

O Uso da Fluorescência de Raios X como Técnica Complementar para Análise da Composição Química de Medicamentos Genéricos e Referência

L. C. Luiz,^{1,2,*} R. T. Batista,^{2,†} L. F. Oliveira,^{2,‡} R. S. Santos,^{2,§} E. C. S. Nascimento,^{1,¶} D. L. Brandão,^{3,**} C. B. L. Freitas,^{1,††} e M. J. Anjos^{2,‡‡}

¹Curso de Farmácia da Faculdade Bezerra de Araújo (FABA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Laboratório de Instrumentação Eletrônica e Técnicas Analíticas do Instituto de Física Armando Dias Tavares da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (DFAT-UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD/CNEN), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Dentre muitas aplicações dos raios X há uma que permite analisar qualitativamente e quantitativamente uma amostra, de maneira não destrutiva. Esta técnica é a Fluorescência de Raios X, e tem sido muito utilizada quando se pretende obter uma análise multielementar da amostra. Ela é uma técnica de análise complementar que permite identificar e medir os raios X característicos, identificando-se o elemento químico que o origina. Na década de 90, os medicamentos genéricos foram introduzidos no Brasil e de acordo com a ANVISA eles devem apresentar o mesmo princípio ativo que o medicamento referência, na mesma concentração, dose e forma farmacêutica. Pelo fato de seu valor ser muito inferior quando comparado ao medicamento referência há um questionamento de parte da sociedade sobre a sua composição, eficiência e tempo de resposta. O presente trabalho tem como objetivo fazer uma comparação entre as composições químicas do medicamento referência do Diclofenaco Potássico 50mg bem como de seus genéricos, a fim de verificar se há variações significantes nas mesmas. Através dos espectros de energia verificou-se que, para o fármaco em questão, a técnica mostrou-se eficiente, identificando também componentes dos excipientes.

I. INTRODUÇÃO

Os raios X foram observados pela primeira vez em 1895 pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923). Ele observou que um anteparo que continha alguns cristais de platino cianeto de bário situados próximos a um tubo de descarga, envolvido com papel preto, ficou luminescente, enquanto a descarga ocorria. Entretanto, quando a corrente foi cortada esse fenômeno desapareceu. Röntgen observou que esse efeito acontecia mesmo recuando o anteparo de alguns centímetros, o que certamente não poderia ser provocado por raios catódicos. Röntgen ainda interpôs entre o tubo de descarga e o anteparo diversos objetos, constatando que eles eram "transparentes" aos raios que ele não conhecia. Sendo assim, chamou essa radiação de raios X. Por seu trabalho, que deu como consequência a descoberta dos raios X, Röntgen recebeu o primeiro prêmio Nobel de Física no ano de 1901 [1]. Os raios X são ondas eletromagnéticas de altas energias, com comprimento de onda aproximadamente entre 0,005 nm a 10 nm que em ondas curtas se sobrepõem com os raios gamas e no final das ondas longas são próximos da radiação violeta [2]. Eles são produzidos na eletrosfera basicamente através de dois processos físicos: pela desaceleração de um feixe de elétrons de alta energia, onde parte ou toda energia cinética dos elétrons é convertida em raios X (radiação de bremsstrahlung), ou pela transição de elétrons entre as ca-

mas mais internas dos átomos (raios X característicos).

