

Simulación por computadora del proceso de obtención de tabletas comprimidas

A computer simulation of the process to obtain compressed tablets

JENNY F SATURNO ARIAS^{1*}, ENRIQUETA C RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ¹,
DANY J SATURNO ARIAS, JULIBEL S MARTÍNEZ HIGUERA

Resumen

En el campo farmacéutico, actualmente la simulación puede ser empleada como una herramienta tecnológica de análisis, que imita de forma matemática los procesos de manufactura relacionados con la formulación y fabricación de medicamentos en una computadora personal. Esta tecnología constituye así una alternativa para generar mejores resultados, corriendo menores riesgos y disminuyendo los costos. En el presente estudio se procedió a realizar la simulación del proceso de fabricación de unas tabletas comprimidas de "cáscara sagrada" obtenidas por el método de granulación húmeda en una computadora personal. Para ello se elaboraron cinco lotes por triplicado que contenían el principio activo de "cáscara sagrada", polivinilpirrolidona k-29 y lactosa monohidratada. En todos los lotes fabricados se determinaron los tiempos empleados en cada una de las operaciones unitarias involucradas y se evaluó la uniformidad de peso, dureza, espesor y friabilidad. Con los resultados obtenidos se creó el modelo de simulación en el simulador Arena[®] versión 10.0 y sobre éste se realizaron diversas pruebas para eliminar el cuello de botella generado en el secado. La utilización de una estufa Mermmert[®] a 40 ± 2 °C fue la que logró eliminar dicho cuello de botella y generó los valores deseados de las propiedades de las tabletas. Se verificó experimentalmente que se reprodujeron los resultados predichos por el simulador y se concluyó que se elaboraron unas tabletas comprimidas de "cáscara sagrada" a un bajo costo y en un menor tiempo. Se sugiere que mediante esta tecnología se puede lograr la optimización de la fabricación de dichas formas farmacéuticas.

Palabras claves: Tabletas comprimidas, simulación, "cáscara sagrada".

Abstract

In the pharmaceutical field, currently the simulation can be used as a technological analysis tool, which mimics in mathematical terms the manufacturing processes related to the development and manufacture of drugs in a personal computer. This technology thus provides an alternative to generate better results, lower risk and reducing costs. In this study we proceeded to perform the simulation of the manufacturing process of compressed tablets of "cascara sagrada" obtained by the wet granulation method on a personal computer. Five batches in triplicate, containing "cascara sagrada" polyvinylpyrrolidone k-29 and lactose monohydrate, were prepared. In all batches produced, it was possible to determine the time taken in each of the unit operations involved, moreover uniformity of weight, hardness, thickness and friability were evaluated. With these results, the simulation model was created in the Arena[®] simulation software version 10.0 making several tests to eliminate the bottleneck produced in the drying process. Using a Mermmert[®] oven at 40 ± 2 °C it was possible to eliminate the bottleneck and produced the desired values of the tablets properties. It was experimentally verified that results foretold by the simulator were reproduced and it concluded that a compressed tablets of "cascara sagrada" were developed in a short time at low cost. It is suggested that by the use of this technology it can be achieve the optimization of the manufacture of such pharmaceutical forms.

Keywords: Compressed tablets, simulation, "cáscara sagrada".

Introducción

Las tabletas comprimidas son formas farmacéuticas sólidas, conformadas por principios activos y excipientes (diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, entre otros) que se obtienen

por aplicación de una fuerza mecánica. Dentro de los principios activos que pueden ser utilizados se encuentra la "cáscara sagrada" (*Rhamnus purshiana*, DC.), la cual fue admitida por la Farmacopea de los Estados Unidos en 1877 (Carretero, 2000; Wichitim,

¹ Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

E-mail: jennysaturno81@yahoo.com / corit15@yahoo.com

* Autor a quien dirigir la correspondencia

2004) por producir una secreción activa de agua y electrolitos dentro del lumen intestinal, inhibiendo la absorción de éstos en el intestino grueso, generando estimulación del peristaltismo y originando la evacuación (Torres, 2008).

Las tabletas comprimidas en la industria farmacéutica suelen ser obtenidas por las antiguas técnicas de ensayo y error, que actualmente se están sustituyendo por la investigación de operaciones (Banker y Anderson, 1986). Dentro de ella se encuentra la simulación computacional, que permite reproducir una situación en forma matemática y ofrecer varios escenarios para ser evaluados; en función a éstos, se le permite al usuario realizar numerosas pruebas en una computadora personal sin provocar efectos sobre el mundo real. Es decir, la simulación es la imitación de un proceso en un tiempo determinado, por lo cual se podría emplear en la fabricación de tabletas comprimidas de "cáscara sagrada" utilizando una computadora digital y un programa de simulación (Pérez, 2007; Tarifa, 2006).

La simulación es una herramienta de análisis, que hace posible evaluar y controlar los efectos que tendrían sobre un sistema real, los posibles cambios que se hagan a éste desde un mundo virtual o simulado. Por ello, la misma constituye una alternativa que genera mejores resultados, con menores riesgos, pudiendo ser aplicable en el campo farmacéutico, tanto a nivel magistral como industrial. De esta manera se podría formular y fabricar diversos medicamentos sin realizar un gran número de experimentos en el laboratorio, en un menor tiempo, ahorrando de esta manera materia prima y disminuyendo los costos (Swarbrick y Boylan, 1998).

Actualmente esta herramienta es empleada en la industria farmacéutica para simular los movimientos del flujo de aire en el área de fabricación de productos estériles, también se usa en el proceso de producción de diferentes formas farmacéuticas donde se busca aumentar la productividad (Pavlic, 2013). Adicionalmente, en las líneas de producción, permite crear el mejor flujo de los productos de manera de disminuir los esfuerzos de los empleados, los riesgos laborales, aumentar la seguridad y la salud de los trabajadores (Rodríguez y Pérez, 2011). Además permite determinar un óptimo nivel de inventario aplicando la simulación matemática combinada con la optimización (Macías y col., 2010).

