

# Identificación de las estructuras polimórficas en comprimidos comerciales de glibenclamida

*Identification of polymorphic structures commercial glibenclamide tablets*

**Marco Antonio González Coronel**

Universidad Autónoma de Puebla

**Alejandra Castro Lino**

Universidad Autónoma de Puebla

[alcastro1228@yahoo.com.mx](mailto:alcastro1228@yahoo.com.mx)

**Lidia Meléndez Balbuena**

Universidad Autónoma de Puebla

## Resumen

El polimorfismo es la capacidad que tiene un compuesto para cristalizar en más de una estructura cristalina, esto provoca comportamientos físico-químicos diferentes en propiedades de interés farmacéutico. Los polimorfos presentan las mismas propiedades en estado líquido o gaseoso pero se comportan de forma distinta en estado sólido, las sustancias sólidas se pueden describir por su apariencia externa (conocida como hábito cristalino) o por su estructura interna. En este trabajo utilizaremos la prueba de disolución y técnicas analíticas de difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido y espectroscopia infrarroja, para tratar de localizar estructuras polimórficas de medicamentos que se comercializan frecuentemente en la población para el control de la diabetes tipo 2 no insulino dependiente. Para el desarrollo de este trabajo, se usaron medicamentos que se comercializan o que son distribuidos para el control de la glucosa en la población diabética de la ciudad de Puebla: Euglucon, medicamento Genérico Intercambiable GI Sector Salud y Brucen. De estos medicamentos se va a obtener la Glibenclamida por una extracción metanólica, con el polvo obtenido trataremos de identificar los probables polimorfos que tengan estos medicamentos de la Glibenclamida por una extracción metanólica,

con el polvo obtenido trataremos de identificar los probables polimorfos que tengan estos medicamentos de la Glibenclamida, realizaremos termogramas con las muestras para determinar sus propiedades térmicas en un calorímetro marca Perkin-Elmer modelo diamond pyris.

## Abstract

Polymorphism is the ability of a compound to crystallize in more than one crystal structure, this causes different physicochemical behavior properties of pharmaceutical interest. Polymorphs have the same properties in liquid or gaseous state but behave differently in the solid state, the solids can be described by its external appearance (known as crystal habit) or its internal structure In this paper we use the dissolution test and analytical techniques of X-ray diffraction, differential scanning calorimetry and infrared spectroscopy, to try to locate structures polymorphic drugs often marketed in the population to control type 2 diabetes non-insulin dependent. For the development of this work, drugs that are sold or distributed to control glucose in the diabetic population of the city of Puebla Euglucon, Interchangeable Generic drug GI Health Sector Brucen used. Of these drugs are going to get the Glibenclamida by a methanol extraction, the obtained powder try to identify the probable polymorphs having these drugs Glibenclamida by a methanol extraction, the obtained powder try to identify the probable polymorphs having these drugs of glibenclamide, we will thermograms with samples to determine its thermal properties in a calorimeter Perkin-Elmer Pyris diamond brand model.

**Palabras Claves / Key words:** Identificación, estructuras polimórficas, glibenclamida / Identification, polymorphic structures, glyburide.

---

## Introducción

Conocer la estructura química de los principios activos, tanto en las materias primas como en los productos terminados, es un importante aspecto en el desarrollo de la producción para la industria farmacéutica (1).

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. Un polimorfo puede presentar alguna propiedad indeseable comparada 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 aspersión (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.

La velocidad de disolución de cada polimorfo será el factor limitante de la absorción y su solubilidad dependerá en cada caso de las energías reticulares de la estructura cristalina por la distinta entalpía y punto de fusión que presentan. La utilización de un polimorfo que tenga una adecuada solubilidad proporciona valores sanguíneos suficientes para obtener la acción terapéutica, mientras que otra forma menos soluble, al disolverse lentamente y en menor proporción, puede dar lugar a concentraciones sanguíneas insuficientes para lograr una eficacia farmacológica (9). La glibenclamida 1-4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamida) etil] bencenosulfonil-3-cicloexilurea es un fármaco hipoglucemiante oral, de los más potentes que se conocen del grupo de las sulfonilureas. Ampliamente utilizado en clínica en el

tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (1). Este fármaco estimula al páncreas para producir liberación de insulina, la cual regula los niveles de glucosa sanguínea. A causa de su baja solubilidad acuosa (2) y su pobre velocidad de disolución se clasifica biofarmaceuticamente como clase II (3). **Aunque no se puede predecir que compuestos presentarán polimorfismo se ha reportado que en algunos grupos de fármacos es muy frecuente, como ejemplo son: barbitúricos 70% de las moléculas, sulfonamidas 60% y esteroides 23%. (5, 6).** En las sulfonilureas y sus derivados tales como la glibenclamida existen antecedentes de polimorfismo. (7) El polimorfismo es la capacidad que tiene un compuesto para cristalizar en más de una estructura cristalina, esto provoca comportamientos físico-químicos diferentes en propiedades de interés farmacéutico. Los polimorfos presentan las mismas propiedades en estado líquido o gaseoso pero se comportan de forma distinta en estado sólido, las sustancias sólidas se pueden describir por su apariencia externa (conocida como hábito cristalino) o por su estructura interna (8). **En este trabajo utilizaremos la prueba de disolución y técnicas analíticas de difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido y espectroscopia infrarrojo, para tratar de localizar estructuras polimórficas medicamentos que se comercializan frecuentemente en la población para el control de la diabetes tipo 2 no insulino dependiente.**

## **Desarrollo experimental**

Para el desarrollo de este trabajo, se usaron medicamentos que se comercializan o que son distribuidos para el control de la glucosa en la población diabética de la ciudad de Puebla Euglucon, medicamento Genérico Intercambiable GI Sector Salud y Bručen. De estos medicamentos se va a obtener la Glibenclamida por una extracción metanólica, con el polvo obtenido trataremos de identificar los probables polimorfos que tengan estos medicamentos de la Glibenclamida, realizaremos termogramas con las muestras para determinar sus propiedades térmicas en un calorímetro marca Perkin-Elmer modelo diamond pyris, Se pesaron exactamente de 3 mg ( $\pm 0.05$  mg) de muestra en crisoles de aluminio, se sellaron herméticamente. Las condiciones de trabajo fueron: crisoles de aluminio cerrados herméticamente, Temperatura inicial 20°C temperatura final 190°C velocidad de barrido 10°C/min velocidad de flujo de nitrógeno gaseoso: 25 ml/min, posteriormente se realizaron las difracciones de rayos "X" en

difractometro condiciones de barrido que se describen a continuación. Eje de abscisas:  $2\theta$ . Rango de ángulos medidos: 0.000 a 90.000°. Modo de barrido: Continuo. Velocidad de barrido: 2 grados, Velocidad de tiempo: 2 s, Temperatura: 25°C. Para evaluar las características amorfas y/o cristalinas del fármaco, así como la cantidad de este mismo en las diversas muestras de los medicamentos comerciales donde se extrajo la Glibenclamida, finalmente realizaremos también la prueba de infrarrojo en nuestras muestras para determinar los grupos obtenidos correspondientes con los que tiene la Glibenclamida, se desarrolló el método de disolución para tabletas de Glibenclamida y para llevar a cabo la prueba de disolución nos guiamos en las especificaciones para un medicamento nuevo, debido a que esta prueba no está especificada en ningún documento oficial las condiciones que se determinaron para implementar la prueba, de acuerdo a las especificaciones de disolución de un medicamento son: un disolutor de paletas marca vankel 7000, temperatura:  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , Rpm: 75, volumen del medio de disolución: 500ml y tiempo de prueba marcado fue de 2 horas, tomando alícuotas de 3ml cada 15min.

