

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

Prof. Dr. E. SELLES FLORES

DISGREGACION/DISOLUCION DE COMPRIMIDOS COMO FACTORES CONDICIONANTES DE SU ACTIVIDAD TERAPEUTICA. II. COMPRIMIDOS DE PREDNISOLONA (*)

J. SANCHEZ-MORCILLO, A. CEREZO y J. M.^a SUÑÉ

RESUMEN

Se han efectuado estudios de disgregación y disolución "in vitro" en 14 muestras de comprimidos con Prednisolona, prestando especial atención al ensayo de disolución por considerarlo más significativo.

Todas las muestras presentan valores aceptables, aunque se acusan diferencias de unas a otras en particular en lo que a disolución se refiere. Se determina la posible correlación entre los parámetros T_{50} de disolución y Tiempo muestras estudiadas.

SUMMARY

Desintegration and dissolution "in vitro" studies have been effected about 14 tablets samples which enclose Prednisolone giving special attention at the dissolution assay for being considered more significative.

All the samples show acceptable values although differences ave acknowledged among their particulary referring to dissolution. After determining the possible correlation between the dissolution parameter T_{50} and desintegration total time, the existence of 12 of the studied samples are verified.

(*) Extracto de la Tesis Doctoral realizada por D. José Sánchez Morcillo, bajo la dirección de los Profs. Dres. D. José M.^a Suñé Arbussá y don Antonio Cerezo Galán. Granada, Noviembre de 1973.

RESUMÉ

On a fait des études de désagrégation et de dissolution "in vitro" sûr 14 échantillons des comprimés contenant Prednisolone, avec una spécial attention aux éssais de dissolution, que nous avons considéré les plus significatinsfs.

Toutes les échantillons out des valeurs acceptables bien qu'il y a des différences entre les unes et les autres, particuliérment dans ce qui regarde á la dissolución. Aprés la determinación de la possible correlation entre les paramètres T_{50} de dissolution et temps total de désagrégación, ou remarque leur éxistence pour 12 déutre toutes les echantillons.

I.—INTRODUCCION

En una comunicaci3n anterior (1) se trazaba el camino a seguir en el estudio experimental de la disgregaci3n/disoluci3n de comprimidos (incluía descripci3n de dispositivos y métodos empleados, así como los cálculos matemáticos encaminados a determinar su cinética de disoluci3n). Con el fin de efectuar un estudio comparativo entre varios de ellos que poseyendo igual sustancia medicamentosa y en la misma cantidad permitiera concluir si presentan igual disponibilidad farmacéutica, se han ensayado comprimidos procedentes del mercado farmacéutico nacional y de un centro hospitalario.

II.—PARTE EXPERIMENTAL

1.—*Material de ensayo*

Se han elegido comprimidos de prednisolona de 5 mg, seleccionando además, con objeto de poder establecer comparaciones posteriores, algunos de menor dosificaci3n o que incluyen en su formulaci3n también otras sustancias medicamentosas.

En total se han reunido 14 muestras (13 de laboratorios farmacéuticos y una de un centro hospitalario ellas con diferente dosificaci3n —muestras n.º 3 y 4—, incluyendo además otra sustancia activa —muestra n.º 5—, y otra —muestra n.º 9— es portadora de un derivado de la prednisolona.

Se describen en el Cuadro n.º I, indicándose el número de muestra, lote de fabricaci3n, dosificaci3n, medidas del diámetro y grosor y descripci3n.

CUADRO N.º I

Muestra (nº)	Lote	Dosificación (mg)	Dimensiones (mm)		Descripción
			Ø	Altura	
1	533	5	6,2	2,9	Biconvexo. Ranura diametral y marca del laboratorio. Blancos.
2	E-1	5	8,7	2,5	Biconvexos con marca del laboratorio. Blancos.
3	*	2,5	6,7	2,5	Cilíndricos. Marca del laboratorio en una cara. Amarillos.
4	*	4	8	2,7	Biselados con ranura diametral. Blancos.
5	F-1	5	7,2	3,1	Cilíndricos con ranura diametral en una cara. Blancos.
6	E-3	5	6,5	2,5	Biconvexo. Ranura diametral y marca del laboratorio. Blancos.
7	*	5	7,3	2,6	Cilíndrico. Ranura diametral en una cara y marca del laboratorio en la otra. Blancos.
8	*	5	7,3	2,6	Cilíndrico - biconvexo. Dos ranuras en cruz en una cara y en la otra el núm. 5. Blancos.
9	*	5 (**)	7	1,9	Cilíndricos. Ranura diametral en una cara y en la otra una marca. Blancos.
10	E-4	5	7,2	2,4	Biconvexos. Blancos.
11	E/01/4	5	8	2,2	Biselados. Ranura diametral y marca del laboratorio. Rosados.
12	D-1 908-96-001	5	7	3,1	Biconvexos. Ranura diametral. Blancos.
13	D-3 693	5	7	3,1	Biconvexos. Ranura diametral y número en una cara. Blancos.
14	*	5	6,5	1,8	Biselados. Ranura diametral y una marca en una de las caras. Blancos.

