



ConScientiae Saúde

ISSN: 1677-1028

conscientiaesaude@uninove.br

Universidade Nove de Julho

Brasil

Malheiros, Fernanda B. M.; Querobino, Samyr M.; Corso, Simone D.; Alberto-Silva, Carlos
Análise das propriedades físico-químicas da glucosamina sulfato comercial, uma matéria
- prima utilizada em formulações farmacêuticas

ConScientiae Saúde, vol. 14, núm. 3, 2015, pp. 402-409

Universidade Nove de Julho

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92943569007>

- ▶ Como citar este artigo
- ▶ Número completo
- ▶ Mais artigos
- ▶ Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Análise das propriedades físico-químicas da glucosamina sulfato comercial, uma matéria-prima utilizada em formulações farmacêuticas

Physicochemical properties analysis of commercial glucosamine sulfate, a raw material used in pharmaceutical formulations

Fernanda B. M. Malheiros¹; Samyr M. Querobino²; Simone D. Corso³; Carlos Alberto-Silva⁴

¹Farmacêutica e Mestre em Ciências da Reabilitação – Universidade Nove de Julho – Uninove. São Paulo, SP – Brasil.

²Doutorando em Neurociências e Cognição – Universidade Federal do ABC – UFABC, São Bernardo do Campo, SP – Brasil.

³Professora Doutora, Laboratório de Fisiologia do Exercício – Universidade Nove de Julho. São Paulo, SP – Brasil.

⁴Professor Doutor, Centro de Ciências naturais e Humanas – Universidade Federal do ABC – CCNH/UFABC. Santo André, SP – Brasil.

Endereço para correspondência

Carlos Alberto-Silva

R. Santa Adélia, 166

09210-170 – Santo André – SP [Brasil]

carlos.asilva@ufabc.edu.br

Resumo

Introdução: A qualidade dos produtos em farmácias de manipulação é determinada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mas os métodos descritos podem não ser adequados para analisar seus aspectos físico-químicos.

Objetivo: Comparar aspectos físico-químicos da glucosamina sulfato de dois diferentes fornecedores com análises realizadas na farmácia de manipulação.

Métodos: As características organolépticas, pH, solubilidade e densidade da glucosamina (n=50) dos fornecedores foram analisadas conforme descrito na Farmacopeia Brasileira e Compêndio Oficial e comparados aos laudos técnicos dos produtos adquiridos. Usaram-se os testes de Kolmogorov-Smirnov, coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e Bland-Altman. **Resultados:** A análise de CCI evidenciou baixa reprodutibilidade para o teste de pH e densidade, e a análise de Bland-Altman demonstrou que os fornecedores subestimavam ou superestimavam os valores de pH e densidade em relação à farmácia. **Conclusão:** Os aspectos físico-químicos estão adequados conforme orientações da Anvisa, mas novas técnicas mais sensíveis devem ser utilizadas para garantir a qualidade da glucosamina nas formulações.

Descriptores: Controle de qualidade; Formulação farmacêutica; Glucosamina.

Abstract

Introduction: The raw materials quality in the manipulation pharmacies are determined by Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA), but the protocols described may not be appropriate to analyze their physicochemical properties.

Objective: To compare the physicochemical properties of glucosamine sulfate from two different suppliers with results obtained in the manipulation pharmacy.

Methods: The organoleptic characteristics, pH, solubility and density of glucosamine samples (n=50) were analyzed according to the Brazilian Pharmacopoeia and Official Compendium and compared the technical reports of the suppliers. The results were analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test, intraclass correlation coefficient (CCI) and Bland-Altman. **Results:** CCI analyses showed low reproducibility for pH and density test in the samples tested. In addition, Bland-Altman analysis indicated pH values and density of suppliers were underestimated or overestimated compared to the pharmacy. **Conclusion:** Physicochemical properties of glucosamine are appropriate according to Anvisa specifications, but new more sensitive techniques should be employed to ensure the glucosamine quality in the formulations.

Key words: Chemistry, pharmaceutical; Glucosamine; Quality control.

