

Divergências nas exigências regulatórias para preparações magistrais e medicamentos industrializados

Divergences in regulatory requirements for compounded formulation and industrialized medicines

Recebido em: 27/11/2019

Aceito em: 20/06/2020

**Fernanda Fernandes FARIAS; Ellen Gameiro HILINSKI;
Valéria Adriana Pereira MARTINS; Edilene Afonso VIEIRA;
Luz Marina TRUJILLO**

*Instituto Adolfo Lutz. Av. Dr. Arnaldo, n 355. Cerqueira Cesar.
CEP 01246-902. São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: farmafernanda@gmail.com*

ABSTRACT

Compounding medication are important in the supply of drugs not commercially available to patients with special needs. However, quality control requirements differ from those applied to industrialized medicines. This study aimed to elucidate differences between Anvisa RDC n° 67/2007, which regulates the compounding medicines, and RDC n° 310/2019, which regulates the production of industrialized medicines. The main differences related to quality control were highlighted. Whereas for the compounding preparations only quarterly content and uniformity analyzes are required, processed products are only released for commercialization or distribution after satisfactory quality has been proven for all the batches produced, and it is mandatory to carry out full testing with validated methods. As a consequence of lower regulatory requirements, several reports are found in the literature about quality deviations of drug compounding. Among the most common are drugs with asset swaps, fraud by adding undeclared substances, dosage errors leading to poisoning and death. Solutions to these problems include updating RDC No. 67, with pertinent adjustments for stricter quality control, constant sanitary inspection of establishments and market monitoring.

Keywords: drug regulation; quality control; drug compounding

RESUMO

As preparações magistrais são importantes no suprimento de medicamentos não disponíveis comercialmente para pacientes com necessidades especiais. Entretanto, as exigências regulatórias quanto ao controle da qualidade são diferentes das aplicadas aos medicamentos industrializados. Esse estudo teve como objetivo elucidar diferenças entre a RDC n° 67 de 2007, que regulamenta a manipulação de medicamentos, e a RDC n° 310 de 2019, que normatiza a produção de medicamentos industrializados. Foram destacadas as principais diferenças relativas ao controle da qualidade. Enquanto para as preparações magistrais são exigidas apenas análises de teor e uniformidade trimestralmente, os industrializados somente são liberados, para comercia-

lização ou distribuição, após a comprovação da qualidade satisfatória para todos os lotes produzidos, sendo obrigatória a realização de ensaios completos com métodos validados. Como consequência da menor exigência regulatória, são encontrados diversos relatos na literatura sobre desvios de qualidade de medicamentos manipulados. Entre os mais comuns estão medicamentos com troca de ativos, fraudes por adição de substâncias não declaradas, erros de dosagens, podendo levar a intoxicação e óbito. Soluções para esses problemas incluem a atualização da norma RDC nº 67, com adequações pertinentes para um controle da qualidade mais rigoroso, a fiscalização sanitária constante dos estabelecimentos e o monitoramento do mercado.

Palavras-chave: legislação de medicamentos; controle da qualidade; formulação farmacêutica.

INTRODUÇÃO

No Brasil, o medicamento de referência ou industrializado é aquele caracterizado por ser inovador e apresentar registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Este necessita ser aprovado com base em dados toxicológicos abrangentes e ensaios clínicos em animais e humanos, demonstrando segurança e eficácia. São produzidos com alto rigor de qualidade, segundo boas práticas de fabricação, e submetidos a testes químicos e microbiológicos, contemplando estudos de estabilidade para determinação do prazo de validade. Já um medicamento genérico, pode ser fabricado após o período de proteção patentária, sendo exigida a comprovação de equivalência farmacêutica e bioequivalência em relação ao medicamento referência (1).

Situação diferente ocorre para as preparações magistrais que, a princípio, são produzidas em pequena escala com o intuito de suprir uma demanda de indivíduos com necessidades médicas únicas, e que não podem ser tratadas com um medicamento disponível comercialmente (2). Embora seja uma prática milenar e que deu início à manufatura dos medicamentos industrializados como conhecemos hoje, a legislação sanitária para os medicamentos manipulados não possui o mesmo rigor e exigência de boas práticas de manipulação que aqueles medicamentos (3).

