

INCIDENCIA DE LA LACTOSA Y EL ALMIDON DE MAIZ, EN LA DISPONIBILIDAD DE FARMACOS DE BAJA SOLUBILIDAD EN AGUA TIPO FENOBARBITAL, PRESENTADOS EN CAPSULA DE GELATINA DURA

Ponce D'León L.F.*
Buitrago G.A.P.*
Suárez G.B.C.*

RESUMEN

Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y de los auxiliares de formulación, así como la tecnología de elaboración del SENF que los contiene, son factores determinantes de la *Biodisponibilidad* de los medicamentos. Es así como la Lactosa y el Almidón de Maíz modifican la disponibilidad "in vitro" del Fenobarbital presentado en cápsulas de gelatina dura, incidiendo tanto en el inicio como en el desarrollo del proceso de disolución del fármaco, observándose su efecto tanto en la velocidad, como en la cinética de disolución del Fenobarbital. A pesar de ser la Lactosa un excipiente hidrosoluble, que podría competir en solubilidad con el Fenobarbital, sin embargo, a medida que aumentaba la proporción de esta en el excipiente, más rápido se liberaba y disolvía el fármaco, el cual tan solo ocupaba el 19% de la capacidad de la cápsula.

SUMMARY

The physicochemical properties of active principles and pharmaceutical excipients, as well as the technologic processes for the elaboration of the drug products, are decisive factors in the *Bioavailability* of drugs.

Lactose and corn starch modify the "in vitro" availability of Phenobarbital in hard capsules. The effect is seen the initiation of dissolution process and has influence on the dissolution rate and the dissolution kinetics of Phenobarbital. Nevertheless, lactose is an hidrosoluble excipient, that could compete for water molecules in the solubility process of Phenobarbital, the higher the concentration of lactose in the capsule, the faster the liberation and dissolution of the active principle. The volumen occupped for the Phenobarbital in the capsule is 19%.

INTRODUCCION

Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y de los auxiliares de formulación, así como la tecnología de elaboración del SENF que los contiene, son

factores determinantes de la biodisponibilidad de los medicamentos, siendo más significativos, cuando se emplean fármacos de baja solubilidad en agua, en cuyo caso la disolución de los mismos, es un factor condicionante de su absorción (1,2). El papel del proceso cinético de disolución de un fármaco, es de gran importancia en la disponibilidad biológica de los medicamentos, pues se ha demostrado que el proceso de absorción de un fármaco, está controlado por la velocidad con que éste se disuelve en los fluidos biológicos del sitio de administración del medicamento (3,4,5). En el presente trabajo se analiza la incidencia de dos tipos de auxiliares muy empleados en el diseño de formas sólidas, pero de características diferentes, a saber Lactosa soluble en agua y Almidón de Maíz, hidrofílico pero insoluble en agua, sobre la cinética y la velocidad de disolución de un fármaco que como el Fenobarbital (2,6) presenta una baja solubilidad en el agua.

METODOS.

Dentro de la serie de trabajos que se ha planeado desarrollar en esta línea de investigación Biofarmacéutica, se seleccionó en primera instancia la forma de presentación cápsula de gelatina dura (1,7) con el fin de anular otros efectos de tipo tecnológico, como podría ser el efecto de aglutinantes, desintegrantes, fuerzas de compresión, recubrimientos etc. Con este fin se elaboraron 11 lotes de cápsulas de tamaño "0" que contenían 100 mg de Fenobarbital por unidad, y en donde el principio activo con un dvs (diámetro esférico equivalente de volumen/superficie) de 56.6 μm y una σ g (desviación estándar geométrica) de 2.1 μm , ocupaba un volumen constante del 19%. El excipiente de la cápsula estaba conformado por lactosa (lote 1) o por almidón de maíz (lote 11) y por mezclas de estos en proporción variable de porcentaje en peso (lotes del 2 al 10), con cambios del 10% gradual en composición. Previamente determinada la capacidad de la cápsula en cada uno de los materiales y en las mezclas excipientes, se procedió a calcular la composición de cada formulación y una vez preparada y evaluada la mezcla para cada lote, el llenado de las cápsulas se hizo en forma manual por apisonamiento. La valoración de cada lote como se muestra en la tabla I,

* Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. Apartado Aéreo 025479, Bogotá, Colombia.

