

# Uso histórico de las digitales en la medicina popular.

## Preparados cardiotónicos en uso y en desuso.

Navarro García E.<sup>1</sup>, Alonso Díaz P.J.<sup>1</sup>, Alonso Díaz S.J.<sup>1</sup>, Trujillo Carreño J.<sup>2</sup>, Ayuso González M.J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.

<sup>2</sup>Instituto de Productos Naturales y Agrobiología de Canarias.

<sup>3</sup>Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

### Resumen:

En el presente trabajo se aporta de forma resumida, los usos históricos de las diversas especies de Digital, antes y después del descubrimiento de William Withering en 1785, quien marcó un punto de inflexión en el uso de estas plantas, así como de sus principios activos, tan tóxicos y tan útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o de arritmias auriculares crónicas. También se incluyen los preparados farmacéuticos que actualmente se encuentran en uso o desuso, así como sus correspondientes principios activos.

### Palabras Clave:

Digitales, usos históricos, preparados farmacéuticos, principios activos.

### Introducción

Las Digitales pertenecen a la familia de las Escrofulariáceas. Esta familia está constituida por unas 4600 especies de plantas herbáceas, entre las que se encuentran el conocido Gordolobo, las diversas Escrofuláridas o las diferentes Verónicas. Dichas plantas han sido utilizadas desde tiempos muy antiguos por la medicina popular, disfrutando de gran prestigio. Así, el Gordolobo se ha empleado para combatir la tos y catarros de las vías respiratorias. A las escrofuláridas, se le atribuyeron propiedades curativas de la piel (úlceras, hemorroides, escrófulas, sarna de los perros, etc). Las verónicas, se han utilizado para combatir eczemas, como vulnerarias, purgantes, así como por sus virtudes aperitivas y tónicas<sup>1</sup>.

Las Digitales, son abundantes en número de especies, ya que según Klaus Werner existen 19 especies distribuidas en cinco secciones<sup>2</sup>. Considerando aparte, las Digitales de Canarias (*Digitalis canariensis*, *Digitalis isabelliana* y *Digitalis chalcantha*), y que pertenecen al conocido como, género *Isoplexis*<sup>3</sup>. Todas ellas son de una belleza extraordinaria, motivo que ha dado lugar a que en la actualidad, alguna especie forme parte de jardines. A pesar de estas características, las Digitales no han tenido en la Antigüedad tanta trascendencia como el resto de las escrofulariáceas<sup>1</sup>.

Sin embargo, a partir de 1775 y hasta la actualidad, con el descubrimiento de las propiedades cardiotónicas de la infusión de hojas

de *Digitalis purpurea*, por William Withering<sup>4</sup>, han sido miles los trabajos de investigación realizados con todas las Digitales descubiertas, ya sea desde el punto de vista fitoquímico o como del farmacológico y terapéutico. Todo ello ha dado lugar a que la industria farmacéutica se haya ocupado de la elaboración de gran cantidad de preparados, a partir de hojas o principios activos de las diferentes especies de Digital.

### Uso histórico de las digitales en la medicina popular

Las Digitales son plantas del centro y occidente de Europa que han sido ignoradas desde la Antigüedad, pasando inadvertidas y jugando un pobre papel como plantas medicinales. Incluso, en las comarcas centroeuropeas, lugares donde más abundaban, presentaban muy pocos nombres comunes, lo cual indica el pequeño papel de estas plantas en la medicina popular. La medicina árabe nunca hizo mención de las Digitales, a pesar de ser plantas abundantes y llamativas en Marruecos, por ejemplo. Para estas especies no se conocían nombres comunes, sólo se les llegó a llamar con el término "airi" y que significa lo mismo que "alhelí" y que sirve para alegrar los jardines con su presencia.<sup>1</sup>

Las Digitales se han utilizado en medicina popular, al parecer, en Irlanda y Gran Bretaña desde el si-

