

# EXTRACCION Y DETERMINACION DE BASES ORGANICAS BAJO FORMA DE PARES IONICOS CON COLORANTES ACIDOS III. Clorfeniramina, Fenilpropanolamina, Fenilefrina, Clemizol.

Jaime H. Rojas \*  
Noralba Sierra M. \*  
María Mercedes Mayorga \*  
Yolanda Torres V. \*

## RESUMEN

*La técnica de formación y extracción de pares iónicos de bases orgánicas nitrogenadas con colorantes ácidos se estudió con miras a su posible empleo para el análisis cuantitativo de cuatro antihistamínicos, clorfeniramina, fenilpropanolamina, fenilefrina y clemizol. Se estudiaron algunos parámetros que controlan el proceso, luego de lo cual se optimizaron un buen número de opciones para su aplicación en productos farmacéuticos. Como componente aniónico se empleó indistintamente azul de bromotimol, púrpura de bromocresol y naranja de metilo; como solventes para la extracción se estudió tanto el cloroformo como el benceno. Algunos de los resultados se aplicaron a la determinación de clorfeniramina y fenilpropanolamina en cápsulas.*

## SUMMARY

The thecnic of formation and extraction of ion-pair of organic nitrogen containing bases with acid dyes was studied in order to study the possible application to the quantitative analysis of four antihistaminic substances: chorpheniramine, phenylpropanolamine, phenyleprhine and clemizol. Some parameters of the process were studied and then several options of aplication to pharmaceutical products were optimized. The bromothymol blue was used as the anionic component, as well as the bromocresol purple and methyl orange, and chloroform and benzene as solvents.

## INTRODUCCION

Las técnicas analíticas empleadas en la determinación de principios con actividad terapéutica y otras sustancias empleadas en la manufactura de un medicamento juegan papel fundamental en la evaluación de la calidad farmacéutica de los mismos. Es-

tas técnicas deben poseer ciertos requisitos relacionados con su confiabilidad, precisión y exactitud. En lo posible deberán ser de fácil y rápida ejecución y no ser dispendiosas en cuanto a equipo y materiales.

Los anteriores requerimientos, junto con su sensibilidad, han llevado a la técnica de colorantes ácidos a constituirse en una alternativa para la determinación de un buen número de principios activos en productos farmacéuticos y afines (1-7). Los parámetros más importantes en la aplicación del método y su influencia, así como la posible interferencia de algunas sustancias con o sin actividad terapéutica han sido ampliamente estudiados (8-12).

En la presente publicación se describen los resultados obtenidos en los estudios con maleato de clorfeniramina, clorhidrato de fenilpropanolamina, clorhidrato de fenilefrina y clorhidrato de clemizol. Algunos de los resultados obtenidos se aplicaron a la determinación de clorfeniramina y fenilpropanolamina en un producto comercial.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los materiales, equipos y reactivos empleados fueron descritos anteriormente (9). El clorhidrato de clemizol fue suministrado por Schering Alemana, mientras que los restantes antihistamínicos fueron obtenidos de laboratorios Pfizer.

El control de su pureza se realizó por titulación en medio no acuoso de acuerdo a la USP XXI (13) para el maleato de clorfeniramina y clorhidrato de fenilpropanolamina y clorhidrato de fenilefrina. En las determinaciones la solución saturada de cloruro de potasio del electrodo de calomel se reemplazó por perclorato de litio 01 M en anhídrido acético.

\* Departamento de Farmacia. Universidad Nacional. Bogotá, Colombia. Facultad de Ciencias. A. A. 14490 Bogotá.

Un control adicional por TLC se realizó según Comer y Comer (14) En el caso del clemizol, dado que no es oficial, se utilizó la pureza dada por el proveedor.

El estudio del pH y de los efectos por variación de la concentración de colorante y de antihistamínico se realizó de acuerdo a los procedimientos seguidos anteriormente (9) y consistentes básicamente en la mezcla y extracción de 5 ml de una fase acuosa de determinado pH con 10 ml de fase orgánica.

Con el propósito de aumentar la sensibilidad de los métodos desarrollados, el colorante (BTB o PBC) asociado en el par iónico en la fase orgánica se extrajo con NaOH 0.05M. En el caso del NM, éste se liberó del par iónico mediante la adición de ácido sulfúrico al 2% en alcohol anhidro.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Debido al gran número de sistemas y resultados obtenidos para los antihistamínicos estudiados, algunos de los mismos se expondrán en Tablas, de acuerdo a lo establecido en (9). En cada Tabla se reporta el pH óptimo para la formación y extracción del par iónico de acuerdo al colorante y solvente empleados, la concentración óptima de colorante, las concentraciones de antihistamínico que satisfacen la ley de Lambert-Beer, la longitud de onda de la determinación de acuerdo al procedimiento seguido, así como el valor de la absorbancia correspondiente a la última concentración empleada de antihistamínico. Además se reporta el porcentaje de extracción con una o más extracciones y los sistemas en los cuales no se obtuvo extracción.