La simulación puede ser de eventos discretos o continuos; en el primero, los cambios en el estado del sistema ocurren de manera instantánea en puntos aleatorios al tiempo, mientras que en el segundo los cambios ocurren consecutivamente en el tiempo (Hillier y Liberman, 2004). Para lograr la simulación

de dichos eventos se pueden emplear programas computacionales específicos para cada uno de ellos; sin embargo, el programa Arena® permite hacer ambos tipos de simulaciones (Kelton y col., 2010).

Se recomienda que la simulación se realice a través de la aplicación de una serie de pasos que incluyen: la conceptualización del modelo, la obtención de los datos, la traducción, la verificación y validación del modelo, el diseño de los escenarios, la realización de las corridas de producción con sus respectivos análisis y, en función a los resultados obtenidos en los diferentes escenarios, se deben seleccionar aquellos que serán realizados experimentalmente, y que permitirán comprobar si los resultados predichos por el simulador representan la realidad (Hillier y Liberman, 2004).

Se conoce que en la industria farmacéutica el proceso de obtención de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada" se lleva a cabo a través de técnicas de ensayo y error. Efectivamente, en el desarrollo, la formulación y la fabricación de estas formas farmacéuticas, es necesario realizar un gran número de experimentos sin que ello garantice obtener las propiedades deseadas. Esto implica la inversión de una gran suma de dinero en materias primas, equipos, mano de obra de personal calificado y tiempo. Por ello se plantea la posibilidad de la simulación computacional del proceso de fabricación de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada", como herramienta tecnológica en su fabricación que permita así la disminución de los costos y el tiempo empleado.

Materiales y métodos

Se emplearon como materias primas de uso farmacéutico a la "cáscara sagrada" como principio activo, la polivinilpirrolidona (PVP) k-29 como agente aglutinante y la lactosa monohidratada como diluyente. Se evaluó el tamaño de las partículas y las propiedades de flujo del principio activo, con lo cual se estableció el método de manufactura. Para ello se procedió a:

- I. DETERMINAR LAS OPERACIONES LIMITANTES O CUELLO DE BOTELLA EN EL PROCESO DE MANUFACTURA DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS

Los procesos limitantes se obtuvieron realizando la conceptualización del modelo en el simulador Arena® versión 10.00, donde se creó el modelo de simulación basado en las operaciones unitarias que se emplearon en la fabricación de las tabletas comprimidas. Seguidamente se realizó la obtención de los datos en un proceso experimental previo en el cual se utilizó una dispersión de PVP al 10% p/p en

agua destilada y se aglutinaron cinco lotes por triplicado que contenían "cáscara sagrada", PVP y lactosa monohidratada según se muestra en la Tabla I.

Tabla I
Composición de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada"

	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5
"Cáscara sagrada"	45,00 g (45%)	45,00 g (45%)	45,00 g (45%)	45,00 g (45%)	45,00 g (45%)
PVP	10,57 g (10,57)	5,46 g (5,46%)	1,32 g (1,32%)	5,00 g (5%)	4,63 g (4,63%)
Lactosa Monohidratada	44,43 g (44,43%)	49,54 g (49,54%)	46,32 g (46,32%)	50,00 g (50%)	50,37 g (50,37%)

El mezclado sólido-sólido del principio activo y el diluyente se realizó en un mezclador de cubo Erweka®, seguidamente se realizó el mezclado sólido-líquido con la dispersión de PVP previamente elaborada, la masa húmeda se pasó por un granulador oscilante Erweka® que tenía acoplado un tamiz con una abertura de malla N° 6. Los gránulos se secaron en las bandejas de la estufa Memmert® por 24 horas a una temperatura de 25°C ± 2°C. Posteriormente se pasaron nuevamente los gránulos secos por el granulador oscilante Erweka® acoplado con un tamiz de abertura de malla N° 10. Se procedió a comprimir la mezcla obtenida en la tableteadora Korsh® con punzones de 9 mm de diámetro en un rango de peso de 380-420 mg, el cual fue seleccionado en función de la cantidad de principio activo, la vía de administración oral y al tamaño del gránulo obtenido. Finalmente se les determinó la uniformidad de peso, dureza, espesor y porcentaje de friabilidad.

• **Uniformidad de peso:** De acuerdo con la USP 32 se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140. Se determinó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 400 mg ± 5%.

• **Dureza:** se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140 y empleando el durómetro Stokes® se determinó la dureza de cada una de estas. Se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 7-10 KgF (Banker y Anderson, 1986).

Con el peso y la dureza de cada una de las tabletas se puede establecer la relación que existe entre ambas propiedades, además de permitir explicar posibles resultados.

• **Espesor:** se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140 y se determinó el espesor con el medidor Mitutoyo®, con estos resultados se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 0,1054 – 0,1165 pulgadas (Banker y Anderson, 1986).

• **Porcentaje de friabilidad:** De acuerdo con la USP 32 se pesaron por triplicado 16 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140, se utilizó el friabilador marca Vankel® empleando 100 vueltas a una velocidad de 25 rpm, una vez transcurridas se pesaron nuevamente las 16 tabletas y se determinó el porcentaje de friabilidad (%F) utilizando la ecuación:

$$\%F = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso Final})}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

