

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 016 457**

51 Int. Cl.:

A61J 3/06 (2006.01)

B29C 64/20 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2018 PCT/EP2018/061707**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2018 WO18206497**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2018 E 18723797 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2024 EP 3528767**

54 Título: **Sistema y método para producir objetos farmacéuticos mediante impresión 3D**

30 Prioridad:

11.05.2017 GR 20170100219

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

09.05.2025

73 Titular/es:

PHARMAPRINT LIMITED LLC (100.00%)

Sihleggstrasse 23

8832 Wollerau, CH

72 Inventor/es:

FREIDERIKOS, ACHILLEFS;

THEODOSOPOULOS, KONSTANTINOS y

HEINZE, ARNE-PATRIK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 016 457 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

Sistema y método para producir objetos farmacéuticos mediante impresión 3D

5 La invención se refiere a un sistema y un método para producir objetos farmacéuticos mediante impresión 3D.

La invención se refiere en particular al arte de fabricar objetos en 3D mediante la aplicación, acumulación o creación de capas para la creación de artículos impresos en 3D y, en particular, a un sistema que está especialmente modificado para la fabricación de múltiples comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, implantes y otros artículos farmacéuticos.

10 El sistema divulgado en esta invención para producir comprimidos, gránulos y cápsulas mediante impresión 3D no se ha divulgado en la técnica anterior. Hasta ahora, la impresión 3D no se ha aplicado de forma generalizada en el campo de la farmacia y la producción de comprimidos, gránulos o cápsulas farmacéuticos o no farmacéuticos.

15 El documento WO2017034951 se conoce en el estado de la técnica, que divulga un dispositivo y un sistema de impresión 3D para la producción de comprimidos farmacéuticos. De acuerdo con esa invención, se aplica una mezcla en polvo sobre una cinta en movimiento, creando la primera capa del comprimido antes de pulverizar un fluido aglutinante que unifique la mezcla y la prepare para recibir la siguiente capa. Este proceso se repite muchas veces, lo que da como resultado la creación de un comprimido sólido, pero particularmente poroso dispersable por vía oral con agua.

20 Uno de los principales inconvenientes de esta invención particular es el método de fabricación de los comprimidos, ya que se lleva a cabo mediante la aplicación constante de una mezcla, una parte de la cual no se usa para la preparación del comprimido, con el consiguiente desperdicio de materia prima. De manera adicional, es un factor limitante que el dispositivo pueda producir exclusivamente comprimidos porosos usando una mezcla de polvos que impide la fabricación de otros tipos, tales como cápsulas o gránulos compactos, y no prevé la posibilidad de imprimir objetos usando una materia prima fluida, llevándose a cabo el proceso de impresión mediante la aplicación continua de capas de material en etapas repetitivas hasta la formación del comprimido poroso.

30 En los documentos US2003090034 A1, WO2006020685 A2 y WO2014144630 A1 se divulgan ejemplos adicionales de impresión 3D para producir objetos farmacéuticos.

35 La mayoría de los fármacos se administran a través del tracto digestivo para su absorción intestinal o su entrada en el torrente sanguíneo desde la mucosa de la boca o la mucosa del recto. La ingestión de medicamentos presenta múltiples ventajas, ya que es indolora y fácil, la disolución del fármaco se ve facilitada por las abundantes secreciones digestivas, mientras que los cambios de pH a lo largo del tracto digestivo proporcionan un entorno adecuado para la absorción de prácticamente todos los fármacos. Además, la gran movilidad, la gran superficie y el abundante riego sanguíneo de la mucosa digestiva facilitan enormemente la absorción. La velocidad de absorción puede variar dependiendo de la formulación del comprimido, por ejemplo, la facilidad de desintegración, la solubilidad del recubrimiento y/o el tamaño de los gránulos contenidos en una cápsula. Por último, la absorción relativamente lenta por el sistema digestivo permite la posibilidad de una intervención precoz en caso de cualquier error.

45 A pesar de que la producción de fármacos administrados por el tracto digestivo presenta una serie de ventajas, la producción de gránulos, comprimidos, cápsulas y las correspondientes formulaciones farmacéuticas o no farmacéuticas ha sido hasta ahora un proceso complejo y particularmente costoso. Los costes de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, las unidades de producción, la maquinaria especializada y los materiales usados para producir medicamentos, y el aumento de los costes laborales contribuyen a un incremento significativo del precio de un fármaco.

50 Un inconveniente adicional se debe al elevado coste de mantener cantidades de medicamentos para emergencias. Especialmente en zonas remotas e inaccesibles, la emergencia potencial lleva al almacenamiento de cantidades de fármacos, que a menudo se dejan sin usar hasta la fecha de caducidad.

55 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es superar ventajosamente los inconvenientes y déficits del estado de la técnica anteriormente mencionados proponiendo un sistema de producción de objetos farmacéuticos, tal como comprimidos, gránulos y cápsulas, mediante impresión 3D.

60 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar el sistema propuesto para producir objetos farmacéuticos, tal como comprimidos, gránulos y cápsulas, por medio de impresión 3D, para la producción de impresiones individuales a elección del usuario individual.

65 El problema se resuelve mediante un sistema y un método para producir objetos farmacéuticos, tal como comprimidos, gránulos y cápsulas, mediante impresión 3D de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 9.

En el contexto de esta invención, los objetos farmacéuticos comprenderán pastillas, comprimidos, gránulos y cápsulas,

supositorios, implantes y otros artículos farmacéuticos, que se administran o se colocan en el cuerpo de un mamífero.

El sistema además comprende al menos un cabezal de impresión con una boquilla móvil por el sistema mecánico. El sistema comprende preferentemente un cabezal de impresión.

5 El sistema además comprende un sistema de base que lleva una base para recibir una mezcla preparada aplicada por el cabezal de impresión.

10 El cabezal de impresión realiza la acción de imprimir los productos de este sistema, dispensando capas repetidas de sustancia sobre una parte superior de una base de impresión para formar un objeto de forma predefinida.

15 El cabezal de impresión comprende al menos una boquilla de impresión. La boquilla es la parte del cabezal de impresión que permite el flujo de material en la base de impresión. Pueden tener o no una válvula para controlar el flujo de sustancia dependiendo de las características de las distintas sustancias fluidas, tales como polvos, gránulos, líquidos, geles, cremas, pastas, etc.

El sistema además comprende al menos un soporte para alojar al menos un cartucho, en donde el cartucho contiene una sustancia imprimible. El cartucho se puede retirar y/o sustituir.

20 Cada uno de los cartuchos puede contener una o más de una variedad de sustancias activas (API) que incluyen, aunque no de forma limitativa, las familias de: antibióticos, estatinas, estimulantes, antisépticos, antipiréticos, quimioterapéuticos, antiinflamatorios, antifúngicos, sustancias medicamentosas hormonales, diuréticos, anticonceptivos, psicotrópicos (antidepresivos, antipsicóticos, etc.), etc.

25 Los cartuchos pueden contener uno o más de una variedad de excipientes que incluyen, aunque no de forma limitativa, aglutinantes, recubrimientos, antiadherentes, colores, aromatizantes, resina, deslizantes, lubricantes, sorbentes, vehículos, edulcorantes, disolventes, polvos inertes, polímeros biodegradables, ceras, conservantes, desintegrantes, etc.

30 Los cartuchos pueden contener una o más de las diversas sustancias usadas en la medicina oriental, incluyendo, aunque no de forma limitativa, sustancias de farmacología herbaria, etc.

Los cartuchos pueden contener una o más de las diversas sustancias usadas en la medicina homeopática, incluyendo, aunque no de forma limitativa, tinturas, etc.

35 Los cartuchos pueden contener una o más de las diversas sustancias usadas en la medicina de bioingeniería, incluyendo, aunque no de forma limitativa, células madre, etc.

40 Los cartuchos pueden contener una o más de una variedad de sustancias compuestas creadas, en cualquier analogía de mezcla adecuada, a partir de cualquiera de las familias de sustancias anteriormente mencionadas.

Los cartuchos pueden contener una variedad de sustancias que pueden estar aún en fase de desarrollo o investigación, y aún no divulgadas.

45 Es una ventaja de la presente invención proporcionar un sistema para producir objetos farmacéuticos, tal como comprimidos, cápsulas y gránulos, por medio de impresión 3D, que pueden usar cartuchos que contengan el principio activo correspondiente y la sustancia plástica o cohesiva correspondiente que se usará en la impresión 3D.

50 Cuando un cartucho está vacío o cuando se necesita otra sustancia, el cartucho se puede extraer del soporte e insertar un nuevo cartucho.

Una ventaja adicional de la invención con el fin de hacer útil la presente invención es proporcionar sistemas para producir objetos farmacéuticos, tal como comprimidos, cápsulas y gránulos, en diferentes tamaños y con capacidades adicionales opcionales, que cubren los requisitos de impresión 3D más sencillos y a la vez más complejos.

55 De manera adicional, el sistema puede comprender una pluralidad de soportes para cartuchos que contengan cada uno una sustancia diferente para la impresión secuencial o simultánea de más de un fármaco a la vez.

60 Los soportes pueden alojar una pluralidad de cartuchos con un conjunto específico de sustancias imprimibles para imprimir una determinada clase de objetos farmacéuticos. Cuando se imprime un objeto farmacéutico de una clase diferente, se puede sustituir toda la pluralidad de cartuchos.

En una realización ventajosa, el sistema tiene más de un cabezal de impresión.

65 El sistema mecánico puede comprender un brazo mecánico que termina en un cabezal de impresión y que se puede mover en una, dos o tres direcciones, imprimiendo con precisión a través del cabezal el artículo necesario cada vez.

Un brazo robótico es un ejemplo de brazo mecánico, normalmente programable, con funciones similares a las de un brazo humano; el brazo puede ser la suma total del mecanismo o formar parte de un robot más complejo. Los eslabones de un manipulador de este tipo están conectados por articulaciones que permiten movimientos de rotación (tal como en un robot articulado) o desplazamiento de traslación (lineal). Se puede considerar que los eslabones del manipulador forman una cadena cinemática. El extremo de la cadena cinemática del manipulador se denomina efector final y es análogo a la mano humana.

