

“DISGREGACION/DISOLUCION DE COMPRIMIDOS COMO FACTORES CONDICIONANTES DE SU ACTIVIDAD TERAPEUTICA. III.—COMPRIMIDOS DE PREDNISONA” (*) (**)

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

RESUMEN

Con el presente trabajo se completa la serie que hemos realizado sobre comprimidos considerados como equivalentes bajo los puntos de vista de su forma farmacéutica y contenido en principios activos. Con tal motivo, se han seleccionado 24 muestras, compuestas por especialidades farmacéuticas del mercado español y de diferentes centros hospitalarios, portadoras de 5 mg de prednisona por comprimido, y se han estudiado sus características de disgregación/disolución.

Han podido detectarse marcadas diferencias, pues aunque todas presentan tiempos de disgregación aceptables e incluso en determinados casos por debajo del máximo permitido por las más importantes Farmacopeas, el disolución resultó en seis de ellas superior a 30 minutos, y en dos superior a 50 minutos).

Complementando lo anterior, se ha estudiado la correlación tiempo total de disgregación/ T_{50} de disolución que ha sido significativa para 22 de las 24 muestras.

SUMMARY

The present assay finishes the serie that wa had fulfilled about tablets considered as equivalents in the way that concerns its pharmaceutical form and its contents of active principles. For this reason 24 samples had been selected, composed by several pharmaceutical speciality of the spanish market, and by differents hospitalary centres composed of 5 mg of prednisone for each. Their disintegration/díssolution characteristic were studied.

(*) 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 D. Antonio Cerezo Galán. Granada, Noviembre de 1973.

(**) Trabajo presentado al II Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética. Madrid, 16-18 mayo de 1977.

“DISGREGACION/DISOLUCION DE COMPRIMIDOS COMO FACTORES CONDICIONANTES DE SU ACTIVIDAD TERAPEUTICA. III.—COMPRIMIDOS DE PREDNISONA” (*) (**)

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

RESUMEN

Con el presente trabajo se completa la serie que hemos realizado sobre comprimidos considerados como equivalentes bajo los puntos de vista de su forma farmacéutica y contenido en principios activos. Con tal motivo, se han seleccionado 24 muestras, compuestas por especialidades farmacéuticas del mercado español y de diferentes centros hospitalarios, portadoras de 5 mg de prednisona por comprimido, y se han estudiado sus características de disgregación/disolución.

Han podido detectarse marcadas diferencias, pues aunque todas presentan tiempos de disgregación aceptables e incluso en determinados casos por debajo del máximo permitido por las más importantes Farmacopeas, el ensayo de disolución en algunas es totalmente inadmisibles (el T_{50} de disolución resultó en seis de ellas superior a 30 minutos, y en dos superior a 50 minutos).

Complementando lo anterior, se ha estudiado la correlación tiempo total de disgregación/ T_{50} de disolución que ha sido significativa para 22 de las 24 muestras.

SUMMARY

The present assay finishes the serie that wa had fulfilled about tablets considered as equivalentes in the way that concerns its pharmacetic form and its contents of active principles. For this reason 24 samples had been selected, composed by several pharmaceutical speciality of the spanish market, and by differents hospitalary centres composed of 5 mg of prednisone for each. Their disintegration/dissolution characteristic were studied.

(*) 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 D. Antonio Cerezo Galán. Granada, Noviembre de 1973.

(**) Trabajo presentado al II Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética. Madrid, 16-18 mayo de 1977.

Lately, marked differences were detected, although a. of therm present disintegration time acceptable, even in those cases which is below the maximum allowed by the most important Pharmacopeas. The assay of dissolution in some, is totally inadmissible (the T_{50} in six of then was over 30 minutes and in two over 50 mnutes).

Furthermore the full correlative time od disintegration/ T_{50} of dissolution was significative in 22 of the 24 samples.

RESUME

Avec le present travail on complète la série que nous avons réalisé sur certains comprimés que se sout consideres comme équivalents sous le point de vue de leu contenu en principes actifs et de leur forme pharmaceutique. Avec tel motif nous avons selectioné 24 échantillons des spécialités pharmaceutiques du marché espagnol et des différents centres hospitalières, avec un contenu de 5 mg de prednisone par comprimé; ou a étudié les caracteristiques de désagregation/dissolution de chaqu'une en trouvant des differences très remarqués. Quoque tous les échantillons présentent leurs temps de désagregation aceptables et dans certains cases inferiours au maximum permis pour les Pharmacopeés plus importantes, l'essais de dissolution donnent des valeurs inadmissibles por quelqu'unes (le T_{50} de dissolution a resulté superieur á 30 minutes dans six échantillons et a 50 minutes pour outres deux).

