

Polimorfismo Farmacéutico

Pharmaceutical Polymorphism

Prof. María Teresa Garland R.¹

Resumen

Se explica lo que es un sólido cristalino y el polimorfismo en general. Se muestra la relación estructura cristalina/ propiedades físicas y químicas a partir del átomo de carbono. Se entrega la definición de polimorfismo de la FDA (Food and Drug Administration). Se muestra el polimorfismo del paracetamol y se dan algunas cifras relativas a la existencia del polimorfismo en principios activos de medicamentos. Se explica que la consecuencia más importante para los polimorfos farmacéuticos es la diferencia de solubilidad y cómo eso afecta propiedades como la biodisponibilidad y la bioequivalencia, entre otras. Se muestra la dificultad de elaboración de formas farmacéuticas a partir de polimorfos específicos a través del caso emblemático del medicamento Ritonavir. Se muestran las consecuencias económicas y de salud pública en América Latina a partir de una experiencia en países vecinos como Brasil y Argentina y se informa de una Resolución del Instituto de Salud Pública en Chile que reconoce la existencia de los polimorfos y su importancia en la estabilidad y bio-disponibilidad de los productos farmacéuticos.

Palabras clave: Fase cristalina, polimorfo/ polimorfo farmacéutico, estructura cristalina

Abstract

An explanation is given of crystalline solids and polymorphism in general. The crystal structure/chemical and physical properties relation is illustrated for the element carbon. The FDA's definition of polymorphism is given. The polymorphism of phenacetin (para-acetylamino-phenol) is shown and some figures are given on the existence of polymorphism in medicinal active principles. Solubility differences are the most important consequence of pharmaceutical polymorphs, and affect properties like bioavailability and bioactivity, among others. The difficulty of making pharmaceutical preparations from specific polymorphs is illustrated by means of the emblematic case of the drug Ritonavir. The economic and public health consequences in Latin America are shown using the experience of neighboring countries like Brazil and Argentina, and a resolution of the Public Health Institute (ISP) of Chile in relation to the polymorphism is reported.

Key words: Crystalline phase, polymorph/pharmaceutical polymorph, crystal structure

Recibido el 18 de mayo 2007, aceptado el 06 de septiembre de 2007.

¹ Laboratorio de Cristalografía del Departamento de Física de la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad de Chile. Blanco Encalada 2008, Santiago de Chile. E-mail: mtgarlan@dfi.uchile.cl

INTRODUCCIÓN

El estado sólido es esencialmente ordenado, y ese orden se manifiesta internamente a través de su estructura cristalina, donde existe una repetición periódica de un "motivo" en las tres direcciones del espacio, lo que constituye un cristal, es decir, un sólido ordenado. Casi todos los sólidos que nos rodean son cristalinos como por ejemplo el azúcar, la sal, los metales, los minerales, las arcillas y los medicamentos sólidos, entre otros. Existen también, los sólidos amorfos como el vidrio, los plásticos y algunos escasos medicamentos sólidos que no presentan orden ni menos periodicidad en su estructura. Estos medicamentos amorfos son, en general inestables y tienden a estabilizarse en un sólido cristalino.

Así, caracterizar un sólido cristalino o un cristal, implica caracterizar su estructura cristalina, es decir ubicar en el espacio cristalino o en el cristal los átomos o las moléculas que lo constituyen. Esto tiene importancia económica, ya que la estructura cristalina determina las propiedades físicas, químicas y farmacológicas de los mismos. Esta caracterización es más compleja que la correspondiente a los estados líquidos o gaseosos ya que no basta con determinar qué clase de átomos o de moléculas constituyen el sólido, sino que debemos determinar cómo se ordenan los átomos o moléculas en el sólido, por ejemplo, el agua tiene 80 maneras de ordenarse para formar hielo, o sea hay 80 formas cristalinas o fases cristalinas o polimorfos del hielo.