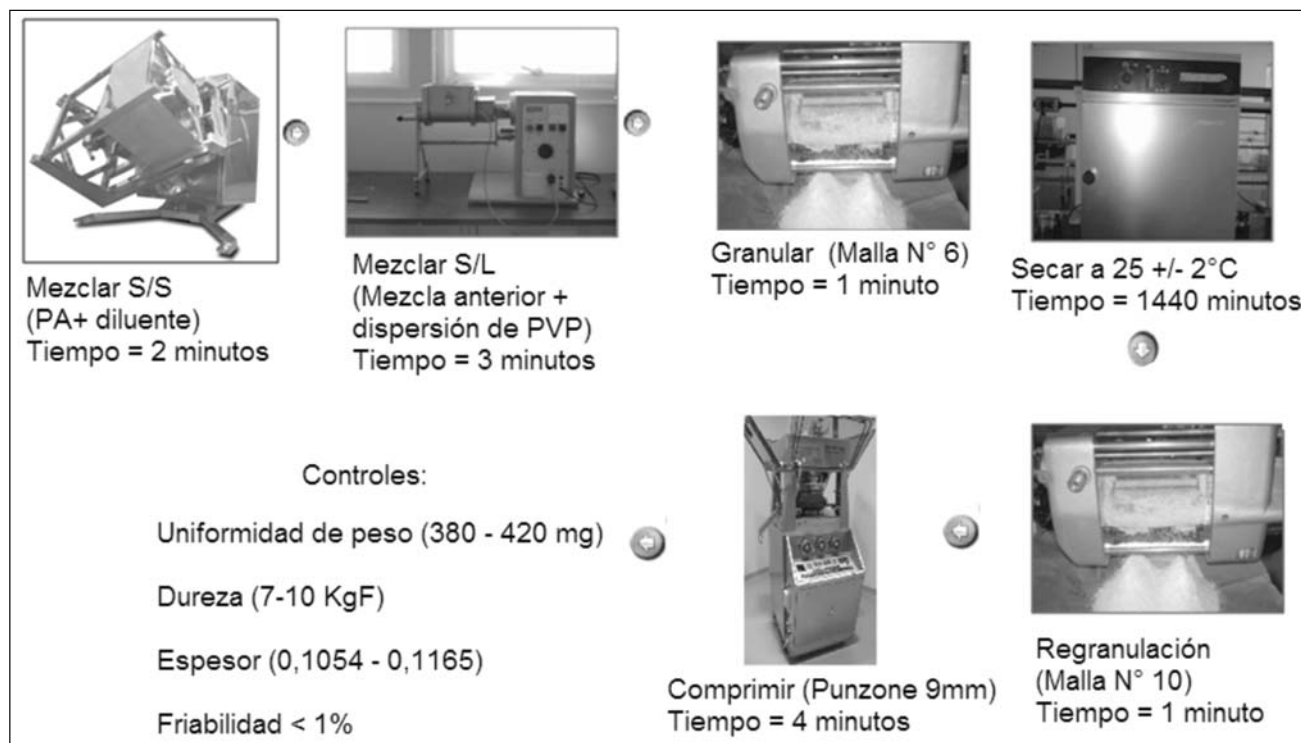
Con el fin de ilustrar el proceso de obtención de los datos, en la figura 1 se presentan las operaciones unitarias involucradas en la manufactura de las tabletas comprimidas, en cada una de éstas se determinaron los tiempos empleados. Al calcularles la distribución estadística se logró la traducción. Seguidamente, se verificó y validó dicho modelo de simulación para asegurar que funcionaba correctamente y que representaba la realidad de los cinco lotes de las tabletas de "cáscara sagrada" elaborados en el experimental previo. Adicionalmente, en la verificación se pudo determinar la operación unitaria que generó colas o unidades en espera.

2. ESTABLECER LOS DIFERENTES ESCENARIOS

Sobre la base de los resultados obtenidos en la verificación y validación del modelo de simulación se diseñaron los experimentos en función de la operación unitaria cuello de botella que retrasaba el proceso de obtención de las tabletas comprimidas y que afectaba las propiedades de las mismas.

3. VERIFICAR EXPERIMENTALMENTE LOS RESULTADOS PREDICHOS POR EL SIMULADOR

Finalmente se realizaron las corridas de producción de los escenarios establecidos con sus respectivos análisis que permitieron seleccionar el mejor que se realizó experimentalmente, y así se comprobó que los resultados predichos por el simulador son los obtenidos en la realidad.



S/S = Sólido - Sólido

S/L = Sólido - Líquido

Figura 1. Representación gráfica de las operaciones involucradas en la fabricación de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada".

Resultados y discusión

Se inició la investigación con la evaluación del tamaño de las partículas (promedio de 213,33µ) y las deficientes propiedades de flujo del principio activo (índice de compresibilidad de 41,21%). Basado en estos resultados, el método de fabricación seleccionado para la obtención de las tabletas comprimidas fue la granulación húmeda, en función de ello se desarrolló un modelo de simulación, siguiendo los pasos anteriormente descritos.

Para determinar las operaciones limitantes o cuello de botella en el proceso de manufactura de las tabletas comprimidas fue necesario conceptualizar el modelo en el software seleccionado; para ello se representaron cada una de las operaciones unitarias empleadas en la elaboración de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada" en el simulador Arena® versión 10.0, obteniendo como resultado el esquema que se observa en la figura 2.

En la obtención de los datos se usaron los tiempos empleados en cada una de las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de los lotes del experimental previo (Tabla II). Los resultados de la evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas se muestran en la Tabla III, donde se observó que los lotes 4 y 5 son los que presentaron los pro-

Tabla II

Tiempos empleados en cada una de las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada"

	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5
Mezclado sólido- sólido	2 min	2 min	2 min	2 min	2 min
Mezclado sólido- líquido	5 min	4 min	3 min	3 min	2 min
Granulación	1 min	1 min	1 min	1 min	1 min
Secado	1440 min	1440 min	1440 min	1440 min	1440 min
Regranulación	1 min	1 min	1 min	1 min	1 min
Compresión	5 min	4 min	5 min	4 min	4 min

Min = Minutos

Tabla III

Evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada"

