturas altas e uniformes, com máximas diárias em torno de 35,5 °C e mínimas em torno de 20,0 °C, sendo que oscilam entre 24 e 32 °C na maior parte do ano (Figura 1). As regiões Centro-Oeste e Sul ostentam as maiores flutuações de temperatura, com máxima de 39,9 °C e mínima de 8,6 °C para a região Centro-oeste (Tabela 3).

A maior temperatura diária anual da Tabela 3 corresponde a Cuiabá do estado de Matogrosso (CO) com 43.2 °C, seguida por Piripiri-PI com 40,8 °C, Campo Grande-MS (CO) e Goiânia-MS (CO), com 40,5 °C. Cuiabá-MT (CO) também revela o maior número anual de dias com temperaturas acima de 30 °C, com 133 dias, seguida por Piripiri-PI (NE), com 129 dias, Patos-PB (NE), com 109 dias e Palmas-TO (N), com 105 dias

Considerações sobre MKT

Os cálculos de MKT estão amparados em temperaturas fornecidas por unidades meteorológicas situadas em ambientes externos. Determinam as temperaturas em períodos, geralmente com frequência horária, anotados por leitura visual ou automática. Destes valores podem ser obtidos vários dados, tais como: temperaturas extremas mínimas e máximas, bem como calcular as médias das temperaturas máximas e mínimas, as temperaturas médias diárias/mensais/anuais, dos meses mais frios e mais quentes. Essa variedade de dados é utilizada para o cálculo da MKT, com possibilidade de se identificar os limites mínimos e máximos de flutuação da temperatura. Com estes dados também é possível calcular o número de horas de

Zona climática	Definição	Temperatura média anual/média anual da pressão de vapor da água	Condições do teste de longa duração
I	Clima temperado	≤15 °C/≤ 11 hPa	21 °C / 45% UR
II	Clima mediterrâneo e subtropical	>15 a 22 °C/ > 11 a 18 hPa	25 °C / 60% UR
III	Clima quente e seco	>22 °C/ ≤ 15 hPa	30 °C / 35% UR
IVa	Clima quente e úmido	>22 °C/ > 15 a 27 hPa	30 °C / 65% UR
IVb	Clima quente e muito úmido	>22 °C/ > 27 hPa	30 °C / 75% UR

Tabela 2. Critérios e condições dos testes de longa duração (WORLD, 2009)

algumas faixas de temperatura abaixo ou acima da MKT.

MKT, portanto, representa um valor médio das flutuações da temperatura que ocorrem diariamente, que pode ser calculada diária, mensal e anualmente. Também pode ser calculada por períodos determinados em estações (primavera, verão, outono, inverno), em regiões políticas, em microrregiões, em ambientes fechados, em ambientes confinados durante o transporte etc.

Alguns estudos de determinação de MKT de cidades, regiões e países fazem referência ao número de dias de cada zona climática onde as temperaturas são superiores às respectivas MKT. Desta maneira, possibilitam a interpretação de que as MKT não são valores máximos, pois contemplam temperaturas menores e maiores que elas.

Como exemplo, a cidade de Cuiabá, no estado de Matogrosso, teve 133 dias com temperaturas acima de 30 °C em 2020 (Tabela 3) e sua temperatura máxima de 43,2°C está incluída na MKT de 29,6 °C.

O conhecimento da MKT de cidades e países possibilitou à OMS e à ICH estabelecer esquema para estudo de estabilidade de fármacos e medicamentos (OMS / ICH) padronizados para todos os países. A adoção de critério universal para estudo de estabilidade possibilita a rápida comercialização de insumos e produtos de forma concomitante ou simultânea, favorecendo o acesso da população às inovações terapêuticas.

Os termos e designações utilizados no âmbito da meteorologia são claramente definidos, enquanto outros utilizados em atividades industriais e de serviços podem apresentar outras interpretações. Assim, no contexto da MKT, os valores que oscilam entre as menores e maiores temperaturas são designados de FLUTUAÇÃO da temperatura e aqueles que extrapolam esses valores são considerados EXCURSÃO.

