



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
ZARAGOZA

ESTUDIO PREELIMINAR DE LA SEMILLA DE
AMARANTHUS PANICULATUS COMO AGENTE
DESINTEGRANTE EN TABLETAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
Químico Farmacéutico Biólogo
P R E S E N T A :

Contreras Moreno María del Amparo

ASESOR JOSE LUIS SANCHEZ RAMOS

MEXICO D. F.

1984





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pag.
1. INTRODUCCION	1
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA	2
2.1. Generalidades de la semilla de la alegría	2
2.2. Clasificación botánica de la semilla de la alegría	2
2.3. Estudio analítico de la semilla de la alegría	4
2.4. Propiedades de las tabletas	5
-	
2.4.1 Excipientes	5
-	
i) Diluentes	5
ii) Aglutinantes	5
iii) Desintegrantes	6
iv) Lubricantes	6
v) Colorantes	6
vi) Saborizantes	6
2.4.2 Propiedades físicas y químicas de las tabletas	6
i) Diámetro y forma	6
ii) Dureza	7
iii) Friabilidad	7
iv) Espesor de la tableta	7
v) Variación de peso	7
vi) Contenido uniforme	7
vii) Tiempo de desintegración	7
- Factores que afectan a la desintegración	8
* La fuerza de compresión	8
* Métodos de fabricación empleados	8
* Efecto del lubricante	8
viii) Velocidad de disolución	9
- Importancia y aplicación de la prueba de disolución	9
2.5 Métodos de fabricación	9
i) Compresión directa	10
ii) Granulación en seco	10
iii) Granulación en húmedo	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4. OBJETIVOS	12
5. HIPOTESIS DE TRABAJO	13

6. MATERIAL Y METODOS	14
6.1 Métodos	14
6.1.1. <i>Preparación de la semilla</i>	14
6.1.2. <i>Proceso de fabricación</i>	14
6.1.3. <i>Valoración de las pruebas físicas y químicas de las tabletas</i>	15
6.2 Material	17
6.2.1. <i>Equipo empleado</i>	17
6.2.2. <i>Material empleado</i>	17
6.2.3. <i>Sustancias empleadas</i>	18
6.2.4. <i>Reactivos empleados</i>	18
7. EXPERIMENTACION	19
8. TABULACION Y DESCRIPCION DE RESULTADOS	21
9. DISCUSION DE RESULTADOS	36
10. CONCLUSIONES	38
11. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES	39
12. BIBLIOGRAFIA	40

INTRODUCCION

Este trabajo tiene como finalidad introducir un producto mexicano como es la semilla de alegría en la industria farmacéutica, empleándolo como agente desintegrante en tabletas. Se eligió porque se encuentra en todo el territorio nacional, su adquisición es fácil, y contiene gran cantidad de almidón; que funciona como agente desintegrante al agrandar sus gránulos cuando están en contacto con la humedad, causando la disgregación de la tableta por la presión que ejerce, sobre la misma, liberando así el fármaco; cooperando así al estudio de productos mexicanos cada vez más necesarios para la industria farmacéutica, por la dificultad que representan los productos de importación para ser adquiridos.

Para evaluar la semilla de amaranto como agente desintegrante se comprimieron tabletas a las cuales se les determinaron pruebas físicas para llevar un control en el proceso de tableteado y las pruebas de desintegración y disolución para determinar el efecto desintegrante.

Dando como resultado que la semilla de la alegría funciona como agente desintegrante.

2. - FUNDAMENTACION DEL TEMA

2.1 Generalidades de la semilla de la alegría (*Amaranthus paniculatus*)

La "alegría" es una planta perteneciente a la familia de las amarantáceas, la cual produce semillas que se pueden usar como alimento. (1) (10).

Se le conoce con varios nombres, entre ellos "alegría", en Jalisco y la mesa central, "bledo" en Durango y Chiapas; "guate" o "huautli" en Sonora.

Se trata de una planta perfectamente adaptada a nuestros climas, de fácil cultivo, de magníficos rendimientos y sobre todo de gran utilidad. Se usa para preparar una golosina muy común en las ferias y que en el centro de la República se denomina alegría y en varios lugares del Oeste "suale", palabra derivada del nombre "Tzoali", con el cual lo designaban los nahoas.

2.2 Clasificación botánica del amaranto

Tomando como base la clasificación botánica de Engler y con la modificación de Safford (10), (11), se clasifica en:

Reino	Vegetal
Sub-Reino	Embriophyta Siphonogama
Tipo	Angiospermae
Clase	Dicotyledonas
Sub-Clase	Archichlamydeas
Serie	Centrospermae
Familia	Amaranthaceas
Género	Amaranthus
Especie	Paniculatus
Variedad	Leucocarpus

Descripción.- Raíz pivotante con abundantes raicillas delgadas, tallo erguido, con gruesas estrías longitudinales que le dan un aspecto acanalado con rallas moradas; alcanza una altura media de 1.50 m y mide unos 2.5cm de diámetro en su base, adelgazándose muy poco a poco hacia su extremi-

dad. Las ramificaciones empiezan desde la base casi inmediatamente arriba de la raíz, estas ramificaciones nacen en las axilas de las hojas y son delgadas y alternas, distribuyéndose en toda la extensión del tallo, hasta muy cerca de su extremidad. (1), (37). (10).

Las hojas que nacen directamente del tallo son más grandes que las de las ramificaciones; son largamente pecioladas; el peciolo mide 15 cm de largo y es convexo en el dorso y acanalado en su parte superior. El limbo mide unos 18 ó 19 cm de largo por 10 cm. de ancho y es de forma oval, atenuado en sus dos extremidades; en la cara superior es de color verde oscuro y en la inferior es de un verde blanquizco; las nervaduras son prominentes en la cara inferior, especialmente la central; el borde es entero y ligeramente morado. (Op cit 1, 37)

Las otras hojas, es decir las que nacen en las ramificaciones miden unos 14 a 18 cm. correspondiendo 6 ó 7 al peciolo. Son ovaladas y más alargadas y miden de ancho de 3.5 a 5 cm.

Las flores se producen en racimos compuestos cuyas ramificaciones lo mismo que la extremidad del eje principal, son espigas. De dichos racimos se encuentra el principal y más grande en la extremidad del tallo, y mide unos 50 cm. de largo, los otros nacen en las extremidades de las ramificaciones, empezando en aquellas que se encuentran hacia la mitad superior de la planta. Algunos racimos nacen también en las axilas de las hojas. Cada racimo tiene una espiga principal en su extremidad que mide unos 18 a 20 cm. de largo por varias laterales más pequeñas. Un racimo ordinario tiene unas 26 ramificaciones de color morado o verdoso según la variedad. El número de ellos en una planta de desarrollo mediano es de 54 cm. con un promedio de 20 espigas en cada ramificación.

Las flores son moradas y pequeñas, miden unos 4 ó 5 mm. de largo por 2.5 mm. de ancho; se distribuyen en las espigas de 6 a 8 ó 9 flores, de las cuales son 2 masculinas y el resto femeninas, siendo frecuente encontrar una o dos de éstas atrofiadas. (Op cit 10, 37, 1)

La flor masculina es algo aplanada y consta de un perigonio formado de cinco piezas lanceoladas y agudas, siendo dos de ellas más largas que las otras tres.

El color morado es más intenso hacia el centro y hacia la punta, en el fondo se ven cinco estambres que sostienen a las anteras adheridas por un punto cercano a la base. En la madurez los filamentos sobresalen del perigonio y las anteras toman la forma de una X, dejando esca-

par el polen abriéndose a lo largo. Los granos de polen esféricos, de color amarillo verdoso y de superficie granulosa.

Las flores femeninas constan de un perigonio de cinco piezas como las masculinas y llevan en el centro un ovario súpero coronado por tres estigmas filiformes y pelosos en su lado interno. Contiene un sólo óvulo lenticular de color blanco perla; el fruto es un pixcidia; la semilla es blanca lisa y brillante, algo aplanada y del tamaño de un grano de mostaza. (37) (10).

