

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

COAL TAR EN UNGUENTOS  
HIDROFILICOS Y SU USO  
EN SHAMPOO

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR

ANA CAROLINA LEMUS

PREVIA OPCION AL TITULO DE

DOCTOR EN QUIMICA Y FARMACIA



DICIEMBRE, 1968

5478  
2562 C  
1968  
F.C.Q.  
Ej. 2.

068173

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

UES BIBLIOTECA CENTRAL



INVENTARIO: 10123469

Rector en Funciones

Dr. JOSE MARIA MENDEZ

Secretario General Interino

Dr. JOSE RICARDO MARTINEZ

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Decano

Dr. RICARDO GAVIDIA CASTRO

Secretario

Dra. RHINA LEMUS de SALGADO

---

## JURADOS

### PRIMER EXAMEN GENERAL PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Dr. LUIS MARIO SAMAYOA

Dra. BLANCA LIDIA QUINTANILLA de LEON

Dr. ATILIO AVENDAÑO JUAREZ

### SEGUNDO EXAMEN GENERAL PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Dr. CARLOS MATA GAVIDIA

Dr. JOSE MAURICIO ALVAREZ C.

Dr. JULIO CESAR MORAN RAMIREZ

## TESIS

Dr. JOSE MAURICIO ALVAREZ C.

Dr. JULIO CESAR MORAN RAMIREZ

Dra. CONCHA LEMUS de BENDIX

## AGRADECIMIENTO

A LA SANTISIMA TRINIDAD

Al Dr. CARLOS MATA GAVIDIA

(Quién tan bondadosamente asesoró  
el trabajo presente.)

A todas las personas que cooperaron en alguna  
forma a su feliz término.

---

DEDICATORIA

A mi Madre:

ALBERTINA LEMUS COLOCHO

A mi Tía:

OFELIA LEMUS COLOCHO

En recuerdo a mis abuelitos:

RODRIGO LEMUS CUESTAS

EUGENIA COLOCHO DE LEMUS

A mis

PROFESORES,

FAMILIARES,

COMPAÑEROS Y AMIGOS.

---

## I N D I C E

- 1) INTRODUCCION
- 2) COAL-TAR ó ALQUITRAN DE HULLA
  - a) definición
  - b) Historia
  - c) Derivados Principales
- 3) SINONIMOS DE COAL-TAR
- 4) PROPIEDADES
  - a) Físicas
  - b) Químicas
- 5) PREPARACIONES FARMACEUTICAS MAS USADAS
  - a) Posología
  - b) Envase y conservación
- 6) PRINCIPIOS BASICOS SINTETICOS
  - a) Colorantes
  - b) Usos
  - c) Identificación
- 7) PROPIEDADES TERAPEUTICAS
- 8) PREPARACIONES DE COAL-TAR, BREA DE HULLA
  - a) Fórmulas
  - b) Usos
- 9) PREPARACIONES OFICINALES DE COAL-TAR, BREA DE HULLA
- 10) ESPECIALIDADES QUE CONTIENEN COAL-TAR, BREA DE HULLA

**11) MATERIALES EXPERIMENTALES**

- a) Bases
- b) Emulsificantes
- c) Subst. incorporadas a las bases: Coal-Tar Puro, Emulsionado y Aceite.

**12) PREPARACIONES DE UNGUENTOS DE COAL-TAR**

- a) Fórmulas
- b) Técnicas
- c) Resultados

**13) EVALUACION FUNGICIDA**

**14) PREPARACIONES FARMACEUTICAS UTILES EN DERMATITIS SEBORREICA**

- a) Fórmulas
- b) Técnicas

**15) CONCLUSIONES**

**16) BIBLIOGRAFIA**

---

## I N T R O D U C C I O N

Coal-Tar en unguentos fue primeramente introducido en el FN VI una mezcla de 5% de Coal-Tar en pasta de OZn .

La composición del unguento no fue alterado en el FN VIII y ni en USP XV .

En el presente estudio fueron ensayadas modificaciones de una base de emulsión de almidón-OZn y otras bases, y a la vez se recomienda formulas satisfactorias de unguentos de Coal-Tar.

El Coal-Tar es desagradable en el sentido de cuando es aplicado, debido a la dificultad para removerse de la piel, ropa y equipo.

La finalidad del presente estudio ha sido hecha para rectificar esta dificultad y para determinar el efecto de un número de agentes de superficie activa selecta, incorporados en formulaciones típicas de unguentos de Coal-Tar de naturaleza farmacéutica y con la libertad para escoger la base.

Teniendo en cuenta la efectividad del Coal-Tar en dermatitis seborreica, se proporcionan fórmulas eficaces para la elaboración de shampoo de Coal-Tar.



## HULLA Y ALQUITRAN DE HULLA

La hulla o carbón mineral es una sustancia fósil que se halla en la tierra a diversas profundidades, y que se formó en tiempos prehistóricos por descomposición de celulosa y lignina de bosques sepultados del período carbonífero bajo el influjo variable de la humedad, temperatura y presión a que estuvieron sujetos. Las diferencias que se observan en la estructura y composición de la hulla, indudablemente derivan de variaciones de los antedichos influjos, así como variaciones de la naturaleza de los tejidos vegetales.

La antracita se usa principalmente como combustible. Contiene mucho más carbono y mucho menos hidrógeno que la hulla. Esta, por destilación destructiva (destilación pirogenada, destilación seca sin permitir la entrada del aire), da un grupo extraordinariamente importante de fracciones y productos. Los productos inmediatos son: gas, alquitrán de hulla y coque. El gas está compuesto de hidrógeno y metano con cantidades relativamente pequeñas de hidrocarburos no saturados, monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno, bisulfuro de carbono, cianógeno y amoníaco. Los dos últimos se recogen y sirven para la fabricación de compuestos de amonio y cianuros. Después de separar los compuestos de azufre, el gas se vende como combustible o para iluminación (gas del alumbrado, gas de hulla).

El alquitrán de hulla es un producto secundario de la conversión de la hulla en coque para las industrias del acero y del gas del alumbrado. En otro tiempo se tenía por inservible y se gastaban grandes sumas de dinero para deshacerse de él. Los Químicos experimentaron con él en vista de su naturaleza compleja y de los compuestos interesantes que de él se obtenían. En 1856, el Químico Inglés W.H. Perkin, en sus trabajos infructuosos por sintetizar la quina, descubrió accidentalmente el primer colorante (al que llamó mauveine) del alquitrán de hulla, mientras experimentaba con uno de los derivados del alquitrán. Entonces se hizo evidente el valor de este producto, y hoy es tan necesario a la Química Orgánica Industrial que aunque se dejara de utilizar el gas para usos domésticos, la hulla sería sometida a la destilación seca sólo para obtener el alquitrán de hulla. Da una idea de la complejidad del alquitrán el hecho de que se han aislado de él más de 200 compuestos Químicos y sirve como fuente industrial de casi 50 de éstos. En realidad, uno de los importantes beneficios que se derivarán de la explotación comercial de la energía nuclear es que permitirá al hombre conservar sus existencias de carbón que está consumiendo rápidamente, para que puedan usarse como fuente de productos químicos importantes más bien que simplemente como combustible.