## **Resultados y discusión**

Se realizó la extracción de Glibenclamida de cada uno de los medicamentos de la siguiente forma, en un vaso de precipitado se colocaron 15 tabletas de medicamento junto con 15 ml de metanol anhidro manteniendo en agitación con una barra magnética, posteriormente se calentó en una parrilla a una temperatura constante de 20°C por 10 minutos y se tomaron alícuotas de cinco mililitros del sobrenadante con una jeringa de plástico, colocándolo en tubos de vidrio, se repitieron estos tres pasos en tres ocasiones para cada tratamiento que se le dio a las tabletas de Glibenclamida, los tubos con este sobrenadante se centrifugaron por 10 minutos a 2500 rpm, el líquido restante se traspasó a un vaso de precipitado, para evaporar el metanol donde esta disuelta la Glibenclamida, la cual se realizó por medio de calentamiento en una parrilla a temperatura de 30°C, el vaso se retiró cuando en el fondo se formó un polvo cristalino casi blanco, la humedad restante se eliminó al introducir el vaso a la estufa con temperatura de 45 grados por 24 horas. Con muestra obtenida, posteriormente se realizaron los siguientes estudios

Prueba de identidad

Para corroborar que el extracto de cada uno de los medicamentos tiene Glibenclamida se realizó una corrida en un espectrofotómetro, marca Perkin-Elmer en cubetas de 1 cm y los resultados concuerdan con los datos reportados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, y estos se observan en la tabla 1

Tabla 1.- Resultados obtenidos en el espectro de absorción para cada una de las extracciones.

Medicamento	Nanómetros	Máximo de Absorción
Euglucon	300.25	0.524
Brucon	300.76	0.540
Sector salud	300.00	0.497
	300.00	0.826

Calorimetría diferencial de barridoEl corrimiento del patrón primario se hizo en un rango de temperatura de entre 40°C a 200°C y nos muestra claramente un evento endotérmico referente al punto de fusión a una temperatura de 174°C, que coincide con el rango de temperatura de fusión reportado en la FEUM que indica: Entre 172° C y 174°C. En el mismo análisis del estándar primario nos da el calor de fusión con el valor de  $\Delta H= 109.10 \text{ J/g}$ . estos se obtuvieron por el Software correspondiente el equipo, esto se muestra figura 1

Estándar

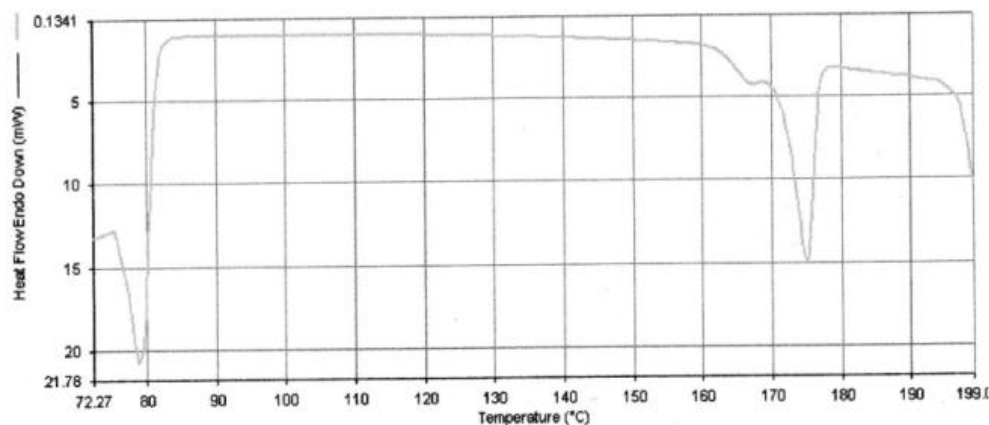


Figura 1 corrimiento de patrón primario

Se esperaba un comportamiento semejante con la Glibenclamida obtenida las muestras comerciales trabajadas de los medicamentos de Euglucon, Genérico Intercambiable GI del sector salud y del Bručen. Pero al realizar los corrimientos en el calorímetro Diamond pyris de Perkin-Elmer en ninguno de ellos se obtuvo una señal, como se muestran en la figura 2 por lo que sospechamos que algunos excipientes al momento de la extracción o no se eliminaron o bien interaccionaron con el fármaco, por lo que se corrieron las muestras en un calorímetro DSC Q500 y encontramos los mismos resultados destacando una mínima señal en 165°C para el Euglucon y para los medicamentos Bručen y sector salud

