

POMADAS OFTALMICAS: ESTUDIO TECNOLOGICO
(Revisión)

por

ADELA VELAZQUEZ (*)

INTRODUCCION

El capítulo de las pomadas oftálmicas es, dentro del gran capítulo de los sistemas dispersos semiconsistentes, el que ofrece unas particularidades más especiales. En cuanto a pomada participa de sus caracteres físico-químicos así como de su elaboración. En cuanto a colirio debe participar de los cuidados extremos que requiere todo aquello que se destine a la administración en la conjuntiva ocular, zona sumamente irrigada y por tanto irritable, que exige una depurada técnica de elaboración y unas comprobaciones y ensayos no menos cuidadosos.

Son formas farmacéuticas de consistencia semisólida, destinadas a poner uno o más fármacos en contacto con el ojo o con el párpado, asegurando un prolongado contacto con la parte enferma.

La pomada oftálmica se usa para aplicar en el ojo fármacos insolubles e inestables en el agua, el contacto es generalmente más prolongado que con el colirio, por formación de una película continua adherente a la mucosa ocular (1).

* Antecedentes bibliográficos a la tesis doctoral de la autora, presentada con igual título en la Facultad de Farmacia de Granada (abril de 1973), dirigida por el Prof. Dr. José M.^a Suñé.

2.—EXCIPIENTES DE POMADAS OFTÁLMICAS

Poco es realmente lo trabajado hasta hoy de una manera sistemática en excipientes para pomadas oftálmicas, puede citarse la tesis doctoral de *Kanawati* dirigida por *Mirimanoff* de 1952 (2) que dedica una parte importante a los excipientes citando como antecedentes los trabajos de *Swan* (3), *Klein* (4), *Friede* (5) y *Goldstein* (6). Ello explica que su reflejo en las farmacopeas sea pálido; tan sólo la Farmacopea Británica con su excipiente vaselina-lanolina (7) y la suiza con su mezcla de parafinas aconsejada para la pomada oftálmica de penicilina (8) se ocupan de ello. Sin embargo no puede olvidarse el empleo extenso que se hace actualmente, por parte de la industria farmacéutica de los polietilenglicoles.

2.1.—E

2.1.1.—*Vaselina blanca*—Aunque es muy utilizada en mezclas, tiene el inconveniente de producir irritación en la mucosa debido a los ácidos empleados en su decoloración. Es por ello por lo que a veces se reemplaza por la vaselina amarilla no tratada como lo prescribe la Br. Ph. El comentario de la Ph. Helv. V preconiza el empleo de la vaselina Chasebrough purificada y decolorada por vía física, por lo que no es irritante (9).

Para estabilizar la vaselina blanca y la vaselina líquida la Farmacopea Norteamericana le adiciona un 1,1% de tocoferol (10).

Los excipientes a base de hidrocarburos retienen fácilmente los principios que les son incorporados y poseen un índice de agua muy pequeño por lo que su aplicación sobre la mucosa ocular sólo tiene un pequeño efecto (11).

2.2.—Excipientes

2.2.1.—*Lanolina*.—A la lanolina se le ha comprobado un alto contenido en sustancias alérgicas. Posee capacidad de unión con los óxidos (OZn, OHg) para dar lugar a verdaderos jabones de consistencia peculiar lo que demuestra un alto po-

der emulsionante (11). Este poder emulsionante hace que con ella se puedan obtener dispersiones en las que los glóbulos llegan a medir de 2'4 a 6 micras, mientras que las pseudo-emulsiones obtenidas con vaselina y parafina líquida tienen glóbulos de 60 a 200 micras (9).

De ordinario se utiliza unida a la vaselina para formar un excipiente de tipo ácuo-oleoso (A/O) de lenta reabsorción, que libera poco a poco el principio activo al líquido lacrimal. En ocasiones se une a la parafina líquida y a aceites vegetales neutros y estériles. Ejemplos de este tipo de mezclas serían las siguientes fórmulas (9):

Vaselina	53	Alcohol cetílico	4
Parafina líquida	37	Lanolina	10
Lanolina	1	Vaselina blanca	86

También el Oculentum simplex de la Ph. Danesa puede incluirse dentro de este grupo.

2.2.2.—*Manteca de cerdo*.—Antes era muy usada pero actualmente está en franco desuso. No obstante todavía se mencionan fórmulas oftálmicas en las que figura como excipiente (12).