### 1. Clorfeniramina maleato

La Figura 1 resume los resultados obtenidos en el estudio de la influencia del pH para el sistema BTB-CHCl<sub>3</sub>. La extracción se realizó mezclando 5 ml de fase acuosa que contenían 57 mcg de clorfeniramina y 10 ml de BTB  $1.5 \times 10^{-4}$  M en CHCl<sub>3</sub>. Las lecturas de absorbancia se tomaron para el par iónico en la fase orgánica a 413 nm y luego de la extracción del BTB con NaOH 0.05 M a 615 nm, siempre contra los blancos respectivos.

El comportamiento de la curva obtenida a 413 nm no es frecuente, observándose inicialmente valores altos de absorbancia para descender rápidamente por debajo de pH 6.7. La curva presenta dos espe-

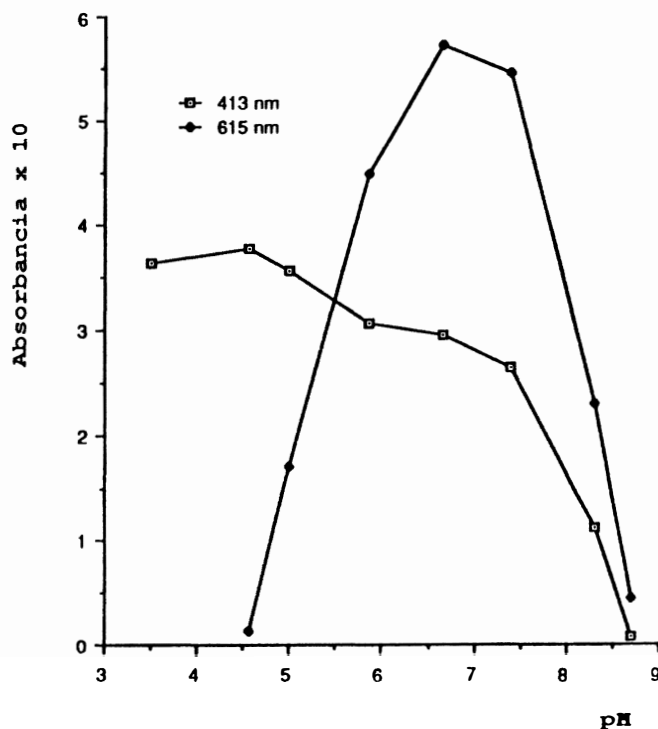


Figura 1. Influencia del pH en la extracción con cloroformo del par iónico clorfeniramina-BTB

cies de máximos, a pH 4.25 y pH 6.65, coincidiendo este último valor cuando se determina el colorante liberado.

Carducci y col. (15) en sus estudios con naranja de bencilo y diclorometano como solvente encontraron un pH óptimo de 4.9, hecho que sustenta la necesidad de estudiar el efecto del pH para cada sistema empleado, lo mismo que su control riguroso.

En un estudio a pH 6.65 se encontró una concentración mínima necesaria de BTB de  $0.8 \times 10^4$  M, mientras que por variación de la concentración de clorfeniramina se obtuvo una extracción de 97.93% mediante una sola extracción y para un par iónico 1:1.

La sensibilidad del método es dos veces superior a la obtenida por Carducci (15) y Hundanick (16) y similar a la del método oficial para producto terminado (17). El método por HPLC de Yacobi (18) presenta una mayor sensibilidad que el aquí propuesto.

En el sistema BTB-Benceno se obtuvo un porcentaje de recuperación de 99.93% para el monómero (1:1).

En el caso del sistema  $\text{PBC-CHCl}_3$ , la concentración mínima necesaria de colorante fue 36.4 veces mayor que la del antihistamínico y unas 5 veces superior a la necesaria de BTB para el mismo solvente. Por otra parte el porcentaje de extracción es de 109.2% , lo que permite suponer, de acuerdo a la naturaleza de base diacídica de la clorfeniramina, la presencia de un dímero ( $\text{BH}_2^{+2}$ )(In-)<sub>2</sub>. En este caso la extracción para el dímero sería únicamente de 54.6% , porcentaje que puede atribuirse a una baja solubilidad del par iónico en cloroformo.

