

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 193**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)
B26D 5/00	(2006.01)
B26D 7/00	(2006.01)
G05B 15/00	(2006.01)
G05B 13/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2011 PCT/US2011/024340**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2011 WO11100423**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2011 E 11742787 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2533769**

54 Título: **Procedimiento y sistema para optimizar la producción de película y minimizar los desperdicios de película**

30 Prioridad:

02.04.2010 US 753152
11.02.2010 US 303409 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2019

73 Titular/es:

AQUESTIVE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
30 Technology Drive
Warren, NJ 07059, US

72 Inventor/es:

BOGUE, BEUFORD, A.

74 Agente/Representante:

MANRESA VAL, Manuel

ES 2 734 193 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y sistema para optimizar la producción de película y minimizar los desperdicios de película.

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a maximizar la eficiencia y minimizar el costo de producir película con dosificación de agentes y medicamentos. Específicamente, la presente invención se refiere a un proceso y un sistema para

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Cuando se fabrican dosis de película, en especial dosis de película autoportante, la película se presenta generalmente en dosis individuales. A menudo quedan restos, ya sea en forma líquida o sólida, que provienen de los pasos de fabricación y procesamiento. Estos desperdicios se convierten en material inutilizable y, por lo tanto, en residuos. Cuando este material desechado contiene materiales valiosos, como drogas y medicamentos activos, dicho material desechado puede resultar demasiado costoso. Los actuales diseños de procesamiento y fabricación emplean sistemas que producen desechos en forma líquida y/o sólida. Por lo tanto, estos procesos y diseños de fabricación actuales resultan ineficientes y pueden producir costos muy altos en la producción de formas de dosificación individual.

20

Se busca resolver los problemas actuales relacionados con la técnica para proporcionar un proceso de fabricación más eficiente para la confección de dosis de película individuales, especialmente con contenido de un componente activo.

25

El documento US7401728 B2 describe que "se ha desarrollado un sistema de fabricación inteligente para rastrear información de producción en uno o más establecimientos." (Columna 2, líneas 57-59). Se describe que el "sistema es conocido como PIPE (*Process Information Per Event* o Información de Proceso por Evento)." (Columna 2, líneas 59-60). Asimismo, se describe que "PIPE recoge y comunica información relativa a la producción, tal como la conversión de máquinas afectadas a la producción, los residuos y demora de la información con respecto a eventos base". (Columna 2, líneas 60-62).

30

El documento US 2008/260805 A1 "se refiere a productos de película que contienen niveles deseados de componentes activos y métodos para su preparación." (Resumen).

35

El documento US 2005/055123 A1 describe "un método para ajustar el resultado de un proceso en un proceso de entrega de material." (Resumen).

40

El documento WO 98/20861 A1, describe un método y aparato para recubrir sustratos para uso farmacéutico. (Ver título).

RESUMEN DE LA INVENCION

45 Un aspecto de la presente invención incluye un método para optimizar la producción de película autoportante que incluye los pasos de: determinar por lo menos un factor de desperdicio en relación a una cantidad total de desperdicios en el procesamiento de un producto pelicular autoportante; correlacionar el por lo menos un factor de desperdicio con al menos un parámetro de procesamiento; y ajustar el por lo menos un parámetro de procesamiento para reducir la cantidad total de desecho en el procesamiento del producto pelicular.

50 Otro aspecto de la presente invención comprende un sistema para optimizar la producción de película autoportante que incluye: un aparato para fabricar película autoportante; que incluye un mezclador, un formador de película, una cortadora; un procesador para recoger y procesar datos relacionados con el sistema de fabricación de película autoportante y por lo menos una característica del procesamiento; en donde el procesador controla a distancia por lo menos un parámetro para optimizar el rendimiento del producto de dosificación de película autoportante.

55

Los varios aspectos de la presente invención comprenden la utilización de un sistema informático en conjunción con el equipo y aparato para la fabricación y el procesamiento de la película con el fin de determinar uno o más factores de desperdicio, correlacionar el factor de desperdicio con al menos un parámetro de procesamiento, y regular el parámetro de procesamiento, en donde el paso de regulación puede ser anterior a la inicialización del proceso de producción, en línea con la producción, entre procesos o durante varios puntos predeterminados en el proceso. Por lo tanto, es posible reducir la cantidad de desperdicio que se produce en la fabricación del producto pelicular autoportante y de ese modo aumentar la eficiencia de la fabricación, al igual que el rendimiento.

60

La invención está definida por el método independiente de la reivindicación 1 y el sistema independiente de la reivindicación 14. La presente invención, con sus varios modos de realización, podrán ser entendidos mejor a

65

través del estudio de las siguientes figuras y de la descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 La Figura 1 es una vista esquemática de un aparato adecuado preparar una premezcla, agregar un ingrediente activo y a continuación formar la película.
- La Figura 2 es una vista esquemática de un ejemplo de un paso de secado para la lámina de la película de la presente invención.
- La Figura 3 es una representación de un proceso de secado según la presente invención.
- 10 La Figura 4 es una vista esquemática del proceso de corte que puede ser empleado cuando la lámina de la película se reduce a dosis individuales, para ser envasadas. Se muestra un ejemplo de la lámina de la película a medida que la película va pasando por los pasos de corte.
- La Figura 5 es un diagrama de flujo de un método para determinar y reducir la cantidad de desperdicio que se produce en el procesamiento de películas que pueden ser ingeridas o productos laminados.
- 15 La Figura 5A es un diagrama de bloques que muestra un sistema informático que puede ser empleado con los modos de realización de la presente invención.
- La Figura 6 es un cuadro de datos experimentales que describe la tendencia entre las pérdidas de recubrimiento en las mangueras o las cubas como una función del tamaño total del lote.
- La Figura 7 es un cuadro que describe el porcentaje de residuos asociados con cada paso de fabricación, como una función del tamaño del lote.
- 20 La Figura 8 es un cuadro que describe el ancho de recubrimiento óptimo y el desperdicio mínimo como una función del tamaño del lote.
- La Figura 9 es un cuadro que describe el desperdicio del mezclado como una función del ancho del recubrimiento.
- 25 La Figura 10 es un cuadro que describe el desperdicio de recubrimiento como una función del ancho del recubrimiento.
- La Figura 11 es un cuadro que describe residuo producido en el corte como una función del ancho del recubrimiento.
- 30 La Figura 12 es un cuadro que describe el residuo producido en el envasado respecto del ancho del recubrimiento como una función del tamaño del lote.
- La Figura 13 es un cuadro que describe el desperdicio total con relación al ancho del recubrimiento como una función del tamaño del lote.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS DIBUJOS

35 Los sistemas de producción de película comprenden un campo de la tecnología que ofrece grandes ventajas en áreas como la administración de medicamentos y varios otros sistemas de administración de agentes e ingredientes activos a las personas que los necesitan. Con el objeto de proporcionar un producto final deseable que demuestre características ventajosas y propiedades deseadas, el procesamiento y la fabricación de tiras de película y la tecnología de películas es tecnológicamente exigente y engorrosa.

40 Según se usa en este documento, los términos "fármaco", "medicamento", "droga" y "agente activo" o "ingrediente activo" pueden intercambiarse y se refieren a una sustancia o composición útil para la prevención o tratamiento de una condición. 58 Los términos pueden incluir productos farmacéuticos, productos farmacéuticos neutrales, agentes cosméticos, agentes biológicos, sustancias bio eficaces y similares.

45 Debe entenderse que el término "película" incluye sistemas de suministro de distinto espesor, incluyendo películas, láminas, discos, obleas y similares, de cualquier forma, inclusive rectangular, cuadrada u otra forma deseada. La película puede tener la forma de un rollo continuo de película o puede tener el tamaño de una longitud y ancho deseados. Las películas que aquí se describen pueden tener cualquier espesor y tamaño deseados para el uso propuesto. Por ejemplo, una película según la presente invención puede tener un tamaño como para ser colocado en la cavidad oral del usuario. Otras películas pueden ser realizadas en un tamaño para su aplicación en la piel de usuario, es decir, para uso tópico. Por ejemplo, algunas películas pueden tener un espesor relativamente delgado, entre desde 0.1 hasta unos 10 mils, mientras que otras pueden tener un espesor mayor, desde unos 10 a unos 30 mil. Algunas películas, especialmente aquellas que son para uso tópico pueden tener un espesor aun mayor, por ejemplo, de más de 30 mil. Además, el término "película" incluye composiciones de una sola capa, como así también composiciones de varias capas, como películas laminadas, recubrimientos de películas y similares. La composición en su película seca mantiene una distribución uniforme de los componentes a través de la aplicación del secado controlado de la película. Las películas pueden incluir un bolsón o región de medicamento que se encuentre entre dos películas.

50 En algunos modos de realización de la invención, las películas son para administración oral. En otros modos de realización, las películas son para administración tópica. Como se usa en el presente, el "agente tópico" quiere incluir agentes activos que se aplican a un área de superficie particular. Por ejemplo, en un modo de realización, se aplica un agente tópico a un área de la piel. En otros modos de realización, el agente tópico también puede ser

aplicado a áreas de mucosas del cuerpo, como áreas orales (por ejemplo, bucales, sublinguales, lengua), vaginales, oculares y anales del cuerpo. En otros modos de realización, se aplica un agente tópico a una superficie dura, como un área de superficie particular que necesite tratamiento.

5 El medicamento puede estar esparcido en toda la película o puede estar depositado en una o más superficies de la película. En ambos casos, es deseable que la cantidad de medicamento por unidad de superficie sea uniforme en toda la película. Es conveniente que las películas de la presente invención incluyan una uniformidad de distribución del componente diseminado en todo el volumen de una determinada película. Esa uniformidad incluye una cantidad sustancialmente uniforme de medicamento por volumen de unidad de la película, ya sea que el medicamento está dentro de la matriz de la película o está en forma de recubrimiento, está laminado o estabilizado en una o más superficies de la misma. Cuando se corta dicha película en unidades individuales, la cantidad del agente en la unidad puede determinarse con más exactitud.

15 La uniformidad del medicamento en toda la película es importante para administrar una dosis exacta y efectiva al usuario. Pueden usarse diversos métodos para formar películas uniformes, como así también varios aditivos y rellenos, incluyendo los métodos y materiales descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7.425.292 y 7.357.891 y la Publicación de los Estados Unidos No. 2005/0037055.

20 Algunos elementos constitutivos de la película son muy costosos, y por lo tanto es deseable que sean usados con moderación. Por ejemplo, los agentes activos podrían ser extremadamente caros y por lo tanto se desea limitar el desecho de esos materiales. Puede incluirse una gran variedad de medicamentos, sustancias activas, bioactivas y composiciones farmacéuticas en las formas de dosificación de la presente invención. Dichos medicamentos, sustancias bioactivas y composiciones farmacéuticas pueden ser útiles como dosis administradas por vía tópica o como dosis ingeribles por vía oral.

25 Entre los ejemplos de fármacos útiles se incluyen el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, medicamentos antianginosos, los antiarrítmicos, los antiasmáticos, los anticolesterolemicos, los analgésicos, los anestésicos, los anticonvulsivos, los antidepresivos, los agentes antidiabéticos y los preparados contra la diarrea, antídotos, antihistamínicos, medicamentos antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antilípidos, antimaníacos, anti náuseas, agentes anti derrame cerebral, preparaciones antitiroideos, medicamentos antitumorales, agentes antivirales, medicamentos contra el acné, alcaloides, preparaciones de aminoácidos, antitusivos, fármacos anti urémicos, antivirales, preparados anabólicos, agentes antiinfecciosos sistémicos y no sistémicos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, modificadores de la respuesta biológica, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, estimuladores del sistema nervioso central, inhibidores de la colinesterasa, anticonceptivos, descongestivos, suplementos dietéticos, agonistas del receptor de dopamina, agentes para el tratamiento de la endometriosis, enzimas, terapias para la disfunción eréctil, agentes de fertilidad, agentes gastrointestinales, remedios homeopáticos, hormonas, agentes de control de hipercalcemia e hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparaciones para la migraña, tratamientos de enfermedad de movimiento, relajantes musculares, agentes para el control de la obesidad, preparaciones para la osteoporosis, oxitocinas, parasimpaticolíticos, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes, ayudas para dejar de fumar, simpaticolíticos, preparaciones contra temblores, agentes del tracto urinario, vasodilatadores, laxantes, antiácidos, resinas de intercambio iónico, anti piréticos, supresores del apetito, expectorantes, agentes contra la ansiedad, agentes antiulcerosos, sustancias antiinflamatorias, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, estimulantes, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores, tratamientos de migraña, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, anticoagulantes, antitrombóticos, hipnóticos, antieméticos, antináusticos, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiperglucémicos e hipoglucémicos, preparaciones para tiroides y antitiroideos diuréticos, antiespasmódicos, relajantes terinosos, medicamentos contra la obesidad, medicamentos eritropoyéticos, antiasmáticos, supresores de la tos, mucolíticos, DNA y fármacos modificadores genéticos, y combinaciones de los mismos.

55 Ejemplos de ingredientes activos medicinales contemplados para su uso en la presente invención incluyen antiácidos, antagonistas H₂ y analgésicos. Por ejemplo, las dosis de antiácidos se pueden preparar utilizando los ingredientes carbonato de calcio solos o en combinación con hidróxido de magnesio y o hidróxido de aluminio. Además, los antiácidos se pueden usar en combinación con antagonistas de H₂.

60 Los analgésicos incluyen opiáceos y derivados de opiáceos, como la oxicodona (disponible en el comercio como Oxycontin®); ibuprofeno (disponible en el comercio como Motrin®, Advil®, Motrin Children's®, Motrin IB®, Advil Children's®, Motrin Infants'®, Motrin Junior®, Ibu-2®, Proprin®, Ibu-200®, Midol Cramp Formula®, Bufen®, Motrin Migraine Pain®, Addaprin® and Haltran®), aspirina (disponible en el comercio como Empirin®, Ecotrin®, Genuine Bayer®, and Halfprin®), acetaminofeno (disponible en el comercio como Silapap Infant's®, Silapap Children's®, Tylenol®, Tylenol Children's®, Tylenol Extra Strength®, Tylenol Infants' Original®, Tylenol Infants'®, Tylenol Arthritis®, T-Painol®, Q-Pap®, Cetafen®, Dolono®, Tycolene®, APAP® and Aminofen®), y combinaciones de los mismos que pueden opcionalmente incluir cafeína. Otros agentes para el alivio del dolor pueden ser usados

5 en la presente invención, incluyendo clorhidrato de meperidina (disponible en el comercio como Demerol®),
 clorhidrato de hidromorfona (disponible en el comercio como Dilaudid®), napsilato de propoxifeno y acetaminofeno
 (disponible en el comercio como Darvocet-N®), Fentanilo (disponible en el comercio como Duragesic® y
 Fentora®), hialuronato de sodio (disponible en el comercio como Euflexxa®), adalimumab (disponible en el
 10 comercio como Humira®), succinato de sumatriptán (disponible en el comercio como Imitrex®), fentanilo
 iontoforético (disponible en el comercio como Ionsys®), citrato de orfenadrina (disponible en el comercio como
 Norgesic®), salicilato de magnesio tetrahidratado (disponible en el comercio como Novasal®), clorhidrato de
 oximorfona (disponible en el comercio como Opana ER®), metocarbamol (disponible en el comercio como
 Robaxin®), carisoprodol (disponible en el comercio como Soma®), clorhidrato de tramadol (disponible en el
 15 comercio como Ultracet® and Ultram®), sulfato de morfina (disponible en el comercio como MS Contin®),
 metaxalona (disponible en el comercio como Skelaxin®), clorhidrato de oxicodona (disponible en el comercio como
 OxyContin®), acetaminofeno / clorhidrato de oxicodona (disponible en el comercio como Percocet®), oxicodona /
 aspirina (disponible en el comercio como Percodan®), bitartrato de hidrocodona / paracetamol (disponible en el
 comercio como Vicodin®), bitartrato de hidrocodona / ibuprofeno (disponible en el comercio como Vicopro- fen®),
 nepafenac (disponible en el comercio como Nevanac®), y pregabalina (disponible en el comercio como Lyrica®).

La presente invención puede asimismo incluir agentes como NSAIDs, incluyendo etodolac (disponible en el
 comercio como Lodine®), ketorolac trometamina (disponible en el comercio como Acular®), naproxeno sódico
 (disponible en el comercio como Anaprox®, Naprosyn®), flurbiprofeno (disponible en el comercio como Ansaid®),
 20 diclofenac sódico / misoprostol (disponible en el comercio como Arthrotec®), celecoxib (disponible en el comercio
 como Celebrex®), sulindac (disponible en el comercio como Clinoril®), oxaprozina (disponible en el comercio como
 Daypro®), piroxicam (disponible en el comercio como Feldene®), indometacina (disponible en el comercio como
 Indocin®), meloxicam (disponible en el comercio como Mobic®), ácido mefenámico (disponible en el comercio
 como Ponstel®), tolmetin sódico (disponible en el comercio como Tolectin®), trisalicilato de colina y magnesio
 25 (disponible en el comercio como Trilisate®), diclofenac sódico (disponible en el comercio como Voltaren®) y
 misoprostol (disponible en el comercio como Cytotec®). Los agonistas y antagonistas de opiáceos, como la
 buprenorfina y la naloxona, son otros ejemplos de medicamentos para usar en la presente invención.

Otros medicamentos preferidos para otros ingredientes activos preferidos para usar en la presente invención
 30 incluyen anti-diarreicos como la loperamida (disponible en el comercio como Imodium AD®, Imotil®, Kaodene®,
 Imperim®, Diamode®, QC Anti-Diarrheal®, Health Care America Anti-Diarrheal®, Leader AD® e Imogen®),
 nitazoxanida (disponible en el comercio como Alinia®) y clorhidrato de difenoxilato / sulfato de atropina (disponible
 en el comercio como Lomotil®), antihistamínicos, antitusivos, descongestivos, vitaminas y refrescos del aliento.
 Pueden incluirse medicamentos comunes que se usan solos o en combinación para combatir resfriados, dolor,
 35 fiebre, tos, congestión, secreción nasal y alergias, como paracetamol, ibuprofeno, maleato de clorfeniramina,
 dextrometorfano, dextrometorfano HBr, fenilefrina HC1, pseudoefedrina HCl, difenhidramina y combinaciones de
 la misma como dextrometofan HBr y penilefrina HC1 (disponible como Triaminic®) en las composiciones de
 películas según la presente invención.

Otros agentes activos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a tratamientos de dependencia
 40 del alcohol, tal como acamprosato de calcio (disponible en el comercio como Campral®); medicamentos para el
 tratamiento de alergias, como el clorhidrato de prometazina (disponible en el comercio como Phenergan®),
 hidrocodona polistirex / clorfeniramina polistirex (disponible en el comercio como Tussionex®), cetirizina clorhidrato
 (disponible en el comercio como Zyrtec®), cetirizina hidrocioruro / pseudoefedina hidrocioruro (disponible como
 45 Zyrtec-D®), clorhidrato de prometazina / fosfato de codeína (disponible en el comercio como Phenergan® con
 Codeína), pemirolast (disponible en el comercio como Alamast®), clorhidrato de fexofenadina (disponible en el
 comercio como Allegra®), hidrocioruro de meclizina (disponible en el comercio como Antivert®), clorhidrato de
 azelastina (disponible en el comercio como Astelin®), nizatidina (disponible en el comercio como Axid®),
 desloratadina (disponible en el comercio como Clarinex®), cromolyn sodium (disponible en el comercio como
 50 Crolom®), clorhidrato de epinastina (disponible en el comercio como Elestat®), clorhidrato de azelastina
 (disponible en el comercio como Optivar®), predisolone fosfato de sodio (disponible en el comercio como Orapred
 ODT®), hidrocioruro de olopatadina (disponible en el comercio como Patanol®), ketotifeno fumarato (disponible
 en el comercio como Zaditor®) y montelukast sódico (disponible en el comercio como Singulair®); y
 55 antihistamínicos como la difenhidramina HCl (disponible como Benadryl®), loratadina (disponible como Claritin®),
 astemizol (disponible como Hismanal®), nabumetona (disponible como Relafen®), difenidramina HCL (disponible
 como TheraFlu®) y clemastina (disponible como Tavist®).

Películas según la presente invención pueden además incluir fármacos para el tratamiento de la enfermedad de
 60 Alzheimer, tales como clorhidrato de tacrina (disponible en el comercio como Cognex®), galantamina (disponible
 en el comercio como Razadyne®), clorhidrato de donepezilo (disponible en el comercio como Aricept®), tartrato
 de rivastigmina (disponible en el comercio como Exelon®) y memantina (disponible comercialmente) como
 Namenda®; medicamentos para la anemia, como cianocobalamina (disponible en el comercio como Nascobal®);
 anestésicos, como antipirina con benzocaína (disponible en el comercio como Auralgan®, Aurodex® y Auroto®);
 65 medicación para la angina, como el besilato de amlodipina (disponible en el comercio como Norvasc®),
 nitroglicerina (disponible en el comercio como Nitro-Bid®, Nitro-Dur®, Nitrolingual®, Nitrostat®, Transderm-

Nitro®), mononitrato de isosorbida (disponible en el comercio como Imdur®), y dinitrato de isosorbida (disponible en el comercio como Isordil®); antitusivos como la guaifensina; agentes anti-Alzheimer, como la nicergolina; y antagonistas de Ca^H como la nifedipina (disponible en el comercio como Procardia® y Adalat®).

5 Ingredientes activos útiles para la presente invención pueden también incluir anti asmáticos, como el sulfato de albuterol (disponible en el comercio como Proventil®), bromuro de ipratropio (disponible en el comercio como Atrovent®), xinafoato de salmeterol (disponible en el comercio como Serevent®), zafirlukast (disponible en el comercio como Accolate®), flunisolida (disponible en el comercio como Aerobid®), sulfato de metaproterenol (disponible en el comercio como Alupent®), inhalación de albuterol (disponible en el comercio como Ventolin®),
 10 sulfato de terbutalina (disponible en el comercio como Brethine®), formoterol (disponible en el comercio como Foradil®), cromolin sódico (disponible en el comercio como Intal®), clorhidrato de levalbuterol (disponible en el comercio como Xopenex®), zileuton (disponible en el comercio como Zyflo®), propionato de fluticasona / salmeterol (disponible en el comercio como Advair®), sulfato de albuterol / triamcinolona acetona (disponible en el comercio como Azmacort®), dimetilxantina (disponible en el comercio como Theophylline®) y beclometasona
 15 (disponible en el comercio como Beclovent®, Beconase®, Qvar®, Vancenase®, Vanceril®); y medicamentos antibacterianos, tales como trimetoprim / sulfametoxazol (disponible en el comercio como Bactrim®), mupirocina (disponible en el comercio como Bactroban®), metronidazol (disponible en el comercio como Flagyl®), sulfisoxazol acetilo (disponible en el comercio como Gantrisin®), subsulfato de bismuto y metronidazol clorhidrato de tetraciclina (disponible en el comercio como Helidac Therapy®), nitrofurantoína (disponible en el comercio como
 20 Macrodantin®), norfloxacina (disponible en el comercio como Noroxin®), eritromicina etilsuccinato / sulfisoxazole acetilo (disponible en el comercio como Pediazole®), y levofloxacina (disponible en el comercio como Levaquin®).

La presente invención puede además incluir uno o más antibióticos, incluyendo amoxicilina (disponible en el comercio como Amoxil®), ampicilina (disponible en el comercio como Omnipen®, Polycillin® and Principen®),
 25 amoxicilina / clavulanato, potasio (disponible en el comercio como Augmentin®), clorhidrato de moxifloxacina (disponible en el comercio como Avelox®), claritrocina (disponible en el comercio como Biaxin®), ceftibuten (disponible en el comercio como Cedax®), cefuroxima, axetil (disponible en el comercio como Ceftin®), cefprozil (disponible en el comercio como Cefzil®), clorhidrato de ciprofloxacina (disponible en el comercio como Ciloxan® y Cipro®), fosfato de clindamicina (disponible en el comercio como Cleocin T®), hialato de doxiciclina (comercialmente disponible como Doryx®), diritromicina comercial disponible como Dynabac®, eritromicina (disponible en el comercio como EES®, E-Mycin®, Eryc®, Ery-Tab®, Erythrocin® y PCE®), eritromicina tópica (disponible en el comercio como A / T / S®, Erycette®, T-Stat®), gemifloxacina (disponible en el comercio como Factive®), ofloxacina (conocida comercialmente como Ocuflax®, Floxin®), telitromicina (disponible en el comercio como Ketek®), clorhidrato de lomefloxacina (disponible en el comercio como Maxaquin®), clorhidrato de minociclina (disponible en el comercio como Minocin®), fosfomicina trometamina (disponible en el comercio como Monurol®), penicilina con potasio (disponible en el comercio como Penicillin VK®, Veetids®), trimetoprim (comercialmente disponible como Primsol®), clorhidrato de ciprofloxacina (disponible en el comercio como Proquin XR®), rifampicina, isoniazida y pirazinamida (I Rifater®), cefditoren (disponible en el comercio como Spectracef®), cefixime (disponible en el comercio como Suprax®), tetraciclina (disponible en el comercio como Achromycin V® y Sumycin®), tobramicina (disponible en el comercio como Tobrex®), rifaximina (disponible en el comercio como Xifaxan®), azitromicina (disponible en el comercio como Zithromax®), suspensión de azitromicina (disponible en el comercio como Zmax®), linezolid (disponible en el comercio como Zyvox®), peróxido de benzoilo y clindamicina (disponible en el comercio como BenzaClin®), eritromicina y peróxido de benzoilo (disponible en el comercio como Benzamycin®), ciprofloxacina y dexametasona (disponible en el comercio como Ciprodex®),
 45 sulfato de polimixina B / sulfato de neomicina / hidrocortisona (disponible en el comercio como Cortistin®), sulfato de colistina / sulfato de neomicina / acetato de hidrocortisona / bromuro de tonzonio (disponible en el comercio como Cortisporin-TC Otic®), clorhidrato de cefalexina (disponible en el comercio como Keflex®), cefdinir (disponible en el comercio como Omnicef®) y gatifloxacina (disponible en el comercio como Zymar®).