Pour complimenter le travail ou a étudié la correlation temps total de desagregation/ T_{50} de dissolution, ce qui donne des valeurs significatifs dans 22 cases

I.—INTRODUCCION

En trabajos precedentes (1, 2) se describían los dispositivos empleados en el estudio de los comprimidos, prestando especial atención al de disolución por constituir una etapa condicional de la liberación de la sustancia medicamentosa y, por consiguiente, de su posterior absorción por el organismo.

Este trabajo forma parte de una serie realizada sobre comprimidos portadores de una misma sustancia medicamentosa, aunque comercialmente se presentan con nombres diferentes. En tal sentido remitimos a publicaciones anteriores en las que las sustancias activas de los comprimidos fueron: Clorotiacida e Hidroclorotiacida (3), Dexametasona (4), Antidiabéticos orales (5) y Prednisolona (2).

Siendo la prednisona profusamente empleada en la terapéutica actual bajo forma de comprimidos, y encontrándose una amplia gama de ellos tanto en el mercado farmacéutico como

en los Centros Hospitalarios, decidimos abordar su estudio para dar así una visión panorámica del tema de la disponibilidad farmacéutica y de las equivalencias de los medicamentos, que desde hace tiempo nos preocupa.

II.—PARTE EXPERIMENTAL

1.—MATERIAL DE ENSAYO

Las especialidades seleccionadas forman un grupo de 24 muestras, todas ellas portadoras de prednisona en la dosis de 5 mg por comprimido, a veces acompañada de otras sustancias (tres casos), que no llegaron a interferir el ensayo de disolución. Veintiuna procedían de Laboratorios Farmacéuticos y las tres restantes de Centros Hospitalarios.

La descripción de las mismas, su lote de fabricación y medidas de diámetro y grosor se incluyen en el Cuadro I.

2.—DISPOSITIVOS Y METODOS

Para los ensayos de disgregación se dispuso del sistema Erweka tipo ZT3 y VZ4, y para los de disolución del dispositivo automático de flujo continuo constituido por el aparato de disolución Erweka tipo AT3 y un sistema analizador, que ampliamente describimos y comentamos en anterior trabajo (1).

Las condiciones fijadas en los ensayos han sido las siguientes:

En la disgregación se ha utilizado agua desionizada, tomando los tiempos finales suministrados por el dispositivo VZ4, y los iniciales, finales e intermedios del ZT3. Con el primero se han realizado diez pruebas para cada comprimido, y con el segundo sólo cinco, pues se emplean seis comprimidos por ensayo.

En la disolución se han utilizado cinco comprimidos por prueba, repitiéndose ésta al menos dos veces por lote de comprimidos. Como líquido agua desionizada, y como longitud de onda se adoptó la de 240 milimicras, en la que presenta un máximo de extinción la Prednisona (6).

CUADRO N.º 1

COMPRIMIDOS ENSAYADOS

Muestra (n.º)	Lote	Dimensiones (mm)		Descripción
		Ø	Grosor	
1	*	8,7	2,5	Bicovenxos, con marca del laboratorio en una cara y ranura en la otra. Blancos.
2	*	8,0	2,5	Biselados, con marca del laboratorio en una cara y ranura en la otra. Blancos.
3	*	5,7	4,0	Cilíndricos, sin marca. Blancos.
4	*	6,0	3,4	Bicovenxos, ranura en una cara y en la otra marca del laboratorio. Blancos.
5	*	6,6	2,8	Biselados, con ranura diametral en las dos caras. Blancos.
6	D 5	7,1	3,5	Cilíndricos, con ranura en una cara y en la otra marca del laboratorio. Blancos.
7	D 1R	7,0	2,6	Biselados, ranura en una cara y en la otra marca del laboratorio. Blancos.
8	*	6,7	2,0	Cilíndricos, ranura en una cara y en la otra marca del laboratorio. Blancos.
9	*	5,7	4,2	Bicovenxos. Blancos.
10	*	6,2	2,3	Bicovenxos, ranura en una cara. Blancos.
11	C 1	15,0	2,1	Biselados, ranura en una cara.
12	D 1	6,2	2,8	Cilíndricos, ranura en una cara y marca en la otra. Blancos.
13	D 1	9,5	2,3	Biselados, ranuras diametrales en una cara. Blancos.
14	E 1	5,0	2,6	Bicovenxos, ranura diametral. Blancos.
15	*	6,2	2,6	Cilíndricos, ranura diametral en una cara y en la otra marca del laboratorio. Blancos.
16	*	6,0	3,2	Bicovenxos, ranura diametral. Blancos.
17	G 28	7,0	2,4	Bi ra y en la otra un número (5). Blancos.
18	C 4	7,3	3,2	Bicovenxos, ranura en una cara. Blancos.
19	*	7,15	3,6	Bicovenxos. Blancos.
20	A/02/3	8,0	2,3	Biselados, ranura diametral en una cara y marca del laboratorio en la otra. Blancos.
21	*	7,3	3,6	Cilíndricos, planos. Blancos.
22	C 4	7,0	3,3	Bicovenxos, ranura diametral. Blancos.
23	C 1	9,0	2,6	Biselados, ranura diametral y marca en una cara. Blancos.
24	E 1	6,0	2,8	Bicovenxos. Blancos.