	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Límite deseado
Uniformidad de Peso (mg)	391,47 ± 11,85	432,2 ± 21,19	398,93 ± 9,65	405,19 ± 13,81	403,73 ± 8,38	380 - 420
Dureza (KgF)	8,1 ± 0,316	10,1 ± 0,994	6,6 ± 0,843	8,85 ± 2,32	3,45 ± 0,68	7 - 10
Espesor (Pulgadas)	0,108 ± 0,0027	0,1152 ± 0,054	0,1104 ± 0,0017	0,1109 ± 0,0043	0,1242 ± 0,00042	0,1054- 0,1165
% Friabilidad	0,1413	0,1211	6,3361	0,1509	0,6600	< 1

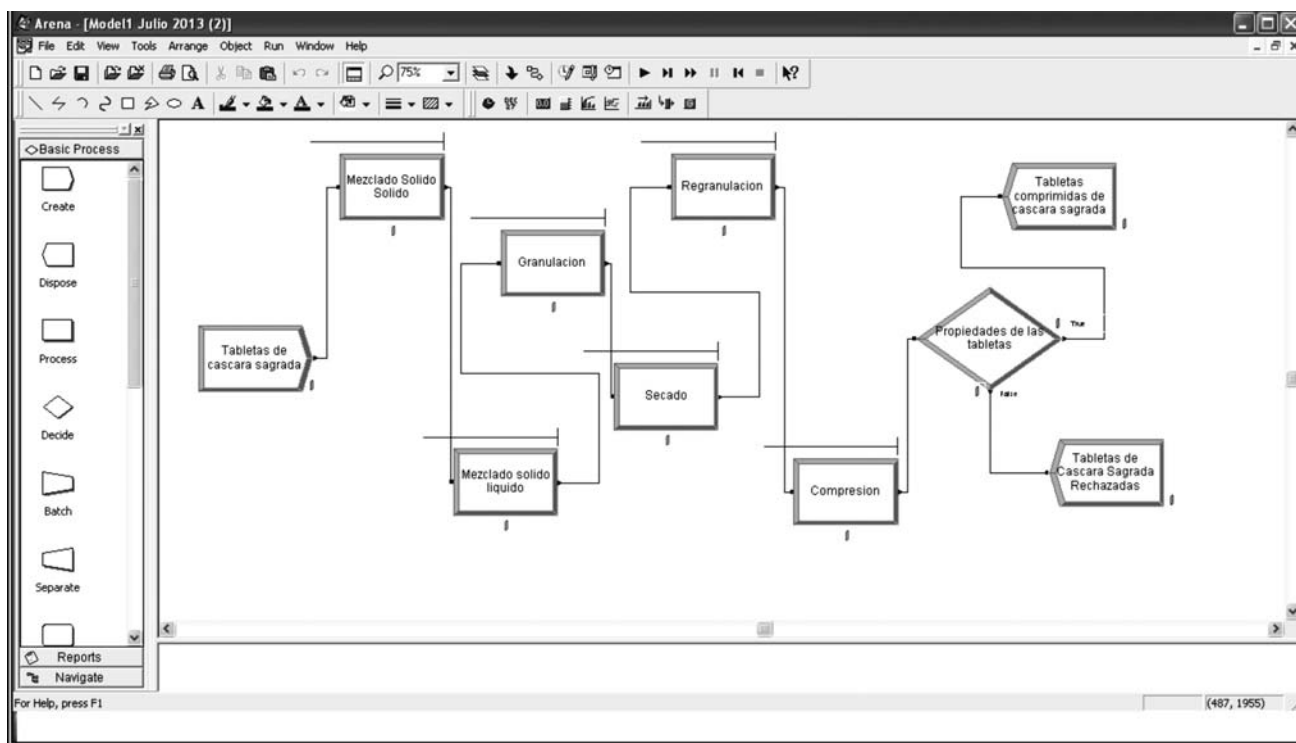


Figura 2. Representación gráfica del modelo de simulación de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada" en el simulador Arena® versión 10.0.

medios de la uniformidad de peso, espesor y friabilidad dentro de los límites previamente establecidos; sin embargo, se determinó que la dureza del lote 5 fue muy baja lo cual generó una mayor friabilidad.

Con respecto al lote 1 se observó que posee los promedios de la dureza, espesor y friabilidad dentro de los límites deseados, pero el promedio de la uniformidad de peso \pm la desviación estándar se encontraba fuera del mismo, y ésta resulta ser una de las propiedades de las tabletas que podría influir en la cantidad de principio activo que posee; por tal motivo se seleccionó al lote 4 como el mejor.

Para llevar el modelo de simulación anteriormente creado a un lenguaje conocido por el simulador Arena® versión 10.00 se realizó la traducción del modelo; para ello se determinó la distribución estadística de los tiempos empleados en el lote 4 para realizar las diversas operaciones unitarias. Los resultados se presentan en la tabla IV. Seguidamente se llevó a cabo la verificación del modelo con el simulador Arena® versión 10.0; en la figura 3 se observó que funciona correctamente.

En la validación del modelo se procedió a correr el modelo de simulación con los datos iniciales obtenidos del mejor lote del experimental previo. En la figura 4 se observa la corrida del simulador, donde se refleja que la operación unitaria donde existe mayor número de unidades en espera o también llamadas

Tabla IV

Distribución estadística de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada" correspondiente al lote 4 del experimental previo

	Distribución estadística	Valor (minutos)
Mezclado sólido- sólido	Constante	2
Mezclado sólido- líquido	Constante	3
Granulación	Constante	1
Secado	Constante	1440
Regranulación	Constante	1
Compresión	Constante	4

colas, es el secado, teniendo 12 unidades en espera, con un 76,25% de las propiedades de las tabletas dentro de los límites deseados para ellas.

