



Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias-primas e medicamentos (referência e genéricos) disponíveis no mercado nacional

Froehlich, P.E.¹; Gasparotto, F.S.^{2*}

¹ Departamento Produção de Matéria-Prima, Disciplina Química Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, RS

² Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, Brasília, DF

Recebido 23/09/05 / Aceito 11/04/06

RESUMO

A presença de polimorfos diferentes em uma formulação pode comprometer a dissolução de um fármaco a partir de sua forma farmacêutica, uma vez que os polimorfos freqüentemente apresentam diferentes solubilidades. No entanto, as monografias farmacopéicas não apresentam, normalmente, ensaios para a identificação das possíveis formas polimórficas de um mesmo fármaco. O mebendazol possui três formas polimórficas diferentes, conhecidas como formas A, B e C, que apresentam diferentes propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas. Estas formas apresentam, inclusive, diferentes comportamentos *in vivo*, sendo o polimorfo C o recomendado para formas farmacêuticas sólidas de uso oral. No presente trabalho utiliza-se a espectroscopia de infravermelho e o perfil de dissolução *in vitro* para caracterizar matérias-primas e comprimidos (referência e genéricos) existentes no mercado brasileiro. O perfil de dissolução para três medicamentos que apresentavam as formas polimórficas A, B e C, foi obtido utilizando-se método da Farmacopéia Americana modificado, uma vez que o meio de dissolução farmacopéico não possibilita a distinção entre as formas polimórficas do mebendazol, devido à adição de lauril sulfato de sódio ao meio. Os resultados obtidos demonstram que as três formas polimórficas do mebendazol estão presentes nos medicamentos e duas delas em matérias-primas, sugerindo que um maior controle deveria ser utilizado para a seleção de matérias-primas que apresentam polimorfismo, assegurando, através de testes simples e rápidos, a qualidade de medicamentos genéricos.

Palavras-chave: Mebendazol, polimorfismo, dissolução, biodisponibilidade, medicamento genérico.

INTRODUÇÃO

Muitos compostos orgânicos são capazes de adotar uma ou mais formas cristalinas puras de forma identificável e definida ou uma forma amorfa sem estrutura definida, dependendo das condições (temperatura, solvente, tempo)

sob as quais a cristalização é induzida. Essa propriedade pela qual uma única substância pode existir em mais de uma forma cristalina é chamada de polimorfismo (Ansel et al., 2000; Carcano, 1981; Doelker, 2002; Martín & Viladrosa, 2000; Ritschel & Kearns, 1999; Vippagunta et al., 2000).

Dois polimorfos de um mesmo composto podem ser tão diferentes em estrutura cristalina e propriedades físico-químicas como dois compostos diferentes (Aboul-Enein, et al., 2002; Ansel et al., 2000; Carcano, 1981; Doelker, 2002; Ritschel & Kearns, 1999; Vippagunta et al., 2000).

Os polimorfos podem ser classificados em enantiótopos e monótopos, sendo que os primeiros são reversíveis e podem passar da forma metaestável para a forma estável, porém menos energética (Storpiertis et al., 1999).

O uso de formas metaestáveis, em geral, resulta em velocidades de dissolução e solubilidade maiores que as formas cristalinas estáveis do mesmo fármaco (Ansel et al., 2000; Martín & Viladrosa, 2000). No entanto, o maior problema com o uso de polimorfos metaestáveis para aumentar a dissolução é a conversão da forma mais solúvel e de maior energia para a forma cristalina de menor energia (Horter & Dressman, 2001).

Essas diferentes energias presentes nas diferentes formas polimórficas podem afetar sua solubilidade e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade (Aboul-Enein, et al., 2002; Ansel et al., 2000; Carcano, 1981; Doelker, 2002; Ritschel & Kearns, 1999; Vippagunta et al., 2000).

No entanto, essas diferenças aparecem quando o fármaco cristaliza-se em diferentes conformações e manifesta-se quando o fármaco encontra-se em estado sólido (Doelker, 2002; Martín & Viladrosa, 2000; Vippagunta et al., 2000; Ritschel & Kearns, 1999).

A existência de polimorfos é uma das principais fontes de variação no comportamento de dissolução dos fármacos, sendo que a influência sobre a velocidade de dissolução é determinada pelas mudanças na solubilidade dos distintos polimorfos (Martín & Viladrosa, 2000).

