

DESARROLLO DE UNA FORMA DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA CON FIBRA DIETARIA

PREPARATION OF A DOSAGE OF SOLID TYPE WITH DIETARY FIBER

María O. Román M.,¹ Oscar A. Florez,^{2*} E. Lucía Gutiérrez E.,¹ Olga L. Martínez A.¹ y Gilma B. Medina M.¹

RESUMEN

El objetivo de este estudio es evaluar las principales propiedades físicas de una forma de dosificación sólida elaborada a base de fibra dietaria de residuos de naranja (*Citrus sinensis*), mandarina (*Citrus reticulata*), limón (*Citrus limon*), piña (*Ananas comosus*), y maracuyá (*Passiflora edulis*). Los resultados de las pruebas fisicoquímicas (farmacotécnicas) preliminares muestran que las fibras de frutas en estudio presentan un comportamiento elástico. Finalmente, se encuentra que es posible elaborar por vía húmeda tabletas con fibra de maracuyá debido a sus propiedades de aglutinación.

Palabras clave: Fibra dietaria, residuos de frutas, tabletas.

ABSTRACT

The objective of this study is to evaluate the main physical properties of a dosage of solid type based on dietary fiber obtained from orange (*Citrus sinensis*), mandarin (*Citrus reticulata*), lemon (*Citrus limon*), pineapple (*Ananas comosus*), and passion (*Passiflora edulis*) waste. The results of the physicochemical preliminary tests show that the fruit fibers studied present an elastic behavior. Finally, it is found that it is possible to elaborate, by a humid way, tablets with fiber from passion fruit due to its agglutination properties.

Key words: dietary fiber, fruit waste, tablets.

¹ Departamento de Alimentos. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. A.A 1226. Medellín, Colombia.

² Departamento de Farmacia. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. A.A 1226. Medellín, Colombia.

* Autor quién se debe dirigir la correspondencia: oflorez@farmacia.udea.edu.co

INTRODUCCIÓN

Entre las recomendaciones específicas para mejorar el estado de salud del ser humano está el incrementar la ingestión de alimentos que contengan fibra dietaria, ya que ésta puede prevenir la constipación y las hemorroides, algunas enfermedades de tipo coronario, además del cáncer y la obesidad (1, 2, 3, 4, 5).

Organismos como la Asociación Dietética Americana recomienda un consumo de 20-35 gramos de fibra dietaria/día para adultos sanos. Sin embargo, en general se reporta una ingesta inferior en diferentes países. En Colombia se carece de información epidemiológica al respecto, pero teniendo en cuenta que la alimentación actual es rica en alimentos refinados, carbohidratos, grasas y con poca proteína, resulta difícil lograr la ingesta mínima recomendada de fibra en la dieta (1, 2, 3).

La importancia que ha adquirido el consumo de fibra dietaria ha traído consigo modificaciones en la industria alimentaria, desarrollándose nuevos productos y dietas complementarias utilizando materias primas ricas en fibra, como cereales, frutas, vegetales y legumbres (1, 3, 7, 8).

En Colombia, el procesamiento de frutas genera una gran cantidad de residuos que contribuyen a la contaminación ambiental y al aumento de plagas. Para el aprovechamiento de dichos residuos, en un estudio previo se desarrolló a nivel de laboratorio un proceso de obtención de fibra a partir de residuos de naranja (*Citrus sinensis*), mandarina (*Citrus reticulata*), limón (*Citrus limon*), maracuyá (*Passiflora edulis*) y piña (*Ananas comosus*). Los resultados de la caracterización fisicoquímica muestran estos productos como muy buenas fuentes de fibra dietaria total, con buen contenido de hierro, fósforo y otros nutrientes a excepción de la grasa cruda. Estas fibras son de fácil manejo y por su bajo contenido en humedad permiten una buena conservación para la posterior utilización como fuente de fibra dietaria total para elaborar productos alimenticios y farmacéuticos sensorialmente agradables (9, 10, 11).

Se ha encontrado que la cantidad de fibra dietaria añadida a los diferentes alimentos enriquecidos en fibra, generalmente no es superior al 10% porque pueden aparecer defectos sensoriales. Las formas de dosificación sólidas como las tabletas o comprimidos no tienen estos inconvenientes y permiten una dosificación rápida, cómoda y exacta de este

componente en el organismo humano, así como una mejor conservación, mayor facilidad de envasado y transporte (3, 12, 13).

