

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA Y DEL pH EN
UNA SOLUCION INYECTABLE DE INDOMETACINA

T E S I S
Q U E P A R A O B T E N E R
E L T I T U L O D E :
Q U I M I C O F A R M A C E U T I C O B I O L O G O
P R E S E N T A
P A T R I C I A B E Z A R E S C A S T E L L A N O S

1 9 7 7



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.

MT. 53

CLAS. JESU
ADQ. _____
FECHA 1977
PROC. mt. 53



QUINCA

A MIS PADRES.

A MIS HERMANOS.

A MIS MAESTROS,
COMPAÑEROS Y
AMIGOS.

AL Q.F.B. HECTOR JARA

POR LA DIRECCION DE -
ESTE TRABAJO.

AL Q.F.B. ANTONIO TORRES TELLO

POR EL APOYO BRINDADO.

AGRADEZCO A LOS LABORATORIOS SILANES S.A.
POR LAS FACILIDADES BRINDADAS EN EL DESARROLLO
DE ESTE TRABAJO.

INDICE

INTRODUCCION :

GENERALIDADES :

- I.- Acción y usos.
- II.- Metabolismo.
- III.- Vías de Administración.
 - a).- Indometacina por vía oral.
 - b).- Indometacina por vía parenteral.
- IV.- Características Físicoquímicas.
- V.- Estabilidad.

PLAN DE TRABAJO :

- A).- Selección del Vehículo.
- B).- Método de Valoración.
- C).- Determinación del pH de Optima es
tabilidad.
- D).- Determinación de la Estabilidad.

CONCLUSIONES :

BIBLIOGRAFIA :

INTRODUCCION :

La extensa experimentación clínica llevada a cabo con la indometacina en el tratamiento de artropatías y enfermedades reumáticas en general, ha puesto en evidencia simultáneamente el valor terapéutico del producto y sus efectos colaterales a nivel del tubo digestivo.

Aunque no es posible transferir completamente al hombre los resultados de los ensayos experimentales, se tiene confirmación de la acción gastrolesiva, o por lo menos gastroirritante, por el examen de los efectos colaterales a nivel del tubo digestivo, efectos que se encuentran con mucha frecuencia en el curso de la experimentación clínica.

Las alteraciones gástricas encontradas van desde una simple irritación, hasta una hipotrofia difusa de la mucosa y una erosión del estrato basal (efecto ulcerogénico) y tiene además una relación directa con las dosis empleadas.

Se supone que la acción gastrolesiva de la indometacina es imputable no solamente a la dosis, sino también a una acción de contacto del medicamento, debido a su escasa solubilidad. Es por tanto que resulta

interesante efectuar el desarrollo de una forma farmacéutica de indometacina que permita la administración del fármaco por vía intramuscular de manera que sea posible evitar la acción de contacto del mismo, sobre la mucosa del tubo digestivo, lo cual permitiría la administración de una dosis adecuada para los fines perseguidos, disminuyendo la influencia de la absorción gastrointestinal. (1).

GENERALIDADES :

I.- ACCION Y USOS :

Durante los últimos años en el campo de la investigación médica farmacéutica, se ha tratado de encontrar agentes terapéuticos que poseyeran los efectos antiinflamatorios de la fenilbutazona y de los corticosteroides iniciales (cortisona e hidrocortisona), debido a que la terapéutica de la artritis reumatoide con esteroides no ha sido satisfactoria y con frecuencia perjudican al paciente (2).

Las técnicas experimentales empleadas en esta búsqueda requieren de la producción de una o más de las manifestaciones de los padecimientos inflamatorios en animales de laboratorio. Entre los procedimientos que se han empleado para probar fármacos con actividad antiinflamatoria, dos han sido los métodos que han recibido particular atención. El primero se basa en la capacidad del fármaco para inhibir el edema producido por la inyección de un agente flogístico. El segundo método prueba la efectividad del compuesto al inhibir el granuloma originado por la inserción de un cuerpo extraño. Ambos métodos han sido empleados generalmente en —

los laboratorios, tanto por lo que respecta a agentes antiinflamatorios esteroideos como los no esteroideos.

Las pruebas mencionadas permiten la comparación de un compuesto con otros agentes terapéuticos útiles en la clínica y además predecir, aunque en forma imperfecta su potencia terapéutica. Los compuestos que demuestran alguna actividad en este criterio se sujetan a otras pruebas farmacológicas. En tales compuestos son de particular interés, además de su potencia antiinflamatoria, sus efectos analgésicos y antipiréticos. (3)

Hubo gran interés por los derivados indólicos como posibles elementos terapéuticos, después de la información de que en la artritis reumatoide hay un trastorno en el metabolismo del triptofano. (4)

De 350 derivados investigados, la indometacina resultó ser el compuesto con los mayores efectos terapéuticos tanto antiinflamatorios, analgésicos como antipiréticos y la mínima toxicidad. (5)

La indometacina se ha utilizado en diversas afecciones articulares agudas o crónicas, caracterizadas por hinchazón y dolor. En la gota los resultados han sido excelentes con una mejoría espectacular, rápida y total. En la espondilitis anquilosante la mejoría es muy notable.

En la osteoartritis, la Indometacina actúa en forma destacada y preferible a la de otros fármacos. En la artritis reumatoide, proporciona resultados que no solamente atañen a la manifestación dolorosa, sino --

también a la hinchazón de las articulaciones.

II.- METABOLISMO :

La indometacina se absorbe perfectamente por vía oral aunque su nivel máximo no puede ser detectado hasta 3 horas después, si el fármaco es tomado después de los alimentos. La vida media biológica de el fármaco en suero es alrededor de 3 horas.