Apesar da interferência de formas polimórficas em vários aspectos do medicamento, nem sempre os testes

*Autor correspondente: Fernanda Simioni Gasparotto - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA - SEPN 515 Bl B Edifício Ômega - 70770-502 - Brasília - DF - E-mail: fernanda.simioni@anvisa.gov.br - Tel. (61) 3448-1211 - Fax (61) 3448-1213

adequados para identificar a presença de polimorfos são descritos nas monografias. Foi somente na quarta edição da Farmacopéia Européia, em 2002, no capítulo intitulado “Substância para uso farmacêutico”, que houve alguma menção sobre o polimorfismo. Contudo, esse capítulo trata o assunto de forma generalizada, não especificando a presença de polimorfos para um fármaco ou outro (Doelker, 2002).

Isto pode ser observado com o mebendazol, pois o teste para dissolução descrito na *United States pharmacopeia* (2005), ao preconizar a adição de lauril sulfato de sódio (LSS), acaba impedindo a diferenciação dos polimorfos e, conseqüentemente, detectar diferenças na solubilidade do princípio ativo. No entanto, embora a adição de LSS impeça essa diferenciação entre os polimorfos, sua presença é necessária para aumentar a solubilidade do mebendazol, proporcionando a condição *sink* da dissolução.

O mebendazol é um anti-helmíntico ativo frente à nematódeos e cestódeos, sendo utilizado em terapêuticas humana e veterinária, principalmente para combater as parasitoses do lúmen intestinal (Costa et al., 1991). A sua ação, neste caso, não é ditada por sua concentração sistêmica, sendo ativo tanto contra o estágio larval quanto o adulto dos nematódeos que causam estas infecções e ovidas para *Ascaris Trichuris* (Tracy & Webster, 1996). É indicado como fármaco de segunda escolha em alguns estágios sangüíneos de infestação, necessitando nestes casos de absorção sistêmica (Korolkovas, 2003). É praticamente insolúvel em água e existe em três diferentes formas polimórficas: A, B e C, onde C é a farmacologicamente favorável (Swanepoel et al., 2003a, 2003b).

A Figura 1 mostra a molécula do mebendazol e as duas ligações responsáveis pelas bandas de absorção no espectrofotômetro na região do infravermelho.

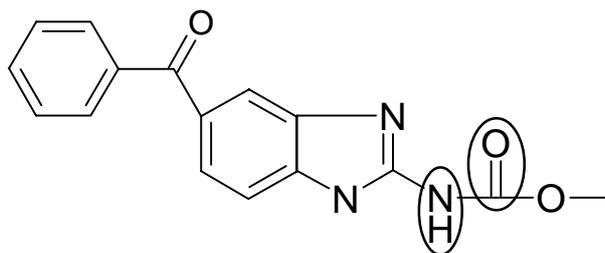


Figura 1 - Molécula do mebendazol e as ligações observadas no espectrofotômetro na região do infravermelho.

O estudo realizado por Costa et al. (1991) em várias especialidades farmacêuticas contendo mebendazol mostrou diferenças significativas de comportamento físico, físico-químico e de toxicidade, apesar de todas as especialidades farmacêuticas analisadas cumprirem as especificações *United States pharmacopeia* (1990). Com relação à solubilidade em ácido clorídrico 0,03N, apresentou a ordem B>C>A; a espectroscopia (por infravermelho e difração de raio-X) destacou bandas e raias características das três formas polimórficas, sendo que os polimorfos A e C

apresentaram maior cristalinidade; a análise térmica diferencial mostrou que o polimorfo A representou a forma mais estável. Quanto aos níveis diferentes de toxicidade, o polimorfo A, menos solúvel e menos lipofílico, foi o menos tóxico, tanto por via oral quanto por intra-peritoneal, possivelmente devido a sua absorção dificultada. Por via oral, uma maior toxicidade foi encontrada com o polimorfo B em relação ao C, que pode estar relacionada com sua maior solubilidade em meio ácido (Costa et al., 1991).