Este último forma um espectro discreto de distribuição de energia e está diretamente associada ao número atômico do elemento. A técnica analítica de Fluorescência de Raios X (XRF) está fundamentada nos raios X característicos, pois ao identificar e medir os raios X característicos identifica-se o elemento químico que o origina [3]. Sendo assim, para analisar uma amostra mediante a técnica de Fluorescência de Raios X deve-se "provocar" transições eletrônicas na mesma para que ocorra a emissão de raios X característicos; separar os raios X característicos, por seu comprimento de onda ou por sua energia, e medi-los. Nos últimos anos a XRF tem sido bastante usada em diversas áreas de Tecnologia. Em 2005, Bueno, M.I.M desenvolveu um método para controle e qualidade de medicamentos alternativos utilizando o efeito de espalhamento de raios X [4]. Em 2010, utilizando um sistema portátil, Calza, C., mostrou que a técnica de XRF pode ser utilizada em análise de bens culturais, tais como pinturas, esculturas, cerâmicas, etc [5]. A técnica de XRF também tem sido muito utilizada para fins de pesquisas médicas, em 1987, Rosen, J.F et al utilizou um método para determinar a necessidade de quelação em crianças tóxicas-Pb. Nesse estudo Rosen utilizou feixes de raios X de baixa energia para medir Pb por meio de XRF das tíbias de crianças. A medida não invasiva do chumbo no osso cortical mostrou-se um método rápido para determinação da quelação nesse estudo [9]. Em 2003, Hernández-Caraballo E.A e Marcó-Parra, L.M., utilizaram a técnica de XRF por Reflexão Total e aplicaram uma Rede Neural Artificial para Diagnóstico de Câncer. Eles determinaram Fe, Cu, Zn e Se diretamente em amostras de soro de indivíduos adultos e pacientes com câncer por meio da técnica utilizada. As concentrações padronizadas foram usadas como dados de entradas para duas camadas de redes neurais artificiais treinadas com uma regra delta generalizada de modo a classificar esses indivíduos de acordo com seu estado de saúde [10]. Em 2009, Canellas, C.G.L et al utilizou a técnica de flu-

*leandro.dfnae@bol.com.br

†batistartb@hotmail.com

‡lfolive@uerj.br

§ramonziosp@yahoo.com.br

¶ecsn_24@hotmail.com

**brandao.dl@oi.com.br

††cleidefreit@gmail.com

‡‡marcelin@uerj.br

orescência de raios X por reflexão total através da radiação sincrotron para analisar elementos nos soros de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica, e em 2012 utilizou a mesma técnica para determinar Cu/Zn e Fe em soro humano de pacientes com anemia falciforme [6,7]. Em 2012, Batista, R.T, apresentou procedimentos de caracterização do sistema comercial portátil de Fluorescência de Raios X por dispersão em energia, ARTAX 200, bem como seu processo de calibração, este é um dos equipamentos de XRF disponível no Laboratório de Instrumentação Eletrônica e Técnicas Analíticas (LIETA) do Instituto de Física Armando Dias Tavares da Universidade do Estado do Rio de Janeiro [8]. O LIETA está equipado com equipamentos para preparação da amostra, quando necessário, e sua irradiação. Ele desenvolve pesquisas utilizando, dentre outras técnicas de análise, a técnica de Fluorescência de Raios X. Em 1999, os medicamentos genéricos foram introduzidos no Brasil, através da Lei 9.787 (10/02/99) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde (ANVISA/MS). Um medicamento cópia (genérico ou similar) é um medicamento que deve apresentar o princípio ativo, dose e forma farmacêutica, na mesma concentração do medicamento referência. Deve ainda ser administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência. O medicamento cópia deve apresentar intercambialidade, isto é, a segura substituição do medicamento referência pelo seu genérico. A intercambialidade é assegurada por testes de bioequivalência apresentados à ANVISA. O Diclofenaco Potássico é um antiinflamatório não esteroide, derivado do ácido fenilacético que apresenta atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória, não seletivo como inibidor da COX (ciclooxigenase) e possui fórmula química:



adicionada aos excipientes. Os excipientes são agentes que tem a função de solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, conservar, colorir, flavorizar e possibilitar a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e atraentes [16]. Qualquer excipiente que não desempenhe bem algumas de suas funções, como dissolução e desagregação, poderá afetar diretamente a biodisponibilidade do fármaco. O Diclofenaco Potássico é ainda um dos antiinflamatórios mais consumidos no Brasil. Visto que a técnica de XRF permite uma análise multielementar, a disponibilidade do LIETA bem como do ARTAX 200 calibrado e o questionamento levantado por muitos em relação à eficiência de um medicamento cópia em relação ao seu medicamento referência, realizou-se uma análise qualitativa dos medicamentos: genérico Diclofenaco Potássico de 50 mg para posterior comparação com seu medicamento de referência. Desta forma, podemos observar se há diferenças significativas dos elementos químicos ali encontrados, para posteriormente verificar a importância de tais substâncias ou até mesmo alertar sobre a presença delas informando a população sobre a igualdade dos medicamentos genéricos, mediante essa técnica.

II. CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS

A. A Técnica de Fluorescência de Raios X (XRF)

A Fluorescência de Raios X consiste em medir a intensidade de energia dos raios X emitidos de uma amostra. As linhas energéticas são características dos átomos de um elemento. Na técnica de XRF, a análise qualitativa permite identificar os átomos de cada elemento presentes na amostra associando a linha característica observada com seus respectivos átomos. Já a análise quantitativa envolve determinar a quantidade de cada átomo presente na amostra a partir da intensidade das linhas características. Assim, o procedimento para obtenção da Fluorescência de Raios X é bem simples:

- I. Primeiro irradia-se a amostra com raios X provindo de um tubo, para que eles excitem a amostra e emita raios X característicos. A energia do fóton de raios X característico é igual à diferença de energia de ligação dos níveis entre os quais se deu a transição.
- II. Utiliza-se um detector em determinado ângulo para medir os raios X característicos.
- III. Por meio de uma Tabela das linhas energéticas identificam-se os elementos.

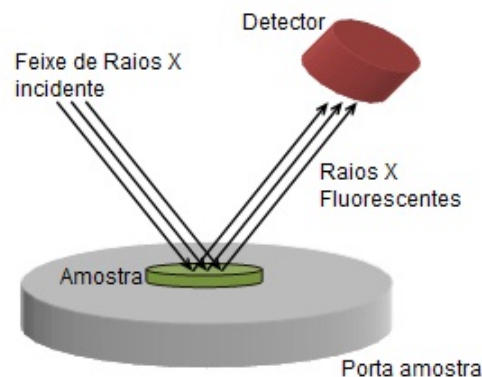


Figura 1: Diagrama esquemático Típico da Fluorescência de Raios X por Dispersão em Energia.

Nesse trabalho utilizou-se a técnica de Fluorescência de Raios X por Dispersão de Energia (Energy Dispersive X Ray Fluorescence – EDXRF). Esta técnica surgiu após o desenvolvimento dos detectores de Si(Li) que são capazes de discriminar fótons de raios X com energias próximas. Na EDXRF, a identificação das linhas características é realizada usando detectores que medem diretamente a energia dos fótons (Figura 1) [11]. Também há a Fluorescência de Raios X por Reflexão Total (Total Reflexion X Ray Fluorescence – TXRF), ela se baseia nos mesmos princípios da técnica acima citada, mas diferindo na geometria de excitação da amostra. O feixe de raios X incide na amostra não com um ângulo de incidência de 45°, como na EDXRF, mas com um ângulo muito pequeno, aproximadamente 1mrad (0,06°). Os raios X fluorescentes (ou característicos) são detectados

quase que perpendicular ao detector, de modo que a probabilidade de detecção dos raios X espalhados seja minimizada, diminuindo assim o background e aumentando o limite de detecção[11,12]. A TXRF proporciona à análise em nível ultratrazo ($\mu\text{g.L}^{-1}$)[3].

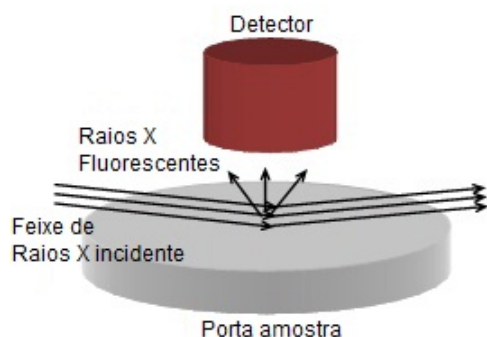


Figura 2: Diagrama esquemático Típico da Fluorescência de Raios X por Reflexão Total.

