

A Farmacopeia Europeia: um livro oficial com cinquenta anos

The European Pharmacopoeia: an official book with fifty years

Conceição J.¹, Pita J.R.², Cabral-Marques H.M.³, Sousa Lobo J.M.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A Farmacopeia Europeia é uma farmacopeia regional publicada pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde, do Conselho da Europa, com sede em Estrasburgo. Este organismo inclui a Comissão da Farmacopeia Europeia e coordena a Rede Europeia de Laboratórios Oficiais de Comprovação da Qualidade de Medicamentos. Desde 1964 até 2018, foram publicadas nove farmacopeias oficiais, estando a Farmacopeia Europeia 9 prestes a deixar de ser oficial, já que a 1 de janeiro de 2020 entrará em vigor a Farmacopeia Europeia 10. Em relação à frequência de atualização e revisão, presentemente, a farmacopeia tem nova edição a cada três anos com oito suplementos adicionais. Nesta publicação efetua-se uma sinopse histórica da Farmacopeia Europeia e articula-se o tema com as principais entidades internacionais envolvidas na legislação e regulamentação de medicamentos.

Palavras-chave: Farmacopeia Europeia, Medicamentos, Regulamentação, Qualidade.

ABSTRACT

The European Pharmacopoeia is a regional pharmacopoeia published by the European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe based in Strasbourg. This entity includes the European Pharmacopoeia Commission and coordinates the European Network of Official Medicines Control Laboratories. From 1964 to 2018, nine official pharmacopoeias have been published, and the European Pharmacopoeia 9 is about to cease to be official, as the European Pharmacopoeia 10 will enter into force on the 1st of January 2020. Regarding the frequency of updating and revision, presently, the pharmacopoeia has a new edition every three years with eight additional supplements. The aim of this publication is to perform a historical synopsis of the European Pharmacopoeia and to articulate the subject with the main international entities involved in legislation and regulatory affairs of medicinal products.

Keywords: European Pharmacopoeia, Medicinal products, Regulation, Quality.

¹ UCIBIO/REQUIMTE, MedTec-Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Departamento de Ciências do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal.

² Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra (CEIS20), Laboratório de Sociofarmácia e Saúde Pública, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Portugal.

³ Instituto de Investigação do Medicamento da Universidade de Lisboa (iMed.Ulisboa), Departamento de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal.

Autor para correspondência: Jaime Conceição, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Departamento de Ciências do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto; jmgmconceicao@ff.up.pt

Submetido/Submitted: 13 junho 2019 | Aceite/Accepted: 10 julho 2019

INTRODUÇÃO

O medicamento (Figura 1) constitui um produto de elevado valor acrescentado, com impacto humano, social e económico, e que é regulado por razões de Saúde Pública¹⁻³. O sistema regulador europeu de medicamentos, constituído por uma rede de cerca de cinquenta autoridades regulamentares dos trinta e um países do Espaço Económico Europeu (vinte e oito Estados Membros da União Europeia, Islândia, Liechtenstein e Noruega), pela Comissão Europeia e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), assegura aos doentes da União Europeia acesso a medicamentos seguros, efi-

cazes e de qualidade⁴. Além destes três atributos essenciais, a avaliação económica dos medicamentos constitui um quarto parâmetro de extrema importância e realiza-se através de estudos de custo/benefício, custo/utilidade e custo/efetividade^{5,6}.

A nível nacional, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), fundada em 1993 e com sede em Lisboa, regula e supervisiona os sectores dos medicamentos, dos dispositivos médicos e dos produtos cosméticos⁷⁻⁹.

Atualmente, as farmacopeias são livros oficiais que estabelecem as normas da



Figura 1. Características gerais do medicamento.

qualidade para os medicamentos e para os produtos que são utilizados no seu fabrico¹⁰. Ou seja, uma farmacopeia é um código farmacêutico da qualidade quer para as autoridades de Saúde Pública¹¹ quer para os fabricantes de medicamentos, de substâncias ativas e de ex-

ci-pientes¹²⁻¹⁴.

O objetivo desta publicação é realizar uma sinopse histórica da Farmacopeia Europeia e articular o assunto com as principais entidades internacionais envolvidas na legislação e regulamentação de medicamentos¹⁵.

Qualidade do medicamento

A qualidade é um atributo essencial do medicamento, ou seja, trata-se de um conceito objetivo que está relacionado com o cumprimento de especificações, sendo inerente quer aos produtos utilizados na preparação de medicamentos (substâncias ativas, excipientes e acondicionamento primário) quer aos próprios medicamentos (produtos acabados)¹⁶. Assim, a qualidade permite, de forma indireta, garantir que as características de eficácia e de segurança pretendidas se mantenham durante o prazo de validade do medicamento.

De acordo com o Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH)¹⁷, fundado em 1990, existem quatro tipos de normas orientadoras (“guidelines”), designadamente: i) da qualidade; ii) da segurança; iii) da eficácia; e iv) multidisciplinares. As normas orientadoras da qualidade¹⁸ (Figura 2) visam harmonizar diversos aspetos

como, por exemplo: i) a realização de estudos de estabilidade; ii) a definição de limites relevantes para os ensaios de impurezas; e iii) uma abordagem mais flexível à qualidade farmacêutica com base na gestão do risco das Boas Práticas de Fabrico¹⁹.

A norma orientadora da qualidade Q4²⁰ aborda as farmacopeias, estando subdividida em Q4A (harmonização das farmacopeias) e em Q4B (avaliação e recomendação dos textos farmacopeicos para utilização nas três regiões ICH, ou seja, na Europa, nos Estados Unidos da América e no Japão)^{21,22}.

O Documento Técnico Comum (CTD), documento harmonizado nas três regiões ICH que se utiliza para se obter a autorização de introdução no mercado (AIM) de um medicamento, é constituído por cinco módulos^{23,24}: i) o módulo 1 diz respeito à informação administrativa, regional e nacional; ii) o módulo 2 é um resumo da qualidade, da parte pré-clínica e da parte clínica; iii) o módulo 3 des-

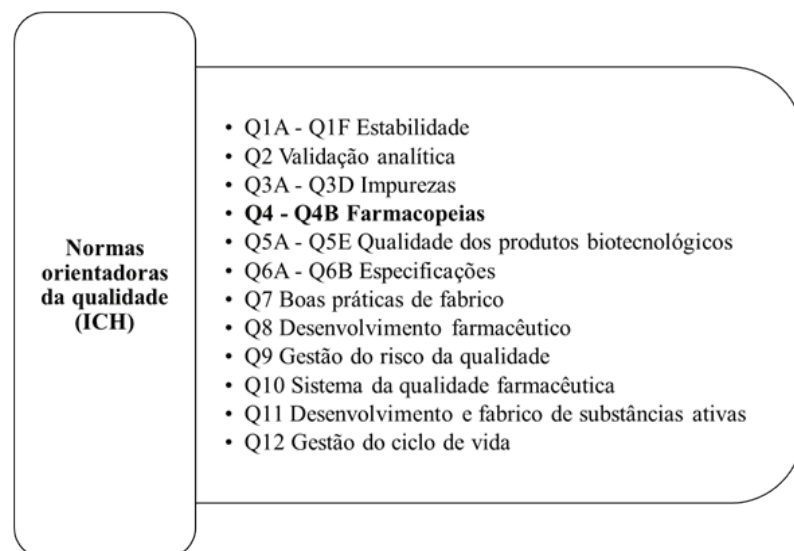


Figura 2. Normas orientadoras (“guidelines”) da qualidade definidas pelo ICH¹⁸.

creve a qualidade; iv) o módulo 4 aborda os relatórios de estudos não clínicos; e v) o módulo 5 diz respeito aos relatórios de estudos clínicos. A qualidade do medicamento está descrita no módulo 3, isto é, a parte 3.2.S diz respeito à substância ativa e a parte 3.2.P refere-se ao produto acabado²³. Em relação aos tipos de procedimentos de AIM, existem quatro, nomeadamente^{25,26}: i) o centralizado; ii) o descentralizado; iii) o reconhecimento mútuo; e iv) o nacional.