TABLA I

LOTE No.	Uniformidad de peso		Uniformidad de contenido	
	Peso Promedio del contenido/cap.(g)	Variación %	Contenido Promedio Fenob./cap. %p/p	Variación %
1	0.6352	1.43	16.67	2.46
2	0.6439	0.62	15.83	3.23
3	0.6416	0.97	15.89	1.68
4	0.6079	0.88	17.19	2.76
5	0.6017	0.73	17.04	3.95
6	0.5828	2.21	17.50	1.44
7	0.5812	0.78	17.66	2.62
8	0.5741	0.87	17.50	2.01
9	0.5591	0.59	18.93	2.22
10	0.5422	0.72	19.21	1.02
11	0.5195	0.77	20.40	2.11

demostró que se encontraban dentro de los límites aceptados por la USP XXI, de variación de peso y uniformidad de contenido. A pesar de las diferencias existentes en tamaño de partícula para los tres componentes de la formulación (Fenobarbital dvs 56.6 μm y σ g 2.1 μm ; lactosa dvs 122 μm y σ g 2.5 μm ; almidón de maíz dvs 12.6 μm y σ g 1.4 μm) en donde cabría esperar un empaquetamiento más estrecho de las partículas con un volumen menor que el correspondiente a la aditividad, sin embargo, la variación observada entre el contenido teórico programado y el experimental logrado se mantuvo entre el 0.04% y el 2.87%. Para evaluar la disponibilidad del fenobarbital se empleó la prueba de disolución, utilizando el aparato No. 1 de la Farmacopea Americana XXI, como medio de disolución 900 ml de agua destilada, recientemente hervida y desaireada a $37^\circ \pm 1^\circ\text{C}$ y como velocidad 100 rpm. El muestreo se efectuó con reemplazo del medio de disolución previamente calentado a $37^\circ \pm 1^\circ\text{C}$, para evitar la saturación del medio. El Fenobarbital se evaluó por espectrofotometría al ultravioleta a 240 nm y con el pH ajustado a 9.6 mediante un buffer de boratos.

En cada uno de los lotes evaluados, se efectuó un ensayo previo de disolución, con el fin de estimar los tiempos más adecuados de muestreo y de esta forma lograr la mejor información posible sobre el proceso de disolución.

Para cada lote se evaluaron en forma independiente, 10 cápsulas escogidas al azar y los resultados se

manejaron individualmente, para dilucidar la cinética de disolución. En la tabla II se muestran a modo de ilustración, los datos correspondientes al lote No. 8.

RESULTADOS:

En la tabla III y IV, se presentan los resultados correspondientes al porcentaje real promedio disuelto acumulado a cada tiempo de muestreo, para los 11 lotes de cápsulas elaborados.

Con los resultados obtenidos tanto de porcentaje disuelto acumulado como porcentaje no disuelto acumulado, se ensayaron los diferentes modelos de disolución, comúnmente recomendados en la bibliografía a saber: lineal, de primer orden, de la raíz cúbica y probabilístico (4,5,8). Al evaluar los resultados obtenidos en primera instancia por el método gráfico y en segundo término mediante el empleo de un programa especial para computador Apple IIE y un programa de regresión adaptado para I.B.M., se puede determinar la cinética más probable que sigue en cada caso, la disolución del Fenobarbital presentado en cápsula de gelatina dura, con los excipientes ensayados. En la Tabla V se puede apreciar el modelo de disolución, propuesto para cada lote, para la asignación del cual se tuvo en cuenta, no solo el coeficiente de regresión, sino también el modelo de mejor ajuste a la mayor parte del proceso y la simplicidad del mismo. Analizando estos resultados se puede apreciar, que los lotes 1 y 2 en donde la lactosa que conforma el ex-

TABLA II Porcentaje real disuelto acumulado. Excipiente Lactosa:Almidón (30:70) Fenobarbital 17,50%. Datos del Lote No. 8.

