

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.

Descritores: 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) n° 67, de 8 de outubro de 2007, que revogou as Resoluções RDC n° 214, RDC n° 354 e RDC n° 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 intraclasse (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 significativa 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±0,55*†	4,09±0,56	4,078±0,56
Densidade	0,9999±0,24*†	0,9389±0,014	0,9354±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 ± IC 95%	Média ± 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,

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 decorrente 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, conseqüentemente, perda da eficácia terapêutica por degradação do princípio ativo²². A

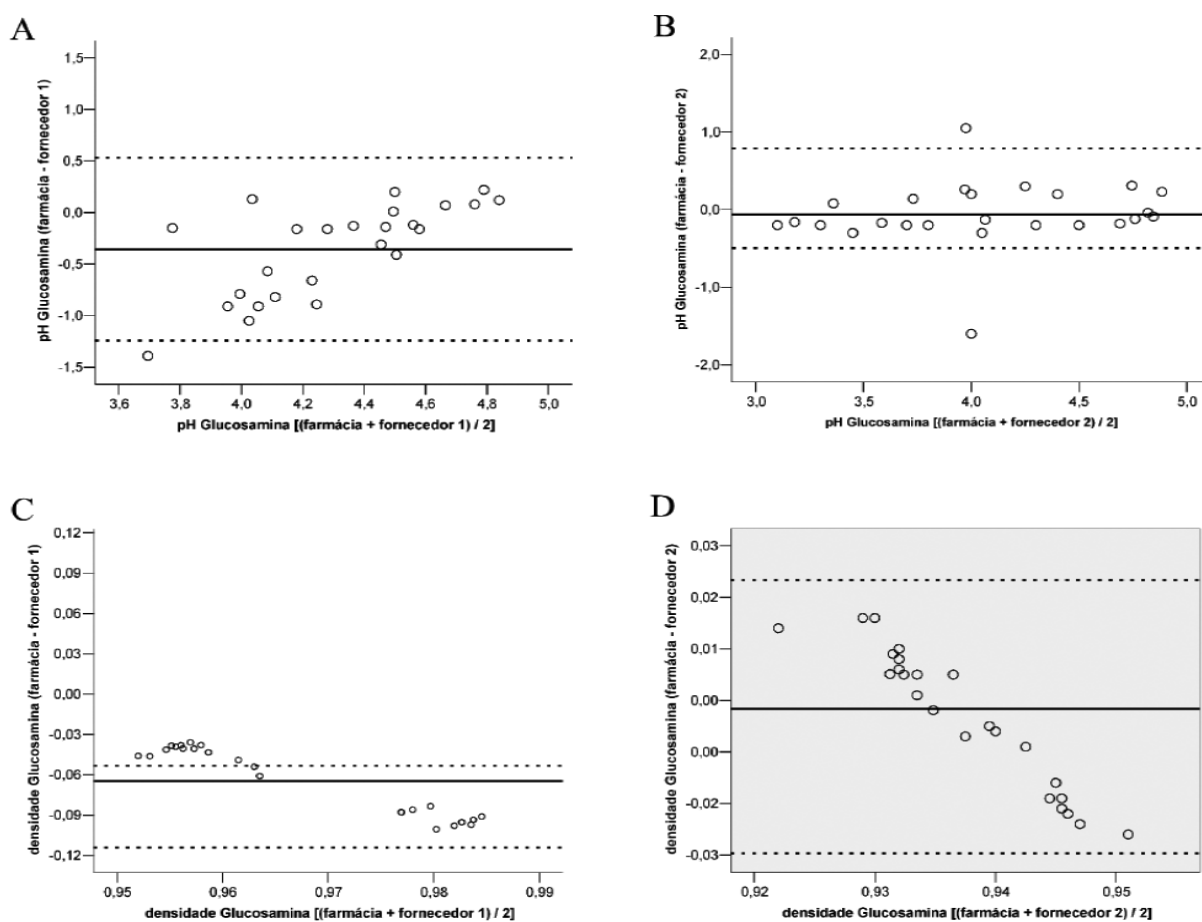


Figura 1: Análise dos parâmetros físico-químicos por Bland-Altman das amostras de glucosamina sulfato entre a Farmácia e os Fornecedores. (A) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; (B) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2; (C) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; 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 n° 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 n° 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

- 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.
- 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.
- 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.
- Henrotin Y, Lambert C. Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Oct;15(10):361.
- 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.
- Miller KL, Clegg DO. Glucosamine and chondroitin sulfate. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011Feb;37(1):103-18.
- 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.
- 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.
- Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential Risks of Pharmacy Compounding. *Drugs R D.* 2013 Mar;13(1):1-8.
- 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 Oficinas para Uso Humano em Farmácias. *Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF de 9 de outubro de 2007.*
- 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.*
- 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.*
- 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.
- Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Rev Saúde Públ.* (2005);39:40691-4.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira. v. 2.* Brasília, DF: Anvisa; 2010.
- Compêndio Médico – Dicionário Brasileiro de Medicamentos. 34ª ed. SP: Organização Andrei; 1999.
- Conrado MFL, Cordeiro PCC, Cordeiro PPM. *Gestão Farmacotécnica Magistral. 2ª ed.* Balneário Camboriu: Basse; 2008. Capítulo 1; p. 109-19.
- Martindale, W. & K. Parfitt. *The complete drug reference.* 32th ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. Uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos. 2ª 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. 2ª 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 aviamento de formulações magistrais (Boas Práticas de Manipulação). 1ª ed. São Paulo; 1997. p. 21.