En el proceso de manufactura de tabletas o comprimidos se emplean materias primas sólidas en polvo o granuladas, que son comprimidas en una matriz para producir unidades compactas. En general, el procesamiento de los polvos hasta obtener un granulado, hace que se mejoren las propiedades de manufactura y de disolución de las tabletas o comprimidos. En una menor proporción, los polvos y los granulados también se utilizan como formas de dosificación, envasados directamente o desarrollados como cápsulas duras (13).

En la producción de tabletas por compresión directa se adicionan compuestos como la lactosa anhidra que ayuda en la compresión de las tabletas. Si la elaboración de tabletas por compresión directa no es buena, la alternativa es utilizar el método húmedo de compresión, que consiste en formar gránulos utilizando una solución aglutinante hasta que el polvo se empape y se aglomeren las partículas. Al respecto, es importante anotar que antes de elaborar tabletas con productos de origen vegetal se debe evaluar inicialmente si alguno de ellos presenta propiedades de aglutinación, lo cual es útil para elaborar tabletas por vía húmeda (14).

Antes del proceso de compactación de las materias primas sólidas en polvo o granuladas, se realizan pruebas fisicoquímicas tales como el índice de compresibilidad, el ángulo de reposo estático, la capacidad de hinchamiento y el porcentaje de humedad. Mediante estas pruebas preliminares se evalúan las propiedades iniciales de las muestras. El índice de compresibilidad permite medir la capacidad de flujo de un material y el ángulo de reposo estático observar la cohesión o fricción interna entre las partículas a evaluar. La capacidad de hinchamiento es una importante propiedad de hidratación (14, 15, 16).

La evaluación de la compresión se realiza mediante las pruebas de dureza y de friabilidad. La primera se considera un parámetro de calidad propio de cada tipo de materia prima a comprimir y es el grado de fuerza requerido para quebrar una tableta. La friabilidad es el grado de desmoronamiento de la tableta, producto de efectos mecánicos como el movimiento y la fricción; se expresa en porcentaje y no se aceptan valores mayores al 1% (17, 18).

Si se eligen las tabletas como una forma de administración complementaria de fibra dietaria y considerando disminuir al mínimo posible las veces que éstas se deben ingerir, cada tableta no debe tener un peso mayor de 700 miligramos. Con base en lo anterior, es conveniente evaluar formulaciones en las que se utiliza la mínima cantidad de excipientes con el fin de obtener tabletas de tamaño adecuado, como una buena fuente de fibra dietaria total.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

Fibras de residuos de naranja (*Citrus sinensis*), mandarina (*Citrus reticulata*), limón (*Citrus limon*), piña (*Ananas comosus*) y maracuyá (*Passiflora edulis*); cada una molida y homogenizada en tamices de malla número 0.5, 1.0, y 2.0 mm.

Lactosa anhidra, calidad USP

Estearato de magnesio, calidad USP

Equipos

Granulador oscilante, marca Rodille, serie 75120

Máquina tableteadora de 16 punzones, marca Stokes B-50

Molino de dientes marca Condux-Werk modelo Lv 15M

Molino de cuchillas Thomas Wiley con tamices de malla número 0.5, 1.0, y 2.0 mm.

Balanza de humedad con lámpara infrarroja.

Licuadaora, Osterizer, modelo 250-22, 3 velocidades.

Medidor de resistencia a rotura (Durómetro): Erweka TBH 28

Friabilizador ERWEKA TA.

MÉTODOS

Acondicionamiento de las muestras:

Se reduce y homogeniza el tamaño de cada una de las fibras moliendo primero en un molino de dientes marca Condux-Werk modelo Lv 15M y posteriormente en un molino de cuchillas Thomas Wiley con tamices de malla número 0.5, 1.0, y 2.0 mm.