Um outro estudo sobre as formas polimórficas do mebendazol foi realizado por Rodriguez-Caabeiro et al. (1987) que investigaram a eficácia das três formas polimórficas do mebendazol contra o nematódeo *Trichinella spirallis* em todos os estágios do ciclo biológico (pré-adulto, adulto, larva emigrante e larva encistada). Nos resultados apresentados não foi encontrada diferença significativa entre a atividade anti-helmíntica das formas polimórficas B e C. Apesar de terem apresentado DL50 similar em ratos por via intra-peritoneal, o mesmo parâmetro por via oral foi 2,2 vezes menor para a forma C com relação à forma B. Já a forma polimórfica A, apresentou baixa toxicidade, mas também a menor eficácia. Com base nestas observações, os autores concluíram que a forma polimórfica C é adequada para ser empregada em qualquer tratamento anti-helmíntico. Assim como no trabalho de Costa et al. (1991), também verificaram que a forma polimórfica B foi a mais tóxica por via oral, apesar de ter sido similar à forma C por via intra-peritoneal, e que a forma polimórfica A foi a menos tóxica em ambos os casos.

No estudo realizado por Charoenlarp et al. (1993) com as formas polimórficas A e C do mebendazol em diversas dosagens no tratamento de infecção de verminose e de *Trichuris*, a recomendação foi de que a dose adotada fosse a dose padrão, isto é, 100mg da forma polimórfica C duas vezes ao dia por três dias consecutivos.

O perfil de dissolução de uma forma farmacêutica sólida, de uso oral, pode exercer grande influência sobre a velocidade e quantidade de fármaco disponível para a absorção, podendo comprometer sua eficácia terapêutica (Storpiertis, 1999).

No estudo de Chiba et al. (1991), que utilizou uma dispersão sólida do mebendazol preparada com polietilenoglicol para melhorar a velocidade de dissolução do mebendazol, a conclusão foi de que a maior biodisponibilidade do mebendazol resultou do melhoramento da velocidade de dissolução.

A *United States pharmacopeia* (2005) descreve como meio de dissolução para comprimidos de mebendazol, ácido clorídrico 0,1 M contendo 1,0% de lauril sulfato de sódio (LSS). No entanto, o LSS presente no meio de dissolução, reduz o poder discriminatório entre as três formas polimórficas do mebendazol, impedindo a diferenciação entre as mesmas (Swanepoel et al., 2003a, 2003b).

O objetivo do presente trabalho foi verificar se as diferentes formas polimórficas do mebendazol são encontradas em matérias-primas e medicamentos (genéricos

Formas polimórficas do mebendazol

e referência), disponíveis no mercado nacional e se a forma C, que é a farmacologicamente favorável, predomina sobre as demais. Os medicamentos analisados foram adquiridos diretamente do mercado e analisados por espectrofotometria no infravermelho e testes de perfil de dissolução, utilizando o método USP modificado, sem a adição de LSS.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras: Matérias-primas: foram adquiridas cinco amostras do fármaco de fabricantes diferentes, sendo uma delas o Padrão USP (lote 37550-G), identificadas como M1 a M5.

Medicamentos: foram adquiridos cinco medicamentos genéricos, disponíveis no mercado nacional, na dosagem de 100mg (A1 a A5) e cinco lotes diferentes do medicamento de referência nas dosagens de 100mg e 500mg (R1 a R5).

Entre os cinco medicamentos genéricos adquiridos, dois deles eram da mesma empresa, de lotes diferentes, e os outros de empresas diferentes.

Espectroscopia na região do infravermelho (IV): Para este ensaio utilizou-se uma quantidade equivalente a 1% do fármaco disperso em KBr, sendo esta técnica utilizada também para identificar os diferentes polimorfos do mebendazol presentes em comprimidos, sem extração prévia da amostra, o que comprometeria a identificação de polimorfismo. Neste último caso, corrigiu-se a quantidade de amostra pelo seu peso médio.

Os espectros foram obtidos em espectrofotômetro SHIMADZU, modelo FTIR-8101.

Na Tabela 1 são apresentadas as bandas mais características dos diferentes polimorfos do mebendazol com suas respectivas atribuições (Liebenberg et al., 1998):

Tabela 1 - Frequências de absorção das bandas dos diferentes polimorfos do mebendazol e suas atribuições, realizado por espectrofotometria na região do infravermelho.

Amostras	Atribuições	
	Grupamento- NH	Grupamento- C=O
Polimorfo A	3370	1730
Polimorfo B	3340	1700
Polimorfo C	3410	1720

As atribuições das bandas são baseadas em dados encontrados na literatura (Liebenberg et al., 1998).