50 Otros activos útiles incluyen medicaciones contra el cáncer, incluyendo ciclofosfamida (disponible en el comercio como Cytosan®), metotrexato (disponible en el comercio como Rheumatrex® y Trexal®), citrato de tamoxifeno (disponible en el comercio como Nolvadex®) y anastrozol (disponible en el comercio como Arimidex®); anticoagulantes, como la aspirina con dipiridamol de liberación prolongada (disponible en el comercio como Aggrenox®), warfarina sódica (disponible en el comercio como Coumadin®), dipiridamol (disponible en el comercio como Persantine®), dalteparina (disponible en el comercio como Fragmin®), danaparoid (disponible en el comercio como Orgaran®), enoxaparina (disponible en el comercio como Lovenox®), heparina (disponible en el comercio como Hep-Lock, Hep-Pak, Hep-Pak CVC, Heparin Lock Flush), tinzaparin (disponible en el comercio como Innohep®) y clopidogrel bisulfato (disponible en el comercio como Plavix®); antieméticos, como el clorhidrato de granisetron (disponible en el comercio como Kytril®) y nabilona (disponible en el comercio como Cesamet®),
 60 hidrocloruro de trimetobenzamida (disponible en el comercio como Tigan®), y clorhidrato de ondansetrón (disponible en el comercio como Zofran®); tratamiento antifúngico, como ketoconazol (disponible en el comercio como Nizoral®), posaconazol (disponible en el comercio como Nox-afil®), ciclopirox (disponible en el comercio como Penlac®), griseofulvina (disponible en el comercio como Gris-PEG®), nitrato de oxiconazol (disponible en el comercio como Oxistat®), fluconazol (disponible en el comercio como Diflucan®), nitrato de sertaconazol (disponible en el comercio como Ertaczo®), clorhidrato de terbinafina (disponible en el comercio como Lamisil®),
 65

ciclopirox (disponible en el comercio como Loprox®), nistatina / triamcinolona acetato disponible en el comercio como Mycolog-II®), nitrato de econazol (disponible en el comercio como Spectazole®), itraconazole (disponible en el comercio como Sporanox®) y terconazole (disponible en el comercio como Terazol®).

5 Los agentes activos pueden además incluir medicamentos anti inflamatorios, como sulfato de hidroxycloquinina (disponible en el comercio como Plaquenil®), propionato de fluticasona (disponible en el comercio como Cutivate®), amcinonida (disponible en el comercio como Cyclocort®), metilprednisolona (disponible en el comercio como Medrol®), budesonida (disponible en el comercio como Entocort EC®), anakinra (disponible en el comercio como Kineret®), diacetato de diflorasona (disponible en el comercio como Psorcon®) y etanercept (disponible en el comercio como Enbrel®); medicamentos antiespasmódicos, como el bromhidrato de fenobarbital / hiosciamina / sulfato de atropina / escopolamina (disponible en el comercio como Donnatal®); tratamiento antiviral, como el oseltamivir fosfato (disponible en el comercio como Tamiflu®); medicamentos antiparasitarios, incluido tinidazol (disponible en el comercio como Tindamax®); mediaciones para el tratamiento del apetito, como el acetato de megestrol (disponible en el comercio como Megace ES®), clorhidrato de fentermina (disponible en el comercio como Tenuate®); medicamentos para la artritis, incluida la leflunomida (disponible en el comercio como Arava®); medicamento para el control de la vejiga, como cloruro de trospio (disponible en el comercio como Sanctura®), acetato de desmopresina (disponible en el comercio como DDAVP®), tartrato de tolterodina (disponible en el comercio como Detrol®), clorhidrato de oxibutinina (disponible en el comercio como Ditropan®), darifenacina (disponible en el comercio como Enablex®) y succinato de solifenacina (disponible en el comercio como VESIcare®); constrictores de vasos sanguíneos, tales como maleato de metilergonovina (disponible en el comercio como Methergine®); medicación para reducir el colesterol, incluido paricalcitol (disponible en el comercio como Altocor®), lovastatina, niacina (disponible en el comercio como Advicor®), clorhidrato de colestipol (disponible en el comercio como Colestid®), rosuvastatina cálcica (disponible en el comercio como Crestor®), fluvastatina sódica (disponible en el comercio como Lescol®), atorvastatina cálcica (disponible en el comercio como Lipitor®), lovastatina (comercialmente disponible como Mevacor®), niacina (disponible en el comercio como Niaspan®), pravastatina sódica (disponible en el comercio como Pravachol®), pavastatina sódica con aspirina tamponada (disponible en el comercio como Pravigard PAC®), colestiramina (disponible en el comercio como Questran®), simvastatina y niacina (disponible en el comercio como Simcor®), atenolol, clortalidona (disponible en el comercio como Tenoretic®), atenolol (disponible en el comercio como Tenormin®), fenofibrato (disponible en el comercio como Tricor®), fenofibrato (disponible en el comercio como Triglide®), ezetimibe / simvastatina (disponible en el comercio como Vytorin®), colesevelam (disponible en el comercio como WelChol®), fumarato de bisoprolol (disponible en el comercio como Zebeta®), ezetimibe (disponible en el comercio como Zetia®), fumarato de bisoprolol / hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Ziaco®) y simvastatina (disponible en el comercio como Zocor®).

35 Los activos incluidos en el presente también pueden comprender medicación para enfermedades crónicas del riñón, como paricalcitol (disponible en el comercio como Zemplar®); agentes anticonceptivos, incluido etonogestrel (disponible en el comercio como Implanon®), acetato de noretindrona, etinilestradiol (comercialmente disponible como Loestrin 24 FE®), etinilestradiol, norelgestromina (disponible en el comercio como Ortho Evra®), levonorgestrel (disponible en el comercio como Plan B®), levonorgestrel y etinilestradiol (disponible en el comercio como Preven®), levonorgestrel, etinilestradiol (comercialmente disponible como Seasonique®) y acetato de medroxiprogesterona (disponible en el comercio como Depo-Provera®); Medicamentos para la EPOC, como el tartrato de arformoterol (disponible en el comercio como Brovana®) y bromuro de ipratropio, sulfato de albuterol (disponible en el comercio como Combivent®); supresores de la tos, incluyendo benzonatato (disponible en el comercio como Tessalon®), guaifenesina, fosfato de codeína (disponible en el comercio como Tussi-Organidin NR®) y acetaminofeno, fosfato de codeína (disponible en el comercio como Tylenol con Codeine®); medicamento para el tratamiento de la diabetes, incluido el clorhidrato de pioglitazona, clorhidrato de metformina (disponible en el comercio como ACTOplus met®), clorhidrato de pioglitazona (disponible en el comercio como Actos®), glimepirida (disponible en el comercio como Amaryl®), maleato de rosiglitazona, clorhidrato de metformina (disponible en el comercio como Avandamet®), maleato de rosiglitazona (disponible en el comercio como Avandia®), exenatida (disponible en el comercio como Byetta®), clorpropamida (disponible en el comercio como Diabinese®), hidrocloruro de pioglitazona, glimepirida (disponible en el comercio como Duetact®), clorhidrato de metformina (disponible en el comercio como Glucophage®), glipizida (disponible en el comercio como Glucotrol®), glicerida, metformina (disponible en el comercio como Glucovance®), clorhidrato de metformina (disponible en el comercio como Glumetza®), sitagliptina (disponible en el comercio como Januvia®), detemir (disponible en el comercio como Levemir®), glipizida, clorhidrato de metformina (disponible en el comercio como Metaglip®), gliburida (disponible en el comercio como Micronase®), repaglinida (disponible en el comercio como Prandin®), acarbosa (disponible en el comercio como Precose®), nateglinida (disponible en el comercio como Starlix®), acetato de pramlintida (disponible en el comercio como Symlin®) y tolazamida (disponible en el comercio como Tolinase®).

Otros agentes útiles de la presente invención pueden incluir agentes digestivos, tales como sulfasalazina (disponible en el comercio como Azulfidine®), rabeprazol sódico (disponible en el comercio como AcipHex®), lubiprostona (disponible en el comercio como Amitiza®), clorhidrato de dicitlomina (disponible en el comercio como Benty®), sucralfato (disponible en el comercio como Carafate®), lactosa disponible como Chronulac®, docusate

(disponible en el comercio como Colace®), balsalazide disodium (disponible en el comercio como Colazal®), losartan potassium (disponible en el comercio como Cozaar®), olsalazina sódica (disponible en el comercio como Dipentum®), chlordiazepoxide clorhidrato, bromuro de clidinio (disponible en el comercio como Librax®), esomeprazol magnésico (disponible en el comercio como Nexium®), famotidina (disponible en el comercio como Pepcid®), lansoprazol (disponible en el comercio como Prevacid®), lansoprazol y naproxeno (disponible en el comercio como Prevacid NapraPac®), amoxicilina / claritromicina / lansoprazol (disponible en el comercio como Prilosec®), pantoprazol sódico (disponible en el comercio como Protonix®), clorhidrato de metoclo-pramida (disponible en el comercio como Reglan®), cimetidina (disponible en el comercio como Tagamet®), clorhidrato de ranitidina (disponible en el comercio como Zantac®) y omeprazol, sodio bicarbonato (disponible en el comercio como Zegerid®); diuréticos, incluyendo espironolactona, hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Aldactazide®), espironolactona (disponible en el comercio como Aldactone®), bumetanida (disponible en el comercio como Bumex®), torsemida (disponible en el comercio como Demadex®), clorotiazida (disponible en el comercio como Diuril®), furosemida (disponible en el comercio como Lasix®), metolazona (disponible en el comercio como Zaroxolyn®) e hidroclorotiazida, tricltereno (disponible en el comercio como Dyazide®).

Agentes útiles en el presente documento también pueden incluir aquellos para el tratamiento del enfisema, como el bromuro de tiotropio (disponible en el comercio como Spiriva®); tratamientos de enema, incluido el ácido aminosalicílico (disponible en el comercio como Mesalamine® y Rowasa®); medicamentos para la epilepsia, incluido el ácido valproico (disponible en el comercio como Depakene®), felbamato (disponible en el comercio como Felbatol®), lamotrigina (disponible en el comercio como Lamictal®), primidona (disponible en el comercio como Mysoline®), oxcarbazepina (disponible en el comercio como Trileptal®), zonisamida (disponible en el comercio como Zonegran®), levetiracetam (disponible en el comercio como Keppra®) y fenitoína sódica (disponible en el comercio como Dilantin®).

Las terapias para la disfunción eréctil en el presente incluyen, pero no se limitan a fármacos para facilitar el flujo de la sangre al pene y para efectuar actividades nerviosas autónomas, como aumentar la actividad del sistema parasimpático (colinérgica) y disminuir la actividad del sistema simpático (adrenérgica). Agentes útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil incluyen, por ejemplo, agentes disponibles como alprostadil (disponible en el comercio como Caverject®), tadalafil (disponible en el comercio como Cialis®), vardenafil (disponible en el comercio como Levitra®), apomorfina (disponible en el comercio como U prima®), clorhidrato de yohimbina (disponible en el comercio como Aphrodyne®, Yocon®), y citrato de sildenafil (disponible en el comercio como Viagra®).

Agentes de utilidad en el presente pueden también incluir medicamentos y tratamientos para los ojos, como el clorhidrato de dipivefrina (disponible en el comercio como Propine®), valganciclovir (disponible en el comercio como Valcyte®), bromfenac (disponible en el comercio como Xibrom®), fluorometholone (disponible en el comercio como FML®), clorhidrato de pilocarpine (disponible en el comercio como Pilocar®), cyclosporine (disponible en el comercio como Restasis®), tartrato de brimonidina (disponible en el comercio como Alphagan P®), clorhidrato de dorzolamida / maleato de timolol (disponible en el comercio como Cosopt®), bimatoprost (disponible en el comercio como Lumigan®), maleato de timolol (disponible como Timoptic®), travoprost (disponible en el comercio como Travatan®), latanoprost (disponible en el comercio como Xalatan®), yoduro de ecotiofato (disponible en el comercio como Phospholine Iodide®) y ranibizumab (disponible en el comercio como Lucentis®); controladores de fluidos, como la acetazolamida (disponible en el comercio como Diamox®); medicamentos para cálculos biliares, incluido el ursodiol (disponible en el comercio como Actigall®); medicamentos para el tratamiento de la gingivitis, incluido el gluconato de clorhexidina (disponible en el comercio como Peridex®); medicamentos para el dolor de cabeza, que incluyen butalbital / codeína fosfato / aspirina / cafeína (disponible en el comercio como Fiorinal® con codeína), hidrocloruro de nartaptiptan (disponible en el comercio como Amerge®), almotriptán (disponible en el comercio como Axert®), tartrato de ergotamina / cafeína (disponible en el comercio como Cafergot®), butalbital / acetaminofeno / cafeína (disponible en el comercio como Fioricet®), butalbital / aspirina / cafeína (disponible en el comercio como Fiorinal®), succinato de frovatriptán (disponible en el comercio como Frova®), rizatriptán benzoate (disponible en el comercio como Maxalt®), mucato de isometepteno / dicloralfenazona / acetonofenofeno (disponible en el comercio como Midrin®), mesilato de dihidroergotamina (disponible en el comercio como Migranal®), bromhidrato de eletriptán (disponible en el comercio como Relpax®) y zolmitriptán (disponible en el comercio como Zomig®); y tratamientos para el corazón, que incluyen sulfato de quinidina, dinitrato de isosorbida / hidrocloruro de hidralazina (disponible en el comercio como BiDil®), digoxina (disponible en el comercio como Lanoxin®), acetato de flecainida (disponible en el comercio como Tambocor®), clorhidrato de mexiletina (comercialmente disponible como Mexitil®), disopiramida fosfato (disponible en el comercio como Norpipe®), clorhidrato de procainamida (disponible en el comercio como Procanbid®) y propafenona (disponible en el comercio como Rhythmol®).

Otros agentes útiles incluyen tratamientos para la hepatitis, incluido entecavir (disponible en el comercio como Baraclude®), inmunoglobulina antihepatitis B (disponible en el comercio como HepaGam B®) y copegus / rebetol / ribasphere / vilona / virazole (disponible en el comercio como Ribavirin®); tratamientos para el herpes, que incluyen clorhidrato de valaciclovir (disponible en el comercio como Valtrex®), penciclovir (disponible en el

comercio como Denavir®), aciclovir (disponible en el comercio como Zovirax®) y famciclovir (disponible en el comercio como Famvir®); tratamiento para la presión arterial alta, que incluye enalaprilato (disponible como Vasotec®), captopril (disponible como Capoten®) y lisinopril (disponible como Zestril®), clorhidrato de verapamilo (disponible como Calan®), ramipril (disponible en el comercio como Altace®), olmesartán medoxomil (disponible en el comercio como Benicar®), amlodipina / atorvastatina (disponible en el comercio como Caduet®), clorhidrato de nicardipina (disponible en el comercio como Cardene®), clorhidrato de diltiazem (disponible en el comercio como Cardizem®), hidrocloreuro de quinapril (disponible en el comercio como Accupril®) clorhidrato de quinapril / hidrocloreuro de doxazosina (disponible en el comercio como Accuretic®), perindopril er-bumina (disponible en el comercio como Aceon®), candesartan cilexetil (disponible en el comercio como Atacand®), candesartan cilexetil / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Atacand HCT®), candesartan cilexetil / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Avalide®), irbesartan (disponible en el comercio como Avapro®), besilato de amlodipina / olmesartan medoxomil (disponible en el comercio como Azor®), clorhidrato de levobunolol (disponible en el comercio como Betagan®), hidrocloreuro de betaxolol (disponible en el comercio como Betoptic®), nebulolol (nebulolol comercialmente disponible como Bystolic®), captopril / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Capozide®), mesilato de doxazosina (disponible en el comercio como Cardura®), clorhidrato de clonidina (disponible en el comercio como Catapres®), carvedilol (disponible en el comercio como Coreg®), nadolol (disponible en el comercio como Corgard®), nadolol / bendroflumetiazida (disponible en el comercio como Corzide®), valsartan (disponible en el comercio como Diovan®), isradipina (disponible en el comercio como DynaCirc®), wyntensin. (disponible en el comercio como Guanabenz acetate®), tenex (disponible en el comercio como Guanfacine hydrochloride®), losartan potassium / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Hyzaar®), propranolol hydrochloride (disponible en el comercio como Indera®), propranolol hydrochloride / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Inderide®), eplerenona (disponible en el comercio como Inspra®), ambrisentan (disponible en el comercio como Letairis®), maleato / felodipina de enalapril (disponible en el comercio como Lexxel®), tartrato de metoprolol (disponible en el comercio como Lopressor®), benazepril clorhidrato (disponible en el comercio como Lotensin®), clorhidrato de benazepril / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Lotensin HCT®), clorhidrato de amlodipina / benazepril (disponible en el comercio como Lotrel®), indapamida (disponible en el comercio como Lozol®), trandolapril (disponible en el comercio como Mavik®), telmisartán (disponible en el comercio como Micardis®), telmisartán / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (comercialmente disponible como Micardis HCT®), clorhidrato de prazosina (disponible en el comercio como Mini-press®), amilorida, hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Moduretic®), fosinopril sódico (disponible en el comercio como ZZXT Monopril®), fosinopril sódico / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Monopril - HCT®), pindolol (disponible en el comercio como Visken®), felodipina (disponible en el comercio como Plendil®), citrato de sildenafil (disponible en el comercio como Revatio®), nisoldipina (disponible en el comercio como Sular®), hidrocloreuro de trandolapril / verapamilo (disponible en el comercio como Tarka®), aliskiren (disponible en el comercio como Tekturna®), mesilato de eprosartán (disponible en el comercio como Teveten®), mesilato de eprosartán / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Teveten HCT®), hidrocloreuro de hidróxido de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Uniretic®), clorhidrato de moexipril (disponible en el comercio como Univaso®), maleato de enalapril / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Vasertic®), y lisinopril / hidrocloreuro de hidroclorotiazida (disponible en el comercio como Zestoretic®).

La presente invención puede incluir agentes útiles para la medicación utilizada en el tratamiento de HIV/SIDA, como amprenavir (disponible en el comercio como Agenerase®), tipranavir (disponible en el comercio como Aptivus®), efavirenz / emtricitabina / tenofovir (disponible en el comercio como Atripla®), lamivudina / zidovudina (disponible en el comercio como Combivir®), indinavir sulfato (comercialmente disponible como Crixivan®), lamivudina (disponible en el comercio como Epivir®), saquinavir (disponible en el comercio como Fortovase®), zalcitabina (disponible en el comercio como Hivid®), lopinavir / ritonavir (disponible en el comercio como Kaletra®), fosamprenavir calcio (disponible en el comercio como Lexiva®), ritonavir (disponible en el comercio como Norvir®), zidovudina (disponible en el comercio como Retrovir®), sulfato de atazanavir (disponible en el comercio como Reyataz®), efavirenz (disponible en el comercio como Sustiva®), abacavir / lamivudina / zidovudina (disponible en el comercio como Trizivir®), didanosina (disponible en el comercio como Videx®), mesilato de nelfinavir (disponible en el comercio como Viracept®), nevirapina (disponible en el comercio como Vir amune®), tenofovir disoproxil fumarato (disponible en el comercio como Viread®), estavudina (disponible en el comercio como Zerit®) y sulfato de abacavir (disponible en el comercio como Ziagen®); removedores de homocisteína, incluyendo betaína anhidra (disponible en el comercio como Cystadane®); medicamentos, como la insulina (disponible en el comercio como Apidra®, Humalog®, Humulin®, Iletin® y Novolin®); y el tratamiento del VPH, como la vacuna contra el virus del papiloma humano (disponible en el comercio como Gardasil®); inmunosupresores, incluida la ciclosporina (disponible en el comercio como Gengraf®, Neoral®, Sandimmune® y Apo-Cyclosporine®).

Agentes útiles para la presente invención pueden también incluir inhibidores de la prolactina, como el mesilato de bromocriptina (disponible en el comercio como Parlodel®); medicamentos para ayudar en las pruebas de estrés, como regadenoson (disponible en el comercio como Lexiscan®); medicamentos para la calvicie, incluida la finasterida (disponible en el comercio como Propecia® y Proscar®); tratamiento de pancreatitis, como gemfibrozil (disponible en el comercio como Lopid®); medicamentos hormonales, como el acetato de noretrindrona / etinilestradiol (disponible en el comercio como femHRT®), acetato de goserelina (disponible en el comercio como Zoladex®), gel de progesterona (disponible en el comercio como Prochieve®), progesterona (disponible en el

comercio como Prometrium®) , calcitonina-salmón (disponible en el comercio como Miacalcin®), calcitriol (comercialmente disponible como Rocaltrol®), sintroid (disponible en el comercio como Levothroid®, Levoxyl®, Unithroid®), testosterona (disponible en el comercio como Tes-topel®, Androderm®, Testoderm® y AndroGel®); medicamento para la menopausia, como estradiol / noretindrona acetato (disponible en el comercio como Activella®), drospirenona / estradiol (comercialmente disponible como Angeliq®), estradiol / levonorg-estrel (disponible en el comercio como Climara Pro®), estradiol / noretindrona acetato (disponible en el comercio como Combi- Patch®), estradiol (disponible en el comercio como Estrasorb®, Vagifem® y EstroGel®), estrógenos esterificados y metilestosterona (disponible en el comercio como Estratest®), estrógeno (disponible en el comercio como Alora®, Climara®, Esclim®, Estraderm®), Vivelle®, Vivelle-Dot®), estropipate (disponible en el comercio como Ogen®), estrógenos conjugados (disponible en el comercio como Premarin®) y acetato de medroxiprogesterona (disponible en el comercio como Provera®); medicamentos menstruales, incluido el acetato de leuprolida (disponible en el comercio como Lupron Depot), y el acetato de noretindrona (disponible en el comercio como Aygestin); y relajantes musculares, incluido el clorhidrato de ciclobenzaprina (disponible en el comercio como Flexeril®), tizanidina (disponible en el comercio como Zanaflex®) y sulfato de hiosciamina (disponible en el comercio como Levsin®).

Agentes de utilidad en el presente pueden también incluir mediaciones contra la osteoporosis, incluyendo ibrandronato sódico (disponible en el comercio como Boniva®), risedronato (disponible en el comercio como Actonel®), hidrocloruro de raloxifeno (disponible en el comercio como Evista®, Fortical®) y alendronato sódico (disponible en el comercio como Fosamax®); potenciadores de la ovulación, incluido el citrato de clomifeno (disponible en el comercio como Serophene®, Clomid®, Serophene®); Tratamiento de la enfermedad de Paget, como etidronato disódico (disponible en el comercio como Didronel®); medicamentos para la deficiencia de enzimas pancreáticas, como pancrelipase (disponible en el comercio como Pancrease®); medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, como el clorhidrato de pramipexol (disponible en el comercio como Mirapex®), clorhidrato de ropinirol (disponible en el comercio como Requip®), carbidopa / levodopa (disponible en el comercio como Sinemet CR®), carbidopa / levodopa / entacapone (disponible en el comercio como Stalevo®), clorhidrato de selegilina (disponible en el comercio como Zelapar®), rasagilina (disponible en el comercio como Azilect®), entacapone (disponible en el comercio como Comtan®) y clorhidrato de selegilina (disponible en el comercio como Eldepryl®); medicación para la próstata, incluida la flutamida (disponible en el comercio como Eulexin®), nilutamida (disponible en el comercio como Nilandron®), dutasterida (disponible en el comercio como Avodart®), clorhidrato de tamsulosina (disponible en el comercio como Flomax®), clorhidrato de terazosina (disponible en el comercio como Hytrin®) e hidrocloruro de alfuzosina (disponible en el comercio como UroXatral®).

Las películas de la presente invención pueden también incluir medicaciones psiquiátricas, incluyendo alprazolam (disponible como Niravam®, Xanax®), clozapina (disponible como Clozaril®), haloperidol (disponible como Haldol®), clorhidrato de fluoxetina (disponible como Prozac®), clorhidrato de sertralina (disponible como Zoloff®) y clorhidrato de paroxitina (disponible como Paxil®), aripiprazol (comercialmente aavialbe como Abilify®), anfetaminas y metanfetaminas (disponible en el comercio como Adderall® y Desoxyn®), clorhidrato de clomipramina (disponible en el comercio como Anafranil®), clorhidrato de buspirona (disponible en el comercio como BuSpar®), hidrobromuro de citalopram (disponible en el comercio como Celexa®), hidrocloruro de duloxetina (disponible en el comercio como Cymbalta®), metilfenidato (disponible en el comercio como Ritalin, Daytrana®), divalproex sódico (ácido valproico) (disponible en el comercio como Depakote®), dextroanfetamina sulfato (disponible en el comercio como Dexedrine®), clorhidrato de venlafaxina (disponible en el comercio como Effexor®), selegilina (disponible en el comercio como Emsam®), carbamaz epine (disponible en el comercio como Equetro®), carbonato de litio (disponible en el comercio como Eskalith®), maleato de fluvoxamina / clorhidrato de dexmetilfenidato (disponible en el comercio como Focalin®), clorhidrato de ziprasidona (disponible en el comercio como Geodon®), mesilatos de ergoloides (comercialmente disponibles como Hydergine®), oxalato de escitalopram (disponible en el comercio como Lexapro®), clordiazepóxido (disponible en el comercio como Librium®), clorhidrato de molindona (disponible en el comercio como Moban®), sulfato de fenelzina (disponible en el comercio como Nardil®), tiotixeno (disponible en el comercio como Navane®) , clorhidrato de desipramina (disponible en el comercio como Norpramin®), benzodiazepinas (como las disponibles como Oxazepam®), clorhidrato de nortriptilina (disponible en el comercio como Pamelor®), sulfato de tranilcipromina (disponible en el comercio como Parnate®), proclorcorazina, mirtazapina (disponible comercialmente) Remeron®, risperidona (disponible en el comercio como Risperdal®), fumarato de quetiapina (disponible en el comercio como Seroquel®), clorhidrato de doxepina (disponible en el comercio como Sinequan®), clorhidrato de atomoxetina (disponible en el comercio como Strattera®), maleato de trimipramina (disponible en el comercio como Surmontil®), hidrocloruro de olanzapina / fluoxetina (disponible en el comercio como Symbyax®) , clorhidrato de imipramina (disponible en el comercio como Tofranil®), clorhidrato de protriptilina (disponible en el comercio como Vivactil®), clorhidrato de bupropión (disponible en el comercio como Wellbutrin®, Wellbutrin SR®, and Wellbutrin XR®), and olanzapina (disponible en el comercio como Zyprexa®).