Pruebas preliminares. A todas las fibras en estudio se les realiza las siguientes pruebas fisicoquímicas:

- **Índice de compresibilidad.** Se coloca en una probeta graduada de 250 ml, 30 gramos de muestra. El volumen ocupado por la muestra es la primera lectura. Luego la probeta es golpeada suavemente 50 veces y se lee el volumen final que ocupa la muestra en la probeta. El porcentaje de compresibilidad es igual a la diferencia entre el volumen final y el inicial, dividido por el volumen inicial, y se multiplica por 100 (14).
- **Ángulo de reposo estático.** Se deja deslizar 30 gramos de muestra a analizar por un embudo de boca ancha, que esta sostenido a una distancia de 10 cm de la base en donde caerán las partículas formando un cono. El ángulo de reposo se obtiene extrayendo la inversa de la tangente que forma la altura del cono, dividida por su radio (19).
- **Capacidad de hinchamiento (método modificado de la Farmacopea Británica).** A una probeta graduada de 100 ml se le adicionan 5 gramos de muestra, previamente humedecido con 5 ml de etanol del 96% más 50 ml de agua. Inmediatamente, se lee el volumen ocupado por la muestra, se agita por 10 minutos y se deja en reposo durante 24 horas. Posteriormente se mide el volumen final. La capacidad de hinchamiento es la diferencia entre el volumen final medido, menos el inicial y se divide por el peso inicial de la muestra (15, 20).
- **Porcentaje de humedad.** Se evalúa la pérdida de humedad de las muestras a una temperatura de 50° C durante 8 minutos en una balanza de humedad con lámpara infrarroja (14). Los resultados de las pruebas preliminares se evalúan por los siguientes métodos estadísticos:
- Para el análisis de la relación entre el tamaño de partícula y el tipo de fuente de fibra dietaria se realiza un análisis de varianzas (ANOVA) que determina si el tipo de fuente de fibra o el tamaño de las partículas tienen efecto en la variación de los resultados y si existen posibles interacciones significativas entre estos factores. Se utiliza la Suma de Cuadrados tipo III (21).
- La prueba del Rango Múltiple compara y determina cuales promedios de los resultados obtenidos para cada tipo de fuente de fibra dietaria y de tamaño de partícula son significativamente diferentes de los otros con respecto a las pruebas realizadas. Para esta discriminación se utiliza el Procedimiento de Comparación Múltiple de Student-Newman-Keuls (21).

Producción de tabletas.

Con base en los resultados del análisis estadístico de las pruebas preliminares, se desarrollan los preparados solo con las fibras que pasan a través de la malla número 1.0 mm.

- **Por compresión directa:** A cada fibra se adicionan diferentes porcentajes de lactosa anhidra (5% y 10%) a diferentes tiempos de mezclado (5 y 10 minutos). Se utiliza además estearato de magnesio al 1% como agente lubricante y se realizan las pruebas de compresión en la máquina tableteadora.

Luego se ensaya la compactación en mezclas de fibras (1:1) así:

- Naranja-piña
- Mandarina-maracuyá-limón
- Piña-mandarina-naranja
- Mandarina-maracuyá-limón
- Maracuyá-limón

- **Por granulación húmeda:** Con el fin de evaluar si alguna de las fibras presenta propiedades de aglutinación, se maceran diferentes concentraciones (10, 6.5, 5,0 y 4% $\frac{P}{V}$) de cada una de las fibras en agua caliente (85 a 95° C) durante un minuto y luego se licuan durante 10 segundos. Se observa si se forma un gel. Con las fibras que gelifican se prepara una solución aglutinante que se adiciona en cantidades progresivas a una cantidad igual de fibra seca y se mezcla hasta que se alcanza una masa que al ser presionada suavemente, no se desmorona fácilmente. Los gránulos se secan en estufa de aire caliente a 50° C durante 8 horas y luego se lleva el preparado a compresión.

Evaluación de la compresión.

- **Dureza:** En el equipo llamado Durómetro se mide la fuerza requerida para quebrar una tableta elaborada con cada una de las fibras (17, 18).
- **Friabilidad:** Los preparados se colocan en el friabilizador a 25 rpm durante 4 minutos y se calcula el grado de desmoronamiento de las tabletas elaboradas con cada una de las fibras (17,

18). Ambas pruebas se realizan a las tabletas elaboradas por compresión directa y por granulación húmeda.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los resultados de las pruebas preliminares se presentan en las tablas 1, 2, 3 y 4.