Perfis de dissolução: A dissolução foi realizada em Dissolutor Vankel, modelo VK 7000 e as amostras foram quantificadas em espectrofotômetro UV/Vis Shimadzu, mod. 1601-PC.

Dos medicamentos analisados por infravermelho, foram selecionadas amostras dos polimorfos A, B e C, sendo realizados os perfis de dissolução destes para verificar o poder discriminatório do teste USP modificado.

A dissolução dos comprimidos de mebendazol foi baseada no método USP modificado (sem LSS no meio de dissolução). A retirada do LSS do meio de dissolução permitiu a distinção entre as três formas polimórficas.

Assim, as condições utilizadas para a realização do perfil de dissolução foram:

Meio de dissolução: HCl 0,1N

Método: 2

Tempo (min): 120

Volume (mL): 900

Rotação (rpm): 75

A dissolução dos comprimidos de mebendazol foi realizada nos tempos de 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min e 120 min.

RESULTADOS

Espectroscopia no infravermelho (IV)

Através da análise por espectrofotometria no infravermelho em amostras de diferentes fabricantes foi possível identificar os diferentes polimorfos.

Nas Figuras 2 e 3 são apresentados dois espectros, representando os diferentes polimorfos encontrados.

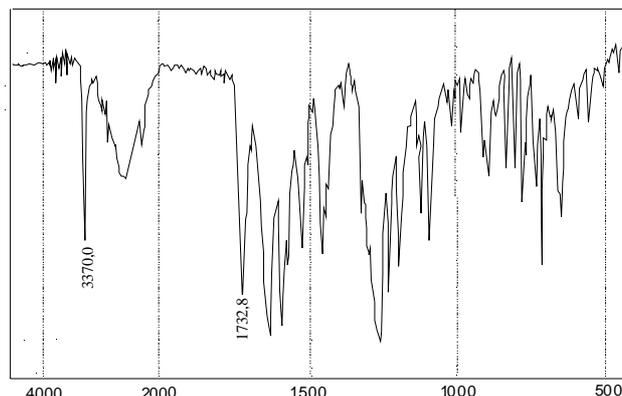


Figura 2 - Espectro de amostra M2, contendo o polimorfo A.

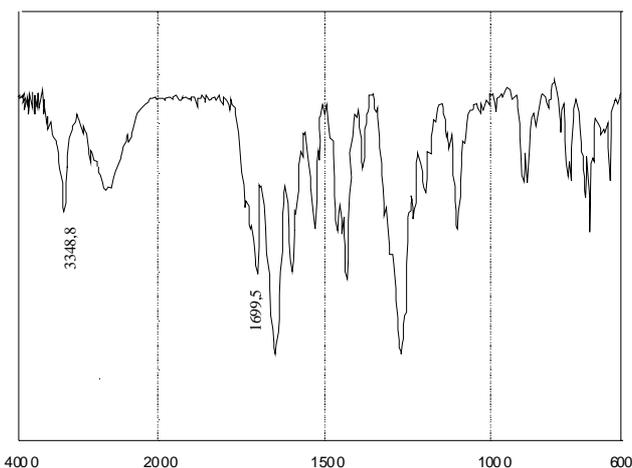


Figura 3 - Espectro da amostra M5, contendo o polimorfo B.

Pela análise dos espectros obtidos para amostras de mebendazol matéria-prima, foi possível constatar a presença dos polimorfos A e B, conforme Figuras 2 e 3, respectivamente. Não foi encontrada matéria-prima contendo o polimorfo C, terapeuticamente favorável,

Formas polimórficas do mebendazol

inclusive para o padrão *United States pharmacopeia* (2005).

O medicamento de referência indicado para o mebendazol na dosagem de 100 mg na época em que o estudo foi realizado era o Pantelmin®.

Atualmente, o medicamento de referência para o mebendazol para essa mesma dosagem é o Mebendazol da empresa Abbott.

Para os medicamentos analisados (genéricos e referência), cinco apresentaram espectros característicos do polimorfo A, três do polimorfo C e dois apresentaram tanto bandas de absorção correspondente ao polimorfo B quanto ao polimorfo C. No entanto, pela duplicidade de picos observados na região da banda correspondente ao grupamento – NH, considerou-se o pico correspondente ao grupamento – C=O para identificar o polimorfo do mebendazol predominante no comprimido, ou seja, o polimorfo B.