Por destilación fraccionada del alquitrán de hulla se

obtiene buen número de productos comerciales valiosos, que se denominan fracciones del alquitrán de hulla. Las sustancias útiles que se producen mediante reacciones químicas, empleando como materia prima estas fracciones del alquitrán de hulla, se denominan derivados del alquitrán de hulla. Algunas sustancias derivadas del alquitrán que no existen en él son de mucho uso en la fabricación de productos sintéticos y se llaman intermedios de alquitrán de hulla.

La expresión producto del alquitrán de hulla se ha aplicado indistintamente a cualquier miembro de estos grupos. Las fracciones que se obtienen en la destilación del alquitrán son mezclas complejas y se denominan aceites ligeros, aceites medios, o carbólicos, aceites pesados o de creosota y aceites de antraceno; en la destiladora queda un residuo no volátil llamado brea.

Cada una de estas fracciones se somete a nueva destilación, y se separan unos de otros los productos simples mediante diversos métodos Químicos y físicos. El sulfato amónico se obtiene de las porciones acuosas del destilado procedente de la hulla, y una pequeña cantidad más se separa del propio alquitrán. Entre las fracciones de los aceites ligeros se hallan el sulfuro de carbono, pentano, hexano, acetonitrilo, benceno, tolueno y otros hidrocarburos de la serie de las parafinas y de la serie del benceno.

De los aceites medios se obtienen: naftaleno, fenoles y

cresoles. Los aceites pesados producen naftaleno, dinaftaleno, metilnaftaleno, xilenol, naftol y parafinas. Los aceites pesados tienen su principal aplicación como preservativos de la madera, pues impregnada ésta con ellos, bajo presión, es resistente a la descomposición o putrefacción, y se conoce con el nombre de Madera Creosotada. Es de notar que esta fracción no contiene nada de creosota, tal como la que se obtiene del alquitrán de madera, y, por lo tanto, es erróneo el antedicho término.

Los aceites antracénicos contienen pequeña cantidad de fenol; pero su principal componente es el antraceno, una de las fracciones más valiosas del alquitrán de hulla. Contienen también pequeñas cantidades de metilantraceno, fenantreno, difenilo, naftaleno, pireno, reteno, carbazol, piridina, quinolina y anilina. Entre los intermedios más importantes se hallan: naftilamina, nitronaftaleno, anilina, bencidina, ácido de Clovo, ácido creosotínico (llamado también ácido cresótico, homosalicílico o toluico) dianisidina, dimetilanilina, dinitrobenceno, dinitroclorobenceno, dinitrofenol, dinitrotolueno, difenilamina, ácido gamma, ácido H, ácido de Laurent, m-nitranilina, m-fenil enodiamina, m-toluenodiamina, mononitrotoluenos mezclados, toluidinas mezcladas, ácido de Neville y Winter, nitrobenceno, o-nitrotolueno, p-toduilina, ácido pícrico, ácido salicílico, metalinato sódico, naftionato sódico, picramato sódico, ácido sulfanílico, monoclorobenceno, y dicloro-

benceno.

Algunas de estas sustancias son muy útiles en Medicina, y aquellas que se hallan en pequeña cantidad en las fracciones del alquitrán de hulla se obtienen industrialmente por síntesis para poder así satisfacer la demanda comercial.

Una de las Industrias Químicas más importantes es la del alquitrán de hulla; esto es aquella en que se emplea dicha sustancia como materia prima para la producción sintética de medicamentos, materias colorantes, explosivos y otras sustancias.

En la página siguiente aparece una sinopsis de la industria del alquitrán de hulla, con algunos de los compuestos más importantes contenidos en las diferentes fracciones, y ejemplos seleccionados de intermedios y derivados finales. (6)



SINONIMOS DE COAL-TAR

PIX LITHANTHRACIS,  
PEZ DE CARBON DE PIEDRA,  
COAL-TAR,  
ALQUITRAN DE HULLA,  
BREA DE HULLA,  
PIX CARBONIS.

Es un producto secundario de la destilación seca de la Hulla.

CARACTERISTICAS:

Líquido denso, de consistencia casi de unguento, de color pardo negruzco con reflejos azulados, y de, olor fuerte y característico parecido al Naftaleno y de intenso sabor quemante y arde con llama muy fuliginosa, rojiza luminosa dejando un residuo que no excede de 2%. D. 1.12-1.20

SOLUBILIDAD:

La Brea de Hulla es apenas ligeramente soluble en agua, a la cual imparte sus características olor y sabor y una reacción debilmente alcalina. No se disuelve más que parcialmente en alcohol, acetona, metanol, bencina, de petróleo, bisulfuro de carbono, cloroformo o éter.

Aproximadamente en la proporción de 95% en benceno, y

completamente en nitrobenceno exceptuando una pequeña cantidad de materia suspendida.

ENSAYOS DE PUREZA:

Se agitan con fuerza, durante 5 minutos,  
1 gramo de Brea de Hulla con  
10 c.c. de Agua.

El filtrado tiene ligera reacción alcalina.

(2, 3)

DETERMINACION DE ACEITE DE COAL-TAR

Y DIFERENCIACION DE OTROS

ACEITES SUBSTITUTOS

Los aceites substituyentes son miscibles con furfural, pero el aceite mineral no lo es.

Cuando una mezcla de estos aceites es agitado con el furfural, el aceite substituto dentro del furfural se coloca en el fondo.

Poner 2 grs. de muestra en un frasco tarado, añadir



50cc del furfural recién preparado y destilado, agítese; transfiera la mezcla a un embudo separador, lavar el frasco con 25cc de alcohol 50% y añada este alcohol al éter de petróleo para lavarlo (eliminar todo el furfural), entonces retire la solución alcohólica. Repita este lavado y transfiera el éter de petróleo al frasco tarado.

Destile el éter de petróleo y seque el residuo del aceite mineral hasta peso constante a 105°.

De esta manera se obtiene el porcentaje de Aceite de Coal-Tar. (10)

PRINCIPIOS ACTIVOS:

Hidrocarburos

Fenoles

Bases diversas.

USOS:

Desinfectante

Resolutivo

Paraticida.

PREPARACIONES FARMACEUTICAS Y POSOLOGIA:

Sólo externamente:

Lociones

Pomadas

Polvo

Shampoo

RESIDUO A LA IGNICION:

La Brea de Hulla arde con una llama rojiza, luminosa y muy fuliginosa, y al prolongarse la ignición se consume casi enteramente, sin dejar más que 2% de residuo.