Para las necesidades del presente sistema se pueden usar los siguientes tipos de brazos robóticos:

- Robot cartesiano/Robot de pórtico: se usa para trabajos de recogida y colocación, aplicación de sellante, operaciones de montaje, manejo de máquinas-herramienta y soldadura al arco. Es un robot cuyo brazo tiene tres articulaciones prismáticas, cuyos ejes coinciden con un coordinador cartesiano.
- Robot cilíndrico: se usa para operaciones de montaje, manejo en máquinas-herramienta, soldadura por puntos y manejo en máquinas de fundición a presión. Es un robot cuyos ejes forman un sistema de coordenadas cilíndrico.
- Robot esférico/Robot polar: se usa para manejar máquinas-herramienta, soldadura por puntos, fundición a presión, máquinas de desbarbado, soldadura con gas y soldadura al arco. Es un robot cuyos ejes forman un sistema de coordenadas polares.
- Robot SCARA: se usa para trabajos de recogida y colocación, aplicación de sellante, operaciones de montaje y manejo de máquinas-herramienta. Este robot dispone de dos articulaciones giratorias paralelas que le permiten amoldarse en un plano.
- Robot articulado: se usa para operaciones de montaje, fundición a presión, máquinas de desbarbado, soldadura con gas, soldadura al arco y pintura por pulverización. Es un robot cuyo brazo tiene al menos tres articulaciones giratorias.
- Robot paralelo: un uso es una plataforma móvil que maneja simuladores de vuelo en cabina. Es un robot cuyos brazos tienen articulaciones prismáticas o giratorias concurrentes.
- Robot antropomorfo: su forma recuerda a la de una mano humana, como ejemplo con dedos y pulgares independientes.

El sistema mecánico puede comprender una estructura de soporte, también denominada puente, que es la estructura mecánica usada habitualmente en las impresoras 3D. La estructura de soporte consiste en estructuras que son verticales y paralelas al suelo. La estructura de soporte lleva el cabezal de impresión y lo mueve en dirección arriba/abajo y/o en dirección X y/o en dirección Y o permanece quieta con la base de impresión haciendo todos los movimientos necesarios.

El sistema establece una conexión en comunicación de fluidos entre el soporte y el cabezal de impresión. La sustancia de impresión puede fluir a través de una línea de alimentación desde un cartucho en el soporte hasta el cabezal de impresión. La línea de impresión puede ser flexible, de modo que el portador puede permanecer en una posición fija mientras el cabezal de impresión se mueve a la posición de impresión por el sistema mecánico.

Alternativamente, el soporte y el cabezal de impresión se pueden acercar el uno al otro para establecer una conexión en comunicación de fluidos directa entre un cartucho en un soporte y el cabezal de impresión.

Preferentemente, el sistema comprende una unidad de cargador con al menos un soporte, preferentemente una pluralidad de soportes.

En particular, al menos una parte de la unidad de cargador es móvil, de modo que el soporte pueda realizar un movimiento.

Por ejemplo, mediante el movimiento de la unidad de cargador, un cartucho que se aloje en uno de una pluralidad de soportes puede ser transportado a una posición de entrega, donde se puede establecer una conexión en comunicación de fluidos entre el cartucho y el cabezal de impresión. Después de otro movimiento de la unidad de cargador, se puede mover otro cartucho a la posición de entrega, de modo que una pluralidad de sustancias se pueda rellenar sucesivamente en el cabezal de impresión.

La unidad de cargador puede comprender un actuador, en particular, un servomotor, un accionamiento neumático, un accionamiento hidráulico, un accionamiento por cadena o un accionamiento magnético para permitir el movimiento de al menos una parte de la unidad de cargador, en particular, para permitir el movimiento de un soporte o de una pluralidad de soportes.

Una pluralidad de soportes puede estar dispuesta en un carrusel, de modo que para mover un solo cartucho hay que mover todos los soportes. Una pluralidad de soportes puede alternativamente estar dispuesta en línea sobre un carril guía y se puede desplazar para ser llevada a una posición de entrega.

5 En una realización preferente del sistema comprende al menos una varilla de empuje móvil, preferentemente unida al soporte, para descargar un cartucho. Por consiguiente, los cartuchos usados para el sistema no necesitan equipos mecánicos para su descarga. Una varilla de empuje móvil y un actuador para mover la varilla de empuje permiten dosificar de forma exacta y reproducible una cantidad de una sustancia medida de acuerdo con una receta seleccionada.

10 El sistema puede también comprender un dispositivo de apertura, preferentemente, conectado con el soporte, para abrir un cartucho. Por ejemplo, el soporte puede comprender una aguja para perforar un cartucho, un extractor de tapones o una clavija para abrir una válvula del cartucho.

15 El sistema puede también comprender un dispositivo de cierre, preferentemente, conectado con el soporte, para cerrar al menos temporalmente un cartucho durante un tiempo en el que no se necesita para imprimir.

20 El sistema puede comprender una unidad de lectura, preferentemente, conectada con el soporte, para identificar una marca de identificación en un cartucho. Por consiguiente, el sistema puede reconocer un tipo de sustancia contenida en el cartucho, una fecha de caducidad, una cantidad objetivo u otros datos asociados al cartucho.

La unidad de lectura permite el apoyo logístico, como las estadísticas o el pedido automatizado de recargas. La logística se beneficia de la reducción de volumen y peso, así como de las necesidades de consumo de energía.

25 En una realización preferente del sistema, el sistema comprende un soporte con un dispositivo de control de la temperatura. El soporte puede permitir calentar y/o enfriar los cartuchos.

30 El sistema comprende un cabezal de impresión con un dispositivo de control de la temperatura. El cabezal de impresión puede ser calentable y/o enfriable.

35 En particular, el cabezal de impresión comprende un cuerpo de cabezal de impresión con hendiduras, aletas o canales para guiar un agente atemperante, por ejemplo, un fluido atemperante o un gas atemperante, como aire de enfriamiento. Alternativamente, el cabezal de impresión puede comprender un conductor térmico que se puede calentar eléctricamente.

El cabezal de impresión se puede cubrir con un manto de aislamiento térmico si se requieren altas temperaturas.

40 En una realización preferente, el cabezal de impresión comprende un cuerpo de cabezal de impresión que proporciona un volumen para una sustancia de impresión. El cuerpo de cabezal de impresión puede comprender una abertura para recibir una sustancia fluida de un cartucho, que en particular se puede conectar a una línea de alimentación.

El cabezal de impresión comprende una herramienta de agitación, en particular, un tornillo sin fin, que se dispone en el cuerpo del cabezal de impresión.

45 La herramienta de agitación puede ser móvil, por ejemplo, giratoria dentro del cuerpo de cabezal de impresión.

Preferentemente, el sistema comprende un actuador para mover la herramienta de agitación.

50 El cabezal de impresión puede comprender un doble cuerpo: a) un cuerpo duro externo de forma cilíndrica u otra forma, preferentemente, hecho de material reciclable, y b) un contenedor interior hecho de material elástico/flexible/comprimible. En la parte superior podría haber un tapón y en la inferior una tapa conectada a ambos cuerpos y provista de una boquilla de impresión posiblemente equipada con una válvula.

55 El cabezal de impresión comprende una herramienta que es adecuada para mezclar y empujar. Con este fin, la herramienta de agitación es al menos parcialmente plegable, en particular, la herramienta de agitación comprende un cabezal plegable.

60 La herramienta de agitación con el cabezal plegable puede estar hecha de Kevlar, de fibras de carbono o de una pasa de epoxi.

El cabezal plegable puede proporcionar un efecto de vacío en la boquilla del cabezal de impresión para impedir el goteo.

65 Ventajosamente, el cabezal de impresión comprende una boquilla con una válvula, por ejemplo, una válvula de retención, una válvula de cierre, una válvula de bola o una válvula de clavija.

El cabezal de impresión puede comprender una boquilla de pulverización y una línea de suministro de aire comprimido, vapor, agua, disolventes, tintas farmacéuticas, tintas de colores alimentarias y más.

5 El vapor podría ofrecer adherencia a sustancias muy secas, permitiendo velocidades de producción muy rápidas y productos acabados muy porosos. El vapor puede acelerar la farmacocinética.

Lo mismo se puede hacer con una combinación de vapor y adhesivos y aglutinantes/disolventes farmacéuticos y agua.

10 El aire a presión podría ayudar a secar los artículos en producción o usarse del mismo modo que el vapor, pero con pastillas (etc.) creadas a partir de sustancias que se podrían ver afectadas por el calor y/o el agua.

Se pueden usar tintas de colores para marcar las diferentes dosis.

15 Todavía otra ventaja de la invención es la presentación de un cabezal de impresión plegable que, además de remover, también extraiga el aire de la mezcla, creando comprimidos, gránulos o cápsulas más compactos cuando sea necesario.

20 Ventajosamente, el sistema comprende un emisor de energía, que está vinculado al cabezal de impresión. El emisor de energía puede estar dispuesto en un sistema mecánico y se puede mover junto con el cabezal de impresión o el emisor de energía puede estar directamente unido al cabezal de impresión. El emisor de energía permite secar o fijar una cantidad de una sustancia después de que haya salido de la boquilla del cabezal de impresión.

25 En particular, el emisor de energía es un faro de fotopolímero, un emisor de infrarrojos, un láser, un emisor de microondas, una boquilla de pulverización de nitrógeno líquido, una boquilla de aire comprimido o una boquilla de vapor.

El cabezal de impresión puede comprender una pluralidad de boquillas. Por consiguiente, se puede imprimir una pluralidad de objetos farmacéuticos en paralelo.

30 En una realización conveniente de la invención, el sistema comprende una unidad de limpieza para limpiar el cabezal de impresión y/o un cartucho. La unidad de limpieza puede comprender un tanque de lavado y/o un puerto de lavado.

35 El puerto de lavado se puede conectar a un depósito de fluido de limpieza y/o a un sistema de filtración de fluido de limpieza.

Después del uso, el cabezal de impresión, preferentemente junto con una herramienta de agitación y/o empuje, se puede limpiar, de tal forma que no se contamine el cabezal de impresión cuando se use la próxima vez, con una receta diferente.

40 La unidad de limpieza puede ser un lugar especial reservado en el sistema de impresión 3D. La unidad de limpieza puede comprender un área cerrada con puertas que son necesarias para introducir los cabezales de impresión.