Dos cinco medicamentos que apresentaram espectros característicos do polimorfo A, dois deles eram da mesma empresa farmacêutica, ou seja, possuíam a mesma formulação, tratando-se apenas de diferentes lotes.

Dos três medicamentos que apresentaram espectros característicos do polimorfo C, dois deles correspondiam ao medicamento de referência Pantelmin®, nas dosagens de 100mg e 500mg, respectivamente.

Assim, nas Figuras 4, 5, 6 são apresentadas as bandas características de três amostras de medicamentos, referentes aos polimorfos A, B e C, respectivamente.

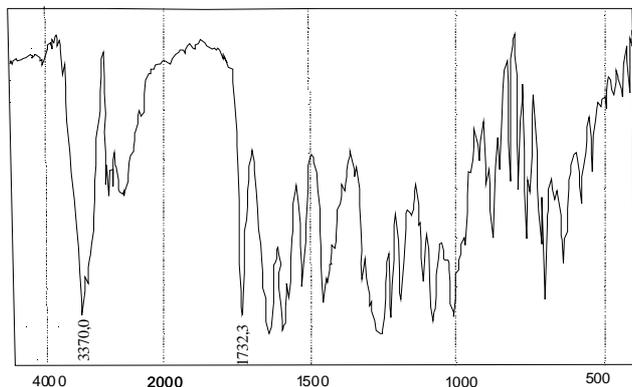


Figura 4 - Espectro de IV do medicamento A3 contendo o polimorfo A.

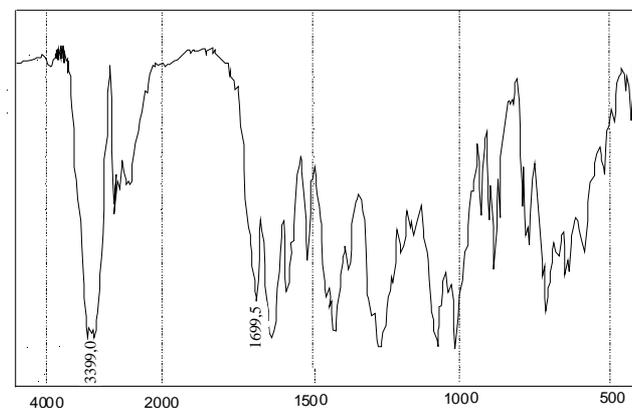


Figura 5 - Espectro de IV de medicamento R1 contendo o polimorfo B.

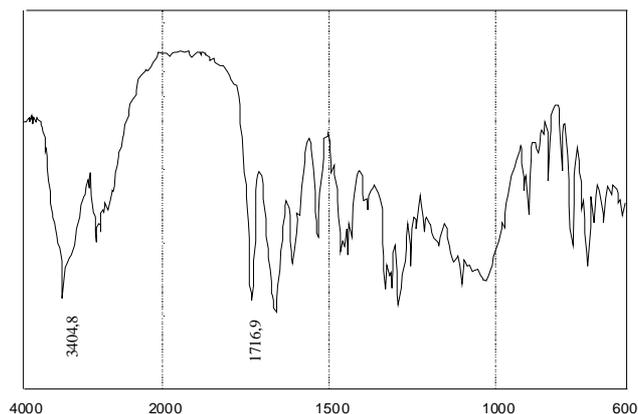


Figura 6 - Espectro de IV de medicamento R4 contendo o polimorfo C.

Na Tabela 2 são compilados os resultados obtidos das bandas dos diferentes polimorfos do mebendazol, por espectrofotometria na região do infravermelho, caracterizados nas diferentes amostras.

Tabela 2 - Resultados dos valores encontrados para as bandas dos diferentes polimorfos do mebendazol nas diferentes amostras, obtidos por espectrofotometria na região do infravermelho.

Amostras	Polimorfos	Valores encontrados	
		– NH	– C = O
Matérias-primas	M2	A	3370,0 1732,8
	M5	B	3348,8 1699,5
Medicamento genérico	A3	A	3370,0 1732,3
Medicamento de referência	R1	B	3399,0 1699,5
	R4	C	3404,8 1716,9

Perfis de dissolução

As três formulações cujos espectros são apresentados acima foram selecionadas para avaliar o poder discriminatório do teste *United States pharmacopeia* (2005) modificado na diferenciação dos três polimorfos.