ENVASE Y CONSERVACION:

En recipientes firmemente cerrados. (2, 3)

PRINCIPIOS BASICOS SINTETICOS

Los colores más antiguos se preparaban con anilina, y durante muchos años todos los colorantes de Alquitrán de Hulla se llamaron colores de anilina, cualquiera que fuera su origen. Los colorantes de Alquitrán de Hulla comprenden más de una docena de grupos bien definidos. Entre los cuales están los:

Colorantes Nitrosados,  
Colorantes Nitrados,  
Colorantes Azoicos,  
Oxazinas,  
Tiazinas,  
Indigoides,  
Antraquinonas,  
Acridinas,  
Rosanilinas,  
Ftaleínas,  
Quinolinas y otros.

Se distinguen también, según el método en que se usan:

Colorantes Acidos y Colorantes Básicos

Colorantes Directos y Colorantes para Mordiente.

USOS:

La mayoría de los colorantes sintéticos se usan en el teñido de las telas y para varios fines artísticos. También hallan aplicación como indicadores, colorantes bacteriológicos y reactivos en microscopía etc.

Numerosos colorantes de Alquitrán de Hulla se usaron originalmente en productos alimenticios y bebidas sin hacer una selección cuidadosa entre los que eran inofensivos y los tóxicos, y sin vigilar su pureza o ausencia de elementos venenosos derivados de su fabricación.

Después de la aprobación de la Ley de Alimentos y Medicamentos, en 1906, el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos fijó disposiciones por las cuales algunos colorantes vinieron a conocerse como colores certificados o permitidos.

Ahora pueden usarse colores en alimentos, medicinas y cosméticos solamente después de haberlos certificado la Administración de Alimentos y Medicamentos en el sentido de que corresponden verdaderamente a su nombre y están exentos de impurezas venenosas.

Con los colorantes permitidos de esta lista, mediante combinaciones y mezclas acertadas, pueden producirse todos los colores deseables y prácticos para uso legal en alimentos, bebidas y Preparados Farmacéuticos.

La palabra "permitido" se usa en sentido restringido.

No autoriza el uso de colores con fines de encubrimiento o engaño, aunque se trate de colores "permitidos"; todas las leyes sobre alimentos llevan cláusulas prohibiendo que los alimentos y bebidas se coloreen de manera que pueda encubrirse la calidad defectuosa o se les preste una falsa apariencia de valor.

IDENTIFICACION:

Puesto que algunos estados de la Unión Americana limitan el uso de colores de Alquitrán de Hulla o lo prohíben totalmente, conviene distinguirlos de los de origen vegetal o animal. Los colorantes de Alquitrán de Hulla hidrosolubles son ácidos o básicos. Los colorantes básicos se precipitan de la solución con Tanino y tiñen tiras de lana blanca pura en solución neutra o ligeramente alcalina. Los colorantes ácidos no se precipitan por el Tanino y tiñen tiras de lana blanca pura en solución ligeramente ácida. A las tiras de lana teñidas en este caso puede extraérseles el color tratándolas con una solución débil de amoníaco; secando luego la tira original de lana y acidulando la solución, esta tiñe por segunda vez una nueva tira de lana. Esta es la prueba de doble teñido y sirve para excluir la mayoría de los colores vegetales.

Las soluciones de ciertos colorantes naturales, por ejemplo de orchilla, pueden descolorarse con caolín, mientras

que los colores de Alquitrán de Hulla no desaparecen fácilmente. (6)

### PROPIEDADES TERAPEUTICAS

#### COAL-TAR, BREA DE HULLA, ALQUITRAN DE HULLA

Puede suceder que el Alquitrán de Hulla adquirido en una Farmacia sea más activo que la de otra. Algunos Dermatólogos consideran que las Breas que se elaboran en Inglaterra y el Continente Europeo son mejores que las fabricadas en E.E.U.U. por lo cual muchos especialistas norteamericanos prefieren solución de Coal-Tar fabricada en Inglaterra por WRIGHT, LAYMAN y UMNEY, LTD.

Las breas producen hiperqueratosis (Hipertrofia de la capa córnea) y acantosis (hipertrofia de la capa de células epiteliales espinosas, pero se emplean para tratar ambos procesos por suponer que lo primero que harían sería provocar la atrofia de estas excrecencias aunque luego pudieran provocarlas.

No sabemos a que razones obedezca el hecho de gozar los alquitranes de reputación firme. A veces se consideran agentes reductores que normalizan la queratinización defectuosa.

Poco sabemos sobre acción Farmacológica de las Breas o Alquitranes, no solo son Queratolíticas, sino también en cierto grado vasoconstrictoras, astringentes, antipruriginosas (el término prurigo es expresión un tanto genérica que se aplica a las Dermatosis caracterizadas por el desarrollo de Pápulas con intenso picor) y antipruríticas.

El Coal-Tar es un producto que se incorpora a cualquier vehículo y que a veces se aplican con pincel, sin diluir.

El alquitrán obtenido por destilación en horno de Cok es más eficaz para tratar erupciones visiculares y el obtenido por destilación en alambiques vertical dan mejor resultado en los procesos Psoriasisiformes.

El Alquitrán de Hulla puede combinarse con Acido Salicílico para ejercer a la vez acción estimulante y Queratolítica. Las Breas sensibilizan la piel para los rayos ultravioletas; deben tenerse en cuenta cuando se apliquen en verano o partes descubiertas.

El Alquitrán de Hulla tiene reacción alcalina y los otros ácida (los alquitranes de madera) y menos irritante que los demás alquitranes.

Es sorprendente que se pueda usar alquitrán durante largo tiempo para tratar dermatosis sin acción cancerígena (es poderoso agente carcinógeno en conducciones experimentales. (5)

El Alquitrán de Hulla presenta una reacción indudable con el cáncer.

En 1915 se ha logrado producir el cáncer experimental en los conejos, para ello se untaba la cola del animal con Alquitrán de Hulla.

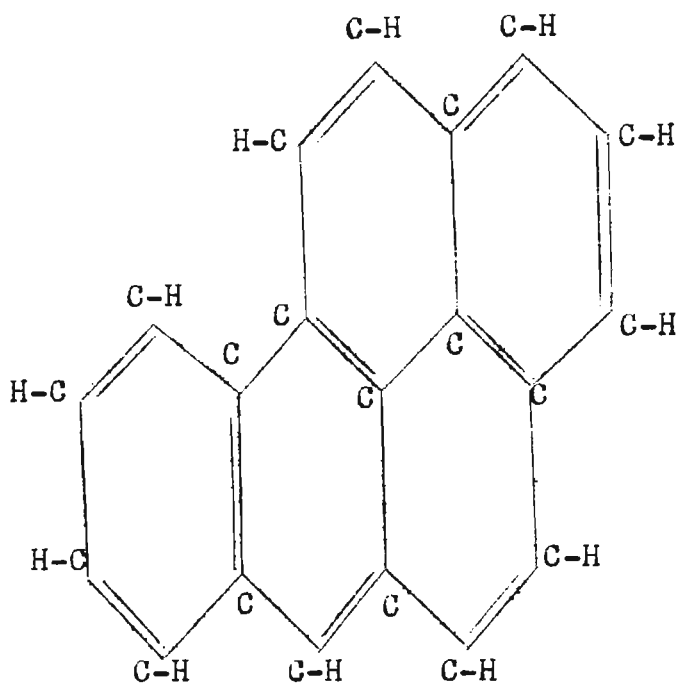
Resultados más evidentes se consiguieron con ratones blancos a los que se les frotó la piel con dicho Alquitrán.

