



# Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos

Capucho, H.C.<sup>1\*</sup>; Mastroianni, P.C.<sup>2</sup>; Cuffini, S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gerenciamento de Risco, Centro Integrado da Qualidade, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Agência Córdoba Ciência, Unidade Ceprocor, Córdoba, Argentina.

Recebido 07/08/2008 - Aceito 25/11/2008

## RESUMO

Apesar da política nacional de medicamentos propor que os mesmos tenham qualidade, eficácia e segurança, os hospitais sentinelas têm recebido notificações de queixa técnica, reações adversas e suspeita de inefetividade terapêutica de medicamentos. Este estudo propôs identificar os tipos de medicamentos notificados num hospital da Rede Sentinela, durante 18 meses, por suspeita de inefetividade terapêutica e verificar a possibilidade de existência de polimorfos do fármaco, através de levantamento bibliográfico. Foram identificadas 31 notificações de suspeita de inefetividade terapêutica de medicamentos similares, provenientes de onze fármacos diferentes, dos quais cinco podem apresentar polimorfos. No entanto, não significa que os demais fármacos não apresentem polimorfos, sendo necessários estudos mais prolongados sobre o polimorfismo, priorizando os estudos de fármacos com histórico de notificação de inefetividade terapêutica. Dados do presente estudo sugerem que testes de polimorfos sejam implantados na rotina do controle de qualidade da matéria-prima do fármaco, no desenvolvimento farmacotécnico do medicamento pela indústria farmacêutica e que o órgão sanitário federal exija os testes de polimorfismo nos estudos de equivalência farmacêutica e estabilidade para o registro e pós-registro de medicamentos similares e genéricos, a fim de assegurar a reprodutibilidade da qualidade, segurança e eficácia comprovadas nos estudos *in vivo* de bioequivalência e biodisponibilidade relativa.

*Palavras-chave:* polimorfismo; vigilância sanitária; medicamento genérico; medicamento similar

## INTRODUÇÃO

No Brasil há três tipos de medicamentos: referência, genérico e similar. Segundo a lei 9787/1999, medicamento referência é o produto inovador registrado no órgão federal

responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente por meio de ensaios clínicos, junto ao órgão federal competente, na ocasião do registro.

O medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta as mesmas concentrações, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. Já o medicamento genérico, é o medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI) (Brasil, 1999).

A equivalência terapêutica dos medicamentos genéricos é testada por meio de estudo *in vitro* (equivalência farmacêutica) e estudos *in vivo* (bioequivalência para o medicamento genérico e biodisponibilidade relativa para o medicamento similar), garantindo, desta forma, a mesma qualidade, segurança e eficácia do respectivo medicamento referência.

A partir de 2007, os medicamentos genéricos (Brasil, 2007a) e os medicamentos similares (Brasil, 2007b), no momento do registro ou na renovação (pós-registro), ficaram obrigados a informar se os fármacos apresentam polimorfos, descrever o método analítico adotado e resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfos.

A ocorrência de polimorfismo num fármaco pode levar a diferenças na solubilidade dos polimorfos, o que pode ser um determinante para as diferenças na biodisponibilidade, e, conseqüentemente, comprometer a bioequivalência do medicamento genérico e a biodisponibilidade relativa do medicamento similar.

\*Autor correspondente: Helaine Carneiro Capucho - Gerenciamento de Risco, Centro Integrado da Qualidade - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, USP - Av. Bandeirantes, no 3.900 - CEP: 14048-900 - Ribeirão Preto - SP, Brasil - Telefone: (16) 3602-2959 / (16) 8146-8158 - Fax: (16) 3602-2182 e-mail: helainecapucho@yahoo.com.br

O conceito de polimorfismo foi introduzido por Klaproth, em 1788, que foi o primeiro a identificar formas diferentes do carbonato de cálcio: a calcita e a aragonita (Bernstein, 2002). Segundo a Food and Drugs Administration (FDA), agência americana que regulamenta o setor de medicamentos e alimentos nos Estados Unidos, o polimorfismo de um sólido cristalino pode ser definido como as diferentes estruturas cristalinas que uma mesma molécula pode apresentar. O pseudopolimorfismo, por outro lado, é o termo utilizado para as formas cristalinas de uma dada molécula que apresentam, em sua estrutura cristalina, outro tipo de molécula, como água (hidratos) ou solventes (solvatos) (FDA, 2007).