45 Estas puertas, o aberturas, tienen preferentemente todos los automatismos necesarios para ser controladas, apertura-cierre-bloqueo, y monitorizadas, así como cualquier otro mecanismo dentro de esta área.

50 Preferentemente, las puertas o aberturas tienen el sellado necesario para que el área cerrada quede aislada del resto del volumen del sistema de manera que no se comprometan las funciones vitales del sistema, como el vacío y el control del clima, cuando están en uso, mediante la evaporación de líquidos en uso y el almacenamiento aquí o mediante el uso de vapor. El cabezal de impresión, justo después de su uso, se traslada aquí por el sistema mecánico.

55 La unidad de limpieza comprende preferentemente un suministro de aire calentado para secar el cabezal de impresión, boquillas para dispensar vapor, aire comprimido, pulverización de agua y/o disolvente, una aspiración de vacío para eliminar el vapor y el exceso de líquidos, cepillos, agujas para limpiar boquillas muy estrechas, válvulas, válvulas respiradoras, un depósito que contiene disolventes y/o agua, en el que se puede sumergir y limpiar el cabezal de impresión, un emisor de ultrasonidos y/o un emisor láser de limpieza específico.

60 El tanque puede comprender un sistema de circulación de líquidos que puede incluir circuladores, filtros, tal como filtros de carbón activo, microfiltros y filtros farmacéuticos específicos, como los filtros HEPA H13, y sus correspondientes tubos.

65 En una realización preferente de la invención, el sistema comprende un sistema de control de la temperatura para ajustar la temperatura de la base de impresión. El sistema de base de impresión puede comprender conductos o canales de aire para guiar un agente atemperante, por ejemplo, un fluido atemperante o un gas atemperante, como aire de enfriamiento.

La temperatura de la base de impresión se puede ajustar en un intervalo de -5 °C a 40 °C. Preferentemente, la base

de impresión se calienta para ayudar a la evaporación y favorecer el secado de los objetos impresos.

5 Ventajosamente, el sistema comprende una base de impresión que comprende ubicaciones de impresión formateadas para dar forma al objeto farmacéutico, en particular, rebajes convexos. La sustancia se puede imprimir en una ubicación de impresión formateada receptiva, lo que afecta a la forma del objeto farmacéutico. La parte inferior del objeto puede tener, por ejemplo, una forma convexa en lugar de plana.

10 Las ubicaciones de impresión formateadas permiten crear un objeto farmacéutico, tal como una pastilla, que tiene una forma como la que tienen mayoría de tales objetos, por ejemplo, pastillas, realizadas por medios tradicionales. Pueden tener una forma lenticular simétrica.

También se pueden crear formas más complejas para ayudar al reconocimiento visual inmediato de los artículos producidos, por ejemplo, en forma de corazón, rombo, osito de peluche para uso pediátrico.

15 La parte inferior también puede tener la forma de la parte trasera de un osito de gominola, un Papá Noel, un conejo de Pascua o cualquier otra forma típica de alimento, de modo que un objeto farmacéutico se pueda imprimir con la forma de una de esas formas típicas de alimento.

20 La base de impresión puede tener rebajes que están adaptados para aceptar blísteres de pastillas. Normalmente, los blísteres de pastillas se crean mediante láminas de un plástico adecuado formadas al vacío. Los objetos farmacéuticos se pueden imprimir dentro de un blíster colocado. Por tanto, se puede ahorrar tiempo y se evita el contacto con cualquier otra cosa que no sea el entorno estéril de la impresora 3D.

25 Una vez completada la impresión, un dispositivo de cierre puede aplicar la membrana o película de sellado para sellar herméticamente los blísteres.

Una acción adicional podría ser el etiquetado de los blísteres sellados mediante un dispositivo de etiquetado, tal como un láser, que está conectado al sistema mecánico.

30 El sistema puede comprender una base de impresión que comprende un conductor térmico, en particular, dispuesto en el lado opuesto a un lado que tiene ubicaciones de impresión formateadas. Por consiguiente, la base de impresión se puede calentar directamente, por ejemplo, para secar la sustancia impresa.

35 El sistema puede comprender un sensor de temperatura para monitorizar la temperatura de la base de impresión. El sensor de temperatura puede ser un sensor de contacto o un sensor sin contacto, por ejemplo, un sensor IR o láser.

El sistema puede comprender una unidad de control de la temperatura, que comprende un sensor de temperatura, un termostato y/o un interruptor térmico.

40 La base de impresión puede ser de metal y/o aleaciones metálicas como el alclad, una lámina de aluminio resistente a la corrosión formada por aluminio de gran pureza con capas superficiales pegadas metalúrgicamente a un material de núcleo de aleación de aluminio de alta resistencia), como las variedades de acero inoxidable, por ejemplo, tipo 310-310S, un acero inoxidable austenítico altamente aleado usado para aplicaciones a alta temperatura. El alto contenido en cromo y níquel confiere al acero una excelente resistencia a la oxidación, así como una gran resistencia a alta temperatura, o el tipo 316, excelente para usos alimentarios y quirúrgicos (una aleación a la que se añade molibdeno evita formas específicas de corrosión gracias a su mayor resistencia a la corrosión por cloruros) y otros.

50 La base de impresión puede estar hecha de plástico y/o materiales compuestos. La base de impresión puede ser de vidrio templado, tal como vidrio de borosilicato, vidrio 7740. La base de impresión puede comprender cerámica, tal como vitrocerámica. La vitrocerámica tiene la ventaja de la fabricación de vidrio, así como las propiedades especiales de la cerámica. Puede soportar temperaturas de soldadura de hasta 700 manteniendo propiedades como la nula porosidad, alta resistencia, tenacidad, baja expansión térmica, estabilidad a altas temperaturas, maquinabilidad, alta durabilidad química, biocompatibilidad, capacidades de aislamiento, En la fabricación, las vitrocerámicas se valoran por tener la resistencia de la cerámica combinada con las propiedades de sellado hermético del vidrio.

55 Preferentemente, la base de impresión tiene un revestimiento, en particular, un revestimiento de esmalte cerámico. El objeto farmacéutico impreso se puede desprender de la base de impresión y no se adhiere a la base de impresión.

60 Se pueden usar muchos tipos de revestimiento, por ejemplo: esmalte cerámico, una capa o revestimiento impermeable de una sustancia vítrea, que se ha fundido con un cuerpo cerámico mediante cocción, nanorevestimiento de sílice, nanorevestimiento de plata, que es antibacteriano y antifúngico, dióxido de titanio (TiO₂), nanopartículas, que son esterilizantes y tienen propiedades antiincrustantes.

65 El sistema de base también puede comprender un extractor de objetos.

El extractor de objetos puede estar formado por un mecanismo basculante, que inclina la base de impresión, de modo

que los objetos farmacéuticos impresos se deslicen por la base de impresión hasta un punto de recogida, por ejemplo, en una papelera.

5 El extractor de objetos puede estar formado por clavijas extractoras móviles o boquillas de gas conectables a ubicaciones de impresión formateadas de la base de impresión. Cada objeto impreso puede ser expulsado de la ubicación de impresión por la presión de una clavija extractora que pincha desde un orificio en una ubicación de impresión o por la presión del soplado de un orificio en una ubicación de impresión.

10 En una realización preferente de la invención, el sistema de base comprende un sostén de base para recibir una base de impresión. La base de impresión se puede retirar y/o sustituir.

15 En el mismo sistema se puede usar una base de impresión con diferentes ubicaciones de impresión formateadas. Una base de impresión que lleva un objeto impreso se puede retirar del sistema y sustituir por una base de impresión nueva.

En otra realización beneficiosa, el sistema para impresión 3D comprende un sistema de base mecánico capaz de mover la base de impresión en una o más direcciones.

20 La base de impresión se puede, por ejemplo, levantar en un nivel de impresión y bajar después de la impresión. La base de impresión también se puede mover para completar el movimiento del sistema mecánico para mover el cabezal de impresión con el fin de lograr una impresión 3D completa también con solo un movimiento unidimensional o bidimensional del cabezal de impresión.

25 Un sistema ventajoso para imprimir en 3D comprimidos, gránulos y cápsulas tiene una base controlada térmicamente con ubicaciones de impresión formateadas que tienen conductos de aire para controlar con precisión la temperatura y la humedad de los artículos impresos.

30 En una realización preferente de la invención, el sistema comprende una cámara, en particular, con una puerta, para establecer una atmósfera controlada. El sistema está equipado con unidades individuales, tales como filtros de ventilación, conductos de ventilación, filtros de aire, un filtro de carbón activado, un sistema de aire acondicionado, un sistema de secado al aire, un sistema de vacío con una bomba de vacío y un depósito de limpieza del cabezal.

35 Una ventaja de la invención es la capacidad del sistema presentado para funcionar de forma autónoma o conjuntamente con un ordenador para recibir órdenes de impresión 3D de gránulos, comprimidos y cápsulas.

Con el fin de que funcione, el sistema se controla preferentemente mediante un ordenador o una serie de ordenadores. Este ordenador funciona con un sistema operativo, por ejemplo, Windows, Linux, IOs, etc. y se le proporciona todo el software necesario para ejecutar sus tareas.

40 El ordenador controla preferentemente todas las operaciones y acciones del sistema. Cada subsistema, dispositivo y mecanismo se puede controlar y hacer funcionar mediante un controlador. Un controlador es un dispositivo comparativo que recibe una señal de entrada procedente de una variable medida del proceso, compara este valor con el de un valor de punto de control predeterminado y determina la cantidad adecuada de señal de salida requerida por el elemento de control final para proporcionar una acción correctiva dentro de un bucle de control, un PLC, una EPROM, etc.

50 En muchos casos, los mismos cables que conectan cada dispositivo al ordenador pueden ser la fuente de alimentación de este dispositivo (ejemplo USB). El ordenador puede estar equipado con todos los subsistemas necesarios para interactuar con el usuario del sistema, tal como la pantalla (táctil, capacitiva, LCD u otra), un método de entrada (pantalla táctil, teclado, botones multifunción u otros), sistemas de alerta sonora y/o visual, botones de encendido/apagado y cualquier otro medio del sistema de interacción.