El término multidisciplinario «polimorfismo», del griego poli (varios) y mophe (forma), indica la diversidad de un fenómeno, hecho u objeto. En el mundo de la química aparece por primera vez cuando Mitscherling (1882), durante el estudio de arseniatos y fosfatos, observó que composiciones idénticas cristalizaban con diferentes formas. Ello llevó a sospechar en principio y a demostrar más tarde que algunas especies químicas son capaces de agruparse en el espacio cristalino de forma variada, con lo que originan fases cristalinas con propiedades diversas en cada caso. Actualmente, el polimorfismo cristalino es la capacidad que tiene un compuesto para formar estructuras cristalinas diferentes y se denomina polimorfo a cada forma cristalina en que un compuesto es capaz de cristalizar. En general, cada polimorfo

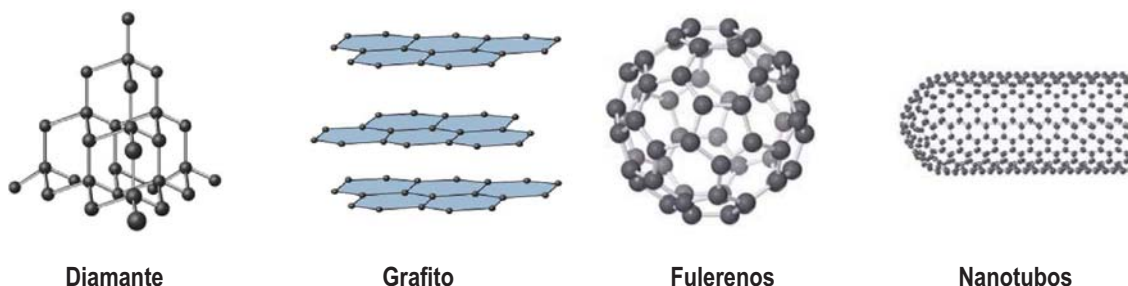
presenta una simetría característica (grupo espacial), pero esto no es una condición necesaria.

Polimorfismo farmacéutico

En el caso de los medicamentos se habla de polimorfismo farmacéutico, que se define como la capacidad de los principios activos para adoptar diferentes configuraciones espaciales. Estas variaciones en las formas del empaquetamiento molecular en el sólido, tienen su origen en las condiciones fisicoquímicas específicas en las que se realiza la síntesis en el laboratorio y en las condiciones termodinámicas de cristalización del sólido una vez obtenido de sus síntesis. Su importancia trasciende al tema de las aplicaciones terapéuticas por sus repercusiones biofarmacéuticas y afecta al mundo de la industria, donde genera un número importante de patentes y conflictos derivados de ellas.

Para ilustrar la relación entre la estructura cristalina y las propiedades físicas y químicas nos referiremos al caso del carbono. El carbono se ordena en el espacio cristalino de 4 maneras diferentes: diamante, grafito, fullerenos y nanotubos. Estas maneras se muestran en la Figura 1, donde las esferas representan átomos de Carbono (C). Estrictamente, el diamante y el grafito son polimorfos y tienen estructura y propiedades muy diferentes. En el diamante, cada átomo de carbono se une a otros 4 y forman una red tridimensional muy compacta, de ahí su extrema dureza y su carácter aislante. En el grafito, los átomos de carbono están distribuidos en capas paralelas unidas débilmente entre sí. Los deslizamientos entre las capas ocurren sin gran esfuerzo, y de ahí su capacidad lubricante, su uso en lápices y su utilidad como conductor. Por otra parte, la gran dureza en las direcciones paralelas permite que el grafito se use para fabricar compuestos muy rígidos y de gran dureza (fibra de carbono). Ambos polimorfos son muy diferentes en su origen y en sus aplicaciones. El diamante se forma a muy altas presiones y temperaturas. El grafito puede cristalizar en las condiciones atmosféricas. Uno es aislante eléctrico, el otro no. Uno es buen conductor térmico, el otro no. El diamante es transparente, presenta alto índice de refracción y fuerte dispersión. El grafito es negro y opaco. En cuanto a aplicaciones terapéuticas, el diamante es poco adsorbente y el grafito muy adsorbente.

FIGURA 1:
FORMAS O FASES CRISTALINAS O POLIMORFOS DEL CARBONO



Otras maneras de ordenarse del carbono son los nanotubos y fullerenos y tienen otras propiedades. Estos compuestos se estudian actualmente para aplicaciones microelectrónicas (nanotecnología y nuevos materiales) y como encapsuladores de fármacos de liberación prolongada.