En el valle de México se cultivan dos variedades: la morada y la blanca. La primera produce las espigas moradas y el borde de las hojas del mismo color; la segunda tiene las espigas de color verde claro y las hojas de color uniforme. En cuanto al tallo, semilla, etc. no hay diferencia apreciable.

Sin embargo en el Estado de México se distinguen además, las siguientes variedades: "cacahuacente", "ojo de pájaro" y "cuillacoche", siendo la primera más estimada por su grano más grande y de mejor calidad. La segunda de granos algo trigueños, es muy común que se encuentre mezclada con la anterior. La tercera es la menos estimada a causa de su poco rendimiento y de su grano más pequeño. La primera y la segunda corresponden a la morada y a la blanca, respectivamente. (1) (2) (10) (37).

Para la recolección de la semilla de amaranto ("alegría") se puede conseguir fácil en el pueblo de Tulyehualco (Méx.) y en Amecameca (Edo. de Méx.). Existen en abundancia después de la época de lluvias, aunque en general, se le puede obtener casi en toda época del año. La alegría como golosina se consigue en los mercados dulceros de la merced (D. F.)

2.3 Estudio analítico de la semilla de alegría

Análisis bromatológico de la semilla de la alegría:

Carbohidratos asimilables	58.60 %
Proteínas	14.16 %
Extracto etéreo	6.50 %
Fibra cruda	15.70 %
Cenizas	2.70 %
Humedad	10.25 %

El aceite de alegría es un líquido móvil, transparente de color amarillo rojizo, de sabor dulzón y de un olor agradable que recuerda al de la resina. A continuación se presentan algunas constantes físicas y químicas del aceite de *amyranthus paniculatus*. (42)

CONSTANTES FISICAS Y QUIMICAS

Densidad	8.93475 g/ml
Indice de refracción	1.4640 (20°C)
Indice de saponificación	171.01 mg de KOH
Indice de Acidez	1.25 mg de KOH (41) (42)

2.4 Propiedades de tabletas

Las tabletas comprimidas están consideradas hoy en día como la forma de dosificación oral más frecuentemente usada, debido a una serie de ventajas tales como:

- Precisión en su dosificación
- Estabilidad de la actividad química y terapéutica del medicamento
- Facilidad en su administración
- Fabricación en cualquier forma y tamaño

Se definen como formas sólidas de dosificación que contienen sustancias medicinales. Para su preparación se requiere de una mezcla homogénea de partículas sólidas las que son comprimidas en una máquina tableadora. Estas contienen además del principio activo componentes que confieren sus propiedades físicas comúnmente llamados excipientes, clasificados de acuerdo a su función principal que desempeñan dentro de las tabletas. (43) (6) (30)

2.4.1. Excipientes

- i) Diluyentes. Aumentan el volumen de la tableta a un tamaño conveniente. Ejem: lactosa, sacarosa, manitol, carbonato de calcio.

ii) Aglutinantes. - *Confieren cohesividad a los polvos y su función va a depender de la fuerza aglutinante para formar gránulos; así como de la compatibilidad con los otros ingredientes de la formulación. Ejem: pasta de almidón 5-10%, solución de gelatina 10-90%, mucilago de goma 10-20%, Veegum, polivinil pirrolidona, polietilenglicol 400-600, (op. cit 43, 6, 30)*

iii) Desintegrantes. - *Su función principal es la de producir una disgregación de la tableta una vez que a sido puesta en medio similar al jugo gástrico. Ejem: El más comúnmente usado es el almidón pero también son usados agar, celulosa y sus derivados.*

iv) Lubricantes. - *Evitan la adhesión del material a los punzones y matrices de la máquina compresora, reducen la fricción entre partículas y facilitan la expulsión de la tableta de la cavidad de la matriz. Se clasifican en:*

Antiadhesivos como ácido esteárico, parafina, etc.

Lubricantes como talco, estearato de magnesio, etc.

Deslizantes como almidón, estearato de magnesio, ácido bórico, etc.

v) Colorantes. - *Son añadidos a la formulación para producir distinción y estética al producto.*

vi) Saborizantes. - *Para enmascarar el sabor desagradable del principio activo. (43) (6) (30)*

2.4.2 Propiedades físicas y químicas de las tabletas

i) Diámetro y forma. - *Dependen del juego de punzones y matriz empleados y son relacionados con la elegancia y presentación de la tableta.*

ii) Dureza. - Algunos autores (52) la indican como la resistencia que presentan las tabletas al rompimiento o fractura, a la compresión axial o diametral, a la fuerza del impacto, y a la trituración.

Los instrumentos comúnmente usados son: el Strong Cobb, Stokes mansanto, Pfizer, Stokes, etc. y miden la fuerza necesaria para romper la tableta cuando es sometida a una fuerza de compresión diametral, se ha encontrado con frecuencia que la dureza está relacionada directamente al tiempo de desintegración de los mismos, aunque Switz y Fessland (40) encontraron que no existe relación permanente entre la resistencia a la compresión (dureza) y la friabilidad de las tabletas comprimidas.

iii) Friabilidad. - Permite evaluar la resistencia de las tabletas a las condiciones normales de manejo. Se expresa como el porcentaje en pérdida de peso inicial cuando cierto número de tabletas son sometidas a una rotación de 25 r.p.m. por 4 min.

iv) Espesor de la tableta. - Está relacionado directamente a la dureza y puede ser usado como un control inicial de este parámetro.

v) Variación de peso. - El peso en la tableta viene determinado por el diámetro de la matriz. Es controlado con el fin de mantener la cantidad de granulado en la tableta para tener una concentración única del fármaco. La tolerancia permitida en la variación del peso varía según sea el peso promedio de las tabletas.

vi) Contenido uniforme. - Permite afirmar que la tableta contiene la cantidad del medicamento indicado, con poca variación entre una y otra tableta.

vii) Tiempo de desintegración. - Se define como el tiempo necesario para la disgregación de la tableta quedando únicamente como residuo de ella en un tamiz de malla diez, una masa suave no palpable sin centro

firme o pasando todo. Los gránulos contenidos en la tableta retienen su forma individual íntegra, y esto es lo que ha hecho asumir que la desintegración de las tabletas toma lugar en dos pasos, primero la tableta se rompe para liberar los gránulos; segundo los gránulos se separan en partículas más pequeñas. Por lo tanto es de gran importancia el método de incorporar el desintegrante para obtener una desintegración óptima. (6)

- Factores que afectan a la desintegración

* La fuerza de compresión. - Es uno de los factores más importantes en el tiempo de desintegración. Higuchi (1953) observó que la velocidad con que se efectuaba el tiempo de desintegración con relación a un incremento en la fuerza de compresión era muy rápido. Usando una máquina rotativa, Knoechel y colaboradores (1957) encontraron que el tiempo de desintegración aumentaba linealmente con un aumento de la fuerza de compresión de 2000 a 8000 lbs. (54)

* Método de fabricación empleado. - Ya sea si es un proceso de granulación en húmedo en donde el agente granulante y su concentración son importantes o en un proceso de granulación en seco en donde la presión de compresión usada para precomprimir el medicamento o la mezcla fármaco-excipientes es también importante.

* Efecto del lubricante. - Su acción puede ser debida a su naturaleza repelente al agua y al hecho de que son añadidos antes de comprimir para cubrir físicamente al granulado. (53)

* Otros factores. - Del tamaño, forma, peso, dureza, porosidad de la tableta, del tamaño de partícula del medicamento y del granulado, del método de determinar el tiempo de desintegración del contenido de humedad de los gránulos.

viii) Velocidad de disolución. - Es el tiempo requerido para que el principio activo de una forma de dosificación sólida se encuentre en solución. Es de mayor precisión para evaluar la disponibilidad biológica del medicamento en la tableta, que el tiempo de desintegración (6)

- Importancia y aplicación de la prueba de disolución.