Tiempo (min.)	Muestra No. 1	Muestra No. 2	Muestra No. 3	Muestra No. 4	Muestra No. 5	Muestra No. 6	Muestra No. 7	Muestra No. 8	Muestra No. 9	Muestra No. 10
2	0.31	0.43	0.42	0.83	0.55	0.42	0.39	0.39	0.87	0.47
4	0.67	0.64	0.71	0.85	0.64	0.63	0.99	0.48	0.89	0.64
6	3.67	3.47	2.59	2.68	3.46	1.76	1.46	1.38	1.24	1.13
8	14.23	9.67	10.76	14.77	12.54	10.65	10.76	8.37	10.85	10.31
10	22.96	20.72	23.83	22.27	23.03	18.66	19.57	24.40	24.46	21.28
12	31.13	31.85	33.03	38.56	33.43	30.38	27.61	33.20	29.98	31.23
14	50.02	55.17	56.41	60.60	41.89	49.45	52.68	50.25	49.73	51.03
16	60.70	62.07	62.67	69.84	62.78	63.61	60.46	60.64	60.64	58.37
18	74.62	75.95	73.80	77.28	76.82	77.74	75.57	75.31	75.62	72.63
20	88.88	81.14	88.74	90.89	88.41	87.08	86.88	88.33	86.58	81.68
25	92.35	94.05	92.40	95.01	87.88	96.82	93.08	91.80	92.19	97.09
30	95.26	95.20	97.08	96.97	100.66	97.08	99.40	94.50	93.10	93.18
35	97.59	97.13	98.46	98.92	100.74	97.09	99.86	99.22	95.77	97.65
40	99.72	99.65	100.42	100.26	101.16	99.01	100.27	100.39	98.06	101.78
Peso Cap. mg.	675.5	669.7	679.0	671.1	672.7	679.1	675.5	669.0	672.8	675.2
Cont. Net. mg	575.2	569.4	578.7	570.8	572.4	578.8	575.2	568.7	572.5	574.9
Cantid. Fenobarbital mg	100.66	99.65	101.27	99.89	100.17	101.29	100.66	99.52	100.19	100.61

TABLA III PORCENTAJE REAL PROMEDIO DISUELTO ACUMULADO ± LIMITE DE CONFIANZA DEL 95%

Tiempo (min)	Lote No. 1 PDAP ± LC 95%	Lote No. 2 PDAP ± LC 95%	Lote No. 3 PDAP ± LC 95%	Lote N. 4 PDAP ± LC 95%	Lote No. 5 PDAP ± LC 95%	Lote No. 6 PDAP ± LC 95%
2	2.12 ± 0.62	2.22 ± 0.33	1.58 ± 0.31	1.40 ± 0.17	0.68 ± 0.13	0.86 ± 0.27
4	21.93 ± 1.01	18.04 ± 0.29	14.38 ± 0.29	11.54 ± 0.68	9.39 ± 0.30	2.10 ± 0.78
6	38.93 ± 0.92	35.94 ± 1.71	32.52 ± 0.31	27.02 ± 0.73	21.89 ± 0.90	15.40 ± 2.91
8	49.69 ± 1.45	49.02 ± 5.09	43.81 ± 1.04	41.77 ± 0.75	34.57 ± 1.22	27.27 ± 1.54
10	74.98 ± 2.27	67.74 ± 2.38	56.17 ± 1.19	51.51 ± 0.91	46.75 ± 2.26	38.51 ± 1.80
12	83.08 ± 1.68	76.40 ± 2.85	67.27 ± 1.36	61.77 ± 0.76	56.14 ± 1.36	48.49 ± 2.12
14	90.37 ± 2.46	85.19 ± 3.63	77.80 ± 3.05	72.96 ± 1.20	67.67 ± 3.34	62.96 ± 3.07
16	94.88 ± 2.24	92.09 ± 2.66	92.60 ± 1.25	82.94 ± 1.15	79.97 ± 2.09	72.18 ± 2.36
18	99.37 ± 1.02	97.39 ± 2.95	97.72 ± 1.77	91.65 ± 1.11	91.43 ± 1.91	82.11 ± 2.24
20	100.98 ± 0.98	100.03 ± 1.34	99.61 ± 1.26	97.73 ± 0.96	96.01 ± 1.29	89.35 ± 2.67
25	101.23 ± 1.07	101.31 ± 1.26	100.83 ± 0.81	99.63 ± 0.69	98.09 ± 1.20	94.50 ± 1.44
30	101.69 ± 1.11	101.50 ± 1.35	101.04 ± 0.82	100.15 ± 0.82	98.56 ± 1.25	97.60 ± 0.76
35	101.63 ± 1.45	101.23 ± 1.21	101.71 ± 5.02	100.07 ± 0.90	98.69 ± 1.29	99.16 ± 1.19
40	101.63 ± 1.57	101.65 ± 1.30	101.56 ± 0.85	99.99 ± 0.83	99.03 ± 1.30	99.25 ± 0.71