Los niveles en suero después de la administración de 100 mg. por vía rectal son alrededor de 75% del alcanzado después de que la misma dosis se administra por vía oral. La indometacina es metabolizada en el hígado y los riñones. El fármaco en un 90 - 95% se encuentra unido a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. (6)

La duración de la acción del fármaco es de 4 a 6 horas. En el hombre después de 24 horas, 2/3 partes de una dosis oral es excretada como glucurónido por los riñones en la secreción tubular, el residuo se ha encontrado en las heces. (5)

III.- VIAS DE ADMINISTRACION :

A) INDOMETACINA POR VIA ORAL :

En los estudios farmacológicos realizados se ha encontrado que el valor de la dosis letal media (LD 50) después de la administración oral en

ratas es cerca de 50 mg. por Kg. de peso, mientras que por vía intravenosa la LD₅₀ es alrededor de 40 mg. por Kg. de peso. La similitud de estas cifras indica que el compuesto se absorbe rápidamente por vía oral, estos valores fueron comprobados por medio de estudios de niveles sanguíneos, después de la administración oral en diferentes especies incluyendo al hombre. (3)

Los ensayos clínicos realizados han demostrado que los efectos adversos de la indometacina se limitan al cerebro y al estómago. Los efectos secundarios cerebrales incluyen cefaleas, aturdimiento, inestabilidad, confusión y sensaciones de despersonalización, los cuales son pasajeros y desaparecen rápidamente al ser interrumpido el tratamiento y no dejan efectos residuales peligrosos.

Los efectos gástricos incluyen dolor epigástrico, ligero o intenso y a veces asedía. Se han señalado úlceras gástricas con bastante frecuencia, casos aislados de dermatitis, somnolencia, insomnio, colon irritado y algunos otros efectos idiosincráticos.

Los estudios de toxicidad crónica revelan que con un exceso de dosis se producen lesiones gastrointestinales. Este es el tipo de toxicidad visto en todos los fármacos antiinflamatorios, esteroides y no esteroides. No se ha observado ningún efecto peligroso sobre órganos viscerales o sobre médula ósea. La indometacina no muestra actividad sobre los sistemas ner

vioso central y autónomo. (4)

B) INDOMETACINA POR VIA PARENTAL :

El Dr. Zeme y colaboradores usaron la indometacina parental en un estudio en donde se consideraron los siguientes parámetros :

a) Tolerancia local, b) Tolerancia general, c) período de latencia del efecto antálgico, d) Duración del efecto antálgico.

La dosis que se utilizó con más frecuencia durante el curso de experimentación fué de 25 - 50 mg. La duración promedio del tratamiento fué más o menos 9 días por paciente con un mínimo de 3 días y un máximo de 30.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes :

a).- Tolerancia local.- La tolerancia local a la inyección intramuscular de la indometacina se definió en general como muy buena, pues solo se presentó un caso de dermatitis en la inyección.

b).- Tolerancia general.- En un solo caso se presentó cefalea intensa que obligó a interrumpir el tratamiento en el sexto día.

Ninguno de los otros pacientes tuvo malestar alguno, y en ningún momento del ciclo de curación aparecieron síntomas indeseables del aparato digestivo.

c).- Período de latencia del efecto antálgico.- El tiempo de la

tencia del efecto entárgico fluctuó entre los primeros 30 y 60 min.

d).- Duración del efecto antárgico.- La duración promedio del efecto antárgico por cada dosis diaria se situó entre seis y siete horas, en algunos casos (tales como los de muchos pacientes tratados con una sola dosis diaria) se obtuvo una acción antidolorosa satisfactoria durante todo el día.

Se demostró que la indometacina por vía parenteral es especialmente eficaz en las siguientes condiciones :

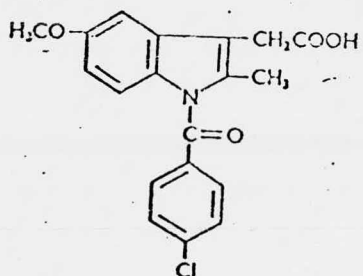
Tromboflebitis, Neoplasias, Artropatías degenerativas, Síndromes neurálgicos, reumatismo de segundo orden y Artritis reumatoide.

Se señaló la absoluta ausencia de molestias gastrointestinales en los pacientes sometidos a tratamiento, tomando en cuenta el tiempo empleado y la dosis utilizada durante este lapso (de un mes por lo menos).

IV.- CARACTERISTICAS FISICO QUIMICAS :

INDOMETACINA :

Fuó sintetizada por Shen et al (1963) (5) y químicamente es: el 1 (p-clorobenzoil)-5-metoxi-2metilindol-3-ácido acético. Su estructura química es como sigue :



Fórmula Empírica : $C_{19}H_{16}NO_4Cl$ P.M. 357.8

Es un polvo cristalino amarillo pálido, inodoro y casi sin olor, - presenta polimorfismo. Una forma funde a 135 °C y otra a 162 °C, prácticamente insoluble en agua, soluble en alcohol, cloroformo y éter.

El espectro infrarojo de una muestra patrón en KBr presenta las - siguientes bandas características :

a 1450 y 1590 cm^{-1} para el anillo indólico,

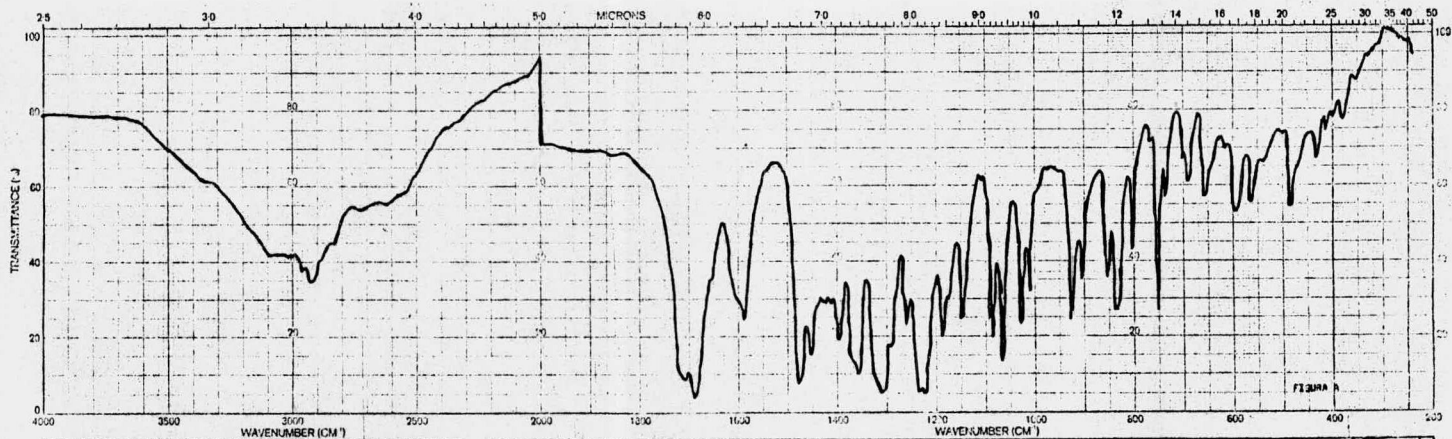
a 1480 cm^{-1} para grupos aromáticos y

945, 1700 cm^{-1} para el grupo ácido. (12)

(VER FIG. A.)