Esto muestra la directa relación estructura-propiedades; es decir las propiedades físicas y químicas de los sólidos ordenados y periódicos son consecuencia de su estructura cristalina y molecular, la que es susceptible de ser determinada por difracción de rayos X.

Si un sólido con un solo tipo de átomo es capaz de generar tal variedad de estructuras cristalinas, no es difícil entender que los fármacos que están formados por más de un átomo y cuya composición química y estructural es más compleja, generen una gran variedad de polimorfos.

Según la Administración Federal de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA), se define el polimorfismo de un sólido cristalino como las diferentes estructuras cristalinas que puede presentar una misma molécula. Por otro lado, pseudopolimorfismo es el término con el que se denomina a las formas cristalinas de una molécula dada que presentan en su estructura cristalina otro tipo de moléculas, por ej., la presencia de agua (hidratos) y moléculas de solventes (solvatos).

Por otra parte, los fármacos están constituidos por el principio activo (PAF o API por su sigla en inglés)

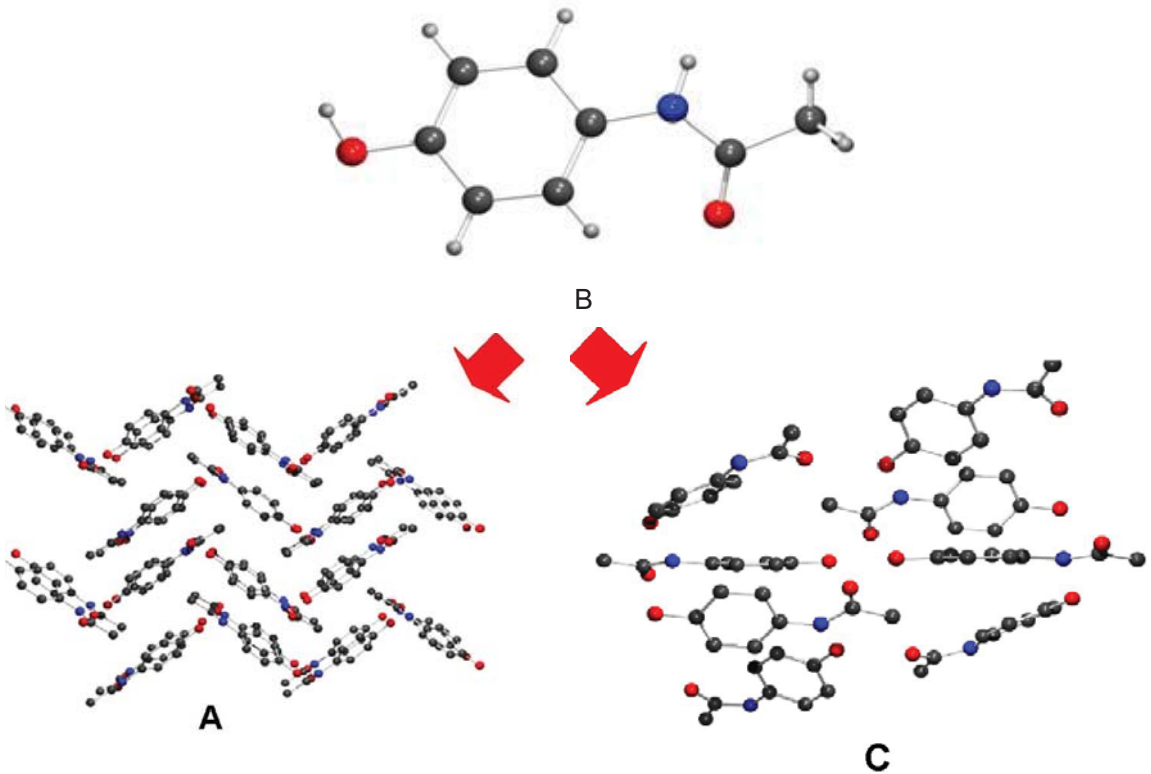
más el excipiente. La mayoría de los principios activos farmacéuticos son administrados a los pacientes en formas farmacéuticas sólidas (tabletas, cápsulas, suspensiones, etc.). Este tipo de formulaciones presenta ventajas pues provee una forma conveniente, compacta, estable para su almacenamiento y de práctica administración y dosificación para el paciente, por ello alrededor del 80% de los PAF se administran como tabletas o cápsulas (2).