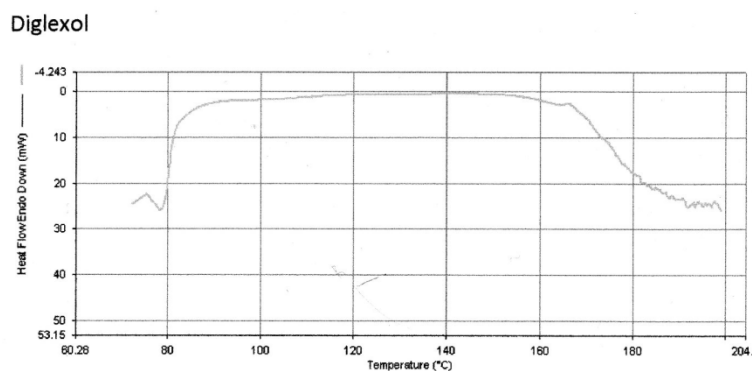
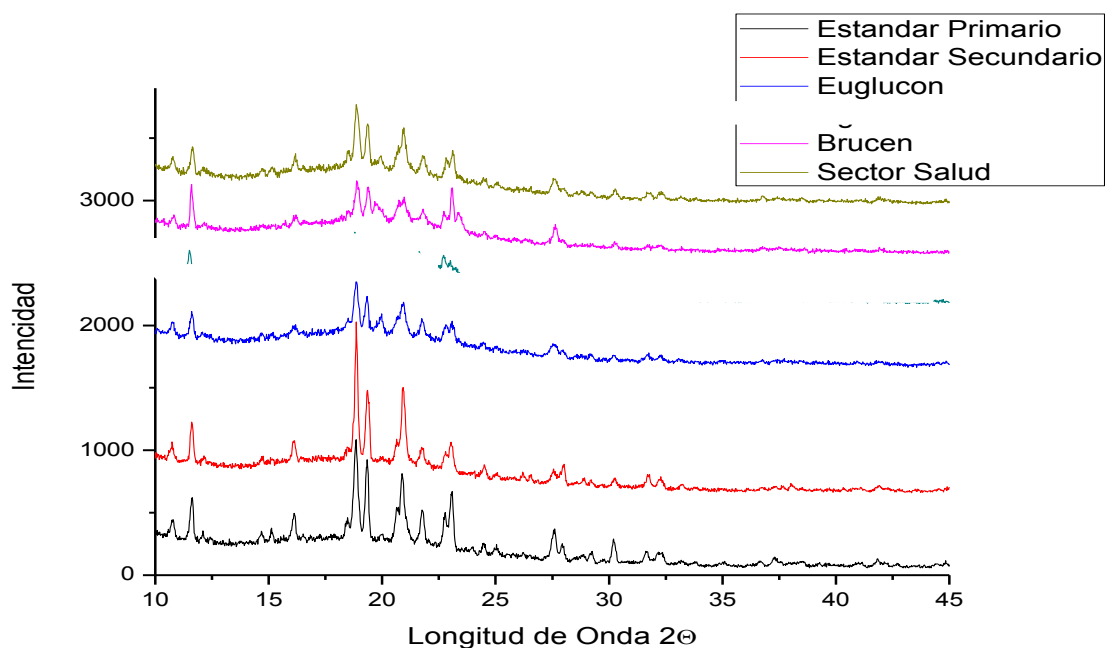


Figura 2 corrimientos en el calorímetro Diamond pyris

*Difracción de RX:*

Los resultados obtenidos en los espectros de difracción no observan diferencias en estructura que sean significativa entre los patrones cristalinos observados en la figura 3. Se encuentra una semejanza muy próxima entre las muestras con respecto a los valores de  $2\theta$ . Lo que si se aprecia bastante es la variabilidad en la intensidad de los picos. La intensidad nos da una referencia de la naturaleza de los átomos y el arreglo dentro de la celda unitaria que puede variar en función de la proporción de cada una de la muestras, siendo más evidente cuando, es mayor la proporción del fármaco en la muestra. Estas apreciaciones se resumen en la tabla 2 donde se toman algunos valores de los picos más significativos (según criterio del analista) son comparados entre ellos y comparados también con la Ficha internacional de Glibenclamida con respecto a la intensidad obtenida y con los porcentajes de la misma. La presencia de varios picos a lo largo de del difractograma indican que las muestras presentan una estructura principalmente cristalina. A pesar de las pequeñas diferencias encontradas se descarta la presencia de más de una estructura cristalina entre las muestras. En la figura 3 se incluyen los espectros obtenidos para el estándar primario y secundario, confirmando coincidencia en las señales para  $2\theta$ .