El porcentaje de extracción con el benceno y PBC fué únicamente de 65.92% , incrementándose a 82.0% mediante una tercera extracción. Sin embargo el sistema puede ser de utilidad en el caso de mezclas ya que son muy pocas las sustancias que forman pares iónicos con PBC solubles en benceno.

La Tabla I resume los resultados obtenidos con la clorfeniramina para cada uno de los sistemas estudiados.

## 2. Fenilpropanolamina clorhidrato

Los resultados sobre la influencia del pH en el grado de extracción del par iónico fenilpropanolamina BTB por el cloroformo indican un valor de 6.65 como el pH óptimo para cuando se determina el colorante liberado del par iónico, valor que está de acuerdo con Shenoy y Gupta (19) quienes recomiendan un valor de pH entre 5.8 y 6.4 para el mismo sistema. La concentración de fenilpropanolamina empleada fué de 58 mcg/5ml.

Los estudios sobre la influencia de la concentración de colorante se muestran en la Figura 2, indicando que para una adecuada extracción se requiere una concentración en BTB ( $2.5 \times 10^{-4}$  M) equivalente a 7.8 la concentración de fenilpropanolamina. El porcentaje de extracción para un par iónico 1:1 mediante una sola extracción es de 93.03% , resultando el método con una sensibilidad mucho ma-

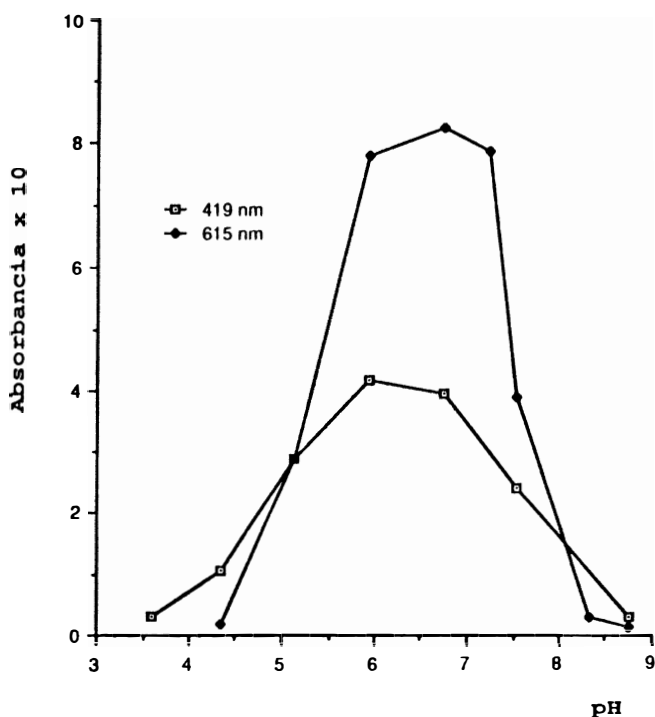


Figura 2. Influencia del pH en la extracción del par iónico fenilpropanolamina-BTB por el cloroformo

TABLA I. RESULTADOS PARA LA EXTRACCION DE CLORFENIRAMINA COMO PAR IONICO CON DIFERENTES COLORANTES ACIDOS

Sistema	Conc. Molar InH	pH	mcg/5ml	A	% extr.	nm
BTB- $\text{CHCl}_3$	$1.5 \times 10^{-4}$	6.65	15-75	0.754	97.90	615
BTB- $\text{C}_6\text{H}_6$	$2.5 \times 10^{-4}$	5.90	15-75	0.775	99.93	615
PBC- $\text{CHCl}_3$	$2.5 \times 10^{-4}$	4.30	7.5-37.5	0.754	109.2	590
PBC- $\text{C}_6\text{H}_6$	$2.5 \times 10^{-4}$	5.10	12.5-62.5	0.775	65.92	590
					79.10	
					82.00	
NM- $\text{CHCl}_3$ *	$2.5 \times 10^{-4}$	5.90	20-80	0.859	107.0	530
NM- $\text{C}_6\text{H}_6$						

\* El colorante se preparó en el buffer y las concentraciones de clorfeniramina se dan por 10 ml de fase orgánica.

yor que la del método de Shenoy y Gupta (19) o del desarrollado al UV por Clark (20) y menor que la obtenida por GLC (21). La última concentración de la curva de calibración fué de 37.5 mcg/5ml ( $A = 0.745$ ) para la determinación a 615 nm.