Atualmente, a resolução que regulamenta a produção dos medicamentos manipulados é a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 67 de 2007, que trata das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, enquanto as Boas Práticas de

Fabricação para Medicamentos industrializados foi atualizada e publicada por meio da RDC nº 301 de 2019. Além desta última, outras normas devem ser seguidas para obtenção de registro do medicamento referência, contemplando o intensivo controle de impurezas prejudiciais do ponto de vista toxicológico para o paciente (4,5).

A discussão sobre o impacto das diferenças nas legislações dos dois tipos de medicamentos ainda é escassa na literatura científica brasileira. Desta forma, esta revisão tem como objetivo elucidar as divergências nas exigências das normas que regulamentam a fabricação de medicamentos industrializados e manipulados e as consequências para a Saúde Pública.

1. Surgimento das farmácias de manipulação. As farmácias de manipulação começaram a se expandir no Brasil a partir de 1980 e ganharam força com o surgimento de distribuidoras de matérias-primas fracionadas (6). Além disso, a criação dos medicamentos genéricos em 1999 e o incremento das prescrições utilizando apenas a Denominação Comum Brasileira (DCB) deixaram um mercado com lacunas, pois as indústrias farmacêuticas reduziram o interesse pela fabricação de itens de baixa rentabilidade, fortalecendo ainda mais o setor magistral (7).

Em outros países, a farmácia de manipulação surgiu com papel definido e regulamentado: o de complementar as lacunas da oferta terapêutica das indústrias, preparando medicamentos não disponíveis no mercado e necessários a um paciente específico. Entretanto, no Brasil, apesar das farmácias possuírem o apelo do medicamento personalizado,

na prática, realizam, em sua maioria, a preparação de formulações com a mesma composição de medicamentos industrializados, entretanto, sem a exigência de realização de ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência preconizados pela legislação (8,9).

2. Falsificações e erros de manipulação. Na mesma proporção em que ampliaram número de farmácias magistrais no país, foi evidenciado o aumento de denúncias e apreensões pelos grupos de Vigilância Sanitária por não conformidades relacionadas às Boas Práticas de Manipulação (8) produto do convênio Ensp/Anvisa, apresentam-se e problematizam-se elementos que possam contribuir para a reflexão sobre a estruturação da Rede Nacional de LVS no enfrentamento de demandas analíticas, usando os MMs como organizadores da discussão. Identificaram-se os laboratórios públicos (LP).

A equipe do Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos (NFQM) do Instituto Adolfo Lutz (IAL) relatou diversos casos de desvios de qualidade em formulações de medicamentos manipulados, encaminhadas pela Vigilância Sanitária (10-15) Cosméticos e Saneantes do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo recebeu cinco amostras de matérias-primas de substâncias controladas (uma de anfepramona, três de diazepam e uma de femproporex).

Guardia e cols (2011) relataram a subdosagem em cápsulas manipuladas de bromazepam, uma substância ativa de uso controlado e regulamentado pela Portaria N^o 344/98 da Anvisa, indicada como medicamento ansiolítico, hipnótico, relaxante neuro-músculo-esquelético e sedativo. O uso de medicamentos com subdosagem do ativo pode levar a falhas terapêuticas, provocando agravamento natural da doença (10).

Em outro caso, foi detectada superdosagem de uma solução oftálmica de nitrato de prata 1%, que apresentava valor trinta vezes superior ao declarado. O uso desta solução é obrigatório nas primeiras horas de vida em neonatal, como prevenção da conjuntivite gonocócica (11).

Convém informar que estes erros não acontecem apenas com o produto manipulado acabado.

Yano e cols (2012) relataram o recebimento de cinco amostras de matérias-primas de substâncias controladas (uma anfepramona, três de diazepam e uma de femproporex) advindas de farmácias de manipulação, com suspeita de falsificação do conteúdo por amido de milho. Após os ensaios, foi verificado que apenas uma das cinco amostras apresentava identificação positiva para o ativo sob avaliação, conforme descrito no rótulo, confirmando a suspeita de adulteração para as demais amostras (12).