(*) Sin datos del lote de fabricación.

(**) 16-Metilen-Prednisolona.

2.—Condiciones del ensayo

En la disgregación se ha utilizado agua desionizada a 37°C, anotando los tiempos finales suministrados por el dispositivo VZ4 y los iniciales, medios y finales del ZT3.

Para las pruebas de disolución, el líquido y la temperatura han sido los mismos. El volumen empleado fue de 2.500 ml. La longitud de onda seleccionada es 240 m μ (2), ya que en ella presenta el máximo de extinción la prednisolona.

3.—Resultados

Sometidos los comprimidos a los ensayos especificados en el trabajo precedente (1), los resultados obtenidos han sido agrupados en sendos cuadros.

Con objeto de simplificar el trabajo, a continuación se exponen, sólo a título de ejemplo, los relativos a la muestra n.º 1.

3.1.—Disgregación

Los resultados se recogen en un solo cuadro (n.º II). En primer lugar figuran los cinco valores obtenidos con el dispositivo ZT3, para el tiempo inicial, el total y los valores medios correspondientes. A continuación se exponen los diez valores suministrados por el VZ4.

CUADRO N.º II

DISGREGACION (Muestra n.º 1)

Z T 3			V Z 4			
N.º	Inicial	Total	Medio	N.º	N.º	
1	1' —	4' 30"	2' 45"	1	2' 55"	6 2' 20"
2	1' 30"	5' 10"	3' 20"	2	2' 55"	7 3' 05"
3	1' 50"	4' 30"	3' 10"	3	2' 40"	8 3' 30"
4	1' 20"	4' 40"	3' —	4	3' 25"	9 3' 10"
5	2' —	4' 40"	3' 20"	5	3' 15"	10 2' 40"
S = 7' 40"			S = 23' 30"	S = 15' 35"	S = 29' 45"	
$\bar{x}_5 = 1' 32''$			$\bar{x}_5 = 4' 42''$	$\bar{x}_5 = 3' 7''$	$\bar{x}_{10} = 2' 58''$	

3.2.—Disolución

Los datos experimentales obtenidos y los resultantes del cálculo cinético se han agrupado, a su vez, en diferentes apa

3.2.1.—Datos experimentales

Finalizado el ensayo se procede a retirar el papel registrador en el que ha quedado impresa la curva de disolución (extinciones presentadas por el líquido de disolución en función del tiempo). Cada curva es el resultado medio de cinco comprimidos, cantidad empleada en cada ensayo. En todos los casos se repite el ensayo con objeto de disponer de un valor medio representativo (media de diez comprimidos). En la fig. 1 se presenta una de las curvas obtenida directamente (muestra n.º 1).

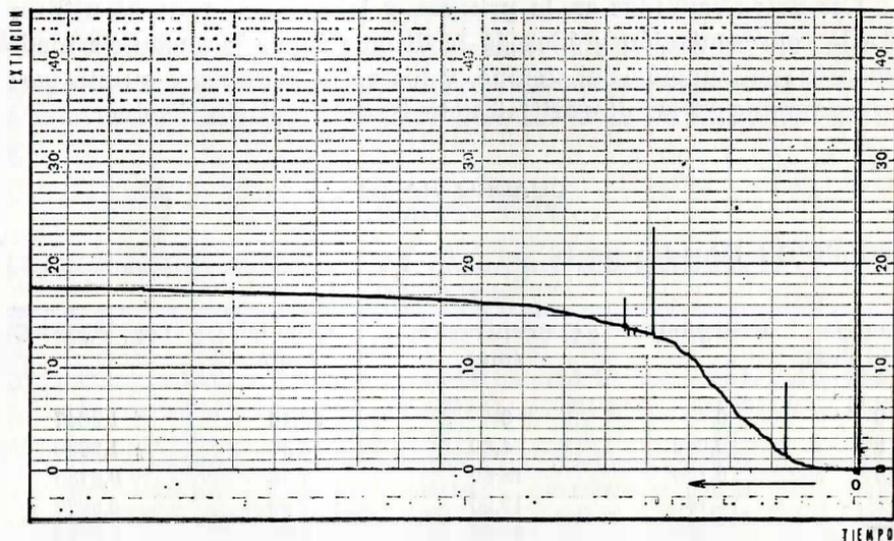


FIG. 1

El Cuadro n.º III incluye los datos experimentales de disolución, obtenidos a partir de las gráficas. La primera columna corresponde a los tiempos expresados en minutos, desde el instante en que se empieza el ensayo, tiempo cero, hasta el final del mismo, considerando como tal aquel en que los resultados se mantienen constantes. En principio se toman de cinco en cinco minutos, hasta llegar a los

veinte, pues por lo general, en este intervalo se libera la mayor parte de la sustancia medicamentosa. A partir de este momento se toman de diez en diez minutos.