En la actualidad la prueba de disolución ha alcanzado gran importancia, ya que proporciona información útil acerca de las características fisicoquímicas de un fármaco, las cuales deben tomarse en cuenta durante el desarrollo de un medicamento con el fin de evitar futuros problemas de biodisponibilidad.

La prueba de disolución debe ser utilizada tanto para definir las propiedades del principio activo, como para la evaluación del medicamento, buscando siempre la relación con las pruebas "in vivo". (24, 48)

Es necesario mencionar que la velocidad de disolución de un fármaco, no necesariamente refleja la velocidad de absorción del mismo, por esta razón, la información que se puede deducir de la prueba de disolución nunca debe ser aceptada con toda fidelidad y siempre debe ser demostrada experimentalmente "in vivo", pues no hay que olvidar que únicamente se pueden encontrar correlaciones in vitro-in vivo cuando el paso limitante es la disolución y no cuando el paso limitante es la absorción. (op cit, 24, 48)

Ya que la mayoría de los fármacos son administrados al ser humano como formas farmacéuticas sólidas, la disolución del fármaco es un parámetro importante para su absorción y eficacia terapéutica, por lo cual este parámetro debe ser considerado desde un principio, es decir, cuando el farmacéutico está desarrollando futuros medicamentos y cuando están siendo administrados al ser humano.

En base a lo anterior es necesario enfatizar nuevamente la gran importancia de poder establecer la disolución como una prueba rutinaria en el control de formas farmacéuticas sólidas. (24, 48)

2.5 Métodos de fabricación

i) Compresión directa. - Consiste en comprimir las tabletas directamente sin modificar la naturaleza física del material a ser comprimido.

ii) Granulación en seco. - (Precompresión y doble compresión). Se emplea cuando los integrantes en la formulación son susceptibles a la humedad, temperatura y además presentan suficiente cohesividad. Los ingredientes son comprimidos en tabletas de mayor tamaño; posteriormente éstas últimas son trituradas para obtener un tamaño de partículas conveniente y poder ser vueltas a comprimir.

iii) Granulación en húmedo. - La granulación es un proceso farmacéutico que tiende a convertir el material en polvo en agregados llamados gránulos, que deberán tener propiedades de fluidez y compresibilidad que permitan obtener un producto final satisfactorio que reúna las siguientes características:

Poseer partículas aproximadamente esféricas para disminuir la fricción entre partículas.

Presentar un tamaño de granulado uniforme.

Presentar una distribución uniforme entre los ingredientes de la formulación.

- Equipo empleado para la formulación de tabletas.

La tableteadora tiene su fundamento basado en la compactación del material entre un par de punzones móviles dentro de una matriz estacionaria.

* Máquina compresora rotativa. - Son empleadas para obtener una producción rápida y económica de tabletas. Consta de varios alimentadores y punzones disponibles para la compresión. (30)

* Máquina compresora de un solo punzón. - Opera con un solo conjunto de punzones y generalmente es utilizada para estudios de desarrollo o para producción en pequeña escala.

3 - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es importante considerar que este estudio fué elegido, porque la semilla de amaranto es un producto natural que se encuentra en varios estados de México y que se consume como un alimento dulce de bajo costo, y de fácil adquisición . Se pretende estudiar el efecto desintegrante del polvo de la misma por contener gran cantidad de almidón, al ser fabricado por compresión directa en tabletas, estudiando las propiedades físicas de las tabletas (22) como son la dureza, desintegración y la disolución (23, 24,) de las mismas, comparandolo contra el almidón de maíz empleandolo como estandar (9), fabricado en iguales condiciones y con el mismo principio activo que las tabletas de almidón de amaranto.

Es usada la aspirina como principio activo para la valoración de la prueba de disolución por ser de las más comunmente usadas tanto a nivel nacional como a nivel internacional. Además de que se pretende seguir el estudio de una formulación nueva que anteriormente se estuvo estudiando en docencia. (25)

1. - OBJETIVOS

- Llevar un control del proceso de tableteo por medio de las pruebas físicas de variación de peso, dureza y friabilidad.

- Realizar el estudio de la semilla molida de amaranto como agente desintegrante en tabletas, mediante pruebas de desintegración y disolución.

- Comparar la velocidad de disolución de las tabletas que contienen semilla de amaranto vs. tabletas que contienen almidón de maíz

5. - HIPOTESIS DE TRABAJO

Debido a que la semilla de amaranthus paniculatus contiene gran cantidad de almidón, se considera que fungirá como agente desintegrante al emplearlo en tabletas.

6. - MATERIAL Y METODOS

6.1 Métodos

6.1.1 Preparación de la semilla

Se muelen las semillas en el molino Weber-Bross & White, hasta tener un polvo fino.

El polvo obtenido es pasado por las mallas 20, 30, 40, 60, 80, 100 y 200 para la obtención de un solo tamaño de partículas, y evitar en lo mayor posible la cascarilla.

6.1.2 Proceso de fabricación

Como principio activo se emplea aspirina en forma de cristal y polvo con la siguiente formulación como base: (25)

Aspirina -----	292 mg
Avicel (10%)-----	65 mg
Agente desintegrante (5%)-----	33 mg
Lactosa (40%)-----	260 mg

Preparando cinco lotes con almidón de maíz como agente desintegrante y cinco lotes con semilla de amaranto tomando el valor teórico de 58.0% de almidón (10) en 5% de agente desintegrante.

$$100 \text{ mg} - 58 \text{ mg}$$

$$X - 33 \text{ mg}$$

$X = 58.6 \text{ mg}$ de semilla/formulación; por lote de 500 mg será 28.44 g.

- Mezclado: Se mezclan la aspirina y los demás excipientes en un mezclador de corazas gemelas por quince minutos, la velocidad de rotación es de 90 rpm.

- Compresión: Los materiales de la mezcla son comprimidos directamente en tabletas con peso de $650\text{mg} \pm 3\%$ y una dureza de 4-8 Kg, utilizando un punzón simple de tamaño adecuado a 650 mg del peso de las tabletas y al tamaño de la misma, en una tableteadora Erweka.

6.1.3 Valoración de las pruebas físicas y químicas de las tabletas

- Prueba de dureza: Se toman cinco muestras de 20 tabletas cada una y se mide la dureza de cada tableta, en un aparato de dureza, posteriormente se hace el análisis.

- Variación de peso: Se toman 5 muestras de 20 tabletas por cada lote, midiendo el peso y posteriormente se grafica los datos obtenidos.

- Prueba de friabilidad: Esta prueba permite evaluar la firmeza de las tabletas en las condiciones normales de manejo. Es expresada como por ciento en pérdida de peso inicial cuando cierto número de tabletas son sometidas a una rotación de 25 r. p. m. por 4 minutos.

Se toma una cantidad específica de tabletas y se pesa, colocándolas en el aparato de friabilidad y se ajusta a 25 r. p. m. durante cuatro minutos, posteriormente se toman las tabletas y se pesan nuevamente. El límite máximo permitido es que, el porcentaje de peso perdido no sea más del 0.8%. (6)

- Prueba de desintegración: Esta prueba se verifica utilizando un mínimo de seis tabletas, cuyo diámetro sea inferior a 15 mm.

El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos, si no que se define como el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpable duro, o pase todo. Se hacen cinco muestras de 30 tabletas por cada agente desintegrante.

* *Procedimiento.* - En cada uno de los seis tubos de la cesta-gradilla se deposita una tableta muestra, se coloca un disco y el aparato se pone en movimiento, usando como líquido de inmersión agua a 37°+ 2°C. Cuando ha transcurrido el tiempo especificado, la cesta-gradilla se eleva para separarla del líquido de inmersión y las tabletas se observan.

- Velocidad de disolución(USP XX):

* *Medio de disolución.* - Se prepara una solución buffer 4.5 adicionando 2.99 g de acetato de sodio a 1.66ml de ácido acético y diluyendo a 1lt. La solución buffer usada para la disolución fué hervida para remover burbujas de aire.