Métales Pesados :

El límite es 20 ppm.



SAMPLE INDOMETACINA ORIGIN	SOLVENT CONCENTRATION CELL PATH REFERENCE ATRE	REMARKS	SCAN MODE SLIT TIME CONSTANT PERKIN ELMER PART No. 5100 4907	OPERATOR D. B. G. DATE 12-1-76 REF No.
--------------------------------------	----------------------------------------------------------------	---------	--------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------

Pérdida por Secado :

Secada a 100 °C por 2 horas a una presión que no exceda de -
5 mm Hg pierde no más de 0.5 por ciento de su peso.

Residuo por calcinación :

Produce no más de 0.2 por ciento

El espectro del ultravioleta para la indometacina exhibe 3 máxi-
mos a 208, 235 y 319 nm en etanol, siendo el valor de $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 193$ nm
a una longitud de onda de 319 nm.

(Ver Figura B)

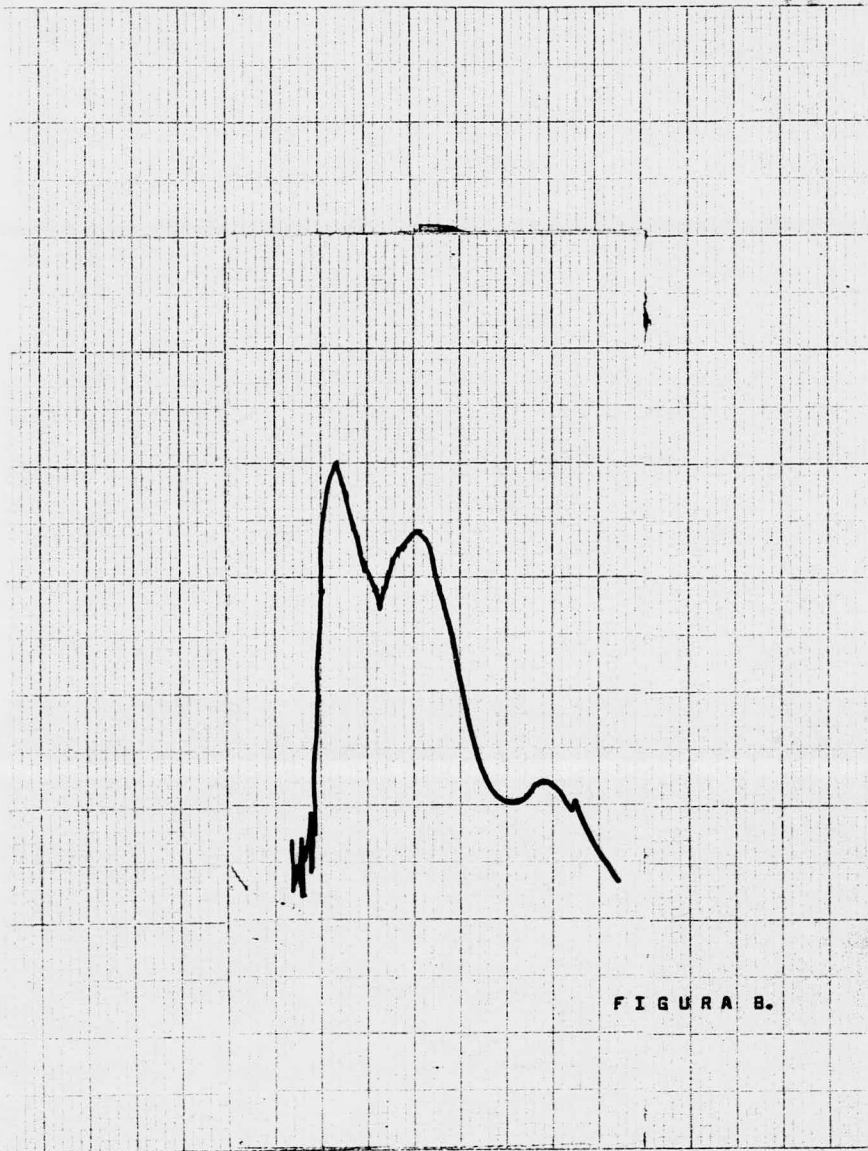


FIGURA B.

Sample	INDOMETACINA				Reference
Scan speed	1.0	nm/sec x Chart speed	10	sec/cm = Expansion	10
Absorbance range	0 a 1.0	Path length	10	mm	Operator P.B.C.
					Date 17-X-76

METODO DE ANALISIS :

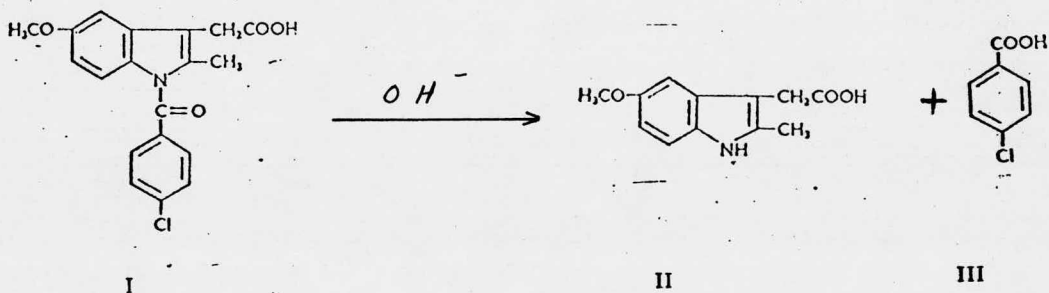
Está basado en la absorción que presenta la Indometacina en el espectro de UV a 320 nm.

Los productos de degradación no presentan interferencia debido a que la máxima absorción de estos se presenta a 288 y 237 nm respectivamente, utilizando metanol como disolvente y blanco.