* Sin datos del lote de fabricación.

Muestras n.º 6, 11 y 18: con otras sustancias medicamentosas acompa-

3.—RESULTADOS

Cada una de las 24 muestras estudiadas proporciona una serie de resultados similares a los de la Prednisona (2), los cuales, a su vez, han sido sometidos a un procedimiento estadístico idéntico al caso anterior. Los resultados más representativos se reúnen en cuadros para proceder a su estudio comparativo.

3.1.—Disgregación

Los resultados finales de disgregación se recogen en el Cuadro n.º 2.

CUADRO N.º 2

TIEMPOS DE DISGREGACION

Muestra (n.º)	VZ 4	ZT 3 (\bar{x}_g)		
	(\bar{x}_{10})	Inicial	Final	Medio
1	13'26"	12'14	16'52"	14'33"
2	29"	22"	1'10"	45"
3	2'23"	2'16"	3'45"	3'—
4	1'29"	27"	2'32"	1'28"
5	1' 5"	44"	1'48"	1'15"
6	24'47"	20' 4"	27'22"	23'43"
7	22"	6"	34"	20"
8	18"	12"	26"	19"
9	2'24"	1'28"	2'31"	1'59"
10	7"	4"	8"	6"
11	2'27"	38"	1' 4"	51"
12	6'16"	4'48"	8'24"	6'36"
13	2'15"	1'52"	2'29"	2'10"
14	5'59"	3' 9"	4'26"	3'47"
15	7'34"	3'13"	11'52"	7'38"
16	56"	20"	1' 6"	42"
17	19"	13"	36"	24"
18	4'16"	2'40"	5'18"	3'57"
19	17'17"	14'57"	19'36"	17'16"
20	56"	35"	1' 7"	51"
21	2'57"	2'36"	3'27"	3'—
22	13"	3"	9"	6"
23	2'44"	2' 4"	3'42"	2'53"
24	3'41"	57"	2'11"	1'34"

En general, los valores totales de disgregación son relativamente bajos, siendo en la mayoría de las muestras (66,5 %) inferiores a 3 minutos. Tres muestras (n.º 1, 6 y 19) lo presentan sensiblemente superior al resto, aunque siempre inferior al máximo permitido por la U.S.P. XVII (7) para este modelo de comprimidos.

No se observa diferencia apreciable entre los valores finales suministrados por el dispositivo VZ4 y los medios del ZT3, lo que puede señalar una similitud en la intensidad del movimiento transmitido por ambos.

3.2.—Disolución

Los resultados experimentales de disolución, el cálculo cinético y los parámetros obtenidos para cada muestra ensayada se reúnen en el Cuadro n.º 3, procediéndose a partir de ellos a su estudio individualizado y comparativo tal como se apuntaba en nuestro anterior trabajo (2).

A partir de estos datos experimentales, y con objeto de visualizar mejor la disolución presentada por cada una de las muestras estudiadas, se procede a sus representaciones gráficas, normal y semilogarítmica, reuniéndolas en grupos de ocho (Figs. 1 a 6).

De acuerdo con el estudio de la correlación se observa que los valores experimentales se aproximan, en todos los casos, más a la unidad que los teóricos, de ahí que exista una gran aproximación entre los puntos experimentales y los que conforman la recta teórica. Tomando de base este hecho puede indicarse que la disolución de todas las muestras obedece a un proceso cinético de primer orden.

La constante de disolución se ha obtenido a partir de los datos experimentales, aun cuando éstos vienen condicionados por la primera; se ha consignado por ser un dato altamente significativo del proceso de disolución. Presenta valores muy bajos para la mitad de las muestras estudiadas, lo que indica que este 50 % presenta velocidad de disolución baja. De las restantes, cinco ofrecen valores de la constante normales, lo que se traduce en una velocidad de disolución aceptable, y las siete restantes la presentan elevada, lo que conlleva a una disolución muy rápida.