Introdução

No Brasil, dentre os fármacos com frequência dispensados em farmácias de manipulação, destacam-se a glucosamina e a condroitina sulfato, sendo utilizadas isoladamente ou em associação no tratamento da osteoartrose, uma doença que acomete 75% da população idosa¹⁻³. A glucosamina sulfato participa da formação da cartilagem como precursora de unidades de dissacarídeos dos glicosaminoglicanos⁴⁻⁶. Apesar das vantagens que o medicamento manipulado apresenta frente ao industrializado, desde a facilidade posológica até a econômica, observa-se que estes medicamentos não passam por um rígido programa de controle de qualidade e análise de riscos como os medicamentos industrializados, oferecendo, assim, risco à saúde do consumidor^{7,8}. De acordo com Gudeman et al.⁹ uma importante diferença entre os produtos manipulados e os compostos industrializados é ausência de testes clínicos que garantam a segurança e a eficácia do medicamento manipulado, bem como a sua bioequivalência. Como resultado disso, é frequentemente relatado danos à saúde dos consumidores desses medicamentos.

A garantia da qualidade dos produtos manipulados é realizada pelas normas estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), definidas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007, que revogou as Resoluções RDC nº 214, RDC nº 354 e RDC nº 33 referentes às boas práticas de manipulação em farmácias. Nestas, são estabelecidos parâmetros fixos para controlar a qualidade das matérias-primas e das preparações, garantindo a eficácia dos medicamentos manipulados¹⁰⁻¹⁴. Toda matéria-prima recebida antes de ser autorizada para manipulação de fórmulas farmacêuticas deve ser submetida a análises de aspectos físico-químicos, tais como as características organolépticas, solubilidade, pH, ponto de fusão e densidade conforme proposto por compêndio oficial reconhecido pela Anvisa (Farmacopeias Portuguesa, Brasileira e/ou Americana)¹⁰. Com isso, considerando que a

qualidade da matéria-prima obtida para a formulação farmacêutica pode comprometer a saúde dos consumidores e a eficiência no tratamento, neste estudo, objetivou-se comparar os aspectos físico-químicos da glucosamina sulfato emitida nos laudos técnicos de dois fornecedores e os obtidos na farmácia de manipulação.

Material e métodos

Coleta das amostras

As amostras de glucosamina sulfato (n=25) com fórmula molecular $(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4 \cdot 2KCl$ foram adquiridas no período de 2004 a 2009 de diferentes lotes para a formulação de medicamentos pela farmácia de manipulação, localizada no interior de São Paulo. A forma farmacêutica sólida da glucosamina sulfato foi obtida de dois fornecedores (Fornecedor 1 e 2), devidamente licenciados junto à autoridade sanitária competente, cada amostra adquirida era acompanhada por um laudo técnico, contendo as características físico-químicas e o prazo de validade das amostras, conforme disposto pela Anvisa. Na farmácia de manipulação, as amostras dentro do prazo de validade de acordo com o laudo técnico disponibilizado pelos fornecedores foram submetidas aos testes de controle de qualidade. Foram determinadas as características organolépticas (descrição de cor, odor e sabor), pH, solubilidade e densidade, conforme os métodos descritos na Farmacopeia Brasileira¹⁵ e Compêndio Oficial¹⁶ reconhecido pela Anvisa e comparadas com o laudo técnico dos fornecedores.

Análise das características organolépticas

Os aspectos relacionados à cor, ao odor, ao sabor e à textura da amostra foram analisados em 0,1 g glucosamina sulfato espalhada uniformemente sobre o papel branco não poroso. Em seguida, eles foram comparados visualmente com o padrão confrontando a observação com as especificações do fornecedor e bibliografia adotada¹⁷.

Análise da solubilidade

Amostras de glucosamina sulfato (0,1 g) foram pesadas em uma balança analítica (Gehaka®, modelo BG-1000) e transferidas para um tubo de ensaio previamente identificado com os nomes das amostras e dos solventes utilizados (água destilada e álcool etílico). A amostra de glucosamina sulfato foi considerada facilmente solúvel quando 0,1 g da amostra foi adicionado em 1 mL de água; e praticamente insolúvel, quando em 0,01 g da amostra de glucosamina sulfato foram acrescentados 90 mL do solvente álcool para a dissolução total¹⁷.