V.- ESTABILIDAD.

De la literatura (11), sabemos que la Indometacina es muy -- inestable en áreas fuertemente ácidas y alcalinas y que sufre reacciones de hidrólisis fácilmente en soluciones.

Los productos de degradación de Indometacina (I), después de -- una reacción de hidrólisis en medio alcalino son los siguientes : Acido I, p-clorobenzoil-5-hidroxi-2metilindol-3-acético (II), y Acido p-cloro benzoico (III).



PLAN DE TRABAJO

A.- SELECCION DEL VEHICULO :

Los datos reportados en la literatura (1), sobre la dosis de la indometacina indican que es conveniente preparar una solución inyectable de indometacina que contenga 25 mcg/ml.

Debido a la escasa solubilidad de indometacina en agua, es necesario encontrar un disolvente o combinación de disolventes adecuada para obtener una solución físicamente estable.

Se determinó la solubilidad de la indometacina en los siguientes disolventes: polietilenglicoles, prolienglicol, alcohol etílico, alcohol bencílico en combinación con diferentes proporciones de agua.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla I.

T A B L A I

Comportamiento de las soluciones estudiadas :

Fórmula	Indometacina (g)	Alcohol Bencílico (ml)	Etanol (ml)	Propilenglicol (ml)	Polietilenglicol (ml)	Prueba de Ciclaje a Temp. Ambiente y 3 °C
A	1.25	1.5	10	22.5	22.5	+ + +
B	1.25	1.5	10		50	+ +
C	1.25	1.5		45		+ + +
D	1.25	1.5	10	50		+ +
E	1.25	1.5	10	60		+

Agua c.b.p. 100 ml.

+ + + Precipitación con pequeños cristales

+ + Turbidez ligera

+ Sol. Clara y transparente

De la tabla I se puede observar que la fórmula que presentó mejor aspecto físico fué la E, la cual fué probada después con diferentes soluciones amortiguadoras; tales como, benzoatos fosfatos y boratos a diferentes molaridades y pHs,

La solución que se eligió fué la que contiene amortiguador de benzoatos, pues con la de citratos no se logró la disolución y la de fosfatos es inestable.

La formulación obtenida fué la siguiente :

Cada 100 ml. contienen :

Indometacina	2.5 g.
Propilenglicol	60 ml.
Alcohol etílico	10 ml.
Alcohol bencílico	1.5 ml.
Agua c.b.p.	100 ml.

Las muestras analizadas en esta forma dieron resultados semejantes a los obtenidos utilizando el método directo al UV, por lo que se comprobó que no existía ninguna interferencia de los productos de degradación en el análisis.

Técnica Analítica :

Se toma una alícuota equivalente a 50 mg de Indometacina y se coloca en un matraz aforado de 100 ml. Completar el volumen utilizando Metanol como disolvente. Tomar una alícuota de 4 ml y colocarla en un matraz volumétrico de 50 ml y completar el volumen con Metanol.

Llevar esta solución al espectrofotómetro y determinar su absorbancia a una longitud de 320 nm, utilizando Metanol como blanco.

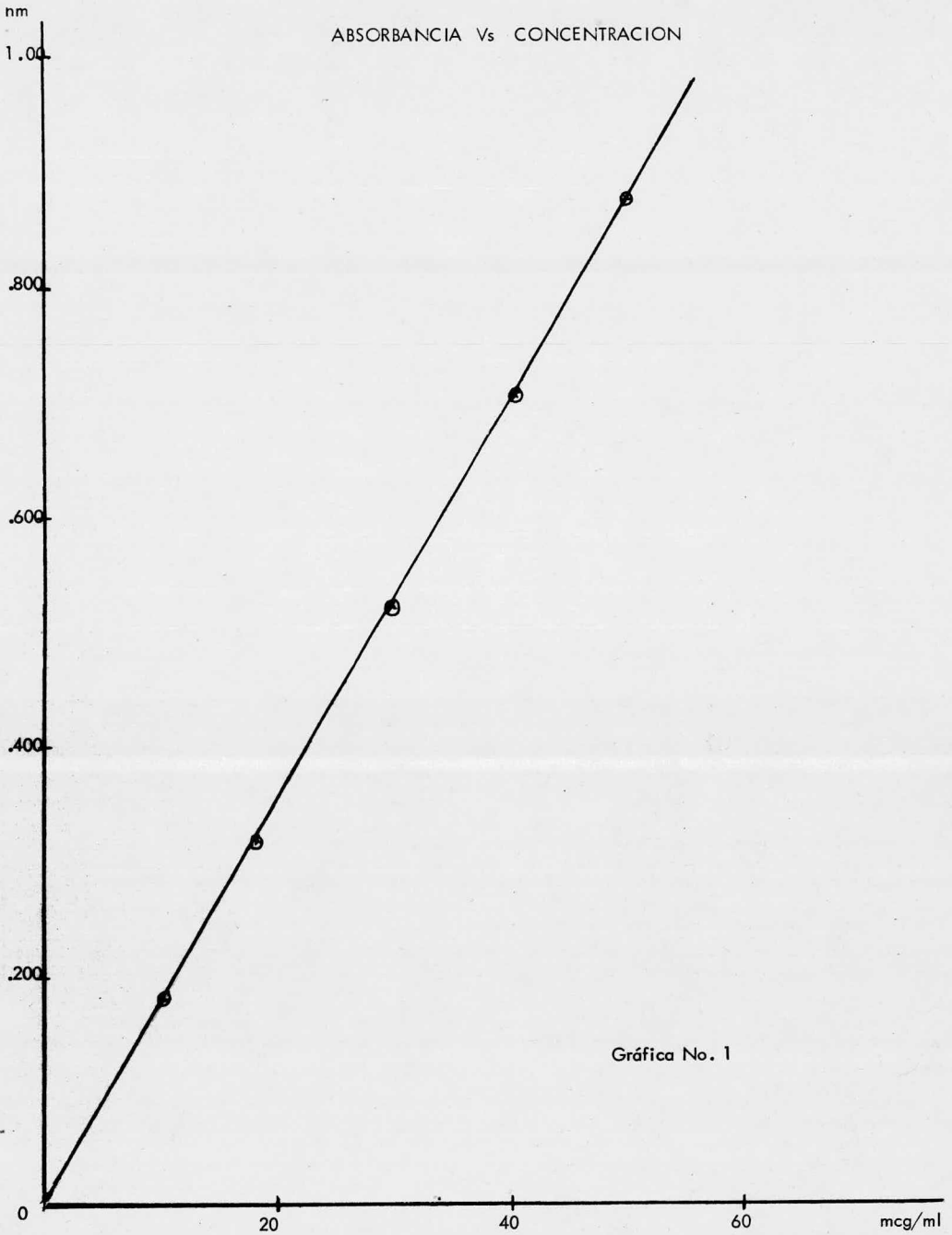
Comparar contra una sustancia de referencia de Indometacina tratada en las mismas condiciones.