Um exemplo muito didático de polimorfismo são as diferentes estruturas cristalinas que o carbono podem apresentar: grafite, diamante e fulereno. Essas formas cristalinas contêm a mesma composição química, entretanto apresentam ordens distintas na formação do cristal (formas cristalinas ou estruturas cristalinas), apresentando diferenças significativas de suas propriedades físico-químicas (o grafite é mole, lubrificante e condutor, enquanto que o diamante é duro, abrasivo e não-condutor).

As diferentes ordens de um cristal que pode apresentar uma dada molécula de um composto químico ou princípio ativo farmacêutico, também podem provocar modificações nas propriedades. O Sulfatiazol é um exemplo de que esse fenômeno provoca mudanças em sua morfologia, afetando propriedades termodinâmicas, cinéticas, mecânicas, interfaciais, entre outras. Das propriedades físico-químicas do Sulfatiazol que se modificam é importante citar as relacionadas ao aspecto biofarmacêutico como a velocidade de dissolução, morfologia ou hábito cristalino (aspectos dos cristais como agulhas e plaquetas), estabilidade química e física, biodisponibilidade e bioequivalência (Byrn et al., 1999; USP, 2006).

Um polimorfo de um fármaco pode ser ativo terapêuticamente e outro ser menos ativo, inativo ou, até mesmo, tóxico. A alteração na atividade pode estar ligada diretamente às mudanças na velocidade de dissolução que cada polimorfo apresenta. Além disso, é importante ressaltar que a conversão polimórfica pode resultar, também, em alterações no processo de desenvolvimento dos medicamentos (USP, 2006), dificultando os processos de moenda, micronização, liofilização, compressão, granulação úmida e seca, *spray-drying* e armazenamento.

Há, ainda, a possibilidade de troca de polimorfo durante o processo de produção do medicamento, principalmente nas etapas críticas do processo, o que torna necessário o controle de qualidade e da estabilidade do produto em processo, durante os estudos de pré-formulação (USP, 2006).

Haleblian & McCrone (1969), afirmaram que o número de formas cristalinas (ou polimorfos) que se conhece de um determinado composto é proporcional ao tempo e recursos (econômicos e humanos) dedicados à investigação do mesmo.

Na área farmacêutica, há um relevante número de princípios ativos farmacêuticos que apresentam polimorfismo: 70% de barbitúricos, 60% de sulfonamidas e 23% de esteróides (Brittain, 1999).

É importante mencionar que a verificação do polimorfismo em matérias-primas não está indicada em farmacopéias como a Farmacopéia Americana (USP), amplamente utilizada no mundo inteiro. Essa farmacopéia não indica o controle do polimorfismo como parte da identificação das matérias-primas.

Os padrões previstos pela USP, em geral, não estão certificados para o controle do polimorfismo, exceto para aqueles princípios ativos para os quais é solicitada a Difração de Raios X, como a ranitidina e a carbamazepina. Além disso, na especificação para o ensaio por Infra Vermelho (IR), é indicado preparar a amostra de tal forma que mascara a informação sobre polimorfismo, o que, mediante ensaios de IR, não é possível diferenciar se duas matérias-primas apresentam diferentes polimorfos. Portanto, apesar de as matérias-primas cumprirem o ensaio de IR, não significa que o polimorfismo foi controlado. Entretanto, a experiência da identificação do polimorfismo em matérias-primas realizadas no Laboratório de Radiações por Difração de Raios X do Ceproc, na Argentina, há mais de oito anos tem mostrado que existe no mercado uma grande variabilidade nas propriedades do estado sólido nos insumos utilizados pela Indústria Farmacêutica, principalmente os princípios ativos, seja pela diversidade de polimorfos existentes, seja pela distribuição de tamanho de partículas, morfologia das partículas, área superficial, entre outros. Essas propriedades são difíceis de serem controladas, sobretudo em fármacos pouco solúveis, com especificações precisas do tipo de polimorfo, intervalos de tamanho de partículas, morfologia e área superficial.

Como exposto, há a possibilidade de formas diferentes de um mesmo composto apresentarem diferenças significativas de solubilidade, processabilidade e estabilidade física e química (Haleblian & McCrone, 1969; Yazawa & Momonaga, 1994) e essas diferenças físico-químicas modificarem o comportamento da molécula quando em um meio biológico, inclusive podendo alterar sua biodisponibilidade (Yazawa & Momonaga, 1994).