En la tabla 5 se presentan los resultados del análisis de varianza (ANOVA).

Los resultados de las pruebas de dureza y friabilidad por compresión directa se presentan en la tabla 6.

Los resultados de la evaluación del grado de gelificación de la fibra de maracuyá se presentan en la tabla 7.

Los resultados de las pruebas de calidad de las tabletas de maracuyá elaboradas por granulación húmeda se presentan en la tabla 8.

Los resultados de la tabla 1 indican que la capacidad de flujo de todas las fibras en estudio es variable, ya que el valor del índice de compresibilidad es diferente, especialmente entre las diferentes fuentes de fibra de tamaño de partículas de 0.5 y 2.0 mm. Las fibras de maracuyá de menor tamaño de partículas y la de mandarina de mayor tamaño de partículas presentan los valores mas altos de este índice. Es menos variable entre las diferentes fuentes de fibra de tamaño de partículas de 1.0 mm.

En la tabla 2 se observa que los valores del índice de reposo estático de las fibras de frutas de diferente tamaño de partículas son similares. Lo anterior significa que la fricción interna entre las partículas de cada fibra varía poco.

En la tabla 3 se observa que la capacidad de hinchamiento de todas las fibras es relativamente variable, siendo la fibra de maracuyá de diferente tamaño de partículas la de mayor capacidad de hinchamiento.

Los resultados de la tabla 4 muestran que el contenido de humedad de todas las fibras es bajo y similar entre ellas, lo que permite una buena conservación si se mantienen empacadas y almacenadas adecuadamente.

Tabla 1. Índice de compresibilidad de las diferentes fuentes de fibra estudiadas (%P/V)

| Malla (mm) | Maracuyá | Piña | Limón | Naranja | Mandarina |
|------------|----------|------|-------|---------|-----------|
| 0.5 | 24.2 | 3.1 | 7.6 | 13.0 | 4.6 |
| 1.0 | 5.4 | 5.9 | 4.8 | 5.7 | 7.2 |
| 2.0 | 5.4 | 1.7 | 5.0 | 5.4 | 11.5 |

Tabla 2. Ángulo de reposo estático de las diferentes fuentes de fibra estudiadas

| Malla (mm) | Maracuyá | Piña | Limón | Naranja | Mandarina |
|------------|----------|------|-------|---------|-----------|
| 0.5 | 21.8 | 21.1 | 21.9 | 21.2 | 18.4 |
| 1.0 | 19.9 | 21.6 | 19.2 | 21.0 | 19.6 |
| 2.0 | 21.8 | 21.4 | 19.7 | 21.0 | 20.5 |

Tabla 3. Capacidad de hinchamiento de las diferentes fuentes de fibra estudiadas (ml/g)

| Malla (mm) | Maracuyá | Piña | Limón | Naranja | Mandarina |
|------------|----------|------|-------|---------|-----------|
| 0.5 | 7.3 | 4.8 | 6.3 | 5.5 | 5.7 |
| 1.0 | 8.5 | 3.4 | 3.9 | 3.9 | 2.7 |
| 2.0 | 8.7 | 4.4 | 3.3 | 3.8 | 3.9 |

Tabla 4. Porcentaje de humedad de las diferentes fuentes de fibra estudiadas (%P/P)

| Malla (mm) | Maracuyá | Piña | Limón | Naranja | Mandarina |
|------------|----------|------|-------|---------|-----------|
| 0.5 | 6.4 | 4.7 | 5.2 | 4.3 | 6.3 |
| 1.0 | 6.3 | 6.3 | 6.2 | 6.1 | 6.7 |
| 2.0 | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 4.3 | 5.4 |

En el análisis estadístico de las pruebas preliminares, los resultados obtenidos en el ANOVA (Véase tabla 5) se encuentra que no hay una diferencia válida estadísticamente (95,0%) entre pares de fuentes de fibra, ni entre pares de tamaños de partículas, lo que indica que todos los tamaños y todas las fuentes de fibra evaluadas presentan buen flujo, ya que todas presentan valores por debajo de 25°, en la prueba de ángulo de reposo estático (Véase tabla 2). En las pruebas de Rango Múltiple para cada tipo de fuente de fibra dietaria y de tamaño de partícula de las fibras, muestran que todos los grupos son homogéneos. El análisis multifactorial ANOVA indica además, que no hay diferencias significativas entre las fibras de frutas y entre los tamaños de par-

tículas para las diferentes pruebas, por lo que no es necesario ensayar la compresión para todas las fibras de frutas y todos los tamaños de partículas, es decir, se puede seleccionar solo algunas de ellas, en este caso como se menciona arriba, las fibras de frutas que pasan por tamiz de malla número 1.0 mm.