El ordenador puede estar equipado con el software necesario para realizar sus funciones.

55 Preferentemente, el ordenador tiene la capacidad de ejecutar autodiagnósticos en cada subsistema del mecanismo e informar al usuario de la necesidad de mantener o reparar cualquier parte del sistema o un fallo inminente. De esta manera disminuyen los costes de mantenimiento y aumenta la disponibilidad del sistema.

60 Preferentemente, el ordenador se encarga, según sea necesario, de calibrar los mecanismos móviles.

Preferentemente, el ordenador dispone de la base de datos necesaria para seleccionar cualquier mezcla disponible y cualquier método adecuado para crear cualquier producto, así como la forma de cada producto (pastilla, gránulo, comprimido, supositorio, etc.).

65 Preferentemente, el ordenador mantiene la base de datos de estadísticas de uso y puede informar al usuario de que un cartucho que contiene una sustancia concreta (o una mezcla de sustancias) se está agotando o incluso pedir

directamente el cartucho necesario en línea agilizando por tanto la operación logística.

La base o bases de datos necesarias para las operaciones del sistema pueden estar almacenadas en la memoria del ordenador y/o en una posición en línea (almacenamiento de datos en Internet, servidor remoto, nube, etc.). Se puede actualizar a medida que aparezcan nuevos productos (así como actualizaciones del programa) o se puede restaurar desde allí si se produce un funcionamiento defectuoso. Para lograrlo, el ordenador puede estar provisto de un módem (módem, enrutador, etc.) conectado a la red por cable o tecnología inalámbrica. Se pueden proporcionar copias de seguridad de los programas informáticos, bases de datos, etc., mediante memorias flash extraíble, discos duros externos, almacenamiento de datos en línea, etc.

El ordenador puede interactuar con otros dispositivos (ordenadores externos, accesorios informáticos como ratones, teclados, cámaras web, discos duros portátiles, micrófonos, impresoras, escáneres y tabletas, altavoces, teléfonos inteligentes, pantallas, etc. por cable (USB, DVI, HDMI, etc.) o mediante tecnologías inalámbricas.

En el caso de sistemas pequeños (de mesa o portátiles), el ordenador podría ser externo al sistema (independiente).

Todos los subsistemas de control electrónico: controladores, reguladores y otros, se pueden comunicar directamente (por cable) o indirectamente (mediante el uso de bluetooth, Wi-Fi, IR u otros) con el uso de un dispositivo de interfaz (sistema a ordenador) que comprende los controladores y programa o programas (o aplicación o aplicaciones) necesarios para instalar en el ordenador usado.

La alimentación eléctrica de todos los subsistemas del sistema puede ser suministrada por un módulo que comprende entrada de energía eléctrica (cable o cables y/o cargador inalámbrico), convertidor de potencia, por ejemplo, 220 V/12 V, batería (o paquete de baterías), SAI (un sistema de alimentación ininterrumpida, también fuente de alimentación ininterrumpida, SAI o batería/compensador de reserva, es un aparato eléctrico que suministra energía de emergencia a una carga cuando falla la fuente de alimentación de entrada o la red eléctrica), un sistema de alimentación auxiliar o de emergencia o un generador de reserva, así como salidas de alimentación (USB u otras).

El problema también se resuelve mediante un método para producir objetos farmacéuticos, tal como comprimidos, gránulos y cápsulas, mediante impresión 3D, en particular, con un sistema como se ha descrito anteriormente.

El método comprende las siguientes etapas.

Se proporciona al menos una sustancia farmacéutica en al menos un cartucho. El cartucho se coloca en un soporte. Se establece una conexión en comunicación de fluidos entre el cartucho y un cabezal de impresión, de modo que la sustancia farmacéutica pueda salir del cabezal de impresión a través de la boquilla del cabezal de impresión. La boquilla del cabezal de impresión se mueve de acuerdo con un programa de impresión 3D y la sustancia farmacéutica se dispensa en una base de impresión.

El cartucho se puede transferir al cabezal de impresión y desplazarse con el cabezal de impresión.

Una cantidad de al menos una sustancia farmacéutica se dosifica desde el cartucho al cabezal de impresión, y la sustancia se agita en el cabezal de impresión, en particular, se mezcla una pluralidad de sustancias farmacéuticas.

Se puede imprimir un fluido farmacéutico compuesto y mezclado de acuerdo con una receta especificada.

Una pluralidad de cartuchos, cada uno de los cuales contiene una sustancia farmacéutica diferente, pueden estar dispuestos en un cargador, y el cargador se puede mover con respecto al cabezal de impresión a una posición, en donde un cartucho seleccionado está conectado mediante fluido con el cabezal de impresión. Se puede dosificar una cantidad de una sustancia farmacéutica respectiva en el cabezal de impresión, preparando de este modo una mezcla farmacéutica de acuerdo con una receta farmacéutica.

En una realización beneficiosa, el sistema comprende una pluralidad de cabezales de impresión, que se mueven independientemente y que dispensan cada uno una sustancia a una base de impresión. Un primer cabezal de impresión se puede rellenar con una sustancia de cobertura o cubierta, otro cabezal de impresión se puede rellenar con una primera sustancia de contenido y un cabezal de impresión adicional puede contener una sustancia de contenido adicional, de modo que se puedan imprimir objetos farmacéuticos dentro de una estructura interior.

El método de acuerdo con la invención es favorable para situaciones en las que se deben proporcionar regularmente objetos farmacéuticos diseñados individualmente de composición similar, tal como en hospitales, en residencias de ancianos, en embarcaciones de crucero, en buques de guerra o en campos de refugiados.

El almacenamiento de las sustancias matriz es más fácil que el almacenamiento de un stock para la implementación de todos y cada uno de los determinados productos farmacéuticos.

Se logra una reducción de envases con beneficio ecológico y reducción de costes.

Se puede aplicar una base de impresión con ubicaciones de impresión formateadas a un sistema de base de impresión antes de la impresión. La sustancia farmacéutica se puede dispensar en las ubicaciones de impresión formateadas.

5 Después de la impresión, se puede limpiar el cabezal de impresión.

El método comprende la etapa de proporcionar al menos una sustancia en al menos un cartucho, comprendiendo la sustancia preferentemente al menos una de una masa grasa, un almidón, una harina, una gelatina, un edulcorante, un sabor natural, un sabor artificial y un colorante.

10

Estas sustancias alimenticias garantizan que los objetos impresos sean digeribles y sabrosos.

El cartucho puede contener también otras sustancias alimenticias que se pueden usar como excipientes, como agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes espesantes, aglutinantes, agentes edulcorantes, coadyuvantes de recubrimiento de azúcar, antiaglomerantes, emulsionantes, acidulantes, reguladores de la acidez, agentes antiespumantes y espumantes, antioxidantes, agentes de carga, colorantes alimentarios, agentes de retención del color, aromatizantes, potenciadores del sabor, agentes de esmaltado, humectantes, conservantes, estabilizadores, edulcorantes, etc.

15

Las sustancias adicionales se pueden proporcionar en cartuchos separados, de modo que un material compuesto que contenga sustancias farmacéuticas y sustancias alimenticias se pueda mezclar en el cabezal de impresión de acuerdo con una receta predeterminada.

20

En una realización preferente del método, la sustancia farmacéutica proporcionada en al menos un cartucho comprende al menos un antipirético, un analgésico, un fármaco antipalúdico, un antibiótico, un antiséptico, una medicación psiquiátrica, un estabilizador del estado de ánimo, un reemplazo hormonal, un anticonceptivo oral, un estimulante, un tranquilizante y una estatina.

25

Un antipirético, por ejemplo, un acetaminofén, reduce la fiebre, pirexia o pirosis. Un analgésico o calmante, por ejemplo, acetaminofén, fármacos antiinflamatorios no esteroideos u opiáceos, reduce el dolor. Los fármacos antipalúdicos, por ejemplo, la cloroquina y la hidroxiclороquina tratan la malaria. Los antibióticos inhiben el crecimiento bacteriano. Los antisépticos impiden la proliferación de gérmenes cerca de las quemaduras, cortes y heridas. Los estabilizadores del estado de ánimo son, por ejemplo, el litio y la valpromida. Un reemplazo hormonal es, por ejemplo, el estrógeno o la progesterona. Los anticonceptivos orales son, por ejemplo, los enovid, pastillas "bifásicas" y pastillas "trifásicas". Los estimulantes son, por ejemplo, los metilfenidatos y las anfetaminas. La clorpromazina es un ejemplo de medicamento antipsicótico. El clordiazepóxido, diazepam y alprazolam son ejemplos de sedantes e hipnóticos de la clase de las benzodiazepinas. Las estatinas son, por ejemplo, lovastatina, pravastatina y simvastatina.

30

35

El sistema inventivo y el método inventivo se pueden aplicar a la formulación de un preparado de paracetamol para uso pediátrico. Los niños de 6 a 8 años deben ingerir 250 mg, los niños de 8 a 10 años 375 mg, los niños de 10 a 12 años 500 mg, los niños de 12 a 15 años 750 mg cada 4 a 6 horas.

40

En un ejemplo, manteca de cacao, cacao en polvo, azúcar y leche o masa de chocolate y una cantidad de paracetamol adecuada al fármaco que se desea producir, por ejemplo, 250 mg de paracetamol, se dispensan al cabezal de impresión, se mezclan y se amalgaman. El cabezal de impresión se calienta para alcanzar la temperatura de fusión de los ingredientes.

45

El principal factor para no usar chocolate y otras sustancias que atraen el gusto, hasta ahora, era el hecho de que se podían confundir con golosinas y provocar una intoxicación por consumo excesivo.

50

Mediante la producción de tales objetos farmacéuticos con una impresora 3D capaz de dosificar con precisión se elimina prácticamente este peligro, también debido al hecho de que la forma de tales comprimidos puede facilitar su distinción, así como las cantidades extremadamente pequeñas que se pueden producir.

55

Por otro lado, sustancias como el chocolate pueden facilitar la aceptación de los fármacos por aquellos a los que normalmente no les gustan.

La producción de un comprimido de este tipo se usará como ejemplo de la función del sistema de impresión 3D.