TABLA IV
 PORCENTAJE REAL PROMEDIO DISUELTO ACUMULADO ± LIMITE DE CONFIANZA DEL 95%

Tiempo (min)	Lote No. 7 PDAP ± LC 95%	Lote No. 8 PDAP ± LC 95%	Lote No. 9 PDAP ± LC 95%	Lote No. 10 PDAP ± LC 95%	Lote No. 11 PDAP ± LC 95%
2	0.88 ± 0.35	0.51 ± 0.14	1.08 ± 0.42	0.93 ± 0.29	0.51 ± 0.18
4	1.33 ± 0.40	0.71 ± 0.11	1.14 ± 0.40	1.50 ± 0.29	0.74 ± 0.13
6	4.85 ± 0.72	2.28 ± 0.72	5.54 ± 0.62	4.67 ± 0.66	1.53 ± 0.72
8	14.83 ± 1.99	11.29 ± 1.42	10.08 ± 1.49	8.99 ± 1.86	10.25 ± 3.69
10	24.72 ± 3.14	22.12 ± 1.43	17.47 ± 2.01	16.01 ± 1.43	14.10 ± 2.62
12	37.29 ± 0.88	32.04 ± 2.06	24.80 ± 1.87	20.87 ± 1.02	28.82 ± 6.24
14	54.56 ± 2.05	51.72 ± 3.58	38.07 ± 3.00	35.40 ± 2.29	42.78 ± 5.68
16	70.42 ± 3.02	62.18 ± 2.21	54.24 ± 2.32	49.31 ± 1.50	49.37 ± 4.58
18	78.09 ± 3.04	75.53 ± 1.12	66.75 ± 2.37	57.18 ± 3.01	61.65 ± 3.85
20	84.77 ± 2.23	86.86 ± 2.24	77.16 ± 2.85	75.48 ± 2.22	72.47 ± 2.37
25	95.00 ± 2.18	93.27 ± 1.92	93.80 ± 2.42	90.84 ± 2.47	91.79 ± 0.94
30	98.67 ± 1.82	96.24 ± 1.78	97.78 ± 1.57	97.51 ± 1.08	94.36 ± 0.68
35	100.28 ± 1.66	98.24 ± 1.06	98.53 ± 0.98	101.02 ± 0.67	96.28 ± 1.27
40	101.11 ± 1.50	100.07 ± 0.75	99.47 ± 1.01	101.42 ± 0.84	97.60 ± 1.87

TABLA V
 Ecuación empírica propuesta como modelo de disolución mas probable para cada lote.