Região	Cidade/Estado	2020					1998-2002 (BOTT & OLIVEIRA, 2007)	
		TM (°C)	Tmáx (°C	Tmín (°C	TCM (°C)	Nº de dias de T acima de 30°C	Nº de dias de T acima de 30°C	MKT(°C)
Norte	Palmas-TO	28,7	-	-	29,6	105	-	-
	Boa Vista-RR	27,6	36,9	20,5	28,2	93	94	28,9
	Cacoal-RO	27,3	39,6	11,6	28,4	89	-	-
	Manaus-AM	28,3	36,8	21,1	28,7	87	76	28,1
	Macapá-AP	28,0	34,4	21,3	28,4	74	74	28,7
	Belém-PA	27,0	35,5	19,5	27,5	71	75	28,1
	Feijó-AC	25,5	36,3	12,3	26,5	61	-	-
	Porto Velho-RO	-	-	-	-	-	73	28,0
	Rio Branco-AC	-	-	-	-	-	48	26,2
	Porto Nacional-TO	-	-	-	-	-	71	28,6
Média		**27,5**	**36,6**	**17,7**	**28,2**	**83**	**73**	**28,1**
Nordeste	Piripiri-PI	28,6	40,8	19,6	29,6	129	-	-
	Teresina-PI	-	39,1	21,1	-	-	12	30,1
	Patos-PB	27,6	37,8	18,9	28,5	109		28,3
	João Pessoa-PB	-	-	-	-	-	42	-
	Fortaleza-CE	27,2	33,0	21,3	27,5	60	45	28,0
	Salvador-BA	25,9	33,2	20,6	26,1	49	24	26,9
	Palmeira dos Indios-AL	25,2	37,0	16,20	26,0	49	-	-
	Recife-PE	26,3	34,3	18,2	26,8	44	45	27,9
	São Luis-MA	26,9	33,8	21,8	27,1	42	58	28,1
	Aracajú-SE	26,8	33,6	19,7	27,1	35	31	27,7
	Natal-RN	26,8	32,8	20,6	27,0	16	44	28,8
Média		**26,8**	**35,5**	**19,8**	**27,3**	**59**		**28,2**
Centro-Oeste	Brasília-DF	21,4	35,5	8,9	22,2	7	4	23,7
	Goiânia-GO	24,0	40,5	7,90	25,4	48	60	26,9
	Campo Grande-MS	24,5	40,5	6,0	26,0	56	45	25,7
	Cuiabá-MT	28,6	43,2	11,7	29,6	133	90	28,7
Média		**24,6**	**39,9**	**8,6**	**25.8**	**61**		**26,2**
Sudeste	São Paulo-SP	20,5	37,3	8,3	21,6	10	8	21,8
	Belo Horizinte-MG	19,7	34,9	8,1	20,6	4	11	23,9
	Niterói-RJ	24,6	40,6	14,1	25,4	32	-	-
	Rio de Janeiro	-			-	-	29	25,3
	Vitoria-ES	-	37,1	15,6	-	-	28	26,0
	Linhares-ES	24,3	36,7	14,8	24,9	24	-	-
Média		**22,2**	**37,3**	**12,2**	**23,1**	**17**		**24,2**
Sul	Curitiba-PR	17,9	35,4	6,1	19,4	5	15	23,5
	Porto Alegre-RS	20,0	38,3	2,7	21,8	16	14	21,7
	Florianópolis-SC	21,2	33,3	6,3	22,2	4	60	22,3
Média		**20,6**	**35,7**	**5,0**	**22,0**	**8**		**22,5**
Média do Brasil		**25,2**			**26,0**	**54**	**47**	**26,6**

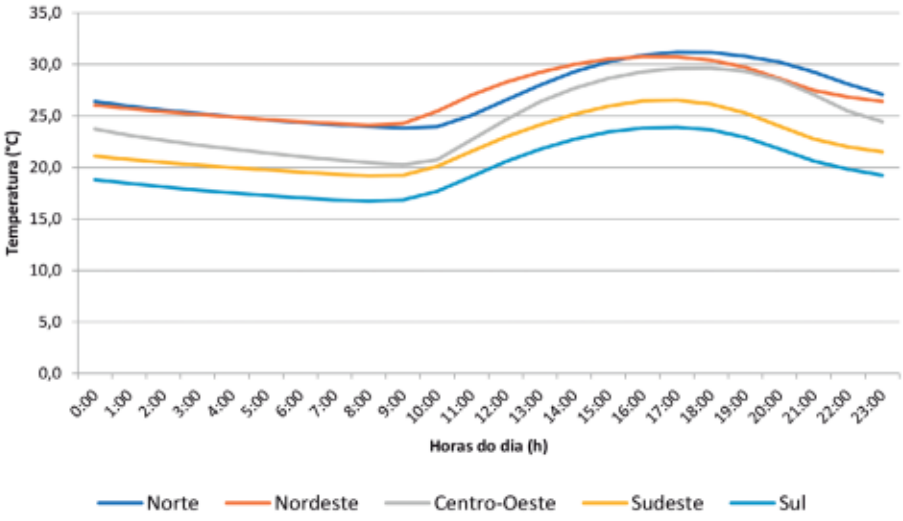
Tabela 3. Valores de TM, Tmax, Tmin, MKT anuais de 27 cidades das regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil, e de dias com temperaturas acima de 30 °C do ano de 2020, em comparação com os de BOTT & OLIVEIRA (2007)

Aplicações da MKT

Constata-se, nas últimas décadas, grande evolução nos recursos de armazenagem, transporte e monitoramento de fármacos e medicamentos, quando se compara com o estágio há cerca de 50 anos, quando surgiram os conceitos de VT e MKT. Por outro lado, os regulamentos, apesar de reconhecerem os conceitos de MKT, continuam tímidos em aplicá-los nestas atividades, especialmente no monitoramento das flutuações e excursões de temperatura.