En consecuencia, entender y controlar la química del estado sólido de los PAF, tanto en las materias primas como en los productos terminados, es un importante aspecto en el desarrollo de la producción para la industria farmacéutica.

Uno de los temas relevantes del estado sólido de los compuestos químicos en general, y en particular de los fármacos, es que pueden existir en varios polimorfos. Estos últimos presentan diferentes propiedades físicas y químicas y como consecuencia diferencias en las propiedades biofarmacéuticas y su biodisponibilidad (2,6). Borka and Haleblan (7) publicaron en 1990 una lista de compuestos farmacéuticos que incluía a 614 principios activos y 23 excipientes con capacidad polimórfica.

Algunos de estos fármacos, como el paracetamol, son muy empleados tanto en la atención primaria como automedicados, ya que se expenden sin receta médica y son líderes en el mercado. Y algunos grupos químicos presentan una alta tendencia a formar polimorfos, como es el caso de los esteroides (67%), sulfamidas (40%) y barbitúricos (63%).

FIGURA 2:



La Figura 2 muestra la molécula de paracetamol (B), la que puede cristalizar en dos formas diferentes, generando dos polimorfos, el (A) y el (C), con propiedades fisicoquímicas diferentes. En la figura se ha prescindido de los átomos de hidrógeno por simplicidad.

En 1999 se informó (4) que el 70% de los barbitúricos, el 60% de las sulfonamidas y el 23% de los esteroides presentan polimorfismo. Mc. Crone (2) en 1963 afirmó: *“El número de formas cristalinas (o polimorfos) que se conocen de un compuesto dado es proporcional al tiempo y recursos (económicos y humanos) dedicados a la investigación del mismo”.*

Clásicamente, cuando un PAF presenta varios polimorfos, es aconsejable que la forma más estable sea la elegida para el desarrollo de su formulación final. No obstante, la pregunta que los profesionales del área de desarrollo de la industria farmacéutica se hacen frente a todo fármaco (no sólo los nuevos), es: **¿Conocemos**

todos los polimorfos posibles? Teniendo presente las palabras de Mc. Crone al respecto, actualmente ésta es una pregunta de respuesta incierta.

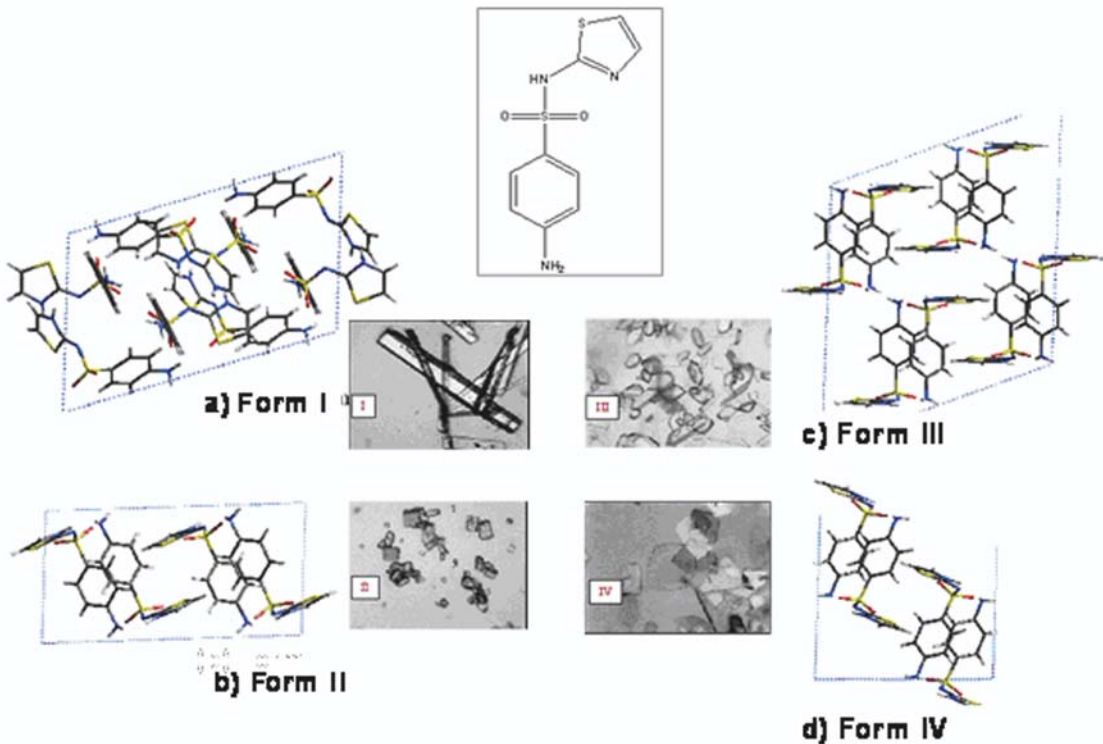
A pesar de los esfuerzos que se vienen realizando en el área de modelado y cálculos teóricos, no es factible aun poder predecir todos los polimorfos posibles de una molécula dada. Es por ello que en EE.UU se considera cada polimorfo de un PAF particular como un descubrimiento patentable. Por otro lado, formas amorfas (sin ordenamiento), y los polimorfos metaestables presentan una alta energía interna y suelen ser usados como una estrategia viable para aumentar la velocidad de disolución y la biodisponibilidad (BD). Consecuentemente, el uso de la forma metaestable puede ofrecer considerables beneficios y significativas ventajas, siempre que esté acompañada de un conocimiento profundo de su comportamiento, un apropiado diseño del medicamento y metodología de control adecuada.