La segunda columna corresponde a las extinciones que presenta el líquido de disolución para cada tiempo, valores tomados de la curva obtenida en el registrador del espectrofotómetro. Dichas extinciones se convierten en cantidad de sustancia medicamentosa cedida por los comprimidos con ayuda de una curva de calibración obtenida con prednisolona patrón, valores que se agrupan en la siguiente columna.

En la cuarta serie de datos se incluye la cantidad de sustancia medicamentosa remanente en el comprimido a cada tiempo considerado, obtenida restando la cantidad parcial disuelta de la total disuelta al final del ensayo.

La quinta y última columna corresponde a la expresión logarítmica de los valores anteriores.

Los datos reunidos en la primera y tercera columna se utilizan para la representación gráfica de la disolución en función del tiempo, y los de la primera y quinta para la representación semilogarítmica de la cantidad sin disolver.

CUADRO N.º III

DISOLUCION (Muestra n.º 1).

Tiempo (minutos)	Extinciones	Concentración (mg)	Coo - C (mg)	Log. (Coo - C)
0	0	0	23,16	1,3647
5	0,040	4,80	18,36	1,2639
10	0,130	15,60	7,56	0,8785
15	0,160	19,20	3,96	0,5977
20	0,165	19,80	3,36	0,5263
30	0,170	20,40	2,76	0,4409
40	0,180	21,60	1,56	0,1932
50	0,185	22,20	0,96	—
60	0,190	23,16	0	—

El cuadro n.º IV muestra la mecánica seguida en el cálculo de la ecuación de la recta teórica por el método de los mínimos cuadrados, e incluye los valores del coeficiente angular (a) y ordenada

en el origen (b). De la ecuación resultante se pasa a la representación gráfica, dando dos valores distintos a la variable independiente.

CUADRO N.º IV

ECUACION DE LA RECTA TEORICA (Muestra n.º 1)

N.º	t	t ²	Log. (C∞ - C)	t . Log. (C∞ - C)
1	0	0	1,3647	0
1	5	25	1,2639	6,3195
1	10	100	0,8785	8,7850
1	15	225	0,5977	8,9655
1	20	400	0,5263	10,5260
1	30	900	0,4409	13,2270
1	40	1600	0,1932	7,7280
n = 7	x = 120	x ² = 3250	y = 5,2652	x.y = 55,5510
a = - 0,0290				
b = 1,2509		y = 1,2509 - 0,029 x		

La determinación de la correlación entre los valores experimentales y recta teórica hallada, se expone en el cuadro n.º V, que incluye asimismo el coeficiente de correlación experimental y teórico (de acuerdo con los grados de libertad y probabilidades del 0,05 y 0,10).

CUADRO N.º V

CORRELACION ENTRE RECTA TEORICA Y EXPERIMENTAL
(Muestra n.º 1)

x	dx	dx ²	y	dy	dy ²	dx dy
0	-25,5	650,25	1,3647	0,7797	0,6079	-19,8824
5	-20,5	420,25	1,2639	0,6789	0,4609	-13,9175
10	-15,5	240,25	0,8785	0,2935	0,0861	- 4,5493
15	-10,5	110,25	0,5977	0,0127	0,0002	- 0,1334
20	- 5,5	30,25	0,5263	-0,0587	0,0034	0,3239
30	4,5	20,25	0,4409	-0,1441	0,0208	- 0,6485
40	14,5	210,25	0,1932	-0,3981	0,1535	- 5,6811
50	24,5	600,25	0	-0,5850	0,3422	-14,3325
60	34,5	1190,25	0	-0,5850	0,3422	-20,1820
S = 230	S = 3472,25			S = 2,0172	S = -79,0038	
$\bar{x} = 25,5$	$\bar{y} = 0,5850$					
r experimental	=	-0,9440				
r teórico <	0,05 =	0,6664	r experimental >	r teórico		
	0,10 =	0,5822	(Existe correlación)			

Finalmente, el cuadro n.º VI recoge los principales parámetros biofarmacéuticos de la disolución.

Todo lo expuesto ha sido realizado con las 14 muestras estudiadas, reuniéndose los datos más representativos en el cuadro n.º VII. Las representaciones gráficas, normal y semilogarítmica, de la disolución de todas ellas, quedan agrupadas en las figuras 2-5.