* *Preparación de estándar (650 mg tabletas).* Aproximadamente 292 mg de aspirina estándar (cristal) referencia U.S.P. se pesa exactamente y se disuelve en 10 ml de etanol al 95%, esta solución se diluye a un litro con la solución buffer de pH 4.5 El estándar se prepara el mismo día y es usado inmediatamente.

Esta prueba se realiza para cada lote de aspirina, tanto para las que contienen almidón de maíz como las que contienen semilla molida de amaranto malta 100. Posteriormente se hace el análisis estadístico

* *Procedimiento.* Se coloca agua en el recipiente baño a 37°C - colocar 400 ml de solución buffer 4.5; ácido acético/acetato de sodio en los seis vasos de disolución.

Colocar una tableta en cada uno de los cestos y sumergirlos a 2.2 cm del fondo del vaso en la solución amortiguadora.

Encender el agitador a 50 r.p.m.

Usar una pipeta volumétrica y sacar alícuotas de 10 ml cada 10 minutos durante una hora (90% del fármaco liberado).

Las alícuotas se colocan en un matraz de 10 ml y de ahí se toman 1 ml y se afora a 10 ml en un matraz volumétrico.

Reemplazar la muestra tomada con el medio de disolución.

Leer la muestra directamente al espectrofotómetro a una

$\lambda = 278 \text{ nm}$

$$\% \text{ (mg) Aspirina} = \frac{A_p}{A_s} C_s D$$

A_p = Absorbancia de la solución problema

A_s = Absorbancia de la solución estándar

C_s = Concentración de la solución estándar

D = Dilución de la solución problema

6.2 Material

6.2.1 Equipo empleado

- Mezclador de corazas gemelas - Labotronio
- Granulador oscilante - Erweka - Ar 400
- Tableteadora - Erweka - EKO No 11167
- Molino - Weber - BROS & WHITE serie 553205
- Aparato de dureza - Erweka - TE 24 No 42918
- Aparato de desintegración - Kenet - pat - 53847
- Aparato de disolución - Elecsa Mod DIE 25-250
- Balanza Mettler PL 200
- Aparato de friabilidad - Erweka
- Espectrofotómetros BECKMAN Mod 25

6.2.2 Material empleado

- Charolas de papel aluminio
- Vasos de precipitado de 500 ml
- Rpetas graduadas de 10 ml
- Vasos de precipitado de 50 ml
- Papel indicador de ph 1-14
- Matraces volumétricos de 1000 ml

- Matraces volumétricos de 10 ml
- Vasos de precipitado de 10 ml
- Charolas de aluminio
- Termómetros de - 4°C - 100°C
- Pipetas volumétricas de 1 ml
- Vasos de precipitado de 30 ml
- Pipetas graduadas de 2 ml

6.2.3 Sustancias empleadas

Semilla de amaranto - pueblo de Tulyehualco
Almidón de maíz - Droguería mercurio
Aspirina (cristal) - Droguería mercurio
Avicel ph 101 FMC de México
Aspirina (polvo) Droguería mercurio

6.2.4 Reactivos empleados

Acido acético - R A MERCK
Acetato de sodio R A MERC
Cloroformo R A MERC

7. - EXPERIMENTACION

Para poder emplear la semilla de la alegría, después de molerla fué necesario hacer un malleo y tratar de separar en lo mayor posible la cascarilla de la misma, que dificultaba la compresión; dando el siguiente porcentaje de tamaño de partícula de la semilla.

Tamaño de la malla	peso (g)	% de semilla
40	1.24 g	0.32 %
60	69.89 g	18.55 %
80	106.80 g	28.34 %
100	130.19 g	34.72 %
200	50.63 g	13.43 %
pasa 200	12.44 g	3.30 %

Y se trabajó con el polvo de la semilla de la malla 100 que nos daba un tamaño de partícula adecuado a la formulación.

En total se comprimieron 10 lotes de tabletas; 5 de almidón de maíz y cinco de semilla de amaranto, a los cuales se les dió la siguiente clasificación.

I-B. Para los lotes de las tabletas de almidón de maíz precedido del número ordinario 1 al 5 de acuerdo al orden de compresión y I-C para los lotes de las tabletas con semilla de amaranto, numerados en igual forma que los anteriores.

Inicialmente se empezó a trabajar con aspirina, polvo No. de malla 200; sólo que presentaba problemas al momento de comprimir, para lo cual se cambió a aspirina cristal No. de malla 60, produciendo así los dos primeros lotes de ambos desintegrantes I-B1; I-B-2; I-C-2) con aspirina polvo y los cuatro restantes con aspirina cristal.

Todos los lotes se mezclaron en un mezclador de corazas gemelas modelo labotronio durante 15 minutos a 90 r.p.m. y fueron comprimidos en una tableteadora Erweka AR 400 ajustando a una fuerza de compresión de 7.5 U.I y una altura de 8.0 U.I para los lotes de aspirina cristal, para dar un peso de 650 mg + 3% mg/tableta.

Durante el proceso de compresión se aplicaron las pruebas de dureza, friabilidad y variación de peso; con el fin de llevar un control

sobre las tabletas.

Finalmente se aplicaron las pruebas de desintegración y disolución (ya descritas en métodos) para determinar la funcionalidad de los desintegrantes.

Para la prueba de desintegración se empleó el aparato de desintegración Kenet-pat-53847 y para la prueba de disolución, el aparato de disolución Elecsu Mod. DIE 25-250

Nota: Por error de cálculo en los dos primeros lotes de semilla de amaranto, se puso menor cantidad de agente desintegrante por lo que se espera la curva de disolución sea menor.

8. TABULACION Y DESCRIPCION DE RESULTADOS

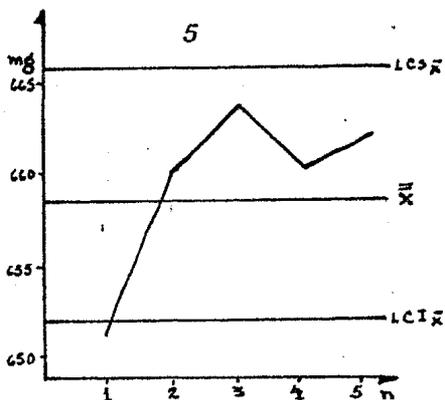
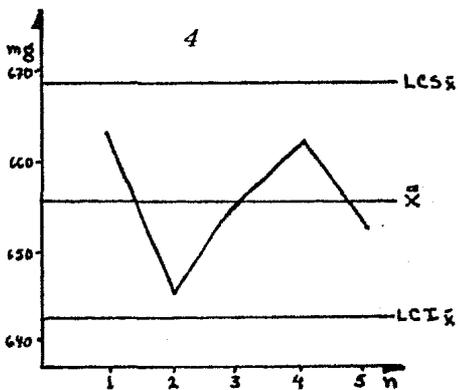
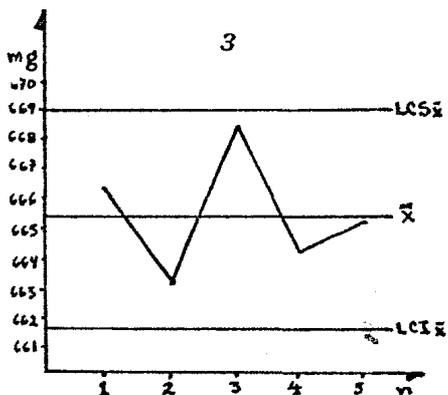
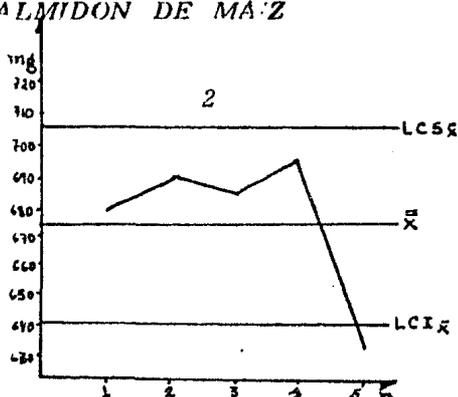
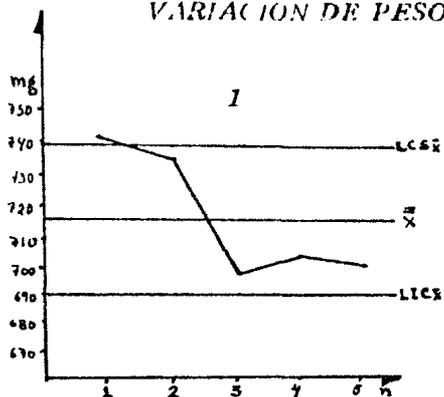
Tabla 1. Variación de peso (tabletas almidón de maíz)