El polimorfismo afecta las propiedades termodinámicas, cinéticas, mecánicas, interfaciales, etc. Dentro de las propiedades fisicoquímicas que se modifican, es sumamente importante mencionar las relacionadas con aspectos biofarmacéuticos como velocidad de disolución, estabilidad química y física, biodisponibilidad y bioequivalencia (BE), todas las cuales derivan de un factor crítico común que se modifica según el tipo de polimorfo de que se trate: la solubilidad (2,3). A consecuencia de lo anterior, un polimorfo de un fármaco puede ser activo terapéuticamente, otro serlo mucho menos o bien puede ser tan soluble que termine siendo tóxico, o tan insoluble que no tenga ningún efecto terapéutico sobre el organismo. Ej.: fiebre tifoidea o "tifus", donde el palmitato de cloramfenicol (principio activo indicado) presenta tres fases cristalinas: A y C que son inactivas y B que es activa, lo que explica la cantidad de muertes en el siglo pasado por tifoidea, aún después de existir este antibacteriano.

La gran mayoría de los PAF de los medicamentos comercializados en Chile, así como los excipientes, presentan polimorfismo o pseudopolimorfismo. Y varias décadas atrás el problema de utilizar las fases A y C en vez de la B para el palmitato de cloramfenicol tuvo serias repercusiones sanitarias y comerciales (8). En cualquier caso, para indicar la dosis adecuada al paciente es necesario saber de qué polimorfo se trata.

El polimorfismo puede provocar cambios significativos en la morfología ó hábito cristalino, es decir el aspecto externo de los cristales, como por ejemplo: agujas, plaquetas, etc. Esta morfología se puede observar bajo un microscopio óptico. La Figura 3 muestra la molécula de sulfatiazol, la que puede ordenarse bajo la Formas Cristalinas (Form) I, II, III y IV, y donde también se muestran para cada una de ellas las distintas morfologías I, II, III y IV.

FIGURA 3:



Dificultad de elaboración de formas farmacéuticas a partir de polimorfos específicos

Un polimorfo puede presentar algunas propiedades indeseables comparado con sus otras formas posibles, que pueden imposibilitar la adecuada preparación industrial de los medicamentos. Aspectos como el grado de solubilidad, fluidez, compresibilidad e higroscopicidad pueden imposibilitar operaciones tecnológicas de compresión, pulverización/molienda, liofilización, secado, etc.

En estos casos, es necesario elaborar fases puras en los procesos industriales, para evitar la coexistencia de polimorfos con propiedades indeseables.