2.3.—*Excipientes de naturaleza*

2.3.1.—*Aceite de oliva*.—Raramente se emplea como tal en una fórmula oftálmica; su uso se reduce a mezclas con vaselina, lanolina y otros vehículos grasos y para su empleo en oftalmología ha de ser previamente neutralizado y desperoxidado.

2.3.2.—*Geles*.—El gel de agar, así como los alginatos, pectinas, etc., se usan como excipientes; pero frecuentemente provocan una sensación análoga a la que se siente en presencia de una sustancia extraña debido a su incompleta gelatinización. Se puede atenuar por adición de un cuerpo graso.

2.4.—Excipientes sintéticos

2.4.1.—*Sorbitol*.—Es un producto que cuenta con aplicaciones de gran importancia como antievaporante, emoliente, plastificante, dietético y alimento. El sorbitol sintético (“Karon”, “Sordit”, “Sorbol”, “Glucitol”, etc.) se presenta como polvo blanco cristalino, de sabor dulce y fresco, muy soluble en agua, menos en alcohol y prácticamente insoluble en disolventes orgánicos. No fermenta y se diferencia del azúcar en que no reduce el reactivo de Fehling. En el comercio se encuentra la solución acuosa al 70% bajo nombres registrados (“Sorbitolo F”, “Sorbex”, “Arlex”, etc.) de aspecto siruposo muy similar al de la glicerina, inodoro y transparente, dulce, con una densidad de cerca de 1,3 a 25°C.

En las pomadas para uso oftálmico, el sorbitol se utiliza como excipiente. Ha sido propuesto por *Goldstein* un gel hidrófilo que contiene un 12,5 de sorbitol y con un pH de 6,9 (11). Dada la gran inercia química del sorbitol, se le puede adicionar a la base cualquier componente habitual orgánico o inorgánico usado en oftalmología (11).

2.4.2.—*Polietilenglicoles y ésteres de sorbitán*, “Tween” y “Span”, son demasiado irritantes y por tanto contraindicados en pomadas oftálmicas (11).

2.4.3.—*Emulgentes aniónicos*.—Los detergentes aniónicos como laurilsulfato sódico, cera Lanette Sx, etc., deben evitarse en pomadas oftálmicas por su poder irritante que se traducen en sensación de calor cuando se aplican (9).

3.—SUSTANCIAS ACTIVAS

Los principios activos utilizados en los preparados oftálmicos deben ser de calidad farmacéutica, es decir, de calidad superior, sin que en ningún caso puedan aceptarse calidades técnicas.

Las sustancias más frecuentes en pomadas oftálmicas son:

- Antibióticos.
- Corticoides.
- Sulfamidas.
- Alcaloides.
- Sustancias inorgánicas.

4.—PREPARACION

4.1.—*Tamaño de la sustancia activa.*

Varios estudios han demostrado que las partículas en pomadas oftálmicas deben ser menores de 60 micras de diámetro para que sean inocuas para el ojo (13).

Para la pulverización han sido propuestos varios métodos:

Mortero y pistilo.—Ambos deben haberse esterilizado previamente por el calor. Con dos horas de trabajo sobre una muestra se puede conseguir una buena pulverización (14).

Porfidización.—Es el mejor método a seguir y puede hacerse mediante placa y moleta que lógicamente también han de ser estériles. A veces interesa ayudar a este tipo de pulverización con unas gotas de parafina líquida.

Microprecipitación.—Este método ha sido adoptado por la Ph. Helv. V, para la preparación de la pomada de óxido amarillo de mercurio. Ha sido propuesto por varios autores.

A escala industrial se utilizan los molinos de bolas y de martillos con muy buenos resultados. Es de señalar la marcada influencia que tienen en la pulverización mediante estos dispositivos (14):

- el número de bolas del molino,
- el tamaño,
- la velocidad de rotación a que se somete el molino,
- el tiempo de pulverización y
- el grado de relleno del molino.

Otras veces es aconsejable refinar la pomada una vez incorporada la sustancia activa al excipiente pasándola por cilindros de mármol o pórfido.

4.2.—*Incorporación.*

Hay varias técnicas de incorporación:

a) Cuando la sustancia medicamentosa es fácilmente soluble en agua, se toma una pequeña cantidad de agua para inyectables, se disuelve en ella y la solución se emulsiona íntimamente con el excipiente previamente refinado (15) (16).

b) Cuando el medicamento es soluble en agua, se pulveriza finamente, se porfidiza con una pequeña cantidad de excipiente y luego se le adiciona el resto del excipiente (15).