Para lograr validar el modelo de simulación fue necesario comparar estos resultados indicados por el simulador con los obtenidos en el experimental previo, donde se observó que realmente el secado es la operación unitaria que requiere más tiempo (24 horas) y por ende es la que retrasa el proceso, además el 75% de las propiedades evaluadas se encuentran dentro de los límites deseados. Por tal motivo se puede decir que los resultados experimentales se encuentran representados por los predichos en el simulador, es decir, el modelo ha sido validado ya que

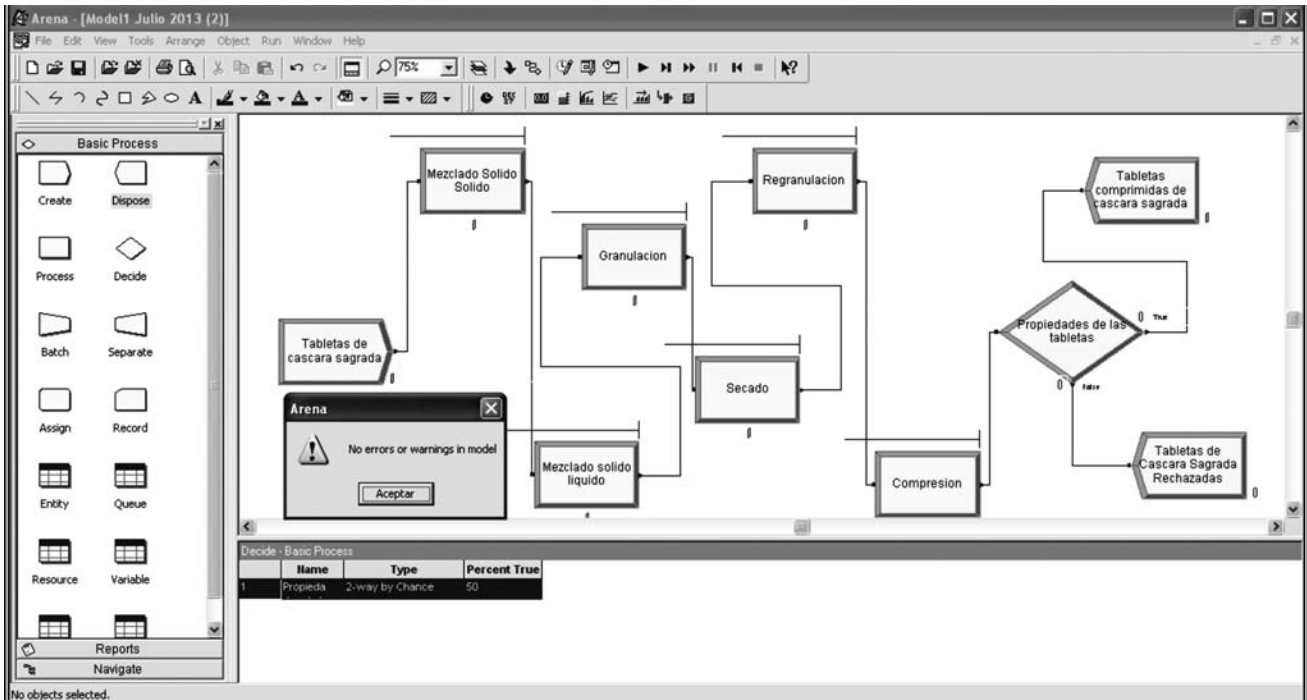


Figura 3. Verificación del modelo de simulación.

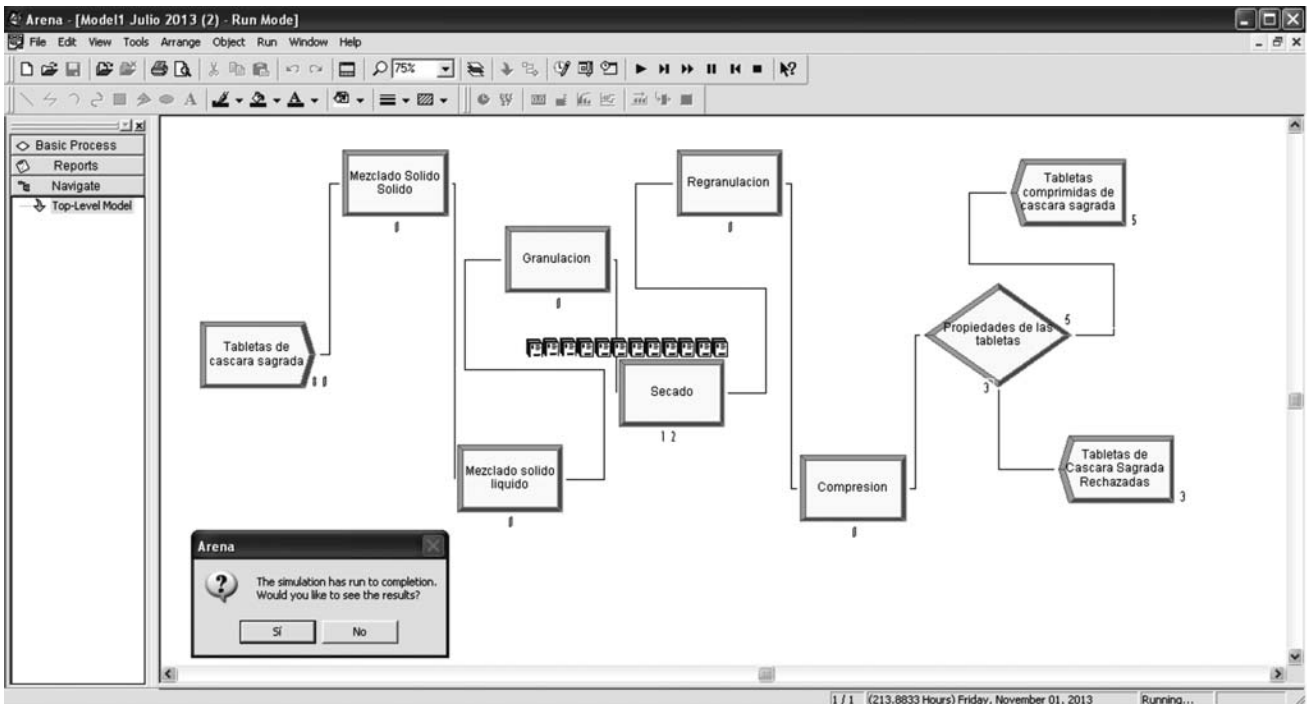


Figura 4. Validación del modelo de simulación. En el secado se observan las 12 unidades en espera.

representa lo que ocurre con las tabletas comprimidas de “cáscara sagrada” en la realidad.