Farmacopeias

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁷, uma farmacopeia é *elaborada por uma autoridade nacional ou regional e consiste numa coletânea juridicamente vinculativa de normas e especificações da qualidade para medicamentos utilizados num país ou região*. Por sua vez, Conceição et al.^{10,28,29} definem uma farmacopeia como um livro oficial com valor legal, elaborado por uma comissão técnica especializada, que acompanha a evolução científica e tecnológica dos conhecimentos ligados aos medicamentos, garantindo a atualização da sua qualidade e salvaguardando, assim, a Saúde Pública. O objetivo principal de uma farmacopeia é promover a Saúde Pública através do fornecimento de padrões da qualidade dos medicamentos e dos seus componentes³⁰⁻³². Ou seja, as monografias, os capítulos e textos gerais de uma farmacopeia são elaborados de modo a serem apropriados às necessidades das autoridades regulamentares do medicamento, dos agentes envolvidos no controlo da qualidade de medicamentos e seus constituintes, e dos fabricantes de medicamentos e dos seus componentes individuais^{30,33,34}. Adicionalmente, as

farmacopeias são livros de inegável interesse para o ensino universitário e para a prática profissional de farmacêuticos^{35,36}.

Como ilustrado na Figura 3, as farmacopeias estabelecem os requisitos mínimos da qualidade para as matérias-primas utilizadas no fabrico de medicamentos através de monografias específicas (por exemplo, as monografias do atenolol e da beta-ciclodextrina (*Betadex*)), e para as formas farmacêuticas através de monografias gerais (por exemplo, a monografia dos comprimidos) e de monografias específicas (por exemplo, a monografia dos comprimidos de carbamazepina)²⁹.

De acordo com o documento “Index of world pharmacopoeias and pharmacopoeial authorities”³⁷, publicado pela OMS em janeiro de 2018, existem cinquenta e nove farmacopeias a nível mundial, sendo cinquenta e cinco nacionais (por exemplo, as farmacopeias da Argentina³⁸ e do Brasil³⁹, cujas primeiras edições foram publicadas em 1898 e 1929 respetivamente), três regionais e sub-regionais (a Farmacopeia Europeia, a Farmacopeia Africana, e a Farmacopeia da União Económica Eurasiática constituída pela Arménia, Bielorrússia, Cazaquistão, Quirguistão e a Rússia), e uma internacional^{40,41}. A Farmacopeia Internacional, cujo primeiro volume foi publicado em 1951, é editada pela OMS^{42,44}.

Em relação à sua história, o termo *farmacopeia* (do grego *pharmakon*, droga, fármaco; *poeio*, faço) surgiu pela primeira vez em Basileia, Suíça, em 1561, pelo Dr. A. Foes, mas somente no início do século XVII passou a ser de uso comum^{27,45}.

O aparecimento das farmacopeias é

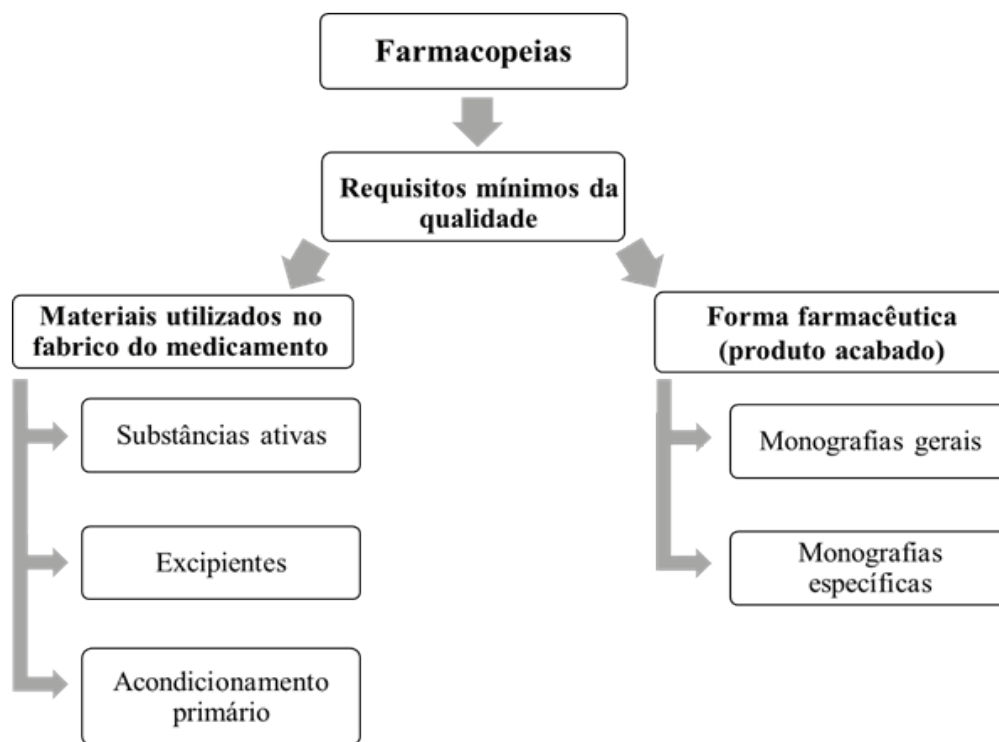


Figura 3. Funções das farmacopeias²⁹.

convencionalmente atribuído às regras enunciadas por volta de 1220 pelo imperador Frederico II⁴⁶. Inicialmente as farmacopeias apresentavam um cariz não oficial e de formulário de medicamentos, sendo elaboradas por um único autor⁴⁷. Progressivamente, com o avanço da Ciência, da Tecnologia e das Ciências Farmacêuticas, as farmacopeias foram perdendo estas particularidades e passaram a ser códigos oficiais, elaborados por comissões técnicas designadas para esse efeito, com uma preocupação crescente com o fabrico industrial e com o controlo da qualidade de medicamentos.

Nos séculos XVII e XVIII foram publicadas na Europa cerca de oitenta farmacopeias não oficiais, por exemplo⁴⁸: i) em Inglaterra, a *Pharmacopoeia Londinensis* de 1618^{49,50}; ii) em Itália, a *Farmacopeia de*

Veneza foi publicada em 1667⁵¹; iii) em Portugal, a *Pharmacopea Lusitana* de 1704 por D. Caetano de Santo António⁵². Outros exemplares portugueses incluem a *Pharmacopea Ulyssiponense*⁵³, em 1716, de João Vigier e a *Pharmacopea tubalense chimico-galenica*⁵⁴, em 1735, de Manuel Rodrigues Coelho; e iv) em Espanha, destaca-se a *Pharmacopoeia Matritensis* de 1739 publicada em Madrid⁵⁵.

A *Pharmacopoea Parisiensis* de 1645⁵⁶ (Figura 4a) e a *Pharmacopoea Tolosana* de 1648⁵⁷ (Figura 4b) são exemplos de farmacopeias publicadas no século XVII.