CUADRO N.º VI

PARAMETROS BIOFARMACEUTICOS (Muestra n.º 1)

— INCLINACION DE LA RECTA	:	0,0290
— CONSTANTE DE DISOLUCION	:	0,066787
— ECUACION DE LA CURVA	:	$C = 23,16 (1 - e^{-0,66787.t})$
— DISPONIBILIDAD "in vitro"		
— SUPERFICIE (mm ²)	:	5911,20
— CONCENTRACION MAXIMA (mg)	:	23,16
— CONCENTRACIONES Y TIEMPOS (Valores medios y totales):		
C_{50} < teórico	:	12,5 mg
teórico	:	11,8 mg
C_{100} < teórico	:	25,00 mg
teórico	:	23,16 mg
T_{50} < experimental	:	9 minutos
experimental	:	8 minutos
T_{100} < experimental	:	—
experimental	:	60 minutos

CUADRO N.º VII

Muestra	DISGREGACION		D I S O L U C I O N											
	VZ4	ZT3	Correlación			Recta teórica		K	Curva Disol.		Parámetros			
	(\bar{x}_{10})	(\bar{x}_3)	Exper.	Teóricos		y = a x + b			C=C ∞ (1 - e ^{-Kt})		Teóricos		Experimentales	
				0,05	0,10	a	b	C ∞	K	T ₅₀	T ₁₀₀	T ₁₀₀	Superficie	
1	2'58"	3' 7"	-0,9440	0,6664	0,5822	-0,0290	1,2509	0,066	23,16	0,066	9	—	60	5911,20
2	3'49"	3'44"	-0,9676	0,9545	0,9040	-0,0790	1,6907	1,182	42,24	1,182	4	8	30	11103,20
3	52"	59"	-0,9399	0,7067	0,6215	-0,0256	1,2219	0,027	28,80	0,027	6	18	70	7733,82
4	1'50"	1'19"	-0,9760	0,6664	0,5822	-0,0200	1,2941	0,046	23,40	0,046	13	—	80	535948
5	41"	46"	-0,9817	0,7545	0,6694	-0,0358	1,4109	0,082	30,16	0,082	7	17	60	7645,15
6	2'51"	1'51"	-0,9970	0,6319	0,5494	-0,0184	1,4151	0,042	24,24	0,042	19	—	90	5329,93
7	6'55"	7'22"	-0,9542	0,8783	0,8050	-0,1096	1,5652	0,252	30,00	0,252	4	9	15	7989,97
8	18"	21"	-0,9177	0,6021	0,5214	-0,0103	1,2299	0,023	26,40	0,023	9	80	90	5615,64
9	32"	12"	-0,9854	0,6319	0,5494	-0,0156	1,3120	0,035	26,40	0,035	8	65	80	6098,38
10	1'35"	1'56"	-0,9868	0,7545	0,6694	-0,0457	1,5790	0,105	29,04	0,105	10	20	50	7132,84
11	1'24"	1'14"	-0,9904	0,8114	0,7293	-0,0332	1,4778	0,076	27,24	0,076	9	33	50	6669,80
12	23"	15"	-0,9823	0,7067	0,6215	-0,0305	1,2865	0,070	20,04	0,070	13	—	60	4857,04
13	16"	10"	-0,9624	0,7067	0,6215	-0,0212	1,1661	0,028	22,80	0,028	9	—	70	5783,12
14	23"	13"	-0,9663	0,8114	0,7293	-0,0381	1,3445	0,087	26,16	0,087	6	38	60	6679,65