60

La primera etapa consiste en dar al sistema una entrada que especifique el producto deseado, por ejemplo, un comprimido de paracetamol-chocolate de 250 mg para uso pediátrico.

65

El sistema selecciona los cartuchos que contienen los ingredientes (sustancias) necesarios y, tras retirar secuencialmente sus tapones protectores, llena el cabezal de impresión que se ha colocado en la posición de llenado. A continuación, se limpian las boquillas de los cartuchos con un dispositivo de limpieza y se vuelven a colocar sus tapones. El cabezal de impresión se calienta a una temperatura de 30 a 35 grados Celsius para ayudar a la fusión de

los excipientes, mientras el mecanismo de mezcla comienza a amalgamar la sustancia farmacéutica y los excipientes.

El cabezal de impresión se coloca sobre la base de impresión e inicia el procedimiento de impresión de acuerdo con los comandos del software específico. La base de impresión, a su vez, enfría los objetos mientras se imprimen para
5 ayudar a su rápida solidificación, a una temperatura de 20 grados Celsius. Al mismo tiempo, los dispositivos de control del flujo de aire y la temperatura del sistema ayudan a enfriar los comprimidos en construcción.

El procedimiento finaliza cuando la base de impresión suministra los artículos producidos para su envasado y el cabezal de impresión y la base se limpian y esterilizan a fondo para que estén listos para la siguiente tarea del sistema. Otros excipientes que se pueden usar para obtener el sabor y la textura deseados de los comprimidos, por ejemplo, manteca de cacao, cacao en polvo, azúcar, leche, chocolate blanco, caramelo, sabor a fresa, chocolate negro y otros sabores.
10

Estos y otros objetivos, características y ventajas de la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, se harán evidentes en la siguiente descripción detallada.
15

La invención se hará evidente para los expertos en la materia con referencia a los dibujos adjuntos en los que se ilustra de una manera ilustrativa y no limitativa.

20 La figura 1 muestra un esquema en perspectiva de una realización básica ilustrativa del sistema de producción por impresión 3D de comprimidos, gránulos y cápsulas;

la figura 2 muestra un esquema en perspectiva de la realización básica del sistema para producir comprimidos, gránulos y cápsulas mediante impresión 3D, con su puerta abierta;
25

la figura 3 muestra un esquema en perspectiva de una realización a modo de ejemplo del sistema de producción, al estar conectado a un ordenador, también se muestra el cabezal de impresión doble del sistema;

30 la figura 4 ilustra un esquema en perspectiva de otra realización a modo de ejemplo del sistema para producir comprimidos, gránulos y cápsulas mediante impresión 3D;

la figura 5 muestra una vista en perspectiva trasera del sistema para producir comprimidos, gránulos y cápsulas mediante impresión 3D, donde también se muestra cómo se realiza el suministro;

35 la figura 6 muestra en sección la realización del sistema de producción de comprimidos, gránulos y cápsulas mediante impresión 3D, mostrando también sus componentes individuales;

la figura 7 muestra en una vista en perspectiva aún otra realización del sistema de producción de comprimidos, gránulos y cápsulas, mediante impresión 3D, con su puerta abierta;
40

la figura 8 muestra en sección la ilustración en perspectiva de la anterior realización a modo de ejemplo del sistema;

45 la figura 9 muestra una vista frontal en sección del sistema, donde se muestran sus componentes individuales;

la figura 10 muestra en sección la vista posterior del sistema de la figura 7;

50 la figura 11 es una vista en sección de la vista posterior del sistema anterior en un ángulo diferente para hacer visibles detalles adicionales del mismo;

la figura 12 muestra, en otra realización más, la vista posterior del sistema de la figura 7;

55 la figura 13 muestra una realización a modo de ejemplo de la máquina del sistema de impresión 3D equipada con un cabezal de impresión doble y una base mecánica móvil;

la figura 14 muestra una realización alternativa de la máquina de impresión 3D del sistema ilustrado, que es capaz de suministrar continuamente una mezcla para imprimir;

60 la figura 15 ilustra otra realización alternativa de la máquina de impresión 3D con un brazo móvil en una o más direcciones, con un cabezal de impresión y una base móvil en una o más direcciones;

la figura 16 también muestra una realización alternativa de la máquina de impresión 3D del sistema ilustrado;

65 la figura 17 muestra un brazo robótico que se puede usar para la impresión 3D de los comprimidos, gránulos y cápsulas mediante el sistema de la presente invención;

ES 3 016 457 T3

- la figura 18 muestra un bastidor alternativo que se puede usar en el sistema inventivo como máquina de impresión 3D;
- 5 la figura 19 ilustra una vista en sección parcial, longitudinal de un cartucho usado por la presente invención para la impresión 3D de gránulos, comprimidos y cápsulas;
- la figura 20 muestra una sección longitudinal de un cartucho que contiene la mezcla adecuada para cada caso, mientras que
- 10 la figura 21 ilustra una realización alternativa de un cartucho con un tipo de punta diferente;
- la figura 22 ilustra un soporte para cartuchos alargado que se puede usar en el presente sistema, junto con el punzón para propulsar la mezcla.
- 15 La figura 23 muestra una variante del soporte para cartuchos, que es giratorio;
- la figura 24 ilustra una realización alternativa del sistema para producir comprimidos, gránulos y cápsulas mediante impresión 3D, en sección, en la que se puede ver la disposición de los cartuchos y los cabezales de impresión.
- 20 La figura 25 muestra un cabezal de impresión térmica con base de apoyo y soporte para accesorios y
- la figura 26 muestra la cara trasera del cabezal térmico con su respectivo ventilador de enfriamiento;
- 25 la figura 27 ilustra un cabezal térmico con un dispositivo de alimentación y un faro de fotopolimerización en el soporte del cabezal;
- las figuras 28 (a) y (b) muestran un cabezal térmico y su respectiva sección, en la que se evidencian hendiduras que contribuyen a las pérdidas de calor;
- 30 las figuras 29 (a) y (b) ilustran bases de impresión térmica, con ubicaciones de impresión formateadas o de tipo simple para imprimir los artículos;
- la figura 30 ilustra una vista en sección de la base con conductos de aire para la circulación del aire;
- 35 la figura 31 muestra un tornillo sin fin plegable que se puede usar en el sistema de producción de la presente invención;
- la figura 32 ilustra una vista en perspectiva de un tornillo sin fin con entradas de principio activo y salidas de aire, respectivamente;
- 40 la figura 33 ilustra una vista en sección de la base del tornillo sin fin plegable de la figura 32;
- la figura 34 muestra el tornillo sin fin plegable en un momento de contracción total;
- 45 la figura 35 es una vista en sección transversal de un cabezal de impresión múltiple con tornillo sin fin que se puede usar en el sistema de producción de impresión 3D de comprimidos, gránulos y cápsulas de la presente invención;
- 50 la figura 36 ilustra una base de impresión con ubicaciones de impresión formateadas;
- la figura 37 ilustra un ejemplo de un sistema de base;
- la figura 38 ilustra un ejemplo adicional de un sistema de base;
- 55 la figura 39 ilustra una base de impresión con las clavijas extractoras (a) en posición pasiva y (b) en posición de extracción;
- la figura 40 ilustra una realización de un cartucho compresible, (a) en una primera posición, (b) en una segunda posición y (c) en una tercera posición;
- 60 la figura 41 ilustra soportes para cartuchos dispuestos en una unidad de cargador.
- 65 Refiriéndose ahora a los dibujos adjuntos, se describirán ejemplos de realización del sistema para producir comprimidos, gránulos y cápsulas mediante impresión 3D, con el fin de hacer comprensible su funcionamiento.

- La estructura básica del sistema se muestra en la figura 1 y comprende una pantalla 1 con teclas o botones táctiles, desde la que el usuario puede introducir los datos necesarios y monitorizar las indicaciones mostradas durante el funcionamiento del sistema. También comprende una máquina 2 de impresión 3D que tiene un sistema mecánico 3 que comprende un brazo mecánico, que se puede mover en una o más direcciones, un sistema 4 de base que puede ser fijo o moverse mecánicamente en una o más direcciones y un cabezal 5 de impresión que dispensa la mezcla, en función de las instrucciones recibidas del software, para la impresión 3D de comprimidos, gránulos y cápsulas en la base 6 de impresión. La máquina 2 de impresión 3D se ubica dentro de una cámara 7, que está cerrada por una puerta 8, figura 2, para crear un entorno controlado durante la impresión.
- El sistema para producir comprimidos, gránulos y cápsulas mediante impresión 3D de la presente invención está provisto además de un cable 9 de alimentación, figura 3, y se puede conectar a un ordenador 10. Esta conexión puede ser por cable o inalámbrica. Sin embargo, el propio sistema puede disponer de una unidad informática integrada en la base 11, de modo que no sea necesaria la conexión a un ordenador externo 10 para su funcionamiento.
- En una realización alternativa de la invención, el sistema para producir comprimidos, gránulos y cápsulas mediante impresión 3D puede tener la forma de la figura 4, que incluye de la misma manera una pantalla 1, un cable 9 de alimentación, figura 5, y una cámara 7 de impresión, en la que hay una máquina 2 de impresión 3D.
- Sin embargo, tiene además uno o más conductos 12 de ventilación que contribuyen a la correcta circulación del aire en el interior de la cámara 7 de impresión. El sistema también está equipado con un filtro 13 de aire, figura 6, para limpiar el aire circulante, que se puede desmontar para lavarlo o sustituirlo cuando sea necesario. Una unidad informática 14 y una unidad 15 de alimentación de todo el sistema pueden hacerlo de forma completamente autónoma.
- En otra realización alternativa de la invención más, el sistema para producir comprimidos, gránulos y cápsulas mediante impresión 3D, puede tener elementos funcionales adicionales que lo hagan apto para su uso en aplicaciones más complejas.
- El sistema tiene una pantalla 1, figura 7, y una puerta 8 y, de manera adicional, tiene de una unidad de fuente de alimentación con estabilizador 15 de tensión, figura 10, así como una fuente 16 de alimentación ininterrumpida, figura 9, permitiendo el funcionamiento ininterrumpido del sistema.
- Con el fin de controlar y mantener las condiciones atmosféricas adecuadas en la cámara 7 de impresión, así como en el sistema en su conjunto, hay un sistema de aire acondicionado y secado 17 de aire, mientras que los conductos 12 de ventilación permiten la entrada de aire ambiente cuando sea necesario. El sistema 17 de acondicionamiento y secado de aire está conectado mediante uno o más conductos 18 de suministro y retorno de aire a la cámara 7 de impresión y, generalmente, al interior del sistema, de modo que al accionarlo ayuda a desarrollar las condiciones adecuadas.
- El sistema también tiene un filtro 19 de carbón activado, figura 8, para absorber el dióxido de carbono y otras sustancias nocivas del aire circulante, mientras que una bomba 20 de vacío y un recipiente 21 de presión negativa contribuyen a crear un vacío o las condiciones de presión adecuadas, dependiendo de los requisitos.
- El sistema puede tener una unidad 67 de limpieza que comprende un tanque 22 de lavado dentro del cual se lava y limpia el cabezal 5 de impresión a través de un puerto 23 del tanque de lavado, figura 12. En este caso, tiene un depósito 24 para el líquido de limpieza del cabezal 5 de impresión y un sistema 25 de filtrado para el líquido de limpieza del cabezal, garantizando que quede libre de restos tras la limpieza del cabezal 5 de impresión.
- El líquido de limpieza se puede seleccionar entre los siguientes ejemplos.
- Ácidos orgánicos, compuestos tensioactivos, inhibidores de corrosión, que se pueden usar con metales preciosos, acero inoxidable, metales no ferrosos, metal cromado, vidrio, plásticos, piedras semipreciosas, cuarzo, cerámica para la eliminación de pastas de lapeado, películas de óxido y colores de recocado, por ejemplo, ácido hidroxiacético.
 - Ácidos, solubilizantes, agentes humectantes para eliminar películas de óxido de metales no ferrosos sin corroer las superficies metálicas y/o para eliminar depósitos de cal, por ejemplo, ácido fosfórico.
 - Alcalinos, agentes complejantes, agentes secuestrantes, solubilizantes, compuestos tensioactivos, tensioactivos para la eliminación de resinas sintéticas, mezclas de resinas amorfas, abrillantador y abrasivo, por ejemplo, residuos de detergentes a base de KOH o NaOH, en particular, con actividad bactericida y virucida.
 - Limpiador de pH neutro con pH 6-9, para limpiar aluminio y otros metales blandos, por ejemplo, detergentes estériles o neutros NpH.
- Preferentemente, el líquido de limpieza no contiene fosfatos ni cloro.