Em outro estudo realizado por Yano e cols (2011), foi detectada a falsificação de formulações supostamente “naturais”, contendo extratos vegetais utilizados no tratamento de lombalgia, artrites e tendinites. Dentre as vinte e cinco amostras analisadas entre 2004 e 2010, sete apresentaram identificação positiva para fármacos glicocorticoides e piroxicam, indicando uma situação de alerta, uma vez que não estavam declarados nos rótulos dos produtos analisados (13).

Assim como fraudes por adição de substâncias não declaradas, erros na rotulagem também são frequentes nas formulações manipuladas. A falta de informações como o nome do paciente ou do prescritor, a via de administração, a posologia, a abreviação do nome dos fármacos ou o emprego do nome popular das plantas medicinais ao invés do nome científico, podem gerar dúvidas quanto à qualidade de seus conteúdos e a forma correta de uso (14).

Em 2018, Farias e cols (2018) publicaram a ocorrência de desvios graves de qualidade em medicamentos manipulados, decorrentes de erros farmacotécnicos, assim como a ausência de ensaios mínimos de controle da qualidade nos produtos. Um dos casos esteve relacionado ao aviamento de uma formulação contendo ácido acético em concentração superior à prescrição médica. O paciente sofreu graves queimaduras na região genital que resultaram em internação hospitalar. Outro desvio esteve relacionado a um xarope de cetoconazol de uso pediátrico, que foi formulado com alto teor de tensoativo aniônico, caracterizando uma formulação de shampoo. Cápsulas de hormônio tireoidiano T4 de 200 µg apresentaram teores abaixo da especificação (90,00%), podendo causar ineficácia terapêutica no tratamento; e superdosagens em cápsulas de 25 µg

de até 811,12% (limite superior de especificação 110,00%), podendo ocasionar intoxicação; outros desvios foram evidenciados neste trabalho (15).

Além dos relatos feitos pelos pesquisadores do NFQM, outros laboratórios nacionais e internacionais já notificaram erros graves relacionados a medicamentos manipulados. Dois casos de óbito, resultantes de uma intoxicação acidental de pai e filho por doses de colchicina 100 vezes maiores que a habitual, foram relatados por Misuta e cols (2006) (16). Em outro estudo feito pelo Hospital Albert Einstein de São Paulo em 2014, foi relatada a intoxicação pelo uso de vitamina D em uma dose duas mil vezes superior à prescrita, na qual o paciente desenvolveu hipercalcemia e piora do quadro de insuficiência renal (17).

Nos EUA, mais especificamente no Estado de Massachusetts, em setembro de 2012, ocorreu um surto de meningite fúngica, que resultou no óbito de 64 pacientes e causou infecções em 793, por falhas no controle da qualidade microbiológico de um medicamento injetável, possivelmente o pior episódio associado a erro de manipulação de medicamentos no país (18).

3. Norma regulatória do setor das farmácias de manipulação. A norma que regulamenta o setor magistral é a RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007, instituída pela Anvisa, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias (4). Com essa norma, as farmácias foram classificadas em seis grupos de atividades desenvolvidas, conforme complexidade do processo de manipulação e natureza de seus insumos, mas nenhuma restrição foi estabelecida para a manipulação de qualquer fármaco, mesmo os de baixo índice terapêutico (7).

A RDC nº 67/2007 sofreu algumas alterações com a publicação da RDC 87/2008 e, posteriormente, com a RDC 21/2009; entretanto, a primeira continua vigente. A RDC 87/2008 declara que na ausência de indicação da duração do tratamento na prescrição da preparação magistral, o farmacêutico poderá aviar novamente a receita por meio de confirmação expressa do prescritor, ou seja, cabe ao farmacêutico entrar em contato com o médico e solicitar a autorização para efetuar o procedimento (19).

A realização de ensaios mínimos em todas as preparações magistrais e oficiais, de acordo com a Farmacopeia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela Anvisa, está prevista na RDC 67/2007. Entretanto a RDC 87/2008 alterou os ensaios mínimos a serem realizados, incluindo o termo “quando aplicável” para a realização do ensaio de pH em preparações líquidas não-estéreis, conforme Quadro 1, e aumentou a frequência de análise para no mínimo uma fórmula bimestral, ao invés de trimestral (19).