RESULTADOS EXPERIMENTALES DE DISOLUCION, CALCULO CINETICO Y PRINCIPALES PARAMETROS

Muestra	Correlación		Recta teórica		Curva disolución			Parámetros				
	Exper.	Teóricos		$y = ax + b$		K	$C = C_{\infty} (1 - e^{-kt})$		Teóricos		Experimentales	
		0,05	0,10	a	b		C_{∞}	K	T_{50}	T_{100}	T_{100}	Superficie
1	-0,88	0,75	0,66	-0,0660	1,5001	0,152	23,2	0,152	9	—	20	6088,53
2	-0,98	0,75	0,66	-0,0124	1,2898	0,028	23,2	0,028	19	—	100	4827,48
3	-0,99	0,70	0,62	-0,0273	1,4341	0,063	29,0	0,063	9	30	60	7083,59
4	-0,98	0,63	0,54	-0,0150	1,2939	0,035	16,3	0,035	42	—	80	3329,97
5	-0,98	0,57	0,49	-0,0116	1,274	0,027	17,4	0,027	52	—	100	3231,45
6	-0,96	0,75	0,66	-0,0455	1,6671	0,105	27,8	0,105	14	29	40	6778,17
7	-0,99	0,53	0,45	-0,0092	1,1954	0,021	16,2	0,021	73	—	120	2847,22
8	-0,99	0,60	0,52	-0,0157	1,4529	0,036	29,0	0,036	12	55	100	6283,57
9	-0,99	0,53	0,45	-0,0107	1,3370	0,025	20,9	0,025	39	—	120	3724,05
10	-0,87	0,57	0,49	-0,0108	1,1525	0,019	23,2	0,019	10	—	100	5615,64
11	-0,99	0,63	0,54	-0,0182	1,4036	0,042	25,5	0,042	16	77	80	5714,16
12	-0,99	0,57	0,49	-0,0135	1,3760	0,071	25,5	0,071	15	100	110	5123,04
13	-0,99	0,81	0,72	-0,0371	1,5095	0,085	27,5	0,085	9	30	40	6945,66
14	-0,99	0,81	0,72	-0,0492	1,4324	0,113	27,6	0,113	8	28	40	7004,77
15	-0,99	0,75	0,66	-0,0604	1,5184	0,139	30,2	0,139	8	22	40	7566,33
16	-0,98	0,75	0,66	-0,0344	1,3767	0,069	27,3	0,079	8	32	50	7014,62
17	-0,99	0,66	0,58	-0,0201	1,3601	0,046	23,8	0,046	14	—	80	5487,56
18	-0,92	0,81	0,72	-0,0725	1,6453	0,167	27,8	0,167	9	17	30	7142,70
19	-0,95	0,51	0,44	-0,0066	1,2498	0,015	14,5	0,015	112	—	140	1330,02
20	-0,99	0,63	0,54	-0,0162	1,2846	0,037	19,7	0,037	26	—	80	4364,43
21	-0,98	0,95	0,90	-0,0961	1,5216	0,221	31,6	0,221	3	7	40	8019,52
22	-0,98	0,51	0,44	-0,0089	1,2714	0,020	20,9	0,020	38	—	130	3773,31
23	-0,98	0,70	0,62	-0,0265	1,3534	0,061	27,84	0,061	9	33	60	6837,29
24	-0,97	0,95	0,90	-0,1079	1,5563	0,248	27,84	0,248	6	10	15	7103,29