Agentes de utilidad en el presente pueden también incluir tratamientos para la reducción del ácido úrico, incluyendo alopurinol (disponible en el comercio como Zyloprim®); medicamentos anticonvulsivos, que incluyen gabapentina (disponible en el comercio como Neurontin®), etotoína (disponible en el comercio como Peganone®) y topiramato (disponible en el comercio como Topamax®); tratamiento para la culebrilla, como la vacuna zoster viva (disponible

en el comercio como Zostavax®); medicamentos para el cuidado de la piel, incluido el calcipotrieno (disponible en el comercio como Dovonex®), isotretinoína (disponible en el comercio como Accutane®), hidrocortisona / yodoquinol (disponible en el comercio como Alcortin®), sulfacetamida sódica / azufre (disponible en el comercio como Avar®), ácido azelaico (comercialmente disponible como Azelex®, Finacea®), peróxido de benzóilo (disponible en el comercio como Desquam-E®), adapalene (disponible en el comercio como Differin®), fluorouracilo (disponible en el comercio como Efudex®), pimecrolimus (disponible en el comercio como Elidel®), eritromicina tópica (disponible en el comercio como A / T / S®, Erycette®, T-Stat®), hidrocortisona (disponible en el comercio como Cetacort®, Hytone®, Nutracort®), metronidazol (disponible en el comercio como MetroGel®), doxiciclina (disponible en el comercio como Oracea®), tretinoína (disponible en el comercio como Retin-A® y Renova®), mequinol / tretinoína (disponible en el comercio como Solage®), acitretina (disponible en el comercio como Soriatane®), hidrato de calcipotrieno / beta dipropionato de metasona (disponible en el comercio como Taclonex®), tazaroteno (disponible en el comercio como Tazorac®), fluocinonida (disponible en el comercio como Vanos®), desonida (disponible en el comercio como Verdeso®), nitrato de miconazol / óxido de zinc (disponible en el comercio como Vusion®), ketoconazol (disponible en el comercio como Xolegel®) y efalizumab (disponible en el comercio como Raptiva®).

Otros agentes de utilidad en el presente pueden incluir medicamentos para trastornos del sueño, incluidos zaleplon (disponible como Sonata®) y eszopiclone (disponible como Lunesta®), tartrato de zolpidem (disponible en el comercio como Ambien®, Ambien CR®), lo-razepam (disponible en el comercio como Ativan®), clorhidrato de flurazepam (comercialmente disponible como Dalmane®), triazolam (disponible en el comercio como Halcion®), clonazepam (disponible en el comercio como Klonopin®), barbituatos, como Phenobarbital®, Modafinil (disponible en el comercio como Provigil®), temazepam (disponible en el comercio como Restoril®), ramelteon (disponible en el comercio como Rozerem®), clorazepate dipotassium (disponible en el comercio como Tranxene®), diazepam (disponible en el comercio como Valium®), quazepam (disponible en el comercio como Doral®) y estazolam (disponible en el comercio como ProSom®); medicamentos para dejar de fumar, como vareniclina (disponible en el comercio como Chantix), nicotina, como Nicotrol® e hidrocloruro de bupropión (disponible en el comercio como Zyban®); y esteroides, incluyendo dipropionato de aclometasona (disponible en el comercio como Aclovate®), dipropionato de betametasona (disponible en el comercio como Diprolene®), furoato de mometasona (disponible en el comercio como Elocon®), fluticasona (disponible en el comercio como Flonase®, Flovent®, Flovent Diskus®, Flovent Rotadisk®), fluocinonida (disponible en el comercio como Lidex®), fetaato de monohidrato de mometasona (disponible en el comercio como Nasonex®), desoximetasona (disponible en el comercio como Topicort®), dipropionato de clotrimazol / betametasona (disponible en el comercio como Lotrisone®), acetato de prednisolona (disponible en el comercio como Pred Forte®, Prednisone®, Budesonide Pulmicort®, Rhinocort Aqua®), prednisolona fosfato de sodio (disponible en el comercio como Pediapred®), desonida (disponible en el comercio como Tridesilon®) y propionato de halobetasol (disponible en el comercio como Ultravate®).

Las películas de la presente invención pueden también incluir agentes útiles para el tratamientos de enfermedades de la tiroides, como hormonas TC y TD (disponible en el comercio como Armuor Thyroid®); tratamiento de deficiencia de potasio, incluido el cloruro de potasio (disponible en el comercio como Micro-K®); reguladores de triglicéridos, incluidos los ésteres etílicos del ácido omega-3 (disponibles comercialmente como Omacor®); medicación urinaria, como clorhidrato de fenazopiridina (disponible en el comercio como Pyridium®) y metenamina, azul de metileno / salicilato de fenilo / ácido benzoico / sulfato de atropina / hiosciamina (disponible en el comercio como Urised®); vitaminas prenatales (disponibles comercialmente como Advanced Natalcare®, Materna®, Natalins®, Prenate Ad-vance®); medicación para el control de peso, incluido orlistat (disponible en el comercio como Xenical®) y clorhidrato de sibutramina (disponible en el comercio como Meridia®).

Los antagonistas populares H₂ que se contemplan para uso en la presente invención incluyen cimetidina, clorhidrato de ranitidina, famotidina, nizatidien, ebrotidina, mifentidina, roxatidina, pisatidina y aceroxatidina.

Los ingredientes antiácidos activos incluyen, pero no se limitan a los siguientes: hidróxido de aluminio, aminoacetato de dihidroxialuminio, ácido aminoacético, fosfato de aluminio, carbonato de dihidroxialuminio de sodio, bicarbonato, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto, subnitrato de bismuto, subsilisilato de bismuto, carbonato de calcio, fosfato de calcio, ion citrato (ácido o sal), ácido aminoacético, sulfato de aluminato de magnesio hidratado, magaldrato, aluminosilicato de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, sólidos lácteos, fosfato de calcio mono o dibásico de aluminio, fosfato tricálcico, bicarbonato de potasio, tartrato de sodio, bicarbonato de sodio, aluminosilicatos de magnesio, ácidos tartáricos y sales.

Los agentes farmacéuticamente activos empleados en la presente invención pueden incluir alérgenos o antígenos, tales como, pero no limitados a, pólenes de plantas de gramíneas, árboles o ambrosía; caspa de animales, que son escamas pequeñas que se desprenden de la piel y el cabello de los gatos y otros animales de pelo; insectos, como ácaros del polvo, abejas y avispas; y drogas, como la penicilina.

Los componentes desechados en el proceso de fabricación producen una pérdida directa de utilidades y eficiencia. Por lo tanto, es deseable limitar todo desperdicio en el proceso de fabricación para conservar los costos y promover

la eficiencia de la producción. Una manera de minimizar los costos es limitar la cantidad de composición de película que se desecha. Algunos residuos pueden provenir de la formación y el procesamiento de la película hasta obtener los módulos para entrega de tamaño individual finales, mientras otro tipo de desperdicio puede deberse, por ejemplo, a fallas en el equipo de envasado. Esto puede atribuirse a la composición de residuos de película, ya sea en la mezcla o en el lote (líquido) o en el producto final de la dosis de película individual.

La presente invención incorpora métodos para optimizar la producción de película. Tal como se usa en el presente documento, el término "optimización" se refiere a procesos y métodos que minimizan los residuos que se pueden generar durante la formación del producto pelicular (lo que producirá una tasa mayor de rendimiento). Por ejemplo, uno puede ajustar convenientemente los parámetros de fabricación y producción para minimizar el desperdicio de película, que es un producto desaprovechado. A través de la presente invención, los parámetros de producción se pueden ajustar en función de varios componentes del sistema, variables conocidas y factores idóneos. Por lo tanto, la presente invención para optimizar la producción de película puede producir diversas ventajas, incluyendo una mayor eficiencia en la fabricación, incluyendo una menor cantidad de producto residual y un costo menor por cada tira de película individual, o lámina de dosis. De ese modo, al concentrarnos en la reducción de los errores posibles y el desperdicio en los pasos de procesamiento y fabricación, puede producirse una mayor cantidad de tiras de película y de láminas de película al mismo costo total o a un costo total más bajo en el diseño de un determinado proceso.

Para apreciar la presente invención, es útil entender las características generales de las dosis de las tiras de película individuales, el procesamiento y la fabricación de las tiras de película, como los factores y las variables que pueden estar relacionadas a los métodos y sistemas de la presente invención. Se sabe y se aprecia que son posibles y previsibles características adicionales de las tiras de película y los métodos para fabricarlas en combinación con propiedades y características deseables enumeradas aquí, según se crea conveniente. Por lo tanto, la presente descripción es a modo de ejemplo y de ninguna manera limita los varios modos de realización de la presente invención.

Cada tira de película individual puede ser caracterizada en el sentido que puede tener un peso, un ancho, una longitud y un espesor de dicha tira. Estos parámetros pueden variarse a fin de obtener una dosificación, que se disuelve, por ejemplo, rápidamente, lentamente, durante un periodo predeterminado y combinaciones de los mismos. Además, el tamaño y la composición de la dosis puede atribuir diferentes niveles o cantidades de ingredientes activos o agentes, que pueden ser administrados a una persona. Por ello, se incluyen varias formas de tiras de película y varios espesores en las dosificaciones de la tira de película según la presente invención. Para fabricar una tira de película que satisfaga las exigencias para su comercialización y homologación reglamentaria, deben mantenerse factores que incluyen consistencia, calidad y eficacia durante todo el proceso y la fabricación.

Formación de la Película

Una matriz formadora de película, que incluye, por ejemplo, un polímero formador de película, solvente polar, cualquier aditivo y el ingrediente activo puede ser formado en un número de pasos. Por ejemplo, los varios componentes pueden ser inicialmente agregados todos juntos, o pueden prepararse separadamente premezclas de diferentes materiales. Una ventaja de una premezcla es que todos los ingredientes, excepto los ingredientes activos, pueden combinarse anticipadamente, con el ingrediente activo agregado justo antes de la formación de la película. Esto es especialmente importante para activos que pueden degradarse con una prolongada exposición al agua, al aire o a otro solvente polar.

Las técnicas de mezclado pueden jugar un papel en la fabricación de una película farmacéutica que es apropiada para ser comercializada y para obtener homologación según las reglamentaciones. Por ejemplo, si queda atrapado aire en la composición durante el proceso de mezclado (o luego, durante el proceso de fabricación de la película), puede dejar vacíos en el producto de la película cuando se evapora la humedad durante la etapa de secado. Esto puede facilitar que la película se rompa alrededor de los vacíos, lo que causará una superficie despareja de la película y terminará por obtenerse un producto pelicular final no uniforme, y puede hacer que las propiedades y la distribución del producto no resulten apropiadas. La uniformidad también puede verse afectada aun cuando los vacíos de la película causados por las burbujas de aire no colapsen. Esta situación también proporciona una película no uniforme en los espacios, que no están uniformemente distribuidos, ocupan áreas que de otra manera estaría ocupada por la composición de la película. Una vez que la uniformidad queda comprometida, lograr una dosificación homogénea del activo entre una tira y otra es mucho más difícil de conseguir.

La Figura 1 muestra un aparato 20 adecuado para preparar una premezcla, agregar un ingrediente activo y a continuación formar una película o lámina. La premezcla o lote maestro 22, que incluye el polímero formador de la película, el solvente polar y cualquier otro aditivo, excepto una droga activa, puede ser agregado a la cuba de alimentación del lote maestro 24.

Es conveniente que los componentes de la premezcla o lote maestro 22 se formen en un mezclador (no se ilustra)

antes de agregarlo a la cuba de alimentación del lote maestro 24. A continuación, puede alimentarse en forma controlada una cantidad predeterminada del lote maestro mediante una primera bomba dosificadora 26 y una válvula de control 28 a uno o a ambos primer y segundo mezclador, 30, 30'. La presente invención, sin embargo, no se limita al uso de dos mezcladores, 30, 30', y puede usarse cualquier número apropiado de mezcladores. Además, la presente invención no se limita a una secuenciación particular de los mezcladores 30, 30', como la secuenciación paralela ilustrada en la Figura 5 (analizada a continuación), y pueden usarse apropiadamente otras secuenciaciones y disposiciones de los mezcladores, como series o combinaciones de paralelas y en serie.

Puede agregarse al mezclador la cantidad requerida de drogas o de otros ingredientes, como sabor, a través de una abertura, 32, 32', en cada uno de los mezcladores, 30, 30'. Es deseable minimizar el tiempo de residencia de la premezcla o lote maestro 22 en los mezcladores 30, 30'. Si bien es deseable que la droga esté bien esparcida completamente en la premezcla o lote maestro 22, tiempos de residencia excesivos pueden producir el blanqueo o la disolución de la droga, especialmente en el caso de drogas solubles. Por eso, los mezcladores 30, 30' a menudo son más pequeños, necesitando tiempos de residencia menores para lograr el nivel deseado de mezclado, comparado con los mezcladores principales (no se ilustran) utilizadas en la formación de la premezcla o lote maestro 22.

Después de mezclar la droga con la premezcla o lote maestro durante un tiempo suficiente como para proporcionar una matriz uniforme, puede agregarse una cantidad específica al recipiente 36 mediante segundas bombas dosificadoras, 34, 34'. Para determinar el espesor de la película húmeda 42 puede usarse un rodillo dosificador 38 y aplicarla al rodillo de aplicación. De ese modo, el rodillo dosificador puede ser ajustado para formar una película muy fina, una película gruesa y otras variantes, según se desee. Una vez que se forme la película húmeda 42 en el sustrato 44, la película 42 puede ser retirada o trasladada para ser nuevamente procesada mediante el rodillo de apoyo 46.

La combinación de la matriz de múltiples componentes, que incluye el polímero, agua y un ingrediente activo (u otros componentes que se desee), puede formarse en una lámina o película en otros equipos, instrumentos o técnicas comúnmente conocidas en la técnica, además de las que se describe en la Figura 1.

Además del método de formación de la película antes descrito, cualquier método conocido en el arte, como extrusión, recubrimiento, esparcido, moldeado, pulverizado o estirado de la matriz de múltiples componentes puede usarse para formar la película o lámina. Si bien puede usarse una variedad de técnicas diferentes para la formación de la película, es deseable seleccionar un método que proporcione una película autoportante y flexible, como el recubrimiento con rodillos reversible. La flexibilidad de la película permite enrollar y transportar las láminas de la película sin que se quiebren, luego de que se ha formado. Los rollos de película pueden ser almacenados por un periodo de tiempo antes de cortarse, o pueden ser fácilmente transportables dentro de una habitación o de las instalaciones. Es deseable que las películas también sean autoportantes o capaces de mantener su integridad y estructura sin la necesidad de un soporte separado. Asimismo, las películas según la presente invención pueden ser seleccionadas de materiales que sean Comestibles, ingeribles, biodegradables, biocompatibles y farmacéuticamente aceptables.

Pueden formarse películas o láminas de múltiples capas mediante la coextrusión de más de una combinación de componentes (de la misma o diferente combinación), o mediante un recubrimiento, esparcimiento, vaciado, estirado, dibujo o combinaciones de varios pasos. Como ejemplo adicional, también se puede obtener una película de múltiples capas mediante recubrimiento, esparcido o moldeado de una combinación sobre una capa de película ya formada.

Los métodos de recubrimiento o de moldeado son particularmente útiles a los fines de formación de las películas de la presente invención. Ejemplos específicos de formación de la película pueden incluir: (1) recubrimiento con rodillo inverso; (2) recubrimiento con rodillo gravado; (3) recubrimiento por inmersión; (4) recubrimiento con barra dosificadora o barra de arrastre Mayer; (5) recubrimiento por extrusión con boquilla; (6) recubrimiento de gap o cuchilla sobre rodillo; (7) el recubrimiento por cuchilla de aire; (8) recubrimiento por cortina; o combinaciones de los mismos. Las combinaciones de uno o más de los anteriores puede ser empleada cuando se desea la formación de una película de múltiples capas.

El recubrimiento con rodillo, o más específicamente recubrimiento con rodillo inverso, es particularmente conveniente para la formación de película de acuerdo con la presente invención. Este procedimiento proporciona excelente control y uniformidad de las películas que se producen, que es una intención de la presente invención. En este procedimiento, el material de recubrimiento es medido en el rodillo de aplicación mediante la configuración precisa del espacio (*gap*) que existe entre el rodillo dosificador superior y el rodillo de aplicación que se encuentra debajo del mismo. El recubrimiento se transfiere desde el rodillo de aplicación al sustrato, a medida que pasa alrededor del rodillo de soporte adyacente al rodillo de aplicación. Son comunes los procesos de tres y de cuatro rodillos.

El proceso de recubrimiento con rodillo de gravado se basa en un rodillo gravado que pasa por un baño de

recubrimiento, que llena los puntos o las líneas grabadas del rodillo con material de gravado. El exceso de recubrimiento del rodillo puede quitarse con una raqueta y el recubrimiento se deposita luego en el sustrato a medida que pasa entre el rodillo gravado y el rodillo de presión. Es común el recubrimiento con rodillos gravados offset, en donde el recubrimiento se deposita en un rodillo intermedio antes de la transferencia al sustrato.

5 En el proceso simple de recubrimiento por inmersión, el sustrato se sumerge en el baño del recubrimiento, que normalmente es de una viscosidad baja, para permitir que el recubrimiento vuelva al baño cuando emerja el sustrato.

10 En el proceso de recubrimiento con barra dosificadora, se deposita un exceso de recubrimiento en el sustrato a medida que pasa por el rodillo de baño. La barra dosificadora enrollada en alambre, que a veces es denominada barra de arrastre Mayer, permite que la cantidad deseada de recubrimiento permanezca en el sustrato. La cantidad es determinada por el diámetro del alambre usado en la barra.

15 En el proceso de recubrimiento por boquilla, el recubrimiento se hace pasar al sustrato por gravedad o a presión a través de una ranura. Si el recubrimiento es 100% de sólidos, el proceso se llama de "extrusión" y en este caso, la velocidad de la línea suele ser mucho más rápida que la velocidad de extrusión. Esto permite que los recubrimientos sean considerablemente más delgados que el ancho de la ranura. Además, el recubrimiento por boquilla puede ser ventajoso en el aspecto que puede reducir o hasta eliminar del todo la necesidad del corte de bordes de la película. Un modo de realización similar incluye el uso de ranuras paralelas para productos de película recubiertos en el mismo cabezal de recubrimiento. En este modo de realización, es posible recubrir con una solución sin un activo de un lado del cabezal de recubrimiento hasta que se configure el espacio (*gap*) y se llegue a la temperatura del horno apropiados. A este punto, el cabezal del recubrimiento puede ser cambiado del lado del activo y permitir recubrir el activo en la configuración y la temperatura de horno correctas.

20 25 El proceso de recubrimiento por cuchillo sobre rodillo se basa en la aplicación del recubrimiento aplicado al sustrato cuando éste pasa por un "gap" (o espacio del rodillo) entre una "cuchilla" y un rodillo de soporte. A medida que recubrimiento y sustrato van pasando, el exceso es desechado.

30 En el recubrimiento por cuchilla de aire el recubrimiento se aplica al sustrato y el exceso se quita "soplándolo" mediante un chorro potente, emitido por la cuchilla de aire. Este procedimiento es útil para los recubrimientos acuosos.

35 En el proceso de recubrimiento por cortina, una cuba con una ranura en la base permite que una cortina continua de recubrimiento caiga en el gap entre las dos transportadoras. El objeto que debe ser recubierto pasa a lo largo de la transportadora a una velocidad controlada y recibe el recubrimiento en su superficie superior.

40 Si bien la viscosidad, uniformidad, estabilidad y el moldeado son aspectos importantes del proceso de formación de la película, el método para quitar la humedad de la película húmeda para crear un producto seco también es un factor importante. Es decir, un proceso rápido y controlado de secado asegura que se logre rápidamente la uniformidad del contenido de la película y que se mantenga dentro de la película una vez que ésta esté seca. En un modo de realización, se forma rápidamente una masa viscoelástica, que "bloquea" la uniformidad del contenido en la matriz de la película. La masa viscoelástica puede luego ser secada adicionalmente, para formar la dosis de película autoportante.

45 50 Una vez que está formada la tira de la película, es deseable retirar todo componente de agua o acuoso de la película húmeda a fin de proporcionar un producto final que esté en condición de auto portabilidad, y que pueda mantener una cierta forma o conformación. Asimismo, puede desearse que el agente activo esté distribuido en forma pareja o uniforme en todo el producto de la tira de película. A fin de facilitar que cada tira de película contenga una dosis exacta de ingrediente activo, puede ser conveniente que cada tira de película sea sustancialmente uniforme tanto en sustancia como en consistencia. Por lo tanto, puede ser conveniente controlar uno o más parámetros de procesamiento con el objeto de asegurar que pueda eliminarse toda burbuja, rugosidad o bolsones de aire, ya sea antes o durante la formación de la película y del proceso de secado (si fuera el caso) empleado.

55 Procesamiento de la Película Húmeda para Quitar el Exceso de Humedad

60 Las películas de la presente invención pueden contener partículas que son sensibles a la temperatura, como ser sabores, que pueden ser volátiles, o drogas, que puedan tener una temperatura de degradación baja. En dichos casos, las técnicas de secado usadas para formar la película pueden ser variadas con el fin de secar adecuadamente las películas uniformes de la presente invención. Puede ser deseable secar el producto pelicular húmedo para quitar el exceso de humedad de dicho producto pelicular.

65 Una modificación del proceso de secado puede ser reducir la cantidad de tiempo que la película húmeda está potencialmente expuesta a contaminantes, y la cantidad de tiempo, desde el procesamiento al envasado (es decir, un proceso de fabricación más eficiente). El exceso de agua, solvente o humedad en el producto de la película

puede contribuir a la no uniformidad del producto y/o a la degradación de los componentes activos dentro de la película o la lámina. El secado puede hacerse a través de la evaporación del exceso de agua a temperatura ambiente u otras temperaturas deseadas, durante un tiempo determinado. La película puede ser secada a presión baja o a presión negativa (es decir, secado al vacío), o la película puede ser secada por secadores, ventiladoras, chorro de aire y similares. El paso de secado puede reducir cualquier agregado o conglomerado de los componentes de la película a medida que se forma en una estructura sólida. El proceso de secado además puede permitir exponer la película a temperaturas por encima de las cuales el ingrediente activo normalmente se degradaría sin perder un nivel deseado de actividad. Cualquiera de estos métodos de secado puede ser variado según se desee.

La película húmeda puede opcionalmente secarse usando secado desde la parte inferior (fondo) controlado o secado por microondas, preferiblemente en ausencia de corrientes de aire externas o de calor en la superficie superior (expuesta) de la película 48. Tanto el secado de fondo controlado como el secado por microondas controlado ventajosamente permiten liberar el vapor de la película.

No se prefiere emplear el secado por convección de aire convencional desde la parte superior ya que éste inicia el secado en la parte superior de la película, formando así una barrera contra el flujo de los fluidos, como los vapores de evaporación y el flujo térmico, como la energía térmica para el secado. Dichas porciones superiores más secas actúan como barrera para la liberación adicional de vapor, ya que las porciones debajo se secan, lo que da como resultado películas no uniformes. Como se mencionó anteriormente, se puede usar algo de flujo de aire superior para ayudar al secado de las películas de la presente invención, pero preferiblemente este método no crea una condición que causa movimiento de partículas o un efecto de ondulación en la película; en ambos casos se produciría no uniformidad. Si se emplea aire desde la parte superior, debe estar equilibrado con el aire de secado de la parte inferior para evitar falta de uniformidad y evitar que la película se levante en la cinta transportadora. Un equilibrio entre el aire aplicado desde abajo y desde encima puede ser adecuado cuando el aire del fondo funciona como fuente principal de secado y el flujo de aire superior es una fuente menor de secado. La ventaja de contar con algo de flujo de aire desde la parte superior es que poder quitar los vapores existentes de la película, ayudando así al proceso general de secado. El uso de algún tipo de flujo de aire superior o de secado aplicado desde la parte superior, debería ser preferentemente equilibrado por un número de factores, incluyendo entre ellos, sin limitación, las propiedades reológicas de la composición y los aspectos mecánicos del procesamiento. Cualquier flujo de fluido desde la parte superior, como aire, preferentemente no debe superar la viscosidad inherente de la composición de formación de la película. En otras palabras, el flujo de aire proveniente de la parte superior no puede romper, distorsionar o de otro modo físicamente alterar la superficie de la composición. Más aun, las velocidades del aire deben estar preferentemente por debajo de los valores de producción de la película, es decir por debajo de cualquier nivel de fuerza que pueda mover los líquidos de las composiciones formadores de película. En el caso de composiciones de viscosidad delgada o baja, debe usarse una velocidad de aire baja. En el caso de composiciones de viscosidad alta o espesa, se deben usar velocidades de aire más altas. Asimismo, se desean velocidades de aire baja para evitar cualquier elevación u otro movimiento de la película formada por las composiciones.

En el secado desde la parte inferior, los vapores que se evaporan sacan más fácilmente el calor de la película comparativamente con el secado desde arriba, que baja la temperatura interna de la película. Estas temperaturas internas bajas de la película a menudo producen menor degradación de la droga y menor pérdida de ciertas sustancias volátiles, como los sabores.

Durante la preparación de la película, puede ser deseable secar las películas a altas temperaturas. El secado a alta temperatura produce películas uniformes y produce además mayor eficiencia en la producción de películas. Las películas que contienen componentes activos sensibles, sin embargo, pueden enfrentarse a problemas de degradación a alta temperatura. La degradación es la "descomposición de un compuesto Que exhibe productos intermedios bien definidos. ("Diccionario de Legado Americano del Idioma Inglés "(*The American Heritage Dictionary of the English Language* (4^o ed. 2000). La degradación de un componente activo no es normalmente deseable, ya que puede causar inestabilidad, inactividad y/o potencia menor del componente activo. Por ejemplo, si el componente activo es una droga o un material bio-activo, esto puede afectar en forma adversa la seguridad o la eficacia del producto farmacéutico final. Adicionalmente, los materiales altamente volátiles tenderán a ser liberados rápidamente de esta película cuando son expuestos a métodos de secado convencionales.

La degradación de un componente activo puede producirse a través de una variedad de procesos, como la hidrólisis, la oxidación y la degradación por la luz, dependiendo del componente activo particular. Además, la temperatura tiene un efecto significativo en la proporción de esas reacciones. La tasa de degradación generalmente se duplica a cada 10°C de aumento en la temperatura. Por lo tanto, comúnmente se entiende que exponer un componente activo a altas temperaturas iniciará y/o acelerará reacciones de degradación no deseadas.