### Correspondencia:

Dr. E. Navarro García  
Departamento de Farmacología.  
Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.  
38071. La Laguna. Tenerife

glo XI, o tal vez anteriormente. Tampoco en España existían conocimientos sobre las virtudes de estas plantas. Al igual que en algunas regiones francesas, se conocen algunos nombres para mencionar algunas facultades contra mordeduras de víboras (herba da cobra, en Galicia), o para deshinchar tumefacciones (herbo de senfladuro). También en la localidad francesa de Vihiers, estas plantas eran conocidas como "poison" o veneno, que era utilizado para eliminar los piojos de las aves de corral. Aunque especies de *Digitalis*, como pueden ser *Digitalis lutea* o *Digitalis ambigua*, actualmente no se usan, se han empleado en regiones donde abundan, sobre todo por gente de las montañas.<sup>1</sup>

Así, en el valle de Aosta, donde predomina *Digitalis lutea* o en la Saboya francesa donde abunda *Digitalis ambigua*, era normal escuchar que estas especies eran buenas para el corazón cansado, para bajar la presión o para la mala circulación. Además, se habla de que estas especies llegaron a usarse en veterinaria, administrando ciertas dosis de hojas de Digital al ganado bovino, para facilitar alcanzar la excitación sexual, lo que se conoce vulgarmente como "calor."<sup>5</sup>

Los tratadistas del siglo XVI desconocían las virtudes curativas de la digital, siendo preciso llegar a finales del siglo XVIII para que los médicos iniciaran su utilización. Fue William Withering, quien supo que una anciana de Shropshire, preparaba un té con una veintena de hierbas, para curar la hidropesía y al analizar la composición dedujo, que la eficacia se debía a la presencia de la Digital. Así, en el año 1775 usó, por primera vez, la infusión de hojas de Digital en un enfermo con hidropesía, los buenos resultados obtenidos, dieron lugar a que en el año 1785, se incluyese esta droga en la Farmacopea de Edimburgo.<sup>6</sup>

En España, en el año 1784 se publica el tomo V de "Flora Española." En este volumen se describe la Digital y se añaden opiniones acerca de sus propiedades vomitivas, vulnerarias, purgantes, curativa de úlceras escrofulosas, etc. Siendo estas virtudes, las mismas que ya se habían atribuido a esta planta, dos siglos antes.

Algunas digitales como puede ser *Digitalis canariensis* L. o *Digitalis isabelliana* W. han sido utilizadas en la medicina popular Canaria como plantas hipoglucemiantes, lo que ha dado lugar a problemas de intoxicación digitalica. Actualmente su uso ha sido abandonado.<sup>7</sup>

En la actualidad cualquier preparado de hojas de Digital en la medicina popular ha caído en desuso, debido a la potente toxicidad que posee los glucósidos cardiotónicos que se encuentran en las mismas. Sólo, en medicina veterinaria, para palpitations en perros, se suele preparar una infusión de digital y administrar 3-4 cucharadas diarias.<sup>8</sup>

#### Preparados digitalicos o cardiotónicos en uso y en desuso

El Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud en 1949, estableció un preparado patrón internacional de polvo desecado de hojas de *Digitalis purpurea*, consistente en una mezcla de polvos de distinta procedencia. De tal forma, que una unidad internacional es la actividad de 76 mg del preparado estándar.<sup>9</sup>

Antiguamente se estableció la llamada "unidad gato" para valorar los preparados digitalicos, que consiste en obtener la dosis mortal por kilogramo de peso, de dicho digitalico en gatos. Al ser una cantidad que variaba en función de gran cantidad de factores (anestesia, velocidad de inyección, presión arterial, respiración artificial, etc.), se optó por considerar la unidad gato como carente de significado y sólo admitir la unidad internacional. Por otra parte los glucósidos puros no requieren valoración biológica, ya que su actividad es constante y uniforme para un determinado peso de sustancia digitalica.<sup>9</sup>

Existe más de una veintena de preparados digitalicos, de los cuales, alrededor de la mitad se han utilizado o utilizan en la actualidad ya sea en clínica humana o veterinaria lo que da lugar a que se pueda elegir el preparado adecuado según el estado del paciente o animal, así como la vía de administración. Así, estos preparados vienen recogidos en textos y tratados de diversos autores, como los que a

continuación se citan: Fitoterapia Aplicada, de 1995<sup>10</sup>, Martindale The Extra Pharmacopeia, de 1993<sup>11</sup>, Enciclopedia de las Hierbas y las Plantas Medicinales, de 1987<sup>8</sup>, Farmacología Litter de 1977<sup>9</sup>, The Merck Index, de 1983<sup>12</sup>, Pharmacology and Therapeutics, de 1970<sup>13</sup>, A manual of Pharmacology, de 1957<sup>14</sup>.