La conversión polimórfica puede producirse también durante el proceso de elaboración (3) debido a la modificación de distintos factores (presión, temperatura, humedad, etc.) presentes en los siguientes procesos: molienda/micronización, liofilización, compactación, granulación húmeda/secado, secado por aspersion (spray-drying), almacenamiento. Por esto, es aconsejable, durante los estudios de preformulación (3), realizar un control del producto intermedio para asegurarse de que no se produce un cambio polimórfico en ninguna de las etapas críticas del proceso.

En la industria farmacéutica, un caso emblemático de polimorfismo, relativamente reciente, es el Ritonavir (Norvir R) (8,9). El mismo pone de manifiesto cuál es el desafío que en la actualidad enfrenta dicha industria. La producción de este fármaco (Forma I) tuvo que suspenderse porque durante su fabricación

se formó un polimorfo adicional (Forma II) que no había sido descrito previamente y que producía una inadecuada disolución del medicamento, presentando problemas de biodisponibilidad y, a consecuencia de ello, problemas de eficacia.

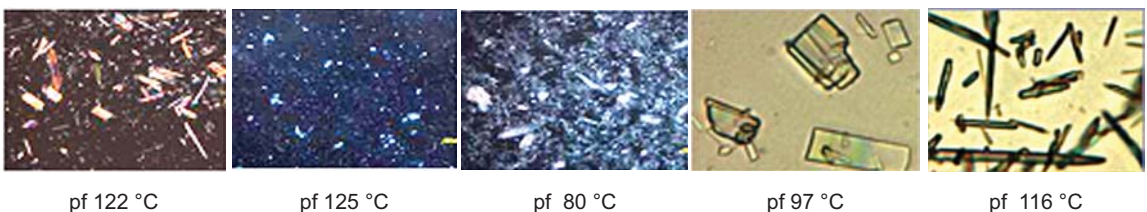
El polimorfismo en Norvir R obligó al laboratorio Abbott a destinar significativos recursos económicos y humanos para resolver la aparición de esta nueva forma cristalina (Forma II) que precipitaba en las cápsulas blandas (20). Este hecho provocó la salida del mercado del NorvirR en 1998 (facturación anual 250 millones de dólares) debido a los resultados fuera de especificación en el estudio de disolución. Los pacientes VIH+ tratados con este inhibidor de la proteasa tuvieron que sustituir temporalmente la administración en cápsulas blandas por formas farmacéuticas líquidas, mientras el laboratorio rediseñaba un nuevo proceso de síntesis del Ritonavir, libre de polimorfos indeseables. A continuación, en la Tabla 1, se señalan las distintas solubilidades de los dos polimorfos en distintas mezclas de etanol/agua.

**TABLA 1:
DISTINTAS SOLUBILIDADES DE LOS DOS
POLIMORFOS EN DISTINTAS MEZCLAS
DE ETANOL/AGUA**

| Etanol / Agua | 99/1 [mg/mL] | 90/10 [mg/mL] | 75/25 [mg/mL] |
|---------------|--------------|---------------|---------------|
| Forma I | 90 | 234 | 170 |
| Forma II | 19 | 60 | 30 |

Hoy en día se conocen varios polimorfos de esta molécula. En la Figura 4 se muestra la morfología de cinco de ellos y sus respectivos puntos de fusión:

**FIGURA 4:
CINCO MORFOLOGÍAS DIFERENTES PRESENTES EN RITONAVIR Y SUS RESPECTIVOS PUNTOS DE FUSIÓN**



Incidentes como el descrito han motivado discusiones en las cuales la aparición del polimorfismo se compara con los huracanes debido a su imprevisibilidad, lo que en algunos casos implica serios daños económicos para las industrias farmacéuticas.

Lo sucedido con Ritonavir aceleró, en cierta forma, la aprobación de regulaciones que tienen en cuenta los aspectos vinculados con la forma de controlar el polimorfismo y la metodología a seguir, para asegurar el mayor conocimiento posible de los polimorfos que puede presentar un fármaco dado. Las mismas se discutieron, acordaron y finalmente se comenzaron a aplicar a partir de 1999 para la aprobación de nuevos medicamentos en EE.UU. (10).