El cambio de cloroformo por benceno conduce a un descenso de alrededor 6 veces en el grado de extracción de la fenilpropanolamina, atribuible a una pobre solubilidad del par iónico y a la tendencia de la fenilpropanolamina a permanecer en la fase acuosa por su bajo peso molecular. Por la misma razón no se encontró extracción con el sistema PBC- $\text{CHCl}_3$  aún con concentraciones altas del antihistamínico. Los resultados anteriores concuerdan con los obtenidos por Ballard et al (2), quienes encontraron con aminas de bajo peso molecular poca reproducibilidad y sensibilidad del método. El pH óptimo para la extracción hallado fué de 5.85 y la concentración de BTB de  $2.5 \times 10^{-4}$  M.

No se encontró ningún grado de extracción con los sistemas PBC- $\text{CHCl}_3$ , PBC-Benceno, NM- $\text{CHCl}_3$  y NM-benceno.

### 3. Fenilefrina clorhidrato

El estudio del pH se realizó con soluciones buffer de pH entre 3.5 y 8.7 que contenían 60 mcg de fenilefrina por cada 5 ml. Luego de la extracción y separación de fases la fase orgánica se cuantificó a 420 y 615 nm antes y luego de la destrucción del par iónico mediante adición de NaOH 0.05 M. El valor de pH óptimo fué de 5.85 y para la curva de calibración el porcentaje de extracción fué únicamente de 30.70%. Tres extracciones adicionales a la última concentración de la curva (125 mcg/5ml) con porciones de 10 ml de  $\text{CHCl}_3$ , cada vez aumentaron la extracción a 44.85% observándose una baja solubilidad del par iónico en  $\text{CHCl}_3$ , a la que contribuye el bajo peso molecular de la fenilefrina y su moderado solubilidad en agua.

En los demás sistemas estudiados no se encontró extracción de la fenilefrina como par iónico.

Shenoy y Gupta (19) encuentran que la fenilefrina en concentraciones entre 25 y 100 mcg/5ml no forma con el BTB pares iónicos solubles en  $\text{CHCl}_3$  a pH 6.4, razón por la cual determinan a 420 nm fenilpropanolamina en presencia de fenilefrina adu-

ciendo la no interferencia de ésta. En nuestro caso encontramos un porcentaje de extracción de 30.7, extracción que necesariamente interfiere en la determinación de la fenilpropanolamina. De acuerdo a nuestros estudios la determinación podría lograrse empleando benceno en reemplazo del cloroformo.

### 4. Clemizol clorhidrato

Los estudios con el sistema BTB- $\text{CHCl}_3$  y concentración de colorante  $1.5 \times 10^{-4}$  M conducen a resultados totalmente diferentes a los presentados por los sistemas ya estudiados y por los reportados en la literatura (Fig. 3), presentándose dos máximos a 413 nm (pH 4.3 y 6.7) y uno a 615 nm (pH 6.7).

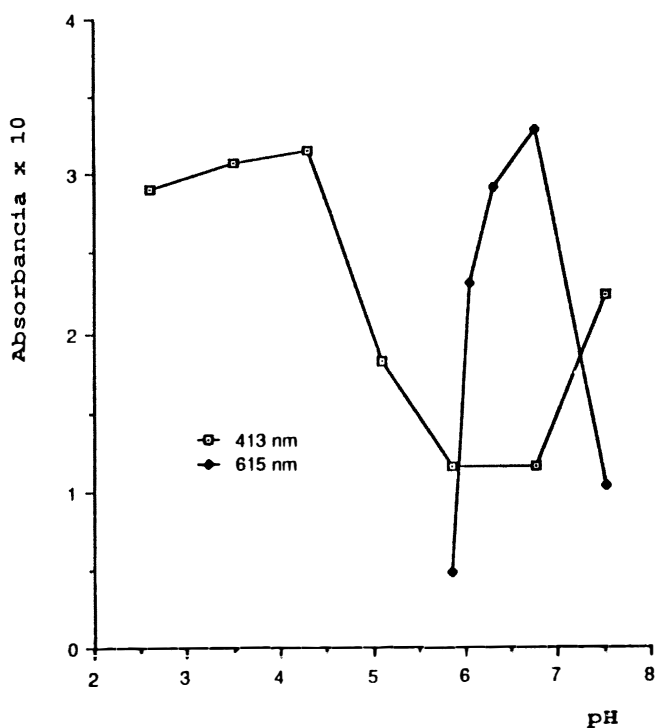


Figura 3. Influencia del pH en la extracción del par iónico clemizol-BTB con cloroformo. BTB  $1.5 \times 10^{-4}$  M

Los resultados por cambios en la concentración de colorante presentan igualmente un comportamiento anómalo (Fig.4), observándose una extracción máxima a una concentración  $0.4 \times 10^{-4}$  M para luego descender. Por esta razón el ensayo de influencia del pH se repitió a esta nueva concentración de BTB, observándose un comportamiento esperado y diferente al del primer ensayo, valores más reproducibles y máximos a pH 3.5 y 5.1 (413nm) y 5.95 (615 nm).