La tabla muestra el nombre comercial de los preparados cardiotónicos, el principio activo, el nombre de la especie de planta de la cual se ha obtenido el mismo y la situación actual con respecto a su utilización. A continuación se describen de forma resumida las características más básicas de los siguientes preparados farmacéuticos:

**Acetildigitoxina.** Es un derivado del lanatósido A, cuyo nombre de registro es Acylanid y que contiene al menos un 95% de dicho glucósido. Se trata de un polvo microcristalino, blanco inodoro, poco soluble en agua y soluble en alcohol. La forma farmacéutica comercial es a través de tabletas de 0.2 mg y en solución hidroalcohólica en forma de ampollas que contienen 0.2 mg/2ml, con una equivalencia de 1ml = 35 gotas = 0.2mg.

**Acetildigoxina.** Forma parte de preparaciones con varios ingredientes y registrada con diversos nombres como Agolanid, Cedigossina, Lanadigin. La acetildigoxina presenta, en general, las mismas propiedades que la digoxina. Tanto el isómero a como el isómero b han sido usados a las dosis de 200-400 mg/día como dosis de mantenimiento usual durante un mes.

**Canarigenin digitoxosido.** Es un monoglucósido obtenido de hojas de *Digitalis canariensis* L. Se trata de una solución de 150 mg de canarigenín-digitoxosido en 200 ml de etanol puro y luego se lleva hasta 1000ml con agua destilada. La solución hidroalcohólica obtenida se envasa en ampollas de 2 o 5 ml. También el canarigenin-digitoxosido puede venir en forma de comprimidos, conteniendo cada uno de ellos 2-3 mg de principio activo. Este preparado que fue elaborado por Hoffman-La Roche & Cia, actualmente está en desuso.

**Convallaria.** Es un preparado con nombre de registro Convo-

card, constituido por hierbas, flores, rizomas o raíces de *Convallaria majalis*. Varios son los glucósidos obtenidos de esta planta entre los que se encuentran convallarina, convallosido, convallatoxoloso y convallatoxina. La convallaria presenta acciones cardíacas semejantes a las de la digoxina.

**Cymarina.** Se trata de la K-estrofantina-a y que no debe confundirse con la estrofantina -K. Es un glucósido extraído de las raíces de *Apocynum cannabinum*. Presenta efectos farmacológicos similares a los de la digoxina.

**Deslanósido.** Es el desacetilano-tósido registrado como Cedilanid, contiene al menos un 95% de dicho glucósido. Es un polvo blanco y cristalino, inodoro e higroscópico. Poco soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. Debe estar protegido de la luz, a temperatura no superior a 10 °C y en recipientes de vidrio. La forma farmacéutica comercial es a través de ampollas de 0.4 mg/2ml.

**Digital.** Conocida como Hoja de Digital, Digitalis, Foxglove Leaf, Fhola de Dedaleira, Fingerhutblatt, Feuille de Digitale, Digitalis Purpureae Folium, etc, según los diferentes países donde se envase. Se trata de hojas secas de Digital purpurea que contiene un número de glicósidos entre los que se encuentran digitoxina, gitoxina y gitaloxina. Las hojas son ovales u oval-lanceoladas, hasta de 30 cm de longitud y 10 cm de ancho, de color verde oscuro, olor característico y sabor amargo. Se debe almacenar en recipientes herméticos y proteger de la luz. El término Digitalis suele ser usado frecuentemente para describir a toda clase de glucósidos cardiotónicos.

**Digitoxina.** Conocida como digitalina cristalizada o Digitalina Nativille, contiene al menos un 90% de digitoxina. Este glucósido se puede obtener de Digitalis purpurea o Digitalis lanata y se trata de un polvo cristalino blanco, inodoro y sabor amargo. Es prácticamente insoluble en agua, escasamente soluble en alcohol, ligeramente soluble en alcohol metílico y éter siendo muy soluble en una mezcla de cloroformo y alcohol metílico (50:50). Se debe conservar en recipientes herméticos, protegida de la luz y a temperatura no superior a

15° C. La forma farmacéutica comercial es a través de tabletas de 0.1mg y 0.2 mg.