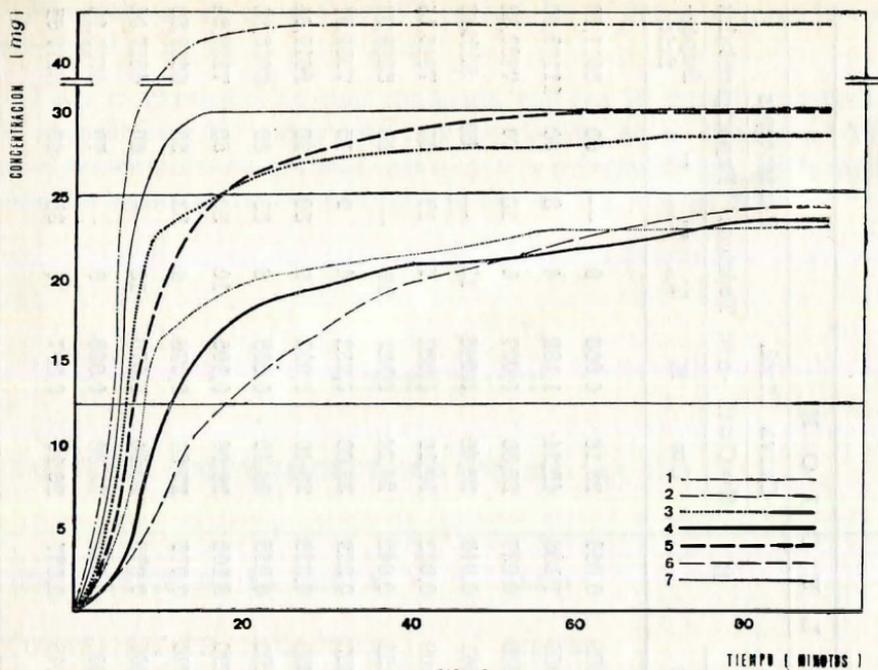


FIG. 2

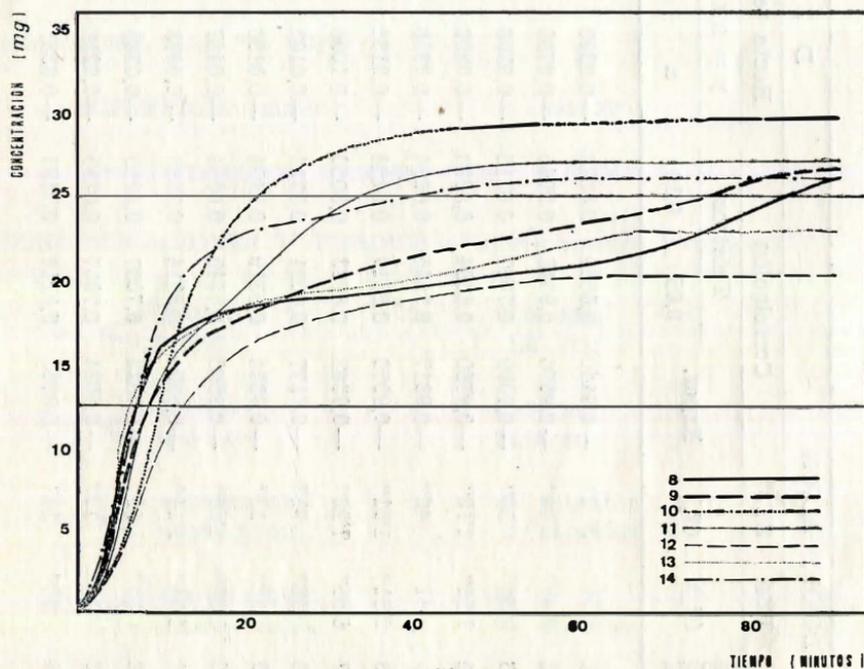


FIG. 3

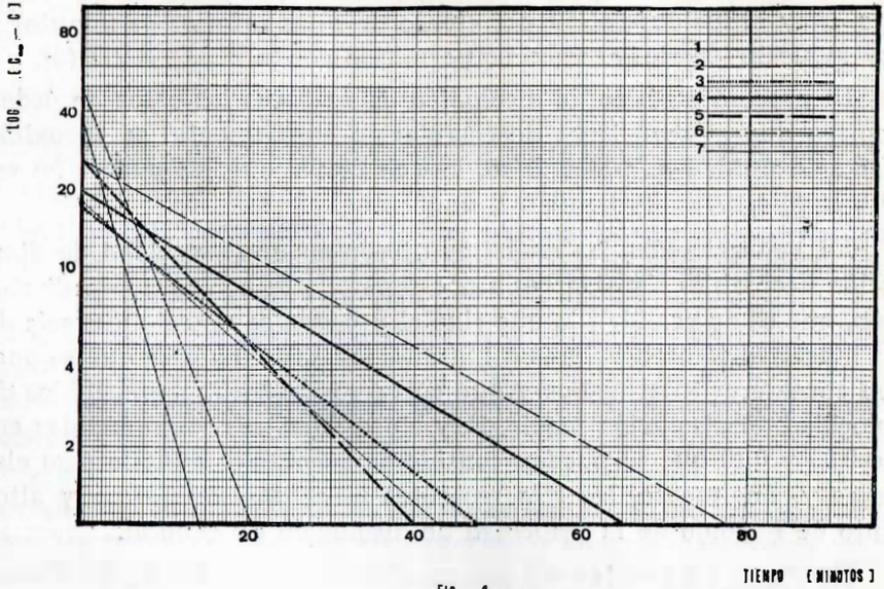


FIG. 4

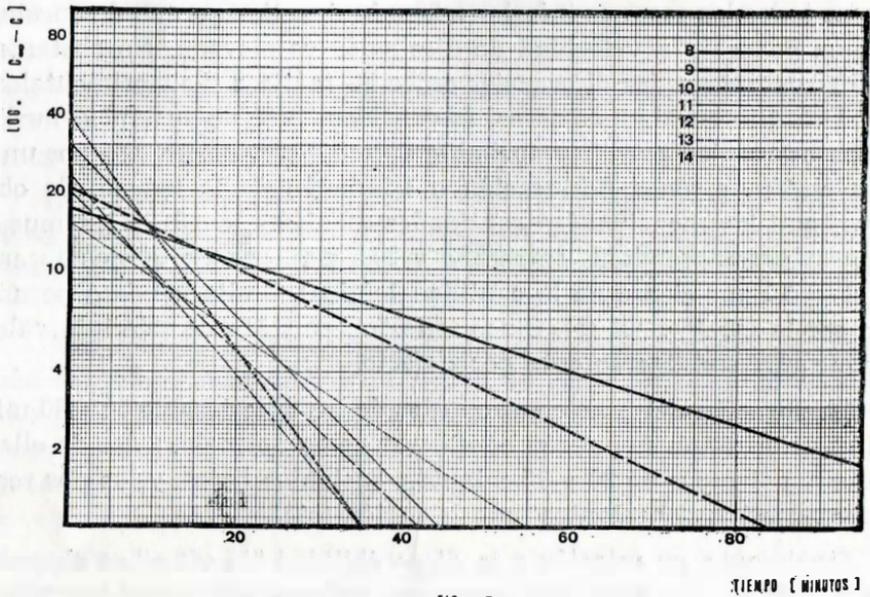


FIG. 5

Los valores de disgregación son, en la mayor parte de las muestras, muy reducidos (el 50 por ciento de ellas inferior al minuto) y por supuesto inferior al máximo permitido por la U.S.P. XVII (3).

El proceso cinético de disolución es en todos los casos de orden uno, ya que el coeficiente de correlación experimental se aproxima más a la unidad que el teórico, lo que indica que los puntos en escala semilogarítmica tienden a una recta.

En general todas las muestras presentan una velocidad de disolución aceptable. Considerando por separado la constante de disolución, que es en realidad la que rige el proceso, se aprecia que seis de las muestras ofrecen valores comprendidos entre 0 y 0,05, que se pueden considerar intermedios y que corresponderían a comprimidos de velocidad de disolución media. Hay cinco muestras comprendidas entre 0,05 y 0,10 que se pueden considerar vadas y, finalmente, las tres restantes presentan valores muy altos tanto de K como de la velocidad de disolución en general.

El T_{50} , se ha consignado por considerarlo Vida Media de disolución, aunque la U.S.P. XVIII (4) y XIX (5) incluyen el T_{60} por considerarlo más indicativo, no obstante la diferencia entre ambos es insignificante, pudiéndose llegar a conclusiones análogas con uno u otro parámetro. Los valores del T_{50} ratifican lo discutido antes, ya que en todos los casos es inferior a 20 minutos, tiempo que demuestra que, en general, la velocidad de disolución es elevada. No obstante, se observan marcadas diferencias entre T_{50} teóricos y experimentales, debido a que en algunos casos, la cantidad total de sustancia medicamentosa cedida por el comprimido difiere de la teórica, sea por una falsa cesión, errónea dosificación o alteración de la misma. Se observa, que las mencionadas cantidades máximas, en 9 de las muestras, están comprendidas entre 22,5 y 27,5 g (intervalo que comprende el ± 10 por ciento de la cantidad teórica), límite máximo permitido por la U.S.P. XIX (5). Cinco muestras se salen de este intervalo, aunque una sea ligeramente por defecto.