A ideia de uma farmacopeia oficial que tinha que ser adotada por boticários originou-se em Florença, Itália⁴⁶. O *Ricettario Fiorentino*, que foi escrito em italiano, foi publicado em 1498 e reuniu conhecimentos oriundos da Medicina Grega, Helenística e Árabe⁴⁶.

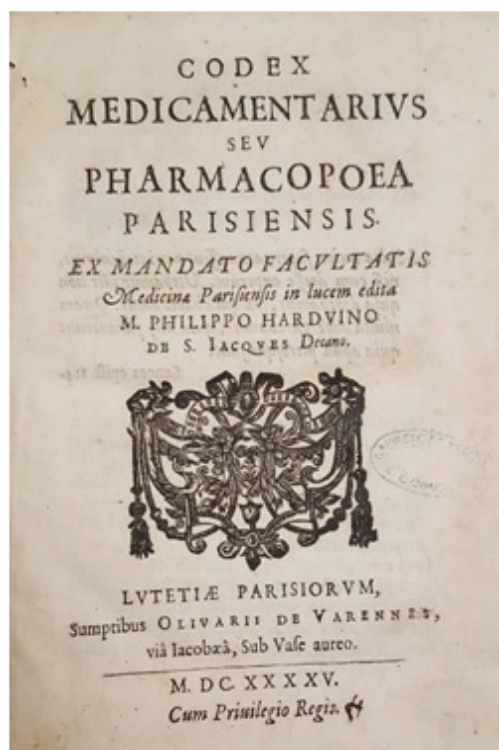
Durante os séculos XVIII e XIX publicaram-se inúmeras farmacopeias nacionais oficiais, tais como: i) na Dinamarca, a *Pharmacopoea Danica* em 1772⁵⁸; ii) em Portugal, a *Pharmacopoeia Geral para o Reino, e Domínios de Portugal* em 1794⁵⁹; iii) a Farmacopeia dos Estados Unidos da América em 1820^{60,61}; iv) a Farmacopeia Britânica em 1864^{62,63}; e v) a *Farmacopeia Japonesa* em 1886⁶⁴.

FARMACOPEIA EUROPEIA

A Farmacopeia Europeia é uma farmacopeia regional publicada pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (EDQM)^{65,66}. Este organismo, pertencente ao Conselho da

Europa e com sede em Estrasburgo, inclui a Comissão da Farmacopeia Europeia, coordena a Rede Europeia de Laboratórios Oficiais de Comprovação da Qualidade de Medicamentos (OMCL), e colabora com a EMA, com a União Europeia e com as diversas autoridades regulamentares nacionais do medicamento⁶⁵⁻⁶⁷. A OMCL, criada em 26 de maio de 1994 pela União Europeia e pelo Conselho da Europa, é constituída pelos laboratórios públicos das autoridades regulamentares nacionais, e o seu principal objetivo é garantir a qualidade dos medicamentos de uso humano e de uso veterinário e fomentar o reconhecimento mútuo dos resultados dos testes de controlo da qualidade⁶⁸⁻⁷⁰. Em Portu-

a)



b)

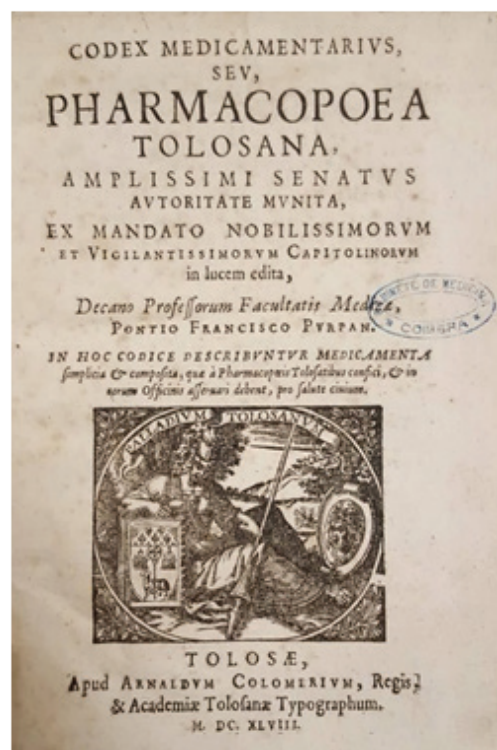


Figura 4. Frontispícios das farmacopeias: a) *Pharmacopoea Parisiensis*, 1645⁵⁶; e b) *Pharmacopoea Tolosana*, 1648⁵⁷.

gal, o INFARMED integra a OMCL enquanto laboratório nacional de referência para a comprovação da qualidade de medicamentos.

Este livro oficial apresenta valor legal devido a vários documentos, a saber: i) a *Convenção relativa à elaboração de uma Farmacopeia Europeia* publicada em 1964⁷¹; ii) o *Protocolo à Convenção relativa à elaboração de uma Farmacopeia Europeia* adotado em 1994⁷²; e iii) as Diretivas da União Europeia 2001/83/CE⁷³ e 2001/82/CE⁷⁴, e respetivas alterações, sobre os medicamentos de uso humano e de uso veterinário, respetivamente.

A função primordial da Farmacopeia Europeia é^{68,75}: i) proteger a Saúde Pública; ii) constituir uma garantia da qualidade para os medicamentos de uso humano e de uso veterinário; e iii) facilitar a livre circulação dos medicamentos no espaço europeu. Além disso, segundo Susanne Keitel^{76,77}, a Farmacopeia Europeia também desempenha um papel importante na proteção dos cidadãos de algumas das desvantagens da globalização, nomeadamente a adulteração e a contrafação de medicamentos.

Edições oficiais

Em 22 de julho de 1964, oito países (Alemanha, Bélgica, França, Holanda, Itália, Luxemburgo, Reino Unido, e Suíça) uniram-se para assinar a *Convenção relativa à elaboração de uma Farmacopeia Europeia* sob os auspícios do Conselho da Europa⁷¹. Desde 1964 até 2018, foram publicadas em inglês e em francês nove farmacopeias oficiais, estando a Farmacopeia Europeia 9 prestes a deixar de ser oficial, já que a 1 de janeiro de 2020 entrará em vigor a Farmacopeia Europeia 10. Na Tabela I estão expostas todas as

publicações oficiais elaboradas pelas diversas Comissões da Farmacopeia Europeia, e as datas apresentadas referem-se ao ano de entrada em vigor e não ao ano de publicação (que ocorre, atualmente, cerca de seis meses antes da entrada em vigor).

A primeira edição da Farmacopeia Europeia, volume I (Figura 5a), entrou em vigor em 1969 e apresentava a seguinte constituição^{71,78}: i) prefácio; ii) *Convenção da Farmacopeia Europeia*; iii) composição da Comissão da Farmacopeia Europeia, com referência aos grupos de peritos (1 - Métodos biológicos e análise estatística; 2 - Métodos químicos; 3 - Nomenclatura e redação; 4 - Métodos físicos e físico-químicos; 5 - Reagentes; 6 - Substâncias biológicas; 7 - Antibióticos; 8 - Pensos e ligaduras; 9 - Química Inorgânica; 10 - Química Orgânica: produtos sintéticos; 11 - Química Orgânica: produtos naturais; 12 - Farmácia Galénica; 13 - Farmacognosia; 14 - Compostos radioativos; e 15 - Soros, vacinas e produtos sanguíneos); iv) prescrições gerais; v) tabela de pesos atômicos; vi) métodos de análises, abordando os aparelhos utilizados, os métodos físicos e físico-químicos, os métodos químicos e os métodos de farmacognosia; vii) os reagentes, especificando a análise volumétrica; viii) as monografias; e ix) o índice.