Tras la impresión 3D, el cabezal de impresión pasa preferentemente aire de secado prefiltrado que se calienta poco antes de entrar en la unidad de limpieza. El aire se puede filtrar de nuevo a través de un filtro adecuado, como, por ejemplo, en Europa se requiere un filtro HEPA H13. El detergente se puede usar con tecnología ultrasónica o de pulverización o como detergente espumante.

5 El sistema tendrá la correspondiente unidad 14 de cálculo, figura 11, para procesar y ejecutar comandos, como se informó anteriormente.

10 Cada sistema tiene, como se ha mencionado, una máquina 2 de impresión 3D, figura 13, que tiene un sistema mecánico 3 que termina en uno o más cabezales 5 de impresión para imprimir sobre un sistema 4 de base. El sistema 4 de base puede ser fijo o móvil en una o más direcciones, dependiendo de los grados de libertad 26 de su eje. Del mismo modo, en realizaciones alternativa de la invención, el sistema mecánico 3 se puede mover en una dirección, por ejemplo, arriba y abajo, figura 15, en dos direcciones, por ejemplo, arriba y abajo y derecha e izquierda, figura 16, o incluso tener una forma diferente, figura 17, que posee más grados de libertad.

15 Por ejemplo, la máquina 2 de impresión 3D, figura 18, tiene un sistema 4 de base con una base 6 que se mueve en 2 dimensiones y un sistema mecánico 3, igualmente móvil en 2 dimensiones. La impresión 3D de comprimidos, gránulos y cápsulas requiere una o más mezclas de sustancias activas y sustancias con propiedades plásticas (aglutinantes), dependiendo del producto final a elaborar.

20 La mezcla 27, figura 19, que puede ser exclusivamente un principio activo, exclusivamente un plástico o un aglutinante o una combinación de los mismos, puede estar en forma líquida dentro de un cartucho 28, que se alimenta en el cabezal 5 de impresión o se puede suministrar constantemente al mismo a través de un recipiente 29, figura 14, que está conectado por una línea 30 de alimentación, por ejemplo, un tubo de dispensación, con el cabezal 5 de impresión.

25 El número de recipientes 29 conectados al cabezal 5 de impresión puede ser superior a uno. Además y alternativamente, el cartucho 28 puede estar unido permanentemente al cabezal 5 y sustituirse individualmente una vez vaciado. En otra realización alternativa, la mezcla 27 también puede tener forma de filamento.

30 Dado que la viscosidad de las mezclas usadas varía dependiendo del producto fabricado, el cartucho 28 tiene diferentes extremos de sección transversal. Por lo tanto, puede tener una sección transversal ancha en el extremo 31, figura 20, o tener una sección transversal más estrecha, figura 21. Para cerrar el lado inferior del cartucho 28, se puede usar un tapón 32, no se excluye el uso de cualquier otro cierre apropiado. El lado superior del cartucho 28 tiene una tapa 33 que se mueve hacia abajo y que es impulsada por un punzón 34, figura 22, para proporcionar la mezcla 27 al cabezal 5 de impresión. La tapa 33 puede estar equipada con un dispositivo adecuado, tal como un sistema de identificación por radiofrecuencia, para permitir que el punzón 34 determine su ubicación exacta, así como la información 28 pertinente sobre los cartuchos.

40 Los cartuchos pueden estar provistos en su boquilla de una válvula para evitar derrames, secados, etc. Una válvula es un dispositivo que regula, dirige o controla el flujo de un fluido (gases, líquidos, sólidos fluidizados o suspensiones) abriendo, cerrando u obstruyendo parcialmente diversas vías de paso. Las válvulas son técnicamente accesorios, pero se suelen tratar como una categoría aparte. En una válvula abierta, el fluido fluye en una dirección de mayor presión a menor presión.

45 La válvula más sencilla, y muy antigua, es simplemente una solapa con bisagras libres que cae para obstruir el flujo de fluido (gas o líquido) en una dirección, pero se empuja a abrirse por el flujo en la dirección opuesta. Esto se denomina válvula de retención, ya que impide o "frena" el flujo en una dirección. Las válvulas de control modernas pueden regular la presión o el flujo aguas abajo y funcionar con sofisticados sistemas de automatización. Estas válvulas pueden ser un resorte cargado, elástico, hecho de silicona u otro material con características de elasticidad similares, que tiene un orificio o un corte (recto, cruciforme, etc.) para permitir la salida del material del cartucho al ser presurizado por el eje del tapón. En este caso, en el tapón protector de la boquilla del cartucho se puede colocar una pequeña aguja. Alternativamente, al menos una cuchilla se puede usar en el caso de cortes en la válvula adaptados a su forma, por ejemplo, cruciforme.

50 La válvula puede ser de un tipo diferente, por ejemplo, un dispositivo de tipo dosificador para controlar el flujo si el material incluido en el cartucho es de tipo seco (sólido), tales como polvos, conglomerados de gránulos, etc., o una válvula de encendido/apagado (válvulas de obturación, válvulas de bola, válvulas de clavija, etc.) para su uso con líquidos. Las válvulas se den insertar a presión en la boquilla del cartucho o pegarse. En el caso de materiales sólidos, el mecanismo de la válvula puede formar la parte inferior del propio cartucho.

60 Cada sistema puede estar equipado con más de un cartucho 28 con la misma mezcla 27 o una diferente y con el mismo extremo 31 o uno diferente.

65 Los cartuchos 28 están dispuestos en soportes 35, que pueden ser alargados o incluso giratorios, figura 23. Los soportes 35 se accionan mecánicamente mediante un servomotor u otro dispositivo adecuado, llevando el cartucho 28 apropiado a una posición de carga, de modo que el punzón 34 empuje la cantidad apropiada de mezcla 27 hacia