Além desses ensaios, a RDC 67/2007 inclui a necessidade de realização dos testes para determinação de umidade, caracteres organolépticos, materiais estranhos e cinzas totais bem como para a contagem de micro-organismos em matérias-primas de origem vegetal. Entretanto, umas das alterações da RDC 87/2008 instituiu que a avaliação macroscópica seja realizada apenas quando aplicável (19).

Com a publicação da RDC 21/2009, foram estabelecidos novos critérios para a manipulação de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial, em formas líquidas de uso interno, como por exemplo, a exigência de salas de manipulação exclusivas a cada classe de fármacos, dotadas de antecâmara e sistemas de ar independentes com eficiência comprovada (20).

Quadro 1. Ensaios mínimos exigidos para as preparações magistrais sólidas, semi-sólidas e líquidas não-estéreis e sua aplicabilidade, segundo a RDC 87/2008 da Anvisa

Preparações	Ensaios
Sólidas	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, peso médio
Semi-sólidas	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH (quando aplicável), peso
Líquidas não-estéreis	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH (quando aplicável), peso ou volume antes do envase

Embora a legislação tenha trazido uma regulamentação para o setor, relatos de desvios da qualidade e questionamentos técnicos regulatórios são apresentados periodicamente. Dentre os mais frequentes encontram-se a associação de fármacos sem a realização de estudos prévios de estabilidade e eficácia terapêutica, a impossibilidade de análi-

se de teor e uniformidade de conteúdo em todas as preparações, ficando o controle de qualidade limitado aos ensaios de descrição do medicamento, aspecto, características organolépticas e peso médio (7). A própria Anvisa enfatiza a dificuldade do setor magistral em atender aos padrões de qualidade adotados pela atual indústria farmacêutica (9).

Tabela 2. Composição das Instruções Normativas e seus respectivos assuntos da RDC 301/2019

Instrução normativa (IN)	Assunto
IN nº 35	Medicamentos Estéreis
IN nº 36	Insumos e Medicamentos Biológicos
IN nº 37	Medicamentos Radiofármacos
IN nº 38	Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais
IN nº 39	Medicamentos Fitoterápicos
IN nº 40	Atividades de amostragem de matérias-primas e materiais embalagens utilizados na fabricação de medicamentos
IN nº 41	Medicamentos Líquidos, Cremes ou Pomadas
IN nº 42	Medicamentos Aerossóis Pressurizados Dosimetrados para Inalação
IN nº 43	Sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos
IN nº 44	Radiação Ionizante na Fabricação de Medicamentos
IN nº 45	Medicamentos Experimentais
IN nº 46	Medicamentos Hemoderivados
IN nº 47	Atividades de qualificação e validação
IN nº 48	Amostras de referência e de retenção

4. Normas relacionadas à produção de medicamentos industrializados. Para a indústria farmacêutica, o rigor e as exigências se intensificaram com a publicação de novas legislações, caracterizando o mercado industrial de medicamentos como um dos mais regulamentados. A principal normativa que garante a qualidade dos medicamentos no Brasil por meio da regulamentação das boas práticas de fabricação é a RDC nº 301/2019 (5). Esta resolução revogou a RDC nº 17/2010 que foi responsável por grande impacto para o setor (21), estabelecendo as novas diretrizes para a realização das inspeções sanitárias realizadas pelos órgãos regulatórios, cada vez mais exigentes. Para que as indústrias farmacêuticas cumprissem tal resolução, foi necessária uma modernização nas linhas de produção, sendo o registro de medicamentos somente

aprovado após confirmação de condições satisfatórias durante a inspeção regulatória (22).

A RDC/2019301 tornou-se ainda mais abrangente que a antiga RDC 17/2010. Além de manter os tópicos de garantia da qualidade, reclamações, recolhimento de produto, higiene pessoal, auto-inspeção e auditoria da qualidade, instalações e equipamentos, qualidade da água utilizada na indústria farmacêutica, procedimentos para limpeza e redução das contaminações cruzadas e microbianas durante a produção, juntamente a ela foram instituídas 14 Instruções Normativas (IN) de assuntos específicos, conforme descrito no Quadro 2 (5).