A segunda edição da Farmacopeia Europeia (Figura 5b) entrou em vigor em 1980^{79,80}. Salienta-se que⁷⁹: i) nesta altura já quinze Estados (Alemanha, Áustria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, França, Holanda, Irlanda, Islândia, Itália, Luxemburgo, Noruega, Reino Unido, Suécia e Suíça) tinham aderido à *Convenção relativa à elaboração de uma*

Tabela I. Edições e suplementos da Farmacopeia Europeia.

Publicação	Ano	Publicação	Ano
1. ^a edição, volume I	1969	4. ^a edição	2002
1. ^a edição, volume II	1971	4. ^a edição, suplementos 4.1 e 4.2	2002
1. ^a edição, volume II, suplemento	1973	4. ^a edição, suplementos 4.3, 4.4 e 4.5	2003
1. ^a edição, volume III	1975	4. ^a edição, suplementos 4.6, 4.7 e 4.8	2004
1. ^a edição, volume III, suplemento	1977	5. ^a edição, volumes I e II	2005
2. ^a edição, partes I e II	1980	5. ^a edição, suplementos 5.1 e 5.2	2005
2. ^a edição, 2.º e 3.º fascículos	1981	5. ^a edição, suplementos 5.3, 5.4 e 5.5	2006
2. ^a edição, 4.º fascículo	1982	5. ^a edição, suplementos 5.6, 5.7 e 5.8	2007
2. ^a edição, 5.º e 6.º fascículos	1983	6. ^a edição, volumes I e II	2008
2. ^a edição, 7.º e 8.º fascículos	1984	6. ^a edição, suplementos 6.1 e 6.2	2008
2. ^a edição, 9.º fascículo	1985	6. ^a edição, suplementos 6.3, 6.4 e 6.5	2009
2. ^a edição, 10.º fascículo	1986	6. ^a edição, suplementos 6.6, 6.7 e 6.8	2010
2. ^a edição, 11.º fascículo	1987	7. ^a edição, volumes I e II	2011
2. ^a edição, 12.º fascículo	1988	7. ^a edição, suplementos 7.1 e 7.2	2011
2. ^a edição, 13.º fascículo	1989	7. ^a edição, suplementos 7.3, 7.4 e 7.5	2012
2. ^a edição, 14.º fascículo	1990	7. ^a edição, suplementos 7.6, 7.7 e 7.8	2013
2. ^a edição, 15.º fascículo	1991	8. ^a edição, volumes I e II	2014
2. ^a edição, 16.º fascículo	1992	8. ^a edição, suplementos 8.1 e 8.2	2014
2. ^a edição, análise estatística	1993	8. ^a edição, suplementos 8.3, 8.4 e 8.5	2015
2. ^a edição, 17.º fascículo	1993	8. ^a edição, suplementos 8.6, 8.7 e 8.8	2016
2. ^a edição, 18.º fascículo	1994	9. ^a edição, volumes I, II e III	2017
2. ^a edição, 19.º fascículo	1995	9. ^a edição, suplementos 9.1 e 9.2	2017
3. ^a edição	1997	9. ^a edição, suplementos 9.3, 9.4 e 9.5	2018
3. ^a edição, suplemento	1998	9. ^a edição, suplementos 9.6, 9.7 e 9.8	2019
3. ^a edição, suplemento	1999	10. ^a edição, volumes I, II e III	2020
3. ^a edição, suplemento	2000	10. ^a edição, suplementos 10.1 e 10.2	2020
3. ^a edição, suplemento	2001	10. ^a edição, suplementos 10.3, 10.4 e 10.5	2021

Farmacopeia Europeia; ii) a Finlândia e Portugal eram observadores; e iii) a Farmacopeia Portuguesa V⁸¹, aprovada em 1 de outubro de 1985, foi uma tradução-adaptação desta edição da Farmacopeia Europeia. Posteriormente, no dia 16 de novembro de 1989, durante a 428.^a Reunião do Conselho da Europa em Estrasburgo, Portugal tornou-se membro da Comissão da Farmacopeia Europeia⁸². A terceira edição da Farmacopeia Euro-

peia (Figura 6a) foi publicada em junho de 1996 e entrou em vigor em janeiro de 1997^{83,84}. Um suplemento anual foi publicado em junho de cada ano e implementado a 1 de janeiro do ano seguinte. Pela primeira vez, foi disponibilizada uma versão em formato CD-ROM, com todas as monografias e capítulos gerais, sendo substituída anualmente por uma nova versão totalmente atualizada. Nesta edição, a Comissão da Farmacopeia

a)



b)



Figura 5. Frontispícios da Farmacopeia Europeia: a) 1.^a edição, volume I⁷⁸; e b) 2.^a edição⁷⁹.

Europeia decidiu concentrar-se num número limitado de tópicos de revisão, ou seja, foi dada prioridade à substituição de ensaios experimentais com animais (por exemplo, substituição, sempre que fosse possível, do ensaio dos pirogénios em coelhos pelo ensaio das

endotoxinas bacterianas) e à eliminação, sempre que possível, de reagentes tóxicos dos métodos de ensaio⁸³.

Em janeiro de 2002, entrou em vigor a quarta edição da Farmacopeia Europeia (Figura 6b), sendo publicados posteriormente oito suplementos (do 4.1 ao

a)



b)



Figura 6. Frontispícios da Farmacopeia Europeia: a) 3.^a edição⁸³; e b) 4.^a edição⁸⁵.

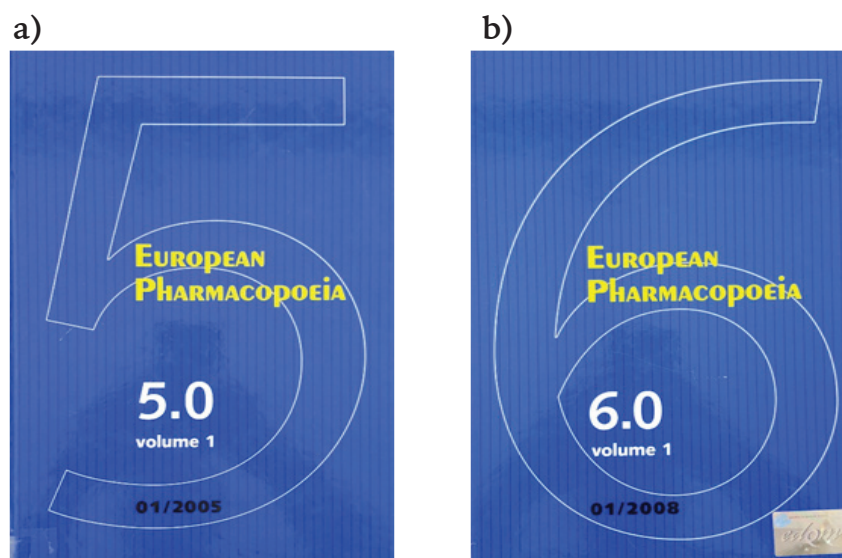


Figura 7. Frontispícios da Farmacopeia Europeia: a) 5.^a edição, volume 1⁸⁷; e b) 6.^a edição, volume 1⁸⁸.

4.8)^{85,86}.