Los siguientes compuestos actúan como carcinógenos de extraordinario poder.

El 3, 4 - Benzopireno, C<sub>20</sub>, es el compuesto más carcinógeno de los que integran el Alquitrán de Hulla.

Se presenta en cristales de color amarillo pálido.

La forma desarrollada que se atribuye es la siguiente:



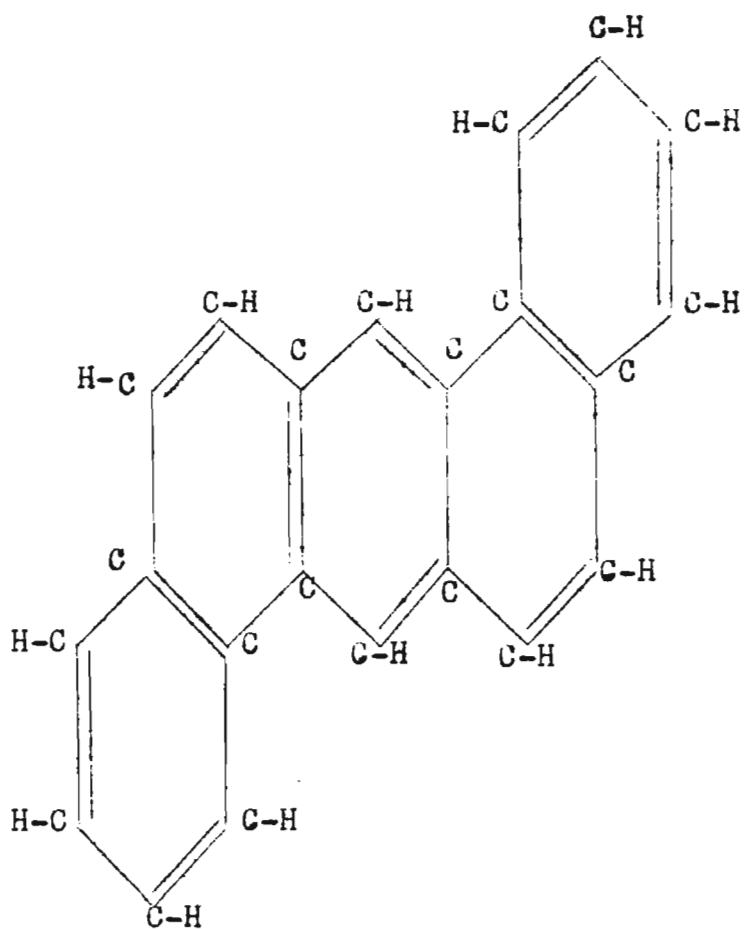
3, 4-BENZOPIRENO C<sub>20</sub>



El 1, 2, 3, 6 Dibenzan treno  $C_{22} H_{14}$  es extraído del A1 quitrán de Hulla en estado de pureza.

Cristaliza en hojuelas plateadas.

Posee elevado poder carcinógeno. Se le atribuye la siguiente fórmula:



1, 2, 5, 6 DIBENZANTRENO



Alquitrán de Hulla o Alquitrán Mineral o Coal-Tar se usa en las Psorriacis, Ezcematides, Saborreas, etc., en Pomadas al décimo, al quinto y al tercio.

El Alquitrán de Hulla tiene propiedades antisépticas, y antipútridas.

PREPARACIONES DE COAL-TAR BREA DE HULLA,  
Y ALQUITRAN DE HULLA

FORMULAS

USOS

SOLUCION DE ALQUITRAN DE HULLA U.S.P. B.P.

(Liquor picis carbonis; Liquor carbonis detergens)

ALQUITRAN DE HULLA .....	200 g.
POLISORBATO 80 .....	50 g.
ALCOHOL, c.b. ....	
para hacer .....	1.000 g.

Mézclese el alquitrán de Hulla con 500 g. de arena lavada y añádase el polisorbato 80 y 700 ml. de alcohol. Macérese la mezcla durante siete días en un recipiente cerrado y agítandola frecuentemente. Filtrese y enjuáguese el recipiente y

el filtro con suficiente alcohol para hacer 1.000 ml de producto.

Contenido Alcohólico de 81 a 86% de  $C_2 H_5 OH$  .

Conservación En envases debidamente cerrados.

Usos: Esta solución se usa en aplicaciones externas, diluidas con 9 volúmenes de agua en el tratamiento de afecciones cutáneas crónicas. (6)

#### DERMATITIS DE ESTASIS CRONICAS

En esta fase se evitarán el jabón y el  $H_2O$  u otro medio de limpieza.

Puede emplearse una de las aplicaciones siguientes para reducir el grosor de la piel y aliviar el prurito.

- 1) Coal-Tar crudo y vendaje de Elastoplast que se deja durante varios días; répitase tantas veces como sea necesario.
- 2) En casos seleccionados puede secarse una placa de eczema húmeda persistente mediante la aplicación de Coal-Tar crudo.

No es necesario eliminar la brea antes de la nueva aplicación, Si el enfermo es alérgico al alquitrán no se intentará nunca limpiar la piel mecánicamente del alquitrán, se agotara o eliminará con el oxidado en caso de sensibilidad. (8)

cación. Si el enfermo es alérgico al alquitrán no se intentará nunca limpiar la piel mecánicamente del alquitrán, se agotará o eliminará con el oxidado en caso de sensibilidad.

(8)

### ECZEMA EN LOS LACTANTES Y LOS NIÑOS

#### TRATAMIENTO TOPICO: ALQUITRANES

Alquitranes, por razones inexplicables los lactantes y los niños toleran muy bien los alquitranes en la fase aguda, subagudas o crónicas de la ECZEMA. Encontramos muy apropiada la fórmula siguiente:

Coal-Tar Cruda..... 8 Partes

OZn ..... 8 Partes

Se mezclan en un mortero y se deja reposar 24 horas.

Después se agregan:

Almidón..... 60 Partes

Vaselina ..... 60 Partes

Se aplica diariamente (sin quitar las unciones anteriores) Y se mantiene fijo usando una cubierta que no se cambia o lava más de una vez a la semana. La tela impregnada de Brea sirve con el tiempo de tratamiento adecuado y puede colocarse por la noche en un lugar de ulteriores aplicaciones de Brea. (8)

COMO ANTISEPTICO

Como antiséptico se prescribe en forma de emulsión en H<sub>2</sub>O o en emulsión con jabón Ejemp.

Rp/

Alquitrán Mineral..... 50 gs.

Tr de Quilaya Saponaria..200 gs.