Durante el proceso de secado según la presente invención, varios factores producen uniformidad dentro de la película, mientras mantiene al componente activo a temperatura segura, es decir, por debajo de la temperatura de degradación del mismo. Primero, las películas la presente invención tienen una vida respecto del calor

extremadamente corta, generalmente solo algunos minutos, por lo que la exposición a la temperatura total se minimiza tanto como sea posible. Segundo, las películas son secadas ejerciendo controles que evitan el agregado o la migración de los componentes, como así también, evitan que se acumule el calor dentro de las mismas. Tercero, las películas son preferentemente secadas desde abajo, como por secado controlado desde la parte inferior, como ya se ha descrito, ya que el secado controlado del fondo evita la formación de una película de polímero, o piel, en la superficie superior de la película. A medida que se conduce el calor desde la parte inferior de la película hacia arriba, el vehículo líquido, por ejemplo, agua, se eleva a la superficie de la película. La ausencia de una piel superficial permite la evaporación rápida del vehículo líquido a medida que aumenta la temperatura y de ese modo, enfría las evaporaciones concurrentes de la película. Debido a la breve exposición al calor y al enfriamiento de los vapores, los componentes de la película, tales como drogas o activos volátiles, no se ven afectados por las altas temperaturas. Por el contrario, cuando se forma la piel en la superficie superior quedan atrapadas moléculas de energía aumentada del vehículo líquido dentro de la película, causando así que la temperatura de la película se eleve y exponiendo los componentes activos a temperaturas altas y potencialmente dañinas.

Si bien el proceso inventivo no se limita a ningún aparato en particular para el secado deseado antes descrito, se describe en la Figura 2 un aparato de secado 50 particularmente útil. El aparato de secado 50 es una manguera dispuesta con el fin de dirigir un fluido caliente, pero no limitadamente al aire caliente, hacia la parte inferior de la película 42, que está dispuesta en el sustrato 44. El sustrato 44 puede incluir cualquier material con el que puede recubrirse la película 42. Los dos sustratos preferidos incluyen Mylar y papel recubierto de silicona, sin embargo, si se desea, se pueden usar otros sustratos. Por ejemplo, el sustrato puede incluir una cinta metálica, un número cualquiera de materiales de polímero, otras películas y similares. En un modo de realización, el sustrato puede incluir una lámina para el envasado, que puede permitir aplicar la película al sustrato y envasarlo inmediatamente después del secado, sin la necesidad de formar y envasar la película 42 por separado.

En un modo de realización, descrito en la Figura 2, se permite la entrada del aire caliente por el extremo de entrada 52 del aparato secador y que se desplace en sentido vertical, como lo ilustran los vectores 54, hacia un colector de aire 56. El uso de un colector de aire 56 es optativo, pero muy deseado, ya que el mismo es capaz de redirigir el movimiento del aire para minimizar la fuerza ascendente de la película 42. De esa manera, el aire es dirigido en sentido tangencial, como lo indican los vectores 60 y 60' a medida que pasa el aire por el colector de aire 56 y atraviesa las porciones de la cámara 58 y 58' del aparato secador 50. El aire caliente que fluye sustancialmente en dirección tangencial a la película 42, minimiza que se levante la película mientras se la está secando.

Si bien el colector de aire 56 es descrito como un dispositivo de tipo rodillo, pueden usarse apropiadamente otros tipos de dispositivos y geometrías para desviar el aire o el fluido caliente, incluyendo, por ejemplo, geometrías cilíndricas, triangulares y otros tipos de geometría para desviar el fluido. Los extremos de salida 62 y 62' del aparato secador 50 se orientan preferiblemente hacia abajo. La orientación hacia abajo proporciona una fuerza hacia abajo y una velocidad del vector hacia abajo, como lo indican los vectores 64 y 64', que tienen a proporcionar un efecto de arrastre de la película 42 para evitar que la película 42 se levante, lo que no es deseable. La elevación de la película 42 puede no solamente causar la falta de uniformidad de la película, u otro tipo de característica no deseada, sino también producir el procesamiento no controlado de la película 42 si la película 42 y/o el sustrato 44 se levantan y se alejan del equipo de procesamiento.

La Figura 3 es una representación secuencial de un proceso de secado útil en la presente invención. Después del mezclado mecánico, la película puede ser colocada en un transportador para un mezclado térmico continuo durante el proceso de secado. A la salida del proceso de secado, ilustrado en la Sección A, la película húmeda que forma la matriz 71 es calentada, opcionalmente desde su parte inferior 70, a medida que se desplaza a través del transportador (que no se ilustra). Puede suministrarse calor a la película mediante un mecanismo de calentamiento, como el secador descrito en la Figura 2, pero sin limitarse a dicho secador.

A medida que se calienta la película, los vehículos líquidos o volátiles ("V") presentes en la película húmeda, comienzan a evaporarse, como muestran la flecha ascendente 78. La mezcla térmica se inicia también como un líquido más cálido, descrito por la flecha 74, se eleva y el líquido más frío, descrito por la flecha 76 toma su lugar. Dado que no hay formación de piel en la superficie superior 72 de la película 1, (como se muestra en la Sección B), el líquido volátil continúa evaporándose 78 y el mezclado térmico 74/76 continúa distribuyendo energía térmica a lo largo de la película. Una vez que una cantidad suficiente del líquido volátil se ha evaporado, la mezcla térmica habrá producido una difusión uniforme de calor en toda la película húmeda formando la matriz 71. La película seca resultante 79 es un sólido viscoelástico, como se describe en la Sección C. Preferentemente, los componentes están encerrados en una distribución uniforme a través de la película. Cantidades menores del vehículo líquido, es decir agua o solvente, pueden permanecer después de la formación del sólido viscoelástico 79. Si se lo desea, el sólido viscoelástico 79 puede secarse aún más sin que se produzca el movimiento de las partículas. Como puede verse, durante el proceso de secado (es decir, desde la Sección A hasta la Sección C) el espesor de la matriz se ha reducido, debido a la evaporación de los componentes volátiles presentes en la matriz 71.

Los pasos de secado quitan los vehículos líquidos de la película de manera tal que se mantiene la uniformidad, o, más específicamente, la heterogeneidad uniforme que no se auto agrega, que es obtenida en la película húmeda. La temperatura del horno, el tiempo de secado y la cantidad de humedad en el aire ambiental pueden ser factores controlables en el proceso de secado. La cantidad de energía, temperatura, tiempo y velocidad del transportador pueden ser equilibrados para adaptarlos a dichos ingredientes activos y para minimizar la pérdida, degradación o ineficacia de la película final. Es conveniente que el horno o los hornos de secado se encienda primero y se deje funcionar hasta que la temperatura dentro del horno se haya estabilizado en el punto de configuración antes de comenzar el recubrimiento. El tiempo en el horno de secado puede ser alterado según sea necesario para lograr el secado deseado. Por ejemplo, cuando se usa un lote de menor tamaño, cuando el recubrimiento es angosto, el tiempo de secado puede reducirse. El tiempo de secado puede cambiarse variando la velocidad a la que se desplaza la película o el número de hornos por los que pasa la película. Por ejemplo, en un modo de realización, el proceso de secado incluye pasar la película a través de por lo menos dos hornos; otro a través de cinco hornos. Cualquier número de hornos puede ser usado en el proceso de secado, para obtener la película deseada.

El monitoreo y control del espesor de la película también contribuyen a la producción de una película uniforme, proporcionando a la película un espesor uniforme. El espesor de la película puede ser monitoreado mediante medidores, como Medidores Beta o Gama. Puede combinarse un medidor con otro al final del aparato secador, por ejemplo, en el horno o túnel secador, para que se comunique a través de bucles de retroalimentación para controlar y ajustar las aberturas del aparato de recubrimiento, lo que producirá un control espesor de película uniforme. Es conveniente que la película está formulada de manera tal que los cambios de dimensiones en los que se incurra durante el secado lo sean respecto del espesor y no de su ancho. Por lo tanto, el monitoreo del espesor de la película puede ser útil para mantener un producto adecuado.

Corte y Envasado del Producto de Lámina o Película

Una vez que se ha mezclado la película o la lámina, formada, se ha secado y se ha obtenido un producto pelicular o lámina delgada, la película o lámina puede ser cortada en distintas formas y dimensiones, etc., y envasada en el material de embalaje para evitar la contaminación, aumentar su vida útil y promocionar el producto, según se desee. En modos de realización preferidos, la película se mantiene en un envase que es apropiado para proteger los productos que contienen componentes activos y sobre todo se desea que esté aprobado por la autoridad de reglamentación correspondiente.

En el proceso de corte, el equipo puede generalmente incluir una cortadora y una máquina embaladora. La máquina cortadora corta o recorta los bordes del producto de la película según se desea, y esto generalmente produce cierto grado de desperdicio. La película puede tener forma y tamaño de un rollo de película continua o puede ser cortado en partes individuales del producto de la película. Una vez que se corta el producto de la película, el mismo puede ser entregado directamente al consumidor. En algunos modos de realización, después de que se corta la película, la película cortada puede ser proporcionada a un embalador externo, en donde el material quede finamente ser cortado en el largo deseado (por ejemplo, tiras de película) y colocados en paquetes individuales, como una cinta u otro envase de protección. Aun otros productos cortados pueden ser proporcionados a envasadores externos contratados que pueden cortar el producto de la película en el largo deseado y luego envasar el producto cortado en bolsitas, con una máquina construida a medida. En un modo de realización preferido, después de cortar la lámina de película en productos de película individuales, las películas producidas son embaladas en bolsitas por una máquina. Estos productos envasados individualmente pueden ser distribuidos a clientes o distribuidores, para su uso. Puede usarse cualquier combinación de un aparato de recubrimiento, una guillotina y una máquina de envasar según se desee y, en un modo de realización preferido, el aparato de recubrimiento, la guillotina y la máquina embaladora están en combinación entre sí.

La Figura 4 describe un esquema general para cortar o recortar una película en tiras de película o láminas individuales. En la Figura 4, el aparato de secado 50 (al que se hace referencia en la Figura 2) se describe un horno 80. En general, una vez que la película 1 se mezcla y se pasa por un recubrimiento con rodillo inverso obteniendo la lámina de la película, se seca la lámina de la película 1. En este caso, la lámina se seca en el horno 80.

La lámina de película 1 del ejemplo en la Figura 4 tiene un ancho recubierto de alrededor de 31" de ancho (1 pulgada = 2.54 cm). Si bien se ilustra la lámina 1 con forma rectangular, las regiones discontinuas a lo largo de la longitud 82 de la película 1 muestran que la película 1 pueden tener cualquier longitud, generalmente según la medida del lote, el espesor de la película, y el ancho del recubrimiento 84 de la película 1. Una vez que la lámina 1 sale del horno 80, la lámina 1 es llevada a la guillotina 90. En la guillotina 90, se recorta un borde externo 88 que mide alrededor de ½" de cada lado de la lámina 1 con el fin de quitar las partes desaparejas a lo largo del borde más externo 88 de la película 1. A continuación, la guillotina 90 también corta la lámina 1 en rollos individuales 86, o sub-rollos, ya que los rollos surgen de una misma lámina principal. Los sub-rollos están indicados con el número 86. De ese modo, una vez que el recorte del borde externo 88 (que mide aproximadamente ½") se quita de cada borde, la lámina de la película 1 tiene un ancho total de 30", mientras cada sub-rollo 86 es aproximadamente ¼

del ancho total, o, en un modo de realización, alrededor de 7.5" de ancho por cada rollo. Los cortes de la lámina de la que se obtienen los sub-rollos 86 están ilustrados con líneas discontinuas en la Figura 4, y luego los sub-rollos 86 se procesan. Los recortes del borde externo 88, sin embargo, se quitan de la lámina y se descartan como desperdicio. Debe hacerse notar que los rollos de la película 88 formados de la lámina de la película generalmente son de naturaleza autoportante y flexible, de modo que las películas se pueden enrollar sobre si mismas para formar un sub-rollo. Estos rollos pueden ser almacenados; sin embargo, en última instancia, estos rollos son preferentemente llevados a la máquina de envasado 92 para ser procesados.

Cuando se lleva el rollo 86 a la máquina de envasado 92, la máquina de envasado 92 puede también realizar la función de corte. La máquina de envasado 92 puede recortar otra sección (aproximadamente $\frac{1}{4}$) de cada lado y así se obtiene un desperdicio de alrededor de $\frac{1}{2}$ ". Por lo tanto, después de este corte, el rollo es recortado a alrededor de 7" de ancho. La máquina de envasado también corta cada sub-rollo en tiras individuales 96. Como se ilustra en la Figura 4, el sub-rollo 86 puede ser cortado en una pluralidad de tiras individuales. En un modo de realización, el sub-rollo 86 puede cortarse en alrededor de 8 tiras, de modo que cada tira tiene un total de 7/8". Por lo tanto, en este modo de realización, cada dosis en cada tira individual de película o lámina puede tener un ancho total de 7/8". Otras medidas pueden ser usadas si se desea, por ejemplo, el sub-rollo puede cortarse en alrededor de 2 a 10 tiras, si se desea. Cada tira 96 puede luego ser cortada en una determinada longitud para obtener el producto de la película terminado. Típicamente, la tira de película es embalada inmediatamente una vez que se efectúa el corte final de la tira individual, si bien la tira de película cortada puede ser almacenada hasta que se la corte.

Optimización de la Película o lámina (Método(s) de Producción)

Si bien se han analizado varios parámetros de procesamiento en los párrafos anteriores, estos inventores han determinado un conjunto de denominadores comunes, o variables en las técnicas de procesamiento que pueden controlarse para optimizar la fabricación y el procesamiento de la producción dosificación de película o lámina, a la vez que se minimiza el desperdicio que se produce. Estas variables se definen en la siguiente Tabla 1, que contiene la abreviatura de la variable, una descripción de la variable, el origen de la variable y las unidades en las que se expresa la variable:

Tabla I - Lista de Variables

Variable	Descripción	Origen	Unidades
L_O	Longitud del horno	Tren de equipo	Metros
V_M	Volúmen del mezclador	Tren de equipo	Litros
W_P	Ancho del rollo de embalaje	Tren de equipo	Metros
N_S	Número de rollos de corte / rollo maestro	Variable Independente	Sin Unidades
W_C	Ancho del recubrimiento	Variable Independente	Metros
W_{PT}	Ancho del corte en el envasado	Variable Independente	Metros
W_{ST}	Ancho de recorte del corte	Variable Independente	Metros
$\%S_F$	% de Sólidos en la fórmula	Formulación	%
C_{Si}	Solución de recubrimiento (tamaño del lote)	Formulación	Kg
C_T	Área total de película recubierta	Formulación	Metros Cuadrados
C_W	Peso de recubrimiento	Formulación	Kg/Metros Cuadrados
$\%S_M$	% de sólidos medidos	Datos Empíricos	%
K	Parámetro de pérdida de recubrimiento	Datos Empíricos	Sin Unidades
P_{SS}	Pérdida de envasado Comienzo/detención	Datos Empíricos	Metros
S_{SS}	Pérdida de corte Comienzo / detención	Datos Empíricos	Metros
$\%W_{PT}$	% Ancho del corte de envasado	Calculado	Metros
$\%M_{LM}$	% Masa de pérdida de mezclado	Calculado	Kg
$\%P_{SS}$	% Pérdida de envasado Comienzo / detención	Calculado	Metros
$\%S_{SS}$	% Pérdida de corte Comienzo / detención	Calculado	Metros
$\%W_{ST}$	% Ancho de recorte del borde	Calculado	%
C_{Sf}	Solución de recubrimiento	Calculado	Kg
C_{SS}	Pérdida de recubrimiento Comienzo / detención	Calculado	Metros
L_T	Longitud total de la película	Calculado	Metros
M_{LA}	Área de pérdida de mezclado	Calculado	Metros Cuadrados
M_{LM}	Masa de pérdida de mezclado	Calculado	Kg
S_F	Sólidos en la formulación	Calculado	Kg
S_L	Pérdidas de corte	Calculado	Metros Cuadrados
T_S	Desperdicio total	Calculado	Metros Cuadrados

Durante la producción y fabricación de la película, se mezclan los diversos componentes en uno o más mezcladores, como se describió antes. El tamaño del mezclador puede ser definido por su volumen de trabajo (**V_M**) en litros. El contenido del mezclador puede denominarse el "tamaño del lote" o el volumen de la solución del recubrimiento (**C_{Si}**). El tamaño del mezclador puede ser mayor que el tamaño del lote, según se desee. Por ejemplo, el tamaño del lote puede ser inferior al tamaño del mezclador si se realiza un mezclado apropiado dentro del mezclador. Además, la presente invención puede ser empleada con varios tamaños de lotes, incluyendo aplicaciones de mesa, tamaño de planta piloto o aplicaciones de tamaño comercial, con particular referencia a aplicaciones de lotes. Cada lote incluye un porcentaje del peso total en sólidos (porcentaje de sólidos), que pueden incluir polvos (como polímeros e ingredientes activos) y líquidos no acuosos (como etanol y sabores). Del total de sólidos, la porción de líquidos que pueden evaporarse en el horno de secado se define como porcentaje de líquidos volátiles (componentes volátiles %). El tamaño del lote, según se lo usa en el presente, es una variable independiente, que puede ser usada en la formulación inventiva para calcular la cantidad de cada componente que es necesaria para un lote apropiado. Una vez que se especifica el tamaño deseado del lote, el total de sólidos requerido (**S_F**) puede ser calculado por el producto del tamaño del lote (**C_{Si}**) y el porcentaje de sólidos (**%S_F**) en la ecuación siguiente (Ec. 1):

$$S_F \text{ (kg)} = C_{Si} \text{ (kg)} \times \%S_F \quad \text{(ec.1)}$$

El término "sólidos totales" generalmente se refiere al peso total de los sólidos (incluyendo líquidos no acuosos, como sabores) en el lote de premezcla. Los sólidos totales se miden en kilogramos, pero puede usarse otro tipo de medidas si se desea.

El término "porcentaje de sólidos en la fórmula (%)" (**%S_F**) generalmente se refiere a la proporción fraccionaria o porcentaje de sólidos respecto de la cantidad total del lote de premezcla, medido en un porcentaje fraccionario. El porcentaje de sólidos en la fórmula es la fracción de sólidos totales (kg.), tanto de los sólidos secos como de los ingredientes no acuosos, como sabores, en la solución de recubrimiento total (kg.) en el mezclador (que luego se multiplica por 100 para obtener el porcentaje).

El término "porcentaje de sólidos medido" (**%S_M**) se refiere a la medición del porcentaje de sólidos en la solución de recubrimiento, que puede ser medido mediante un instrumento apropiado para medir la pérdida en el peso. Se determina que el porcentaje de sólidos medido no incluye todos los componentes volátiles de la fórmula, como los sabores, sino solo aquellos sólidos que no se eliminan con la medición.

PÉRDIDAS QUE SE PRODUCEN EN EL PROCESO DE MEZCLADO

Como se usa en este documento, el término "desperdicio del mezclado" generalmente se refiere al material desperdiciado que puede ser atribuido al proceso de mezclado. Este término incluye, por ejemplo, material que se pierde y no se puede recuperar porque recubre la cuba y/o las mangueras y que no llega nunca a ser transferido a la película. El desperdicio del mezclado se mide en kilogramos de solución, que es una función del área de superficie del mezclador y/o las mangueras y que está relacionado con el tamaño del mezclador. La pérdida es generalmente una función del diseño del mezclador, tamaño y tipo de tuberías que se usan para conectar el equipo con el aparato de recubrimiento. Para aplicar esta optimización a una determinada línea de recubrimiento, el o los mezcladores usados en el proceso deberán ser evaluados y debería correlacionarse la cantidad de solución perdida con el tamaño del mezclador.

Una vez que se identifica la cantidad de solución perdida (desperdicio del mezclado) (**M_{LM}**), puede calcularse el porcentaje de solución perdida (**%M_{LM}**) aplicando la siguiente ecuación (Ec. 2):

$$\% M_{LM} = M_{LM} \text{ (kg)} / C_{Si} \text{ (kg)} * 100 \quad \text{(ec. 2)}$$

Para convertir el desperdicio obtenido del mezclado en un número comparable (con los otros factores de producción de desperdicio, incluyendo desperdicio de recubrimiento y desperdicio de corte) es útil convertir los desperdicios del mezclado a kilogramos en un área (o m²). Por lo tanto, si suponemos que la masa total de solución perdida es convertida en un recubrimiento, puede simplemente multiplicarse el porcentaje de pérdida en el mezclado por el área total de película producida (**C_T**) para obtener la pérdida por área (**M_{LA}**) en metros cuadrados (Ec. 3):

$$M_{LA} = \% M_{LM} * C_T \text{ (m}^2\text{)} \quad \text{(ec. 3)}$$

PÉRDIDAS QUE SE PRODUCEN EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO

Una vez que se procesado completamente la composición de formación de la película, puede ahora ser recubierta o dispuesta en un ancho de película deseado y luego secarse para formar la película final. Como se explicó antes, la película puede ser recubierta, enrollada, extruida, pulverizada o tratada con cualquier otra disposición de la

composición para formar la película. Además de la presente invención, si se desea, los ingredientes activos, polímeros y otros componentes de la matriz de formación de la película pueden estar formados en una gran lámina de material antes de proceder al envasado. La lámina puede ser recubierta, enrollada, extruida, untada o de otro modo esparcida en un área generalmente plana para que se seque antes de realizar otros procesamientos y el envasado.

La "solución de recubrimiento" (C_s , medida en kg.) es la cantidad de solución que se convierte en parte de la forma de dosificación final y puede definirse por la siguiente fórmula (Ec. 4):

$$C_{sf} \text{ (kg)} = C_{SI} \text{ (kg)} - M_{LM} \text{ (kg)} \quad \text{(ec. 4)}$$

El término "solución de recubrimiento" generalmente se refiere a la mezcla completada de todos los componentes de formación de película, que se han mezclado y están listos para recubrir, se moldeados, extruidos, enrollados o de otra manera aplicados para formar una película o lámina húmeda. El término "solución de recubrimiento" generalmente se refiere al producto de la película húmeda que se ha formado pero que todavía no se ha secado completamente. La solución del recubrimiento puede tener cualquier medida o espesor deseado para lograr el tamaño del producto final que se desea.

El "desperdicio del recubrimiento" es generalmente una función del ancho del recubrimiento de la lámina de la película, es decir, la formación de la lámina de la película mediante el esparcimiento de la matriz líquida en la lámina húmeda (pre-secado). El término "desperdicio de recubrimiento" como se usa en este documento generalmente se refiere al desperdicio que es atribuible a la formación de la película, inclusive durante el paso de secado. Un ejemplo del desperdicio de recubrimiento puede generalmente incluir los desperdicios que se producen en la detención y/o los desperdicios que se producen en el reinicio del proceso y el desperdicio que se produce cuando el producto de la película que no queda completamente bien o no se ha secado totalmente (por ejemplo, cuando el horno no está en su punto óptimo antes del comienzo del proceso de secado). El desperdicio producido en el inicio puede incluir el primer largo de la lámina húmeda, que puede no estar totalmente seca para formar una película. Este tipo de desperdicio puede medir unos 80 -100 m de largo, sin contar el ancho del material empleado. En parte, esto se debe a que el horno debe haber llegado a un estado estable para comenzar a secar a través de un cambio de fase a la película húmeda. Por lo tanto, el espesor de la película o de la lámina, como el contenido de humedad debería convenientemente ser coherente con el largo de la película. Esta coherencia ayuda a asegurar un producto uniforme que tenga el nivel deseado de ingredientes activos esparcidos en la película, es decir, que la película tenga una uniformidad de contenido. El desperdicio de recubrimiento se mide por área de superficie (m^2).

El desperdicio producido en el comienzo y la detención (C_{SS}) del recubrimiento puede definirse mediante la siguiente fórmula (Ec. 5)

$$C_{SS} \text{ (m}^2\text{)} = K * L_o \text{ (m)} * W_c \text{ (m)} \quad \text{(Ec. 5)}$$

en donde K es una constante empírica desarrollada evaluando los datos históricos de un sistema de recubrimiento específico y L_o es el largo del horno de secado. La constante K es el número de pases en el horno que se necesita para lograr el estado estable en las condiciones de proceso necesarias para el secado de la película.

El término "ancho del recubrimiento" (W_c) generalmente se refiere al ancho de la lámina de la película antes de ser secada (i.e., después de que es moldeada o enrollada), en donde el ancho se mide de lado a lado de la película moldeada cuando sale de los rodillos, en el sustrato. El ancho del recubrimiento y el largo del recubrimiento pueden ser parámetros variables que pueden ajustarse para obtener un resultado óptimo o para minimizar los residuos. Por ejemplo, el ancho del recubrimiento puede generalmente, ser constante para un aparato de fabricación determinado, mientras la longitud del recubrimiento puede ser variable. Alternativamente, el ancho del recubrimiento puede ser variable y la longitud del recubrimiento mantenerse generalmente constante. En otros modos de realización, tanto el ancho del recubrimiento como la longitud del recubrimiento puede ser variable, o ambos pueden ser constantes.

A medida que aumenta el tamaño del lote, el desperdicio fijo generalmente es el mismo y lo que generalmente aumenta es el desperdicio variable. Como el ancho del recubrimiento aumenta, el residuo del recubrimiento también aumenta, pero disminuye el desperdicio de los recortes.

El término "peso del recubrimiento" (C_w) generalmente se refiere al peso por unidad de superficie de la película y es generalmente proporcional al ancho del recubrimiento, que puede ser variado en base al método de recubrimiento y al equipo que se emplee.

El término "longitud total de película recubierta" generalmente se refiere a la longitud total del producto de la película final, medido a medida que es recogido en rollos maestros al final del equipo de recubrimiento. La longitud total de película recubierta puede ser una función del tamaño del lote, del espesor del recubrimiento, y del ancho

del recubrimiento. Por lo tanto, después de que se ha formado la película, la misma puede ser cortada para obtener un tamaño de dosis idéntico y una superficie de producto uniforme, de formas y dimensiones predeterminadas, para confeccionarla en la dosificación y/o el envase deseados.

5 La longitud total de película recubierta (L_T) puede definirse mediante la siguiente ecuación (Ec. 6):

$$L_T (m) = C_{Si} (kg) * \%S_M / (C_w (kg/m^2) * W_c (m)) \quad (ec. 6)$$

10 En las formulaciones en donde hay muchos componentes volátiles en la solución del recubrimiento, el porcentaje de medición de sólidos puede no ser indicativo del porcentaje real de sólidos que sale del horno en forma de película. En dicho caso, las formulaciones específicas pueden ser evaluadas para determinar los metros cuadrados reales de película que cada formulación va a producir.