La duración del proceso es en diez de las muestras de 50 a 80 minutos, valores que se pueden considerar como normales; dos de ellas presentan tiempos de 30 y 15 minutos, bastantes bajos, y las dos restantes necesitan 90 minutos para la cesión total.

Finalmente, en relación a la disponibilidad "in vitro" se observa que nueve de las muestras presentan valores comprendidos entre 4.000 y 7.000 mm^2 , que pueden considerarse de disponibilidad normal,

y el resto responderían a una disponibilidad elevada, siendo en uno de los casos altísima (11.103 mm²).

3.3.—Disgregación/disolución

Diversos autores han estudiado la posible relación existente entre la disgregación y la disolución de un mismo comprimido, intentando buscar algún parámetro que los correlacionara. Concretamente, Schroeter y cols. (6) hicieron un estudio con diversos lotes de comprimidos. Uno con un esteroide antiinflamatorio compuesto por 12 comprimidos, otro de 7 conteniendo una sulfamida, un tercer grupo, también formado por 7 muestras con un agente antidiabético, y, finalmente, el cuarto de 16 comprimidos con una mezcla de Aspirina-Fenacetina-Cafeína. A todos ellos les determinan los tiempos de disgregación y disolución, y proceden a la representación gráfica de ambos valores en un sistema de coordenadas. En el eje de abscisas sitúan los tiempos totales de disgregación y en el de ordenadas los T_{50} de disolución. Obtienen de esta forma un punto por comprimido y una nube de ellos para cada lote de los estudiados, observando que en varios casos estos puntos tienden a una recta, la cual determinan calculando su pendiente, mientras que en otros casos no sucede así. Dentro del primer tipo están los comprimidos que contienen el esteroide, la sulfamida y la mezcla Aspirina-Fenacetina-Cafeína, demostrando de esta forma que para todos ellos existe correlación entre disgregación y disolución, mientras que en el segundo se encuentran aquellos que poseen el agente antidiabético que, por tanto, no presentan correlación entre ambos valores.