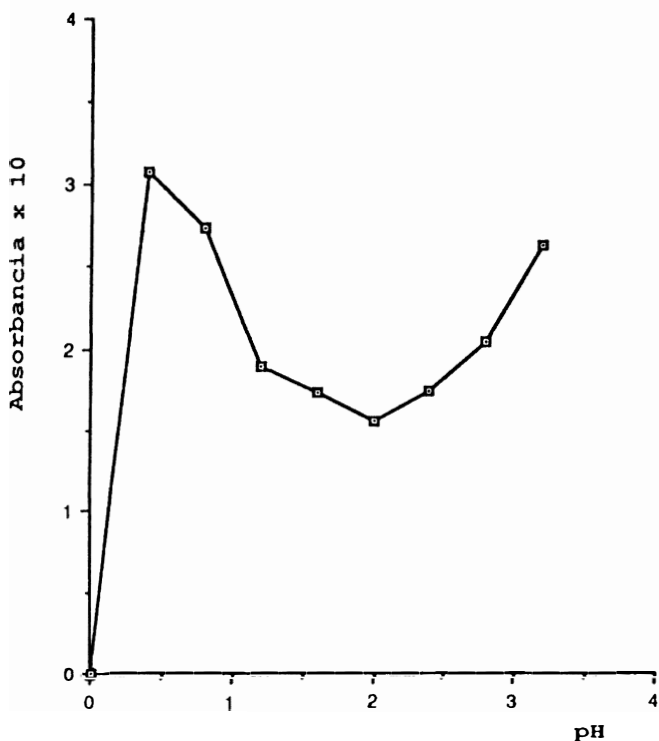


Figura 4. Extracción a pH 6.7 del par iónico clemizol-BTB en función de la concentración de colorante

Es posible que durante el estudio ocurran otros procesos fuera del de la simple formación y extracción del par iónico y que conduzcan a la obtención de tales resultados. Para el primer caso se emplean concentraciones más elevadas de BTB, facilitándose posiblemente la presencia de fenómenos secundarios tales como la asociación o formación de agregados en la fase clorofórmica. En benceno, tal fenómeno tiene menos posibilidades de sucederse, tal como sugieren Schill y Marsh (22) en el estudio del coeficiente de reparto del BTB entre fases acuosas y clorofórmicas.

Sin embargo en las condiciones estudiadas tal hecho no es frecuente por lo que ello puede deberse al clemizol como tal, pues su estructura y sus espectros de absorción al UV en medios de diferente pH permiten suponer la presencia de dos grupos ácidos.

Por otra parte, la disminución en la constante de extracción del par iónico observada por variación de la concentración de BTB podría deberse a la extracción simultánea del par iónico y de la base libre, tal como fue encontrado para los pares iónicos sulfato y fosfato de la papaverina y de la noscipina (23) o a una disociación en la fase orgánica, fenómeno hallado por Persson y Schill para el par iónico papaverina-sulfato (24).

Estos mismos fenómenos podrían ser la causa de desviación negativa de la ley de Lambert-Beer con concentraciones superiores a 45 mcg/5ml de clemizol (absorbancias mayores a 0.310) y no por una extracción incompleta tal como se demostró al extraer con  $\text{CHCl}_3$  puro la última concentración de la curva de calibración. El porcentaje de extracción para la parte inicial de la curva es tan sólo de 59.9%

Los diferentes resultados obtenidos son de difícil aplicación por lo que el sistema requiere de un estudio más profundo para tratar de establecer concretamente las causas de los resultados obtenidos.

Los resultados con benceno son totalmente diferentes a los obtenidos con  $\text{CHCl}_3$  y se ajustan a lo normalmente observado, resaltando la influencia del  $\text{CHCl}_3$  en los estudios de extracción del clemizol.

El método con benceno y BTB presenta una mayor sensibilidad que el método del cloranil reportado por Belal (25).