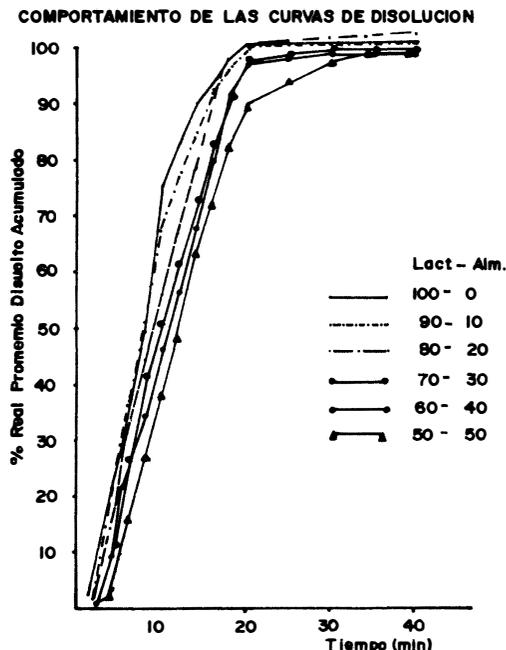
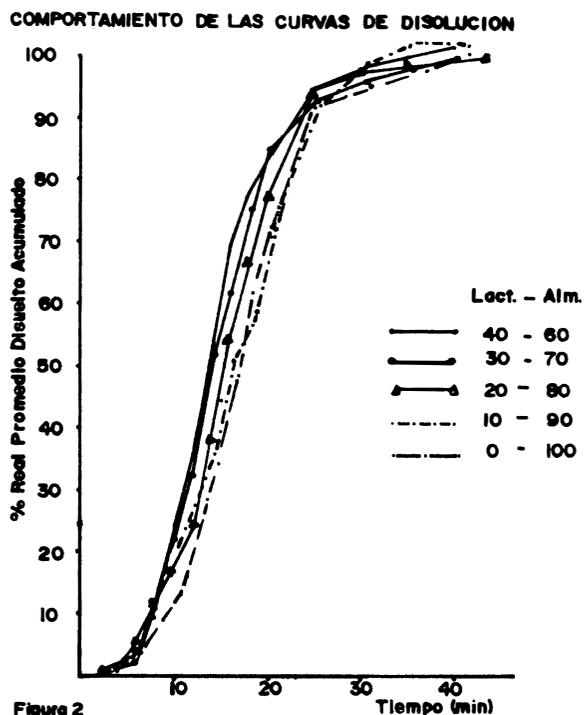
LOTE No.	Composición del excipiente Lactosa - Almidón	Ecuación de ajuste mas probable
1	100 - 0	Y* = 3.9867 log t + 1.6915
2	90 - 10	Y* = 3.6923 log t + 1.8115
3	80 - 20	Y = 6.2849 t - 8.2650
4	70 - 30	Y = 5.7349 t - 8.1430
5	60 - 40	Y = 5.7312 t - 11.9296
6	50 - 50	Y = 5.5289 t - 17.6380
7	40 - 60	Y = 6.1321 t - 33.5223
8	30 - 70	Y = 6.2842 t - 38.7790
9	20 - 80	Y = 5.1390 t - 30.3856
10	10 - 90	Y = 4.9055 t - 30.8706
11	0 - 100	Y = 4.9730 t - 30.1947

Y = Porcentaje de Fenobarbital disuelto a un tiempo "t"

Y* = Probit correspondiente al porcentaje de Fenobarbital disuelto a un tiempo "t"
 (13 y 14)

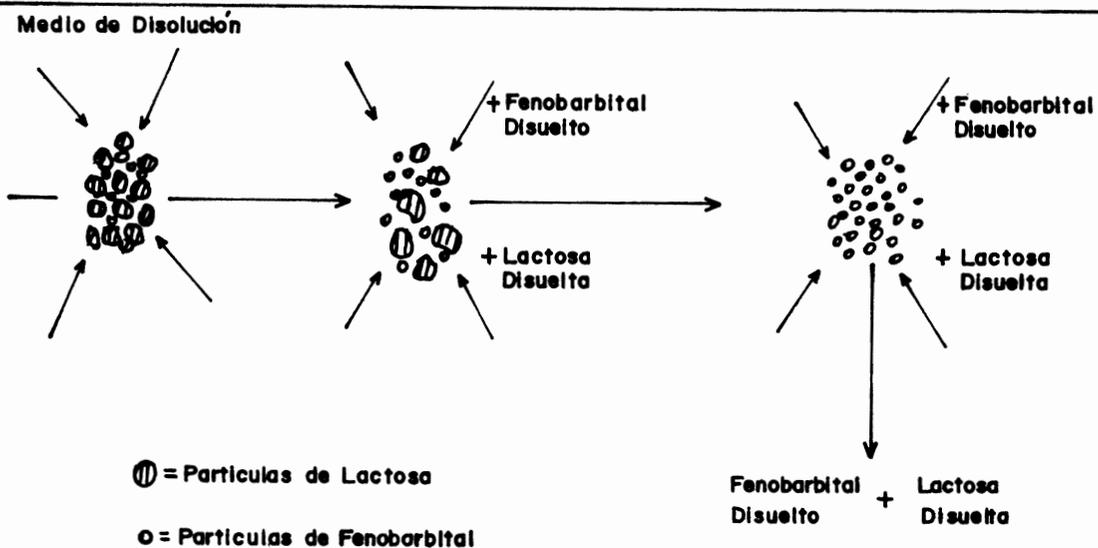
cipiente de la cápsula, está en el 100% y el 90%, la disolución del Fenobarbital se ajusta a un modelo cinético del tipo probabilístico y los lotes del 3 al 11, en donde la lactosa va disminuyendo desde el 80% hasta el 0%, constituyendo el resto el almidón, la disolución del Fenobarbital, se ajusta a un modelo cinético de tipo lineal.