**Figura 3.-**

Espectros de Difracción por Rayos X de muestras analizadas.



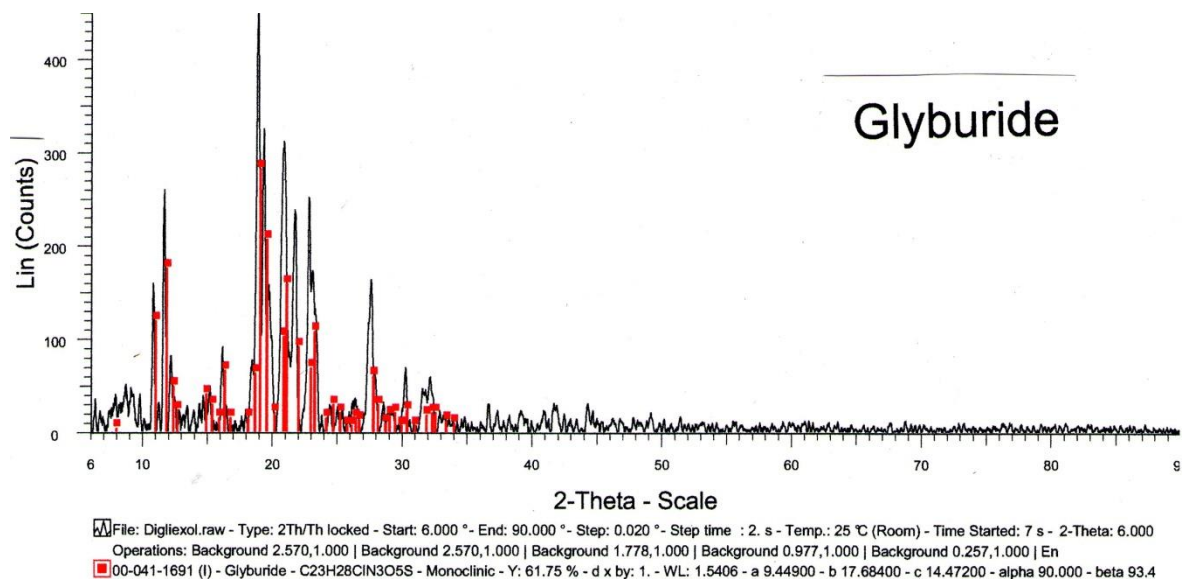
La Ficha Internacional de Glibenclamida se toma del International Center for Diffraction Data (ICDD) nombrada Glyburide contenido en el programa Paswer Diffraction Fair (PDF) versión II del banco de datos del mismo laboratorio.

**Tabla 2.-** Resultados obtenidos por la difracción de Rayos X (valores de longitud de onda  $2\theta$  y en porcentaje la intensidad relativa)

Ficha Internacional		Euglucon		Brucen		Sector Salud	
$2\theta$	%	$2\theta$	%	$2\theta$	%	$2\theta$	%
10.88	42	10.8	38.5	10.8	25	10.8	28
11.71	62	11.7	10	11.7	59.8	11.7	62
16.65	5	16.6	1.4	16.6	5	16.6	5
18.97	100	18.9	50	18.9	100	18.9	85
19.46	73	19.4	20	19.6	19	19.5	21
21.00	56	21.0	45	21.2	27	21.0	30
21.91	32	21.9	41	22.0	17	22.0	14
23.18	38	23.1	19	23.1	25	23.1	20
24.63	10	24.4	10	24.6	4	24.6	4
27.70	21	27.7	17	27.8	14.1	27.7	13.9
30.30	8	30.4	6.6	30.4	7	30.4	8
32.28	7	32.5	10	32.5	4	32.5	4