Consecuencias económicas y de salud pública en América Latina

Un ejemplo Mebendazol (MBZ) es un PAF poco soluble en agua que sufre un alto metabolismo de primer paso hepático; presenta una absorción oral muy escasa al igual que su biodisponibilidad. Este PAF presenta tres polimorfos denominados A, B y C cuyas propiedades fisicoquímicas son diferentes (14,16). Específicamente se ha llevado a cabo un ensayo clínico (17) de eficacia de los polimorfos A y C de MBZ administrados cada uno en la misma dosis a un total de 958 niños. Este estudio concluyó que la eficacia del polimorfo A no fue diferente a la del placebo que se empleó para el grupo control.

De acuerdo a lo expuesto, es oportuno mencionar que aunque la droga MBZ tenga acción terapéutica, su polimorfo A se puede considerar **INACTIVO**. Por otra parte el polimorfo B es **TÓXICO**.

La Dra. Silvia Cuffini (18) y colaboradores realizaron también en los Laboratorios de la Unidad Ceproc –Agencia Córdoba Ciencia (ACC)– un estudio relativo al (MBZ), ya que es un antiparasitario (antihelmíntico) de amplio espectro muy usado en el tratamiento de las parasitosis más comunes en Argentina. Cabe mencionar que su principal indicación se realiza en niños, por ser este tipo de infestaciones por parásitos una de las más frecuentes en ellos, recomendándose en caso de reinfestaciones recurrentes el tratamiento

a todo el grupo familiar, por ser de muy fácil contagio. Específicamente, el estudio de estos polimorfos se realizó tomando muestras de materias primas (principio activo) del mercado argentino y también comprimidos del mercado argentino y brasilero. Una vez identificados los polimorfos puros se realizó la caracterización de 12 materias primas de MBZ del mercado argentino, en las cuales se determinó principalmente la presencia de polimorfo A (75%), en forma minoritaria polimorfo C (8%) y también mezcla de ambos (17%). En el estudio de comprimidos de 5 laboratorios elaboradores del mercado argentino se utilizó la misma metodología para identificar polimorfos y se encontró la presencia mayoritaria de polimorfo A. Finalmente, también, fueron analizados productos del mercado brasilero, en los cuales se detectó una situación similar a la de Argentina, encontrándose la presencia de Polimorfo A en la mayoría de los productos analizados de diferentes fabricantes (18). Aún más, no hay consenso en las farmacopeas de EE.UU. y de la Unión Europea para este caso específico, ya que si comparamos las normas de dichas farmacopeas, se encuentran diferencias relevantes. En Tabla 2 se comparan las normas al respecto:

TABLA 2:
COMPARACIÓN DE LAS NORMAS DE EE.UU. Y UE

| USP (29) (EE.UU.) | EP 2000 (UE) |
|--|---|
| No indica presencia de polimorfos. | Indica la presencia de Polimorfo. |
| Usa como técnicas de reconocimiento del principio activo: IR en sólido y CON recristalización. | Usa como técnicas de reconocimiento del principio activo: IR en sólido pero SIN recristalización. |
| Estándar de Ref.: MBZ Pol. B. | Estándar de Ref.: MBZ Pol. C |

Es importante señalar que para recristalizar una sustancia, primero es necesario disolverla en un solvente adecuado, con lo cual desaparece el polimorfismo y, posteriormente, al recristalizarla se podrá obtener el polimorfo A, el B, el C o bien mezclas de ellos, variando las condiciones experimentales del proceso de re-cristalización. El polimorfo C de MBZ ha demostrado ser la forma más eficaz desde el punto de vista terapéutico, mientras que el polimorfo B es tóxico (21).

El impacto del polimorfismo y pseudopolimorfismo en principios activos es tan alto que la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) requiere que se realicen investigaciones apropiadas y se apliquen metodologías analíticas para sustancias farmacológicamente activas siguiendo un árbol de decisiones, partiendo con la detección de diferentes polimorfos, siguiendo con su caracterización y, si las propiedades fueran relevantes para los principios activos, deben desarrollarse métodos cuantitativos y especificaciones para los principios activos e incluso para los productos farmacéuticos (ICH guidelines Q6A) (19).