Em virtude disto, este estudo propôs identificar os medicamentos notificados por suspeita de inefetividade terapêutica em um hospital integrante da Rede de Sentinela da ANVISA, verificando a possível existência de polimorfos do fármaco, já descritos na literatura, e o tipo de medicamento.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Tipo de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo, no período compreendido entre 1º de janeiro de 2006 e 30 de junho de 2007 (18 meses), das notificações de eventos adversos

recebidas por um serviço de gerenciamento de riscos sanitários de um hospital de ensino da Rede Sentinela.

### Levantamento dos dados

As notificações recebidas no período do estudo foram identificadas de acordo com o tipo: reação adversa a medicamentos, suspeita de inefetividade terapêutica e queixa técnica. Após essa identificação, foram separadas aquelas de suspeita de inefetividade terapêutica e, em seguida, foram identificados o princípio ativo e o tipo de medicamento (referência, genérico e similar).

Para cada princípio ativo, foi realizado um levantamento bibliográfico quanto à possível presença de polimorfismo, utilizando as seguintes palavras-chaves: nome do fármaco, polymorph, crystal, solid (state), physicochemical (characterization). O levantamento foi feito nos bancos de dados da Agencia Córdoba Ciência, Unidade Ceproc, Argentina, além dos bancos de dados: PubMed, ChemWeb, Scholar Google, ScienceDirect, Scirus, BioMedNet, US Patent & Trademark Office, The European Patent Office, UMI, Rx List, EMEA, Wiley, ACS, IUCr e AAPS.

### RESULTADOS

No período estudado, foram recebidas 209 notificações de eventos adversos com medicamentos pelo serviço de Gerenciamento de Riscos do hospital em estudo, sendo 31 notificações de suspeita de inefetividade terapêutica, o que corresponde a 15% das notificações (Figura 1).

As 31 notificações de suspeita de inefetividade terapêutica foram a respeito de 11 (onze) fármacos ativos diferentes e todos os medicamentos eram “similares”. Dentre esses fármacos ativos, cinco (45,5%) são referidos na literatura como passíveis de apresentar polimorfos ou pseudopolimorfos (Tabela 1).

### DISCUSSÃO

Todas as notificações de suspeita de inefetividade terapêutica foram provenientes de medicamentos “similares”, resultado que pode ser explicado devido ao processo de aquisição de medicamentos utilizado pelo hospital estudado, que é do tipo licitatório. A Lei 8.666/93, que trata de processos de licitação dos serviços públicos, define que a aquisição de produtos, inclusive os medicamentos, seja feita sob concorrência pública, adquirindo sempre o produto de menor preço (Brasil, 1993).

Geralmente, os medicamentos “similares” são de menor preço que os medicamentos de “referência” e, até mesmo que os “genéricos”, sendo a razão pela qual os hospitais públicos têm adquirido mais medicamentos “similares” que os outros tipos de medicamentos.

A razão pela qual os medicamentos “similares” são de menor preço que os “genéricos” pode ser explicada pelo fato de que nem todos apresentam estudos de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica no momento do registro, estudos que aumentam o custo do medicamento, que acaba sendo repassado ao consumidor no preço do mesmo.

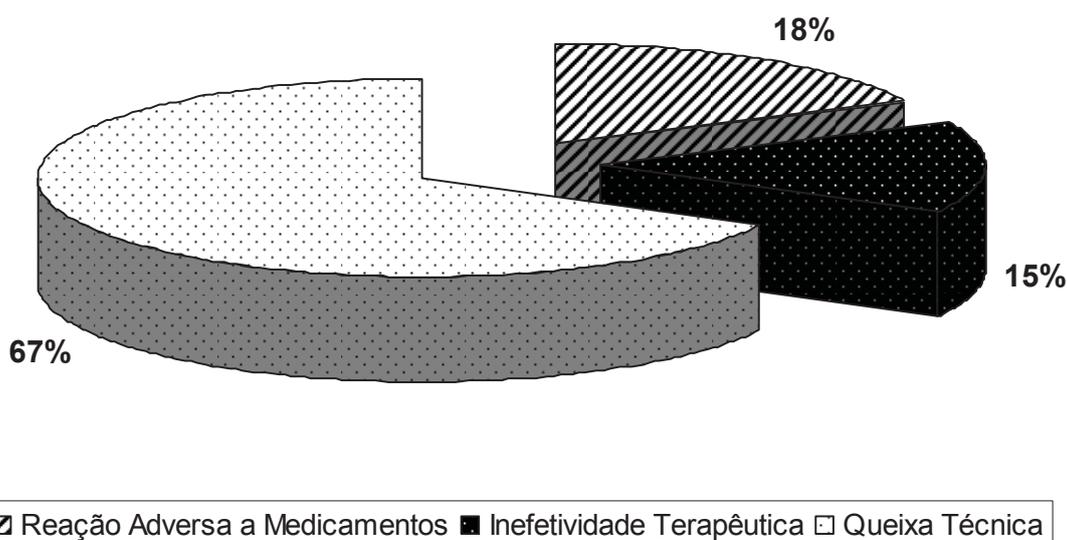


Figura 1. Distribuição percentual dos tipos de notificação de Farmacovigilância recebida por um serviço de Gerenciamento de Risco Sanitário, no período de 1º de janeiro de 2006 a 30 de junho de 2007.