A quinta edição da Farmacopeia Europeia (Figura 7a) foi publicada a 15 de junho de 2004 e entrou em vigor em 1 de janeiro de 2005⁸⁷. Nesta edição, foi desenvolvido um novo capítulo (5.10. Controlo das impurezas nas substâncias para uso farmacêutico)⁸⁷.

Em 16 de julho de 2007 foi publicada a Farmacopeia Europeia 6 (Figura 7b), tendo entrado em vigor a 1 de janeiro de 2008⁸⁸. Realça-se que a Farmacopeia Portuguesa 9⁸⁹, a última farmacopeia oficial publicada em Portugal, corresponde a uma tradução-adaptação desta edição da Farmacopeia Europeia.

A Farmacopeia Europeia 7 (Figura 8a), constituída por dois volumes, foi publicada em 15 de julho de 2010 e entrou em vigor a 1 de janeiro de 2011⁹⁰.

A Farmacopeia Europeia 8 (Figura 8b) foi publicada em 15 de julho de 2013 e substituiu a sétima edição em 1 de janeiro de 2014⁹¹. Nesta edição foram efetuadas as seguintes alterações aos textos da Farmacopeia Europeia⁹¹: i) o texto utilizado nos testes de cloretos, sulfatos, cálcio, ferro e magnésio em monografias foi atualizado de acordo com o guia de redação; ii) os nomes dos reagentes foram modificados para melhorar o funcionamento das hiperligações na versão eletrónica; e iii) a representação gráfica dos sacáridos e das insulinas foi harmonizada. Adicionalmente, destaca-se que a primeira monografia de produto acabado para uma substância ativa quimicamente definida - comprimidos de sitagliptina - foi publicada como parte da oitava edição da Farmacopeia Euro-



Figura 8. Frontispícios da Farmacopeia Europeia: a) 7.^a edição, volume I⁹⁰; e b) 8.^a edição, volume I⁹¹.

peia³⁰.

A Farmacopeia Europeia 9 (Figura 9) foi publicada em três volumes em julho de 2016 e entrou em vigor em janeiro de 2017, sendo utilizada em mais de cem países^{92,93}. Esta edição, incluindo o Suplemento 9.7 publicado em outubro de 2018, contém duas mil trezentas e

noventa e nove monografias (incluindo monografias gerais de formas farmacêuticas), trezentos e sessenta e quatro textos gerais (incluindo, por exemplo, métodos de análise) e cerca de dois mil setecentos e vinte reagentes⁹⁴. A título de curiosidade, menciona-se que a monografia do sal sódico da sulfobutiléter-be-



Figura 9. Frontispícios da Farmacopeia Europeia 9⁹²: a) volume I; e b) volume II.

Tabela II. Guias técnicos da Farmacopeia Europeia.

Ano	Descrição	Referência
2017	Guia de redação da Farmacopeia Europeia	65
2011	Guia para a representação gráfica e nomenclatura de fórmulas químicas na Farmacopeia Europeia (2. ^a edição)	98
2018	Guia técnico para a elaboração de monografias de péptidos sintéticos e proteínas recombinantes de ADN	99
2017	Princípios gerais para monografias de produtos acabados	100
2016	Guia técnico para a elaboração e uso de monografias de medicamentos veterinários imunológicos	101
2016	Guia para a elaboração de monografias de vacinas para uso veterinário	102
2015	Guia técnico para a elaboração de monografias (7. ^a edição)	103
2015	Guia técnico para a elaboração e uso de monografias de produtos derivados do plasma humano	104
2013	Guia para a elaboração de monografias de preparações homeopáticas	105
2010	Guia técnico para a elaboração de monografias de preparações radiofarmacêuticas	106
2007	Guia técnico para a elaboração de monografias de óleos gordos e derivados	107
2007	Guia técnico para a elaboração de monografias de fármacos de origem vegetal e de medicamentos à base de plantas	108

ta-ciclodextrina foi publicada no Suplemento 9.6, e que a monografia revista será publicada no Suplemento 9.8, cuja data de implementação será 1 de julho de 2019³⁰.

De um modo geral, e analisando a estrutura da sua constituição, a Farmacopeia Europeia 9 apresenta as seguintes secções⁹²: i) introdução, abordando os conteúdos, páginas de capa, prefácio e a composição da comissão da farmacopeia; ii) prescrições gerais; iii) métodos analíticos, subdivididos em aparelhos, métodos físicos e físico-químicos, identificação, ensaios limite das impurezas inorgânicas, métodos de doseamento, métodos biológicos, aferições biológicas, métodos de farmacognosia, e métodos de farmacotecnia; iv) materiais utilizados no fabrico dos recipientes

e recipientes; v) reagentes; vi) textos gerais sobre diversos aspetos como, por exemplo, esterilidade, polimorfismo, controlo das impurezas nas substâncias para uso farmacêutico, e medicamentos de terapia génica para uso humano; vii) monografias gerais como, por exemplo, óleos essenciais e extratos; viii) monografias das formas farmacêuticas como, por exemplo, comprimidos e cápsulas; ix) vacinas para uso humano e uso veterinário; x) soros imunológicos para uso humano e uso veterinário; xi) preparações radiofarmacêuticas; xii) fios cirúrgicos para uso humano e para uso veterinário; xiii) medicamentos à base de plantas e fármacos vegetais; xiv) preparações homeopáticas; xv) monografias de A a Z; e xvi) índice.

O fórum da Farmacopeia Europeia -

Pharmeuropa - é publicado trimestralmente com o objetivo de apoiar a elaboração de monografias e como veículo informativo de questões farmacopeicas e afins⁹⁵.

A EDQM também tem publicado diversos guias, como o Guia de redação (de âmbito redatorial) ou o guia de nomenclatura (respeitante à representação gráfica e à nomenclatura das fórmulas químicas). Para além destes dois guias, foram já publicados diversos guias técnicos sobre diferentes temas. A Tabela II apresenta os guias publicados pela EDQM até ao momento.

Por fim, salienta-se que: i) a norma orientadora sobre os *requisitos para revisão/renovação de certificados de conformidade com as monografias da Farmacopeia Europeia* entrará em vigor em janeiro de 2019⁹⁶; e ii) a Comissão da Farmacopeia Europeia aprova ainda as designações oficiais (“Standard Terms”) de: forma farmacêutica, via de administração, recipiente, sistema de fecho e dispositivo de administração⁹⁷.

Membros e observadores

De acordo com o Suplemento 9.6 da Farmacopeia Europeia³⁰, publicado em julho de 2018 e que entrará em vigor em janeiro de 2019, são trinta e oito os Estados Membros (Alemanha, Áustria, Bélgica, Bósnia e Herzegovina, Bulgária, Chipre, Croácia, Dinamarca, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Hungria, Irlanda, Islândia, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Macedónia, Malta, Montenegro, Noruega, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa, República da Moldávia, Roménia, Sérvia, Suécia, Suíça, Turquia, e Ucrânia) e a União Eu-

ropeia signatários da *Convenção relativa à elaboração de uma Farmacopeia Europeia*¹⁰⁹. Adicionalmente, existem trinta observadores da Comissão da Farmacopeia Europeia, ou seja, seis países europeus (Albânia, Arménia, Azerbaijão, Bielorrússia, Geórgia, e Rússia), vinte e dois países não europeus (África do Sul, Argélia, Argentina, Austrália, Brasil, Canadá, Cazaquistão, China, Coreia do Sul, Estados Unidos da América, Guiné, Índia, Israel, Japão, Madagáscar, Malásia, Marrocos, Senegal, Singapura, Síria, Tunísia, e Uzbequistão), a Administração de Alimentos e Medicamentos de Taiwan (TFDA) e a OMS^{30,109}.