Analizando las curvas de disolución obtenidas, las cuales se presentan en las gráficas de las figuras 1 y 2, se observa que el proceso de disolución varía a medida que se cambia la composición del excipiente. Es así, que cuando se tiene lactosa como excipiente único, el inicio del proceso de disolución es rápido, al igual que la desintegración de la cápsula. A medida que se aumenta la proporción de almidón de maíz en el excipiente, el proceso comienza a ser cada vez más lento, siendo más marcado el efecto a partir de la mezcla a partes iguales de lactosa y almidón, y presentando el máximo valor cuando el almidón es el excipiente único de la cápsula. Este efecto puede deberse a la marcada diferencia en comportamiento y solubilidad de la lactosa y el almidón de maíz. Mientras que la lactosa es soluble en agua a 37°C, y podría de acuerdo con algunos investigadores Biofarmacéuticos (7,9,10), competir con el fenobarbital por el agua de disolución, dada la baja solubilidad del fármaco en el agua (0,005M), el almidón por su parte es insoluble en agua, pero es capaz de inmovilizar agua por procesos de sorción, dada su naturaleza química (amilosa y amilopectina).



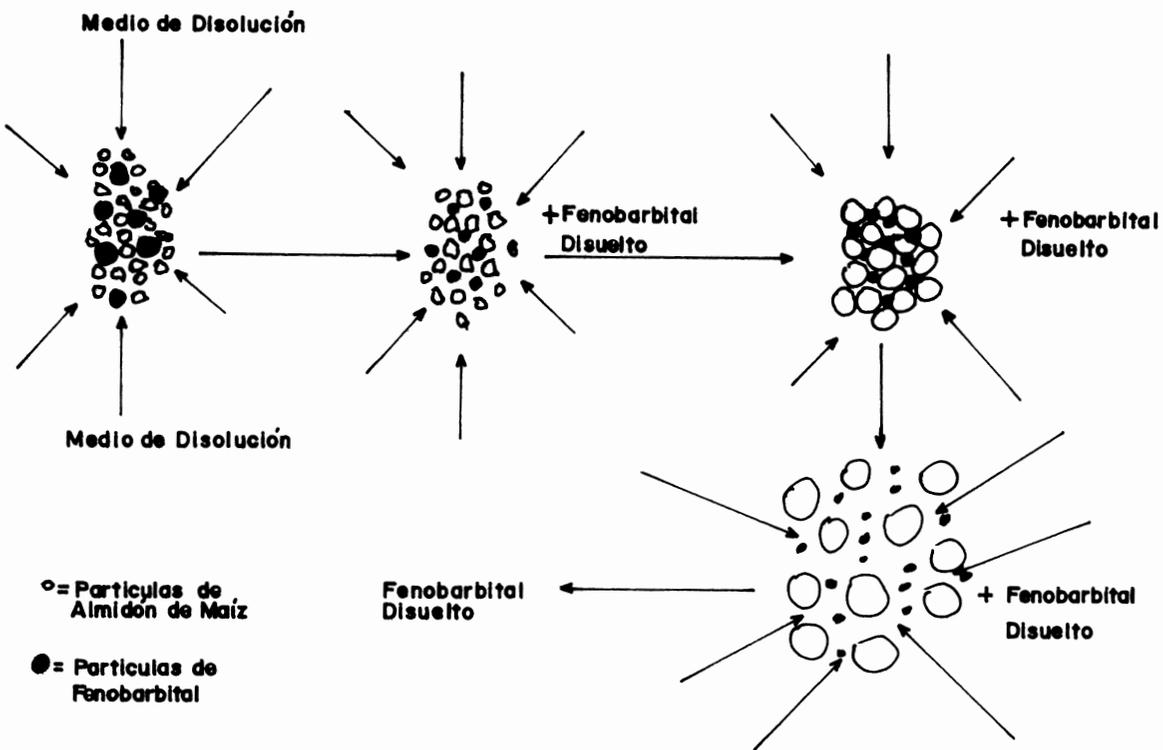
El agua atraída por la cubierta de gelatina, permea a través de la pared de la cápsula e inicia el proceso de disolución del Fenobarbital, si hay una elevada proporción de lactosa, ésta se disuelve y crea un microambiente de disolución apropiado para el Fenobarbital, el cual comienza a pasar a la solución a través de la pared de gelatina, sin que la cápsula de gelatina todavía se haya deteriorado y siendo más marcada la disolución, cuando la cápsula se rompe. En el esquema de la figura 3, puede apreciarse este efecto. Cuando hay una elevada proporción de almidón, este efectúa una presión sobre el agua del medio de disolución, hacia el interior de la cápsula, vector que va en el mismo sentido que el agua atraída por la cubierta de gelatina. No obstante, aunque el Fenobarbital puede disolverse, la solución no logra pasar rápidamente hacia el exterior, pues su potencial de flujo hacia el medio de disolución, es contrarrestando por el potencial de flujo del agua atraída por el almidón, hacia el interior de la cápsula. Solamente cuando se rompe la cápsula, el proceso de disolución se ve realmente iniciado. Podemos observar un esquema ilustrativo del proceso que se sucede, en la gráfica de la figura 4.