B. Polimorfismo

A existência de polimorfismo pode influenciar na biodisponibilidade, estabilidade química e física do fármaco como, solubilidade, absorção, dissolução e, ter implicações no desenvolvimento e estabilidade da forma farmacêutica, levando-se em consideração as alterações ocorridas nas características dos cristais. O polimorfismo é definido como a capacidade de cristalização de uma espécie originada, sob determinadas condições, de mais de uma forma cristalina através de diferentes arranjos das moléculas ou íons no retículo e apresentam diferentes energias de interação no estado sólido.

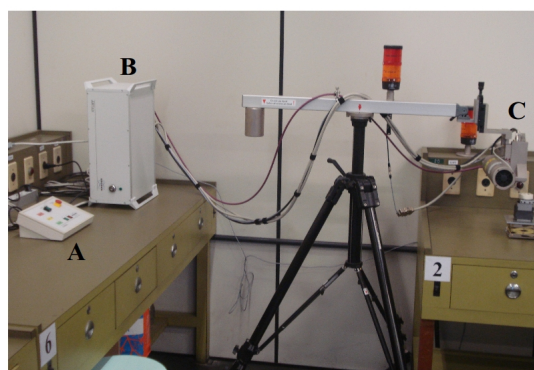
Os polimorfos podem ser caracterizados e diferenciados pelas suas propriedades físico-químicas empregando métodos analíticos como a microscopia eletrônica, a difração de raios X pelo método do pó, a espectroscopia no infravermelho, métodos termoanalíticos (análise térmica) e ressonância magnética nuclear de alta resolução empregado na fase de pré-formulação, com o intuito de identificar e caracterizar a forma polimórfica mais estável[18].

De acordo com o que foi exposto, é importante detectar, quantificar e controlar o polimorfismo em todas as etapas da preparação do medicamento, desde a síntese da substância ativa até à estocagem do mesmo nas prateleiras das farmácias. Em complemento às técnicas de caracterização dos polimorfos já citadas, é possível se utilizar a técnica de XRF para um estudo qualitativo e quantitativo dos elementos das amostras, que não nos fornecem informações sobre a morfologia [17–19].

III. METODOLOGIA

A. Equipamento

Para produzir a Fluorescência de Raios X por Dispersão de Energia utilizou-se o ARTAX 200. Este é um sistema comercial de análise não destrutiva que executa uma análise simultânea de elementos. O aparelho possui uma limitação de detecção aos elementos de número atômico inferiores ao sódio (Na) e superiores ao Urânio (U). O ARTAX 200 possui um tubo de Raios X de foco fino de Molibdênio refrigerado a ar, com uma tensão, corrente e potência máxima de: 50 kV, 1000 μA e 50 W, respectivamente. A alta tensão é fornecida por meio de um gerador de alta voltagem. O sistema ARTAX 200 também utiliza um detector do tipo SDD (Silicon Drift Detector) com uma alta taxa de contagem e resolução de 155 eV. Para alinhar o detector e o tubo de Raios X na amostra, o ARTAX 200 tem em seu conjunto de ferramentas uma câmera colorida do tipo CCD com uma resolução de 500 x 582 pixel. Os espectros de cada análise realizadas no ARTAX 200 são adquiridos e avaliados no software SPECTRA 5.3, fornecido pelo próprio fabricante [8] A Figura 3 apresenta o sistema utilizado.



A = Painel de Controle B = Gerador de Alta Voltagem C = Tubo/Detector

Figura 3: Figura ilustrando o Sistema ARTAX montado no LIETA para fins de EDXRF.

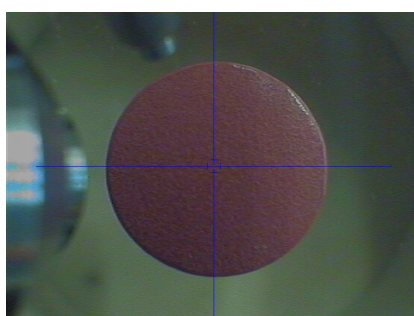
B. Amostras

Para as amostras foram utilizados os fármacos: genéricos de três empresas farmacêuticas, e o medicamento referência. Todos com mesmo vencimento.