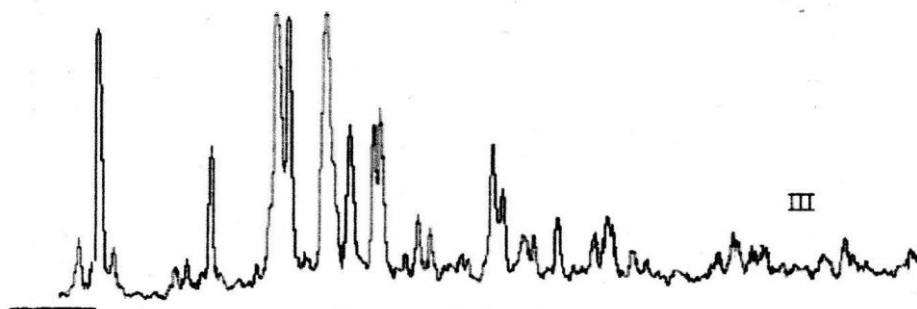
En la tabla 2 se presentan de lado derecho la señal en  $2\theta$  de los picos más representativos y con mayor porcentaje de intensidad (al lado izquierdo) según la ficha internacional se pretende mostrar que las señales aparecen en los mismos puntos de la longitud de onda variando en intensidad con respecto a ficha internacional pero observando una similitud con Euglucon pero mayormente marcada entre medicamento Brucen y Sector Salud. Lo que nos permite inferir de qué se trata de la misma estructura cristalográfica.

Los espectros de difracción de RX nos informan el espacio interplanar correspondiente al plano difractado. Cada señal en forma de pico registrada en el difractograma es característico a la Así la Figura 4 compara la extracción obtenida del medicamento Bručen con la ficha internacional. Observando nuevamente la variabilidad de intensidad en los picos, que también se presentan para los demás extractos, pero haciendo hincapié de que las señales de  $2\theta$  se encuentran en los mismos puntos.



**Figura 4.** Difractograma de Rayos X de la extracción del medicamento Bručen empacado con el espectro del banco de datos.

Al hacer la identificación de las sustancias cristalinas y su forma observamos que coinciden los puntos de señalización, entre ellos y el de la ficha internacional misma que nos da ya la estructura: MONOCLINICA SIMPLE. Determinando de esta forma que es la misma estructura cristalina para cada uno de los extractos obtenidos, también confirmando la aseveración de que se excluye más de una estructura cristalina en los que identifica cuatro formas cristalinas de Glibenclamida destacando la estructura: simple Y comparando nuestros resultados con suyos la figura 6 muestra su espectro reportado; cabe mencionar que aunque no se cuenta con datos específicos sobre puntos de señalización de la longitud de onda si se aprecia similitud con los resultados obtenidos en los espectros.



**Figura 5.** Espectros de Difracción por Rayos X de los Polimorfos III de Glibenclamida.

**Figura 12.** Espectro de Difracción de Rayos X para el polimorfo III con forma cristalina MONOCLINICA SIMPLE.  
Fuente: Relación de Estabilidad Termodinámica Relativa entre Polimorfos de Glibenclamida

Y los patrones de cristalinidad de la ficha internacional coinciden sus resultados con los obtenidos por nuestro grupo de trabajo. La tabla 2 nos muestra que no hay variabilidad representativa en ellos lo que nos da aún más confianza en concluir que los medicamentos sometidos a estudio contienen la estructura del polimorfo III de Glibenclamida llamado monoclinica simple fue la que se encontró en lotes comerciales.