**Digoxina.** Es un glucósido cardíaco obtenido de hojas de Digitalis lanata y que contiene al menos un 96% de digoxina. Registrado con el nombre de Lanacordin, digomal o lanacard, se trata de un polvo blanco y cristalino inodoro y de sabor amargo. Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en cloroformo y alcohol. La forma farmacéutica comercial es a través de tabletas de 0.25 mg y en solución hidroalcohólica de propilenglicol - etanol-agua 40:10:50, en forma de ampollas que contienen 0.25 mg/2ml, con una equivalencia de 1ml = 35 gotas = 0.75 mg.

**Escila.** Se obtiene de las escamas desecadas del bulbo de *Urginea maritima* en forma de polvo pardo amarillento. No se presenta en forma farmacéutica y ha quedado en desuso.

**Estrofantina K.** Registrada como Kombetin o Stropan Vena, es una mezcla de glicósidos de *Strophantus Kombé*. Se trata de un polvo blanco o amarillento, soluble en alcohol de 50° y en agua. La forma farmacéutica comercial es en forma de ampollas de 0.25 mg/ml y 0.5 mg/ml. Presentando una equivalencia de 1 ml = 0.5 mg de ouabaína.

**Estrofantio.** Se obtiene de las semillas de *Strophantus Kombe* o de *Strophantus hispidus*, como polvo de color pardo oscuro y sabor muy amargo. No se conoce como forma farmacéutica y ha quedado en desuso.

**Estrofantósido-K.** Con nombre de registro Estrofosid, es un glucósido nativo de *Strophantus Kombé*. Se obtiene como polvo blanco y cristalino, escasamente soluble en agua y alcohol. Se presenta en forma de ampollas de 0.25 mg/ml.

**Gitalina.** Conocida como gitalina amorfa, es una mezcla de glicósidos obtenidos de Digitalis purpurea. Contiene de un 14-20% de digitoxina, un 13-19% de gitaloxina y un 13-19% de gitoxina. Esta forma amorfa de digital posee, en general, las propiedades de la digoxina y ha sido utilizada de forma similar.

**Gitoformato.** Su nombre de registro es Dynocard. Se trata de un glucósido cardíaco sintético, con

propiedades similares a las de la digoxina. Ha sido utilizado en la insuficiencia cardíaca congestiva, como mantenimiento a la dosis de 60-120 mg/día durante un mes.

**Infusión de Digital.** Se trata de una infusión de 0.50 g de polvo de digital en agua destilada, en cantidad suficiente para (c.s.p.) preparar 100 ml de disolución. En veterinaria, en palpitations de perros, se prepara una infusión de 0.5 g de hojas secas, se filtra y administra a razón de 3-4 cucharas soperas diarias. La infusión de Digital es una mala preparación, ya que en pocas horas se deteriora y pierde potencia, por lo tanto se debe administrar recién preparada. Dado su carácter tóxico, ya que 10 g de hojas secas pueden provocar la muerte de un adulto, el empleo de infusiones ha sido abandonado en la actualidad.

**Lanatósidos A, B y C.** Es una mezcla de glucósidos nativos de Digitalis lanata en porcentajes de, un 46% lanatósidio A, 17% de lanatósidio B y 37% de lanatósidio C. Con nombre de registro Digilanid, se trata de un polvo blanco, inodoro y de sabor amargo, muy poco soluble en agua. La forma farmacéutica comercial es por medio de grageas de 0.25 mg y en forma de solución hidroalcohólica de 0.5 mg/ml con una equivalencia de 1ml = 30 gotas = 0.5 mg.

**Lanatósidio C.** Es un glucósido nativo de Digitalis lanata que contiene al menos un 98% de dicho glucósido. Registrado comercialmente como Cedilanid o Celadigal, se trata de un polvo cristalino, blanco, inodoro e higroscópico. Prácticamente insoluble en agua, cloroformo, éter y soluble en alcohol. Debe conservarse en recipientes de vidrio, protegido de la luz y a temperatura no superior a 10 °C. La forma farmacéutica comercial es por medio de grageas de 0.25 mg y en forma de solución hidroalcohólica de 1 mg/ml, con una equivalencia de 1ml = 30 gotas = 1 mg.