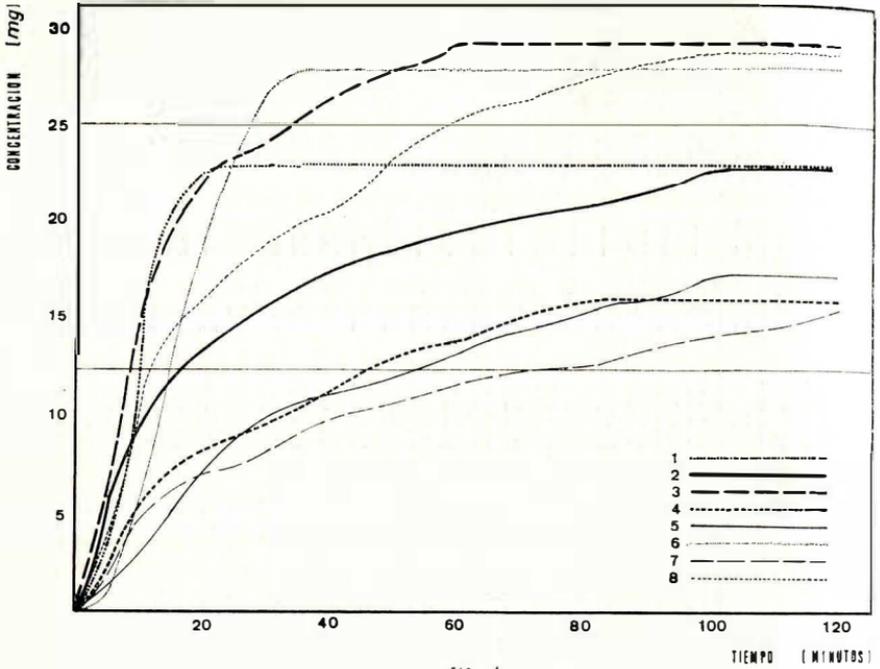


FIG. 1

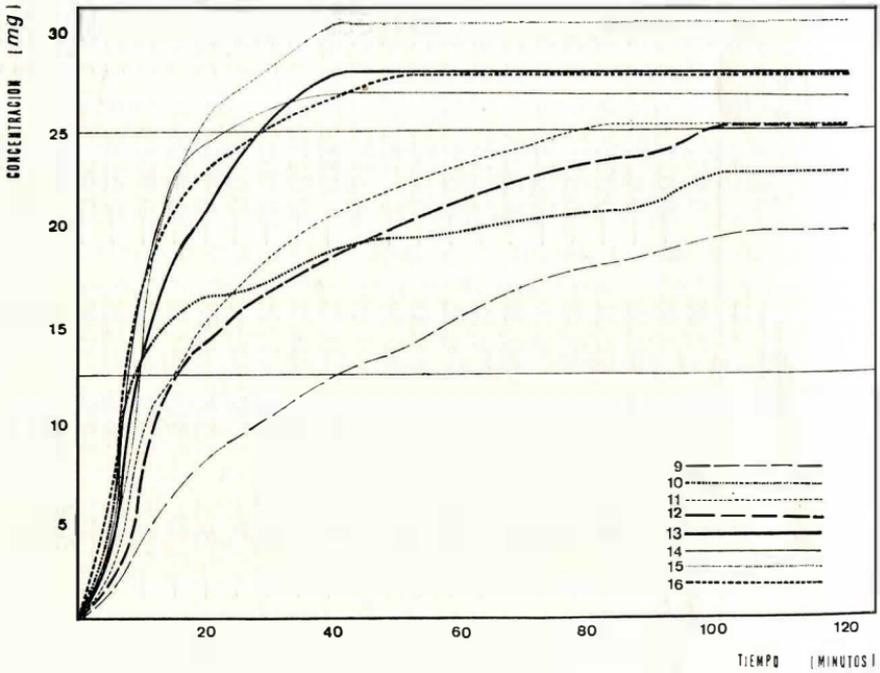


FIG. 2

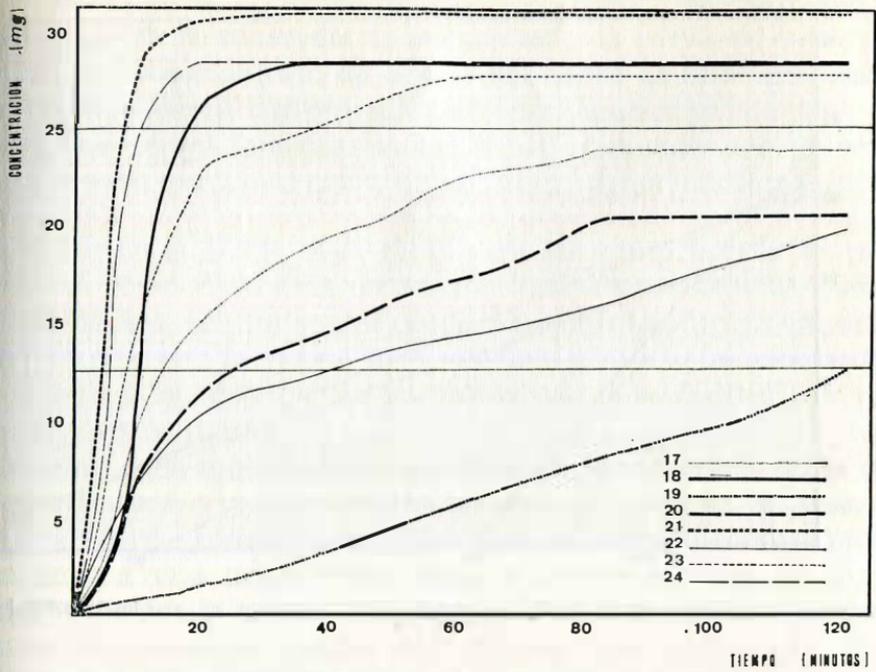


FIG. 3

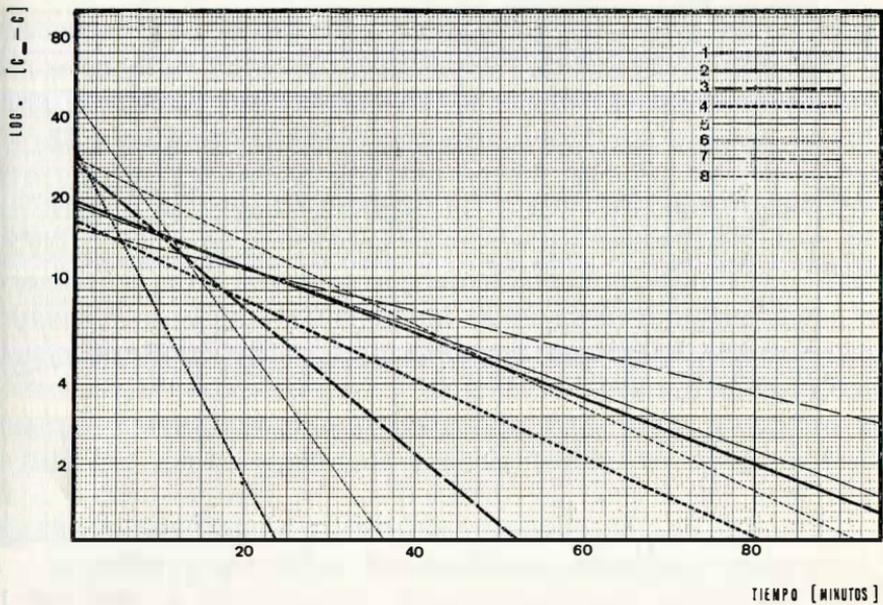


FIG. 4

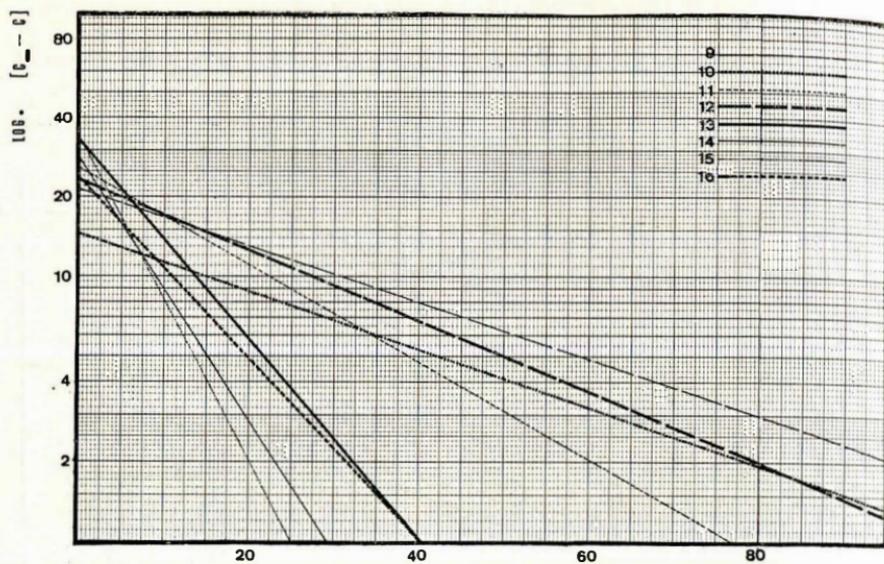


FIG. 5

TIEMPO [MINUTOS]

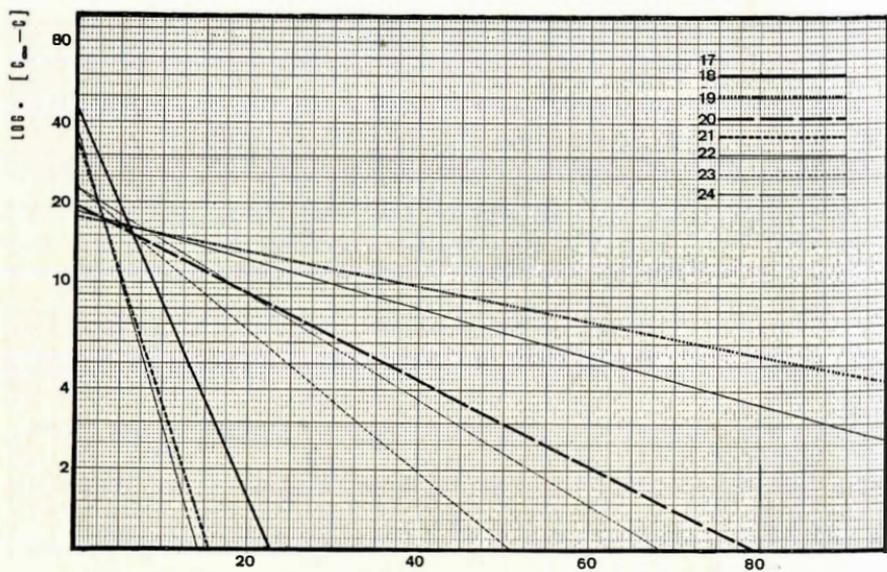


FIG. 6

TIEMPO [MINUTOS]

Respecto a la disponibilidad "in vitro", determinada por medición de la superficie encerrada bajo la curva de disolución, y los valores máximos de cesión obtenidos al final del ensayo, se observa cierta correspondencia entre ambos parámetros. Así, sólo hay nueve muestras cuyas cantidades máximas de cesión estén comprendidas entre un $\pm 10\%$ de la cantidad teórica contenida en los comprimidos, error máximo de dosificación permitido por la U.S.P. XVIII (8) para los comprimidos de prednisona. Estas muestras presentan una disponibilidad elevada pero dentro de límites normales. La medida de la superficie delimitada por la curva de disolución y el eje de coordenadas confirman lo anterior, ya que presentan intermedios con relación a los restantes.