De esta emulsión se utiliza una parte que se diluye en 10 de H<sub>2</sub>O.

Rp/

Alquitrán de Hulla a. a 100 grs.

Jabón

Alcohol a 85°

De esta emulsión se utiliza 30 grs. por litro de H<sub>2</sub>O

Brocq aconseja el Coal-Tar en afecciones Psoriasiformes eczematizadas, recomendando la siguiente fórmula:

Rp/

Coal-Tar bruto..... 2 grs

OZn a. a. Vaselina blanca purí-

sima..... 8 grs



UNGUENTO DE BREA DE HULLA

Brea de Hulla.....	50 grs.
Almidón.....	250 grs.
Oxido de Cinc.....	250 grs.
Petrolato Blanco.....	450 grs.
	<hr/>
	1.000 grs.

Incorpórese el almidón y el óxido por el Petrolato Blanco para formar una Pasta homogénea y agréguese después la Brea.

(Mézclese) (3)

EXTRACTO DE BREA DE HULLA (Hager)

Se agita la breca con éter o con benzol y se evapora la solución etérea o benzólica.

(3)

CASANTROL UNNA

Unguento de Caseina.....	90 grs.
Extracto de Brea de Hulla.....	10 grs.

EMULSION DE BREA DE HULLA

Emulsio Picis lithanthracis  
(emulsión de Coal-Tar)

Tr de Quilaya con Brea de Hulla ....	20 grs.
Agua destilada.....	8 grs.

(3)

COAL-TAR SAPONINADO

Tintura de Quilaya al Coal-Tar

Liquor carbonos Octergens (Según Le Beuf-Call)  
-FARMACOPEA FRANCESA-

Brea de Hulla..... 1 g.

Tr Quilaya..... 4 g.

Se deja 8 días en reposo y se filtra

Se usa puro o diluido (1: 5-20)

(3)

PREPARACIONES OFICINALES DE

BREA DE HULLA, ALQUITRAN DE HULLA, COAL-TAR

a) Brea de Hulla USP

b) Pomada Brea de Hulla en USP (6.5 x 100 en la USP  
XV (3 x 100).

c) Solución de Brea de Hulla N.F. (20 x 100 en alcohol)

d) Solución Clorofórmica de Brea de Hulla N.F.

(5 x 100) en Cloroformo.

Indicada sobre todo como antiséptica, no como quera-  
tolítica.

(5)

ALQUITRAN DE HULLA U.S.P. B.P.

(Pix carbonis; Pix lithanthracis)

POMADA DE ALQUITRAN DE HULLA U.S.P.

(Ungüentos picis carbonis)

Alquitrán de Hulla..... 10 gs.  
Polisorbato 80 ..... 5 gs.  
Pasta de óxido de cinc.....985 gs.  
Para hacer... 1.000 gs.

Mézclese el Alquitrán de Hulla con el polisorbato 80 e incorpórese la mezcla a la pasta de óxido de cinc.

Si así lo desea el doctor, la pomada puede prepararse con Alquitrán de Hulla lavado. Para lavar éste, revuélvase o agítese en aproximadamente 5 veces su volumen de agua purificada; después, decántese el agua separada. El proceso se repite varias veces. Luego el Alquitrán se seca calentándolo en un baño de agua.

NOTA: La Pomada de U.S.P. XVI difiere en concentración de la que figuraba en la U.S.P. XV, que especificaba 3% de Alquitrán de Hulla.

CONSERVACION: En envases firmemente cerrados.

USOS: En el ECZEMA y otras DERMATOSIS CRONICAS.



SOLUCION CLOROFORMICA DE ALQUITRAN DE HULLA N.F. IX

Mézclense 50g. de Alquitrán de Hulla con 800 ml de Cloroformo y agítese hasta que se efectúe la solución. Fíltrese si es necesario y agréguese a través del filtro suficiente cloroformo para completar 1.000 ml de solución.

USO: Irritante local en enfermedades de la piel. (6)

ESPECIALIDADES QUE CONTIENEN

COAL-TAR, ALQUITRAN DE HULLA, BREA DE HULLA.-

PRAGMATAR

Es una combinación de Brea de Hulla destilada, S, Acido Salicílico que mancha, huele y ensucia menos que la pomada de Brea crudas y arrastra con facilidad por lavado con H<sub>2</sub>O

(5)

DERNAFTAN

Destilado de Petróleo, consistencia blanda que parece actuar sobre todo como coloide protector, evitando la pérdida de grasa y el secado de la piel. También es Querato Plástico que substituye algunas veces al Alquitrán de Hulla en los pacientes sensibles al mismo. Es producto semisólido, color pardo obscuro, sin Fenol ni S. miscible con las grasas, Petrolato y bases para pomadas, pero no con H<sub>2</sub>O ni Glicerina. Las manchas de ropa se pueden quitar con éter y bencina. (5)

TARBPNIS

(Reed & Carnrick). Crema que contiene 5% de extracto de Alquitrán de Hulla especial.

USOS: En el tratamiento de dermatosis comunes. (6)

UL-TAR

(Ulmer) Crema que contiene 1% de principios activos de una solución de Alquitrán de Hulla y Mentol.

USOS: ECZEMA Infantil. (6)

VA-TAR

(Ulmer) Crema que contiene 1% de Alquitrán de Hulla crudo seleccionado.

USOS: ECZEMA Infantil y afecciones similares, aplicado como tópico. (6)

MATERIAS EXPERIMENTALES

Fueron seleccionados principalmente las siguientes bases para la preparación del Ungüento de Coal-Tar.

- a) Modificaciones del Ungüento de Propilen Glicol
- b) Ungüento Hidrofílico
- c) Base Beeler's
- d) Base emulsión de OZn

Como emulsionante para bases de ungüentos de Coal-Tar han sido elegidos esencialmente:

- a) Mezcla de Polioxietilen Monolaurato Sorbitan y Monolaurato Sorbitan (twen 20 y Span 20)
- b) Monolaurato Sorbitan (span 20)
- c) Lauril Sulfato de Sodio
- d) Polioxietilen Monolaurato Sorbitan (twen 20)
- e) Polioxietilen Monoleato Sorbitan (twen 80)

Han sido incorporadas dentro de las bases anteriormente mencionadas:

- a) Coal-Tar
- b) Una mezcla de Coal-Tar Polisorbato 80,
- c) Aceite de Coal-Tar derivado de una solución de Coal-Tar.

La actividad fungicida de Ungüentos de Coal-Tar en las bases han sido determinadas.

MONOLAURATO DE POLIOXIETILEN SORBITAN (PSL)

Líquido aceitoso amarillo, viscosidad cerca de 350 cps a 25°C soluble en el agua, en etanol y etilen Glicol; insoluble en aceites minerales y aceites de semillas.

Ejemp de Maíz

HLB valor 16.7

MONOLAURATO DE SORBITAN (SM)

Líquido aceitoso rojo ambar, viscosidad cerca de 4.500 cps a 25°C. Soluble en Etanol, dispersable en agua y soluble en aceite mineral, aceites de semillas y en Etilen Glicol.