**Tabla 2.-** Patrones Cristalinos obtenidos de Glibenclamida del polimorfo III, del banco de datos y de la extraída de los medicamentos comerciales

Muestra	Forma Cristalina	Dimensión de celda		Volumen de la celda
Polimorfo III	Monoclínica Simple	a= 9.444 Å	α= 90.00 grados	2412.99 Å <sup>3</sup>
		b=17.706 Å	β= 93.11 grados	
		c=14.451 Å	γ= 90.00 grados	
Banco de datos	Monoclínica Simple	a= 9.449 Å	β= 90.00 grados	2413.86 Å <sup>3</sup>
		b=17.684 Å	α= 92.99 grados	
		c=14.472 Å	γ= 90.13 grados	

El desarrollo del método de disolución para tabletas de glibenclamida fue un método complicado, ya que esta prueba no está especificada en ningún documento oficial. Por lo que para utilizar un medio de disolución funcional se utilizaron las pruebas de solubilidad antes realizadas al principio activo. Por lo que se deduce que:

Los buffer no son medios de disolución adecuados para nuestras tabletas, al igual que el agua acidulada y agua destilada.

La mezcla de etanol- agua destilada en relación 1:2 fue la que origino mejores resultados como medio de disolución, pero al tratar de lograr una relación in vitro-in vivo estaría sería inútil debido a que el etanol no se encuentra en nuestro organismo.

Por lo que se intentó utilizar un cosolvente para aumentar la polaridad del agua y así intentar una solubilidad de las tabletas, el cosolvente que utilizamos fue trietanolamina, esta mezcla dio excelentes resultados obteniendo una disolución absoluta de la tableta en una solución 1:5 de trietanolamina-agua destilada. Pero la limitante de esta solución es que la trietanolamina es viscosa y esta presenta problemas al realizar las lecturas, y al igual que el etanol no permite una relación in vitro- in vivo, por lo que decidimos utilizar como medio de disolución la mezcla etanol- agua destilada relación 1:2. Ya que si se utilizaba trietanolamina tendríamos que repetir el trabajo de valoración con este disolvente. Con las condiciones ya descritas, para realizar la prueba de disolución, se extrajeron las alícuotas, estas se filtraron y posteriormente se procedió a la lectura en la región UV a 300nm. La prueba se realizó a 6 tabletas de cada uno de los medicamentos y la tabla nos muestra, los promedios obtenidos de absorbancia

Referencia	Euglucon	Sector salud	Bruce	Glibenclamida
<b>0.0426</b>	0.0316	0.0576	0.0608	0.0565
<b>0.0527</b>	0.0441	0.0650	0.0652	0.0617
<b>0.0510</b>	0.0509	0.0613	0.0699	0.589
<b>0.0484</b>	0.0516	0.0662	0.0723	0.0541
<b>0.0480</b>	0.0577	0.0626	0.0730	0.0688
<b>0.0507</b>	0.0769	0.0647	0.0702	0.0566
<b>0.0518</b>	0.0592	0.0734	0.0709	0.0586
<b>0.0517</b>	0.0595	0.0659	0.0713	0.0566

Tabla 3. Lecturas promedio de las absorbancias de los medicamentos y la referencia.

¿Por qué no hicieron pruebas de similitud con F2 entre cada perfil?

La figura número 6 , nos muestra el perfil de disolución , que tuvieron estos medicamentos , teniendo un mejor comportamiento el medicamento innovador que es el euglucon, el cual es muy semejante a la glibenclamida en forma de materia prima