CURVA DE CALIBRACION DE INDOMETACINA

Concentración (mcg/ml)	Absorbancia a 320 nm
10	180
20	360
30	540
40	700
50	860

(Ver gráfica 1)

ABSORBANCIA Vs CONCENTRACION



Gráfica No. 1

Confiabilidad del Método :

Número de determinaciones : 20

Concentración 20 mcg.

$$n = 20$$

$$\bar{x} = 90.34$$

$$S = 1.26$$

$$e = .284$$

$$S = \sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

Límites de confianza

$$t_{0.01} = 2.861$$

$$t_{0.05} = 2.039$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$X = \bar{x} \pm e t$$

$$\text{L.C. } .05 = .059 \quad x = 90.34 \pm .059$$

$$\text{L.C. } .01 = .8125 \quad x = 90.34 \pm .8125$$

El valor calculado es inferior al valor teórico por lo que las variaciones quedan dentro de los límites para 95 y 99%.

C.- DETERMINACION DEL pH DE OPTIMA ESTABILIDAD :

Una vez seleccionado el vehículo se prepararon nuevos lotes de la solución.

Habiéndose elegido para este estudio los siguientes pHs 6.5, -- 7.0 7.5 y 8.0, debido a que pHs más bajos la solución es físicamente -- inestable.

Estas soluciones se sometieron a una temperatura de 70°C.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes :

pH	Tiempo (días)	Concentración (%)	pH	Tiempo (días)	Concentración (%)
6.5	0	100	7.0	0	100
	0.75	95.9		0.75	86.9
	1.583	90.5		1.583	84.3
	2.63	89.5		2.63	82.09
	2.96	87.3		2.96	77.6
	3.83	84		3.83	70.9
	4.04	82.6		4.04	69.5
	4.79	81.3		4.79	68.2
	5.63	80.4		5.63	61.9
	7.0	77.2		7.0	61.5
	7.65	75.9		7.65	59.6

pH	Tiempo (días)	Concentración (%)	pH	Tiempo (días)	Concentración (%)
7.5	0	100	8.0	0	100
	0.75	87.3		0.75	82.2
	1.583	78.9		1.583	49.8
	2.63	70.3		2.63	63
	2.96	66.15		2.96	61.6
	3.83	62.7		3.83	57.5
	4.04	59.6		4.04	54.7
	4.79	56.3		4.79	47.9
	5.63	54.9		5.63	46.5
	7.0	50.7		7.0	41.0
	7.65	46.5		7.65	39.7

Los valores de las constantes de velocidad, para cada pH son los siguientes :

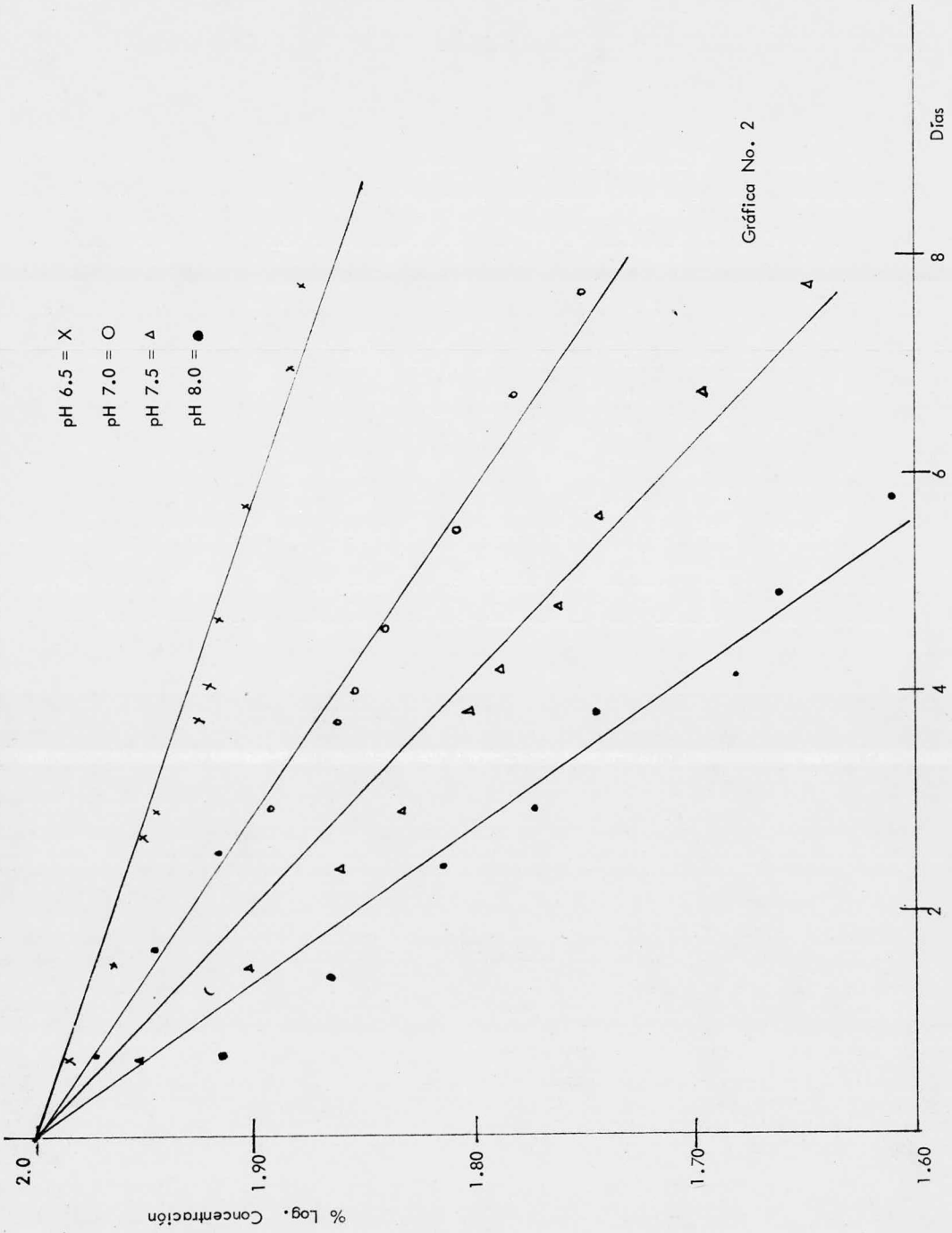
$$\text{pH } 6.5 \quad m = -1.516 \times 10^{-2} \quad k = 3.49 \times 10^{-2}$$