Se a RDC 17/2010 já abordava assuntos mais específicos, e apresentava uma exigência maior para a fabricação de um medicamento industriali-

zado, quando comparada à RDC 67/2007 para preparações magistrais, a RDC 301/2019 traz um rigor ainda maior com o detalhamento das Instruções Normativas. Para exemplificar algumas divergên-

cias entre estas duas resoluções no Quadro 3 estão as mudanças estabelecidas pela nova legislação e o posicionamento do mesmo assunto abordado na RDC 67/2007.

Quadro 3. Comparação das principais divergências normativas da RDC nº 301 de 2019 versus a RDC nº 67 de 2007

Atualizações da RDC 301/2019 frente a RDC 17/2010	Abordagem da RDC 67/2007
Inclusão das BPF para todo ciclo de vida do produto	BPMF estabelecem para as farmácias os requisitos mínimos para a aquisição e controle de qualidade da matéria-prima, armazenamento, manipulação, fracionamento, conservação, transporte e dispensação de preparações magistrais e officinais
Conhecimento completo da cadeia de rastreabilidade do insumo ativo	Exigem que os rótulos das matérias-primas fracionadas contenham identificação que permita a rastreabilidade desde a sua origem
Introdução do Gerenciamento de risco para mitigação de riscos e compartilhamento de área	Não abordam tratamento de gerenciamento de risco
Auditoria in loco obrigatória para fabricante e fornecedores de insumos ativos	Exigem o estabelecimento de critérios, qualificação dos fornecedores e fabricantes e produtos entregues com certificado de análise
Amostras de referência de todos os lotes de material de embalagem primária e impressa	Não exigem amostras de referência
Monitoramento contínuo de partículas em áreas estéreis grau A	Monitoramento periódico do processo de sanitização para detectar o surgimento de microrganismos persistentes ou resistentes

BPF: Boas práticas de fabricação; BPMF: Boas práticas de manipulação em farmácias

Com relação às divergências entre os requisitos de Controle da Qualidade apresentados pelas duas resoluções, podem ser destacados pontos como a exigência da coleta de amostras, especificações, execução de testes, organização, documentação, procedimentos de liberação que assegurem que os testes relevantes e necessários sejam executados e que os produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória para todos os lotes produzidos, que são especificações preconizadas pela RDC 301/2019 (5). A RDC nº 67/2007 obriga a realização dos ensaios para determinação do teor do ativo em pelo menos um medicamento diluído preparado, trimestralmente. O mesmo intervalo de tempo é empregado para fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 25 mg (4).

A RDC 301/2019 estabelece ainda que os métodos analíticos sejam validados e que os produtos acabados possuam a composição qualitativa e quantitativa em conformidade com o descrito no registro

ou na autorização para uso em ensaio clínico. Além disso, os componentes devem ter a pureza exigida e ser acondicionados em embalagens apropriadas e devidamente rotuladas; os resultados da inspeção e dos testes realizados nos materiais, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser registrados, demonstrando que foram formalmente avaliados em relação à especificação, incluindo também a revisão e avaliação da documentação relevante de produção e uma análise crítica dos desvios dos procedimentos especificados (5).

5. Outras especificações para medicamentos industrializados. A mais recente preocupação da indústria farmacêutica em relação à qualidade dos medicamentos distribuídos aos pacientes é a presença de impurezas. Conforme definição da Anvisa, impureza é qualquer componente de um medicamento diferente do ativo ou excipiente, proveniente do processo de produção ou armazenamento dos medicamentos. As impurezas podem

ser classificadas em três grandes grupos: orgânicas, inorgânicas ou solventes residuais (23).

Dentre as últimas regulamentações sobre impurezas está a RDC 53/2015 que trata da notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semi-sintéticas. Os produtos de degradação fazem parte das impurezas orgânicas e são resultantes de alterações químicas após exposição, seja por temperatura, umidade, oxidação ou diferenças de pH (24).

Com o estabelecido por esta resolução, as indústrias farmacêuticas devem realizar o estudo de degradação forçada, o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade com especificidade e seletividade adequada, bem como fornecer informações acerca das possíveis rotas de degradação de um determinado produto. Devem atender a estas exigências tanto para obtenção do registro de novos produtos, como para a manutenção do registro daqueles que já se encontram no mercado. A realização destes estudos é bastante complexa e exige o emprego de ferramentas específicas, como equipamentos de espectrometria de massas e pessoal qualificado e especializado para conduzir os experimentos (25).