Cada Estado Membro é representado pela delegação nacional, composta por um máximo de três elementos, que¹⁰⁹: i) participa nas sessões da Comissão da Farmacopeia Europeia e vota em todos os assuntos técnicos. Nos assuntos não técnicos, é a União Europeia que vota e não a delegação nacional; e ii) propõe peritos nacionais para cada grupo de especialistas ou grupos de trabalho. Por sua vez, os observadores¹⁰⁹: i) podem participar no trabalho científico da Comissão da Farmacopeia Europeia; ii) beneficiam da experiência europeia nesta área; e iii) têm acesso ao trabalho sobre o controlo da qualidade de medicamentos e sobre os métodos de análise utilizados.

Harmonização internacional

De modo a harmonizar os padrões da qualidade dos medicamentos a nível global, as três principais farmacopeias a nível mundial, isto é, a Farmacopeia Europeia, a Farmacopeia Japonesa e a Farmacopeia dos Estados Unidos, formaram o Grupo de Discussão das Farmacopeias (PDG; “Pharmacopoeial Dis-

Tabela III. Os nove encontros internacionais de farmacopeias mundiais.

Encontro	Data	Local
Nono	18 e 19 de abril de 2018	Da Nang, Vietnam
Oitavo	11 e 12 de julho de 2017	Brasília, Brasil
Sétimo	13 a 15 de setembro de 2016	Tóquio, Japão
Sexto	21 e 22 de setembro de 2015	Suzhou, China
Quinto	20 a 22 de abril de 2015	Rockville, Estados Unidos da América
Quarto	8 a 10 de outubro de 2014	Estrasburgo, França
Terceiro	10 e 11 de abril de 2014	Londres, Reino Unido
Segundo	18 e 19 de abril de 2013	Nova Deli, Índia
Primeiro	29 de fevereiro a 2 de março de 2012	Genebra, Suíça

cussion Group”) em 1989¹¹⁰⁻¹¹³. Este grupo reúne-se regularmente duas vezes por ano e, em 2001, a OMS tornou-se seu observador^{21,110}.

Nos dias 2 e 3 de outubro de 2018, o PDG reuniu-se em Estrasburgo e procedeu à harmonização da monografia da polivinilpirrolidona e à revisão das monografias harmonizadas da celulose microcristalina, do amido de trigo e da gelatina¹¹⁴.

Atinge-se a harmonização *quando uma substância farmacêutica ou um produto, analisado de acordo com o procedimento harmonizado, origina os mesmos resultados e se atinge a mesma decisão de aceitação/rejeição*¹¹⁵. A harmonização auxilia positivamente os trabalhos do ICH e da Cooperação Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos de Registo de Medicamentos Veterinários (VICH)^{116,117}, e apresenta diversas vantagens, especialmente a simplificação e a racionalização dos métodos de controlo da qualidade e os processos de registo dos medicamentos⁹².

A *Pharmeuropa* publica informação detalhada sobre o programa de trabalho do

PDG, que é também incluído no texto geral 5.8 (Harmonização das Farmacopeias) da Farmacopeia Europeia^{92,95}.

Nos últimos anos realizaram-se nove encontros internacionais de farmacopeias mundiais (Tabela III) e duas conclusões principais foram obtidas: i) a colaboração entre as farmacopeias é fundamental para melhorar o acesso a medicamentos essenciais; e ii) as *Boas Práticas de Farmacopeia* (“Good Pharmacopoeial Practices”) visam definir abordagens e políticas no estabelecimento de padrões farmacopeicos com o objetivo final de harmonização^{115,118}. Finalmente, salienta-se que nos dias 19 e 20 de junho de 2019 irá realizar-se, em Estrasburgo, uma conferência internacional no âmbito da publicação da Farmacopeia Europeia 10 e do 25.º aniversário da criação da OMCL.

CONCLUSÕES

A Farmacopeia Europeia é uma farmacopeia regional publicada pela EDQM (do Conselho da Europa). A Comissão da Farmacopeia Europeia, constituída por profissionais das diferentes áreas do

saber que abrangem o fabrico e a análise do medicamento, é responsável pela sua elaboração e reúne-se três vezes por ano (em março, junho e novembro) em Estrasburgo.

A Farmacopeia Europeia, atualmente constituída por trinta e nove membros (trinta e oito países e a União Europeia) e trinta observadores, desempenha um papel importante no estabelecimento de padrões da qualidade para os medicamentos de uso humano e de uso veterinário, e para produtos que são utilizados no seu fabrico, isto é, as substâncias ativas, os excipientes e o acondicionamento primário. Adicionalmente, como pertence ao PDG juntamente com as Farmacopeias Americana e Japonesa, desempenha um papel fulcral ao nível da harmonização internacional.

A farmacopeia terá brevemente dez edições oficiais, uma vez que a Comissão da Farmacopeia Europeia irá, na sessão n.º 162 que ocorrerá em novembro de 2018, aprovar os novos textos e monografias a incluir na Farmacopeia Europeia 10, que será publicada em julho de 2019 e entrará em vigor a 1 de janeiro de 2020¹¹⁹.

Por último, refere-se que a Farmacopeia Europeia colabora com as autoridades regulamentares do medicamento dos diversos países europeus, que incluem as respetivas comissões nacionais de farmacopeia, com a União Europeia, com a EMA, com a OMS, com o PDG, com o ICH, com a VICH e com a Federação Internacional Farmacêutica (FIP), contribuindo para que sejam dispensados aos doentes medicamentos com qualidade, seguros e eficazes e protegendo, assim, a Saúde Pública^{68,120}.

AGRADECIMENTOS

Jaime Conceição expressa a sua gratidão à Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I. P. (FCT) e ao Programa de Doutoramento em Medicamento e Inovação Farmacêutica (i3DU) pela bolsa de investigação com a referência PD/BD/127813/2016. Este trabalho foi suportado pela Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas-UCIBIO financiada por fundos nacionais através da FCT/MCTES (UID/Multi/04378/2019). À Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (EDQM) pelo fornecimento de informação sobre a Farmacopeia Europeia. À Dra. Teresa Maria Alcobia Martins, bibliotecária da Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra, pela disponibilidade e ajuda com as farmacopeias.

REFERÊNCIAS

1. Pita JR. A farmácia e o medicamento em Portugal nos últimos 25 anos. *Debater a Europa*. 2010;2-3:38-55.
2. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto de 2006, *Diário da República*, 1.ª Série, 167, 6297-6383.
3. Apifarma – perspectiva holística sobre o valor dos medicamentos em Portugal. Lisboa: Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA); 2018.
4. The European regulatory system for medicines - A consistent approach to medicines regulation across the European Union. London, United Kingdom: European Medicines Agency (EMA); 2016.
5. Alves da Silva E, Gouveia Pinto C, Sampaio C, Pereira JA, Drummond M, Trindade R. Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. Lisboa: INFARMED, Ministério da Saúde; 1998.