15 PÉRDIDAS QUE SE PRODUCEN EN EL PROCESO DE CORTE

El término "pérdidas del corte " como se usa en este documento se refiere en general, en parte al desperdicio que se genera como resultado del corte de una lámina de película formada y secada en rollos más pequeños de los cuales se obtendrán las dosis individuales para ser embaladas. El término "recorte de borde" como se usa en este documento generalmente se refiere al borde más externo del "ancho del recubrimiento" de la película recubierta, que se recorta y se quita.

20 Recortar los bordes del ancho del recubrimiento (es decir, el "recorte del borde ") reduce o bien elimina totalmente las imperfecciones a lo largo de los bordes externos y que se producen como resultado del recubrimiento, moldeado y enrollado. Estas formaciones desperejas se eliminan para obtener un producto uniforme y parejo. El recorte del borde se mide como un corte externo a partir del borde de la lámina de la película cuando pasa por la guillotina. El ancho de este corte es una variable independiente (W_{ST}). El porcentaje del recorte del borde luego es definido como el ancho del recorte del borde dividido por el ancho de inicio de la película. Como el ancho del recorte del borde es independiente del ancho total de la película, el porcentaje de desperdicio de recorte del borde es inversamente proporcional al ancho del recubrimiento, como se demuestra en la siguiente ecuación (Ec. 7):

$$30 \% W_{ST} = W_{ST} (m) / W_c (m) * 100 \quad (ec. 7)$$

Se destaca que pueden producirse otros desperdicios (S_{SS}) en la guillotina ya sea al inicio o al final del lote. La medida de este desperdicio normalmente es constante e independiente del ancho de la película. El porcentaje del desperdicio al comienzo/detención ($\% S_{SS}$) es por lo tanto inversamente proporcional a la longitud total de la película (tamaño del lote), y es proporcional al ancho de la película, como se establece en la siguiente ecuación (Ec. 8):

$$35 \% S_{SS} = S_{SS} (m) / L_T (m) * 100 \quad (ec. 8)$$

40 Podrá entenderse, naturalmente, que pueden producirse otros desperdicios asociados al corte, es decir, fallas del equipo y otros percances de procesamiento. Este otro desperdicio se denomina aquí desperdicio debido a error. El desperdicio debido a error no es una función del tamaño del lote o del ancho del recubrimiento, sino que tiende a ser generalmente aleatorio y por lo tanto no está considerado en este método de optimización. Es deseable que no se produzcan desperdicios debido a error. Se desea que no se produzcan desperdicios debido a errores y que por lo tanto se optimice el producto final.

45 El desperdicio producido en la etapa de corte (S_L) o las pérdidas producidas durante el corte, pueden definirse mediante la siguiente fórmula (Ec. 9):

$$50 S_L (m^2) = W_{ST} (m) * L_T (m) + S_{SS} \quad (ec. 9)$$

55 Cuando se retira el recorte del borde de la lámina, ésta puede también ser cortada en rollos individuales para facilitar el envasado.

PÉRDIDAS QUE SE PRODUCEN EN EL PROCESO DE ENVASADO

60 En algunos modos de realización, los rollos ya cortados pueden ser trasladados a una máquina de envasado para la confección final. En dichos modos de realización, como los rollos ya cortados son enviados a la máquina de envasado, cada rollo puede pasar por otro recorte del borde para quitar cualquier parte despereja que se pudiera haber producido durante el transporte o el almacenamiento de la película. Es conveniente que dicho recorte del borde sea nominal, ya que el rollo ya habrá sido recortado a su tamaño deseado. Además, la máquina de envasado también puede cortar cada rollo en un ancho de dosificación individual. También pueden cortarse los largos de las tiras individuales cuando entran a la etapa de envasado. En general, hay tres tipos principales de desperdicios asociados a una máquina de envasado estándar. El primer tipo de desperdicio es el recorte del borde en el

envasado, que es un porcentaje constante, independiente del tamaño del lote o del ancho del recubrimiento. El porcentaje de recorte del borde en el envasado se define como el ancho del recorte del borde en el envasado (W_{PT}) dividido por el ancho del rollo cortado que está siendo envasado (Ec. 10):

$$5 \qquad \qquad \qquad \% W_{PT} = W_{PT} (m) / W_P (m) \times 100 \qquad \qquad \qquad (ec. 10)$$

El segundo desperdicio incluye la longitud de la película que se desecha durante el inicio de la operación de la máquina de envasado. La película usada en el inicio del proceso en la máquina de envasado incluye película que se desecha puede deberse a razones de consistencia o de alineador, como la necesidad de alinear el material envasado, ajustar las impresoras, ajustar cambios estáticos y otros parámetros de procesamiento. Respecto de un lote determinado, el desperdicio que se produce al inicio del envasado (P_{SS}) es deseablemente un número constante razonable e independiente respecto del tamaño del lote o del ancho del recubrimiento. Por lo tanto, el porcentaje del desperdicio al inicio del envasado ($\% P_{SS}$) es inversamente proporcional al tamaño del lote (Ec. 11), en donde N_s es el número de rollos cortados por cada rollo maestro:

$$15 \qquad \qquad \qquad \% P_{SS} = P_{SS} (m) / (L_T (m) * N_s) * 100 \qquad \qquad \qquad (ec. 11)$$

El tercer desperdicio típico asociado con el envasado es un resultado de fallas en el proceso, como intermitencias de la web, desalineación de las impresoras, cambios en el registro del material de envasado y otros asuntos relativos al procesamiento. Al igual que con los otros desperdicios debido a error, es deseable que este tipo de desperdicio se limite a la menor cantidad posible, y no es una función del tamaño del lote y del ancho del recubrimiento. Dado que este desperdicio debido a error no es una función del tamaño del lote y del ancho del recubrimiento, no es por lo tanto pertinente para un análisis de resultados optimizados de acuerdo con la presente invención.

25 ANÁLISIS DE DATOS

El término "desperdicio total" (T_s) como se usa en este documento generalmente se refiere al desperdicio total de la película o la lámina como resultado de la fabricación e incluye cualquier desperdicio o la totalidad de los desperdicios generados; la pérdida debido al desperdicio que se produce en el mezclado, la pérdida debido al desperdicio generado durante el recubrimiento, la pérdida debido al desperdicio generado durante el corte y la pérdida debido al desperdicio generado durante el envasado. El desperdicio total es el desperdicio total que resulta del procesamiento y el recorte del producto de dosificación de películas. El desperdicio total puede ser definido por la siguiente fórmula (Ec. 12):

$$35 \qquad \qquad \qquad T_s (m^2) = M_{LA} (m^2) + [(C_{SS} + S_{SS} + P_{SS}) * W_C] (m^2) \qquad \qquad \qquad (ec. 12)$$

Al utilizar las varias relaciones en los pasos de fabricación que se describen a continuación, es posible optimizar el ancho del recubrimiento a fin de minimizar el desperdicio que se produce en la fabricación de productos de película. Por lo tanto, la base de la invención es elegir el ancho ideal a recubrir, lo que minimiza el desperdicio. A través del uso del método inventivo para optimizar la producción de película, es posible optimizar el proceso de la producción de la película para minimizar el subproducto desperdiciado respecto de toda lámina o placa de dosis de película producida.

45 OPTIMIZACIÓN DEL DESPERDICIO

Cuatro tipos de desperdicio se atribuyen al presente método de producción de película, a saber: (1) el desperdicio producido durante el mezclado; (2) el desperdicio producido durante el recubrimiento; (3) el desperdicio producido durante el corte y (4) el desperdicio producido durante el envasado. De los cuatro tipos de desperdicio, el desperdicio producido durante el mezclado, el recubrimiento, el corte y el envasado, dos de los factores de desperdicio están directamente relacionados con el ancho del recubrimiento. Específicamente, el desperdicio producido durante el recubrimiento es una función del ancho del recubrimiento, que se atribuye a las pérdidas producidas al inicio y a la finalización relacionadas con el presente sistema operativo.

55 El presente método de producción de película se basa en lotes con el paso de secado en horno. Llegar a la consistencia apropiada a través del secado es importante en la presente invención. Si la película no se ha secado en la consistencia correcta, la misma puede considerarse desechada, y por lo tanto no será envasada para su venta o distribución.

60 Asimismo, se hace notar que los cambios en los parámetros operativos pueden producir un nuevo conjunto de desperdicios. Esto se debe a que, después de realizar un cambio en cualquiera de los parámetros operativos, la película en las nuevas condiciones debe primeramente pasar por la máquina que aplica el recubrimiento (1 largo de la máquina que aplica el recubrimiento), y luego puede verificarse la película producida respecto del peso y la humedad del recubrimiento, entre otras propiedades finales. En base a estos resultados de la verificación, se pueden realizar ajustes y realizar otra prueba en el lote, para llegar a la película final adecuada. Estos ensayos

repetidos obviamente generan desperdicios. Las personas versadas en esta técnica entenderán que los hornos más largos tienen la posibilidad de generar más desperdicio durante estos ensayos. Los parámetros de procesamiento enunciados en el presente serán optimizados respecto de un peso de recubrimiento específico y no respecto del desperdicio.

5

Si bien el desperdicio producido durante el mezclado no está directamente relacionado con el ancho del recubrimiento, se debe hacer notar que el tamaño del lote o de la cuba a menudo se selecciona en base a un equipo de rodillos o de recubrimiento, hornos o equipo de envasado preexistentes. Por lo tanto, el ancho del recubrimiento puede ser optimizado conjuntamente con un mayor tamaño del lote para producir con eficiencia un mayor número de tiras de película, al tiempo que se reduce el desperdicio total (incluyendo desperdicio debido al mezclado, al recubrimiento, al corte y al envasado).

10

En la Figura 5 se ilustra, a modo de ejemplo, un método para optimizar la producción de película autoportante. El método de optimización de una dosis de película autoportante 100 incluye los pasos de: determinar 110 por lo menos un factor de desperdicio, correlacionar 120 por lo menos un factor de desperdicio con al menos un parámetro de procesamiento, y ajustar 130 el parámetro de procesamiento. Una vez que se ha ajustado el parámetro de procesamiento, se usa el método para bajar o reducir por lo menos un factor de desperdicio. Cuando se logra reducir por lo menos un factor de desperdicio, se suman los efectos y el resultado deseado de una reducción general del desperdicio total que se produce durante la fabricación de un producto pelicular o lámina. El ajuste de determinados parámetros de procesamiento, por ejemplo, tiene la intención de reducir más de un factor de desperdicio, y de ese modo producir un efecto agregado en la reducción del desperdicio total. En este caso, cuando se ajusta un parámetro de procesamiento se tiene un efecto en más de un factor de desperdicio.

15

20

El por lo menos un factor de desperdicio puede generalmente referirse a una o más clases de desperdicio analizadas *supra*, incluyendo el desperdicio producido durante el mezclado, el desperdicio producido durante el recubrimiento, el desperdicio producido durante el corte y el desperdicio producido durante el envasado. Sucede en modo similar cuando estas clases de desperdicio son subclases de desperdicio. Por ejemplo, el desperdicio producido durante el mezclado puede generalmente incluir las subclases de pérdida por desperdicio en las mangueras y las pérdidas por desperdicio en el recubrimiento del mezclador. El desperdicio producido durante el recubrimiento puede generalmente incluir subclases de desperdicio como el desperdicio producido durante el comienzo y el final del proceso de formación de la película, y el desperdicio producido durante los pasos de secado, incluyendo la longitud del horno y los varios coeficientes relacionados con el secado. El desperdicio producido durante el corte puede incluir las subclases de desperdicio del desperdicio producido durante el corte y el desperdicio producido durante el envasado en la máquina correspondiente, si se usa. Pueden existir otras fuentes de desperdicio debido a error, que no son actualmente factores de desperdicio en la fórmula de desperdicio total según la ec. 12. Si bien estos factores de error no se toman en cuenta en la presente invención, estos factores de desperdicio pueden ser considerados adicionalmente como un factor de desperdicio a los fines de la presente invención y quedar incorporados dentro de la consideración del desperdicio total respecto de la fabricación de productos de película autoportantes. Algunos de estos factores de desperdicio en base a error pueden incluir, por ejemplo, desperdicios por volatilidad, desperdicio debido a la degradación de los componentes, y desperdicio debido a pérdidas de envasado, y desperdicio debido a falta de calibración de equipos e instrumentos. Si se desea, estos otros factores de desperdicio pueden ser incluidos en el método de optimización 100 descrito en el presente.

25

30

35

40

El paso de determinar 110 puede también incluir determinar que un desperdicio se debe al factor de mezclado; determinar que un desperdicio se debe al factor de recubrimiento; determinar que un desperdicio se debe al factor de corte (guillotinado), determinar que un desperdicio se debe un factor de envasado, determinar una de las subcategorías de los factores de desperdicio y combinaciones de los mismos. Los factores de desperdicio pueden ser determinados mediante la revisión de las pérdidas en el proceso de fabricación, analizando parámetros de procesamiento respecto de las pérdidas en los productos obtenidos o mediante la comparación del número teórico de tiras con el número real de tiras producidas.

45

50

El paso de correlacionar 120 puede ser realizado atribuyendo el por lo menos un factor de desperdicio a uno o más parámetros de procesamiento. Los parámetros de procesamiento generalmente incluyen las especificaciones para la fabricación en cada ejecución. Ejemplos de parámetros de procesamiento pueden incluir los componentes usados en el lote (sólidos, líquidos, activos, etc.), el tamaño de la cuba, la longitud de las mangueras, el equipo de formación de la película, el espesor de la película, la uniformidad de la película, el grado de sequedad de la película, parámetros de secado (incluyendo equipos, temperatura, duración), ancho del recubrimiento, longitud del recubrimiento, tamaño del producto de la película final, y combinaciones de los mismos, según se desee. Estos factores de desperdicio pueden ser correlacionados con parámetros del proceso incorporando los parámetros del proceso en las ecuaciones (ac. 1 a la 12) antes proporcionadas o, alternativamente, identificando la relación entre los factores de desperdicio y el parámetro o los parámetros de procesamiento. Las ecuaciones pueden ser manipuladas a fin de definir cuánto desperdicio se atribuye a varios parámetros del proceso, o alternativamente, cómo los parámetros del proceso pueden ser modificados para reducir la cantidad de desperdicio asociada con uno o más parámetros del proceso. Las ecuaciones antes desarrolladas (ac. 1 a la 12) pueden ayudar a definir la relación entre los parámetros de procesamiento y los varios factores de desperdicio y, en el paso 120, correlacionar

55

60

65

por lo menos un factor de desperdicio con al menos un parámetro de procesamiento de acuerdo con el método 100.

5 El paso de ajuste 130 de este método puede incluir ajustar por lo menos un parámetro de procesamiento a fin de reducir o bajar por lo menos un factor de desperdicio del proceso de fabricación. Por consiguiente, el paso de ajuste 130 puede incluir, por ejemplo, modificar, eliminar, aumentar o reducir las características de uno o más parámetros de proceso a fin de poner el factor de desperdicio por debajo de un objetivo deseado o dentro de un rango deseado.

10 En un ejemplo particular, puede aumentarse o disminuirse el ancho del recubrimiento de la lámina de la película. La variación del ancho del recubrimiento de la lámina de la película puede hacerse a fin de reducir la cantidad de recorte del borde necesaria para reducir los bordes desparejos en cada rollo cortado 86 a fin de asegurar que el extremo de las tiras individuales tenga el ancho deseado, por ejemplo, para caber adecuadamente en la máquina envasadora y en los materiales de envasado, bolsas, etc. (ver, por ejemplo, la Figura 4). En modo similar, el ancho del recubrimiento y el espesor pueden ser regulados a fin de hacer más deseable el producto o el proceso de fabricación.

15 En otro ejemplo aun, el paso de ajuste 130 puede también incluir el paso de minimizar la longitud de la manguera desde un cuba o mezclador, y así mantener un control del volumen de la mezcla del material de la película se va a recubrir. Esta minimización de la longitud de la manguera puede finalmente reducir la cantidad estándar del material que se pierde en las mangueras en el proceso de recubrimiento.

20 En aun otro ejemplo, el paso de ajuste 130 puede también incluir aumentar la temperatura de secado, la duración del secado o la permanencia en el horno a fin de ayudar a lograr el nivel deseado de secado en el producto de la película final. El paso de ajuste 130 intenta modificar uno o más parámetros de procesamiento y de ese modo proporcionar un producto final deseable (es decir, un producto uniforme y totalmente seco), y al mismo tiempo reducir el material desechado generado por el proceso. En algunos ejemplos, se puede aumentar los parámetros de secado (es decir, temperatura, longitud, duración etc.). En otros ejemplos, estos parámetros se los puede disminuir.

25 Los ejemplos de ajuste proporcionados en el presente no tienen la intención de limitar la naturaleza del presente y se presentan con el propósito de ilustrar los diversos números de parámetros de procesamiento que pueden modificarse con el objeto de reducir un factor de desperdicio asociado con el método 100 de la presente invención. Se desea incluir el ajuste y la modificación de varios otros parámetros de procesamiento según se desee.

30 Con referencia a la Figura 5, debe notarse que pueden repetirse o reiterarse 140 uno o más pasos de esta invención y este método según se desee, hasta alcanzar un cierto objetivo o rango. Así, es posible identificar más de un factor de desperdicio que puede ser correlacionado respecto de parámetros de procesamiento con el fin de reducir más de un factor de desperdicio en la cantidad total de desperdicio. En algunos casos, puede desearse modificar o ajustar muchos parámetros de procesamiento de una sola vez, como cambiar múltiples variables simultáneamente, lo que puede crear otros problemas en la fabricación. Por ejemplo, en un primer pase por el método, puede reducirse el desperdicio producido durante el mezclado, mientras en las siguientes pasadas pueden reducirse otros factores de desperdicio. Por consiguiente, el método 100 puede evolucionar y mejorar, mientras que los parámetros deseados pueden ser identificados o cargados para ser usados en otros productos. Por ejemplo, ciertos parámetros de procesamiento pueden ser ventajosos para procesar películas con una composición, pero no tan ventajosos para procesar películas con una composición diferente, con un espesor diferentes o con otras propiedades químicas y físicas diferente. Los ajustes particulares en el presente método 100 son específicos respecto de la dosis final deseada, incluyendo los componentes y propiedades de la dosificación final.

35 En modo similar, es posible reducir la cantidad de desperdicio en modo iterativo respecto de un número deseado de cálculos (modelando el proceso de fabricación) o durante una o más pasadas, para lograr continuamente un resultado mejorado respecto de las pasadas anteriores. Un ejemplo de esto es ajustar el ancho del recubrimiento lo suficiente como para que un recorte del borde pueda ser empleado para cortar y descartar cualquier borde no uniforme en la lámina de la película, en donde el recorte del borde se limite solamente al material de película no uniforme y el producto pelicular no uniforme se sacrifique como desperdicio producido en el área de corte.

40 Uno o más pasos de este método pueden completarse a lo largo del proceso de fabricación para asegurar la producción de los productos peliculares deseados. Así, el método puede ser completado en línea, a medida que la película es fabricada y producida, o con mediciones tomadas en tiempo real, para determinar, correlacionar y ajustar dicha película de acuerdo con el método 100. Alternativamente, puede completarse el método 100 como un proceso de modelado anterior a la fabricación a fin de planear un diseño del proceso eficiente para varios productos de película finales. El método 100 también puede completarse antes de iniciar la fabricación, como un paso de calibración o de control de calidad, para garantizar el uso más eficiente y económico de los ingredientes activos y de otros ingredientes en la película. El método 100 puede ser completado al final de una pasada, ya sea

para ayudar en el diagnóstico o en la resolución de problemas o errores desconocidos o para complementar algunas mediciones respecto de las especificaciones de fabricación y parámetros. Uno o más pasos del método 100 pueden ser completados a través de cálculos y comparaciones reiterados, o mediante un sistema informático 150, ilustrado por ejemplo en la Figura 5A.

5

La presente invención puede asimismo comprender un sistema para optimizar la producción de película autoportante. El sistema incluye un aparato de fabricación para un producto pelicular y un sistema informático 150 que puede ejecutar el método 100 respecto del diseño del proceso del sistema de fabricación.

10

El aparato de fabricación puede incluir uno o más de los instrumentos y equipos descritos antes. Por ejemplo, el equipo de fabricación del sistema puede incluir un mezclador, un formador de película, un secador, una cortadora, como así también todos los componentes intervinientes. Como ejemplos adicionales del equipo de fabricación que puede ser usado en la presente invención, el mezclador puede convenientemente incluir un mezclador principal o un mezclador subalterno, el formador de película puede convenientemente incluir un aparato para recubrimiento a rodillo inverso; la máquina secadora puede incluir un horno; y el aparato de secado puede convenientemente incluir una guillotina y/o una máquina envasadora.

15

El sistema informático 150 puede ejecutar el método 100 incluyendo el rastreo de parámetros de procesamiento y de desperdicios producidos en un sistema de optimización de producción de película autoportante. El sistema informático 150 puede estar generalmente definido por los elementos incluidos en el diagrama de bloques expuesto en la Figura 5A.

20

El sistema informático 150 puede estar integrado al equipo de fabricación o puede estar asociado a distancia al equipo de fabricación a través de conexiones inalámbricas o de ingreso de datos remotos. El sistema informático 150 puede adquirir en forma constante (o intermitente) datos varios desde el sistema de fabricación, realizando lecturas de los varios parámetros de procesamiento, los factores de desperdicio, y similares. El sistema informático 150 puede monitorear por lo menos una característica del producto para proporcionar información adicional sobre se ha conseguido obtener el producto final con las características deseadas. El sistema informático 150 puede controlar por lo menos un parámetro de procesamiento a fin de promover la producción de un producto final deseado y de un proceso eficiente (con la reducción del desperdicio total).

25

30

El sistema 150 puede ser ajustable en línea para adaptarse al procesamiento y fabricación de películas en tiempo real. También puede ser deseable que el sistema 150 incluya un aparato de fabricación de películas que pueda ser ajustable a distancia.

35

El sistema 150 de la Figura 5A puede utilizarse para optimizar un método 100 de producción de película de acuerdo con el método 100 y el sistema de la presente invención. En un modo de realización, el sistema informático 150 puede incluir un procesador 151, un dispositivo de entrada 152 acoplado al procesador 151, un dispositivo de salida 153 acoplado al procesador 151 y uno o más dispositivos de memoria 154 y 155 cada uno acoplado al procesador 151.

40

El procesador 151 realiza las funciones de cálculo y control de la unidad de cómputo o sistema informático 150, y puede incluir una sola unidad de procesamiento, o puede distribuirse entre una o más unidades de procesamiento en una o más ubicaciones.

45

El dispositivo de entrada 152 puede ser, entre otros, un teclado, un *ratón*, un teclado, una pantalla táctil, un dispositivo de reconocimiento de voz, un sensor, una tarjeta de interfaz de red (NIC), un adaptador *Voice/Video Over Internet Protocol* (VOIP), un adaptador inalámbrico, un adaptador de teléfono, un adaptador de circuito dedicado, etc.

50

El dispositivo de salida 153 puede ser, entre otros, una impresora, un plóter, una pantalla de ordenador, una cinta magnética, un disco duro extraíble, un disco flexible, un NIC, un adaptador VOIP, un adaptador inalámbrico, un adaptador telefónico, un adaptador de circuito dedicado, un generador de señal de audio o visual, un diodo emisor de luz (LED), y similares.

55

Los dispositivos de memoria 154 y 155 pueden ser, entre otros, una memoria cache, memoria DRAM (dynamic random access memory), memoria ROM (read-only memory), un disco rígido, un disco flexible, una cinta magnética, un dispositivo de almacenamiento óptico como un CD (compact disk) o un DVD (digital video disk), etc. El dispositivo de memoria 155 preferentemente incluye un código de ordenador 157, que es un programa de computación que comprende instrucciones que el ordenador puede ejecutar. El código del ordenador 157 puede incluir, entre otros, un algoritmo usado para utilizar nombres de archivos generacionales de acuerdo con la presente invención.

60

La memoria puede comprender cualquier tipo de medios de almacenamiento de datos y/o de transmisión, incluyendo medios almacenamiento masivo, medios magnéticos, medios ópticos, memoria de acceso aleatorio

65

(RAM), memoria de solo lectura (ROM), un caché de datos, un objeto de datos y similares. Los elementos de la memoria caché proporcionan almacenamiento temporal de al menos algún código de programa para reducir el número de veces que el código debe recuperarse del almacenamiento masivo durante la ejecución. La unidad de almacenamiento es, por ejemplo, una unidad de disco magnético o una unidad de disco óptico que almacena datos. Además, al igual que el procesador 151, la memoria puede residir en una ubicación física única, que comprende uno o más tipos de almacenamiento de datos, o puede distribuirse a través de una pluralidad de sistemas físicos en diversas formas. Además, la memoria puede incluir datos distribuidos en, por ejemplo, una red LAN, WAN o de área de almacenamiento (SAN) (no se ilustra).

El procesador 151 ejecuta el código del ordenador 157. El dispositivo de memoria 154 incluye datos de entrada 156. Los datos de entrada 156 incluyen la entrada requerida por el código del ordenador 157. El dispositivo de salida 153 muestra la salida del código de ordenador 157. Puede usarse uno o ambos dispositivos de memoria 154 y 155 (o uno o más dispositivos de memoria adicionales que no se ilustran en la Figura 5A) como un medio de almacenamiento utilizable por ordenador (o un medio de almacenamiento legible por ordenador o un dispositivo de almacenamiento de programa) que tenga un programa legible por ordenador incorporado en el mismo y / o que tenga otros datos almacenados en él. El programa legible por ordenador comprende el código de ordenador 157. En general, un producto de programa de ordenador (o, alternativamente, un artículo de manufactura) del sistema informático 150 puede incluir un medio de almacenamiento utilizable por ordenador (o dispositivo de almacenamiento de programas).

Si bien la Figura 5A muestra un sistema informático 150 como una configuración particular de hardware y software, puede utilizarse, para estos fines, cualquier configuración de hardware y software con el sistema informático particular 150 de la Figura 5A, según se prefiera. Por ejemplo, los dispositivos de memoria 154 y 155 pueden ser partes de un mismo dispositivo de memoria en lugar de dispositivos de memoria separados.