Determinação do pH

Para a determinação do pH foi empregado o pHmetro (Marconi®, modelo PA 200), sendo utilizada solução aquosa de glucosamina sulfato a 5% (p/p) e a temperatura do laboratório de controle de qualidade por volta de 25 °C. Os valores de referência para o pH, segundo Martindale, compreendem entre 3,5 – 5,0 para o sulfato de glucosamina¹⁸.

Análise da densidade aparente

A densidade aparente é a relação direta entre a massa da amostra e seu volume específico, medido em proveta graduada, de acordo com a Anvisa¹⁹. Após pesagem da glucosamina sulfato, 5 g da amostra foram transferidas para proveta graduada, que foi tampada em seguida. Com movimentos padronizados e altura fixa, o pó foi acomodado para a eliminação do ar sobre uma superfície lisa até obter um volume constante. Segundo Martindale, o valor de referência para a densidade é 0,9332g/mL para a glucosamina¹⁸.

Análise estatística

A aderência dos dados à curva de normalidade foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Todas as variáveis tiveram distribuição paramétrica e foram expressas em média e desvio-padrão. Na comparação entre os grupos

(Farmácia, Fornecedor 1 e Fornecedor 2), foram utilizados a análise de variância (ANOVA) de uma via e o teste de contraste de Tukey. Para determinar a concordância das variáveis estudadas entre a Farmácia e os Fornecedores 1 e 2, foi utilizado o coeficiente de correlação intraclass (CCI), sendo considerado de excelente concordância valores entre 0,80 a 1,0, moderada concordância valores entre 0,60 a 0,79 e baixa concordância valores menores do que 0,60. Adicionalmente, a análise de Bland-Altman foi realizada. As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows (versão 13.0).

Resultados

Os parâmetros físico-químicos das amostras de glucosamina sulfato procedentes dos Fornecedores 1 e 2 foram analisados nos laudos técnicos. As análises das características organolépticas e solubilidade da glucosamina sulfato não apresentaram qualquer tipo de elemento estranho ou alteração. Observou-se diferença significante entre os valores de pH e densidade da glucosamina no Fornecedor 1, em relação aos da Farmácia e Fornecedor 2, mas sem diferenças entre Farmácia e Fornecedor 2 (Tabela 1).

A média das diferenças e os limites de concordância obtidos pela análise de Bland-Altman ao comparar os dados obtidos pela Farmácia e pelos Fornecedores 1 e 2 são apresentados na Tabela 2. Pode-se observar que a média dos valores de pH do Fornecedor 1 é estatisticamente diferente das médias dos da Farmácia e do Fornecedor 2, sendo estes valores superestimados. Pela análise de Bland-Altman (Figura 1A) verificou-se que as amostras estão distribuídas de forma heterogênea em torno da média, apresentando baixa correlação e alto limite de concordância. Já o Fornecedor 2 não apresentou diferenças significativas em relação ao valor de pH da Farmácia. Conforme visto na análise de

Tabela 1: Características organolépticas e físico-química da glucosamina sulfato entre farmácia e fornecedores

	Fornecedor 1	Fornecedor 2	Farmácia
Características organolépticas	Pó branco cristalino.	Pó creme a quase branco.	Pó quase branco.
Solubilidade	Facilmente solúvel em água; e praticamente insolúvel em etanol.	Solúvel em água; praticamente insolúvel em álcool.	Solúvel em água e praticamente insolúvel em álcool.
pH	$4,48 \pm 0,55^{*†}$	$4,09 \pm 0,56$	$4,078 \pm 0,56$
Densidade	$0,9999 \pm 0,24^{*†}$	$0,9389 \pm 0,014$	$0,9354 \pm 0,002$

pH: * $p = 0,004$ Fornecedor 1 vs Farmácia e † $p = 0,017$ Fornecedor 1 x Fornecedor 2; Densidade: * $p=0,0001$ Fornecedor 1 vs Farmácia e † $p = 0,001$ Fornecedor 1 vs Fornecedor 2. Os dados foram apresentados por média e desvio-padrão.