4.3.—Esterilización

Los procedimientos más utilizados para la esterilización de pomadas consisten en someterlas al autoclave a presión (121° durante 30') o al calor seco (160° durante 1 hora) si la naturaleza del excipiente y los componentes activos permiten su utilización.

En muchas ocasiones resulta conveniente u obligada la preparación de la pomada en condiciones asépticas con esterilización previa de los componentes activos, realizando en todos los casos los correspondientes ensayos de esterilidad. Cuando el componente activo es termolábil, por ejemplo corticoides, su adición se efectuará en ambiente estéril.

A este respecto *Rosemberg* (17) distingue entre la esterilización del excipiente y la de las sustancias activas. Para el excipiente menciona el calor, 140° durante 4 horas o 120° durante 12 horas, haciendo especial hincapié en que el tiempo debe empezar a contar cuando toda la masa de excipiente se encuentra a la temperatura prefijada. Para las sustancias activas discute diferentes posibilidades de acuerdo con las características de la misma.

Las técnicas usuales de esterilización y buen número de sugerencias acerca de ellas se encuentran descritas en "Husa's Pharmaceutical Dispensing" (18), en "Remington practice of Pharmacy" (19) y en otras obras similares. Más recientemente se han propuesto métodos de esterilización por radiaciones, comprobándose que la cantidad de gérmenes destruidos está en razón directa a la intensidad de las radiaciones (20).

Son interesantes, a propósito de la esterilización de pomadas oftálmicas, las observaciones de *Goldmann* (21) y *Horler* (22) que aunque hechas en 1954 no han perdido actualidad.

4.4.—*Conservación y envasado.*

4.4.1.—*Conservación.*—Los
de tal forma, que no existan incompatibilidades con el fármaco.

Las sustancias más usadas como conservadores son:

Clorobutanol al 0,5%

Clorocresol al 0,1%

Alcohol fenil etílico al 0,05%

Alcohol bencílico al 0,5%

Borato, nitrato o acetato de fenil mercurio al 0,001-0,005% y

Cloruro de benzalconio al 0,001-0,01%

Las principales incompatibilidades son: La esterilización al autoclave para el clorobutanol que se hidroliza. Las sales del ácido nítrico y salicílico para el cloruro de benzalconio; así, el nitrato de pilocarpina y salicilato de eserina, presentan incompatibilidad con el cloruro de benzalconio que también la presenta dado su carácter catiónico con aniones como la fluoresceína y el ácido sulfamídico. Los bromuros y yoduros con las sales de fenilmercurio.

Los tensioactivos iónicos incrementan la estabilidad de gotas y pomadas oftálmicas a base de penicilina, mientras que los tensioactivos catiónicos no producen un efecto significativo en la estabilización del antibiótico en gotas oftálmicas (23).

4.4.2.—*Envasado.*—Las pomadas oftálmicas se envasan en tubos de plomo o aluminio que pueden estar barnizados interiormente para evitar en lo posible la cesión de partículas metálicas a la pomada.

5.—CARACTERISTICAS DE LAS PARTICULAS.

Las pomadas oftálmicas de tipo solución o emulsión no deben contener ningún género de partículas; las de tipo suspensión han de contener necesariamente las de sustancia activa. Sin embargo, unas y otras pueden contener ocasionalmente partículas extrañas o contaminantes. Se considerarán sucesivamente.

5.1.—*Partículas de sustancia activa.*

5.1.1.—*Forma.*

La forma de las partículas juega un papel muy importante. Los extremos agudos son, ante todo, responsables de los efectos secundarios; es sobre todo el largo de las partículas (agujas o prismas) lo que puede producir irritación.

En lo concerniente al efecto primario, actividad, es la superficie y la dimensión más corta lo responsable. Es decir el largo y el diámetro de los cristales influyen en los efectos, pues la disolución es mayor a lo largo de la dimensión más corta.

Cuando más regulares son las formas de los cristales, es decir, más isométricas son sus dimensiones exteriores y más homodisperso su tamaño, más reproducibles son sus efectos.

Para obtener efectos óptimos y efectos secundarios mínimos se prefieren las formas de lados obtusos.

En resumen, en las preparaciones oftálmicas es sobre todo la *superficie específica* la que determina la velocidad de disolución (dk/dt) de un principio activo y, de hecho, su actividad.