El sistema informático 150 puede tener la forma de todo un modo de realización de hardware, todo un modo de realización de software o un modo de realización que contenga ya sea elementos de hardware y de software. En un modo de realización preferido, la invención puede ser implementada en un software. Asimismo, el sistema informático 150 puede tomar la forma de un producto de un programa de computación al que puede accederse desde un medio utilizable mediante ordenador o bien un medio que pueda leerse mediante un ordenador que proporcione un código de programa para ser usado en conexión con un sistema informático o con cualquier sistema de ejecución de instrucciones que proporcione o facilite las capacidades de la presente invención. A los fines de esta descripción, un medio utilizable mediante ordenador o un medio legible por ordenador puede ser un aparato que contenga, almacene, comunique, propague o transporte el programa para ser usado mediante o en conexión con el sistema de instrucción de ejecución, aparato o dispositivo.

EJEMPLOS

Ejemplo I – Correlacionar recubrimiento perdido con el tamaño de la cuba

Para conocer la pérdida de recubrimiento que se pierde en el mezclador y las mangueras, se realizaron 192 ejecuciones en cubas de varias dimensiones. La cantidad de solución de recubrimiento perdida se tabuló respecto de cada ejecución. Luego se computó un promedio de solución desperdiciada respecto de cada tamaño de cuba sobre el número total de ejecuciones verificadas. Se proporciona a una lista de los datos de las 192 ejecuciones en tamaños de cuba de 40 litros, 120 litros, 400 litros, 1,000 litros y 2,000 litros. La tendencia del tamaño de la cuba respecto de la solución desperdiciada se ilustra en la Figura 6, que correlaciona la tendencia observada a partir de los datos de la fórmula: $y = 3.3988 \ln(x) - 6.9467$, en donde "y" representa el recubrimiento desperdiciado en las superficies de las mangueras y las cubas y "x" representa el tamaño de la cuba.

Los promedios de pérdidas en el mezclado, que se describe en la Figura 6, se ilustran en el siguiente Tabla II:

Tabla II: Pérdidas del mezclador (kg)

Medida de la cuba (litros)	Media de solución perdida (Kg)
40	4.83
120	10.76
400	12.49
1000	16.91
1,2000	18.67

ES 2 734 193 T3

Se realizaron diecisiete ejecuciones en una cuba de 40 litros. En la tabla III a continuación ilustra el tamaño total del lote (kg) y la solución total de desperdicio en el mezclador y las mangueras (kg).

Tabla III

5
10
15
20
25
30
35

Nº de realizaciones	Tamaño del lote	Kg. perdidos
1	38	3.02
2	38	3.26
3	38	3.58
4	38	3.95
5	38	4.01
6	38	4.15
7	38	4.17
8	38	4.20
9	38	4.30
10	38	4.30
11	38	4.70
12	38	5.30
13	38	5.30
14	38	5.50
15	38	5.62
16	38	7.71
17	41	9.03

Se completaron cuarenta y una ejecuciones en una cuba de 120 litros. En la tabla IV a continuación muestra el tamaño total del lote (kg) y la solución total perdida en el mezclador y las mangueras (kg).

40
45
50
55
60
65

Tabla IV

Nº de realizaciones	Tamaño del lote	Kg. perdidos
1	80	28.00
2	101	2.10
3	101	23.40
4	115	4.60
5	115	4.60
6	115	5.10
7	115	5.50
8	115	6.08
9	115	7.00
10	115	7.10

ES 2 734 193 T3

(continúa)

Nº de realizaciones	Tamaño del lote	Kg. perdidos
11	115	7.40
12	115	8.00
13	115	8.40
14	115	9.20
15	115	9.30
16	115	9.30
17	115	9.30
18	115	9.30
19	115	9.30
20	115	9.30
21	115	9.60
22	115	9.60
23	115	9.60
24	115	9.60
25	115	9.90
26	115	10.20
27	115	10.60
28	115	11.20
29	115	11.30
30	115	11.50
31	115	11.80
32	115	12.20
33	115	12.20
34	115	12.20
35	115	12.20
36	115	12.70
37	115	14.70
38	115	17.40
39	115	17.90
40	115	29.60
41	121	2.94

Se completaron setenta ejecuciones en una cuba de 400 litros. La tabla V a continuación muestra el tamaño total del lote (kg) y la solución total perdida en el mezclador y las mangueras (kg).

5

Tabla V

Nº de realizaciones	Tamaño del lote	Kg. perdidos
1	205	8.30
2	227	5.30
3	227	13.90
4	227	16.70
5	250	8.40
6	250	8.70
7	250	9.40
8	250	9.50
9	250	9.50
10	250	10.80
11	250	10.80
12	250	12.00
13	250	13.10
14	250	14.40
15	250	14.90
16	250	15.00
17	250	17.90
18	250	20.10
19	265	9.30
20	265	9.60
21	265	9.60
22	265	9.90
23	265	9.90
24	265	10.00
25	265	10.00
26	265	10.20
27	265	10.50
28	265	10.89

ES 2 734 193 T3

(continúa)

Nº de realizaciones	Tamaño del lote	Kg. perdidos
29	265	10.89
30	265	12.00
31	265	12.00
32	265	14.20
33	265	17.45
34	265	19.30
35	275	4.62
36	280	3.10
37	280	4.09
38	280	6.30
39	280	6.80
40	280	7.30
41	280	7.90
42	280	8.40
43	280	8.40
44	280	8.70
45	280	10.70
46	280	11.50
47	280	11.90
48	280	11.90
49	280	12.00
50	280	12.00
51	280	12.30
52	280	12.90
53	280	13.90
54	280	14.00
55	280	15.10
56	280	15.70
57	280	17.00
58	280	17.90

(continúa)

Nº de realizaciones	Tamaño del lote	Kg. perdidos
59	280	19.00
60	280	23.90
61	280	24.40
62	380	11.93
63	380	11.93
64	380	12.00
65	380	12.00
66	380	17.70
67	380	17.70
68	380	18.30
69	380	23.40
70	380	23.40

- 5 Se completaron cincuenta y cuatro ejecuciones en una cuba de 1000 litros. La tabla VI a continuación muestra el tamaño total del lote (kg) y la solución total perdida en el mezclador y las mangueras (kg).

Tabla VI

Nº de realizaciones	Tamaño del lote	Kg. perdidos
1	850	9.00
2	850	11.20
3	850	11.30
4	850	12.00
5	850	12.00
6	850	12.00
7	850	12.00
8	850	12.00
9	850	12.00
10	850	12.00
11	850	12.00
12	850	12.00
13	850	12.00

(continúa)

Nº de realizaciones	Tamaño del lote	Kg. perdidos
14	850	13.10
15	850	13.69
16	850	13.69
17	850	13.80
18	850	13.80
19	850	15.20
20	850	15.70
21	850	15.70
22	850	17.30
23	850	17.90
24	850	18.00
25	850	18.80
26	850	19.10
27	850	20.20
28	850	20.20
29	850	20.50
30	850	20.50
31	850	21.60
32	850	21.60
33	850	23.20
34	850	23.20
35	850	23.90
36	850	23.90
37	850	25.40
38	850	28.12
39	850	28.12
40	850	38.80
41	950	9.00
42	950	10.60
43	950	11.20
44	950	11.70

(continúa)

Nº de realizaciones	Tamaño del lote	Kg. perdidos
45	950	12.00
46	950	12.00
47	950	12.00
48	950	12.00
49	950	12.00
50	950	15.30
51	950	17.70
52	950	22.00
53	950	28.00
54	950	31.20

- 5 Se completaron nueve ejecuciones en una cuba de 2000 litros. La tabla VII a continuación muestra el tamaño total del lote (kg) y la solución total perdida en el mezclador y las mangueras (kg).

Tabla VII

Nº de realizaciones	Tamaño del lote	Kg. perdidos
1	1,380	12
2	1,380	12
3	1,380	12
4	1,700	12
5	1,900	24
6	1,900	24
7	1,900	24
8	1,900	24
9	1,900	24

10

Para determinar el desperdicio en el mezclador, se recopilamos datos de los 192 lotes mencionados antes. De determinó a la solución desperdiciada como una función del tamaño de la cuba. Así, aun si se hace funcionar un mezclador con la mitad de su capacidad (es decir, medio lleno), se pierde la misma solución total (solución perdida) en las bombas y en las mangueras del proceso. La función resultante de estos lotes, graficada en un cuadro que incluye el tamaño de la cuba (in kg.) por las pérdidas en el mezclador (en kg.) es la relación ilustrada en la Figura 6. El desperdicio producido durante el mezclado se refiere a la cantidad de solución que se pierde en las mangueras y en el mezclador.

15

- 20 El desperdicio producido durante el mezclado puede asimismo definirse mediante la fórmula siguiente (Ec. 13):

$$M_{LM} (Kg) = (3.4031 \ln(V_M (Kg))) - 6.8207 \quad (\text{ec. 13})$$

Como se explicó antes, otro desperdicio asociado con el mezclado incluye errores, como derrames, fallas del equipo y otros temas de procesamiento. Estos otros desperdicios debidos a errores no están en función del tamaño del lote ni del ancho del recubrimiento, sino que tienden a ser más o menos aleatorios y por lo tanto no están considerados en este método de optimización.

5

Ejemplo II – Determinar las pérdidas de recubrimiento relacionadas con el encendido y el apagado

Para conocer cuáles son las pérdidas atribuidas al encendido y el apagado del proceso de horneado y secado, se tabuló la cantidad de solución de recubrimiento desperdiciada en el transcurso de 206 ejecuciones. Como los desperdicios en algunas de estas ejecuciones eran altos debido a anomalías sucedidas solamente una vez, se usaron cien lotes de las ejecuciones más ideales como ejemplos para realizar este cálculo. La eficiencia de la puesta en marcha y el apagado es un área en la que se realizan constantes esfuerzos por mejorar. Se localizó la cantidad de película desperdiciada respecto de cada ejecución. El término “película desperdiciada” se refiere a una película que no fue lo suficientemente pareja o uniforme cuando se completó el proceso de secado. Para la ejecución de este ejemplo, se usó una longitud del horno estándar, de 9 m. El promedio de desperdicio total respecto de cada ejecución fue de 87 m, sin considerar el tamaño del lote. Por lo tanto, 87 m de desperdicio, dividido por 9 m de la longitud del horno es 9.7, que es el coeficiente de la ecuación 5 (ac. 5), una variable en la determinación del desperdicio producido durante el recubrimiento. Es decir, sin tomar en cuenta el tamaño del lote, el promedio de pérdida en la puesta en marcha y la detención se determinó en 87 metros de longitud, lo cual es 9.7 veces la longitud del horno. Actualmente 9 metros es la longitud característica más deseada obtenida respecto de la cantidad de material que se pierde típicamente cuando entre la puesta en funcionamiento del horno hasta el momento previo a que la lámina de película sale terminada. Por lo tanto, la cantidad de desperdicio producido durante el recubrimiento también es una función directa del ancho del recubrimiento seleccionado. En la medida que se reduce al mínimo el ancho del recubrimiento también se minimizará el desperdicio producido durante la puesta en marcha y la detención.

10

15

20

25

El desperdicio producido durante el recubrimiento puede ser definido por la siguiente fórmula:

$$C_{ss} (m^2) = 9.7 * L_o (m) * W_c (m) \quad (ec. 5)$$

30

35

Se hace notar que 9.7 es el coeficiente generado desde el análisis de 100 ejecuciones seleccionadas (indicadas en la siguiente tabla VIII). Para determinar las pérdidas durante el recubrimiento en el proceso de puesta en marcha y apagado se tomaron los promedios de las 100 mejores ejecuciones. Este promedio es acorde a los resultados que se obtuvieron en una rutina ase. La pérdida promedio que surge de estas 100 ejecuciones fue de 87 metros. Se entiende que este coeficiente puede variar según las diferentes formulaciones y los diferentes hornos de secado y necesitará ser evaluado respecto de cada producto específico. El porcentaje de desperdicio producido durante el recubrimiento se define por el desperdicio producido durante el recubrimiento (en m²) dividido por los metros cuadrados totales de película producida 100 veces.

40

Puede haber otros desperdicios asociados al proceso de recubrimiento, es decir, interrupciones de internet, fallas del equipo y otros aspectos del procesamiento. Estos desperdicios no son una función del desperdicio del tamaño del lote o del ancho del recubrimiento, sino que tienden a ser más o menos aleatorios y por lo tanto no se consideran en este método de optimización.

45

El término “longitud del horno” generalmente se refiere a la longitud total a través de la cual se quita la humedad y/o el agua de la película húmeda o de la película moldeada, antes de terminar la película como producto pelicular final o producto de lámina de película. La longitud del horno fue de 9 metros en estas 100 ejecuciones.

50

Tabla VIII

Nº de realizaciones	Desperdicios (M)	Tamaño del lote
1	38.7	265
2	38.7	265
3	39.7	265
4	41.1	265
5	41.1	265

ES 2 734 193 T3

(continúa)

Nº de realizaciones	Desperdicios (M)	Tamaño del lote
6	43.2	38
7	43.2	38
8	44.2	38
9	44.2	38
10	44.3	115
11	44.3	115
12	44.3	115
13	44.3	115
14	47.0	280
15	50.5	38
16	50.6	41
17	57.3	38
18	58.3	38
19	58.7	38
20	59.9	280
21	63.8	280
22	64.3	38
23	64.9	265
24	64.9	265
25	65.0	115
26	65.3	280
27	65.9	115
28	65.9	115
29	65.9	115
30	65.9	115
31	70.2	280
32	71.1	280
33	72.3	115
34	72.3	115
35	72.3	115

ES 2 734 193 T3

(continúa)

Nº de realizaciones	Desperdicios (M)	Tamaño del lote
36	72.3	115
37	72.4	265
38	72.4	265
39	72.7	115
40	72.9	115
41	72.9	115
42	73.7	280
43	73.9	101
44	74.4	38
45	75.3	265
46	75.4	115
47	77.8	280
48	79.9	115
49	81.2	265
50	82.5	280
51	84.0	250
52	86.8	280
53	87.3	280
54	90.3	275
55	90.5	227
56	90.9	280
57	92.3	250
58	92.5	115
59	94.5	280
60	95.4	265
61	96.8	380
62	96.8	380
63	97.1	38
64	97.5	38
65	97.6	250

ES 2 734 193 T3

(continúa)

Nº de realizaciones	Desperdicios (M)	Tamaño del lote
66	98.6	250
67	98.7	280
68	99.6	280
69	99.8	115
70	102.0	280
71	104.0	115
72	104.2	38
73	108.6	115
74	110.6	38
75	113.3	280
76	115.4	250
77	115.8	280
78	115.8	115
79	116.8	280
80	119.6	115
81	121.7	250
82	122.4	115
83	122.8	850
84	122.9	250
85	124.2	115
86	124.5	250
87	127.2	850
88	128.5	850
89	129.0	280
90	130.1	850
91	130.2	280
92	130.6	38
93	132.9	380
94	132.9	380
95	137.0	250

(continúa)

Nº de realizaciones	Desperdicios (M)	Tamaño del lote
96	144.8	280
97	144.9	280
98	145.3	250
99	149.3	115
100	152.9	280

5 **EJEMPLO III – Ejemplo de proceso de película o lámina con ejemplo de desperdicio**

En la tabla IX muestra, para cubas de 40 litros, 120 litros, 400 litros, 1000 litros and 2000 litros, los resultados posibles de un lote de solución que se recubre, seca, corta y envasa. El proceso de fabricación de la película a lo largo de estos metros tiene computado el desperdicio relativo al mismo, incluyendo el desperdicio producido durante el mezclado, el desperdicio producido durante el recubrimiento, el desperdicio producido durante el corte y el desperdicio producido durante el envasado. A los fines de este ejemplo, se usó el ancho del recubrimiento óptimo analizado antes.

Tabla IX

Medida de la cuba (litros)	40	100	400	1000	2000
Peso total del lote (kg)	38	115	380	950	1900
Tiras teóricas	152,000	460,000	1,520,000	3,800,000	7,600,000
Tiras para recubrir	129,767	422,693	1,466,423	3,733,950	7,524,515
% de desperdicio de mezcla	14.6%	8.1%	3.5%	1.7%	1.0%
Tiras de corte	99,742	359,155	1,344,932	3,514,856	7,181,920
% de desperdicio de recubrimiento	19.8%	13.8%	8.0%	5.8%	4.5%
Tiras de embalaje	92,101	344,761	1,311,369	3,451,292	7,057,676
% de desperdicio de corte	5.0%	3.1%	2.2%	1.7%	1.6%
Tiras envasadas totales	82,123	317,778	1,219,331	3,215,231	6,578,897
% de desperdicio de embalaje	6.6%	5.9%	6.1%	6.2%	6.3%
% de desperdicio total	46%	31%	20%	15%	13%

40 **EJEMPLO IV - Impacto del tamaño del lote respecto del desperdicio producido**

Utilizando los datos del Ejemplo III anterior, se puede evaluar la relación entre el tamaño del lote y los cuatro tipos principales de desperdicio. Estos datos están representados en la Figura 7. Los resultados de estos datos indican lo siguiente:

45 El desperdicio que se produce durante el mezclado es una función importante del tamaño del lote; el desperdicio producido durante el recubrimiento es una función importante del tamaño del lote; el desperdicio producido durante el corte es una función moderada del tamaño del lote; y el desperdicio producido durante el proceso de envasado es una función mínima del tamaño del lote.

50 Con referencia a la Figura 7, el porcentaje de desperdicio es ilustrado con el uso de un ancho máximo. El porcentaje de desperdicio se ilustra respecto del tamaño del lote en kilogramos. El ancho del recubrimiento óptimo se refiere al ancho que producirá la menor cantidad de desperdicio en un lote de tamaño determinado.

La Figura 8 describe el ancho del recubrimiento óptimo y el proceso producción de desperdicio como una función

del tamaño del lote. La línea curva ininterrumpida de izquierda a derecha es un ancho del recubrimiento óptimo en donde el rollo maestro es cortado en el ancho del producto final, mientras la línea discontinua se refiere a un ancho óptimo para productos en donde el rollo maestro es cortado en rollos menores en una máquina envasadora de 8 carriles y un producto de 22 mm de ancho. La línea discontinua curva representa la cantidad mínima de desperdicio que puede esperarse utilizando el ancho óptimo.

Los datos ilustrados en el gráfico de la Figura 8, se basan en el producto pelicular que se forma, seca, corta y luego se envasa en una máquina envasadora. Así, es posible optimizar el ancho del recubrimiento para minimizar el desperdicio. En el sistema de fabricación presente, hay desperdicios fijos y desperdicios variables.

Debe notarse, por supuesto, que puede haber residuos o desechos atribuibles a otras variables, incluyendo errores de envasado inadecuado, corte inadecuado o composición inadecuada de la película, u otro tipo de desperdicios que puedan deberse a la volatilidad, degradación de uno o más componentes activos, como así también a errores estándar, como la calibración del equipo y los instrumentos. Sin embargo, también se deseará minimizar estos otros factores, que pueden atribuirse a desperdicio y error y que no son el objetivo de la presente invención. Es conveniente que dichos otros factores sean minimizados en la medida de lo posible para optimizar la cantidad final de película utilizable.

EJEMPLO V Desperdicio del mezclado como función del ancho del recubrimiento.

[159] Usando los métodos establecidos en la presente solicitud, se puede evaluar el impacto del ancho de recubrimiento en el desperdicio que se produce durante el mezclado de lotes de varios tamaños. Esta evaluación es ilustrada en la Figura 9. Como se muestra en la Figura 9, el impacto de cambiar el ancho de recubrimiento durante el mezclado parece tener un mínimo impacto.

EJEMPLO VI Desperdicio en el proceso de recubrimiento como función del ancho del recubrimiento.

Aplicando los métodos descritos en la presente solicitud, puede evaluarse el impacto de ancho del recubrimiento en ancho de recubrimiento en relación con distintos tamaños de lote. Esta evaluación se ilustra en la Figura 10. Como se muestra en la Figura 10, se ha observado el siguiente impacto. En todos los tamaños del lote, la relación entre el desperdicio producido durante el recubrimiento y el ancho del recubrimiento es lineal, con más desperdicio asociado a lotes más pequeños.

EJEMPLO VII Desperdicio producido en el corte como función del ancho del recubrimiento.

Usando los métodos ilustrados en la presente solicitud se puede evaluar el impacto del ancho del recubrimiento en el desperdicio producido durante el corte respecto de varios tamaños de lote. Esta evaluación se ilustra en la Figura 11. Como se muestra en la Figura 11, parece haber una fuerte relación inversa entre el desperdicio que se produce durante el corte y el ancho del recubrimiento en anchos más angostos, como una correlación mucho menor respecto del tamaño del lote.

EJEMPLO VIII Desperdicio producido durante el envasado como función del ancho del recubrimiento.

Aplicando los métodos descritos en la presente solicitud, puede evaluarse el impacto del ancho del recubrimiento en el desperdicio producido durante el envasado. Esta evaluación se ilustra en la Figura 12. La Figura 12 muestra la naturaleza predominantemente independiente del residuo producido durante el envasado respecto de una función del ancho del recubrimiento.

EJEMPLO IX Desperdicio general como función del ancho del recubrimiento.

Aplicando los métodos descritos en la presente solicitud, puede evaluarse el impacto del ancho del recubrimiento en el desperdicio general. La Figura 13 muestra la presencia de un ancho óptimo y mínimo del desperdicio producido en los lotes de menor tamaño.

Los datos de los ejemplos IV - IX se presentan en la siguiente tabla (Tabla X):

Tabla X

Ancho de recubrimiento	Tamaño del lote	100.0	200.0	300.0	400.0	500.0	600.0	700.0	800.0	900.0	1000.0
		% de pérdida en mezcla	38	15.1%	15.1%	15.1%	15.1%	15.1%	15.1%	15.1%	15.1%
% de pérdida en mezcla	115	8.2%	8.2%	8.2%	8.2%	8.2%	8.2%	8.2%	8.2%	8.2%	8.2%
% de pérdida en mezcla	380	3.6%	3.6%	3.6%	3.6%	3.6%	3.6%	3.6%	3.6%	3.6%	3.6%
% de pérdida en mezcla	950	1.8%	1.8%	1.8%	1.8%	1.8%	1.8%	1.8%	1.8%	1.8%	1.8%
% de pérdida en mezcla	1900	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Ancho de recubrimiento	Tamaño del lote	100.0	200.0	300.0	400.0	500.0	600.0	700.0	800.0	900.0	1000.0
		% de pérdida en recubrimiento	38	8.8%	17.5%	26.3%	35.1%	43.9%	52.6%	61.4%	70.2%
% de pérdida en recubrimiento	115	2.9%	5.8%	8.7%	11.6%	14.5%	17.4%	20.3%	23.2%	26.1%	29.0%
% de pérdida en recubrimiento	380	0.9%	1.8%	2.6%	3.5%	4.4%	5.3%	6.1%	7.0%	7.9%	8.8%
% de pérdida en recubrimiento	950	0.4%	0.7%	1.1%	1.4%	1.8%	2.1%	2.5%	2.8%	3.2%	3.5%
% de pérdida en recubrimiento	1900	0.2%	0.4%	0.5%	0.7%	0.9%	1.1%	1.2%	1.4%	1.6%	1.8%
Ancho de recubrimiento	Tamaño del lote	100.0	200.0	300.0	400.0	500.0	600.0	700.0	800.0	900.0	1000.0
		% de pérdida en el corte	38	25.6%	13.7%	10.4%	9.4%	9.5%	10.6%	12.7%	16.7%
% de pérdida en el corte	115	25.2%	12.9%	8.9%	7.0%	6.0%	5.4%	5.0%	4.9%	4.8%	4.8%
% de pérdida en el corte	380	25.1%	12.6%	8.5%	6.5%	5.3%	4.5%	3.9%	3.6%	3.3%	3.1%
% de pérdida en el corte	950	25.0%	12.5%	8.4%	6.3%	5.1%	4.3%	3.7%	3.3%	3.0%	2.7%
% de pérdida en el corte	1900	25.0%	12.5%	8.4%	6.3%	5.1%	4.2%	3.6%	3.2%	2.9%	2.6%
Ancho de recubrimiento	Tamaño del lote	100.0	200.0	300.0	400.0	500.0	600.0	700.0	800.0	900.0	1000.0
		% de pérdida en embalaje	38	16.3%	15.8%	15.6%	15.6%	15.5%	15.5%	15.5%	15.5%
% de pérdida en embalaje	115	13.6%	13.5%	13.4%	13.4%	13.4%	13.4%	13.4%	13.4%	13.4%	13.4%
% de pérdida en embalaje	380	12.7%	12.7%	12.6%	12.6%	12.6%	12.6%	12.6%	12.6%	12.6%	12.6%
% de pérdida en embalaje	950	12.5%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%

(continúa)

Ancho de Recubrimiento	Tamaño del lote	100.0	200.0	300.0	400.0	500.0	600.0	700.0	800.0	900.0	1000.0
% de pérdida por embalaje	1900	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%	12.4%
desperdicio total	38	51.7%	49.1%	52.7%	57.8%	63.6%	69.6%	75.8%	82.2%	88.6%	95.0%
desperdicio total	115	42.4%	34.8%	33.9%	34.7%	36.1%	37.9%	39.8%	41.9%	44.1%	46.3%
desperdicio total	380	37.5%	27.7%	24.9%	24.0%	23.7%	23.8%	24.0%	24.4%	24.9%	25.5%
desperdicio total	950	35.7%	25.3%	22.0%	20.6%	19.8%	19.4%	19.2%	19.1%	19.2%	19.2%
desperdicio total	1900	35.1%	24.4%	20.9%	19.3%	18.4%	17.8%	17.4%	17.2%	17.1%	17.0%

Si bien se ha descrito modos de realización particulares de la presente invención con el fin de ilustración, muchas modificaciones y cambios resultarán claros a los expertos en la técnica. Por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas tienen la intención de incluir todas las modificaciones y cambios que caben dentro del alcance de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para optimizar la producción de películas auto portantes en el procesamiento de un producto de dosificación de película que comprende los pasos de:

- (a) Determinar (110) por lo menos un factor de desperdicio en relación con una cantidad total de desperdicio en el procesamiento de un producto de dosificación de película;
 (b) correlacionar (120) dicho por lo menos un factor de desperdicio con al menos un parámetro de procesamiento; y
 (c) ajustar (130) el por lo menos un parámetro de procesamiento para reducir la cantidad total de desperdicio en el procesamiento de dicho producto de dosificación de película;

en donde uno o más de dichos pasos es realizado con un sistema (150); y **caracterizado por que** la cantidad total de desperdicio es definida por la fórmula:

$$T_s(m^2) = M_{LA}(m^2) + [(C_{SS} + S_{SS} + P_{SS}) * W_c] (m^2)$$

En donde

- T_s comprende uno o más M_{LA} , C_{SS} , S_{SS} , P_{SS} , y W_c ; y
 T_s es la cantidad total de desperdicio;
 M_{LA} es el área donde se producen las pérdidas durante el mezclado;
 C_{SS} son las pérdidas de inicio y detención del recubrimiento;
 S_{SS} son las pérdidas de inicio y detención del corte;
 P_{SS} son las pérdidas de inicio y detención del envasado; y
 W_c es el ancho del recubrimiento.