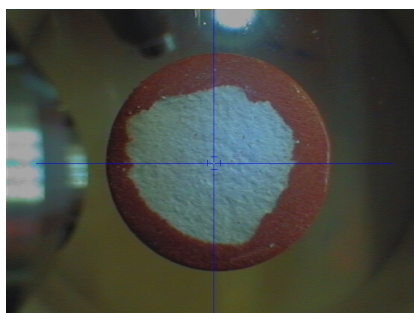
C. Irradiação

O tubo de raios X foi submetido a uma tensão de 30 kV e com corrente de 200 A. O tempo de irradiação para cada fármaco foi de 300s. As medidas para os fármacos foram tomadas em duas etapas: na primeira, o fármaco foi irradiado de modo a não danificar sua estrutura, ou seja, colocou-se cada fármaco no porta-amostra, com auxílio da câmera CCD

alinhou-se o feixe (ver Figura 4), em seguida aplicou-se os fatores radiográficos no equipamento (tensão, corrente, tempo e energia) com auxílio do software, para finalmente fazer o disparo no painel de controle do ARTAX 200 iniciando a irradiação da amostra. Na segunda etapa foram utilizados fármacos da mesma cartela raspados cuidadosamente para a retirada do revestimento que os cobriam. Assim, foi possível irradiar somente a parte interna do medicamento. Foram obtidas três medidas para cada fármaco irradiado. Com os dados obtidos fez-se a média das três medidas, e em seguida utilizou-se o software ORIGIN para plotar os espectros. Com o espectro “contagens versus energia” verificou-se através das energias dos raios X característicos, com auxílio de uma Tabela de Pesquisa das Linhas de Emissão K e L, quais os elementos encontrados na amostra.



(a)



(b)

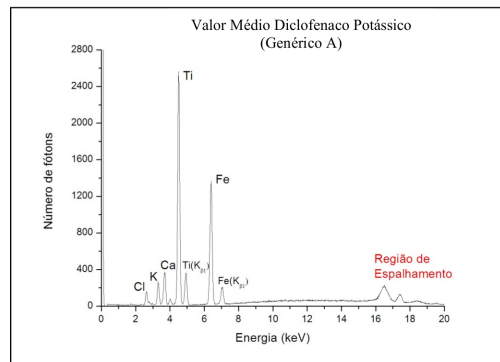
Figura 4: Imagem registrada pela CCD do ARTAX 200, do fármaco genérico, no suporte para ser irradiado (a) com a capa protetora (b) sem o revestimento.

IV. RESULTADOS

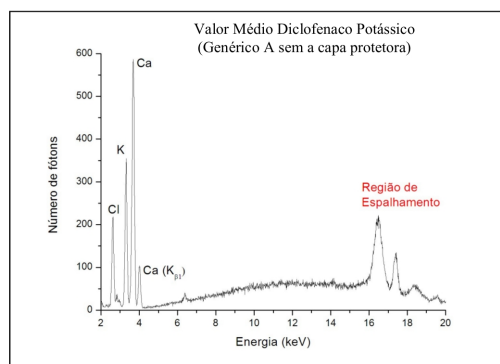
Nas Figuras 5 a 8, são apresentados os espectros de energia obtidos para cada fármaco irradiado, com o revestimento e sem o revestimento, respectivamente.

Nos espectros das Figuras 5 a 7, observou-se que todos os genéricos, apresentam Ti e Fe, referente aos seus revestimentos e excipientes (dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho). Neles também se pôde observar em menos quantidade picos de Cl, K e Ca.

Ao retirar o revestimento, todos os fármacos irradiados apresentaram: Ca, Cl e K. O cálcio também faz parte do



(a)



(b)

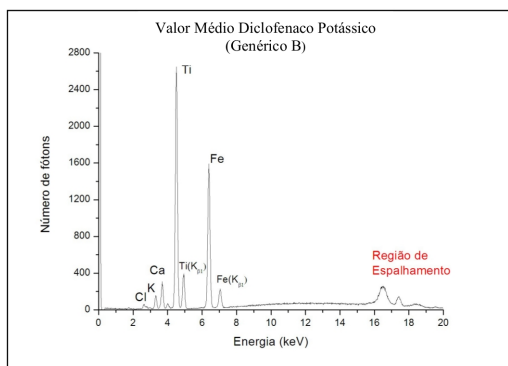
Figura 5: Espectro referente ao fármaco genérico Diclofenaco Potássico da empresa A: (a) com a capa protetora e (b) sem a capa protetora.

excipiente (fosfato de cálcio dibásico para Genéricos A e C, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado para Genérico B e fosfato de tricálcio para o Referência).