En función de los resultados obtenidos en la validación del modelo de simulación se procedió a crear el diseño experimental a través de los diferentes escenarios o alternativas que se presentan en la tabla V; para ello se modificaron las temperaturas de seca-

do dentro de un rango de 30-40°C, garantizando las propiedades del principio activo; como consecuencia de esta variación los tiempos de secado también cambiaron.

Para verificar experimentalmente los resultados predichos por el simulador se realizaron todas las corridas de producción de los escenarios o alternati-

vas que se presentaron en la tabla anterior. Los resultados de cada simulación fueron analizados y posteriormente comparados con los obtenidos de la validación del modelo de simulación.

Tabla V
Escenarios de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada" con su respectiva distribución estadística

Escenario		Distribución estadística	
1	Estufa Mermmert® a 30°C	Constante	840 min
2	Estufa Mermmert® a 35°C	Constante	480 min
3	Estufa Mermmert® a 40°C	Constante	240 min

En la figura 5 se presenta la corrida de simulación del primer escenario que fue realizar el secado en una "Estufa Mermmert® a 30°C durante 840 minutos", donde se evidenció 4 unidades en espera con un 76,25% de las propiedades dentro de los límites previamente establecidos. Al comparar estos resultados con los obtenidos en la validación del modelo se observó que las unidades en espera disminuyeron de 12 a 4 y ambos mantienen el 76,25% de las propiedades dentro de los límites deseados.

En la figura 6 se presenta la corrida de simulación del segundo escenario que fue realizar el secado en una "Estufa Mermmert® a 35°C durante 480 minutos", donde se evidenciaron 2 unidades en espera con un 72,5% de las propiedades dentro de los lími-

tes previamente establecidos. Al comparar estos resultados con los obtenidos en la validación del modelo se observó que las unidades en espera disminuyeron de 12 a 2 y el 76,25% de las propiedades dentro de los límites deseados disminuyó a 72,25%.

En la figura 7 se presenta la corrida de simulación del tercer escenario que fue realizar el secado en una "Estufa Mermmert® a 40°C durante 240 minutos", donde se evidencia que no hay unidades en espera y tienen un 83,25% de las propiedades dentro de los límites previamente establecidos. Al comparar estos resultados con los obtenidos en la validación del modelo se observó que las unidades en espera desaparecieron y aumentó el porcentaje de las propiedades de las tabletas dentro de los límites deseados.

Al analizar los resultados obtenidos se seleccionó el tercer escenario "Realizar el secado en una estufa Mermmert® a 40 °C durante 240 minutos" por ser el que logró eliminar las unidades en espera en el secado (operación unitaria limitante), además de aumentar el porcentaje de las propiedades de las tabletas comprimidas de "cáscara sagrada" dentro de los límites deseados. Por tal motivo este fue el escenario que se realizó experimentalmente por triplicado para verificar el funcionamiento del simulador, los resultados obtenidos se presentan en la tabla VI.

Al observar los resultados experimentales obtenidos del tercer escenario se determinó que se redujo el tiempo de secado de 24 a 4 horas, y el 100%