6. Inês M, Gouveia M, Mateus C, Miguel LS, Pinto A, Gouveia Pinto C. Quinze anos de avaliação económica de medicamentos em Portugal. *Rev Port Farmacoter*. 2014;6(3):162-77.
7. Aranda da Silva J. Vinte e cinco anos de evolução do INFARMED, I.P.: Os atuais desafios. *Rev Port Farmacoter*. 2017;9(2):45-9.
8. Herdeiro MT, Bastos PD, Teixeira-Rodrigues A, Roque F. Medicinal product regulation: Portugal's framework. *Clin Ther*. 2016;38(9):2118-26.
9. Decreto-Lei n.º 353/93, de 7 de outubro, Diário da República n.º 235/1993, Série I-A de 1993-10-07.
10. Conceição J, Pita JR, Sousa Lobo JM. Portuguese Pharmacopoeia: historical and regulatory approach. Em: 5th National Meeting of History of Science and Technology/2nd International Congress of Interdisciplinary History of Health. Coimbra; 2016.
11. Marini-Bettolo GB. Pharmacopoeia as a pharmaceutical code for public health authorities. *Ann Ist Super Sanita*. 1975;11(3-4):254-68.
12. Soldi A. Pharmacopoeia as quality codex for the manufacturers. *Ann Ist Super Sanita*. 1975;11(3-4):269-80.
13. Pifferi G, Santoro P, Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *Farmaco*. 1999;54(1-2):1-14.
14. Cundell AM. Managing the microbiological quality of pharmaceutical excipients. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2005;59(6):381-95.
15. Conceição J, Pita JR, Cabral-Marques H, Sousa Lobo JM. The European Pharmacopoeia: an official book with fifty years. Em: 1st Meeting of the History of Pharmacy and Public Health. Coimbra; 2018.
16. Sousa Lobo JM. A Farmacopeia Europeia e a qualidade dos medicamentos na Europa. *Rev Port Farmacoter*. 2009;1(1):18-21.
17. ICH guidelines: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); [16-10-2018]. Disponível em: <https://www.ich.org/products/guidelines.html>.
18. Quality guidelines: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); [16-10-2018]. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
19. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Brussels: European Commission.
20. ICH quality guideline Q4: Pharmacopoeias: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); [16-10-2018]. Disponível em: <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
21. Artiges A. ICH4 and pharmacopoeias: similarities and differences. *Ann Pharm Fr*. 1999;57(2):161-7.
22. ICH harmonised tripartite guideline Q4B: Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); 2007.
23. ICH harmonised guideline

- M4(R4): Organization of the Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); 2016.
24. Juillet Y. Internationalization of regulatory requirements. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003;17(1):21-5.
25. Applying for EU marketing authorisation for medicinal products for human use. London: European Medicines Agency (EMA); 2015.
26. Lorenz AR, Luttkopf D, Seitz R, Vieths S. The regulatory system in europe with special emphasis on allergen products. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147(4):263-75.
27. Review of World Pharmacopoeias, Working document QAS/12.512/Rev.1. Geneva: World Health Organization (WHO); 2013.
28. Conceição J, Pita JR, Estanqueiro M, Sousa Lobo JM. As Farmacopeias Portuguesas e a Saúde Pública. *Acta Farmacêutica Portuguesa.* 2014;3(1):47-65.
29. Conceição J, Pita JR, Cabral-Marques HM, Sousa Lobo JM. A Farmacopeia Portuguesa e a Farmacopeia Europeia: revisão histórica e sua importância no ensino da Tecnologia Farmacêutica. Em: *História da Ciência no Ensino. Revisitando abordagens, inovando saberes.* Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra. (in press)
30. Supplement 9.6 of the European Pharmacopoeia. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2018.
31. Bilia AR. Science meets regulation. *J Ethnopharmacol.* 2014;158:487-94.
32. Artiges A. The role of the European Pharmacopoeia. *Dev Biol Stand.* 1992;79:87-93.
33. Artiges A. Certification of suitability of monographs of the European pharmacopoeia. *Ann Pharm Fr.* 2002;60(5):333-40.
34. Artiges A. The role of Pharmacopoeia standards and monographs. *Dev Biol Stand.* 1999;97:177-81.
35. Heller WM. The United States Pharmacopeia. Its value to the professions. *JAMA.* 1970;213(4):576-9.
36. Cowen DL. America's pre-pharmacopoeial literature. *Med Secoli.* 1993;5(1):79-102.
37. Index of World Pharmacopoeias and Pharmacopoeial Authorities - Working document QAS/11.453/Rev.10. Geneva: World Health Organization (WHO); 2018.
38. Farmacopea Nacional Argentina - Primera Edición Oficial. Buenos Aires: Imprenta Del "Boletín Oficial"; 1898.
39. Dias da Silva RA. Pharmacopoeia dos Estados Unidos do Brasil. São Paulo: Companhia Editora Nacional; 1929.
40. Index of Pharmacopoeias - Working document QAS/11.453/Rev.2. Geneva: World Health Organization (WHO); 2013.
41. Index of World Pharmacopoeias and Pharmacopoeial Authorities - Working document QAS/11.453/Rev.8. Geneva: World Health Organization (WHO); 2017.
42. Wieniawski W. Role and functions of the International Pharmacopoeia. *Ann Ist Super Sanita.* 1975;11(3-4):204-10.

43. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. World Health Organ Tech Rep Ser. 1996;863:1-194.
44. Annex 2 - The International Pharmacopoeia: revised concepts and future perspectives. WHO Technical Report Series, No. 1003: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; 2017.
45. Nogueira Prista L, Correia Alves A, Morgado R, Sousa Lobo J. Tecnologia Farmacêutica, I Volume. 6.^a ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2003.
46. Colapinto L. The beginning of the pharmacopoeia between 15th and 17th centuries. From the Ricettario Fiorentino to the Pharmacopea Bergamensis and the Antidotaria. *Med Secoli*. 1993;5(1):39-50.
47. Bernier P. The engraving of pharmacopoeia between XVIth-XVIIIth century. *Rev Hist Pharm (Paris)*. 2015;62(385):35-50.
48. Jazi R. Contribution to the history of Arabic pharmacy. Organization of the pharmacy profession, pharmacopoeias, and drugs distribution. *Med Secoli*. 1995;7(1):191-215.
49. Cartwright AC. The British Pharmacopoeia, 1864 to 2014. Medicines, International Standards and the State. England: Ashgate; 2015.
50. Fisch MH. Pharmacopoeia Londinensis of 1618, Reproduced in Facsimile, with a Historical Introduction. *Bull Med Libr Assoc*. 1945;33(4):541-2.
51. Maggioni G, Masino C. Venetian Pharmacopoeia; Pharmaceutical Lexicon by G. Cassivuch. V. Minerva Farm. 1956;5(7-8):191-2.
52. Santo Antonio DC. Pharmacopea Lusitana. Coimbra: Joam Antunes; 1704.
53. Vigier J. Pharmacopea Ulyssiponense. Lisboa: Officina de Pascoal da Sylva; 1716.
54. Rodrigues Coelho M. Pharmacopea Tubalense. Lisboa Occidental: Officina de Antonio de Sousa da Sylva; 1735.
55. De Las Farmacopeas de Ayer y de Hoy. Zaragoza: Academia de Farmacia "Reino de Aragón", Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza; 2014.
56. Harduino P. Codex Medicamentarius sev Pharmacopoea Parisiensis. Lutetiae Parisiorum: Olivarii de Varennes; 1645.
57. Purpan PF. Codex Medicamentarius sev, Pharmacopea Tolosana. Tolosae: Apud Arnaldum Colomerium Regis & Academiae Tolosana Typographum; 1648.
58. Kruse PR, Kruse E, Wulff HR, Jungersen K. Prescription of medicines by two medical officers in Jutland in 1797. An analysis of the prescription practice of C.D. Hahn, Physicus of Aarhus Diocese, and K.N. Carstensen, Physicus of Aalborg Diocese. *Theriaca*. 2008(37):27-44.
59. Tavares F. Pharmacopeia Geral para o Reino, e Domínios de Portugal. Lisboa: Na Regia Officina Typografica; 1794.
60. Williams RL. Official USP reference standards: metrology concepts, overview, and scientific issues and opportunities. *J Pharm Biomed Anal*. 2006;40(1):3-15.
61. Haller Jr JS. The United States Pharmacopoeia: its origin and revision in the 19th century. *Bull N Y Acad Med*.