Tabela 1 - Medicamentos notificados por suspeita de inefetividade terapêutica segundo o fármaco, número de polimorfos ou pseudopolimorfos (solvatos ou hidratos do fármaco) e classificação por tipo de medicamento.

FÁRMACOS NOTIFICADOS	NÚMERO DE NOTIFICAÇÕES	PRESENÇA DE POLIMORFOS OU PSEUDOPOLIMORFOS DESCRITA NA LITERATURA	NÚMERO DE POLIMORFOS OU PSEUDOPOLIMORFOS
Anfotericina B	6	SIM	2 (Schwartzman et al., 1978)***
Bupivacaína*	1	SIM	2 (Slot & Kerckamp, 1990; Csoregh, 1992)***
Dimeticona	12	NÃO**	-----
Fenitoína	2	SIM	3 (Bosch et al., 2001; Jachowicz, 1987)***
Fluconazol	1	SIM	8 (Alkhamis et al., 2002; Park et al., 2007; Valluri et al., 2006)***
Heparina	2	NÃO**	-----
Lindocaína	1	SIM	2 (Hanson & Röhrli, 1972; Hanson & Banner, 1974)***
Midazolam	1	NÃO**	-----
Ondansetrona	3	NÃO**	-----
Teicoplanina	1	NÃO**	-----
Tropicamida	1	NÃO**	-----

\* Bupivacaína (composto quirál: R e Racémico (RS) apresentam diferentes estruturas cristalinas)

\*\* não há descrição de polimorfos do fármaco até a presente pesquisa

\*\*\* referência bibliográfica

Apenas a partir de 2003, com a publicação da RDC 133/03 (revogada pela RDC 17/07), os medicamentos “similares” começaram apresentar tais estudos, e, por isso, o que se tem hoje no mercado são medicamentos “similares” que apresentam e que não apresentam estudos de biodisponibilidade relativa. Estima-se que até 2014 todos os medicamentos “similares” comercializados no Brasil tenham estudos que garantam sua qualidade, segurança e eficácia, assim como os medicamentos de referência.

Dentre os 11 (onze) fármacos notificados por suspeita de inefetividade terapêutica, cinco deles, como a anfotericina B, bupivacaína, fenitoína, fluconazol e lindocaína constam na literatura como fármacos que podem apresentar polimorfos ou pseudopolimorfos. No entanto, não significa que os demais fármacos não possam apresentar polimorfos, e sim que há poucos estudos sobre polimorfismo, sendo necessário mais estudos sobre esse assunto, priorizando estudos de fármacos com histórico de notificação de inefetividade terapêutica.

McCrone (1965) cita como incerta a resposta para a pergunta se são conhecidos todos os polimorfos. Apesar dos esforços que têm sido realizados na área de modelagem e cálculos teóricos, os estudiosos não conseguem prever todos os polimorfos possíveis.

Estudos na área do estado sólido abrem oportunidade para a indústria farmoquímica desenvolver-se na engenharia dos cristais, que é o desenho de certas propriedades dos fármacos que visam melhorar significativamente o produto final. Um exemplo é o efeito provocado na velocidade de dissolução do Itraconazol, quando ele é co-cristalizado com diferentes moléculas, o qual mostra que é possível desenhar racionalmente os co-cristais de compostos com estruturas significativamente complexas e propriedades físico-químicas específicas (Remenar et al., 2003).

Atualmente no Brasil, para o registro de medicamentos “genéricos” e medicamentos “similares”, é solicitado que o fabricante informe a existência de polimorfos no fármaco da matéria-prima utilizada na produção dos medicamentos, não sendo exigido o mesmo para esses fármacos no produto acabado (Brasil, 2007a; Brasil, 2007b).