5.1.2.—*Tamaño.*

Debido a que la córnea es muy rica en terminaciones nerviosas, es un tejido con elevada sensibilidad, por lo que en los preparados oftálmicos el tamaño de la partícula es un factor de gran importancia. Un tamaño de la partícula no superior a 2 micras asegura una perfecta tolerancia del preparado. A medida que disminuye el tamaño de la partícula, aumenta la superficie específica del fármaco frente a la secreción lacrimal y, por tanto, se obtiene una mayor acción terapéutica y un mayor efecto.

Exigencias en relación con el tamaño de las partículas se encuentran en la bibliografía y en algunas farmacopeas pero, en general, son incompletas e inexactas. Se puede distinguir:

- Una descripción cualitativa y general para la dispersión y
- Una exigencia más o menos cuantitativa normalizada.

Se encuentran indicaciones en muchas farmacopeas como por ejemplo: La *Farmacopea alemana* en su suplemento de 1959 exigía para las pomadas un polvo fino, pasado a través de un tamiz número 6 que correspondía a una anchura de malla de 150 micras (24). Coinciden en exigir polvo muy fino, las farmacopeas italiana (15) y belga (25). La farmacopea norteamericana exige polvo micronizado de tamaño máximo 50 micras aunque admite que algunas partículas sobrepasen este tamaño (26).

Aparte de las farmacopeas se encuentran indicaciones en la bibliografía de la materia como la del austriaco *Lukas* (27) y la de los oftalmólogos alemanes *Doden* y *Böcker* (28) que exigen un tamaño máximo inferior a 50 micras o los ya citados *Müller* y *Seidel* (13) que ponen como límite 60 micras. Los suecos *Nordtieg* y *Oestholm* (29) exigen con excesivo rigor un tamaño de 5-10 micras y que las aglomeraciones se destruyan antes de fabricarse.

Como medida de variación del tamaño de las partículas algunas farmacopeas y autores exigen un intervalo determinado. Así, *Richter* y *Klein* (30) exigen que un 95% de las partículas incorporadas posean un tamaño inferior a 30 micras y que a lo sumo el 5% tengan un tamaño de hasta 60 micras.

En el tercer suplemento a la Ph. Helv. (1962) se exigía dimensiones aún más reducidas ya que un 90% de las partículas debía ser de tamaño inferior a 20 micras mientras el 10% restante podía llegar hasta 50 micras. Lo mismo exige el British Pharm. Codex (B. P. C. Appendix 1963) (31). La última edición de la misma farmacopea helvética (32) establece que el 99% de las partículas deberán poseer una máxima dimensión de 40 micras.

La Farmacopea polaca IV indica que las partículas de óxido amarillo de mercurio deben tener un tamaño inferior a las 5 micras (33).

Para la determinación del tamaño de las partículas se han utilizado diferentes métodos:

- Sedimentación y floculación, aplicando la ley de Stokes.
- Adsorción de gases y de colorantes en la superficie de la partícula.

- Medida electrónica con el Coulter basado en el principio del paso de las partículas frente a una fuente y un medidor de cambio de tensión eléctrica de las partículas a su paso por esta fuente.
- Método microscópico que es el más usado para medir partículas en suspensiones y pomadas. La medida puede hacerse con microscopio simple, microscopio de proyección o indirectamente por microfotografía.

La determinación del *diámetro de las partículas* por el método microscópico se hace de la siguiente manera: En primer lugar se examina todo el área de observación para tener una idea del tamaño máximo de las partículas. Una vez medidas se distribuyen por tamaños para tener idea del tamaño medio; para las pomadas oftálmicas se recomienda una distribución de clases con intervalos de 5 micras. Suelen hacerse los tres grupos siguientes:

- *Partículas grandes*, de tamaño superior a 30 micras que son contadas y medidas con un aumento pequeño.
- *Partículas de tamaño medio*, aproximadamente de 15 a 30 micras, son medidas con un aumento mediano.
- *Partículas pequeñas*, por debajo de 15 micras, medidas con un aumento grande.

A continuación se calcula el número medio de partículas en cada campo microscópico para cada clase de tamaño y luego la frecuencia media. Se calcula también el diámetro medio de cada clase de tamaño (d_i), dado por la distribución inicial en cada una, el volumen de la partícula (V) con ayuda del diámetro medio y la frecuencia por clases de tamaño (n_i) mediante la fórmula siguiente:

$$V = d_i^3 \cdot n_i \cdot a$$

en la que a corresponde al factor de forma, pues es muy difícil que una partícula tenga forma geométrica regular lo que hace que una determinación de volumen absoluto sea difícil, por lo que en la práctica farmacéutica se supone que el factor de forma para diferentes tamaños del mismo material es constante.