Os resultados obtidos são apresentados na Figura 7.

Ao final de 120 min, o polimorfo A apresentou uma porcentagem dissolvida de cerca de 20%; o polimorfo B teve entre 30 – 40% de dissolução; enquanto que o polimorfo C teve a maior porcentagem de dose dissolvida entre os três polimorfos: 50 – 60%.

Segundo Swanepoel et al. (2003a e 2003b), essa diferença na dissolução dos medicamentos só pode ser observada se for retirado do meio de dissolução o lauril sulfato de sódio, preconizado pelo teste da *United States*

pharmacopeia (2005) para o mebendazol. Caso se utilizasse o método farmacopeico conforme descrito na *United States pharmacopeia* (2005), não haveria essa diferenciação entre os perfis de dissolução das três formulações correspondentes aos três polimorfos, apresentando todos, provavelmente, a mesma taxa de dissolução.

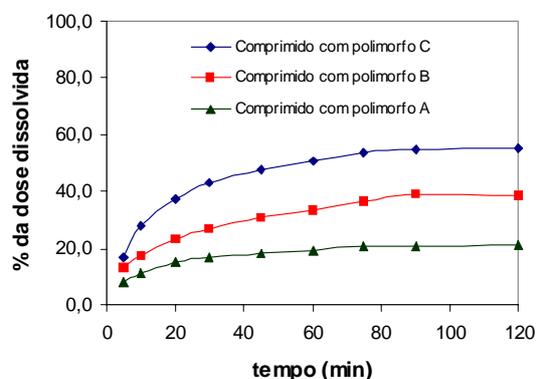


Figura 7 - Perfil de dissolução dos diferentes polimorfos do mebendazol pelo método USP modificado (sem adição de lauril sulfato de sódio).

DISCUSSÃO

Amostras de matérias-primas e medicamentos de mebendazol disponíveis no mercado apresentam diferentes polimorfos em sua composição, podendo afetar sua dissolução e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade.

Testes relativamente simples, como espectroscopia de infravermelho e perfil de dissolução permitem, freqüentemente, a discriminação de polimorfos. É necessário avaliar, contudo, se as condições experimentais foram adequadamente estabelecidas, uma vez que o polimorfismo pode ser a causa de diferenças no desempenho de formulações farmacêuticas, como visto aqui para o mebendazol.

Os testes presentes nas farmacopéias nem sempre consideram as possíveis modificações que podem ocorrer com o fármaco durante sua síntese, possibilitando uma variação de desempenho no produto final.

Isso pôde ser observado com o teste de dissolução para o mebendazol, onde o uso de LSS no meio de dissolução, permitido e até mesmo recomendado pelas farmacopéias para substâncias pouco solúveis, impediu a diferenciação de polimorfos.

Com a duplicidade de picos observados em alguns espectros na região da banda correspondente ao grupamento – NH existe a possibilidade de se ter uma mistura de diferentes lotes/fornecedores de matérias-primas sendo utilizado, com a presença de mais de um polimorfo.

Com a alteração do medicamento de referência, a forma polimórfica C, terapeuticamente favorável, que antes era a encontrada no medicamento de referência, não é a que está presente no medicamento de referência atual. Além de não possuir a forma polimórfica favorável, o medicamento de referência atual apresentou diferentes

polimorfos para diferentes lotes.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Centro Bioanalítico de Medicamentos (CBIM) pela disponibilização do dissolutor e ao Laboratório de Produção de Padrões Secundário (LAPPS) pelo uso do espectrofotômetro de infravermelho, ambos da Faculdade de Farmácia da UFRGS. Agradecem também a ANVISA que forneceu o equipamento ao CBIM.