Hay ocho muestras con cesión superior al 110% de la cantidad teórica, y por consiguiente, con un valor de la superficie curva/eje de coordenadas muy elevado. Esto, necesariamente, se debe a una dosificación elevada que se sale de los límites marcados por la citada Farmacopea. Por el contrario, las demás muestras presentan cesión muy inferior a la teórica (dos ceden al 80% de la cantidad teórica y otras cinco cantidades inferiores, llegando en un caso a ser inferior al 60%), lo cual indica ha existido una retención, alteración o defecto de dosificación.

Los valores del área curva de disolución/ejes de coordenadas corroboran lo anterior, ya que los más elevados corresponden a las ocho muestras anteriores, también de cesión muy elevada, mientras que los más bajos son los de las siete restantes.

El parámetro T_{50} es junto a la constante el más significativo del proceso de disolución, por lo que ha sido consignado en todos los casos, aunque la U.S.P. en posterior edición (XVIII) (8) hace referencia al T_{60} o tiempo de disolución 60% . Constituye para nosotros la vida media de disolución o tiempo requerido para que los comprimidos cedan la mitad de la sustancia medicamentosa que contiene. Dentro de ellos hay que distinguir el experimental y el teórico, según que los tiempos tomados correspondan a la cesión del 50% de la cantidad total cedida por los comprimidos o de la teórica en ellos contenida. El segundo es más representativo, ya que indica con mayor exactitud la disolución real del comprimido.

Se observa que 18 de las muestras estudiadas presentan un T_{50} inferior a 30 minutos (tiempo máximo permitido por la

U.S.P. XVIII para el T_{60} de los comprimidos de prednisona). Las restantes muestras lo presentan más elevado, llegando en dos casos a ser superior a 50 minutos, lo cual demuestra que estas muestras presentan una velocidad de disolución muy lenta y la mayoría de ellas no cumplen los requisitos de disolución de la Farmacopea Americana.

Otros parámetros muy interesantes, y también consignados, son los T_{100} tanto teóricos como experimentales, o tiempos necesarios para que los comprimidos ensayados cedan la cantidad teórica de sustancia medicamentosa en ellos contenida o bien la totalidad de la misma. Ambos de gran importancia, toda vez que los primeros indican el contenido teórico del comprimido, y los segundos refieren el real.

En relación a los T_{100} teóricos se observa que once de las muestras ensayadas no ceden al final de la prueba la cantidad teórica contenida en los comprimidos, de ahí que no se pueda señalar este tiempo. Para el resto es bastante bajo, llegando a los 100 minutos en una sola muestra. Los T_{100} experimentales indican la duración real del proceso, observándose que en nueve de las muestras estudiadas es igual o superior a 100 minutos, correspondiendo la mayoría de estas muestras con aquellas que no presentan T_{100} teórico.

3.3.—Disgregación/Disolución

Siguiendo los mismos cálculos y criterios expuestos en trabajo precedente (2) se ha determinado la relación Tiempo total de disgregación/ T_{50} de disolución. Como resumen puede señalarse que existe una indicación lineal para todas las muestras estudiadas, a excepción de las n° 6 y 7, ya que el coeficiente de correlación entre los puntos experimentales y la recta teórica a que tienden es de 0,44, superior a los teóricos (0,35 y 0,42 para el 10 y el 5 % de probabilidades de error).

La recta teórica que define la correlación viene dada por la ecuación:

$$y = 2,47x + 12,47$$

Los puntos experimentales, así como la recta teórica a que tienden, se exponen en la Fig. 7.