Em janeiro de 2018 foram publicados novos capítulos na Farmacopeia Americana relativos à determinação de impurezas metálicas em medicamentos (Capítulos 232 e 233). Anteriormente, a técnica utilizada consistia em um ensaio limite colorimétrico que determinava a presença ou não de metais pesados; atualmente, os novos capítulos, denominados “identificação de metais elementares”, exigem o uso de equipamentos de alta tecnologia que empregam a Espectrometria de Emissão Atômica por Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES e ICP-MS) capazes de determinar a concentração destas impurezas nos medicamentos em ordens de ppm e ppb (26).

O próximo desafio para os laboratórios de controle da qualidade de medicamentos será a determinação de compostos extraíveis e lixiviáveis das embalagens primárias. Para tal estudo, devem ser considerados: a estrutura química do material da embalagem primária e os excipientes do medicamento; os possíveis grupos funcionais e estruturas

moleculares que possam interagir no ambiente embalagem-produto e as condições ambientais que o medicamento será submetido (25).

Estas resoluções e novas especificações são ferramentas que visam garantir quesitos fundamentais de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos distribuídos e comercializados para a população.

CONCLUSÃO

De maneira geral, as formulações magistrais permitem adequar os tratamentos às necessidades reais dos pacientes que precisam de medicamentos especializados e que não estão disponíveis comercialmente. Entretanto, a falta de realização de ensaios químicos e toxicológicos como teor, uniformidade de conteúdo e pureza, que permitem determinar a conformidade farmacêutica do medicamento, podem resultar em desvios da qualidade, sendo o mais comum a dosificação incorreta, que são raramente identificados em tempo oportuno e ocasionam falhas terapêuticas.

Este artigo tem como limitação a escassez de informações na literatura a respeito do impacto nas divergências regulatórias. Também por este motivo, o presente estudo mostra a relevância de discutir o assunto. Muito embora as exigências para a produção de um medicamento industrializado sejam maiores e específicas, estas não garantem ausência de desvios da qualidade, mas colaboram na prevenção, diagnóstico e tratamento de problemas mais sérios que possam afetar os pacientes que já se encontram debilitados. Por fim, a atualização da norma vigente, RDC 67/2007 para preparações magistrais, com adequações pertinentes para um controle da qualidade mais eficaz, poderia estabelecer maior rigor dos estabelecimentos magistrais durante a manipulação, para produzir medicamentos que atendam às especificações de qualidade. Adicionalmente, a fiscalização sanitária constante dos estabelecimentos e o monitoramento da qualidade dos medicamentos manipulados, por meio de programas estabelecidos pelos órgãos de vigilância, poderiam fornecer informações importantes sobre o cumprimento da legislação e das boas práticas de manipulação pelas farmácias magistrais.