LOTES B	\bar{X}_1	\bar{X}_2	\bar{X}_3	\bar{X}_4	\bar{X}_5	$\bar{\bar{X}}$	LCS \bar{X}	LCI \bar{X}	Graf.
1	740	735	695	700	698	713	737.84	689.36	1
2	676	685	683	691	628	672.6	705.3	639.84	2
3	666	663	668	664	665	665.2	668.8	661.6	3
4	662	645	655	661	653	655.2	668.07	642.16	4
5	651	659	663	660	661	658.8	665.49	652.11	5

Tabla 2. Variación de peso (mg) (Tabletas semillas de amaranto)

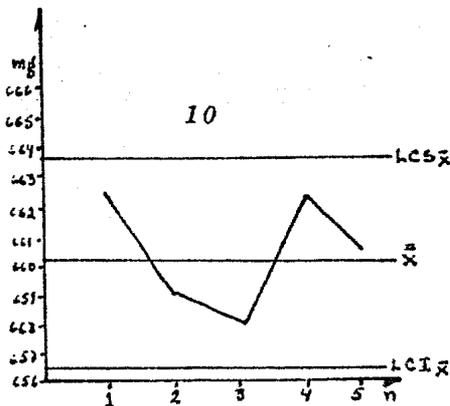
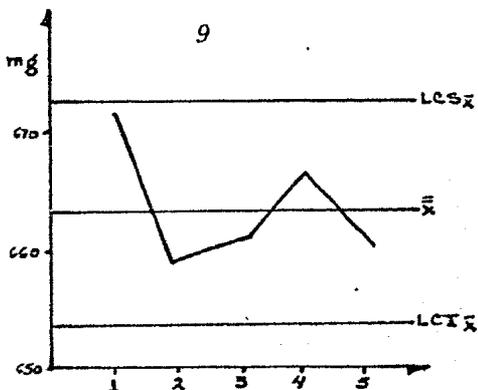
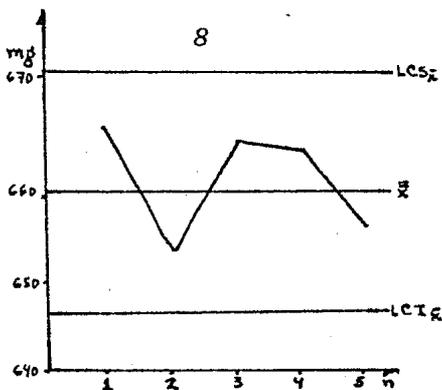
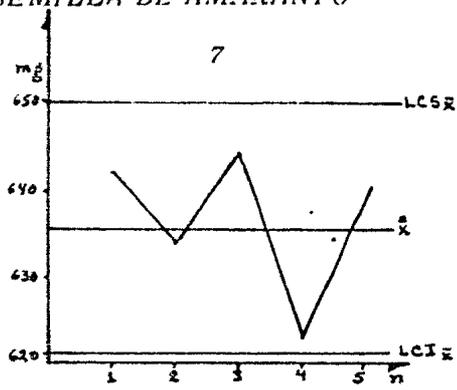
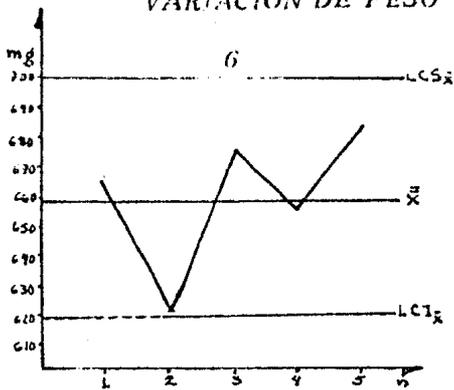
LOTES C	\bar{X}_1	\bar{X}_2	\bar{X}_3	\bar{X}_4	\bar{X}_5	$\bar{\bar{X}}$	LCS \bar{X}	LCI \bar{X}	Graf.
1	661	620	671	656	680	657.6	696.27	618.93	6
2	641	634	642	621	637	635	649.43	620.57	7
3	667	651	665	664	655	660.4	672.67	646.95	8
4	671	659	661	666	660	663.13	672.67	663.4	9
5	662	659	658	662	659	660	663.6	656.2	10

VARIACION DE PESO - ALMIDON DE MAIZ



Gráficas de control de variación de peso por medias, donde el eje de las ordenadas corresponde al peso de las tabletas y el eje de las abscisas al número de muestra.

VARIACION DE PESO - SEMILLA DE AMARANTO



Gráficas de control de variación de peso por medias, donde el eje de las ordenadas corresponde al peso de las tabletas y el eje de las abscisas al número de muestra.

Tabla 3. Prueba de dureza (kg)

LOTE B-(ALMIDON MAIZ)	ESTADISGRAFO			LOTE C-AMARANTO)	ESTADISGRAFO		
	X	S	c.v.		X	S	c.v.
1	12.29	1.45	0.11	1	6.26	0.37	0.05
2	6.34	1.66	0.26	2	5.23	0.43	0.08
3	9.12	0.64	0.07	3	5.95	0.52	0.08
4	8.72	0.74	0.08	4	5.07	0.50	0.09
5	8.96	1.16	0.12	5	5.09	0.41	0.08

Tabla 4. Prueba de friabilidad (%)

No. de LOTES	LOTE B (almidón maíz)	LOTE C AMARANTO
1	0.75 %	0.67 %
2	0.45 %	0.23 %
3	0.52 %	0.60 %
4	0.77 %	0.71 %
5	0.61 %	0.75 %

Tabla 5. Prueba de desintegración (SEG)

	LOTES DE ALMIDON DE MAIZ	LOTES DE AMARANTO
1	25	25
2	25	30
3	20	25
4	25	30
5	20	26
\bar{X}	23	27.2
S	2.73	2.58
c.v.	0.11	0.09

Tabla 6

Velocidad de disolución

LOTE I-C-1		Semilla de amaranto	
Tiempo	abs (278 nm)	Conc.	%
10'	0.017	75.40 mg	25.82 %
20'	0.105	168.46 mg	57.69 %
30'	0.115	232.63 mg	79.66 %
40'	0.164	263.12 mg	90.10 %
50'	0.172	275.95 mg	94.50 %

GRAFICA 11

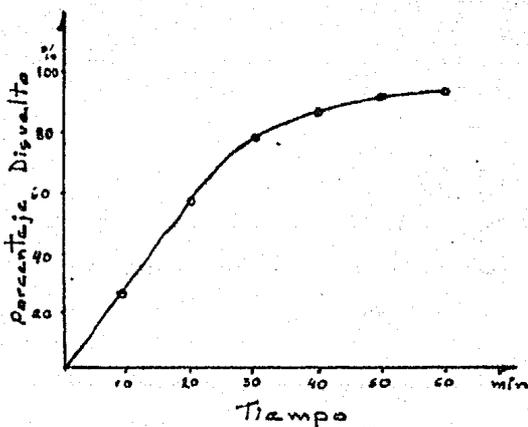


Tabla 7

Velocidad de disolución

LOTE I-C-2		Semilla de amaranto	
Tiempo	abs (278 nm)	Conc.	%
10'	0.039	66.98 mg	22.93 %
20'	0.075	128.82 mg	44.11 %
30'	0.109	187.22 mg	64.11 %
40'	0.136	233.60 mg	80.00 %
50'	0.154	264.51 mg	90.58 %
60'	0.162	278.25 mg	95.29 %