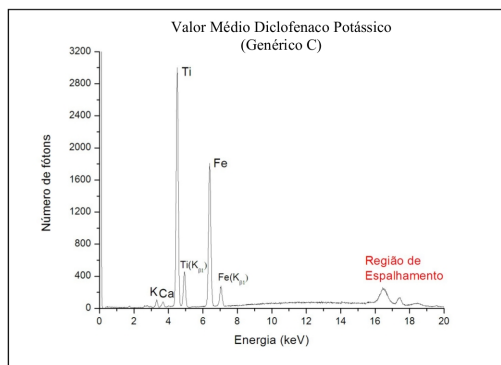
A partir do espectro da Figura 8, observou-se que o medicamento de referência ao ser irradiado com o revestimento não apresenta Cl e K, isso pode ser pelo fato do revestimento não permitir que os fótons produzidos na fluorescência cheguem ao detector.

V. CONCLUSÕES

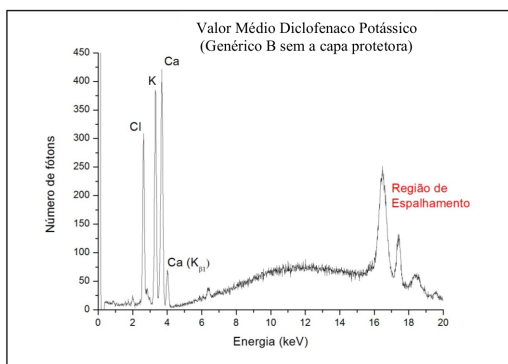
O trabalho realizado verificou que o sistema de análise instalado no LIETA para fins de XRF mostrou-se eficiente para o tipo de análise proposta, pois os elementos químicos presentes tanto nos excipientes quanto na formulação do diclofenaco potássico, que estão dentro dos limites do ARTAX 200, foram detectados. Observou-se que ao retirar o revestimento, o Ti e Fe deixaram de aparecer, concluindo que eles fazem parte do revestimento (capa protetora). Os fármacos genéricos permitiram a leitura de Cl e K quando revestidos, isto pode ser pelo fato dos seus revestimentos serem menos espessos do que no medicamento referência, permitindo que os fótons dos raios X característicos atravessassem e atingissem



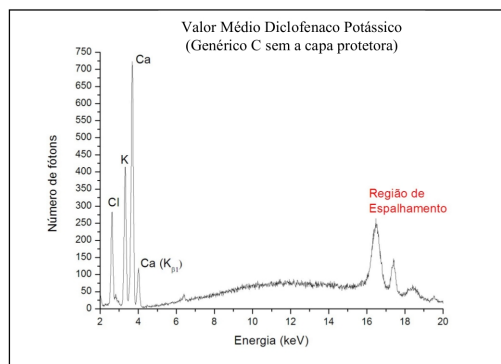
(a)



(a)



(b)



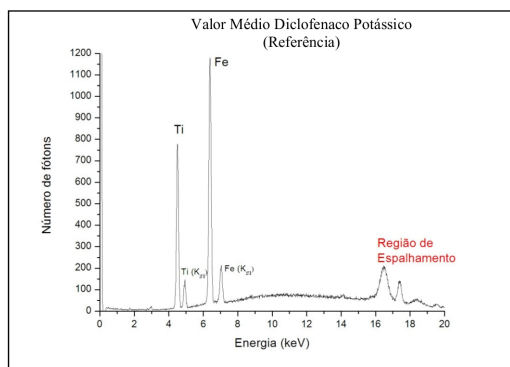
(b)

Figura 6: Espectro referente ao fármaco genérico Diclofenaco Potássico da empresa B: (a) com a capa protetora e (b) sem a capa protetora.