ABSTRACT

Mebendazole: identification of polymorphs of the drug in several different bulk substance and dosage forms (reference brand and generic) available in Brazil

The presence of different polymorphs in the same drug preparation may affect its dissolution profile, given that polymorphs frequently have different solubilities. However, suitable tests to identify polymorphic forms are not usually included in the pharmacopeial monographs. Mebendazole has three polymorphic forms, known as A, B and C, which differ in their biopharmaceutical and physicochemical properties. These forms also exhibit differences in their *in vivo* performance, form C being recommended for solid oral dosage forms. In this study, infrared spectroscopy and an *in vitro* dissolution test were used to evaluate mebendazole, obtained in the Brazilian market in the form of bulk powder and tablets (reference brand and generic). Dissolution profiles for three drug dosage forms containing the three polymorphs of mebendazole were obtained by the USP method, modified to eliminate the surfactant sodium lauryl sulphate (SDS), as this impedes discrimination of the polymorphs. All three polymorphic forms of mebendazole were detected in the dosage forms and two of them in bulk raw material available locally, suggesting that additional quality control tests should be used in the selection of bulk drugs known to show polymorphism. Simple and rapid spectroscopic and dissolution tests are able to identify polymorphic forms of generic pharmaceuticals.

Keywords: Mebendazole, polymorphs, dissolution, bioavailability, generic drug.

REFERÊNCIAS

Aboul-Enein HY, Bunaciu AA, Fleschin S. Analysis of mebendazole polymorphs by Fourier transform IR spectrometry using chemometric methods. *Biopolymers* (Biospectroscopy) 2002;67:56-60.

Ansel HC, Popovich NG, Allen LV. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed.

Formas polimórficas do mebendazol

São Paulo: Editorial Premier, 2000. 568p.

Carcano CE. *Cinetica de disolucion de medicamentos*. Washington: Organización de los Estados Americanos, 1981. 102p.

Chiba Y, Kohri N, Iseki K, Miyazaki K. Improvement of dissolution and bioavailability for mebendazole, an agent for Human Echinococcosis, by preparing solid dispersion with polyethylene glycol. *Chem Pharm* 1991;39(8):2158-60.

Charoenlarp P, Waikagul J, Muennoo C, Srinophakun S, Kitayaporn D. Efficacy of single-dose mebendazole, polymorphic forms A and C, in the treatment of hookworm and *Trichuris* infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24(4):712-6.

Costa J, Fresno M, Guzmán L, Igual A, Oliva J, Vidal P, Pérez A, Pujol M. Formas polimórficas del mebendazol: aspectos analíticos y toxicidad. *Cir Farm* 1991;49:415-26.

Doelker E. Modifications cristallines et transformations polymorphes au cours des opérations galéniques. *Ann Pharm Fr* 2002;60(3):161-76.

Horter D, Dressman, JB. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;46:75-87.

Korolkovas A, França, FFAC. *Dicionário terapêutico Guanabara*. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.10,15-6.

Liebenberg W, Dekker TG, Lotter AP, Villiers MM. Identification of the mebendazole polymorphic form present in raw materials and tablets available in South Africa. *Drug Dev Ind Pharm* 1998;24(5):485-8.

Martín ID, Viladrosa JL. Liberación: factores físicoquímicos. In: Berrozpe JD, Lanao JM, Delfina JMP. *Biofarmacia y farmacocinética*. Madrid: Editorial Sintesis; 2000. v.2, p.276-92.

Ritschel WA, Kearns GL. *Handbook of basic pharmacokinetics: including clinical applications*. 5th.ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1999.

Rodriguez-Caabeiro F, Criado-Fornelio A, Jimenez-Gonzales A, Guzman L, Igual A, Perez A, Pujol A. Experimental chemotherapy and toxicity in mice of three mebendazole polymorphic forms. *Chemotherapy* 1987;33:266-71.

Storpirtis S, Oliveira PG, Rodrigues D, Marinho D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev Bras Ciênc Farm* 1999;35:(1):1-16.

Swanepoel E, Liebenberg W, Devarakonda B, Villiers MM. Developing a discriminating dissolution test for three mebendazole polymorphs based on solubility differences. *Pharmazie* 2003a;58:117-21.

Swanepoel E, Liebenberg W, Villiers MM. Quality evaluation of generic drugs by dissolution test: changing the USP dissolution medium to distinguish between active and non-active mebendazole polymorphs. *Eur J Pharm Biopharm* 2003b;55:345-49.

Tracy J W, Webster LT. Fármacos usados no tratamento das helmintíases. In: Gilman AG, Hardman JG, Molinoff PB. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana Editores. 1996. p.741-53.

United States pharmacopeia. 22th.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 1990. p.807.

United States pharmacopeia. 28th.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2005. p.1189-90.

Vippagunta S, Brittain HG, Grant DJW. Crystalline solids. *Adv Drug Deliv Rev* 2000;48:3-26.