$$\text{pH } 7.0 \quad m = 2.8516 \times 10^{-2} \quad k = 6.567 \times 10^{-2}$$

$$\text{pH } 7.5 \quad m = 4.0687 \times 10^{-2} \quad k = 9.3702 \times 10^{-2}$$

$$\text{pH } 8.0 \quad m = 4.9625 \times 10^{-2} \quad k = 11.428 \times 10^{-2}$$

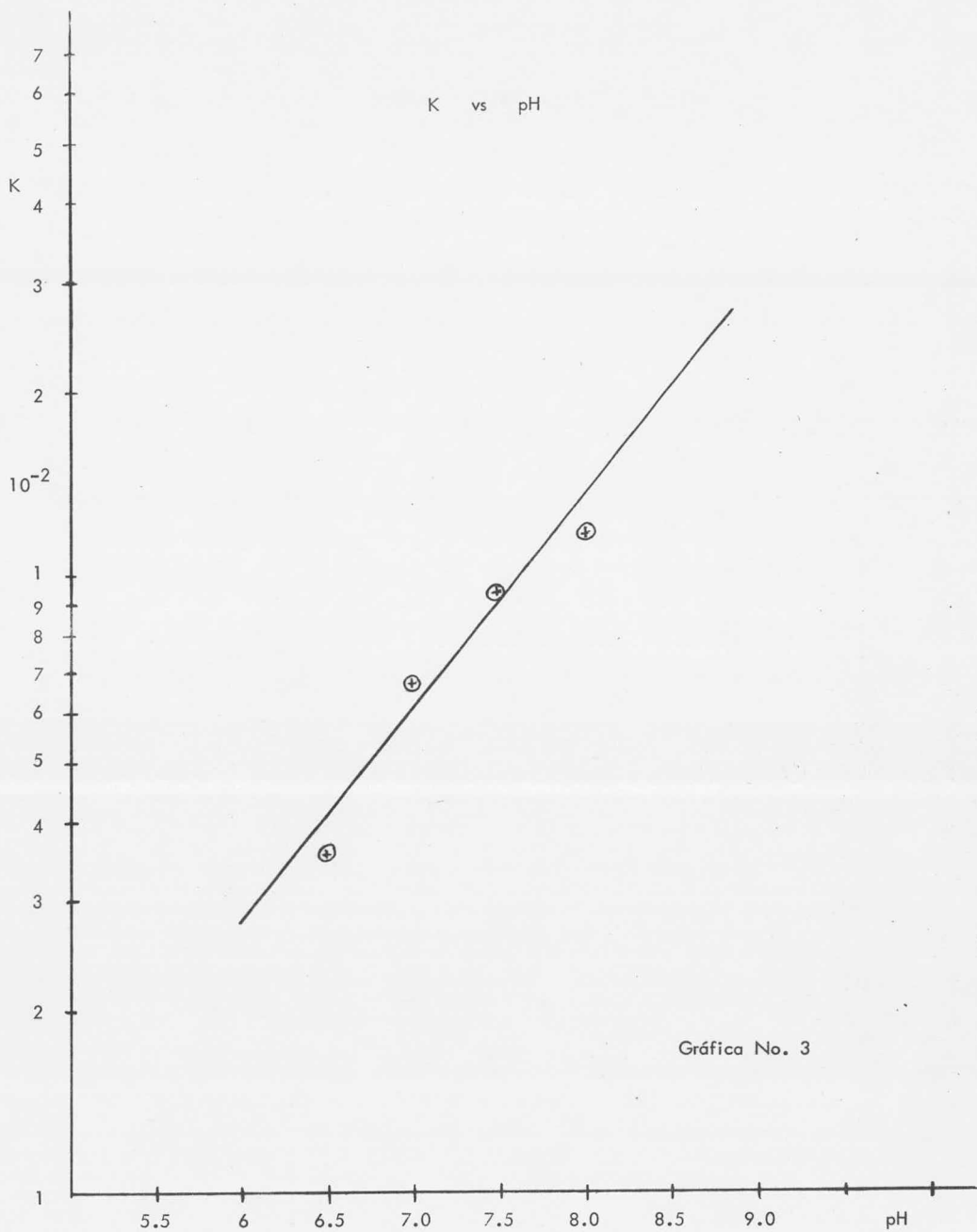
La representación de estos valores, se puede ver en la gráfica No.



Gráfica No. 2

De la gráfica No. 3 se determina que el pH de óptima estabilidad es 6.5.

K vs pH



Gráfica No. 3

D.- DETERMINACION DE LA ESTABILIDAD :

Una vez seleccionado el pH de óptima estabilidad se procedió a preparar nuevos lotes de la solución a pH 6.5 para llevar a cabo las pruebas de estabilidad acelerada. Las temperaturas utilizadas fueron: 50, 60 y 70°C.