Bland-Altman, as medidas apresentaram forte correlação e boa concordância, uma vez que o viés observado é próximo de zero e não estatisticamente significativo (Figura 1B). Os valores do CCI para o pH da glucosamina sulfato com o Fornecedor 1 e 2 foram respectivamente 0,480 e 0,845.

No teste de densidade, pela análise da distribuição espacial dos pontos no teste de Bland-Altman, observou-se que a distribuição destes pontos é homogênea (Figura 1C e D), indicando a relação entre as diferenças e as médias das medidas, e um possível viés é sistemático. Ainda, verificou-se que, em altas densidades, o Fornecedor 1 superestimou os valores da Farmácia, assim como, em baixas densidades, o Fornecedor 2 subestimou os valores em relação à Farmácia (Figura 1C e D). Todavia, a densidade da glucosamina sulfato do Fornecedor 1 apresentou o valor de CCI de -0,064, e para o Fornecedor 2 0,134.

Discussão

Neste estudo, levantaram-se indícios que os aspectos físico-químicos exigidos pela Anvisa podem não ser suficientes para avaliar a qualidade e pureza das matérias-primas adquiridas pelas farmácias de manipulação. Esses dados indicam a necessidade e a importância das análises de composição química dessas matérias-primas, como a espectroscopia vibracional, uma técnica mais precisa para garantir o con-

Tabela 2: Análise de Bland-Altman para os Fornecedores 1 e 2 vs Farmácia nos testes de pH e densidade para as amostras de glucosamina sulfato

	Fornecedor 1 vs Farmácia	Fornecedor 2 vs Farmácia
	Média \pm IC 95%	Média \pm IC 95%
pH	-0,356 (-1,24 a 0,53)	-0,061 (-0,91 a 0,80)
Densidade	-0,065 (-0,114 a 0,016)	-0,003 (-0,03 a 0,02)

trole de qualidade dos produtos. Vale ressaltar que a margem entre valores mínimos e máximos dos testes físico-químicos exigidos pela Anvisa é muito grande; e isso poderia comprometer a eficácia terapêutica do produto manipulado pelas possíveis alterações quanto à concentração do princípio ativo nessas formulações.

O controle de qualidade faz-se necessário para que as demais etapas produtivas sejam controladas e padronizadas, pois ele abrange desde a aquisição da matéria-prima até o acompanhamento terapêutico. A Anvisa, por meio da gerência geral de inspeção de medicamentos e controle de produtos, tem indicado a inexistência de uma literatura técnica no País que sistematize os ensaios, processos e materiais utilizados por laboratórios de controle da qualidade e de produção. Dessa forma, verifica-se que é preciso uniformizar as metodologias empregadas nas análises de controle de medicamentos. Assim, é imprescindível a qualificação dos fornecedores para garantir que o produto final tenha os parâ-

metros de qualidade especificados no laudo do fabricante para que seja mantida a reprodutibilidade de cada lote quando o produto é adquirido.

Os ensaios de controle de qualidade realizados são importantes para comprovar que os medicamentos manipulados possuem padrão de qualidade aceitável, ou seja, foi preparado na dose certa, com uniformidade, estabilidade e com as características organolépticas corretas²⁰. As amostras analisadas não apresentaram diferenças significativas nos testes de solubilidade e características organolépticas entre os lotes analisados em relação à Farmácia e os Fornecedores 1 e 2. Entretanto, o pH da glucosamina para o Fornecedor 1 apresentou baixa reprodutibilidade

de, e, para o Fornecedor 2, excelente concordância, mas os valores de CCI foram de baixa reprodutibilidade. Convém ressaltar que os dados obtidos poderiam ser explicados considerando-se a possível degradação da matéria-prima de corrente de problemas no transporte ou armazenamento, causando alterações na determinação do pH²¹.