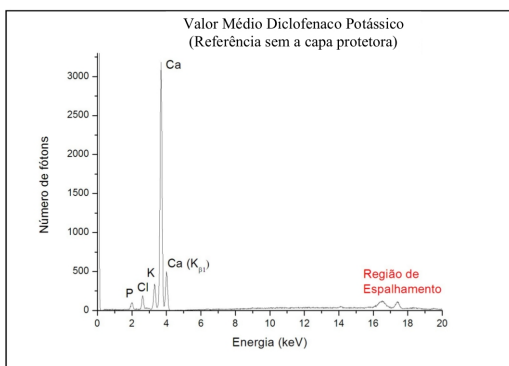
Figura 7: Espectro referente ao fármaco genérico Diclofenaco Potássico da empresa C: (a) com a capa protetora e (b) sem a capa protetora.

os detectores. Observou-se que todos os fármacos genéricos apresentaram os mesmos excipientes Ti, Fe e Ca na análise, referentes aos excipientes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, fosfato de cálcio, respectivamente. O medicamento referência não apresentou Ca quando analisado com o revestimento, isso se deve ao fato da camada protetora obtida por drageamento ser espessa ao ponto dos fótons dos raios X característicos do Ca não a atravessarem. Ao retirar a camada protetora todos os genéricos apresentaram os mesmos elementos quando comparados ao de referência Cl, Ca e K. A Lei 9787/99 da ANVISA/MS diz que os excipientes não precisam ser idênticos em ambos os produtos. Entretanto, segundo Storpirtis et al os excipientes presentes em uma formulação farmacêutica podem afetar a dissolução do fármaco, e consequentemente a velocidade e quantidade pelas quais o mesmo estará disponível para ser absorvido. O excesso de cálcio no medicamento como excipiente pode diminuir a absorção do fármaco, já que o excipiente em questão é hidrofóbico. Aumentando assim, o início do tempo de ação [14]. Em alguns medicamentos isso pode ser interessante para diminuir os riscos de intoxicação medicamentosa. Como a análise por XRF é uma técnica complementar as outras já existentes, o presente trabalho mostrou-se muito eficiente para os elementos presentes na formulação do diclofenaco potássico dentro

do limite do ARTAX 200. Através da análise dos espectros verificou-se que as composições dos fármacos genéricos se assemelham entre si com ou sem o revestimento, e que os espectros apresentam a mesma composição química do medicamento referência quando são raspados. Para verificar a reação ou tempo de resposta do medicamento no organismo do paciente é necessária uma pesquisa adjacente, com amostras sanguíneas dos pacientes, massa, sexo, etc. Embora este não seja o objetivo deste trabalho, visando comprovar as diferenças na biodisponibilidade dos medicamentos, uma pesquisa adjacente com estudo de farmacocinética onde é necessário amostras sanguíneas de cobaias já vem sendo realizada. Na seção 2 foi vista a importância do conhecimento da existência de polimorfismo no fármaco, contudo como já mencionado a técnica aqui apresentada é uma técnica complementar, muito eficiente para uma análise qualitativa e quantitativa de elementos químicos presentes numa amostra. Assim, não foi possível apresentar resultados em relação à morfologia das moléculas dos fármacos analisados. De acordo com a mesma seção, a morfologia pode ser obtida utilizando outra técnica, como por exemplo, a difração de raios X para uma análise cristalográfica das mesmas. É importante ressaltar que o presente trabalho, não teve como objetivo, denegrir nenhuma indústria farmacêutica, nem tanto, mostrar a superioridade de uma em



(a)



(b)

Figura 8: Espectro referente ao medicamento de referência: (a) com a capa protetora e (b) sem a capa protetora.

relação à outra, mas sim, informar que a técnica de XRF pode também ser utilizada em laboratórios para fins de análise de composição química de fármacos. Espera-se através deste trabalho informar a população sobre as composições químicas dos medicamentos genéricos, tão utilizado pela população, mediante essa técnica.