HLB valor 8.6

DIOCTIL SULFOSUCCINATO SODICO USP (DSS)

Blanca, plástico sólido semejante a cera.

1 gm. se disuelve lentamente en 70 mls de H<sub>2</sub>O

Soluble en alcohol y Glicerina, muy soluble en bencina de Petróleo.

LAURIL SULFATO DE SODIO USP (SLS)

Material cristalizado blanco con luz amarilla.

1 gm. disuelto en 10 mls de H<sub>2</sub>O, forma una solución opaca.

HLB valor 40.

MONOLAURATO DE SORBITAN (SM) y

POLIETILEN MONOLAURATO SORBITAN (PSL)

Esta combinación de agentes de superficie activa fue incorporada en varias bases solamente en la proporción de 5%.

MONOLEATO POLIETILEN SORBITAN

(POLISORBATO 80 USP) (PSO)

Líquido aceitoso de color limón ámbar, soluble en H<sub>2</sub>O produciendo soluciones casi coloreadas. Soluble en alcohol, aceite de semilla de algodón, aceite de semillas, acetato de etilo, metanol y tolueno. Insoluble en aceites minerales y algunos aceites de semillas.

Viscosidad = 350 cps a 25°C

HLB valor 15

(1)

LAS BASES

UNGUENTOS DE POLIETILEN GLICOL USP XV

La mezcla oficial 40 - 60 de Polietilen Glicol 4.000 y Polietilen Glicol 400 fue usado.

Polietilen Glicol.....4.000	- 40 g.
"          "          ..... 400	- 60 g.
Coal-Tar.....	- 2 g.

UNGUENTO HIDROFILICO USP XV

El unguento oficial fue usado como el modelo de esta serie de bases.

El 5% de Polioxicestearato 40 fue reemplazado con 1 - 5% de uno de los emulsificantes ya citados.

Estearil alcohol .....	25 grs
Petrolato Blanco.....	25 grs
Propilen Glicol.....	12 grs
Emulsificante.....	2 grs
Agua.....	34 grs

BASE BECLER'S

La composición del modelo de base después de la Base Becler's fue:

Cetil Alcohol .....	15 grs.
Cera Blanca.....	1 gr.
Propilen Glicol.....	10 grs.
Emulsificante.....	5 grs.
Agua.....	72 grs.

El 2% de Lauril Sulfato de Sodio de la forma original fue reemplazada con la cantidad especificada de emulsificante seleccionado.

UNGUENTO EMULSIONADO DE OZn

Una modificación de una base de emulsión almidón OZn fue ensayado en este estudio.

Un número de modificaciones de las bases de unguentos de Coal-Tar fueron ensayados y las fórmulas seleccionadas siguientes son satisfactoriamente razonable:

OZn .....	16 grs.
Almidón .....	16 grs.
Petrolato Blanco .....	34 grs.
Agua.....	34 grs.
Emulsionante.....	C. S.

PREPARACION DE UNGUENTO DE COAL-TAR

Los unguentos experimentales fueron preparados por incorporación de los siguientes compuestos a las bases selectas:

- 1) Coal-Tar USA ..... 3%
- 2) Una mezcla de Coal-Tar (6 Partes y  
Polisorbato (1 Parte)..... 3%
- 3) El aceite Coal-Tar..... 2%

(Esta cantidad de Coal-Tar fue determinada como equivalente al 3% de la base de Coal-Tar original.

(1)

ACEITE DE COAL-TAR (CTO)

El extracto de Coal-Tar usado en este estudio fue esencialmente la porción de Coal-Tar U.S.P. XV soluble en alcohol.

Solución de Coal-Tar preparado de acuerdo al procedimiento USP, fue filtrado a través de un embudo de vidrio de finos poros.

El resultado de la solución es evaporado a la presión atmosférica y a una temperatura de 80°C.

De 1.000 mls. de solución (200 grs. de Coal-Tar) fueron obtenidos 137 mls de un líquido de color ambar oscuro.



Este extracto líquido fue usado en experimentos subsiguientes y habrá de referirse como Aceite de Coal-Tar (CTC), aunque solamente se hizo un ensayo debido a su poca potencia, en comparación a los otros compuestos.

El Aceite de Coal-Tar, Coal-Tar-Twon 80 mezclados se juntan facilmente con la base, y el Coal-Tar puede ser mezclado satisfactoriamente por este procedimiento.

Los unguentos fueron preparados por simple incorporación de los materiales de Coal-Tar en la base usando espátula o rastra. (1)

#### PREPARACION DEL UNGUENTO COAL-TAR

Usando como base:

##### a) Unguento Hidrofilico U.S.P. XV

Estearil Alcohol.....	25 grs.
Petrolato Blanco.....	25 grs.
Propilen Glicol .....	12 grs.
Emulsionante.....	2 grs.
Agua.....	34 grs.

#### TECNICA:

En baño de maría se derriten el Estearil Alcohol con el Petrolato Blanco.

El Propilen Glicol y el emulsionante, se disuelven en el agua y se calienta a la temperatura 65°C,

luego con agitación constante se vertió fase acuosa sobre oleosa, se dejó enfriar y se incorporó el Coal-Tar hasta obtener una pomada uniforme.

1er. ENSAYO..... Se usó:

Coal-Tar puro

Emulsionante Dioctil Sulfosuccinato  
de sodio

2º. ENSAYO..... Se usó:

Coal-Tar puro

Emulsionante: Twen 80  
(Polisorbato 80)

3er. ENSAYO..... Se usó:

Aceite emulsionado con  
Twen 80

Emulsionante: Dioctil Sulfosuccinato  
de Sodio

4º. ENSAYO..... Se usó:

Aceite de Coal-Tar

Emulsionante: Twen 80

Estas modificaciones, se hicieron teniendo como variante en las fórmulas de Ungüento Hidrofílico U.S.P. el Coal-tar y el Emulsionante.

b) Base Beeler's

Cetil Alcohol ..... 15 grs.  
Cera Blanca..... 1 gr.  
Propilen Glicol..... 10 grs.  
Emulsionante..... 5 grs.  
Agua..... 72 grs.

Técnica:

En baño de maría se fundió el Alcohol Cetílico y la Cera en el Propilen Glicol (Se calentó a 65°C.) Se disolvió el emulsionante en Agua y en baño de maría, se calentó a 65°C.

Poco a poco se añadió la fase oleosa a la acuosa, agitando vigorosamente hasta solidificarse. Luego se incorporó el Coal-Tar con agitación hasta formar una Pomada uniforme.

5º. ENSAYO..... Se usó:

Coal-Tar Puro

Emulsionante: mezcla de Twen 20  
y Span 20

De la Base Beeler's se hicieron dos ensayos más, a prueba de ungüentos, según el Emulsificante y Coal-tar utilizado.

6º. ENSAYO..... Se usó:

Coal-Tar Emulsionado con Twen 80

Emulsionante: Mezcla de Twen 80 y

Span 20.