De los resultados obtenidos podría preverse que el efecto del almidón de maíz es más importante, puesto que a partir del lote 3, en donde se tiene un contenido de almidón del 30 % en la mezcla excipiente, se obtienen cinéticas de disolución que se ajustan al modelo lineal, similar a lo observado con el 100% de almidón de maíz. Para que la lactosa ejerza su influencia sobre la cinética de disolución, se debe encontrar en una proporción del 90 al 100% de la mezcla excipiente, ajustándose en este caso las curvas a un modelo de disolución del tipo probabilístico. Dado el



PROCESO DE DISOLUCION DEL FENOBARBITAL CUANDO SE UTILIZA LACTOSA COMO EXCIPIENTE EN CAPSULAS O

Figura 3



PROCESO DE DISOLUCION DEL FENOBARBITAL CUANDO SE UTILIZA ALMIDON DE MAIZ COMO EXCIPIENTE EN CAPSULAS O

Figura 4

hecho de que todos los lotes no se ajustaron al mismo tipo de modelo cinético, como para poder efectuar una comparación entre sus constantes de velocidad de disolución, se seleccionó como parámetro de comparación, el tiempo requerido para disolver una cierta cantidad del Fármaco, el cual puede ser calculado con los modelos propuestos en cada caso. Después de efectuar una revisión completa de la USP XXI (11), se seleccionaron como punto de comparación los t75% y t85%, por ser los datos más frecuentemente considerados en la prueba de disolución, de las monografías de las formas sólidas dosificadas aceptadas en la Farmacopea. También se calculó y analizó el t50%, que como dato del tiempo requerido para disolver el 50% de la dosis de Fenobarbital presente en la cápsula, es uno de los parámetros más críticos a comparar. Por medio de las ecuaciones correspondientes, se calcularon los tres tiempos acordados, o sea el tiempo requerido para disolver el 50%, el 75% y el 85% del principio activo presente en la cápsula. Los resultados correspondientes expresados con un límite de confianza del 95% se presentan en la tabla VI, y su comportamiento se ilustra en la gráfica de la figura 5. Puede observarse en esta gráfica, como el tiempo requerido para disolver el 50%, el 75% y el 85% del principio activo, cuando se emplea almidón de maíz como excipiente, es aproximadamente el doble del tiempo necesario, para obtener la misma cantidad disuelta, cuando se emplea lactosa como excipiente (12).

CONCLUSIONES

Se pudo comprobar que el excipiente puede incidir tanto en el inicio como en el desarrollo del proceso de