El cálculo de la distribución volumétrica, volumen medio, distribución de la frecuencia, tamaño medio y superficie específica son fáciles de efectuar mediante fórmulas adecuadas (31).

5.2.—*Partículas extrañas.*

A veces se observa en las pomadas oftálmicas presencia de partículas extrañas a las de la sustancia activa; generalmente se deben al tubo en que se envasan (34).

6.—CONTAMINACION

La contaminación de las pomadas del mercado farmacéutico y concretamente de las pomadas oftálmicas, es un hecho suficientemente comprobado.

Las "Antibiotic Regulations" de 1947 (35) prescriben el método de recuento de colonias en placa de agar para determinar el grado de contaminación microbiana de una pomada oftálmica. Se mantiene en las "Antibiotic Regulations" de 1950 (36). *Wander Wyk y Granston* en 1958 (37) aplican una técnica con igual fundamento al ensayo de 28 muestras de pomadas oftálmicas con antibióticos y demuestran que 17 de ellas estaban contaminadas. *Bowman y Holdowsky* el año siguiente (38) y aplicando el método de las anteriores estudiaron 46 muestras correspondientes a 19 tipos de pomadas oftálmicas con antibióticos; sólo encontraron contaminación en dos de los tipos. La notable diferencia entre unos y otros resultados hizo pensar en una deficiencia de la técnica utilizada para la detección de contaminación, bien porque los posibles organismos contaminantes se hallasen rodeados por materia grasa que impidiese su acceso al líquido nutriente y por tanto su desarrollo y multiplicación, o porque los organismos existentes en la pomada antibiótica sufriesen el efecto antibiótico precisamente en el medio de cultivo.

Anderson y colaboradores (39) ensayaron la esterilidad de 27 pomadas oftálmicas incubando en un medio tioglicolado y encontraron contaminación en el 33% de las muestras ensayadas; las fórmulas con antibióticos presentaron contaminación

e un 17% de casos mientras que las que no los contenían alcanzaron contaminación hasta en un 50 por ciento.

Sokolski y Chidester proponen poco después (40) un procedimiento de filtración para determinar la contaminación en pomadas con excipiente graso basado en disolver asépticamente la pomada en miristato de isopropilo y filtrar la solución a través de una membrana retentora de bacterias; la membrana se lava pasando el líquido de lavado a placas de Petri con líquido nutriente y prosiguiendo como en las técnicas anteriores. Las "Antibiotic Regulations" de 1964 lo recogen incorporando la técnica de filtración (41) y el siguiente año lo incluyen para pomadas oftálmicas con bacitracina, neomicina y polimixina cuando se ofrecen como estériles (42).

Posteriormente *Bowman* (43) ensaya 114 muestras de pomadas oftálmicas antibióticas de 16 fabricantes diferentes por el procedimiento de filtración por membrana y sólo encuentra contaminación en 8 de ellas lo que significa sólo el 7% de las ensayadas.

BIBLIOGRAFIA

- (1) GALLO, ULISSE y SOLDI, A.: "Lezioni di Tecnica Farmaceutica", Milán 1970, pág. 197.
- (2) KANAWATI: "Contribution à l'étude des pommades ophtalmiques" these doctoral Pharm. Univ. Geneve núm. 1189 (1952), Amplio resumen publicado por Kanawati Z. y Mirimanoff, A.: *Schweiz. Apoth. Ztg.*, 91, 765-769 y 781-786 (1953).
- (3) SWAN, K. C.: *Arch. Phtalmology*, 41, 253 (1949), cit. por Kanawati y Mirimanoff (2).
- (4) KLEIN, M.: 'Modern Trends in Phtalmology' (Sorsby), London 1948, cap. 38, vol. II, cit. por Kanawati y Mirimanoff (2).
- (5) FRIEDE, R.: *J. S. Pharm.* 89, 769 (1951), cit. por Kanawati y Mirimanoff (2).
- (6) GOLDSTEIN, S. W.: *J. Am. Ph. Assc., Pr. Ed.* 13, 710 (1952), cit. por Kanawati y Mirimanoff (2).
- (7) *The British Pharmacopoeia (Br. Ph.)*, London 1968, pág. 409.
- (8) 'Pharmacopoea Helvetica V, suppl. II', Berne -954, pág. 128.
- (9) DENOEL, A.: *Cours de Pharmacie Galénique*, II ed. Liége 1964, t. V, pág. 695.
- (10) 'The Unites States Pharmacopoeia, XIV Rev. (U. S. P. XIV) Easton 1950, pág. 448.
- (11) GIANNACCINI, B.: *Notiziario U. T. I. Far I*, 40-43 (1965).