- 1982;58(5):480-92.
62. Dunlop DM, Denston TC. The history and development of the "British Pharmacopoeia". *Br Med J*. 1958;2(5107):1250-2.
63. Anderson S. Pharmacy and empire: the British Pharmacopoeia as an instrument of imperialism 1864 to 1932. *Pharm Hist*. 2010;52(3-4):112-21.
64. Yamada H. The development of modern Japanese pharmaceutical industry (Part 3): from 1886 to 1906, coinciding with the era between the institution and issue of Japanese Pharmacopoeia first edition with third edition (JP I-JP III). *Yakushigaku Zasshi*. 1992;27(2):83-95.
65. Style guide of the European Pharmacopoeia. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2017.
66. EDQM - Overview of our products and services. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2018.
67. Artiges A. The European directorate for the quality of medicines. *Ann Pharm Fr*. 2001;59(1):63-8.
68. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) - Protecting public health in Europe since 1964. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2018.
69. Wanko R, Unkelbach U. European Network of Official Medicines Control Laboratories: International OMCL Working Group Combating Counterfeit and other Illegal Medicines. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(11):1221-7.
70. Seitz R, Heiden M, Nübling CM, Unger G, Löwer J. The harmonization of the regulation of blood products: a European perspective. *Vox Sang*. 2008;94(4):267-76.
71. Convention on the elaboration of a European Pharmacopoeia. European Treaty Series (ETS), No. 50. Strasbourg: Council of Europe; 1964.
72. Protocol to the Convention on the elaboration of a European Pharmacopoeia, European Treaty Series (ETS), No. 134. Strasbourg: Council of Europe; 1989.
73. Directiva 2001/83/CE - Estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano: Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia; 2001.
74. Directiva 2001/82/CE - Estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários: Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia; 2001.
75. Annual report. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2017.
76. Keitel S. Inside EDQM: The role of the Pharmacopoeia in a globalized world. *Pharmaceutical Technology*. 2010;34(4):120-1.
77. Keitel S. Inside EDQM: Mass serialization to combat counterfeit drugs. *Pharmaceutical Technology*. 2011;35(10):133-4.
78. European Pharmacopoeia, volume I. France: Council of Europe; 1969.

79. European Pharmacopoeia, second edition. France: Council of Europe; 1980.
80. Moreau RC. Towards a second edition of the European Pharmacopoeia. *Bull Acad Natl Med.* 1979;163(5):420-3.
81. Farmacopeia Portuguesa V: Imprensa Nacional - Casa da Moeda; 1986.
82. Sousa Lobo JM, Fernandes E, Conceição J. Farmacopeias Portuguesas Não Oficiais (1704-1834) e Oficiais (1794-2008) / Portuguese Pharmacopoeias: Non-official (1704-1834) and Official (1794-2008): Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP); 2018.
83. European Pharmacopoeia, third edition. Strasbourg: Council of Europe; 1996.
84. Schnädelbach D. The third edition of the European Pharmacopoeia and the German Pharmacopoeia. *Pharm Unserer Zeit.* 1997;26(2):76-80.
85. European Pharmacopoeia, fourth edition. Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe (EDQM); 2002.
86. Sponer G. Animal experiments in the context of quality control of pharmaceuticals. Review of the European Pharmacopoeia, 4th edition, 2002. *ALTEX.* 2004;21(2):73-80.
87. European Pharmacopoeia, 5th edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe (EDQM); 2004.
88. European Pharmacopoeia, 6th edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2007.
89. Farmacopeia Portuguesa 9. Lisboa: INFARMED, Ministério da Saúde; 2008.
90. European Pharmacopoeia, 7th edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2010.
91. European Pharmacopoeia, 8th edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2013.
92. European Pharmacopoeia, 9th edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2016.
93. Keitel S. Significant revisions and updates to the European Pharmacopoeia. *Pharmaceutical Technology.* 2016;40(5):20-1.
94. Pharmeuropa: European Pharmacopoeia, 9th edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2018.
95. Pharmeuropa online. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; [23-10-2018]. Disponível em: <http://pharmeuropa.edqm.eu/home/>.
96. Guideline on requirements for revision/renewal of certificates of suitability to the European Pharmacopoeia monographs (PA/PH/CEP (04) 2 7R). Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2018.
97. Standard Terms - Introduction and guidance for use. Version 2.1.2. Strasbourg: European Directorate for

the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2018.

98. Guide to the graphic representation and nomenclature of chemical formulae in the European Pharmacopoeia, 2nd edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2011.

99. Technical guide for the elaboration of monographs on synthetic peptides and recombinant DNA proteins. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2018.

100. General principles for monographs on finished products. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2017.

101. Technical guide for the elaboration and use of monographs for immunological veterinary medicinal products. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2016.

102. Guide for the elaboration of monographs on vaccines for veterinary use. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2016.

103. Technical guide for the elaboration of monographs, 7th edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2015.

104. Technical guide for the elaboration and use of monographs on human plasma-derived products. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2015.

105. Guide for the elaboration of

monographs on homoeopathic preparations. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2013.

106. Technical guide for the elaboration of monographs on radiopharmaceutical preparations. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2010.

107. Technical guide for the elaboration of monographs on fatty oils and derivatives. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2007.

108. Technical guide for the elaboration of monographs on herbal drugs and herbal drug preparations. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2007.

109. Membership & observership of the European Pharmacopoeia. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; [24-10-2018]. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/membership-observership>.

110. Frequently asked questions - Q4B: Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); 2012.

111. Artiges A. The role of pharmacopoeias in international harmonisation. *J Pharm Biomed Anal.* 2001;24(5-6):769-72.

112. Calam DH. Design and international harmonization of pharmacopoe-

ial standards. *J Pharm Biomed Anal.* 1995;14(1-2):1-5.

113. Dabbah R, Grady LT. Pharmacopoeial harmonization in biotechnology. *Curr Opin Biotechnol.* 1998;9(3):307-11.

114. Pharmacopoeial Discussion Group achievements. Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2018.

115. Annex 1 - Good pharmacopoeial practices. WHO Technical Report Series No. 996. Geneva: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, World Health Organization (WHO); 2016.

116. Holmes M, Hill RE. International harmonisation of regulatory requirements. *Rev Sci Tech.* 2007;26(2):415-20.

117. Marion H. Antimicrobial resis-

tance and the guidelines of the International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH). *Rev Sci Tech.* 2012;31(1):299-306.

118. Annex 6 - Good pharmacopoeial practices: Chapter on monographs for compounded preparations. WHO Technical Report Series, No. 1010. Geneva: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, World Health Organization (WHO); 2018.

119. Ph. Eur. 9th edition - Publication schedule. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2016.

120. Bouin AS, Wierer M. Quality standards of the European Pharmacopoeia. *J Ethnopharmacol.* 2014;158:454-7.