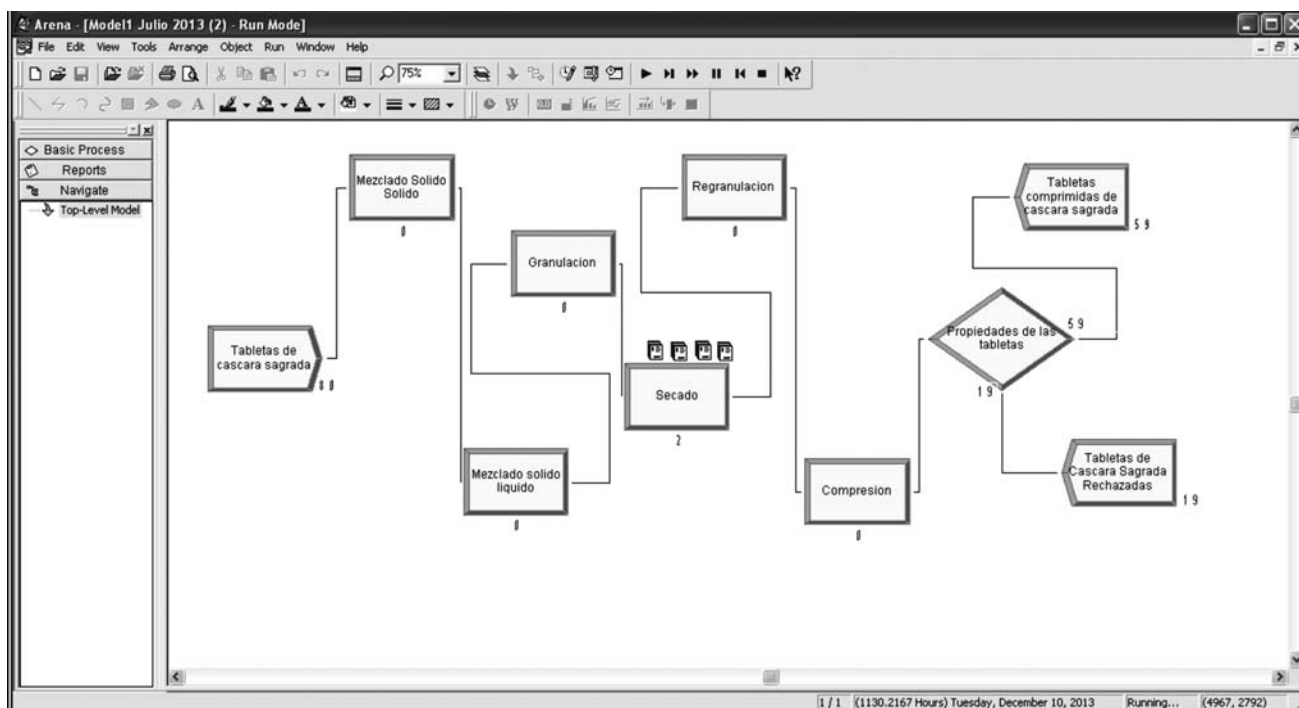


Figura 5. Corrida de simulación del primer escenario: Estufa Mermmert® a 30°C durante 840 minutos. En el secado se observan las 4 unidades en espera.

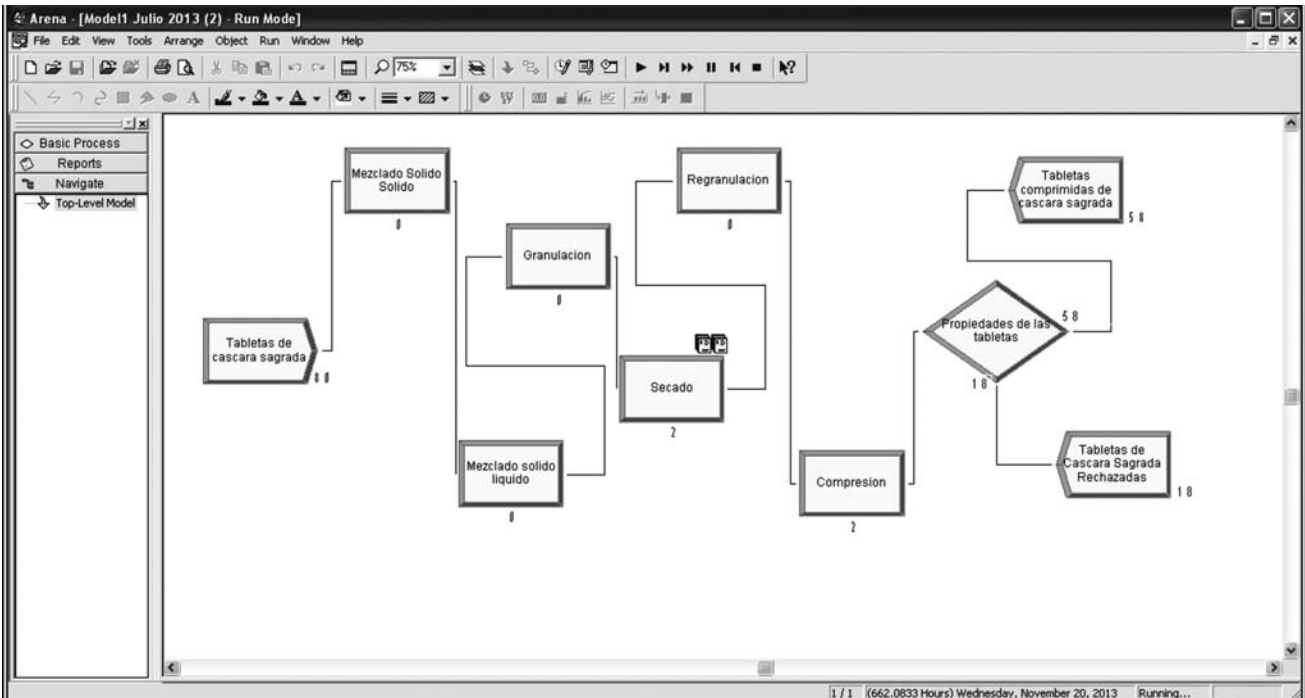


Figura 6. Corrida de simulación del segundo escenario: Estufa Mermert® a 35°C durante 480 minutos. En el secado se observan las 2 unidades en espera.