2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho factor de desperdicio comprende el desperdicio relativo al factor de mezclado, dicho desperdicio relativo al factor de mezclado preferentemente comprende el desperdicio perdido que se produce en las mangueras y/o el desperdicio perdido que se produce en el recubrimiento del mezclador.
3. El método de la reivindicación 1, en donde dicho factor de desperdicio comprende el desperdicio relativo al factor de recubrimiento, dicho desperdicio relativo al factor de recubrimiento preferentemente comprende el desperdicio relativo al inicio del proceso de formación de la película y/o el desperdicio relativo a la detención del proceso de formación de la película.
4. El método de la reivindicación 3, en donde dicho desperdicio que se produce durante el factor de recubrimiento comprende el desperdicio relativo al secado.
5. El método de la reivindicación 4, en donde dicho desperdicio relativo al secado comprende el desperdicio relacionado con la longitud del horno.
6. El método de la reivindicación 1, en donde dicho factor de desperdicio comprende el desperdicio relativo al factor de corte.
7. El método de la reivindicación 1, en donde dicho factor de desperdicio comprende el desperdicio relativo al factor de envasado.
8. El método de la reivindicación 1, que además comprende el paso de modificar un parámetro de procesamiento que se relaciona con una pluralidad de dichos factores de desperdicio.
9. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de ajuste además comprende por lo menos uno entre ajustar un tamaño de la cuba en dicho procesamiento de la película, ajustar un ancho del recubrimiento de la lámina de la película y minimizar una longitud de la manguera desde un control del volumen del material de mezcla destinado a una lámina de película y a un área de construcción.
10. El método de la reivindicación 1, en donde el desperdicio que se ha reducido comprende un desperdicio de puesta en marcha.
11. El método de la reivindicación 1, en donde el desperdicio que se reduce comprende el desperdicio que se produce con el apagado.
12. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de ajuste se completa en la línea (*in line*).
13. El método de la reivindicación 1, en donde la dosificación del producto comprende un agente farmacéutico

activo.

- 5
14. Un sistema para optimizar la producción de película autoportante en el procesamiento de un producto de dosificación de película que comprende:

(a) Un aparato para la fabricación de película (20), que comprende un mezclador (30, 30'), un formador de película (38, 46), y un aparato de corte (90, 92); y

(b) Un sistema (150) para recopilar y procesar datos relacionados con el aparato de fabricación de película y por lo menos una característica de dosificación de la película producto;

10
15 en donde el sistema para optimizar la producción de película autoportante en el procesamiento de la dosificación de la película tiene la capacidad de controlar por lo menos un parámetro de procesamiento para reducir la cantidad total de desperdicio en el procesamiento de dicho producto de dosificación de película y optimizar el rendimiento de dicho producto de dosificación de película; **caracterizado por que** la cantidad total de desperdicio es definida por la fórmula:

$$T_s(m^2) = M_{LA}(m^2) + [(C_{SS} + S_{SS} + P_{SS}) * W_c] (m^2)$$

en donde:

20 T_s comprende uno o más M_{LA} , C_{SS} , S_{SS} , P_{SS} , y W_c ; y

T_s es la cantidad total de desperdicio;

M_{LA} es el área donde se producen las pérdidas durante el mezclado;

C_{SS} son las pérdidas de inicio y detención del recubrimiento;

S_{SS} son las pérdidas de inicio y detención del corte;

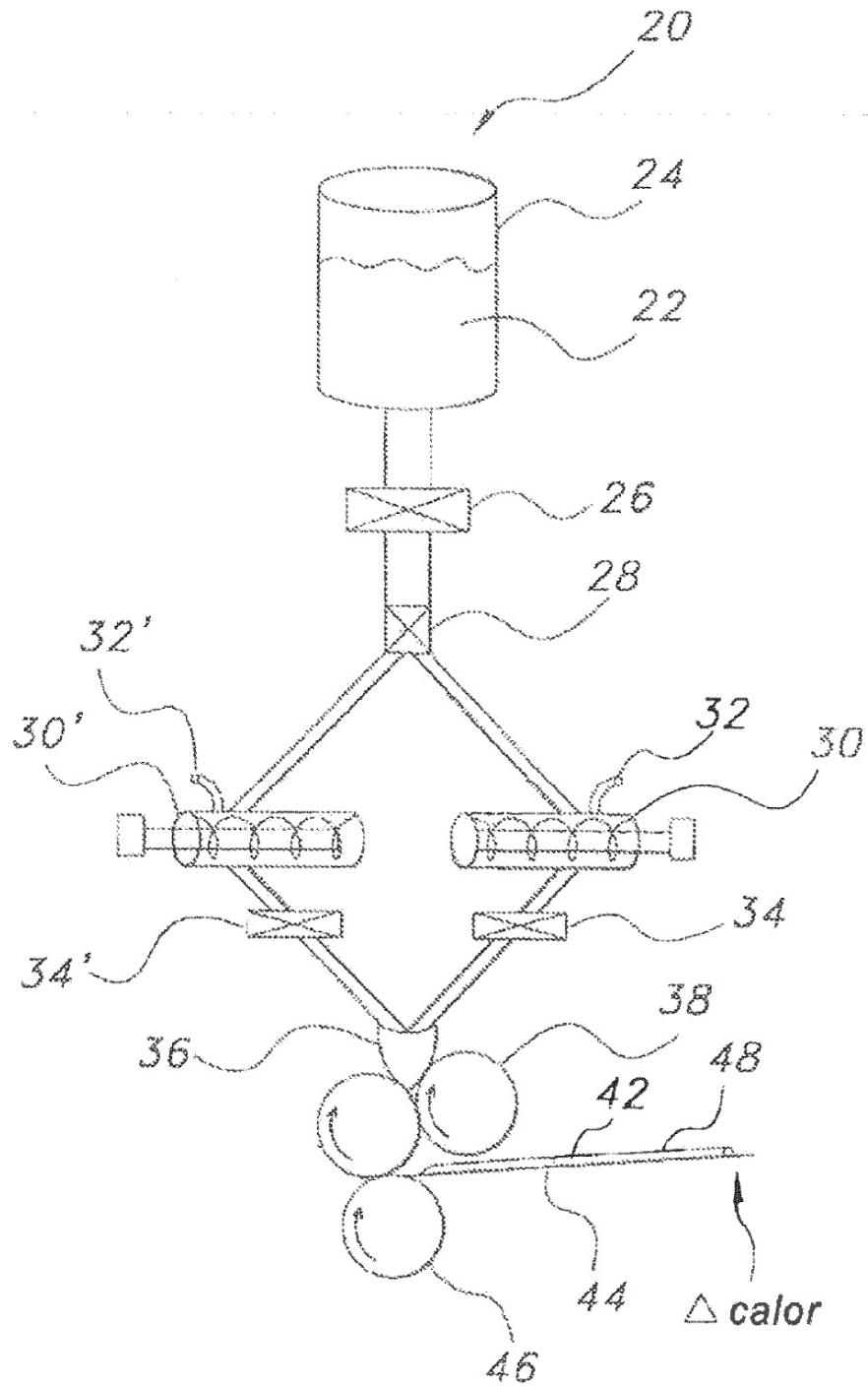
25 P_{SS} son las pérdidas de inicio y detención del envasado; y

W_c es el ancho del recubrimiento.

- 30 15. El sistema de la reivindicación 14, en donde el sistema es capaz de ajustar los parámetros de procesamiento en tiempo real.

16. El sistema de la reivindicación 14, en donde el aparato de fabricación de la película puede ser regulado a distancia.

- 35 17. El sistema de la reivindicación 14, en donde la dosificación del producto comprende un agente farmacéutico activo.