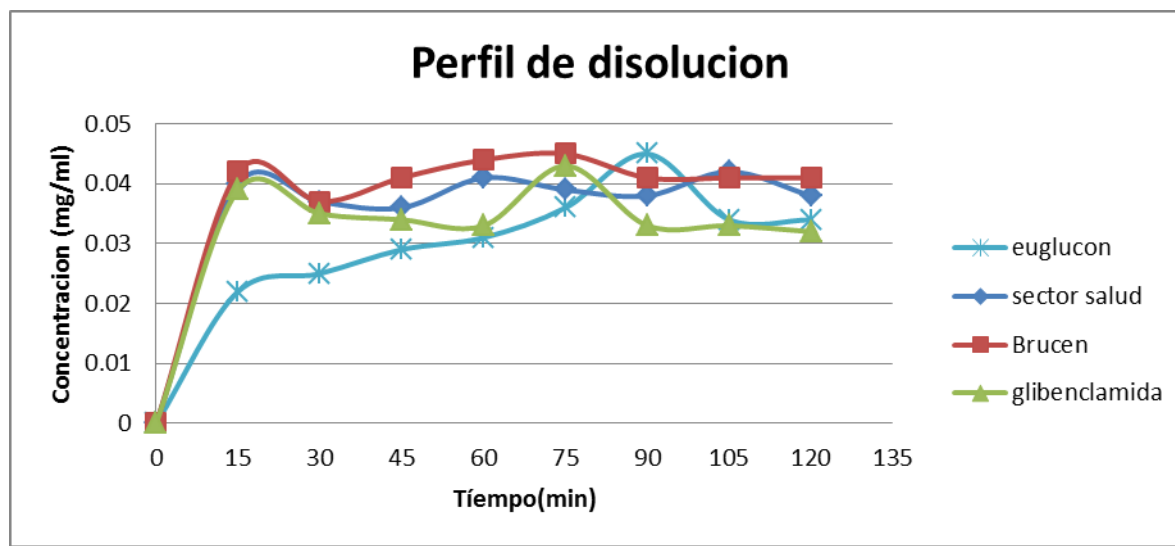


Figura 6.

)

(2) Hartke, K., Ed. *Comments to the European Pharmacopoeia*, 14th ed.; WVG mbH: Stuttgart, 2001

(3) Dressman, J.; Butler, J.; Hempenstall, J.; Reppas, C. *Pharm. Technol.* **2001**, 7, 68.

#### OBSERVACIONES:

- Si existían diferentes polimorfos en las tabletas, desaparecieron al hacer la extracción con metanol, porque se disuelven y al cristalizar lo más probable es que se obtenga un solo polimorfo que será el más compatible con metanol. Entonces ustedes se encargaron de destruir los posibles polimorfos de las tabletas.

- El método de disolución empleado es totalmente inadecuado porque si existe reportado en referencias oficiales. Si van a la USP30 NF 25 se encontraran tabletas de glyburide y metformin y si reportan la prueba de disolución para cada fármaco. En el caso de glyburide pide: 0.05 M de ácido bórico y 0.05 M de KCl, ajuste pH a 9.5 con NaOH y diluya a 1 L, 500 mL. Aparato 2 a 75 rpm y tiempo de 30 min. Y Q de 85% en 30 min. Pag 2237
- Los termogramas obtenidos no muestran nada de glibenclamida porque seguramente de la muestra usada (alrededor de 5 mg) solo el 5% de ella es glibenclamida ósea 250 microgramos y probablemente el equipo no sea capaz de detectar al fármaco. Esta estimación es en base a que cada tableta es de 100 mg y que trae 5 mg de fármaco.
- Es inadecuado correr difractogramas de 0 a 90 grados. Lo más adecuado es correr muestras de 10 a 35 grados. Antes de 10 no tiene caso porque la molécula es pequeña y después de 35 grados tampoco tiene caso porque la molécula no presenta picos de difracción.

## Bibliografía

- 1.- Elizabeth Sánchez G. Helgi Jung C., Lilián Yépez M. , Vicente Hernández-Abad. “Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica” Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Volumen 38 • Número 2 • Abril - Junio 2007
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. Clarendon Press, Oxford (2002).

7. M.I.Morasso, E. Hirmas, E. Firmani, R. Pezoa and E. Cid" "Biodisponibilité des suspensions de palmitate 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](http://www.ich.org)) (1999).

11. Borika L, Haleblan 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 "Effi cacy 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 Cuffi ni et als.(Comunicación Personal) "Investigación realizada por los Laboratorios de Unidad Ceprocór –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 polimorfs". M, 55, 345-349, (2003)
  - 22.- Mutalik, S.; Udupa, N. Glibenclamide Transdermal Patches: Physicochemical, Pharmacodynamic, and Pharmacokinetic Evaluations. *J. Pharm. Sci.* **2004**, 93 (4), 1577.
- Mutalik, S.; Udupa, N. Glibenclamide Transdermal Patches:  
Physicochemical, Pharmacodynamic, and Pharmacokinetic Evaluations.  
*J. Pharm. Sci.* **2004**, 93 (4), 1577.