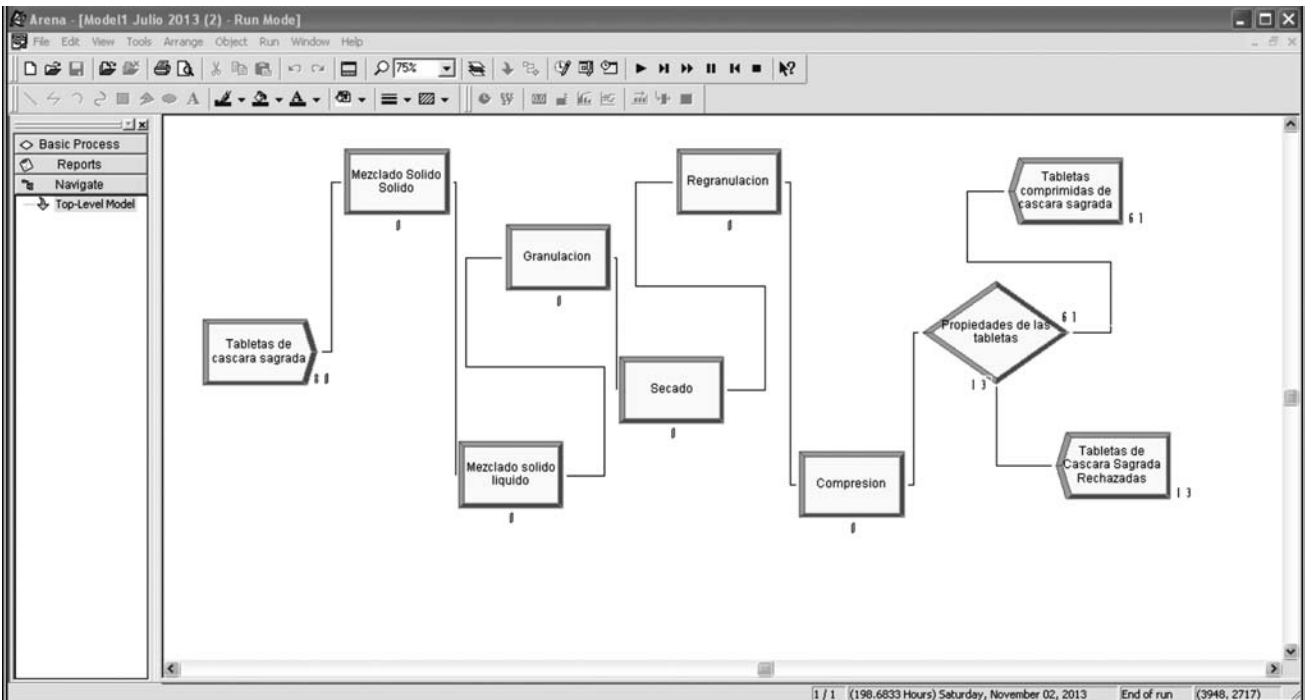


Figura 7. Corrida de simulación del tercer escenario: Estufa Mermert® a 40°C durante 240 minutos. En el secado no se observan unidades en espera.

de las propiedades de las tabletas comprimidas de “cáscara sagrada” se encuentran dentro de los límites deseados (uniformidad de peso = 396,83 – 409,16mg, dureza = 7,46 – 9,093, espesor = 0,1142 – 0,1160 y friabilidad = 0,3393 – 0,4533),

por ello se puede decir que el simulador Arena® versión 10.0 logró reproducir en una computadora personal los resultados obtenidos en el experimental, permitiendo disminuir los tiempos empleados en realizar la investigación y los costos de la misma.

Tabla VI
Resultado experimental del escenario tres

	Lote 1A	Lote 1B	Lote 1C
Uniformidad de Peso (mg)	398,2 ± 11,85	410,3 ± 0,0096	402,2 ± 0,0101
	403,6 ± 6,164		Deseado = 380 - 420
Dureza (KgF)	9,2 ± 1,31	8,0 ± 1,22	7,65 ± 0,96
	8,28 ± 0,813		Deseado = 7 - 10
Espesor (Pulgadas)	0,1142 ± 0,0010	0,1152 ± 0,014	0,116 ± 0,0016
	0,1151 ± 0,0009		Deseado = 0,1054 - 0,1165
% Friabilidad	0,4274	0,3304	0,4310
	0,3963 ± 0,057		Deseado = <1

Conclusiones

- La simulación por computadora solo necesita de un pequeño experimental previo con el cual aumentar el programa de simulación.
- La operación unitaria cuello de botella resultó ser el secado.
- Con tres escenarios establecidos se logró eliminar la operación unitaria cuello de botella y aumentar el porcentaje de las propiedades de las tabletas que se encontraron dentro de los límites deseados.
- El mejor escenario seleccionado fue el que planteó realizar la operación unitaria de secado en la estufa Mermert® a 40°C durante 240 minutos.
- Se logró simular por computadora el proceso de elaboración de unas tabletas comprimidas de "cáscara sagrada", verificándose satisfactoriamente los resultados experimentales.

Referencias bibliográficas

Banker G, Anderson N. Simulation. En: The theory and practice of industrial pharmacy. 3ra ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986. pp. 293-415.

Carretero E. 2000. Compuestos fenólicos: Quinonas. Panorama Actual Med 24(236): 778-782.

Hillier F, Liberman G. Simulación. Investigación de operaciones. 7ma ed. McGraw-Hill. México, 2004. pp.1084-1155.

Kelton D, Sadowski R, Swets N. Simulation with Arena. 5ta edición. McGraw-Hill. 2010. Disponible en: http://www.arenasimulation.com/Academics_Textbook.aspx

Macías I, Ruiz L, Lozada J. Modelo de inventario aplicado a la industria farmacéutica. Instituto de Ciencias Matemáticas. Ecuador. 2010. Disponible en <http://www.dspace.espol.edu.ec/bitstream/123456789/13502/1/Modelo%20de%20inventario%20aplicado%20a%20la%20industria%20farmac%C3%A9utica.pdf>

Pavlic D. Ingeniería farmacéutica. Farmaespaña industrial. 2013. Disponible en: <http://www.slideshare.net/jucabika/simulacion-en-la-industria-farmacautica>

Pérez C. Modelos de simulación (CD-ROM). Facultad de Ingeniería, Universidad Católica Andrés Bello. Caracas, 2007.

Rodríguez Y, Pérez E. Ergonomía y simulación aplicadas a la industria. Ingeniería Industrial. 2011. Disponible en: <http://rii.cujae.edu.cu/index.php/revistaind/article/viewFile/349/405>

Swarbrick J, Boylan J (eds). Encyclopedia of pharmaceutical technology. Marcel Dekker Inc. New York, 1998.

Tarifa E. Optimización y simulación de procesos. Universidad Nacional de Jujuy. Métodos Numéricos. Argentina (12 de Febrero de 2006) Disponible en: http://www.fro.utn.edu.ar/~modeladoingenieria/unj/osp/apuntes/metodos_numericos.pdf

Torres E. El estreñimiento como consecuencia de nuestro estilo de vida. Now de Venezuela, C.A. 2008. Disponible en: <http://nowfoods.com.ve/tinteres1.html>

USP 32. Tablet Friability (1216). Disponible en: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c1216.html

USP 32. Weight Variation (2091). Disponible en: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32n27s0_c2091.html

Wichtim M, (ed). Herbal drugs and phytopharmaceuticals. En: A Handbook for practice on a scientific basis. 3rd ed. Medpharm GmbH Scientific Publishers. Stuttgart (Alemania), 2004.