GRAFICA 12

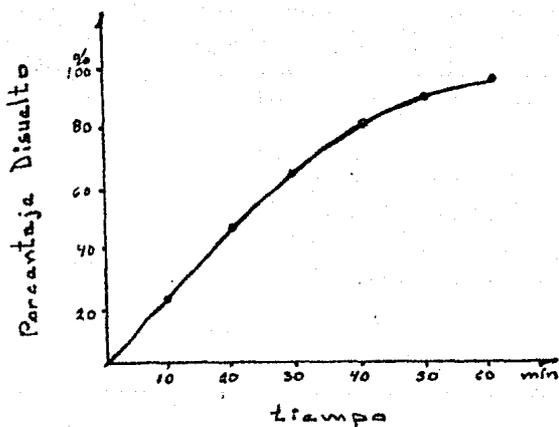


Tabla 8

Velocidad de disolución

LOTE 1-C-3

Semilla de amaranto

Tiempo	abs (178 nm)	Conc.	%
10'	0.071	115.82 mg	39.66 %
20'	0.118	192.49 mg	65.92 %
30'	0.189	243.06 mg	83.23 %
40'	0.59	259.37 mg	88.82 %
50'	0.165	269.16 mg	92.17 %
60'	0.175	285.47 mg	97.76 %

GRAFICA 13

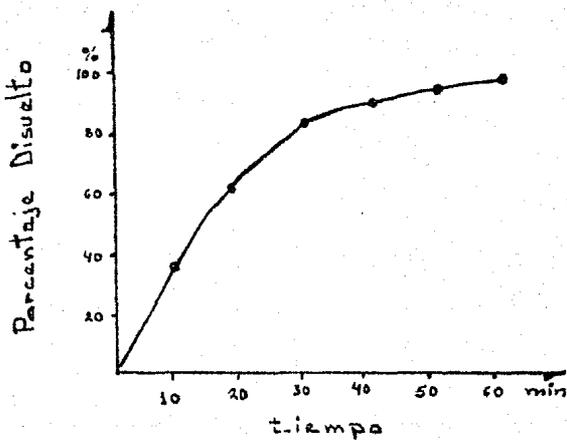


Tabla 9

Velocidad de disolución

LOTE 1-C-4

Semilla de amuranto

Tiempo	abs (278 nm)	Conc.	%
10'	0.063	104.52 mg	35.79 %
20'	0.177	194.11 mg	66.47 %
30''	0.145	240.56 mg	82.38 %
40'	0.161	267.11 mg	91.47 %
50'	0'174	288.68 mg	98.86 %
60'	0.178	293.01 mg	100.34 %

GRAFICA 14

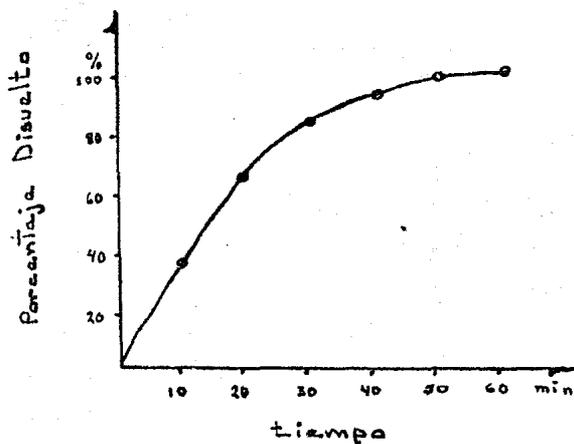


Tabla 10

Velocidad de disolución

LOTE I-C-5

Semilla de amaranto

Tiempo	abs (278 nm)	Conc.	%
10'	0.078	127.95 mg	43.81 %
20'	0.127	208.33 mg	71.34 %
30'	0.154	252.62 mg	86.51 %
40'	0.167	173.95 mg	93.81 %
50'	0.169	277.23 mg	94.94 %
60'	0.175	287.07 mg	98.31 %

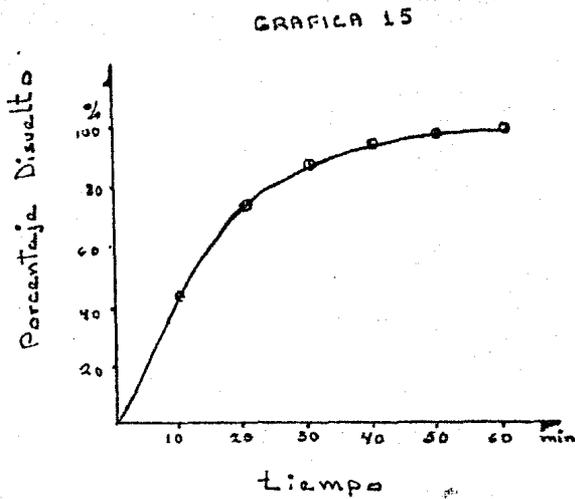


Tabla 11

Velocidad de disolución

LOTE 1-B-1

Almidón de maíz

Tiempo	abs (278 nm)	Conc.	%
10'	0.142	208.82 mg	69.60 %
20'	0.181	266.17 mg	88.72 %
30'	0.188	277.47 mg	92.15 %
40'	0.189	277.94 mg	92.69 %
50'	0.190	279.41 mg	93.13 %
60'	0.193	283.82 mg	94.60 %

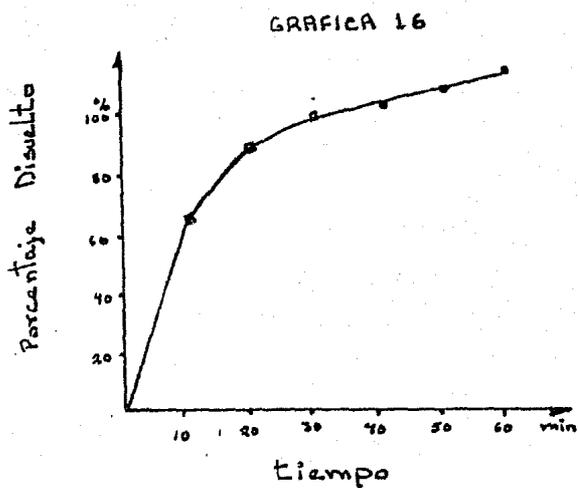


Tabla 12

Velocidad de disolución

	LOTE I-B-2	Almidón de maíz	
Tiempo	abs (278 nm)	Conc.	%
10'	0.135	99.45 mg	68.30 %
20'	0.170	271.25 mg	92.80 %
30'	0.177	282.45 mg	96.71 %
40'	0.182	290.40 mg	99.45 %
50'	0.186	292.78 mg	101.63%
60'	0.186	292.68 mg	101.63%

GRAFICA 17

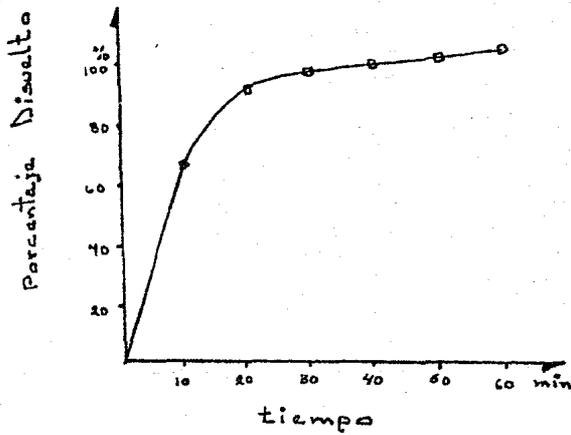


Tabla 13

Velocidad de disolución

LOTE I-B-3

Almidón de maíz

Tiempo	abs (278 nm)	Conc.	%
10'	0.154	251.21 mg	86.03 %
20'	0.172	280.58 mg	96.08 %
30'	0.178	290.36 mg	99.43 %
40'	0.178	290.36 mg	99.43 %
50'	0.178	290.36 mg	99.43 %
60'	0.178	290.36 mg	99.43 %