Estudos de estabilidade de várias formas de um determinado fármaco são muito importantes para o desenvolvimento de um medicamento eficaz e seguro. Tão importante quanto os estudos de estabilidade da matéria-prima, são os estudos do comportamento polimórfico e morfológico dos fármacos no produto acabado, já que foi demonstrado por vários autores mudanças de forma dos fármacos durante o processo de produção e armazenamento, pois, geralmente, os fármacos tendem a buscar a sua forma mais estável, que nem sempre é a mais ativa e segura (Bauer et al., 2001; Chemburkar et al., 2000).

Os resultados sugerem a necessidade de análise de polimorfos desde o desenvolvimento farmacotécnico do

medicamento, nos estudos de estabilidade e equivalência farmacêutica para o registro dos medicamentos “genéricos” e “similares” até mesmo na rotina do controle de qualidade da matéria-prima e etapas críticas da produção de medicamentos, para os fármacos que possam apresentar polimorfos, a fim de garantir a mesma qualidade, segurança e eficácia comprovada nos testes *in vivo* de bioequivalência para o medicamento genérico e biodisponibilidade relativa para o medicamento “similar”.

Além do monitoramento da eficácia, segurança e qualidade para o registro de medicamentos, os resultados sugerem também a necessidade de avaliação no pós-registro destes produtos, por meio de estudos de estabilidade de longa duração e das notificações do sistema de farmacovigilância, a fim de assegurar a reprodutibilidade da qualidade, segurança e eficácia comprovadas nos estudos *in vivo* de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa.

A implantação das medidas regulatórias propostas podem solucionar em parte os problemas relacionados à inefetividade dos medicamentos, porém é sabido que não se tratam de soluções fáceis e que a sua implantação demandará tempo. Enquanto isso, os serviços de saúde devem buscar alternativas para lidar com o problema.

Assim, a farmacovigilância pode ser um importante instrumento para a promoção de uma mudança cultural que fomente uma percepção mais cuidadosa dos profissionais de saúde e da população em geral, com relação ao uso de medicamentos (Coelho, 1998). É fundamental a conscientização dos profissionais da saúde para a importância de notificar os eventos adversos a medicamentos, tanto para a indústria farmacêutica quanto para os órgãos responsáveis da Vigilância Sanitária (Lorenzi, 1999).

Faz-se também necessário capacitar centros de referências, como os laboratórios analíticos da REBLAS (Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde), com métodos analíticos validados para os testes de polimorfos e a criação de um banco de dados nacional de informações sobre polimorfos dos fármacos, semelhante ao da Agência Córdoba, na Argentina. Entretanto, para que esse objetivo seja alcançado, será necessário planejamento e organização de estudos sistemáticos em todo país, para que as informações geradas sejam futuramente incluídas na Farmacopéia Brasileira.

Sugere-se, por fim, que seja criado um sistema organizado e interativo entre as indústrias farmoquímicas, indústrias de medicamentos, agência reguladora do mercado farmacêutico, universidades, centros de pesquisa e profissionais de saúde, principalmente os que atuam em farmacovigilância, para que sejam utilizadas novas formas de detecção e prevenção de casos de inefetividade terapêutica, pois, no final da cadeia do medicamento, estão milhões de pessoas à espera de efetividade nos seus tratamentos de saúde.

**ABSTRACT**

*Pharmacovigilance in Brazil: the relationship between drug polymorphism and the effectiveness and safety of medicines*

**In spite of the stated Brazilian policy on medicines that their quality, effectiveness and safety should be ensured at reasonable cost, hospitals in the ANVISA Surveillance Network have been receiving notifications of technical complaints, adverse reactions and suspected therapeutic ineffectiveness (STI) of medicines. The purpose of this study was to identify the medicines notified for suspicion of therapeutic ineffectiveness, at a university hospital participating in the national Surveillance Network, and to investigate the existence of polymorphs of any of the drugs involved, by examining the literature. There were 31 notifications of STI in a period of 18 months, concerning 11 different drugs, all of which were ‘similar’ drugs (neither original nor licensed by originator); five of these could contain polymorphs, according to the literature. However, this does not mean that the other drugs could not contain some unknown polymorphs, more studies being needed on polymorphism, especially in the cases of reported therapeutic ineffectiveness. Therefore, tests of polymorphism should be made part of the routine quality control of the raw materials during the development of medicines and in the studies of pharmaceutical equivalence to ‘reference’ medicines (innovative brands). The stability test should also involve a study of polymorphism, in order to confirm the solid state stability of the drug. All these measures will assure the effectiveness of medicines, since the reproducibility in the quality of pharmaceutical products could be monitored, as well as the equivalence of each production batch with the batch selected to determine the bioequivalence with the reference brand.**

*Keywords:* polymorphism; health surveillance; generic drug; ‘similar’ drug.