A contaminação microbiana da amostra é um dos fatores que podem contribuir para a alteração do pH das matérias-primas. Evidências experimentais sugerem que esta contaminação pode levar a perda de estabilidade do produto e, consequentemente, perda da eficácia terapêutica por degradação do princípio ativo²². A

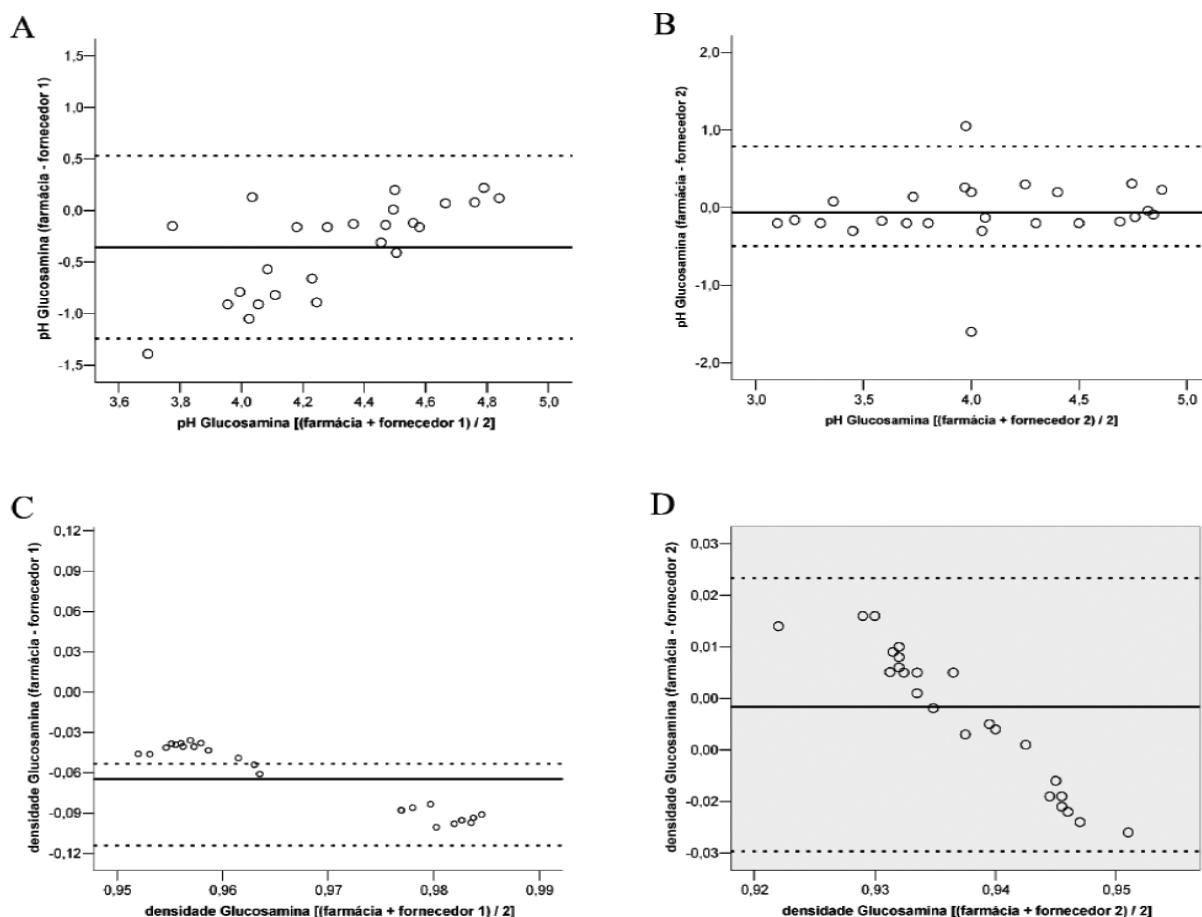


Figura 1: Análise dos parâmetros físico-químicos por Bland-Altman das amostras de glucosamina sulfato entre a Farmácia e os Fornecedores. (A) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; (B) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2; (C) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; e (D) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2. As linhas contínuas em negrito são referentes à média das diferenças, e as tracejadas indicam o intervalo de confiança de 95%