GRAFICA 13

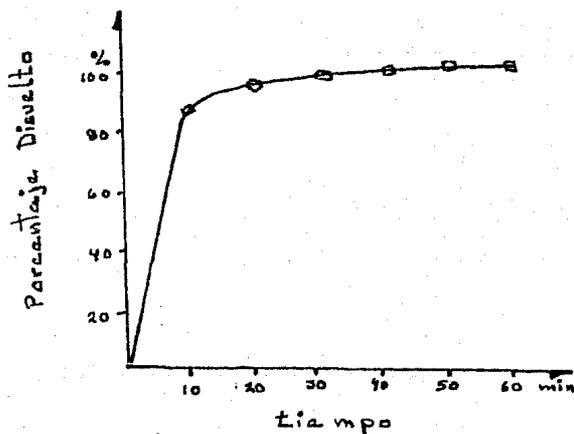


Tabla 14

Velocidad de disolución

	LOTE I-B-4	Almidón de maíz	
Tiempo	abs (278 nm)	Conc.	%
10'	0.135	222.10 mg	76.40 %
20'	0.164	269.03 mg	92.13 %
30'	0.166	273.31 mg	93.59 %
40'	0.166	273.31 mg	93.59 %
50'	0.167	273.95 mg	93.81 %
60'	0.169	277.23 mg	94.78 %

GRAFICA 19

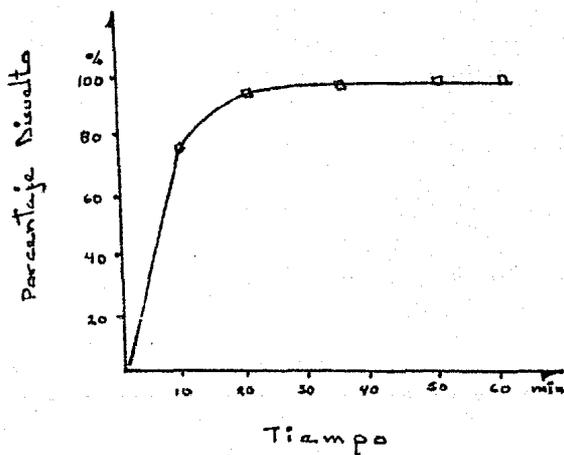


Tabla 15

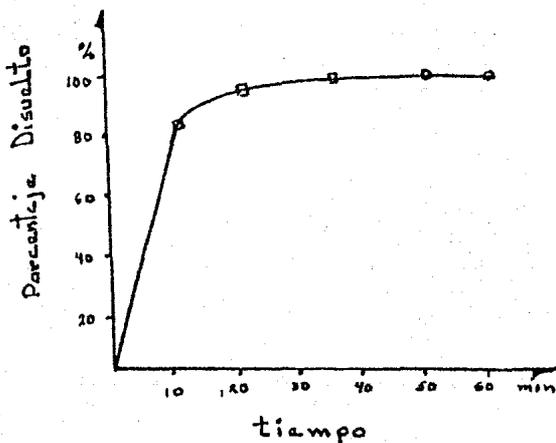
Velocidad de disolución

LOTE 1-B-5

Almidón de maíz

Tiempo	abs (278 nm)	Conc.	%
10'	0.147	237.14 mg	81.21 %
20'	0.170	274.25 mg	93.92 %
30'	0.176	277.48 mg	95.02 %
40'	0.173	279.09 mg	95.57 %
50'	0.175	282.32 mg	96.68 %
60'	0.177	282.54 mg	97.78 %

GRAFICA 20



Aplicación de la prueba "t" de contraste de hipótesis en análisis bilateral a un intervalo de confianza de 95% al tiempo de 30 minutos en la velocidad de disolución.

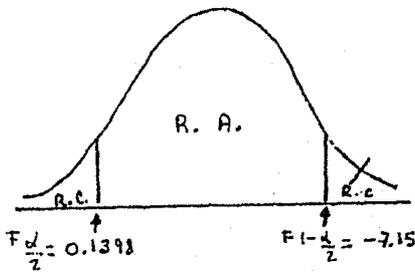
Tabla O

Tiempo de disolución a 30'

No. Lote	B(Maíz)%	C(Amaranto) %
1	92.15	79.66
2	96.71	64.11
3	99.43	83.23
4	93.59	82.38
5	95.02	86.51
\bar{X}	95.38	79.17
S	2.82	8.77
S ²	7.98	76.98

$H_0: \mu_0 = \mu_c$

$H_a: \mu_0 \neq \mu_c$



$F_{experimental} = 0.1037$. Se encuentra dentro de la región crítica por lo tanto se rechaza H_0 , lo que nos indica que los dos desintegrantes no presentan la misma velocidad de disolución a 30 minutos.

9. DISCUSION DE RESULTADOS

De acuerdo con los resultados obtenidos en las tablas 1 y 2, la variación de peso que mostraron las tabletas de semilla de amaranto, fué aceptable encontrándose estas dentro de los límites señalados para el proceso de tableado, así como las tabletas de almidón de maíz.

La tabla 3 nos indica los resultados de la prueba de dureza que se le determinó a las tabletas, donde las de semilla de amaranto tuvieron un rango de 5-6 Kg de dureza y las de almidón de maíz fué de 8-12 Kg; por lo tanto están dentro del rango aceptable.

En la prueba de friabilidad (tabla 4) se observó que las tabletas de semilla de amaranto se encontraron en los límites establecidos de no más de 0.8% de pérdida en el peso, comportándose de la misma manera las tabletas de almidón de maíz.

Por lo tanto el proceso durante el tableado estuvo controlado.

Con respecto a la desintegración, la tabla 5 indica los resultados de las tabletas de la semilla de amaranto y de las tabletas de almidón de maíz, donde el tiempo de desintegración en ambos fué muy pequeño; siendo de 27 segundos en la primera y 23 segundos en la última.

Las tablas de la 6 a la 10 nos muestran los resultados de disolución de las tabletas de la semilla de amaranto, los cuales fueron graficados para determinar la velocidad de disolución de las mismas encontrándose que estas se van disolviendo lentamente como puede observarse en las gráficas, a pesar de tener un tiempo de desintegración muy pequeño.

Y las tabletas que comprenden de la 11 a la 15 corresponden a los resultados de la disolución de las tabletas de almidón de maíz donde se observa que la velocidad de disolución se presenta en forma rápida, como puede observarse en las gráficas de las mismas.

Para poder comparar la velocidad de disolución en ambos desintegrantes se seleccionaron los valores del % disuelto a los 30 minutos en base a los límites establecidos por la FDA de que un desintegrante

debe liberar un 80% de principio activo mínimo a los 30 minutos de disolución, aplicando para ello una prueba "t" de contraste de hipótesis a un intervalo de confianza de 95%; donde se observó que la F experimental cae dentro de la región crítica, por lo tanto se rechaza la hipótesis nula, lo que nos determina que los dos desintegrantes son diferentes a un tiempo de disolución de 30 minutos.

Se observó como se dijo al principio, que los 2 lotes de semilla de amaranto que contenían menor cantidad dieron una curva de disolución un poco más lenta que las demás; ya que a un tiempo de 30 minutos todos los demás lotes daban más de 80%, no así estos que daban más abajo, por lo tanto no se tomaron en cuenta para la especificación de la FDA de una liberación mayor de 80% en 30 minutos.

10. CONCLUSIONES

- La semilla funciona como agente desintegrante en tabletas, debido a que su tiempo de desintegración es pequeño y la velocidad de disolución se encuentra entre los límites establecidos.

- La semilla de amaranto no presentó problemas durante el proceso de tableteado por lo que puede ser empleado como excipiente en tabletas.

- La velocidad de disolución de las tabletas de semilla de amaranto es diferente que la velocidad de disolución de las tabletas de almidón de maíz, la primera funciona liberando el principio activo en forma lenta.

11. - PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES

Este trabajo realizado abre muchas perspectivas de estudios posteriores:

- Estudios del porcentaje ideal de la semilla de amaranto para que sea un buen desintegrante.