**REFERÊNCIAS**

- Alkhamis KA, Obaidat AA, Nuseirat AF. Solid-State Characterization of Fluconazole. *Pharm Dev Technol* 2002; 7(4):491–503.
- Bauer J, Spanton S, Henry R, Quik J, Dziki W, Poster W, Morris J. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm Res* 2001; 75(18):859-66.
- Bernstein J. *Polymorphism in molecular crystals*. 2<sup>nd</sup>.ed. New York: Oxford Charendon Press; 2002. 424p.
- Bosch RL, Johnson PR, Stahl RJ. Crystalline sodium phenytoin monohydrate. US patent 6,245,917 B1. 2001.
- Brasil. Lei Federal nº 8.666 de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília*, 06 jul 1993.
- Brasil. Lei nº 9787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília*, 11 fev 1999.
- Brasil. Resolução RDC nº 16 de 02 de março de 2007. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. *Diário Oficial da União, Brasília*, 05 mar 2007a. Seção 1 p. 29
- Brasil. Resolução RDC nº 17 de 02 de março de 2007. Dispõe sobre registro de medicamento similar e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília*, 05 mar. 2007b. Seção 1 p. 30
- Brittain HG. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker; 1999. 427p.
- Byrn SR, Pfeiffer RR, Stowell JG. *Solid state chemistry of drugs*. 2<sup>nd</sup>.ed. West Lafayette, IN: SSCI Inc; 1999.
- Chemburkar SR et al. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. *Org Process Res Dev* 2000; 4(5):413-7.
- Coelho HL. Farmacovigilância: um instrumento necessário. *Cad Saúde Pública* 1998; 14(4):871-5.
- Csoregh H. Structures and absolute configurations of enantiomers of two local anaesthetics. *Acta Cryst* 1992; C48:1794-8.
- FDA. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. *ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism*. Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. DRAFT GUIDANCE. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2007. Disponível em URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> [15 jan 2008].
- Haleblian J, McCrone WJ. Pharmaceutical applications of polymorphism. *J Pharm Sci* 1969; 58:911-29.
- Hanson AW, Röhrl M. The Crystal structure of lidocaine hydrochloride monohydrate. *Acta Cryst* 1972; B28:3567-71.
- Hanson AW, Banner DW. 2-Diethylamino-2', 6'-acetoxylidide (Lidocaine) *Acta Cryst* 1974; B30:2486-8.

- Jachowicz R. Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems. II. Phenytoin. *Int J Pharm* 1987; 35:7-12
- Lorenzi MC. Farmacovigilância: conceito moderno de uma antiga necessidade. *Internacional Archives of Otorhinolaryngology*. 1999; 3 (2). Disponível em URL: [http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/acervo\\_port.asp?id=88#>](http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/acervo_port.asp?id=88#>). [23 jan 2008].
- McCrone W. *Physics and chemistry of the organic solid state*. New York: Wiley Interscience; 1965. 725p.
- Park HJ, Min-Soo Kin MS, Lee S, Kin JS, Woo JS, Park JS, Hwang SJ. Recrystallization of fluconazole using the supercritical antisolvent (SAS) process. *Int J Pharm* 2007; 328:152–60.
- Remenar JF, Morisste SL, Peterson ML, Moulton B, Macphee JM, Guzman HR, Almrsson O. Crystal engineering of novel cocrystals of a triazole drug with 1,4-dicarboxylic acids. *J Am Chem Soc* 2003; 125(28):8456-7.
- Slot HJB, Kerckamp HEM. Structures of the local anaesthetics ropivacaine and bupivacaine: structure. Determination and molecular-modelling study. *Acta Cryst B* 1990; 46:824-50.
- Schwartzman Z, Asher I, Folen V, Bronnon W, Taylor J. Ambiguities in IR and X-Ray characterization of Amphotericin B. *J Pharm Sci* 1978; 67(3):398-400.
- Valluri S, Mohanty S, Talasila SR. Crystalline 1-[-C2,4-Difluorophenyl] – oxiranyl methyl]-1H-1,2,4 – Triazole. US patent 2006/0252940 A1. 2006.
- USP. United State Pharmacopoeia. 29<sup>th</sup>.ed. Supplementary Chapter IB. A379. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006
- Yazawa H, Momonaga M. Reaction crystallization with additive agents. *Pharm Manuf Int* 1994:107-10.