Los ensayos con  $\text{NM-CHCl}_3$  y variación del pH producen curvas que no presentan un máximo o un pH óptimo para la extracción (Fig. 5), requiriéndose estudios a valores de pH entre 1.0 y 5.5. Los

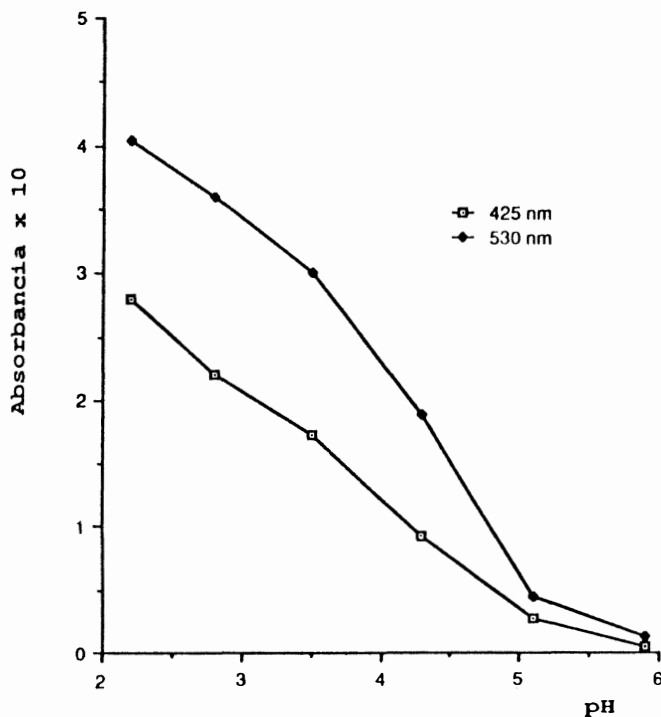


Figura 5. Extracción con cloroformo de par iónico clemizol-NM en función del pH de la fase acuosa

buffer de pH entre 1.0 y 2.0 se prepararon con HCl-KCl cada uno 0.05M. Si bien los resultados son algo diferentes, no se obtiene un pH para la máxima extracción por no obtenerse continuidad en la curva (Fig. 6).

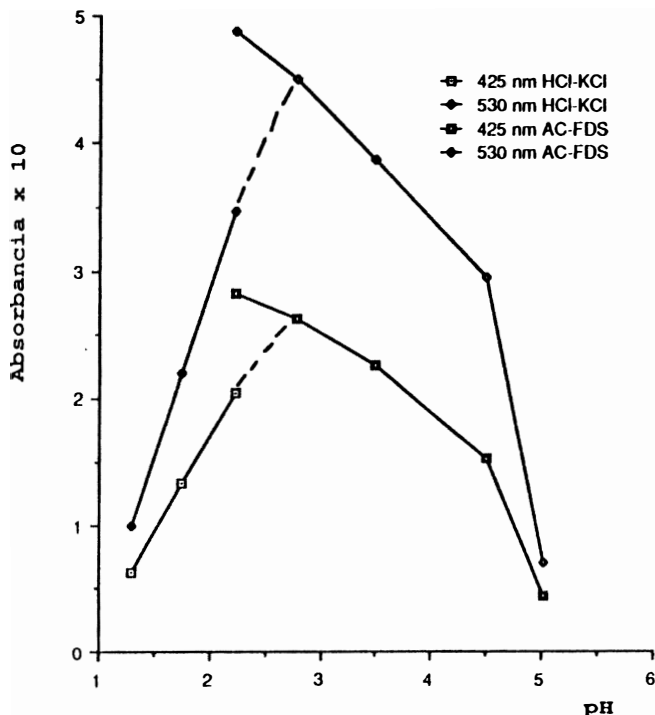


Figura 6. Influencia del pH en la extracción con cloroformo del par iónico clemizol-NM

Debido al empleo necesario de dos sistemas buffer diferentes para cubrir la zona requerida de pH y para ver los posibles cambios por tal motivo, el valor de pH 2,2 fué reproducido por duplicado y a partir de cada uno de los dos sistemas. Se observó una marcada diferencia y un valor de absorbancia mayor para el sistema ácido cítrico - fosfato disódico.

La posible causa de esta diferencia de valores se debe a la presencia del ión cloruro en el primer buffer, iones que compiten con el naranja de metilo por la formación del par iónico clemizol-cloruro, disminuyendo así la cantidad disponible de clemizol para la extracción del par iónico con NM. Esta interferencia con iones inorgánicos fué reportada por Persson et al (24, 26) en la determinación de aminas y por Hom y Ebert en la determinación de meclizina (27). Curvas continuas (Fig. 7) se obtuvieron empleando solución 0.1M de KCl y HCl y de ácido cítrico-fosfato disódico 0.1 M en cloruros (pH 2.2-5.5). El pH óptimo para la extracción fue de 2.2. Los ensayos por variación de la concentra-

ción de NM y de clemizol se realizaron a pH 2.2 y 0.1 M en cloruros.