Los resultados obtenidos para pH de 6.5 fueron los siguientes :

Temperatura 50°C		Temperatura 60°C	
Tiempo (días)	Concentración (%)	Tiempo (días)	Concentración (%)
0	100	0	100
4.9	98.4	4.9	93.3
16.6	97.4	5.9	89.2
23.1	96.3	11.9	87.7
31	95	16	84.8
38	94	19	82.2
44.5	93	22.7	80.3
49.5	91	30.8	75.5
51.5	88.2	34.9	72
64.4	86.3	40.5	68.1
74.9	85.4	46.5	62.9
76	83.8	53.5	60.1
87.3	81.7	58.5	58.5
98.3	79.7		

Temperatura 70°C

Tiempo (días)	Concentración (%)
0	100
0.75	95.9
1.583	90.5
2.63	89.5
2.96	87.3
3.83	84
4.04	82.6
4.79	81.3
5.63	80.4
7.0	77.2
7.65	75.9

La representación de estos datos, se muestra en la gráfica 4 :

LOS COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL SON :

Temperatura	r	Orden de Reacción
50°C.	.98821	0
50°C.	.98646	1er. Orden
60°C.	.99223	0
60°C.	.99564	1er. Orden
70°C.	.97507	0
70°C.	.98234	1er. Orden

COMO REACCION DE 1er. ORDEN LAS CONSTANTES DE VELOCIDAD DE REACCION SON :

$$\text{PARA } 50^{\circ}\text{C.} \quad k = 2.3072 \times 10^{-3}$$

$$\text{PARA } 60^{\circ}\text{C.} \quad k = 8.966 \times 10^{-3}$$

$$\text{PARA } 70^{\circ}\text{C.} \quad k = 3.491 \times 10^{-2}$$

DE LA GRAFICA DE ARRHENIUS

PARA 25°C.

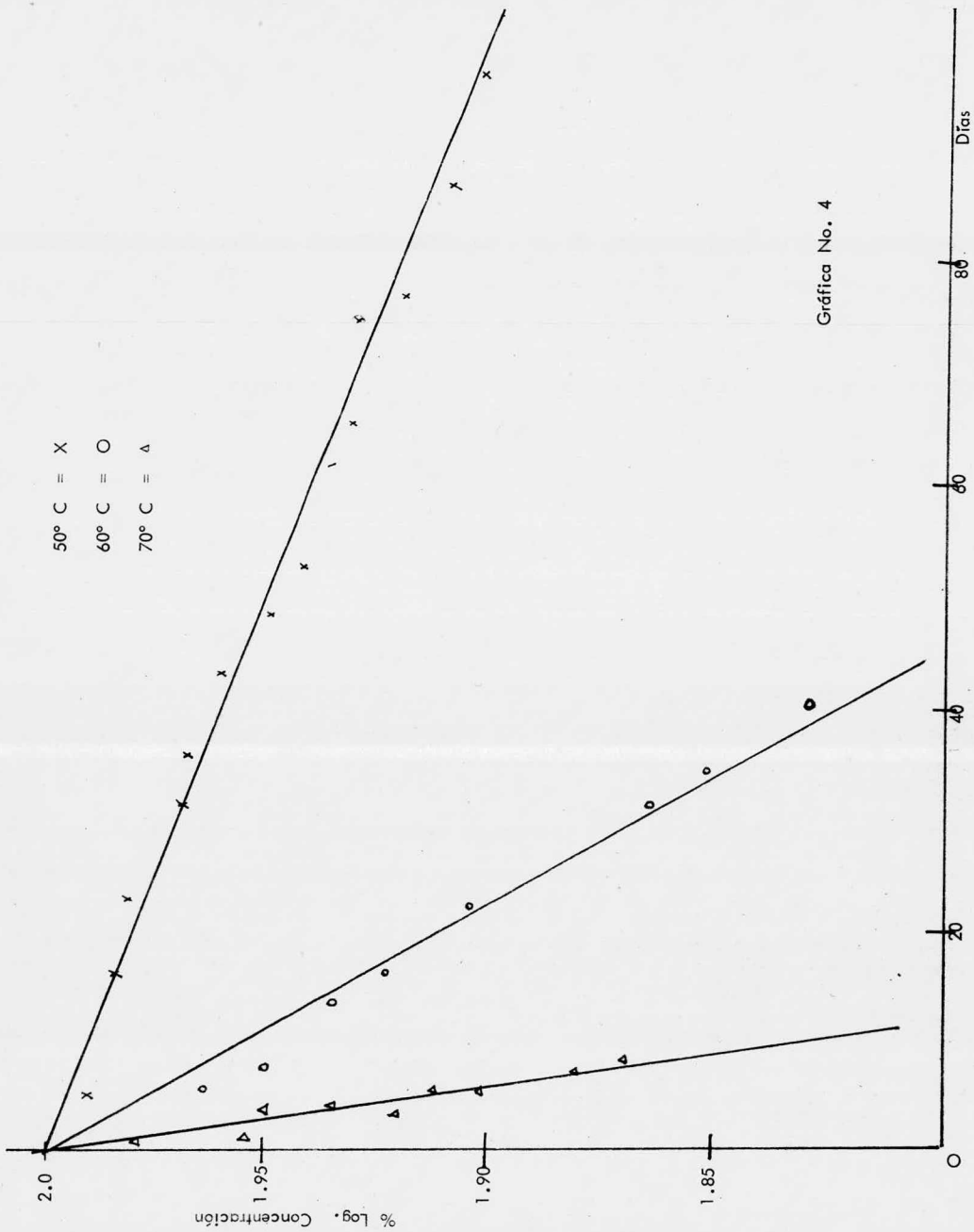
$$k = 4.6 \times 10^{-5}$$

$$T_{90\%} = \frac{2.303}{k} \times \frac{\text{Log. } C_0}{\text{Log. } C}$$

$$T_{90\%} = \frac{2.303}{4.6 \times 10^{-5}} \times \text{Log. } \frac{100}{90}$$