Figural

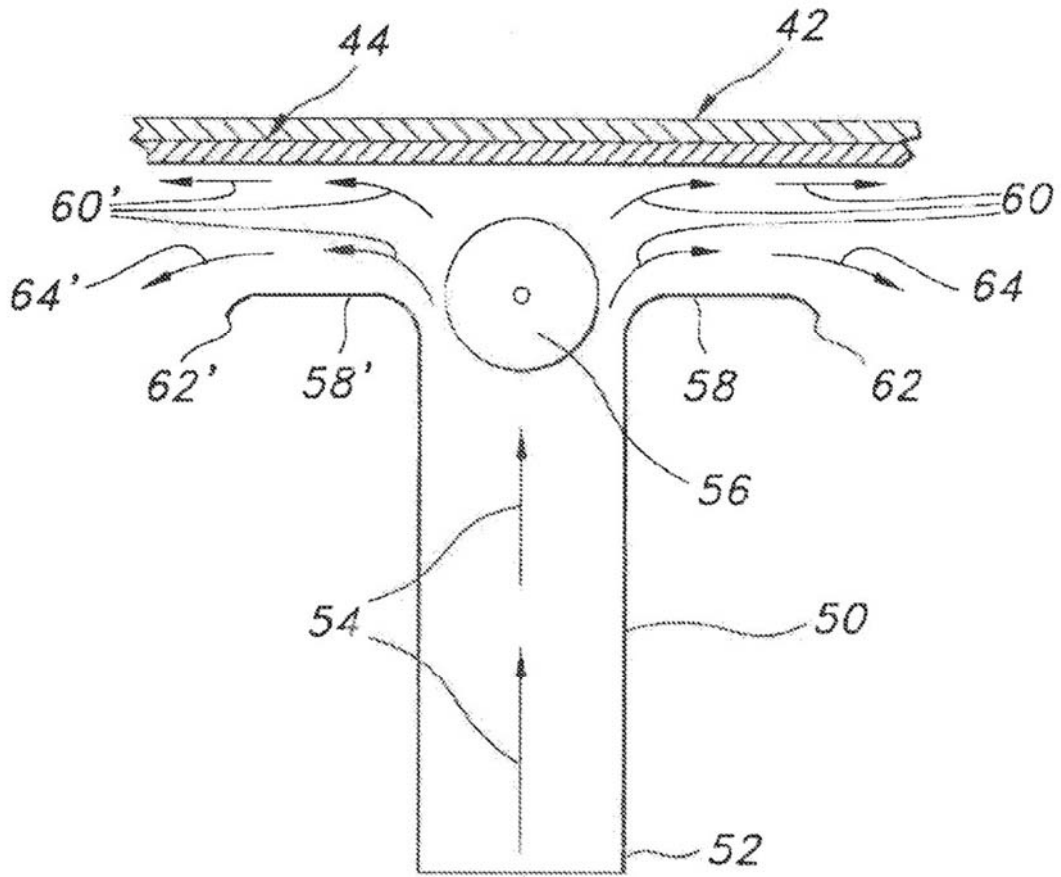


Figura 2

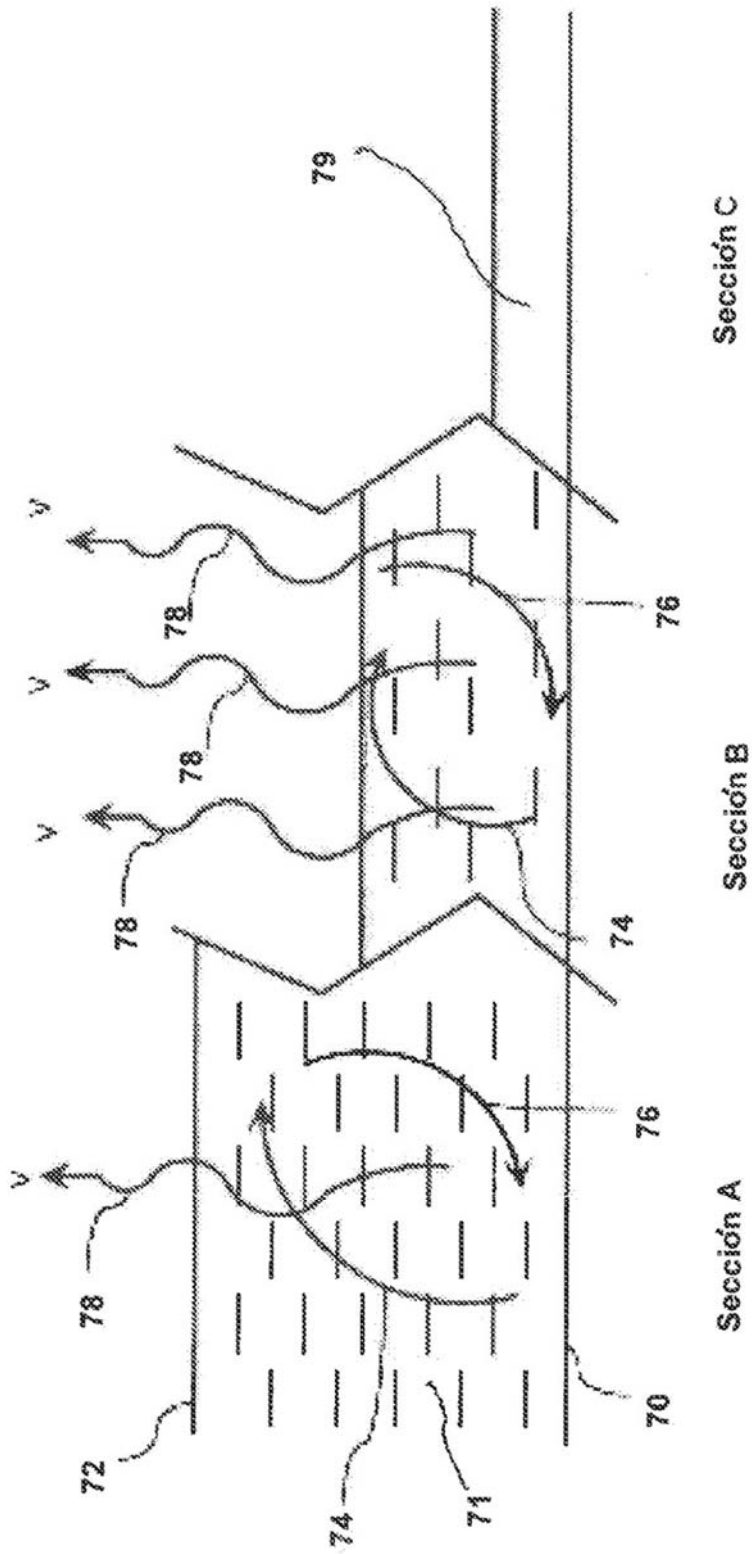


Figura 3

Ejemplo Proceso de Corte

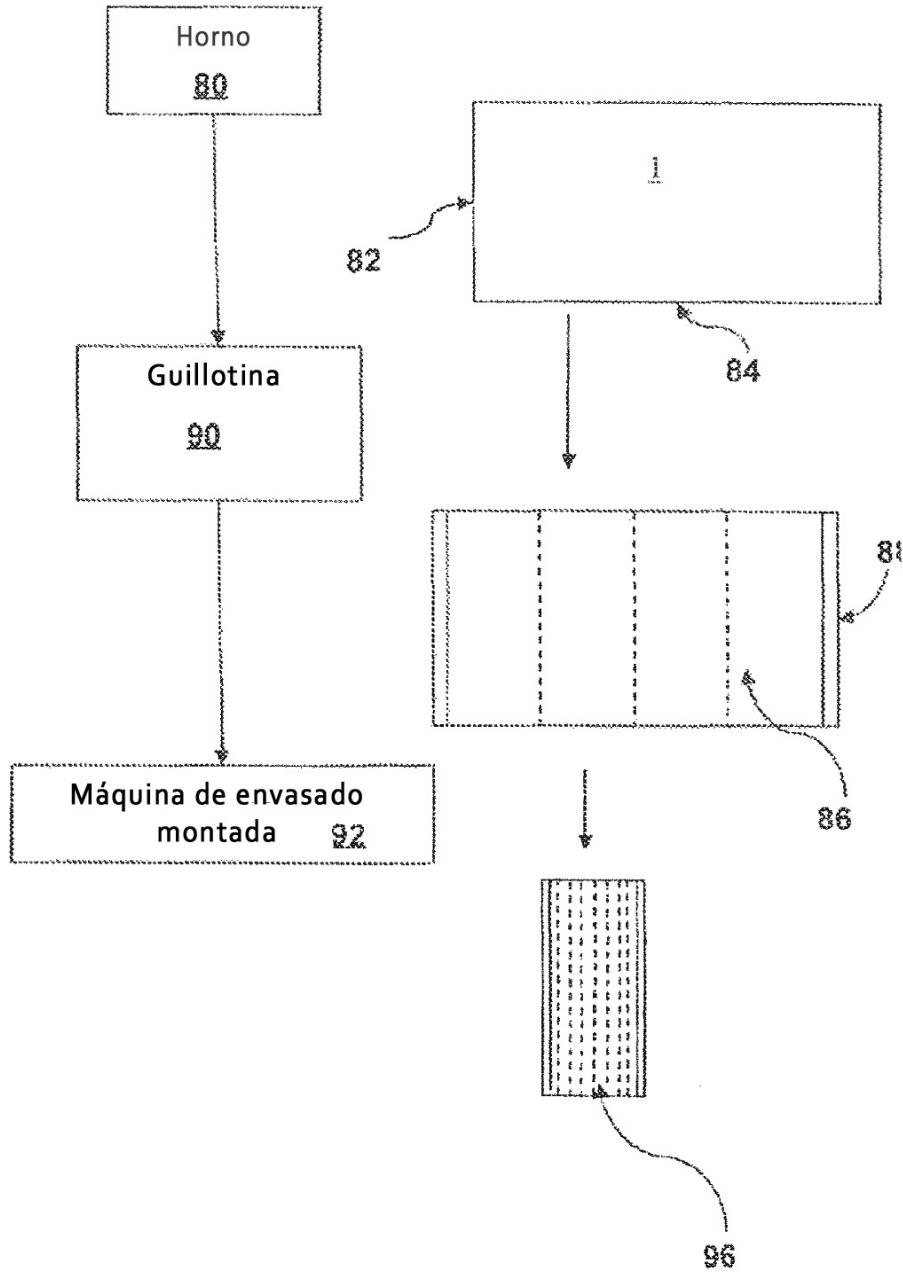


Figura 4

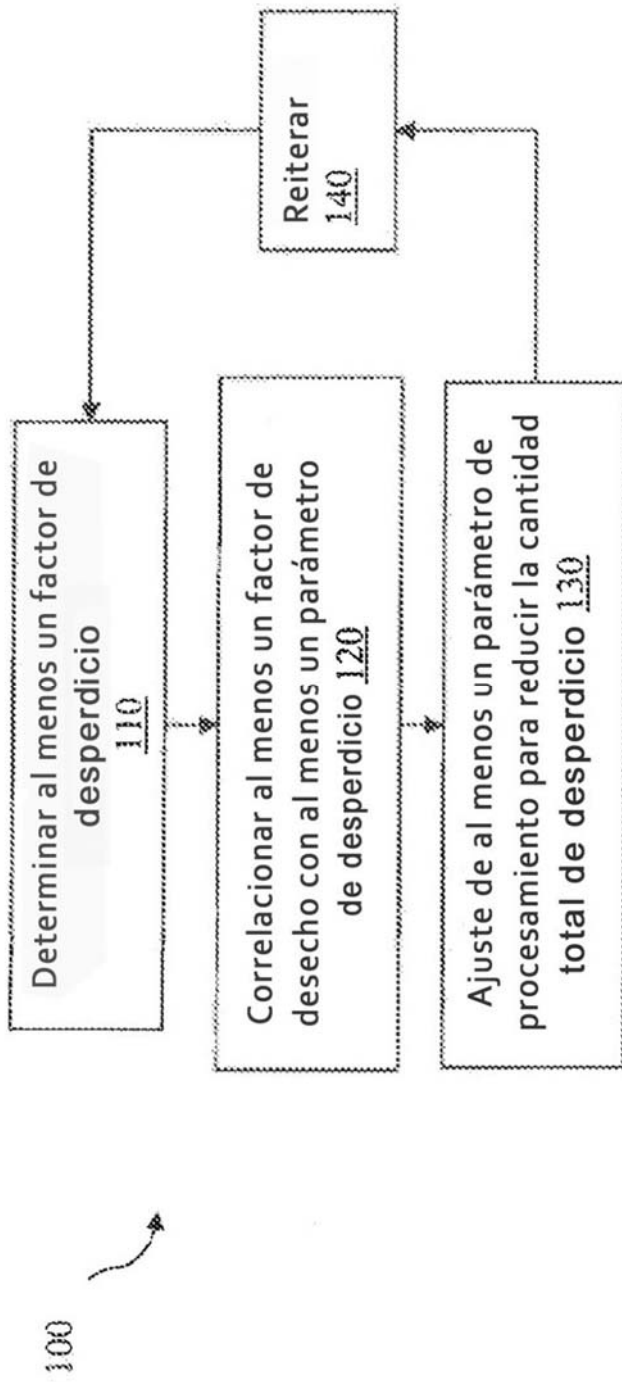


Figura 5

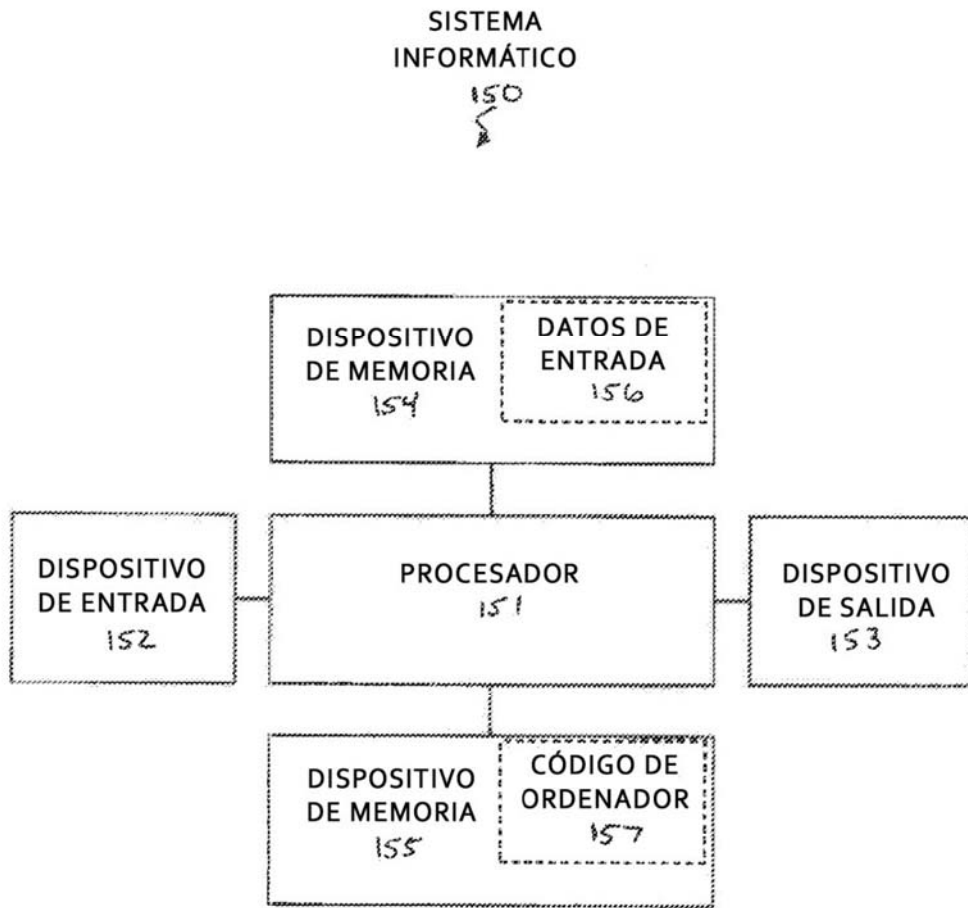


Figura 5A

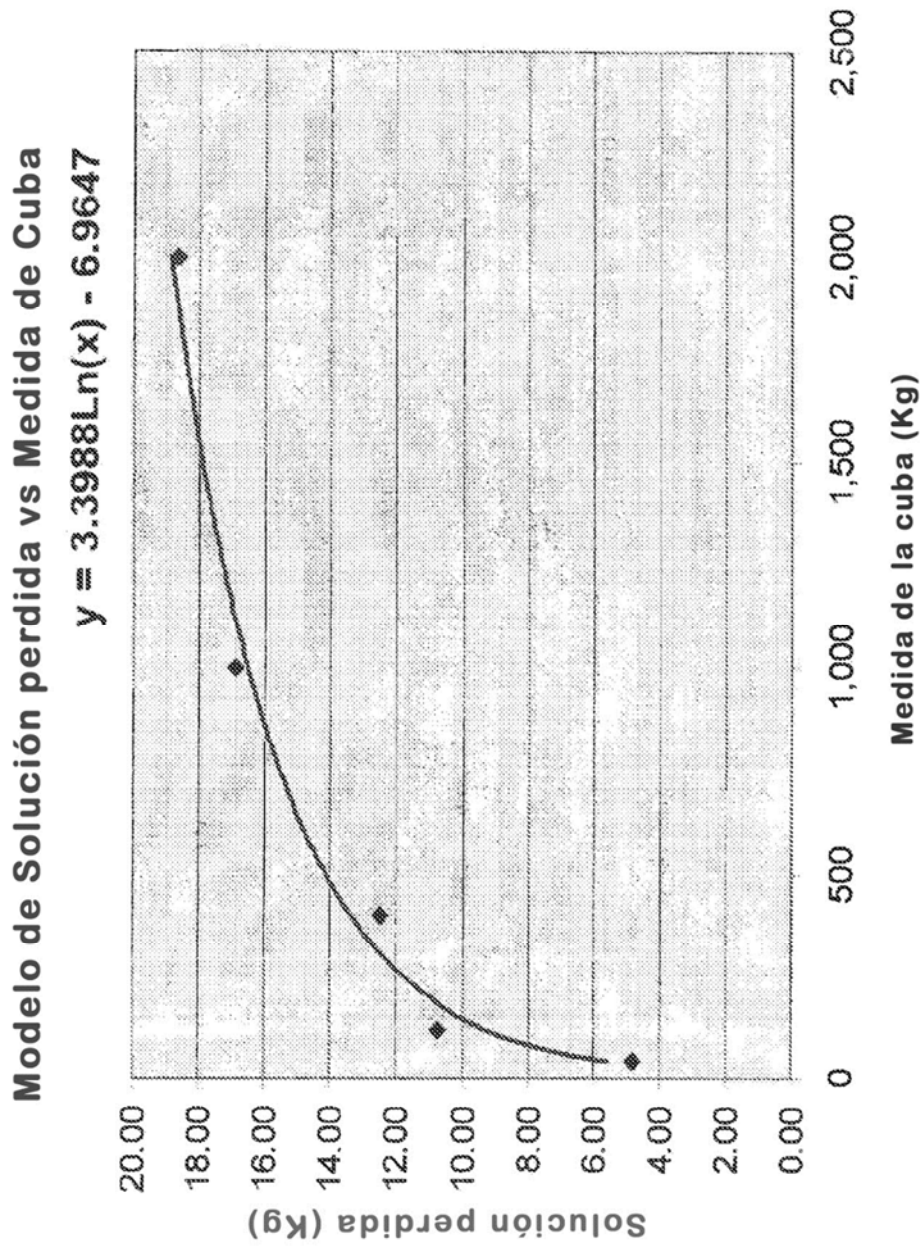


Figura 6

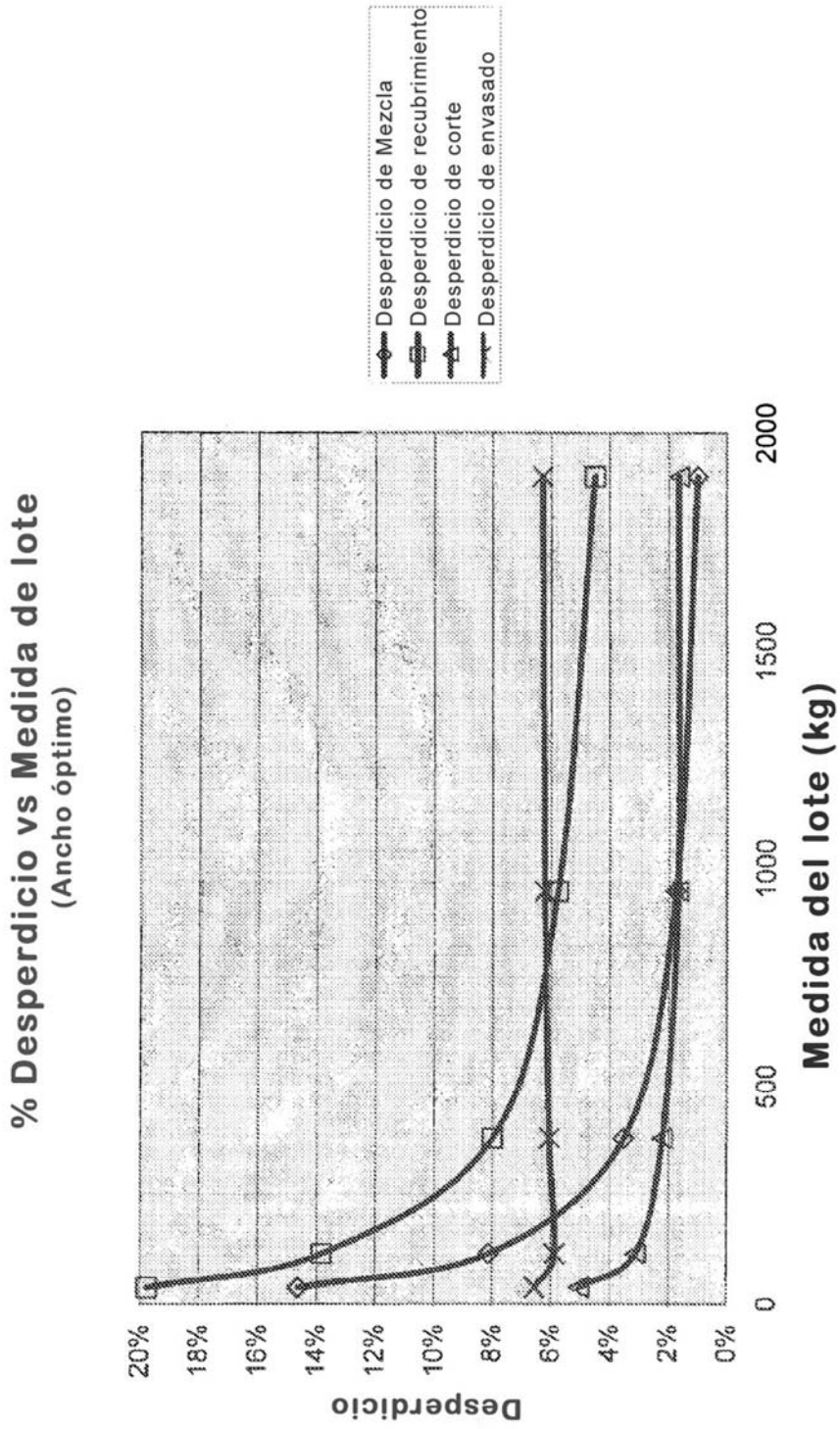


Figura 7

Ancho óptimo de recubrimiento y desperdicio mínimo en función de la medida del lote

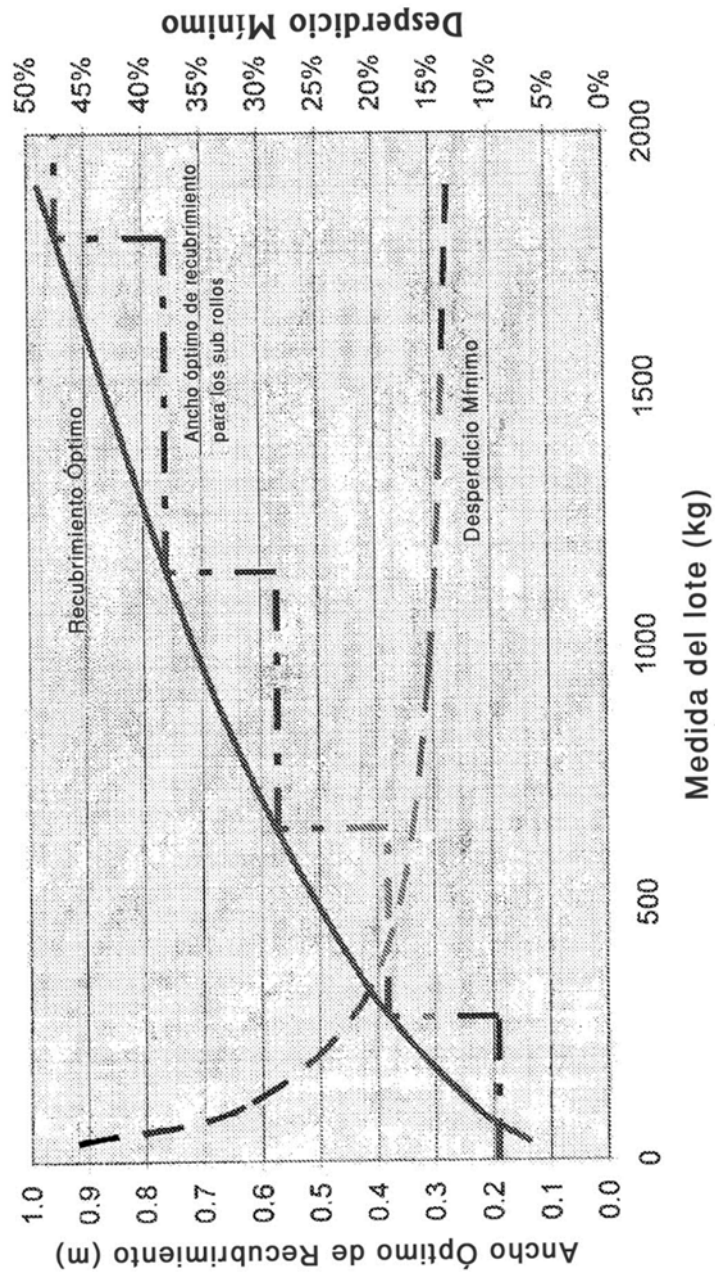


Figura 8

Desperdicio de Mezcla en Función del Ancho de Recubrimiento

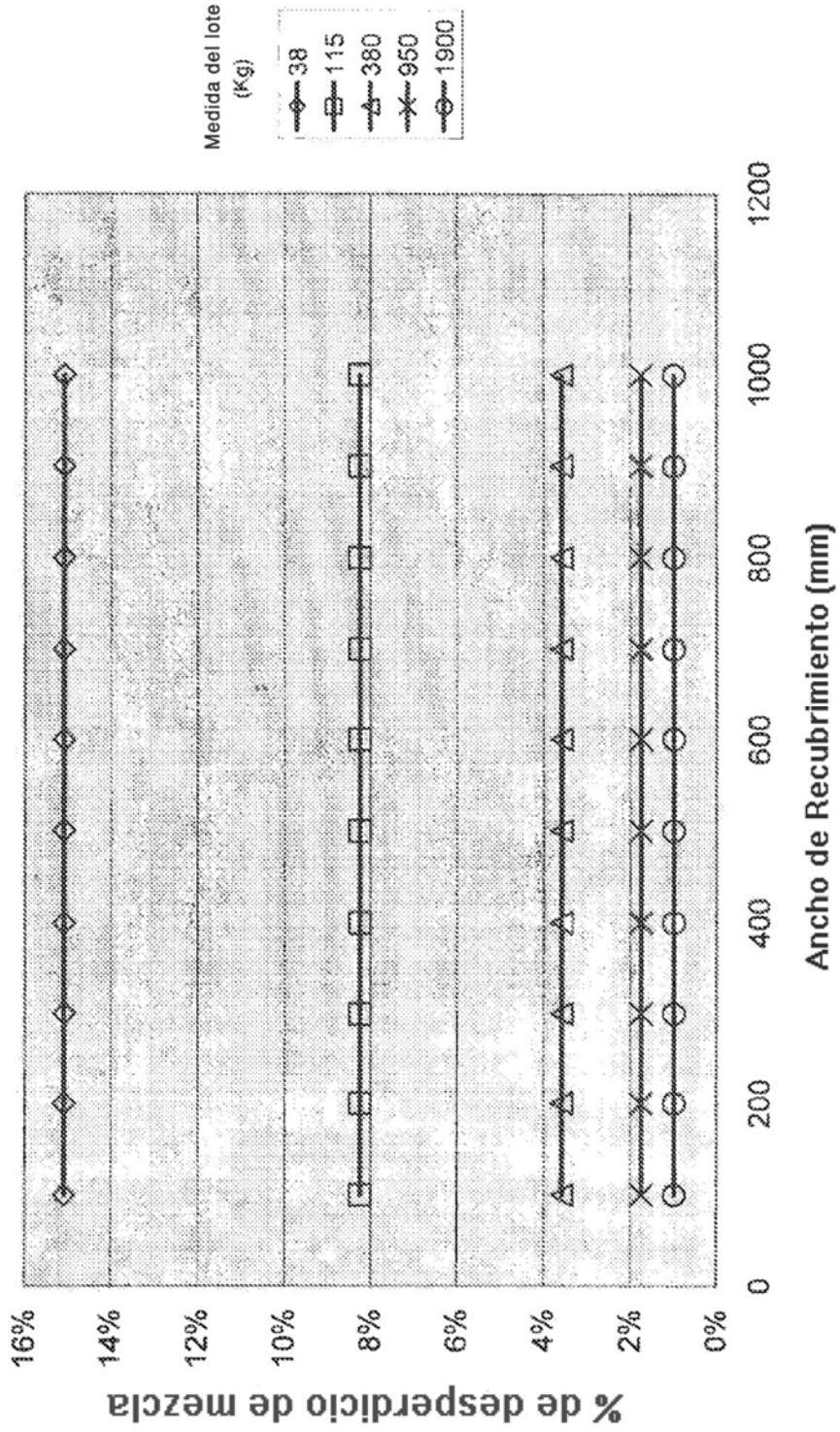


Figura 9

Desperdicio de Recubrimiento en Función del Ancho de Recubrimiento

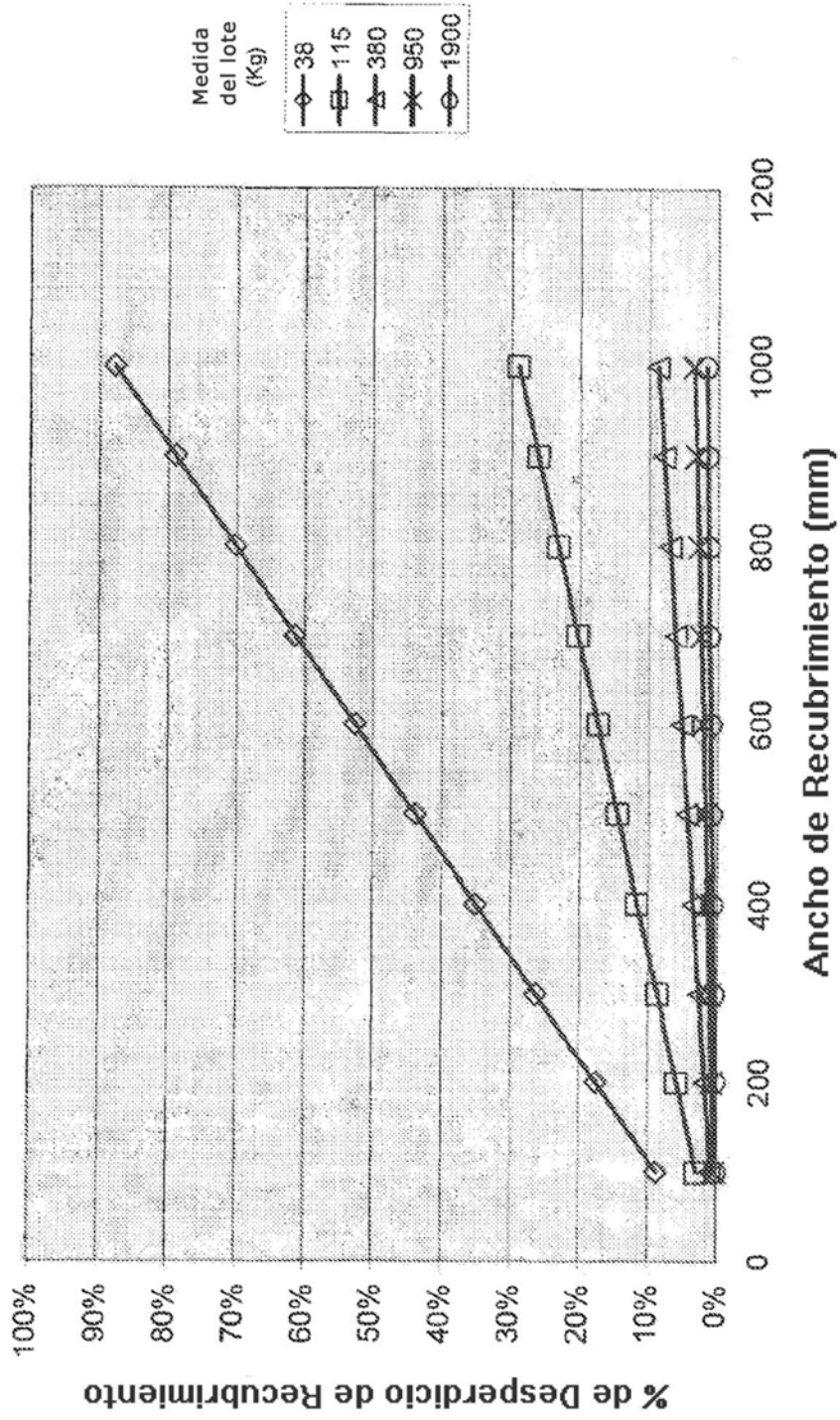


Figura 10

Desperdicio de Corte en Función del Ancho de Recubrimiento

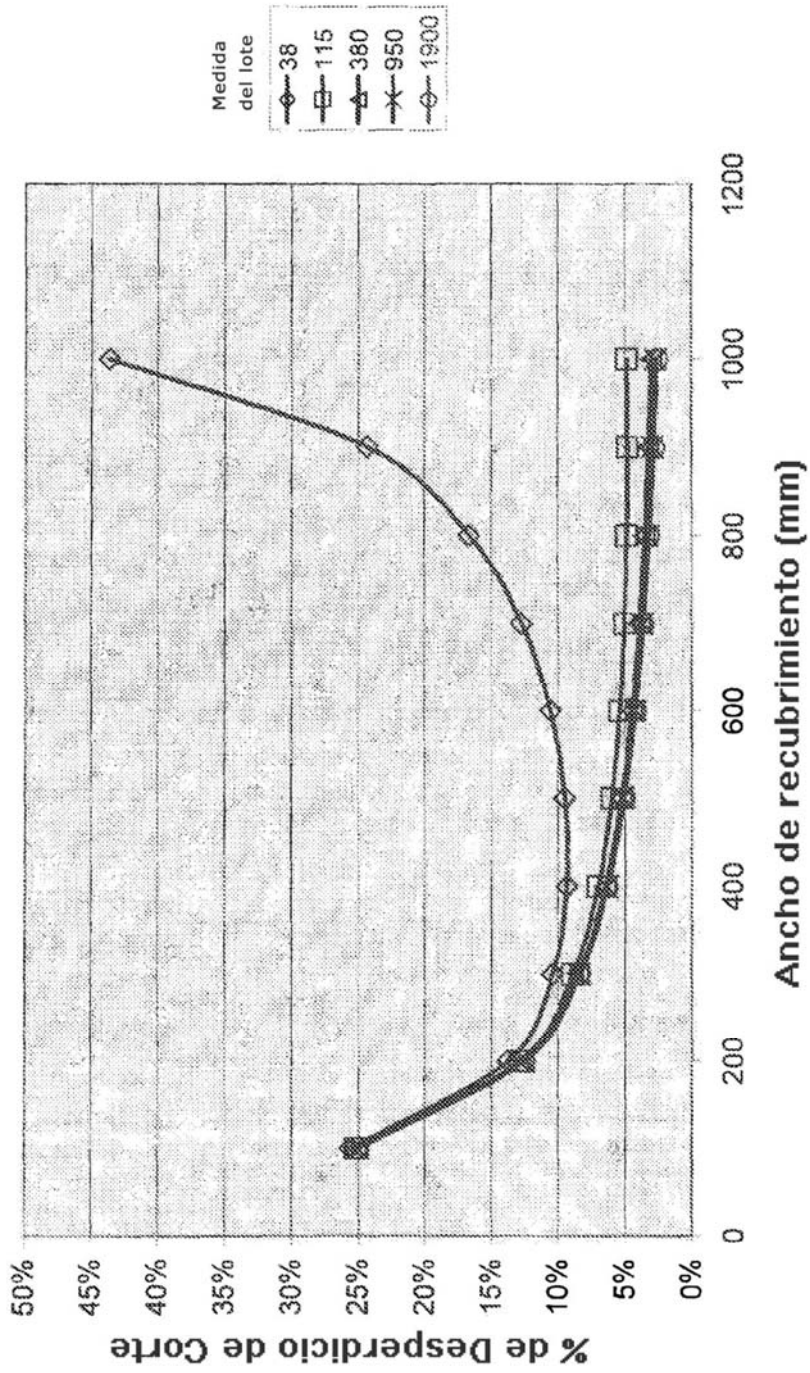


Figura 11

Desperdicio de embalaje frente al Ancho de Recubrimiento en Función de la Medida del lote

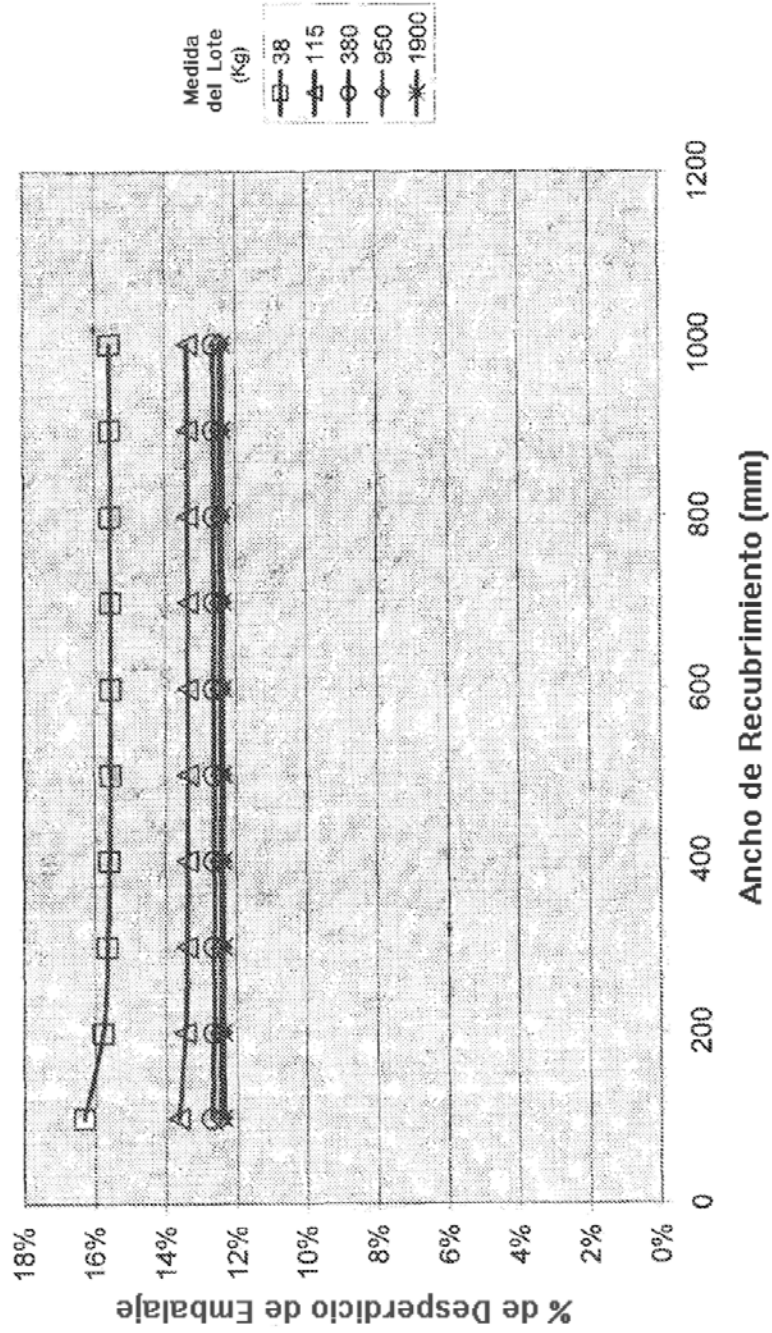


Figura 12

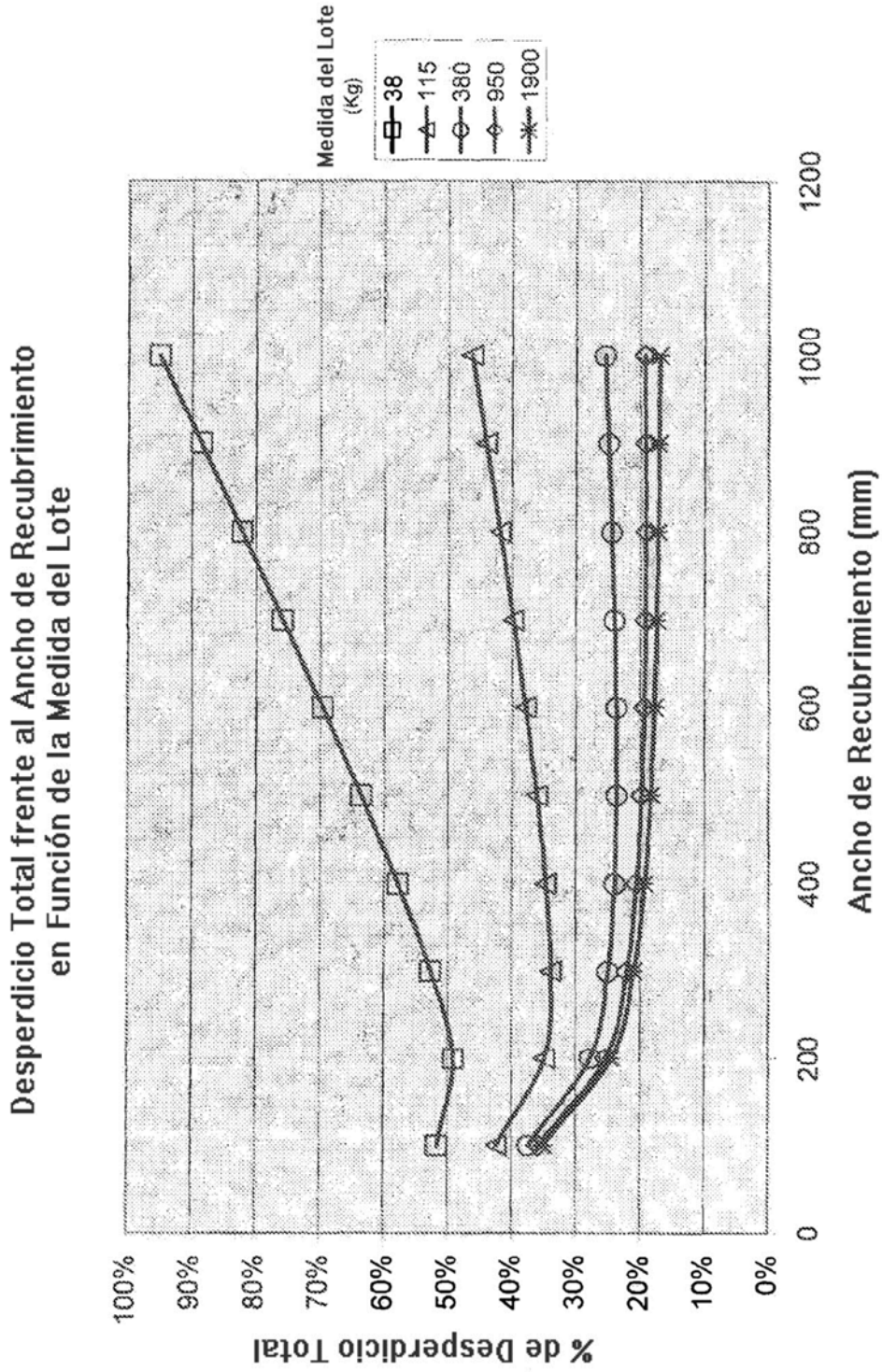


Figura 13