Comparando los datos anteriores (Fig. 6), los valores de absorbancia obtenidos al emplear una concentración fija del ión cloruro en todas las soluciones buffer (Fig. 7) son menores, hecho que comprueba la hipótesis de la formación del par iónico clemizol-cloruro con el sistema en estudio. Esta interferencia conduce en consecuencia a una baja en la sensibilidad del método.

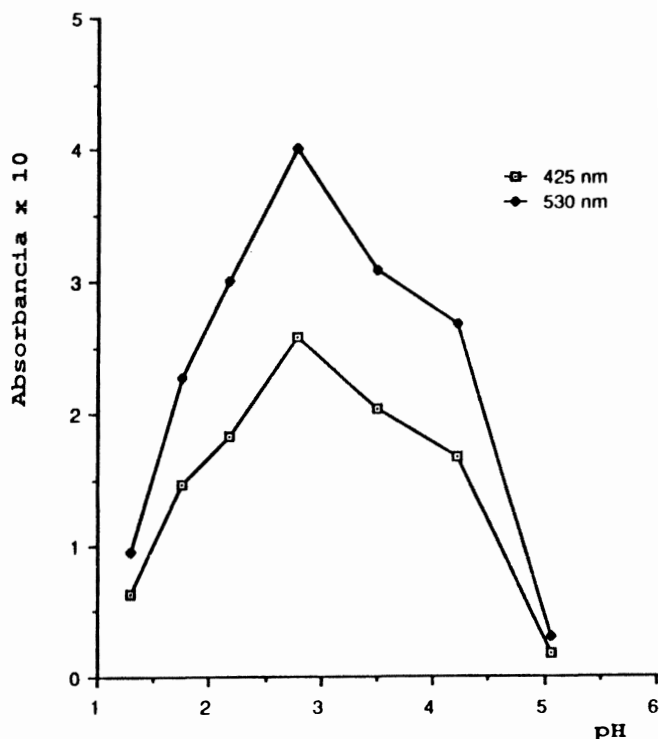


Figura 7. Influencia del pH en la extracción con cloroformo del par iónico clemizol-NM. Cloruros 0.1M

En la Tabla II se reportan los resultados para el clemizol en cada uno de los sistemas estudiados.

#### APLICACION DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos se estudió la posibilidad de valorar una mezcla de clorfeniramina y fenilpropranolamina en cápsulas, con contenidos respectivos de 8 y 50 mg por cápsula. Puesto que la fenilpropranolamina no forma par iónico soluble con el sistema  $NM-CHCl_3$ , éste sería utilizado para la valoración de la clorfeniramina a pH 5.15. La fase acuosa resultante de la determinación anterior, luego de alcalinización, se extrae con cloroformo para valorar en éste la fenilpropranolamina mediante la asociación con BTB presente en una fase acuosa de pH 6.65.

TABLA II. RESULTADOS PARA LA EXTRACCION DE CLEMIZOL COMO PAR IONICO CON DIFERENTES COLORANTES ACIDOS

Sistema	Conc. Molar InH	pH	mcg/5 ml	A	% extr.	nm
BTH-CHCl <sub>3</sub>	0.4X10 <sup>-4</sup>	5.95	22.5-45.0	0.330	59.90	615
BTB-C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	2.5X10 <sup>-4</sup>	5.85	15-75	0.718	87.54	615
PBC-CHCl <sub>3</sub>	2.5X10 <sup>-4</sup>	4.25	7.5-45.0	0.762	85.39	590
PBC-H <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	2.5X10 <sup>-4</sup>	4.30	10-50	0.790	79.30	590
NM-CHCl <sub>3</sub> *	2.5X10 <sup>-4</sup>	5.90	20-80	0.859	107.0	530
NM-C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	—	—	—	—	—	—

\* El colorante se preparó en el buffer y las concentraciones de clemizol se dan por 10 ml de fase orgánica.