Tabla 5. Análisis de varianza (ANOVA)

| Fuente | S de C | G de L | CM | Razón de F | Valor P |
|---------|---------|--------|---------|------------|---------|
| | 2.11301 | 2 | 1.05651 | 0.02 | 0.9812 |
| A:Malla | 33.4248 | 4 | 8.35621 | 0.15 | 0.9625 |
| B:Fruta | 3793.56 | 68 | 55.7876 | | |
| TOTAL | 3829.1 | 74 | | | |

Los resultados de la tabla 6 muestran que las tabletas elaboradas por compresión directa con las fibras de frutas de tamaño de partícula de 1.0 mm presentan un inadecuado grado de desmoronamiento, ya que los valores de friabilidad son > 1%. Lo anterior indica que estas tabletas son muy susceptibles al movimiento y la fricción. Es de anotar que tampoco se observan buenos resultados en las tabletas elaboradas con mezclas de fibras por compresión directa.

Tabla 6. Evaluación de la compresión directa

| Fruta | Dureza promedio (Sk)* | Friabilidad (% P/P) |
|-----------|-----------------------|---------------------|
| Maracuyá | 3.6 | > 1 |
| Naranja | 1.6 | > 1 |
| Mandarina | 1.5 | > 1 |
| Piña | 21.0 | > 1 |
| Limón | 3.5 | > 1 |

*Sk: Strongkobb

En la evaluación de las tabletas elaboradas por granulación húmeda, se encuentra inicialmente que la fibra de maracuyá es la única que presenta características de aglutinamiento, es decir, que puede formar geles. El punto óptimo de gelificación de la fibra de maracuyá se presenta a una concentración de 0.05 g de fibra/ml de agua (Véase tabla 7). En la tabla 8 se muestra que el valor de la friabilidad de estas tabletas es de 0.7 %, lo que indica que presentan una buena cohesión.

Tabla 7. Grado de gelificación de la fibra de maracuyá

| Concentración (g/ml) | Gelificación |
|----------------------|--------------|
| 0.10 | Aceptable |
| 0.06 | Buena |
| 0.05 | Óptima |
| 0.04 | Baja |

Tabla 8. Pruebas de calidad de las tabletas de fibra de maracuyá elaboradas por granulación húmeda

| Controles | Resultados |
|----------------------------------|-------------------------|
| Humedad de los gránulos secos | 2.2 % P/P |
| Friabilidad de los comprimidos | 0.7 % P/P |
| Dureza (resistencia a la rotura) | 4.2 Sk |
| Diámetro y forma del comprimido | 3/8 de pulgada, cóncavo |
| Apariencia | Aceptada |

CONCLUSIONES

A partir de los resultados de las pruebas farmacotécnicas, se encuentra que no es posible comprimir directamente las fibras de frutas en estudio, ya que, como se espera de la mayoría de sustancias que contienen celulosa, éstas presentan un comportamiento elástico cuando se ejerce una fuerza de presión sobre ellas. Sin embargo, gracias a la propiedad de gelificación que exhibe la fibra de maracuyá y teniendo en cuenta características de calidad como la dureza y la friabilidad, es posible elaborar una forma de dosificación sólida, en forma de tableta o comprimido por el método de compresión húmeda, utilizando la fibra de maracuyá como aglutinante. La proporción peso a peso del granulado es de 6.47 : 1.0 (solución aglutinante: mezcla de fibra). En otras palabras, los granulados se pueden preparar mezclando fibra en polvo y gel de maracuyá al 5.0 % P/V. Se agrega únicamente un lubricante como el estearato de magnesio, para obtener tabletas de un tamaño adecuado.