7º. ENSAYO..... Se usó:

Coal-Tar puro

Emulsionante: Lauril Sulfato de

Sodio

c) Base de

Ungüento de Polietilen Glicol U.S.P.

Polietilen Glicol      4.000..... 40 grs.

Polietilen Glicol      400 ..... 60 grs.

Se calentaron los Glicoles Polietilénicos en baño de maría hasta 65º; se quitó del baño, se agitó hasta que solidificó y se le incorporó el Coal-Tar

Se hicieron los siguientes ensayos:

8º. ENSAYO..... Se usó:

Coal-Tar Puro

9º. ENSAYO..... Se usó:

Coal-Tar Emulsionado con

Twen 80

d) Ungüento de Oxido de Zinc

OZn ..... 16 grs.  
Almidón..... 16 grs.  
Petrolato Blanco..... 34 grs.  
Agua..... 34 grs.  
Emulsionante..... c. s.

Técnica: El Almidón y el OZn, fueron mezclados con el petróleo derretido y el emulsificante  
El agua previamente calentada a 70 - 80°C. Fue incorporada con agitación. Luego se incorporó el Coal-Tar.

Se hicieron dos ensayos:

10º. ENSAYO..... Se usó:

Coal-Tar Emulsionado con Twen 80

Emulsionante: Twen 80.

11º. ENSAYO..... Se usó:

Coal-Tar Puro

Emulsionante Twen 80

### RESULTADOS

En general el 3% de Agente de Superficie activo rinde un producto más satisfactorio.

#### UNGUENTOS HIDROFILICOS COMO BASE DE UNGUENTOS

Las modificaciones de los productos a base de unguentos Hidrofílicos rinden unguentos satisfactorios, para concentraciones de 2 - 5% de todos los emulsionantes, excepto Monolaurato de Sorbitan.

#### BASE DE UNGUENTO BEELER'S

Diocil Sulfosuccinato de NA no produce bases satisfactorias.

El Polietilen Monolaurato Sorbitan es satisfactorio en 2- 5% y la mezcla del Polietilen Monolaurato Sorbitan en un 5% .

Estos producen unguentos de Coal-Tar más satisfactorios que las formulaciones originales de Lauril Sulfato de Sodio.

#### UNGUENTO DE POLIETILEN GLICOL USP XV

Esta base es enteramente hidrosoluble y no mancha la ropa. La gran solubilidad de esta base impide la adición de soluciones acuosas en exceso de 5 a 8% de la fórmula total.

BASE EMULSION OXIDO Zn

En la preparación de esta base:

Polisorbato 80:       PSO 2 y 3%  
Polietilen Mono-  
laurato Sorbitan:   PSL 2 y 3%

producen preparaciones satisfactorias desde el punto de vista Farmacéutico.

Algunos grados de gelatinización de Almidón pueden ser observados a través del microscopio, pero la textura de las bases fue satisfactoria para una observación subjetiva.

La 1ª. base a la cual se incorporó el Coal-Tar fue la de OZn, pero no debe ser considerada como la mejor base típica de emulsión.

En base de este estudio se recomienda para la preparación de un unguento de Coal-Tar satisfactorio la siguiente fórmula:

Coal-Tar o Coal-tar emulsionado.....	2 grs.
Estearil Alcohol.....	25 grs.
Petrolato Blanco.....	25 grs.
Propilen Glicol.....	12 grs.
Emulsificante.....	2 grs.
H <sub>2</sub> O .....	34 grs.

Como emulsificante se usa Dioctil Sulfosuccinato de Sodio o Polioxyetilen Monolaurato de Sorbitan.

PROCEDIMIENTO

- a) Mezcle el Esteail alcohol con el Petrolato Blanco y derrita sobre un baño de agua.
- b) Disuelva el Propilen Glicol y el Emulsificante en  $H_2O$ .
- c) Caliente a la misma temperatura.
- d) Añada fase acuosa (b) sobre la oleosa, (a)
- e) Enfríe
- f) Incorpore agitando el Aceite de Coal-Tar.



## EVALUACION FUNGICIDA

La actividad fungicida del Coal-Tar en Ungüentos fue estudiado por inhibición de los hongos: *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*; en placas de Agar Sabourand's.

TECNICA: Se hizo una dilución de esporas del hongo, agregando solución fisiológica estéril de un tubo que contiene el crecimiento del *T. Mentagrophytes*; de ésta se tomó 1cc de dilución y se pasó a otro tubo conteniendo 9cc de solución fisiológica estéril. De esta dilución se puso 1cc en cada placa extendiéndola con ayuda de una aza. Luego se colocaron las muestras en cuadros de papel filtro estéril en cada caja. Se sellaron herméticamente con cinta adhesiva para evitar contaminación. Se incubó a temperatura ambiente por espacio de 10 días y fueron leídas las zonas de inhibición.

Del *T. rubrum* se hicieron inoculaciones directamente en la periferia de la muestra a prueba.

### RESULTADOS

- a) No existió completa inhibición, pues las zonas inhibidas fueron de  $\text{mm}$ .
- b) Zonas de inhibición de Base Beeler's y OZn fueron menores de un  $\text{mm}$ .
- c) El Coal-Tar en unguentos no es recomendable para ser utilizado como fungicida por su ínfimo poder inhibitorio en comparación de muchos fungicidas modernos.

Teniendo en cuenta acción tan eficaz del Coal-Tar en Dermatitis seborreica, se dan a continuación fórmulas y técnicas de algunas preparaciones Farmacéuticas.

SHAMPOO DE COAL-TAR

ESTADO: Líquido

FORMULA: Emulsificante..... 20 grs.  
Coal-Tar..... 4 grs.  
H<sub>2</sub>O .....200 grs.

TECNICA: Se mezcla el Emulsificante con el H<sub>2</sub>O luego agitando se añade el Coal -Tar; y a continuación se filtra.

USO: Externo Hacer Shampoo cada 2 días o a la hora del baño.

El Texapon fue el emulsionante usado.