REFERÊNCIAS

1. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conceitos e definições de medicamentos [Internet]. [cited 2019 Aug 20]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/conceitos-e-definicoes>
2. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential Risks of Pharmacy Compounding. *Drugs R D*. 2013;13(1):1-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40268-013-0005-9>
3. Boodoo JM. Compounding problems and compounding confusion: Federal Regulation of Compounded Drug Products and the FDAMA circuit Split. Vol. 36, *Am J Law Med*. 2010. p. 220-247.
4. BRASIL. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias e seus anexos. Resolução nº 67, de 08 de outubro de 2007. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*; 2007 p. 29-58.
5. BRASIL. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Resolução nº 301, de 21 de agosto de 2019. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *D Diário Oficial da União*; 2019.
6. Thomaz S. Manipulação magistral no Brasil: cinco séculos de futuro. *Int J Pharm Compd*. 2001;3(1):10-16.
7. Letice M, Almeida C. Análise e discussão de aspectos críticos da Resolução 67/2007 da ANVISA para as farmácias com manipulação. *Infarma*. 2010;22(11/12):13-24.
8. Silva ACP, Oliveira CVS, Cavalheiro MVS, Miranda MCC. Desafios para a rede nacional de laboratórios de vigilância sanitária: o caso dos medicamentos manipulados. *Cien Saude Colet*. 2010 Nov;15(suppl 3):3371-3380. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000900012&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org/pdf/csc/v15s3/v15s3a12.pdf
9. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. *Rev Saude Pub*. 2005;39(4):691-694. Available from: <https://www.scielo.org/article/rsp/2005.v39n4/691-694/pt/>
10. Guardia RCA, Del Bianco MB, Farias FF, Yano HM. Relato de caso: subdosagem de bromazepam em cápsulas manipulada. *Bol do Inst Adolfo Lutz*. 2011;21(1):24-25.
11. Yano HM, Trujillo LM, Farias FF, Del Bianco MB, Guardia RCA, Auricchio MT. Superdosagem de solução oftálmica de nitrato de prata 1% em produto manipulado. *Bol do Inst Adolfo Lutz*. 2011;21(2):39-40.
12. Yano HM, Farias FF, Bianco MB Del, Auricchio MT, Oliveira JGA, Gomes PF, et al. Adulteração de matéria-prima de uso controlado, encontrada em farmácia de manipulação, pela autoridade sanitária. *BEPA*. 2012;9(101):16-23.
13. Yano HM, Guardia RCA, Farias FF, Santos AP, Auricchio MT. Identificação de corticóides e piroxicam por cromatografia em camada delgada em medicamentos manipulados falsificados. *BEPA*. 2011;8(95):4-13.
14. Yano HM, Guardia RCA, Farias FF, Bianco MB Del, Auricchio MT. Problematização de rotulagem em produtos farmacêuticos manipulados de acordo com a legislação vigente. *BEPA*. 2011;8(88):23-6.
15. Farias FF, Yano HM, Yudice EDC, Guilherme MP, Martins VAP, Trujillo LM, et al. Detecção de desvios de qualidade nos medicamentos manipulados: solução de ácido acético, xarope de cetozonazol e cápsulas de hormônio tireoidiano T4. *Vigilância Sanitária em Debate*. 2018;6(3):22.
16. Miyagui MN, Soares DA, Oliveira MLF de. Quebra de normas de segurança na formulação de medicamentos e mortes por intoxicação pela colchicina em adultos. *Rev Ciênc Méd*. 2006;15(4):347-351. Available from: <http://periodicos.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/viewFile/1106/1081>
17. Marins TA, Galvão TFG, Korke F, Malerbi DA, August C, Ganc AJ, Korn D, et al. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. *Einstein*. 2014;12(2):242-244.
18. FDA. New England Compounding Center Pharmacist Sentenced for Role in Nationwide Fungal Meningitis Outbreak [Internet]. Food and Drug Administration.: U.S. Department of Justice Press Release January 31, 2018. 2019. Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/press-releases/january-31-2018-new-england-compounding-center-pharmacist-sentenced-role-nationwide-fungal>
19. BRASIL. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. Resolução nº 87, de 21 de novembro de 2008. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*; 2008. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0087_21_11_2008.html
20. BRASIL. Altera o item 2.7, do Anexo III, da Resolução nº 67, de 8 de outubro de 2007. Resolução nº 21, de 20 de maio de 2009. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*; 2009. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0021_20_05_2009.html
21. BRASIL. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Resolução nº 17, de 16 de abril de 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*; 2010. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html

22. Deus FJT, Sá PFG. Evolução da normatização de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e o seu impacto na qualidade de medicamentos comercializados no Brasil. [Internet]. p. 1-16. Available from: <http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/SAUDE/FERNANDOJUSTINO TORRES DE DEUS.pdf>
23. EMA. ICH Topic Q 3 B (R2) Impurities in New Drug Products. European Medicines Agency. 2006 p. 1-14. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-b-r2-impurities-new-drug-products-step-5_en.pdf
24. BRASIL. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares. Resolução nº 53, de 4 de dezembro de 2015. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União; 2015. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3295768/%281%29RDC_53_2015_COMP.pdf/d38f507d-745c-4f6b-a0a6-bd250f2e9892
25. Markman BEO, Hilinski EG, Farias FF. Desafios atuais dos laboratórios de saúde pública frente às novas exigências regulatórias. Rev Adm Saúde. 2019;19.
26. Jin C. Clean Chemistry for Elemental Impurities Analysis of Pharmaceuticals in Compliance with USP 232. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2016;17(5):1141-1149. DOI: 10.1208/s12249-015-0452-4