Agradecimentos

Ao professor Joaquim Teixeira de Assis do Instituto Politécnico da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IPRJ/UERJ) pelo ARTAX 200 e ao LIETA/UERJ por disponibilizar equipamentos e pessoal.

- [1] Luiz, L. C., Introdução à Física Radiológica em Radiologia Médica e Equipamentos Radiológicos. Rio de Janeiro, 2011.
- [2] René E. Van Grieken and Andrzej A. Markowicz., Handbook of X-Ray Spectrometry, 2ª edition: Revised and Explained. Cap 1, New York, Marcel Dekker, Inc (2001).
- [3] Canellas, C. G. L., Estudo de Doenças Hematológicas Usando a Técnica de Fluorescência de Raios X com Radiação Síncrotron, Rio de Janeiro: COPPE/UFRRJ, 2009. (Tese de Doutorado).
- [4] Bueno, M.I.M e Borges, S.S.O., Método Inovador por Espalhamento de Raios X e Quimiometria: Eficiência na Classificação de Fármacos, Inova/Unicamp (2005).
- [5] Calza, C., Boletim Eletrônico da Associação Brasileira de Conservadores-Restauradores de Bens Culturais (ABRACOR), Fluorescência de Raios X Aplicada à Análise de Bens Culturais, 1, 20-26 (2010).
- [6] Canellas, C.G.L., Carvalho, S.M.F., De Jesus, E.F.O, Anjos, M.J. and Lopes, R.T., INCS News, Elemental Analysis in Serum of Patients with Chronic Myelogenous Leukemia by X Ray Fluorescence Technique, IV(2), 12-16 (2009).
- [7] Canellas, C.G.L., Carvalho, S.M.F., Anjos, M.J. and Lopes, R.T., Applied Radiation and Isotopes, Determination of Cu/Zn and Fe in human serum of patients with sickle cell anemia using radiation synchrotron, 70, 1277-1280 (2012).
- [8] Batista, R.T., Caracterização de um Sistema Comercial Portátil de Fluorescência de Raios X por Dispersão em Energia para Análise Quantitativa de Ligas Metálicas, Rio de Janeiro, UERJ, 2012 (Dissertação).
- [9] Rosen, J.F., Markowitz, M.E., Jenks, S.T., Slatkin, D.N. and Wielopolski, L., Nature, L-X-Ray Florescence (XRF): A Rapid Assessment of Cortical Bone Lead (Pb) in Pb-Toxic Children, 21, 287A-287A (1987).
- [10] Hernández-Caraballo, E.A and Marcó-Parra, L.M., Spectrochimica Acta Part B, Direct Analysis of blood serum by total Reflection X-Ray Fluorescence Spectrometry and Application of an Artificial Neural Network approach for Cancer Diagnosis, 58, 2205-2213 (2003).
- [11] Bounakla, M and Tahri, M., X Ray Fluorescence Analytical Techniques, CNESTEN, Section II and III.
- [12] Bortoleto, G.G., Desenvolvimento de Métodos Analíticos usando Espectrometria de Raios X e Quimiometria, São Paulo: UNICAMP, 2007 (Tese de Doutorado).
- [13] Storpirtis, S., Marcolongo, R., Gasparotto, F. S., Vilanova, C. M., Infarma, A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referencia: Bases técnicas e científicas, 16(9-10), 51-56 (2004).
- [14] Guibaldi, M., Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 4a Ed., Philadelphia: Lea & Febiger, (1991).
- [15] ANVISA, Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.
- [16] Ansel, H.C., Popovich, N.G., Allen, L.V; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System,. 6 ed., Baltimore:

Williams & Wilkins, 1995.

- [17] Brandão, A. L. A, Revista Rancine, Influência do Polimorfismo na Farmacotécnica de Cápsulas no Setor Magistral, São Paulo, 91 (2006). Disponível em 26 de novembro de 2013 no link: http://www.intecq.com.br/files/artigos/polimorfismo_e_farmacocinetica.pdf.
- [18] Lachman, L., Lieberman, H. A., Kaning, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.
- [19] Storpirtis, S., Biofarmacotécnica: Fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos, São Paulo, 78p (1999).