Se usaron las siguientes clases:

- a) Texapon extracto    A 400
- b) Texapon extracto    NT
- c) Texapon extracto    Na

	<u>A 400</u>	<u>Na</u>	<u>NT</u>
<u>DEFINICION</u> <u>QUIMICA</u>	<u>Lauril</u> <u>Sulfato</u> <u>Amónico</u>	<u>Lauril-Eter</u> <u>Sulfato</u> <u>Amónico</u>	<u>Lauril-Eter</u> <u>Sulfato de</u> <u>Amina</u>
<u>ESTADO</u>	Líquido	Líquido	Líquido
<u>SUBSTAN-</u> <u>CIA ACTI-</u> <u>V. DETER-</u> <u>GENTE %</u>	33 - 35 Apróx.	23 - 25 Apróx.	34 36 Apróx.
<u>Nº SULFA-</u> <u>TADO %</u>	1 - 2%	_____	_____
<u>CLORURO</u>	Inf. a 1,5	Inf. a 1	Inf. a 6
<u>PH</u> <u>SOLUCION</u> <u>1%</u>	6,5 Apróx.	6,5 Apróx.	6,2 - 7 Apróx.
<u>VISCOSI-</u> <u>D.D cP a</u> <u>20°C.</u>	4000-4500 Apróx.	2600-3400 Apróx.	2700-3200 Apróx.
<u>PUNTO DE</u> <u>ENTURBIA-</u> <u>MIENTO °C</u>	Inf. a 5	Inf. a 0	Inf. a 0
<u>DENSIDAD</u> a 20°C.	1,05 Apróx.	1,05 Apróx.	1,10 Apróx.
<u>TIPO</u>	Anión Activo	Anión Activo	Anión Activo
<u>APLI-</u> <u>CA-</u> <u>CION</u>	Shampús Líquidos Detergen- tes para Alfombras Dispersan- tes para pinturas de Emulsión	Shampús Líquidos Baños Espumantes	Shampús Líquidos Baños Espumantes

SOLUCION DE ALQUITRAN DE HULLA U.S.P.

(liquor picis carbonis; Liquor carbonis detergens)

Alquitrán de Hulla.....	200 g.
Polisorbato 80.....	50 g.
Alcohol c. b. ....	
Para hacer	<u>1.000 g.</u>

Mézclase el Alquitrán de Hulla con 500 g. de arena lavada<sup>1</sup> y añádase el Polisorbato 80 y 700 ml de Alcohol. Macérese la mezcla durante siete días en un recipiente cerrado agitándola frecuentemente. Filtrese y enjuáguese el recipiente y el filtro con suficiente alcohol para hacer 1000 mls de producto.

CONTENIDO ALCOHOLICO De 81 a 86%de C<sub>2</sub> H<sub>5</sub> CH

CONSERVACION En envases firmemente cerrados.

USOS: Esta solución se usa en aplicaciones externas, diluida con 9 volúmenes de agua en el tratamiento de afecciones catáneas crónicas.

---

<sup>1</sup>La arena lavada puede prepararse de la manera siguiente: digiérase arena dura, limpia, a temperatura ambiente, con una mezcla de 1 parte de Acido Clorhídrico y 2 partes de Agua (aproximadamente 13% de HCl) durante varios días, o bien a temperatura elevada durante varias horas. rocójase la arena en un filtro, lávese con agua hasta que ésta salga neutra.

## CONCLUSION

### COAL-TAR

- a) Coal-Tar puede ser incorporado en una emulsión o/w, y en una base miscible en H<sub>2</sub>O, para producir un ungüento farmacéutico elegante estable.

### POLISORBATO 80

- b) El uso de Polisorbato 80 como un agente dispersante simplifica el aspecto químico de la incorporación de Coal-Tar, sin embargo no aumenta apreciablemente la salida del Coal-Tar cuando son usadas bases inmiscibles en H<sub>2</sub>O.

### DI OCTIL SULFOSUCCINATO DE SODIO

- c) Es el agente más efectivo estudiado en este reporte. Agentes de superficie activa aniónica son algunas veces irritantes

Pero un reporte indica que el Dioctil Sulfosuccinato de Sodio tiene la facultad de no ser irritante a un nivel de 2%.

En estos estudios el Dioctil Sulfosuccinato Sódico es efectivo alrededor de un 2% como alto nivel.

POLIOXIETILEN

MONOLAURATO DE SORBITAN

d) Aunque es menos efectivo que el Dioctyl Sulfosuccinato de Sodio también produce ungüentos satisfactorios cuando es usado como un emulsificante en bases de emulsión o/w.

UNGUENTOS HIDROFILICOS TIPO BASE

e) Parece ser la base más satisfactoria para ungüentos de Coal-Tar y pueden ser usados con varios tipos de agentes de superficie activa como emulsionante.

BASE BEELER'S

f) Esta base emulsión debido a su extremadamente alto contenido en H<sub>2</sub>O presenta problemas de estabilidad y ellas tienen pequeñas ventajas para ser recomendadas en vez de bases de emulsión de un contenido de agua en un nivel de 35% 50%.

g) El Coal-Tar, mezcla de Coal-Tar - Polisorbato 80 poseen más o menos la misma efectividad. El Aceite de Coal-Tar posee menos efectividad.

h) La mezcla de Coal-Tar Polisorbato 80 facilita la mezcla de Coal-Tar y la base.

i) El Aceite de Coal-Tar, también facilita la mezcla de Coal-tar y la base y molesta y mancha menos en compuestos.

J) El ungüento Hidrofílico U.S.P. XV se recomienda para la preparación de ungüentos de Coal-Tar elegantes y estables.

Como emulsificante se usa Dioctil Sulfosuccinato de Sodio ó Polisorbato 80 .

#### EFFECTIVIDAD FUNGICIDA

K) La efectividad del Coal-Tar como fungicida es limitada en este estudio.

En base a los ensayos de inhibición en los hongos trichophyton mentagraphytes y trichophyton rubrun, no es recomendable como fungicida el uso de Coal-Tar en ungüentos.

L) Actualmente es usado el Coal-Tar en Psoriasis y Dermatitis seborreica recomendándose respectivamente el ungüento de Coal-Tar y Shampoo de Coal-Tar.

B I B L I O G R A F I A

---

- 1) Pharmaceutical Association . "Journal of the American"  
Volunen 20 N° 2. 88,91 (Febrero 1959)
- 2) Soler E. y Batlle. "Medicamenta". Editorial Labor,S.A.  
(Barcelona; España) 4ª Edición . Tomo II,313. (1951)
- 3) "Farmacopea de los E.E.U.U. XIII, 121 ( oficial en los  
Estados Unidos de America desde 1947)
- 4) "Formulario Nacional" Publicada por la American Pharma-  
ceutical Assosiation Washington 7, D.C. (1960)
- 5) Beckman Harry. " Farmacia y Terapeutica Clinicas"  
Editorial Interamericana (Mexico), 840. (1956)
- 6) Cook, Martin, Lenallen y colaboradores. "Farmacia  
Practica de Remington". Union Tipografica Editorial  
Hispano America. (Mexico) 2ª Edición en español.  
372, 438, 621, 660, 662, 736, 746, 1401,1406. (1965)
- 7) Lopez R. Julio. "Quimica General Aplicada a la Medici-  
na y Farmacia". Cultural S.A. (La Habana) 1ª Edición  
tomo IV, 141, 142.
- 8) Conn Howard y colaboradores. "Terapeutica". Salvat Edi-  
tores, S.A. (Barcelona). 560 . (1964)
- 9) Moran Rodolfo N. "Farmacologia y Terapeutica"  
Talleres Graficos de P. Lopez. (Buenos Aires) Tomo I  
233. (1936)
- 10) "Chemical Abstrac". Agosto-Octubre 1947 ( Vol. 41;  
6396a ; Nos. 16 al 20)