**Metildigoxina.** Es la b-metildigoxina. Registrada con el nombre de Lanirapid, se conoce también con el nombre de Medigoxina y posee las mismas propiedades y usos que la digoxina, pero la acción es más rápida. Se presenta en ampollas y comprimidos. Una ampolla

lla contiene 0.2 mg de b-metildigoxina disueltos en un vehículo hidroalcohólico en cantidad suficiente para (c.s.p.) 2 ml. Un comprimido contiene 0.1 mg de b-metildigoxina, lactosa y excipientes con c. s.p. 1 comprimido.

**Ouabaina.** Conocida como Acocantherina o G-estrofantina que posee como nombres de registro, Purostrophan y Strodival. Es un glucósido obtenido de Strophantus gratus, de Acokanthera schimperii o Acokanthera ouabaño. Se trata de un polvo cristalino y blanco o de cristales inodoros e incoloros. Escasamente soluble en agua y alcohol y prácticamente insoluble en cloroformo, éter y acetato de etilo. Es un producto que debe protegerse de la luz. La forma farmacéutica comercial es a través de ampollas de 0.25 mg/ml.

**Pengitoxina.** Se trata de la pentaacetilgigitoxina. Es un glucósido cardíaco con propiedades similares a la digoxina. Ha sido usada como mantenimiento, en la insuficiencia cardíaca congestiva a la dosis de 400 mg/día durante un mes. También ha sido administrada por vía parenteral.

**Peruvósido.** Con nombre de registro Nerial, es un glucósido obtenido de semillas de Thevetia neriiifolia y que está estructuralmente relacionado con la thevetina A. Ha sido usado en la insuficiencia car-

diaca congestiva a la dosis de 300-900 mg/día durante un mes.

**Polvo de Digital lanata.** Conocida también como Digital de Austria o Austrian Foxglove, es el polvo de hojas de dicha Digital. Contiene entre 1-1.4% de una mezcla de glicósidos cardioactivos, entre los que se encuentran digoxina, digitoxina, acetildigoxina, lanatósido A y deslanósido. Debe conservarse en recipientes herméticos y protegidos de la luz.

**Polvo de Digital purpurea.** Se trata de hojas de digital purpurea reducidas a polvo muy fino. Presenta color verde oscuro con olor característico y sabor amargo. La Brithish Pharmacopoeia considera, que para propósitos terapéuticos debe contener entre 0.36-0.44% de glicósidos cardiotónicos calculados como digitoxina. En el comercio se encuentra en tabletas de 100 mg, o sea una unidad internacional, UI. Se debe almacenar en recipientes herméticos y proteger de la luz.

**Proscilaridina.** Con nombres de registro Caradrin, Sandoscil, Stellarid y Talusin, es un glucósido obtenido de Drimia marítima. Se trata de un polvo blanco y cristalino, muy poco soluble en agua. La forma farmacéutica comercial es a través de grageas de 0.25 mg y 0.5 mg. Presenta acciones cardíacas similares a las de la digoxina.

**Solución de Digitalina.** Se forma a partir de 0.10 g de digitalina cristalizada, 54 ml de alcohol, 32 ml de glicerina y agua en cantidad suficiente para preparar 100 ml. Se obtiene de esta manera, un líquido incoloro de olor y sabor alcohólico y ligeramente amargo. Por su rápida solubilidad en agua ha sido utilizada para preparar soluciones inyectables. También forma parte de soluciones oftálmicas. Cuando se prepara una solución al 1:1000, la equivalencia que se obtiene es 1ml = 50 gotas = 1mg de digitoxina.

**Tintura de Digital.** Con 100g de polvo de hojas de Digital y alcohol de 70° en cantidad suficiente para (c.s.p.) preparar 1000 ml se obtiene un líquido verdoso de sabor amargo, en el que 1ml debe equivaler a 1UI. Esta solución ha quedado en desuso debido a la poca estabilidad y rápido deterioro.

**Tintura de Escila.** Se trata de una solución de 100 g de polvo de escila y alcohol de 70° en cantidad suficiente para preparar 1000 ml. Este preparado también ha quedado en desuso.

**Tintura de Estrofanto.** Solución formada por 100 g de polvo de estrofanto y alcohol de 70° en cantidad suficiente para (c.s.p.) preparar 1000 ml. Este preparado también ha quedado en desuso.