AGRADECIMIENTOS

- Al CODI y a la Universidad de Antioquia por la financiación de este trabajo.
- A la Planta Piloto de Medicamentos de la Universidad de Antioquia por facilitar las instalaciones y los equipos para la realización de este trabajo.

- A las estudiantes: Diana Bedoya Valencia, Martha Pinzón Villar, Silvia Toro Arias y Claudia Rivera P.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milo, L. (2004). Nutraceuticals & Functional Foods. *Food Technology*. 58(2): 71-75.
2. Burton-Freeman, Britt. (2000). Dietary Fiber and Energy Regulation. *Journal Nutrition*. 130: 272S – 275S.
3. Lajolo, Franco M.; Wenzel de Menezes, Elizabete (1998). Temas en Tecnología de Alimentos. Fibra Dietética. Volúmen 2. Instituto Politécnico Nacional. México, D.F. pp 279.
4. Gutiérrez E. L., Ramírez, G. (1999). Determinación de fibra dietaria total en alimentos de consumo habitual en Colombia. : Alimentación, Equipos y Tecnología. Enero-febrero.
5. Ha M-A, Jarvis MC. and Mann JI. (2000). A definition for dietary fibre. *European Journal of Clinical Nutrition*. 54:861-864
6. McCleary, Barry V.; Prosky, Leon. *Advanced Dietary Fibre Technology*. Blackwell Science Ltd. U.S.A. 2001. p. 168-175
7. Lucchina, Laurie. Improving the Success of Functional Foods. *Food Technology*. Vol. 57, No. 7; July 2003; p.42-47.
8. Pérez-Munuera, I. Zahonero, A., Gil, L. A., Lluch, M. A. (1999). Estudio de fibra procedente de almendras de la variedad Marcona. *Alimentación, Equipos y Tecnología*. Enero-febrero: 107-111.
9. Román M. O., Martínez O. L., Gutiérrez E. L., Medina M., G., Flórez, O. (2002). Diseño de un producto como una buena fuente de fibra dietaria total. *Perspectivas en Nutrición Humana*. No.7. Memorias. I Coloquio Internacional y II Nacional de investigación en Alimentación y Nutrición. Medellín. p. 93.
10. Gutiérrez E. L., Medina G. B., Román M. O., Flórez O. A., Martínez O. L. (2002). Obtención y cuantificación de fibra dietaria a partir de residuos de algunas frutas comunes en Colombia. *Vitae*. 9(1):5-14.
11. Martínez O. L., Román M. O., Gutiérrez E. L., Medina M. G., Flórez, O. (2003) Caracterización sensorial de fibras de algunas frutas comunes en Colombia. *Vitae*. 10(2): 9-19.
12. LARRAURI, J. A., Goñi, I., Martín, N., Saura-Calixto, E. (1996). Complex Fiber: nuevo tipo de tabletas de fibra dietética. En: *Alimentación, Equipos y Tecnología*. Mayo:111-113.
13. Banker, G., Rodees, C. (1996). *Modern Pharmaceutics*. Editorial Marcel and Dekker. 3a. edición. New York.
14. WELLS, J. (1988). *Pharmaceutical preformulation*. Editorial Ellis. P. 209-211.
15. Guillon F., Champ, M. (2000). Structural and physical properties of dietary fibres, and consequences of processing on human physiology. *Food Research International*. 33(3-4): 233-245.
16. Cho, Sungsoo; De Vries, Jonathan; Prosky, Leon. (1997). *Dietary Fiber Analysis and Applications*. A.O.A.C International. U.S.A. p 119-133.
17. Ansel, H., Allen, L., Popovich, N. (1999) *Pharmaceutical Dosage Forms And Drug Delivery Systems*. 7a ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. p 205-206.
18. Amstrong, A. (2002). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel & Dekker. p. 2713 - 2732.
19. Vila, J., L. (1999). *Tecnología Farmacéutica*. Aspectos fundamentales de los Sistemas y Operaciones Básicas. Vol. 1. Síntesis Farmacia.
20. *British Pharmacopoeia*. (2000). V4. Versión 4.0. London.
21. Montgomery, D. (1991). *Diseño y Análisis de Experimentos*. Grupo Editorial Iberoamérica. p. 69-71.

Fecha de Recibo Julio 23 de 2004

Fecha de Aceptación: Septiembre 3 de 2004