- Estudios de estabilidad química, ya que se trata de una formulación nueva para observar su t .

90

- Estudios de biodisponibilidad para correlacionar in vivo-in vitro.

- Estudios sobre si se requiere aislar el almidón de la semilla de amaranto.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar J.
Monografía de la planta de la alegría.
J. A. y Gerardo Alatorre Freenk, México Grupo de estudios ambientales 1976, 156-204 p.
2. Becker, R; Wheeler Et; Lorenzk., J. Food Sci 46, 4, 1175-80 (1981)
3. Colombo, B
Control of physycal propierties in pharmaceutical forms. Organizzazion, idilioriach Médico Farmaceutica 1976.
4. Belhuis G.K., A.J. pharm Sci 70, 12, 1328, 1981
5. Ingram T. James., J. pharm. Sci 55, 6, 514-617, 1966
6. LACHMAN, L. et al
The theory and practice of industrial pharmacy
2a. ed.; Ed Fe Biger philadelphia 1976, 1-8 pp
7. SAKAMOTO S. Fuwa., Dep Food Nutr. 33, 4, 112-16 (1981)
8. MODI J. D, Kulkarmi PR., I Food Sci Technol 13, 1, 47-49 (1976)
9. SAUL S. Kornblum and Samuel B. Stoopak., J. pharm. Sci 62, 1, 43-49 (1973)
10. SELLERIER, A.
Estudio del amaranthus Paniculatus.
Tesis profesional, México 1952
11. TOMOTA, Yoshiko Sugimato Yoshimi Sakamoto., J. Nutri Sci Vitaminol 27, 5, 471-84, (1981)
12. WERNER, Lowenthal., J. pharm. Sci 61, 3, 445-459, (1972)

13. *The United States pharmacopea XIX*
Official from suly 1975 Library of congreso catalog.
Cord Numer 3537146
14. *Index Merck 1978*
15. *FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON*
E. Fullerten Cook P. D.
16. *RODRIGUEZ, P.*
Revisión bibliográfica de los métodos de disolución para tabletas y grageas.
Tesis profesional FQ-UNAM 1978 México, D. F.
17. *SONG, Ling., J. pharm. Sci 59, 989-994 (1970)*
18. *E. IZGH-N, K.*
The influence of relative humidity and the exceptients on the dissolution vate of glibenclamulla tablets.
Fip 1977 Holland Departament of pharmaceutical Technology, school of pharmacy University of Ankara.
19. *SISSEL, Sobrany and Ler Finholt., J. pharm Sci, 59, 49 (1970)*
20. *J. WAGNER., Drug inteligece 4, 2, 32-37 (1970)*
21. *AGUIRRE, F.*
Influencia de la granulación de tabletas en su dureza y velocidad de disolución.
Tesis profesional ENCE-IPN 1972 México, D. F. Laboratorios Syntex, S. A.
22. *DAVILA, Parra Mu. Teresa*
Método para determinar "in vitro" la velocidad de disolución de acetato de parametasona en supositorios.
Tesis profesional Universidad Autónoma de Puebla. Escuela de Ciencias Químicas 1972 México-Puebla.
23. *W. FEINSTEIN and A. Bartilucci., J. pharm Sci 55, 332 (1966)*
24. *G. Levy., J. pharm Sci 44, 36 (1972)*

25. ALPIDE Nava P; Ballesteros Ugalde N; Contreras Moreno Ma. del A; Antonio Perez P.
Libreta de laboratorio 02-1. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, ENEP ZARAGOZA Campus II, México 1982.
26. Manual de Avicel ph 101. Problem solver and Reference. Manual presented to the pharmaceutical Industry Avicel (micro crystalline cellulose)
27. JUHL., J. pharm. Sci, 69, 8, 667, (1980)
28. TAGUCHI., J. pharm. Sci 70, 1 (1980)
29. HERBERT A. LIEBERMAN.
Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets,
Vol 2 Dekker 270 Madison - Avenue New York 1981,
520 pp.
30. JOHN. A, S.
Manufactura de comprimidos. Philadelphia 20,
Pa E. U. A. 1945
31. FMC de México, Informaciones técnicas Boletín GEN 71-1
32. H Nogami T. Nagai E. Fukuoka and T. Sonobe., Chem. pharm bull 17, 7, 1450 (1969)
33. REMINGTON'S
Practice of pharmacy, douzieme edition, Mack
Publishing Company Easton Pa, USA 1961 111-112
34. PHILIPPE J. Paris 1967, 11-14
35. SINEY y et Taiwashi R., pharma Acta Helv, 47, 265-272, (1972)
36. MORITZ F., Chimie - Genis, chimique I, 1840
37. SANCHEZ, O
La flora del valle de México Ed. Herrero, S. A.
México, D.F. 1976

38. ROBELO C.

Diccionario de Aztequismos
Ed Fuente cultural Cuernavaca, México 1901

39. RUIZ de Alarcón, Fray Hesnando (1629)

Tratado de las superficies y costumbres gentilicias que hoy viven entre los naturales.
Nva. España, tomo VI de los Anales del museo Nal. de México 1900

40. BARREGAS, L.

Influencia de ciertas variables en la formulación y el proceso de fabricación de una tableta comprimida sobre sus propiedades físicas.
Tesis de maestría en C. F. San Salvador 1972

41. LOPEZ M.

Estudio analítico de la semilla de la alegría.
Tesis nal. de Ciencias Químicas, 1972.

42. CABILLAS F.

Anteproyecto Técnico económico de una planta industrializadora de semilla de alegría (amarantus paniculatus var. Lencacarpus). México 1977, tesis UNAM, Fac. Qui Química

43. HELMAN J.

Farmacotecnia Teoría y práctica 1a. ed España et al
Ed C. E. C. S. A. Vol. VII, 1981

44. WAYNE, D.

Bioestadística 2a. ed. México, Ed Limusa, 1978

45. ESEZOBO, A. V., J. pharm Belg. 26, 461, (1972)

46. Ced E., Jaminet Fr., J. pharm Belg. 26, 1. 39 (1971)

47. MATTCK G. Hossie R. O. Mac Gilveray. *J. pharm Sci* 61, 461, (1972)

48. DORANTES A.

Importancia y aplicación de la prueba de disolución en algunos productos del mercado nacional.
Seminario sobre pruebas de disolución, México D. F. Mayo 1980

49. KENTH Arnold, Nicholas Geerbesetal., *Canadian Journal pharm, Sci* 5, 4, 89-92 (1970)

50. REMINGTON D. Richard

Estadística biométrica y sanitaria. 2a. ed Ed. - prentice/Hall, International Madrid España 1974

51. J. T. Fell y J. M. Newton., *J. pharm pharmacol*, 20, 657 (1968)

52. SEITZ J., Flessaland G; *J. pharm. Sci* 54, 1353 (1965)

53. BERGAMAN, L. A. Bandeline F., *J. pharm Sci* 54, 445, (1965)

54. WAGNAR John G.

Biopharmaceutics and Relevant pharmacokinetics. First Edition. Drug Intelligence publications (1971)

55. CARSTENSEN, J.

Properties and Testing on pharmaceutical systems. School of pharmacy. University of Wisconsin (1970)

56. Marks alan, Sciarra John., *J. pharm Sci* 57, 497 (1968)

57. Willis Jr. C.R. Branker Gilbert y Dokay George., *J. pharm Sci* 54, 366, (1967)

58. MARTIN A., *Physical pharmacy, philadelphia.* (1970)

59. PARROT E.

Pharmaceutical technology. Burgess publishing Company 1970.

60. REMINGTON *Pharmaceutical Sciences. Fourteenth*

Edition 1970. Mack Publishing

61. *Resumen sobre propiedades de tabletas.*

Sr. Q. F. B. Ramón Ulacia México, D. F. 1972

62. *Forlano, A. J., Chavkin., J. pharm, Sci* 49, 67, (1960)

63. *Jones T. M. Pilpel., J. pharm. pharmacol, 18, 81, (1966)*