presença de microrganismos em fármacos manipulados é comum e pode estar associada à prática de manipulação e ausência de aplicação de testes para avaliar a qualidade microbiológica dos produtos acabados⁹. Medeiros et al.²² avaliaram amostras de produtos não estéreis quanto aos aspectos microbiológicos especificados pela Farmacopeia Brasileira. Essa análise demonstrou que 44,5% das amostras estudadas apresentaram contaminação por microrganismos viáveis, podendo ser identificada nestas a presença de *Staphylococcus aureus* e *Salmonella*. Considerando que as amostras do Fornecedor 1 apresentavam alterações significativas no valor de pH e que este pode ser influenciado pela presença de microrganismos, há a possibilidade destas estarem em desacordo com a norma de qualidade microbiológica; porém, no atual estudo não se pode afirmar que as amostras apresentavam contaminantes biológicos, pois não foram realizados os testes confirmatórios.

A densidade da glucosamina mostrou baixa reprodutibilidade para os dois fornecedores. Os valores de concordância dos Fornecedores 1 e 2 foram subestimados ou superestimados quando comparados aos valores obtidos na Farmácia. Contudo, entende-se que mais testes seriam necessários para aprovar ou reprovar a matéria-prima, pois não houve concordância satisfatória com os métodos utilizados, tendo em vista a amplitude entre os limites de concordância. No entanto, esses dados poderiam ser justificados em razão da variação na temperatura ambiente (20-25 °C) entre os Fornecedores e a Farmácia durante a realização dos ensaios, uma vez que tais valores se encontraram no intervalo exigido para cada matéria-prima, segundo Martindale¹⁸, e atendem às Boas Práticas de Fabricação da RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007¹⁰. Não há relatos na literatura brasileira de comprometimento na qualidade dos fármacos manipulados à base de glucosamina; no entanto, a glucosamina sulfato é muito higroscópica e instável²³. Assim, durante a fabricação, quantidades variáveis de potássio ou cloreto de sódio podem ser adicionados para melhorar a estabilidade do composto²³.

Inúmeros estudos evidenciam um alto índice de não conformidades físico-químicas em produtos manipulados. Bonifilio et al.²⁴, ao analisarem 2.347 amostras de diferentes fármacos manipulados em 117 farmácias de manipulação, identificaram que 21,4 % das amostras analisadas apresentavam desconformidades em relação às propriedades físico-químicas, e as não conformidades mais frequentes foram encontradas em ensaios de doseamento e uniformidade de doses. Dessa forma, a implantação da RDC nº 67 é considerada um grande avanço, mas observa-se uma carência generalizada de informações, mesmo que já existam algumas e estejam disponibilizadas aos profissionais²⁵. Além disso, as estratégias adotadas para a avaliação da qualidade do medicamento deveriam ser mais sensíveis, conforme os dados apresentados no atual estudo.

Segundo a Associação dos Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), a evolução de tecnologias permitiu à farmácia de manipulação desenvolver métodos que minimizam problemas a partir do controle de qualidade de matéria-prima, de processos e da qualidade em relação aos produtos acabados²⁶. As fórmulas magistrais, em geral, apresentam a mesma concentração do medicamento industrializado, mas também são prescritas em outras concentrações e podem vir associadas a outros fármacos, como diacereína, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroidais, codeína. Portanto, o laboratório de controle de qualidade é a ferramenta indispensável para o crescimento e a consolidação desse setor farmacêutico, sendo perfeitamente possível à implantação de controle de qualidade nas farmácias de manipulação, já que sua atribuição exige operações farmacotécnicas que não admitem falhas.

Conclusão

Em síntese, neste estudo, verificou-se que as amostras analisadas de glucosamina sulfato apresentaram características físico-químicas adequadas para a formulação de acordo com as

especificações estabelecidas pela farmacopeia como requisito mínimo dos testes físico-químicos exigidos pela Anvisa. Entretanto, a baixa reprodutibilidade observada nas amostras testadas sugere que a glucosamina não possui o grau de pureza adequado, o que pode comprometer a eficácia terapêutica de um produto manipulado. Assim, novas metodologias experimentais mais sensíveis devem ser adotadas para garantir a qualidade dos produtos adquiridos nas farmácias de manipulação.