Preparado	Principio Activo	Orígen	Situación actual
Acyanid	Acetildigitoxina	Digitalis lanata	Uso
Agolanid	Acetildigoxina	Digitalis lanata	Uso
Canarigenin-digitoxosido	Canar. digitoxosido	D. Canariensis	Desuso
Convocard	Convallosidos	Convalaria majalis	Desuso
Cymarina	K-estrofantina	Apocynum canab.	Uso
Cedilanid	Desacetillanatóside	D. lanata	Uso
Digital	Mezcla Glucósidos	D. purpurea	Desuso
Digitalina Nativille	Digitoxina	D.purpurea	Desuso
Lanacordin	Digoxina	D. lanata	Uso
Escila	Mezcla Glucósidos	Urginea marítima	Desuso
Kombetin	Estrofantina -K	Strophantus K.	Uso
Estrofanto	Mezcla Glucósidos	Strophantus K.	Desuso
Estrofosid	Estrofantósido K.	Strophantus K.	Uso
Gitalina	Mezcla Glucósidos	D. purpurea	Desuso
Dynocard	Gitoformato	Sintético	Desuso

Preparado	Principio Activo	Origen	Situación actual
Infusión de Digital	Mezcla Glucósidos	D. purpurea	Uso (Med.Vet.)
Digilanid	Lanatósidos A,B y C	D. lanata	Uso
Cedilanid	Lanatósido C	D. lanata	Uso
Lanirapid	Metildigoxina	D. lanata	Uso
Strodival	Ouabaina	Strophantus G.	Uso
Pengitoxina	Pentaacetilgitoxina	D. lanata	Desuso
Nerial	Peruvósido	Thevetia nerifolia	Desuso
Polvo D. lanata	Mezcla Glucósidos	D. lanata	Desuso
Polvo D. purpurea	Mezcla Glucósidos	D. purpurea	Desuso
Caradrin	Proscilaridina	Drimia marítima	Uso
Solución de Digitalina	Digitalina	D. purpurea	Desuso
Tintura de Digital	Mezcla Glucósidos	D. purpurea	Desuso
Tintura de escila	Mezcla Glucósidos	Urginea marítima	Desuso
Tintura de estrofantó	Mezcla Glucósidos	Strophantus K.	Desuso

**TABLA 1**  
Preparados cardiotónicos en uso y desuso actualmente.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Font Quer, P.: Plantas Medicinales. El Dioscórides Renovado. 15ª Ed. Editorial Labor, S.A. Barcelona. 1995.
- Werner K.: Zur nomenklatur und taxonomie von Digitalis L. Bot. Jb. 1960:79, 218-254
- Bramwell D., Bramwell Z.: Flores Silvestres de las Islas Canarias. Ed. Rueda. Madrid. 1990.
- Withering W.: An account of Foxglove and some of its medical uses: with practical remarks in dropsy and others diseases. Swinney. Birmingan, 1785. CG.J. and Robinson London, 1785.
- Poleti, A.: Plantas y Flores Medicinales. Instituto Parramón Ediciones, S.A. Barcelona. 1980.
- Georges, A.: Les heterosides cardiotoniques de la Digitale et leurs derivés semi-syntetiques. Editions Arsacia S.A. Belgium. 1967.
- Jaen Otero, J.: Nuestras Hierbas Medicinales. Ed. Caja Insular de Ahorros. Santa Cruz de Tenerife. 1984.
- Cecchini, T.: Enciclopedia de las Hierbas y de Las Plantas Medicinales. Edt. De Vecchi, S.A. Barcelona. 1987.
- Litter M.: Farmacología. 5ª Edic. Ateneo. Buenos Aires. (1977).
- Peris J.B., Stübing G., Vanaclocha B.: Fitoterapia Aplicada. Ed. M.I.C.O.F.Valencia. (1995).
- Martindale.: The Extra Pharmacopoeia. Thirtith Edition. Edited by James E.F Reynolds. The Pharmaceutical Press. London. 1993.
- The Merck Index.: An Encyclopedia of chemical, drugs and biological. Tenth Edition. Edited by Martha Windholz. Merck & CO, Inc. Rahway. NJ. U. S.A. 1983.
- Grollman A., Grollman E.F: Pharmacology and Therapeutics. 7th Ed. Lea & Febiger. Philadelphia. 1970.
- Sollman T.: A manual of Pharmacology. 8 th. Ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia. 1957.