En Chile, el ISP reconoce la existencia de los polimorfos y su importancia en la estabilidad y biodisponibilidad de los productos farmacéuticos a través de la Resolución exenta N° 1773 del 13 de marzo de 2006, que aprueba la Guía para la Realización y Presentación de Estudios de Estabilidad de Productos Farmacéuticos en Chile, y de la Resolución Exenta N° 727 del 29 de diciembre de 2005, norma que define criterios para establecer equivalencia terapéutica de productos farmacéuticos en Chile. Sin embargo, es importante elaborar una guía técnica oficial y específica referente al tema del polimorfismo para poder avanzar en la materia.

Referencias

1. *Offarm Vol 25*, 8 Septiembre 2006
2. Byrn S.R., Pfeiffer, R.R. Stowell, J.G. "Solid state Chemistry of Drugs", SSCI Inc. West Lafayette, IN, (1999).
3. *United State Pharmacopoeia (USP 29) Supplementary Chapter IB*. A379.
4. Brittain, H.G. (Ed) "Polymorphism in pharmaceutical solid. Drugs and the pharmaceutical science" Vol. 95. Marcel Dekker (1999).
5. Chawla, G and Bansal, A. "Challenges in Polymorphism of Pharmaceuticals". Review Article. CRIPS Vol. 5, 1, (2004).
6. Bernstein, J. "Polymorphism in Molecular Crystals", Vol. 14. Charendon Press, Oxford (2002).
7. M.I.Morasso, E. Hirmas, E. Firmani, R. Pezoa and E. Cid" "Biodisponibilité des suspensions de palmitote de chloramphenicol". *Pharm. Acta Helve.*, 55,10, 270-273, (1980).
8. Bauer, J. et al. "Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism". *Pharmaceutical Research* 18, 859-866 (2001).
9. Chemburkar, S. R. et al. "Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development". *Organic Process Research & Development* 4, 413-417 (2000).
10. *International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonized Tripartite Guideline, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug substances and New Drug Products: Chemical Substances: Q6A* (www.ich.org) (1999).
11. Borka L, Haleblian JK. *Acta Pharm Jugosl.*, 40, 71, (1990).
12. Bernstein J. "Polymorphism in molecular crystal. Polymorphism and patents. Oxford: Clarendon Press, 298-300. (2002)
13. Bernstein J. "Polymorphism in drug design and delivery". *Prog. Clin. Biol. Res.* 289, 203-15 (1989).
14. Liebenberg W, Dekker TG, Lotter AP, de Villiers MM. "Identification of the mebendazole polymorphic form present in raw materials and tablets available in South Africa." *Drug Dev Ind Pharm* 24, 5, 485-488. (1998).
15. H.Y.Aboul-Enein, A.A. Bunaciu, S. Fleschin. "Analysis of Mebendazole Polymorphs by Fourier Transform IR Spectrometry using Chemometric Methods" *Biopolymer*, 67, 56-60 (2002).
16. E. Swanepoel, W. Liebenberg, B. Devarakonda and M.M. de Villiers. "Developing a discriminating dissolution test for three mebendazole polymorphs based on solubility differences" *Pharmazie* 58, 2, 117-121, (2003).
17. P. Charoenlarp, J. Waikagul, C. Muenoo, S. Srinophakun and S. Kitayapo. S. *Asian J. Trop "Efficacy of single-dose mebendazole, polymorphic forms A and C in the treatment of hookworm and Trichuris infections". Med. Public Health* 24, 4, 712-716, (1993).
18. Silvia Cuffini et als.(Comunicación Personal) "Investigación realizada por los Laboratorios de Unidad Ceprococor -Agencia Córdoba Ciencia (ACC): Laboratorio de Radiaciones (LRA), Análisis Farmacéutico (LAF) y Espectroquímica (LEQ)

19. Giron, D., Mutz, M. and Garnier, S. *Solid state of pharmaceutical compounds. Impact of the ICHQ6 guidelines on industrial development*. *J. Therm Anal. Calor.* 77, 709-747, (2004).
20. William Addicks, Walter Owens, "Polymorphism in generic drug product development". *Advanced Drug Delivery Reviews* 56, 391-395, (2004).
21. Erna Swanepoela, Wilna Liebenberga, "Quality evaluation of generic drugs by dissolution test: Changing the USP medium to distinguish between active and non-active MBZ polymorphs". *M*, 55, 345-349, (2003).