Referências

1. Lopes Júnior OV, Inácio AM. Uso de glucosamina e condroitina no tratamento da osteoartrose: uma revisão da literatura. *Rev Bras Ortop.* 2013;48(4):300-6.
2. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):795-808.
3. Provenza J, Shinjo S, Silva J, Peron C, Rocha F. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 Aug;34(8):1455-62.
4. Henrotin Y, Lambert C. Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Oct;15(10):361.
5. Sherman AL, Ojeda-Correal G, Mena J. Use of glucosamine and chondroitin in persons with osteoarthritis. *PM R.* 2012 May;4(5 Suppl):S110-6.
6. Miller KL, Clegg DO. Glucosamine and chondroitin sulfate. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011 Feb;37(1):103-18.
7. Mullarkey T. Pharmacy compounding of high-risk level products and patient safety. *Am J Health Syst Pharm.* 2009 Sep 1;66(17 Suppl 5):S4-13.
8. Minghetti P, Pantano D, Gennari CGM, Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. *Health Policy.* 2014 Sep;117(3):328-33.
9. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential Risks of Pharmacy Compounding. *Drugs R D.* 2013 Mar;13(1):1-8.
10. Ministério da Saúde (Brasil), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em Farmácias. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF de 9 de outubro de 2007.
11. Ministério da Saúde (Brasil), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 214 de 12 de dezembro de 2006. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF de 18 de dezembro de 2006.
12. Ministério da Saúde (Brasil), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 354 de 18 de dezembro de 2003. Permite a manipulação de produtos farmacêuticos em todas as formas farmacêuticas de uso interno que contenham substâncias de baixo índice terapêutico, aos estabelecimentos farmacêuticos que cumprirem as condições especificadas. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, de 22 de dezembro de 2003.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Leis, decretos. Resolução nº 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácia e seus Anexos. Diário Oficial (da República Federativa do Brasil). Brasília, 24 de abril de 2000. Seção 1.
14. Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Rev Saúde Públ.* (2005);39:40691-4.
15. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. v. 2. Brasília, DF: Anvisa; 2010.
16. Compêndio Médico – Dicionário Brasileiro de Medicamentos. 34^a ed. SP: Organização Andrei; 1999.
17. Conrado MFL, Cordeiro PCC, Cordeiro PPM. Gestão Farmacotécnica Magistral. 2^a ed. Balneário Camboriú: Basse; 2008. Capítulo 1; p. 109-19.
18. Martindale, W. & K. Parfitt. The complete drug reference. 32th ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
19. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. Uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos. 2^a ed. Brasília, DF: Anvisa; 2008. p. 34-5.

20. Lacerda CD. Controle de qualidade de medicamentos manipulados. Portal Educação [internet]. 2014 fev [acesso em: 2014 jun 12]. Disponível em: <https://www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/55623/controle-de-qualidade-de-medicamentos-manipulados>
21. Gil ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2^a ed. São Paulo: Pharmabooks; 2007.
22. Medeiros ACD, Porto KL, Paiva AVR, Procópio JVV. Análise de contaminantes microbiológicos em produtos comercializados em farmácia de manipulação. *Rev Biol Farm.* 2007; 1(1):1-12.
23. Russell AS, Aghazadeh-Habashi A, Jamali F. Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products. *J Rheumatol.* 2002;29:2407-9.
24. Bonifilio R, Santos OMM, de Novaes ZR, Martinetti ANF, de Araújo MB. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2013;34(4):527-35.
25. Malta Jr A, Melo JGS, Silva GS. A farmácia de manipulação e a volta do uso de plantas medicinais. *Infarma*, Brasília, DF. 2001;13(11):76-81.
26. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais – Anfarmag. Manual de recomendação para avançamento de formulações magistrais (Boas Práticas de Manipulação). 1^a ed. São Paulo; 1997. p. 21.