TABLA III. DETERMINACION DE MALEATO DE CLORFENIRAMINA Y CLORHIDRATO POR EL METODO DE COLORANTES ACIDOS

Sistema	Patrón CFM mcg/ml	Patrón FPA mcg/ml	Absorbancia Patrón CFM	Absorbancia Patrón FPA	Absorbancia Problema	CFM mcg/ml	% cantidad etiquetada	FPA mcg/ml	% Cantidad etiquetada
NM-CHCl <sub>3</sub>	10	62.4	0.517	0.000	0.521	10.06	100.77	—	—
			0.513	0.000	0.508	9.90	99.03	—	—
			0.513	0.000	0.510	9.94	99.42	—	—
							99.74%		
BTB-CHCl <sub>3</sub>	10	62.4	0.010	0.400	0.302	—	—	46.80	75.50
			0.025	0.284	0.276	—	—	60.64	97.18
			0.025	0.280	0.276	—	—	61.51	98.57
							97.88%		

\* Promedio para los dos últimos resultados

Antes de aplicar la técnica propuesta al producto terminado, se ensayó por separado y por triplicado cada una de las sustancias patrón bajo las condiciones completas del método, así como la mezcla reconstituída de los dos patrones. Estos resultados así como los obtenidos con el producto se reportan en la Tabla III.

## CONCLUSIONES

Se estudiaron los principales factores que influyen en la extracción mediante cloroformo o benceno de los pares iónicos de los antihistamínicos clorfeniramina, fenilpropanolamina, fenilefrina y clemizol formados entre el antihistamínico y tres colorantes ácidos, azul de bromotimol, púrpura de

bromocresol y naranja de metilo. Estas técnicas pueden ser aplicadas a su determinación en una gran variedad de muestras, con ligeras modificaciones dependiendo de su naturaleza.

Las técnicas desarrolladas poseen una adecuada sensibilidad, aún en casos con recuperaciones menores del 100%. En cualquier caso, los patrones se deben someter a iguales procedimientos de manipulación y manejo de la muestra.

Algunas de las técnicas desarrolladas se aplicaron con buenos resultados a la determinación de clorfeniramina y fenilpropanolamina en cápsulas. La técnica es sencilla y su sensibilidad es superior a la de los métodos oficiales.

## BIBLIOGRAFIA

1. Auerbach, M.E. Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., 15, 492 (1943).
2. Gupta, V.D. y Cadwallader, D.E., J. Pharm. Sci., 57, 112 (1968)
3. Linden E. Schill, G., Acta Pharm. Suecica, 4, 327 (1976).
4. Garrett, E.R. y Tsau, J., J. Pharm. Sci. 61, 1404 (1972)
5. Stuzka V. et al., Cesk. Farm., 33, 412 (1984), tomado de Anal. Abs., 47, No. 11 (1985).
6. Hernández, A, Gutiérrez, P. y Thomas, J., An. Real Acad. Farm., 50, 429 (1984).
7. Ibid, 50, 669 (1984).
8. Mukerjee, P. Anal. Chem. 28, 870 (1956).
9. Rojas, J.H., Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas, No. 16,23 (1987).
10. Gupta, V.D. J. Pharm. Sci. 57, 1199 (1968).
11. Preston, H., Theigvat, J.G. Campbell, D., J. Am. Pharm. Associ. Sci., 46, 639 (1957).
12. Watson, J.R., Matsui, F. y French, W.N. J. Pharm. Sci. 59, 301 (1979).
13. The United State Pharmacopoeia, XXI ed., Mack Publishing, Easton, pág. 205, 827, 828.
14. Comer, J.P. y Comer, I.J., Pharm. Sci., 56, 413 (1967).
15. Carducci, C.N., Barcic, G. y Mascaro, A., Safibi, 19, 1358 (1979).
16. Hundanick, J., J. Pharm. Sci., 53, 332 (1964).
17. The United State Pharmacopoeia, XXI, Mack Publishing, Easton, pág. 205, 206.
18. Yacobi, A. y Chi-Ming L., J. Pharm. Sci. 67, 1668 (1978).
19. Shenoy, B.B. y Gupta, V., J. Pharm. Sci. 62, 803 (1973).
20. Clark, C.C. J. Ass. Off. Anal. Chem., 56, 100 (1973).
21. Madsen, R.E. y Magin, D.F., J. Pharm. Sci., 65, 924 (1976).
22. Schill, G. y Marsh, M., Acta Pharm. Suecica, 67, 385 (1963).
23. Rojas J.H., Tesis de Magister, Facultad de Farmacia, Universidad de Montreal, 1975.
24. Persson, B. y Shill, G., Acta Pharm. Suecica, 3, 281 (1966).
25. Belal, S., Abdel-Hady, E. y Abdel-Hamid, H., J. Pharm. Sci., 70, 127 (1981).
26. Persson, B., Schill, G. y Modin, R., Acta Pharm. Suecia 2, 110 (1965).
27. Hom., F.S. y Ebert, W.R., J. Pharm. Sci. 66, 710 (1977).