Posteriormente, Middlenton y cols. (7) realizan otro ensayo con comprimidos de riboflavina, y observan que en todas las muestras ensayadas, con la sola excepción de una, existe una perfecta correlación entre el tiempo total de disgregación y el T_{50} de disolución.

Siguiendo la pauta de estos trabajos hemos estudiado la correlación existente entre tales parámetros de las muestras anteriormente ensayadas. Para ello se averigua el coeficiente de correlación, r , existente entre los puntos obtenidos con el T_{50} y el tiempo total de disgregación de cada comprimido, y la recta teórica a que tienden. Si el valor obtenido para este coeficiente se aproxima menos a la unidad que el teórico, no existe correlación, por lo que se desecharía el dato más alejado y se calcularía el valor del r experimental para los restantes valores. Si después de esto, aun el valor encontrado es menor que el

teórico se volvería a desechar otro dato y a calcular el nuevo coeficiente de correlación para los restantes valores. De esta forma se seguiría hasta encontrar un valor del r experimental más cercano a la unidad que el teórico, en cuyo caso habría correlación entre los parámetros de las muestras consideradas.

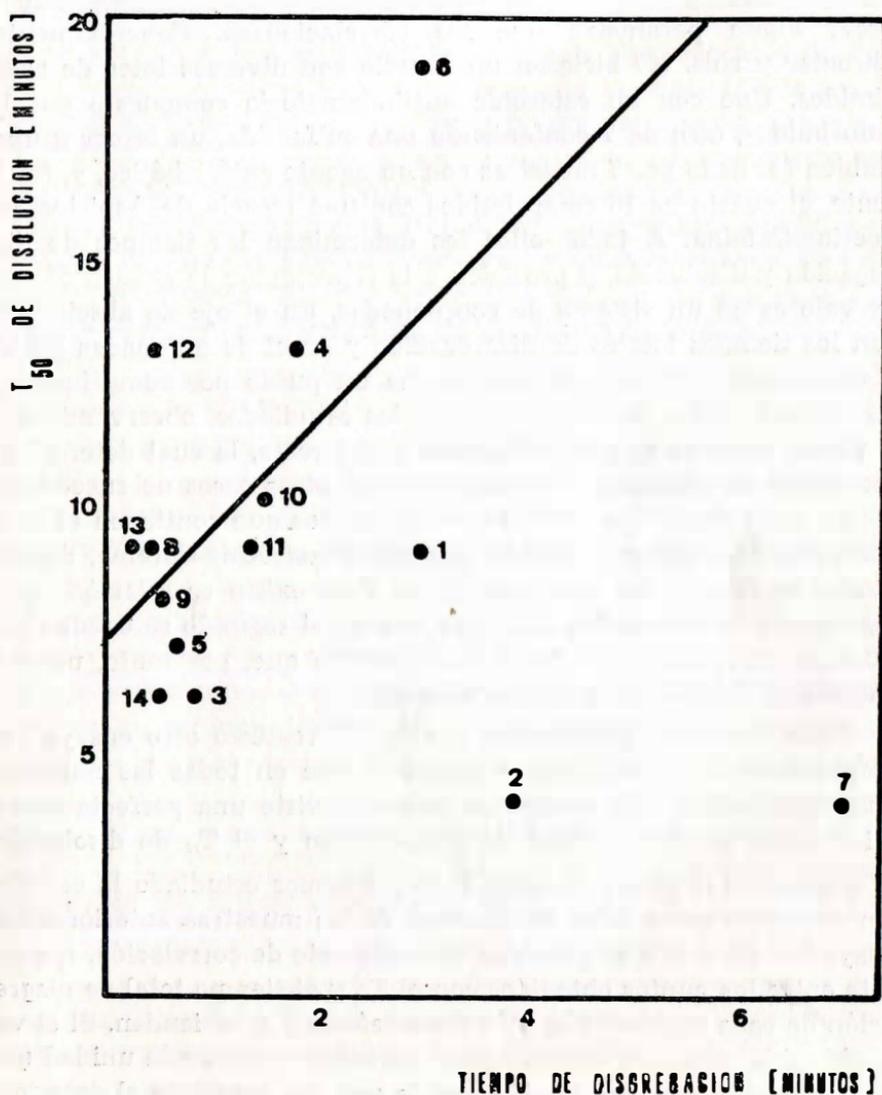


FIG. 6

Se observa, por el procedimiento anterior, que existen dos muestras en las que no hay correlación entre disgregación/disolución (n.º 2 y 7). Para las restantes la hay, ya que el coeficiente de correlación encontrado (0,577) es superior a los teóricos (0,491 y 0,576 para el 10 y 5 por ciento, respectivamente, de probabilidades de error).