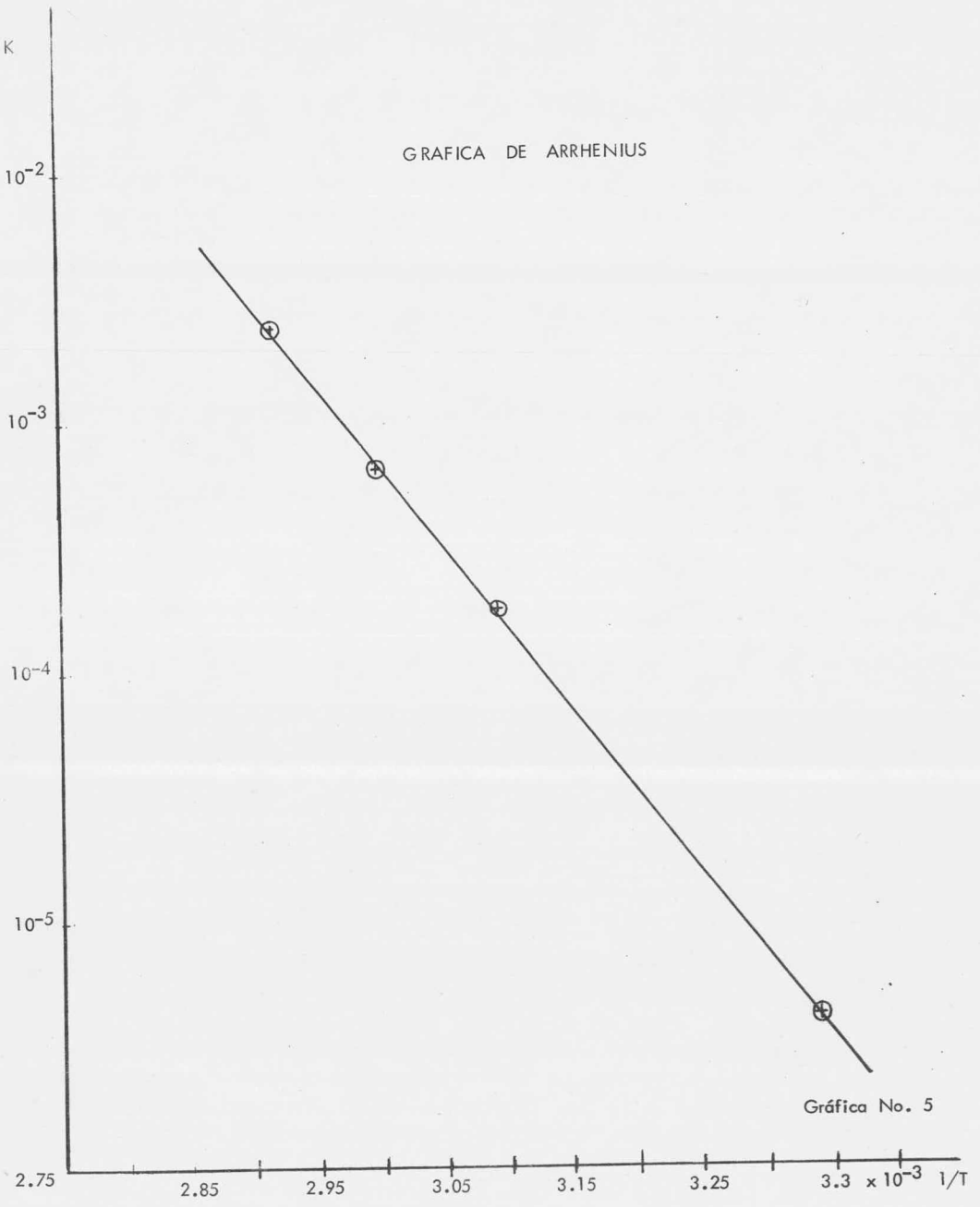
$$T_{90\%} = 6.3 \text{ años}$$

(Ver gráfica No. 5)



Gráfica No. 4

GRAFICA DE ARRHENIUS



Gráfica No. 5

CONCLUSIONES

1.- Es posible obtener una forma farmacéutica utilizando como vehículo combinaciones de agua y disolventes no acuosos miscibles en ella.

2.- La máxima concentración que se pudo obtener de Indometacina en solución fué de 12.5 mg/ml.

3.- De los pHs estudiados se encontró que el pH de máxima estabilidad fué de 6.5.

4.- El $T_{90\%}$ encontrado de la solución fué de 6.3 años.

5.- La constante de velocidad de descomposición a 25°C fué :

$$K = 4.6 \times 10^{-5}$$

BIBLIOGRAFIA

- 1.- D. Zeme, L. Guadagno, M. Barsacchi. Observaciones sobre el empleo de la Indometacina por vía parenteral. *Gazzeta Medica Italiana*.
- 2.- G. Coari. E. Taccari. La Terapia en Reumatología con un nuevo sale iniettabile di Indometacina *Min. Med.*, 65, 1974.
- 3.- Dr. Charles A. Winter. Indometacina, nuevo agente antiinflamatorio y antipirético.
- 4.- O. Rothermick. Anextended study of Indometacina in clinical therapy. *J. A.M.A.* 1965: 1103, 1966.
- 5.- THE UNITED STATES DISPENSATORY. 27th Edition. J. B. Lippincott Company. Philadelphia, 1973. Págs. 615 - 617.
- 6.- V. Wright, M. D., F. R. C. P. Indomethacin in the treatment of Rheumatic Diseases. *Clinical Medicine* January, 1973 - Pág. 12 - 13.
- 7.- William E. Coyne. *Medicinal Chemistry* Wiley - Interscience - Vol. II New York 1970 Third Edition. pág. 960 - 961.
- 8.- H. Krasowska, etal. The assay of Indomethacin in the presence of its hydrolytic degradation products. *Pol. S. Pharmacol. Pharm.* 1973, 25, 417 - 421.

- 9.- National Formulary XIII. American Pharmaceutical Association. Washington, 1970. Pág. 367 - 368.
- 10.- British Pharmacopoeia, London 1973. Pág. 239 - 240.
- 11.- Goto S, Murau, N. and Iguchi S. (Faculty of Pharmaceutical - Sciences, Okayama University and Faculty of Pharmaceutical - - Sciences. Kyushu University, Okayama and Fukuoka Japan). - Yakuzaigaku. 33 : 139 - 145 (Oct. 1973).
- 12.- Koji Nakanish. Infrared Absorption Spectroscopy. 4a. Edition - Holden-Day, San Francisco, 1966. Pág. 214.

Esta Tesis se Imprimió en Febrero de 1977
empleando el sistema de reproducción Foto-Offset,
en los Talleres de Impresos Offsali-G, S. A., Av.
Colonia del Valle No. 531 (Esq. Adolfo Prieto),
Tels. 523-21-05 y 536-57-54 México 12, D. F.