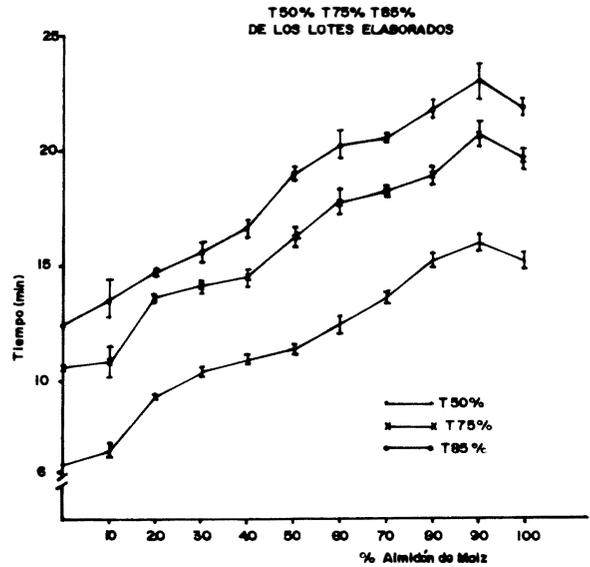


Figura 5

disolución del principio activo, viéndose su efecto, tanto en la velocidad de disolución, como en la cinética de disolución. De acuerdo con los resultados obtenidos y el porcentaje de los auxiliares evaluados en el excipiente, a mayor proporción de lactosa con relación al almidón, tanto el inicio del proceso de disolución, como la liberación del fármaco, son más rápidos, sin embargo, en todos los lotes evaluados, más del 95% del Fenobarbital se encontraba disuelto, en un tiempo no mayor de 40 minutos (12).

TABLA VI

Tiempos calculados para obtener el 50%, 75% y el 85% de Fenobarbital disuelto.

LOTE No	Proporción excipiente Lactosa - Almidón	t 50%	t 75%	t 85%
		t ± LC 95%	t ± LC 95%	t ± LC 95%
1	100 - 0	6.77 ± 0.15	10.03 ± 0.42	12.39 ± 0.69
2	90 - 10	7.33 ± 0.24	11.20 ± 0.60	14.07 ± 0.92
3	80 - 20	9.32 ± 0.07	13.30 ± 0.14	14.89 ± 0.18
4	70 - 30	10.14 ± 0.27	14.40 ± 0.33	16.10 ± 0.35
5	60 - 40	10.82 ± 0.19	15.19 ± 0.32	16.95 ± 0.37
6	50 - 50	12.23 ± 0.20	16.75 ± 0.30	18.56 ± 0.34
7	40 - 60	14.05 ± 0.28	18.99 ± 0.44	20.96 ± 0.52
8	30 - 70	14.49 ± 0.18	19.31 ± 0.22	21.22 ± 0.25
9	20 - 80	15.65 ± 0.22	20.51 ± 0.29	22.45 ± 0.32
10	10 - 90	16.49 ± 0.38	21.60 ± 0.59	23.65 ± 0.69
11	0 - 100	16.11 ± 0.32	21.14 ± 0.34	23.15 ± 0.36

BIBLIOGRAFIA

1. DURU, C. et col., *Pharm. Acta Helv.*, 54, 37, (1979).
2. CLEMENTS, J.A., and STANSKY, D., *Can. J. Pharm. Sci.*, 6, 9, (1971).
3. WAGNER, J.G. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 4, 32, (1970).
4. WAGNER, J.G. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 4, 132, (1970).
5. CID C., E. *Cinética de disolución de Medicamentos. Publicación de la Secretaría General de los Estados Americanos No. 24 de la serie de Biología. Washington D.C.*, (1981).
6. NELSON J., *J. Pharm. Sci.*, 47, 153, (1958).
7. McGEE, B. J., KENNEDY, D.R., WARKER, G.C., *J. Pharm. Sci.*, 59, 1430, (1970).
8. PLADEFINA, J.M., OBACH, V.R., *Revista A.E.F.H. VI*, 3, p. 271, (1982).
9. NEWTON, J.M., ROWLEY, G., TORNBLON, J.F., *J. Pharm. Pharmacol.* 31, 1, (1979).
10. JONES, P.M., *Drug and Cosmetic Chemistry*, 124, 40, (1979).
11. THE UNITED STATES PHARMACOPEA XXI, Revision Mack Publishing Company, Easton, (1985).
12. PONCE D'LEON L.F., BUITRAGO A.P. y SUAREZ G.B.C., *Estudio comparativo de los excipientes empleados en la formulación de cápsulas de gelatina dura y su influencia en la Disponibilidad de Fármacos de baja solubilidad. Parte I: Lactosa, Almidón de Maíz y Fenobarbital. Trabajo de grado. Biblioteca de Química, Universidad Nacional de Colombia* (1987).
13. DIEM, K., SELDRUP, J., *Introduction to Statistics, statistical tables mathematical formulae, published by Medical Education Division Ciba Geigy corporation*, 68-69 (1982).
14. BAYER, E.L., *Manual de Estadística para Químicos. Editorial Alhambra*, (1974).