La recta a que tienden los mencionados puntos viene definida por la ecuación:

$$y = 2,1 \times + 7,37$$

En la figura 6 se exponen todos los puntos juntamente con la recta teórica.

III.—CONCLUSIONES

- 1.—Todas las muestras ensayadas presentan un tiempo de disgregación inferior al máximo establecido por la U.S.P. XVII para comprimidos de prednisolona. Así, el 50 por ciento de las muestras presentan tiempos inferiores al minuto, y el 85,3 por ciento inferior a 3 minutos.
- 2.—Una de las muestras ensayadas contiene junto a la sustancia medicamentosa principal otras secundarias: se ha comprobado que no interfieren los resultados de la disolución, pues su máximo de extinción se encuentra a longitud de onda distinta a la de la prednisolona.
- 3.—El proceso de disolución de 14 muestras estudiadas corresponde en todos los casos a una cinética de primer orden, aunque, en general, las muestras de velocidad de disolución lenta presentan mejor coeficiente de correlación que las rápidas, lo que a su vez indica que siguen mejor el proceso de primer orden.
- 4.—Ha sido calculado en todos los casos el valor de la constante de disolución, que es la que rige el proceso y relaciona todas las características propias del comprimido. Se observa que la mayor parte de ellas presentan un valor comprendido entre 0 y 0,5 (42,8 por ciento), en menos casos entre 0,06 y 0,10 (35,8 por ciento), y para valores más altos se presenta con mucha frecuencia.
- 5.—Se ha determinado en todas las muestras el T_{50} (tiempo necesario para que el 50 por ciento de la sustancia medicada en el comprimido se haya disuelto), que se puede considerar como la vida media de disolución. Se observan diferencias entre

el T_{50} teórico y experimental de varias muestras, debido probablemente a errores de dosificación, cesión o alteración de la sustancia medicamentosa.

- 6.—Para todos los cálculos se considera siempre el T_{50} teórico, y se observa que el mayor porcentaje de las muestras presenta un valor del mismo comprendido entre 6 y 10 minutos, no siendo en ningún caso superior a 20 minutos, por lo que se puede afirmar que todas presentan una disolución aceptable.
- 7.—Con los valores de la superficie delimitada por la curva de disolución, indicativos de la disponibilidad, se demuestra que nueve muestras presentan disponibilidad normal, cinco elevada y no existe ninguna con valores bajos.
- 8.—Se comprueba que en ocho de las muestras ensayadas la cantidad máxima de sustancia medicamentosa disuelta no excede del 10 por ciento de la teórica declarada, error máximo permitido por la U.S.P. XIX para estos comprimidos. Cinco muestras presenta un error de cesión superior al 10 por ciento, y en un solo caso la cantidad máxima cedida queda por debajo de este límite del 10 por ciento, siendo este error por defecto del 19 por ciento.
- 9.—Se ha comprobado que existe correlación entre los tiempos totales de disgregación y los T_{50} de disolución, para el 95,7 por ciento de las muestras ensayadas, tendiendo todas ellas hacia una recta definida por la ecuación:

$$y = 2,1 \times + 7,37$$

En dos de las muestras (14,3 por ciento de las ensayadas) no existe ningún tipo de correlación entre la disgregación y la disolución.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—SANCHEZ-MORCILLO, J.; CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.^a: "Disgregación/Disolución de comprimidos como factores condicionantes de su actividad terapéutica. I. Dispositivos, Métodos e Interpretaciones cinéticas". *Ars Pharm.*, XVII, 259 (1976).
- 2.—Pharmacopée Internationale II ed.: "Specifications pour le controle de la qualitté des Preparations Pharmaceutiques". II ed., Edit. Org. Mond. Santé. Ginebra 1967, pág. 489.
- 3.—U.S.P. XVII: "The United States Pharmacopela XVII ed.". Edit. Meck Publishing Co., Easton 1965, pág. 502.

- 4.—U.S.P. XVIII: "The United States Pharmacopeia XVIII ed.". Edit. Mack Publishing Co., Easton 1970, pág. 530.
- 5.—U.S.P. XIX: "The United States Pharmacopeia XIX ed.". Edit. Mack Publishing Co., Easton 1975, pág. 398.
- 6.—SCHROETER, L. C., TINGSTAD, J. E., KNOECHEL, E. L. y WAGNER, J. C.: J. Pharm. Sci., 51, 865 (1962).
- 7.—MIDDLETON, E. J., DAVIES, J. M. y MORRISON, A. B.: J. Pharm. Sci., 53, 1378 (1964).