- 5 el cabezal de impresión para iniciar el proceso. Los soportes 35 pueden estar ubicados dentro de la máquina 2 de impresión 3D, figura 24, y conducidos sobre el sistema 4 de base para iniciar el proceso o pueden estar firmemente colocados en un punto desde el cual un brazo 36, figura 17, recibe un cartucho 28 cada vez. El tamaño de los soportes 35 y el número de cartuchos 28 que estos pueden transportar está limitado únicamente por el espacio disponible del sistema.
- 10 El tamaño o la forma de los cartuchos puede variar en función del método de producción. Pueden ser más grandes para la producción en masa, por ejemplo, en una fábrica, de tamaño medio para farmacias y hospitales o más pequeños para uso de sobremesa o móvil.
- 15 Los cartuchos, como se ha dicho, se crean preferentemente usando materiales que no interactúen ni contaminen en modo alguno la sustancia incluida (ejemplo: oxidación del metal en contacto con disolventes acuosos o alcohólicos).
- Tales materiales comprenden una amplia gama de metales como el acero inoxidable, aleaciones de aluminio y, en cualquier caso, se pueden usar técnicas que forman un revestimiento similar a una membrana para aislar la sustancia contenida de cualquier metal que pudiera dañarla, por lo que, en teoría, se podría usar cualquier metal. Como ejemplos de tales técnicas se podrían citar: galvanoplastia, pintura en aerosol o por inmersión, revestimiento cerámico o incluso extrusión interna de una membrana de plástico adecuada.
- 20 Tales materiales comprenden una amplia gama de materiales plásticos y, en este caso, se debe tener cuidado para evitar la contaminación que puede venir por reacción (por ejemplo, disolvente alcohólico y algunos tipos de plásticos de polietileno) o por liberación de gases volátiles y/o sustancias oleosas contenidas en el propio plástico (por ejemplo, algunos materiales de polietileno, poliuretano y poliéster).
- 25 En cualquier caso, existe una gran variedad de materiales plásticos, tal como epoxi, algún nailon, polietilenos y un número aún mayor de materiales compuestos (por ejemplo, nailon con microesferas de vidrio creado por moldeo por inyección o epoxi combinado con microesferas de cerámica).
- 30 En el caso de los plásticos, las técnicas mencionadas anteriormente se pueden usar para mejorar aún más la defensa de las sustancias contenidas o para permitir el uso de materiales inadecuados mediante la formación de una capa interna de material protector adecuado para el trabajo (por ejemplo, extrusión doble de PET o PETG y ABS. A menudo se usan técnicas de este tipo en la fabricación de botellas de plástico, desechables, de agua y refrescos). Los plásticos más duros o no extrudibles se pueden convertir temporalmente en electroconductores y, por tanto, revestirse, o simplemente pulverizarse o sumergirse para formar la capa protectora usando un material adecuado. En cualquier caso, se pueden usar vidrio y cerámica.
- 35 Preferentemente los cartuchos incorporan en su cuerpo diversos métodos de identificación (RIED u otro chip, código de barras u otros) que proporcionan una interfaz con una unidad 66 de lectura, véase la figura 41, en el soporte o en un contenedor de almacenamiento. Esta información permite al sistema reconocer los ingredientes que contiene, de modo que se pueda elegir un volumen correcto, o para reconocer la caducidad de cada producto, el volumen restante en cada cartucho, la frecuencia de uso y otros. Esta información se puede usar como estadística para optimizar la producción y, en caso necesario, para automatizar la cadena de suministro solicitando recambios a tiempo.
- 40 El cabezal 5 de impresión es el dispositivo destinado a aplicar la cantidad necesaria de mezcla 27 para producir el gránulo, comprimido o cápsula correspondiente. El cabezal 5 de impresión está provisto de una boquilla 37, figura 26, desde la que se suministra la mezcla 27 y un cuerpo 38 de cabezal de impresión, por ejemplo, en forma de cilindro, con un sobre 39. Además, tiene un apoyo 40, figura 28 (a), a través del cual se sujeta bien en un soporte 41 para cabezales, figura 24, o en un brazo 36.
- 45 El cabezal de impresión es térmico, figura 25, con el fin de mejorar el control de la temperatura de la mezcla 27. Con este fin, tiene un cuerpo calentado 42 con hendiduras 43 que contribuyen a las pérdidas de calor y también puede estar provisto de un ventilador 44 de refrigeración, figura 26, en su lado trasero, mejorando aún más el control de la temperatura.
- 50 En todavía otra realización alternativa, el cabezal 5 de impresión puede estar provisto de un emisor 45 de energía, en este ejemplo, un faro de fotopolimerización, figura 27, apoyado en un brazo 46, para usar para mezclas 27 que requieran su presencia.
- 55 En otra realización alternativa, el cabezal 5 de impresión puede tener una boquilla de pulverización de nitrógeno líquido para enfriar directamente el artículo impreso.
- 60 El cabezal 5 de impresión está provisto de una herramienta 47 de agitación, en este ejemplo, un tornillo sin fin, figura 22, que gira de forma continua o intermitente mediante un servomotor y que agita la mezcla dentro del cabezal 5 de impresión. De esta forma, la mezcla 27 conservará la viscosidad necesaria, dependiendo de la aplicación que se vaya a usar.
- 65

ES 3 016 457 T3

- El tornillo sin fin 47 puede tener un cabezal plegable 48, figura 31, que, además de agitar la mezcla 27, la comprime de manera apropiada eliminando el aire. Para hacerlo, tiene un orificio 51 en la parte superior del cabezal 48, figura 32, a partir del cual el disolvente, el principio activo del fármaco o la mezcla en general se introducen y un orificio 50 por el que se descarga el aire por compresión. Los orificios se pueden cerrar mediante tapones 52, figura 33, cuando su uso no sea necesario. El cabezal plegable 48 puede estar hecho de acero inoxidable, materiales termoplásticos y materiales compuestos, tales como fibra sintética para-aramida o los metales con memoria, figura 34.
- La impresión 3D de los comprimidos, gránulos y cápsulas se realiza como se ha mencionado anteriormente sobre una base 6, figura 29 (b), que está en el sistema 4 de base.
- La base 6 de impresión también puede estar a temperatura controlada, y también puede tener ubicaciones 49 de impresión formateadas, figura 29 y figura 36, para formar el comprimido, gránulo o cápsula, aplicando la mezcla 27.
- Una vez finalizada la impresión 3D, los artículos se retiran de la base 6 y la base se vuelve a colocar en el sistema 4 de base para la posterior ejecución del proceso. La base 6 puede tener además conductos 50 de aire, figura 30, que permiten un flujo de aire natural o forzado en la base 6, con el fin de reducir la evaporación del contenido de humedad en los artículos producidos.
- La figura 37 ilustra un ejemplo de un sistema 4 de base que se puede calentar. El sistema 4 de base de impresión comprende un sistema 68 de control de la temperatura con conductos 53 de aire y canales 54 para guiar un agente atemperante, así como un ventilador 55.
- La base 6 de impresión se sujeta de forma extraíble mediante un sostén 57 de base de impresión y se puede empujar y extraer.
- La figura 38 ilustra un ejemplo adicional de un sistema 4 de base, en donde un ventilador 55 está dispuesto lateralmente desde la base 6 de impresión.
- La figura 39 ilustra el sistema 4 de base que comprende clavijas extractoras 56. En la figura 39 (a), las clavijas extractoras 56 están en una posición pasiva, cerrando orificios 58 en las ubicaciones 49 de impresión formateadas. Las clavijas extractoras 56 están dispuestas sobre una placa 59 que se puede mover verticalmente. Cuando la placa se mueve hacia arriba, las clavijas extractoras 56 están en posición de extracción, figura 39 (b). Las clavijas extractoras 56 salen de los orificios 58 y pueden extraer el material impreso (no mostrado explícitamente) de las ubicaciones 49 de impresión formateadas.
- La figura 40 ilustra una realización de un cartucho compresible 28, (a) en una primera posición, (b) en una segunda posición y (c) en una tercera posición.
- El cartucho 28 puede comprender un cuerpo doble: un cuerpo 60 duro externo de forma cilíndrica y un recipiente interno 61 de material comprimible. En la parte superior hay un tapón 62 que se puede presionar hacia abajo para expulsar una sustancia de impresión (no mostrada explícitamente) de un extremo inferior 31 del cartucho 28.
- El cartucho 28 se puede usar como cabezal de impresión, cuando el cartucho está dispuesto sobre el sistema mecánico y cuando hay una boquilla de impresión (no mostrada) montada en el extremo inferior 31.
- La figura 41 ilustra los soportes 35 para cartuchos dispuestos en una unidad 63 de cargador. Cada soporte 35 puede aceptar un cartucho 28. La unidad 63 de cargador comprende actuadores giratorios 64 y una cinta 65 para mover los cartuchos 28. Cada soporte 35 comprende una unidad 66 de lectura para leer una identificación del cartucho 28.
- Cuando se necesita un cartucho 28 para rellenar de material el cabezal de impresión (no se muestra en la figura), la tapa superior 69 se retira mediante un extractor 70 de tapón superior. El portador 35, que está colocado cerca del extractor 70 de tapón superior, se muestra sin cartucho para mayor claridad. También, el tapón superior 71 se retira mediante un extractor 72 de tapón inferior. A continuación, el cartucho se mueve a un lugar 73 de dispensación, donde el soporte 35 se inclina junto con el cartucho 28. El cartucho se pone en contacto con un actuador 74 de varilla de empuje, que presiona una cantidad definida de material fuera del cartucho 28 hacia el cabezal de impresión.
- Tras la dispensación, el cartucho 28 se puede limpiar en una taza 75 de lavado, que se puede levantar por un actuador 76 de taza de lavado.
- Cabe señalar aquí que la descripción de la invención se ha realizado con referencia a realizaciones ilustrativas, aunque no de forma limitativa.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para producir objetos farmacéuticos, tal como comprimidos, gránulos y cápsulas, mediante impresión 3D, que comprende una máquina (2) de impresión 3D con un sistema mecánico (3) que se puede mover en una o más direcciones, al menos un cabezal (5) de impresión con una boquilla (37) móvil por el sistema mecánico (3) y un sistema (4) de base que lleva una base (6) de impresión para recibir una mezcla (27) preparada aplicada por el cabezal (5) de impresión, en donde el sistema comprende al menos un soporte (35) para alojar un cartucho (28), en donde se establece una conexión en comunicación de fluidos entre el cartucho (28) y el cabezal (5) de impresión a través de una línea de alimentación o una conexión de fluido directa entre el cartucho (28) y el cabezal (5) de impresión, en donde la temperatura del cabezal (5) de impresión está controlada y comprende un cuerpo (3) de cabezal de impresión con hendiduras, aletas o canales para guiar un agente atemperante, en donde el cabezal (5) de impresión comprende una herramienta (47) de agitación, en particular, un tornillo sin fin, que se dispone en el cuerpo (38, 42) de cabezal de impresión, caracterizado porque la herramienta (47) de agitación es al menos parcialmente plegable, en particular, la herramienta (47) de agitación comprende un cabezal plegable (48).
2. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema comprende un emisor (45) de energía que permite secar o fijar una cantidad de una sustancia después de que haya salido de la boquilla del cabezal de impresión, que está unido al cabezal (5) de impresión, en particular, un faro de fotopolímero o un emisor de infrarrojos o una boquilla de pulverización de nitrógeno líquido o una boquilla de aire comprimido o una boquilla de vapor.
3. Un sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cabezal (5) de impresión comprende una pluralidad de boquillas (37).
4. Un sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde el sistema comprende una unidad (67) de limpieza para limpiar el cabezal de impresión y/o un cartucho, que comprende, en particular, un tanque (22) de lavado y/o un puerto (23) de lavado que se puede conectar a un depósito (24) de fluido de limpieza y/o a un sistema (25) de filtración de fluido de limpieza.
5. Un sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde el sistema comprende un sistema (68) de control de la temperatura para ajustar la temperatura de la base (6) de impresión.
6. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el sistema (4) de base comprende conductos (53) de aire y/o canales (55) para guiar un agente atemperante.
7. Un sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde el sistema comprende una base (6) de impresión que incluye un conductor térmico, en particular, una base (6) de impresión que comprende un lado que tiene ubicaciones (49) de impresión formateadas y el conductor térmico dispuesto en el lado opuesto a un lado que tiene ubicaciones (49) de impresión formateadas.
8. Un sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde el sistema comprende una cámara (7), en particular, con una puerta (8), para establecer una atmósfera controlada que tiene al menos uno de
- un sistema de vacío con una bomba (20) de vacío,
 - un sistema de aire acondicionado,
 - un filtro (13) de aire,
 - conductos (12) de ventilación,
 - un sistema (17) de secado por aire y
 - un filtro (19) de carbón activado.
9. Un sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el cuerpo de cabezal de impresión comprende una abertura para recibir una sustancia fluida de un cartucho, que en particular se puede conectar a una línea de alimentación.
10. Un método para producir objetos farmacéuticos, tal como comprimidos, gránulos y cápsulas, mediante impresión 3D, con el sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de
- proporcionar al menos una sustancia farmacéutica en el cartucho,
 - colocar el cartucho en el al menos un soporte,
 - establecer una conexión en comunicación de fluidos entre el cartucho y el cabezal de impresión, de modo que la sustancia farmacéutica pueda salir del cabezal de impresión a través de la boquilla del cabezal de impresión,
 - calentar y/o enfriar el cabezal de impresión,
 - agitar la al menos una sustancia farmacéutica en el cabezal de impresión,
 - mover la boquilla del cabezal de impresión de acuerdo con un programa de impresión 3D y dispensar la sustancia farmacéutica a la base de impresión.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el cabezal (5) de impresión se limpia después de la impresión.