O conhecimento e avaliação dos valores de temperatura durante a armazenagem e o transporte é uma atividade indispensável para se comprovar e assegurar que os fármacos e medicamentos cheguem aos pacientes e usuários com a qualidade estabelecida no registro. Entende-se que a temperatura, bem como outros fatores, pode oscilar durante a armazenagem transitória e transporte, devido às condições climáticas. Todavia é necessário caracterizar, com base em critérios embasados em ciência, os limites que constituem as flutuações e

Figura 1. Curvas de temperaturas médias horárias anuais das regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil em 2020



excursões de temperatura.

No âmbito farmacêutico a MKT tem um significado muito relevante nas atividades de armazenagem e transporte. Está sendo utilizada, conforme monografia 1079.2 da U.S. Pharmacopeia (USP <1079.2>, 2021), no monitoramento de produtos biológicos que tem que ser armazenados e transportados entre 2 e 8°C. Por extensão e similaridade é aplicável também a todos os produtos farmacêuticos. Se existir uma relação de leituras de temperatura durante um certo período de armazenagem ou transporte, a MKT deste período significa o valor efetivo médio térmico para este período. Este valor de temperatura de conservação é aquele que os artigos efetivamente são submetidos durante o tempo mencionado. Esta não é uma média aritmética das leituras.

É evidente e óbvio que o controle da temperatura em atividades de armazenamento e transporte, no processo de distribuição, indicará os riscos potenciais de excursão de temperatura em razão das características regionais. Em decorrência da análise destes riscos, devem ser adotadas as ações preventivas, corretivas e contingentes, com o objetivo de se evitar danos à qualidade dos produtos, bem como, no sentido de se evitar potencial risco de desabastecimento aos pacientes e prejuízos econômicos aos prestadores de serviços.

Conclusões

Este trabalho de revisão apresentou a dinâmica dos conceitos e metodologias utilizadas para o cálculo de TV e MKT, apontando para um reduzido número de estudos realizados. Por outro lado, os critérios utilizados para o cálculo de MKT de cidades, estados, regiões do Brasil apontam significativas diferenças, tornando-os não comparáveis. Mesmo assim, os estudos serviram de base para que a regulamentação farmacêutica contemple os conceitos e definições estabelecidas com fundamentação científica.

Os recursos atuais de órgãos oficiais de meteorologia possibilitam a coleta de dados muito mais precisos em relação àqueles utilizados em estudos publicados há algumas décadas. Com dados meteorológicos históricos e atuais, bem como com metodologia aperfeiçoada, pode-se calcular com maior precisão e exatidão as MKT de cidades, regiões políticas e do Brasil.

O efetivo conhecimento da MKT de cidades e regiões políticas do Brasil possibilitará estabelecer regulamentação, embasada em critérios científicos, para o monitoramento de armazenagem, transporte e distribuição de produtos termo sensíveis, dentre os quais os fármacos e medicamentos, alinhada com as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos da RDC 430/2020 da ANVISA e suas modificações

Referências

- *ANVISA - RDC Nº 430, DE 8 DE OUTUBRO DE 2020. Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos.*
- *BOTT, R.F., OLIVEIRA, W.P. Storage conditions for stability testing of pharmaceuticals in hot and humid regions. Drug Dev.Ind. Pharm., v. 33, p. 393–401, 2007*
- *FUTSHCHER, N., SCHUMACHER, P. Climatic zones of the Earth. Pharm Ind., v. 34, p. 479–483, 1972.*
- *GRIMM, W. Extension of the International Conference on Harmonization Guideline for Stability Testing Tripartite of New Drug Substances and Products to Countries of Climatic Zones III and IV. Drug Dev. Ind. Pharm., v. 24, n. 4, p. 313-325, 1998.*
- *GRIMM, W. Storage conditions for stability testing in the EC, Japan and USA; the most importan markets for drug products. Drug Dev. Ind. Pharm., vol. 19, n. 20, p.2795-2830, 1993.*
- *GRIMM, W. Storage conditions for stability testing. Long term tests and stress test. Drugs Made in Germany., v. 28/29, p.1-12, 1985/1986.*
- *HAYNES, J. D. Worldwide virtual temperatures for product stability testing. J. Pharm. Sci., v. 60, n. 6, p. 927–929, 1971.*
- *ICH (International Council of Harmonization). Guidance for Industry. Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. FDA, 2003, 22p.*
- *INMET (Instituto Nacional de Meteorologia). Disponível em https://portal.inmet.gov.br/sobre*
- *KENNON, L. Use of Models in Determining Chemical Pharmaceutical Stability. J Pharm. Sci., v. 53, n. 7, 815–818, 1964.*
- *KOPP, S. Stability testing of pharmaceuticals products in a global environment. RAJ Pharma., v. 5, p. 291-294, 2006.*
- *USP<1079.2> Mean kinetic temperature in the evaluation of temperature excursions during storage and transportation of drug products. Apud. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-C65501B2-4215-49ED-8563-BBCE2760D93E_2_en-US. Acessado em Thu Jun 24 2021, 11:39:31 AM.*
- *WORLD Health Organization (WHO). Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. WHO: Geneva, v.1, 1997, 238p.*
- *WORLD Health Organization (WHO). Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Technical Report Series, Nº 953, Annex 2, 2009.*

Consultoria estratégica de marketing digital?
Fale com a WEBGUI digital
(11) 4117-9694