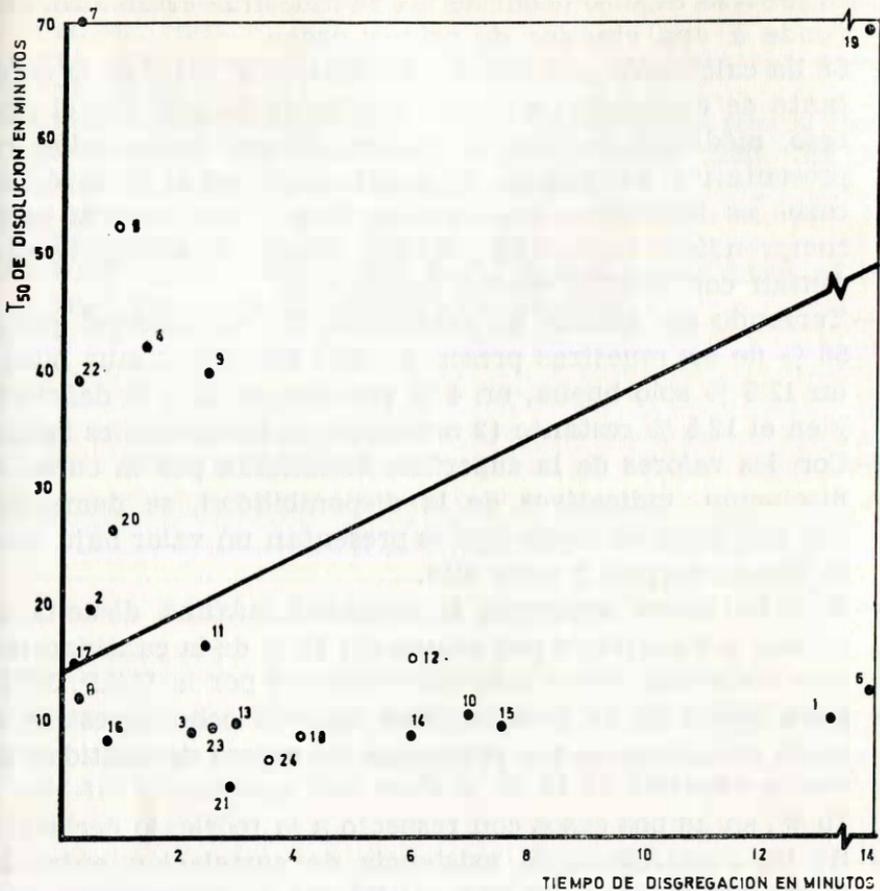


Fig. 7

III.—CONCLUSIONES

- 1.— Todas las muestras ensayadas presentan un tiempo de disgregación inferior al máximo establecido por la U.S.P. XVII para esos comprimidos (el 33,3 % de las muestras lo tienen inferior a 1 minuto, y el 66,6 % restante inferior a 3 minutos).
- 2.— Tres de las muestras ensayadas presentan otras sustancias medicamentosas junto a la prednisona. Se ha comprobado que no interfieren los resultados de disolución por tener su máximo de extinción a longitud de onda distinta de la prednisona.

- 3.— El proceso de disolución de las 24 muestras estudiadas responde a una cinética de primer orden.
- 4.— Se ha calculado para todas las muestras el valor de la constante de disolución, que en realidad es la que rige el proceso, mediante la cual es posible obtener la ecuación representativa del mismo. Se observa que en el 50 % de los casos es inferior a 0,5, para el 20,8 % sus valores están comprendidos entre 0,06 y 0,10, y valores superiores se presentan con mucha menos frecuencia.
- 5.— Teniendo en cuenta el parámetro T_{50} , se observa que el 58 % de las muestras presentan una disolución muy buena, un 12,5 % solo buena, un 4 % regular, un 12,5 % deficiente y en el 12,5 % restante (2 muestras) la disolución es ínfima.
- 6.— Con los valores de la superficie delimitada por la curva de disolución, indicativos de la disponibilidad, se demuestra que seis lotes de comprimidos presentan un valor bajo, once lo tienen normal y siete alto.
- 7.— Sólo en nueve muestras la cantidad máxima disuelta no excede por defecto o por exceso del 10 % de la cantidad teórica declarada, error máximo permitido por la U.S.P. XVIII para este tipo de comprimidos. Existen ocho muestras de estos comprimidos que presentan un exceso de cantidad disuelta superior al 10 %, y siete con una cesión inferior al 10 %, en ambos casos con respecto a la teórica o declarada.
- 8.— Se ha comprobado la existencia de correlación entre los T_{50} de disolución y los tiempos totales de disgregación para 22 de las 24 muestras ensayadas (91,70 %).

La ecuación de la recta a que tiende la nube de puntos anterior, y que define la correlación es:

$$y = 2,47x + 12,47$$

IV.—BIBLIOGRAFIA

- 1.— SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.^a: *Ars Pharm.*, 17, 259 (1976).
- 2.— SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.^a: *Ars Pharm.*, 17, 437 (1976).
- 3.— SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.^a: *Cien. Ind. Farm.*, 6, 416 (1974).

- 4.— SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.^a: *Boll. Chim. Farm.*, 141, 457 (1975).
- 5.— SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.^a: *Cien. Ind. Farm.*, 7, 203 (1975).
- 6.— *Pharmacopée Internationale* II ed.: "Specifications de la qualité des Preparations Pharmaceutiques". Edit. Org. Mondiale de la Santé. Ginebra 1967, pág. 488.
- 7.— U.S.P.XVII: "The United States Pharmacopeia" XVII ed., Edit. Mack Publishing Co., Easton 1965, pág. 509.
- 8.— U.S.P. XVIII: "The United States Pharmacopeia" XVIII ed. Edit. Mack Publishing Co., Easton 1970, pág. 536.