- (12) LECLERC, J.: "Formulaire Pharmaceutique", Paris 1965, pág. 1.257.
- (13) MUELLER, F. y SEIDEL, H.: *Pharmazie* 18, 803-7 (1963). de *Pharm. Abstr.* V. 593 (1964).
- (14) SPEISER, P.: *Pharm. Zhalle* 102, 598 (1963).
- (15) "Farmacopea Ufficiale Repubblica Italiana", 7.º ed., Roma 1965, página 241.
- (16) *National Formulary*, XII ed., Washington 1965, pág. 478.
- (17) ROSEMBERG, S. J.: *Bull. Parent. Drug Ass.* 24, 94 (1970).
- (18) MARTIN, E. W.: "Husa's Pharmaceutical Dispensing", 5.º ed., Easton 1959, pág. 267-68.
- (19) CHASE y cols.: "Remington's Pharmaceutical Sciences", 14 ed., Easton 1970, pág. 1568.
- (20) TRIGGER, Dj. y CALDWELL, A. D. S.: *J. Hosp. Pharm.* 25, 259-65 (1968).
- (21) GOLDMAN, H.: *Schweiz. Apoth. Ztg.* 92, 629 (1954).
- (22) HORLER, Th.: *Schweiz. Apoth. Ztg.* 92, 632 (1954).
- (23) GUREVICH, I. Ya; STROEV, S. S.; MASHKOVA, L. P.; GORLOVA, V. D.: *Tr. Leningrad Khim.- Farm. Inst.* (22) 167 (1967) de *Ch. Abstr.* 70, 50450 n. 253 (1969).
- (24) "Deutsches Arzneibuch, 6 Ausgabe, 3. Nachtrag", Bonn 1959, página 423.
- (25) "Pharmacopée Belge", 5.º ed., Bruxelles 1962, t. III, pág. 565.
- (26) "The United States Pharmacopoeia", XVIII Rev. (U. S. P. XVIII) Easton 1970, pág. 938.
- (27) LUKAS G.: "Arch. Pharm", 27, 96 (1957).
- (28) DODEN W. y BOKER W.: *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* 135, 305 (1959).
- (29) NCRDSTIEG K., OESTHOLM I., SVENSK.: *Farm. T.* 56, 213 (1952).
- (30) RICHTER J., KLEIN H.: *Pharmazie* 14, 75 (1959).
- (31) SPEISER P.: *Journées Scientifiques*, 131-60 (1966).
- (32) "Pharmacopoea Helvetica VI", Berne 1971, t. III, pág. 661.
- (33) DYNAROWSKI, ROMAN, FIGURSKI.: *Pharm. Pol.* 25, 987-90 (1969).
- (34) CAVATORTA L., ROMANIELLO E. y ALLIEVI R.: *Bol. Chim. Farm.* 107, 721 (1968).
- (35) "Federal Register": 12, 2223 (1947), de F. W. BOWMAN: *J. Pharm. Sc.* 58, 277 (1969).
- (36) "Federal Register": 15, 4976 (1950), de F. W. BOWMAN: *J. Pharm. Sc.* 58, 277 (1969).
- (37) VANDER WYK R. W. y GRANSTON A. E.: *J. Am. Pharm. Ass., Sc. Ed.* 47, 193 (1958).
- (38) BOWMAN F. W. y HOLDOWSK Y S.: *Amer. Pharm. Ass., Sc. Ed.* 48, 95 (1959)
- (39) ANDERSON, K. F., CROPTON D. O. y LILLIE S.: *Transaction Ophthalm. Soc. Australia XXIII*, 86 (1963).
- (40) SOKOLSKY W. T. y CHDESTER C. G.: *J. Pharm. Sc.* 53, 103 (1964).
- (41) "Code of Federal Regulations", Title 21 Parts 130 al final (revisado 1 enero 1963) de F. W. BOWMAN: *J. Pharm. Sc.* 58, 277 (1969).
- (42) Loc. cit. en 40, 141 e. 433, pág. 239, de F. W. BOWMAN: *J. Pharm. Sc.* 58, 277 (1969).
- (43) BOWMAN F. W.: *J. Pharm. Sc.* 58, 277-8 (1969).