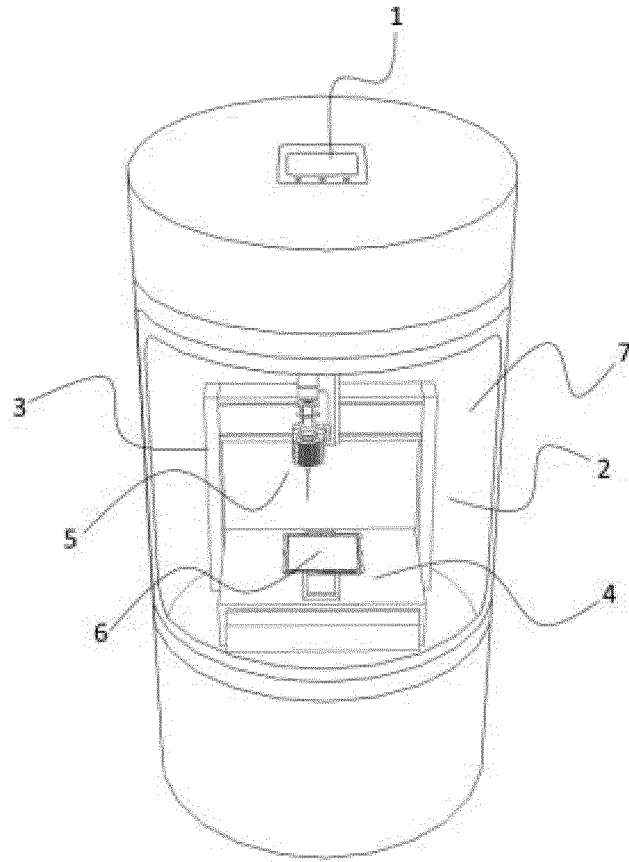


Fig. 1

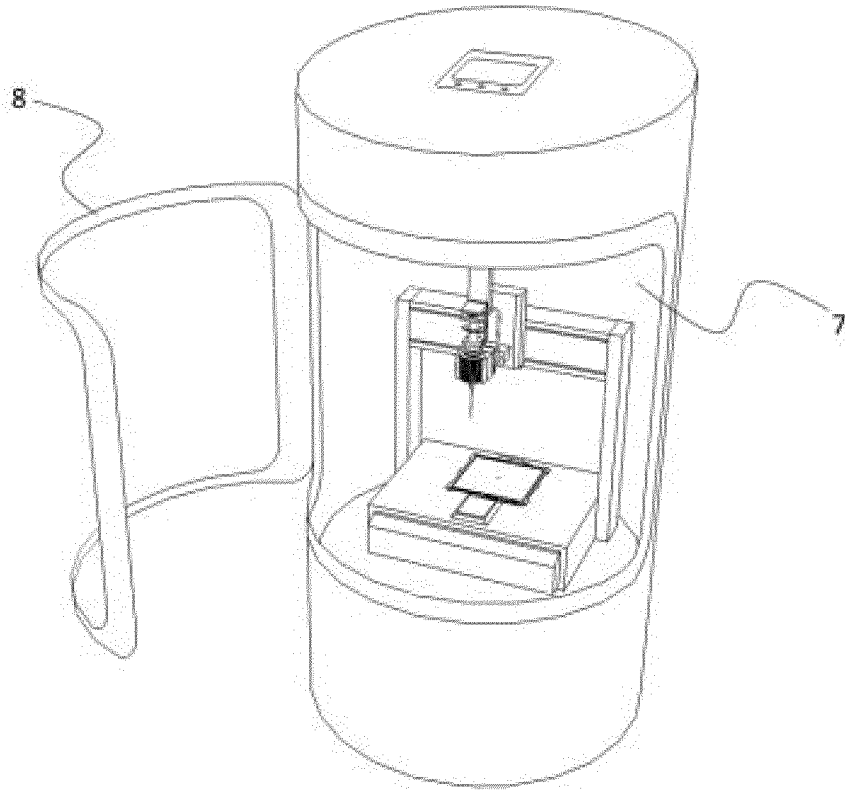


Fig. 2

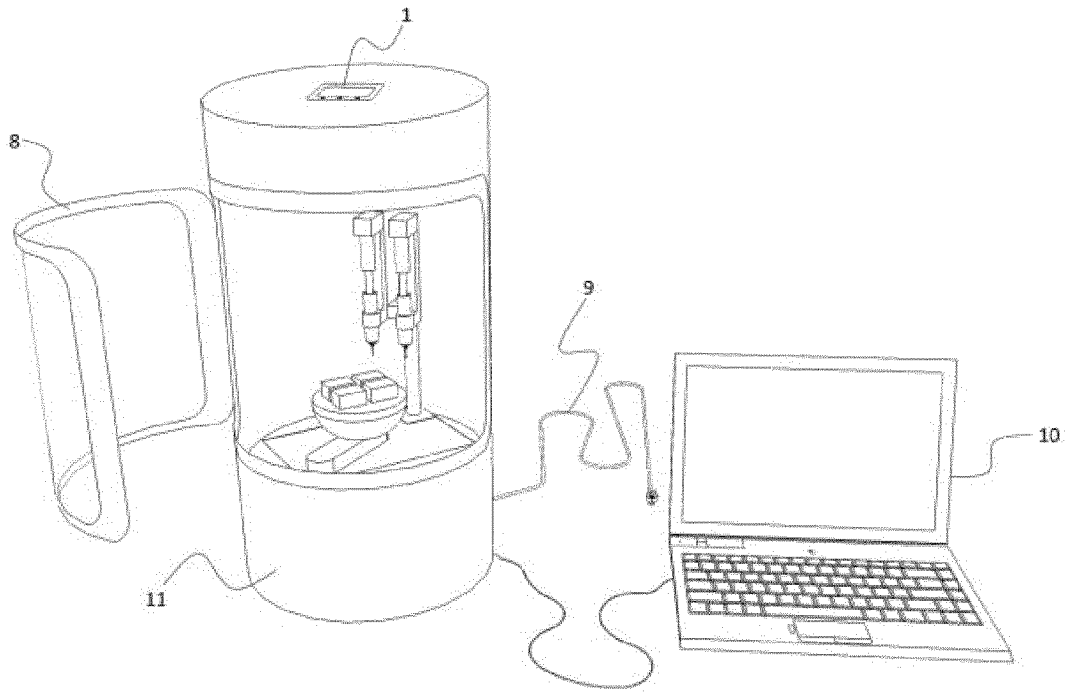


Fig. 3

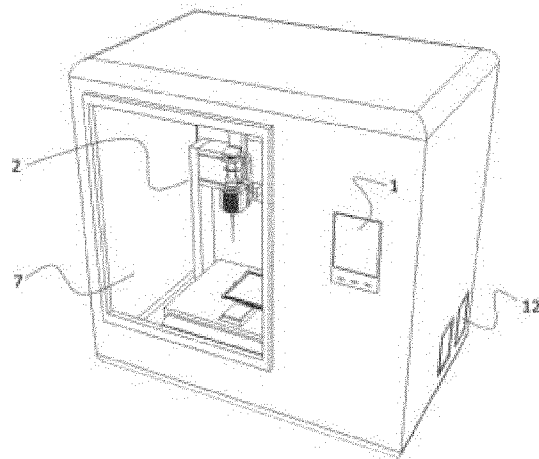


Fig. 4

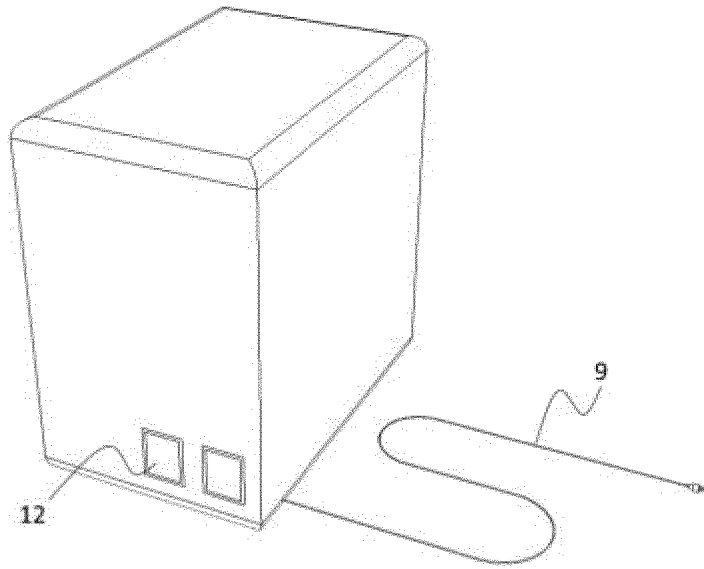


Fig. 5

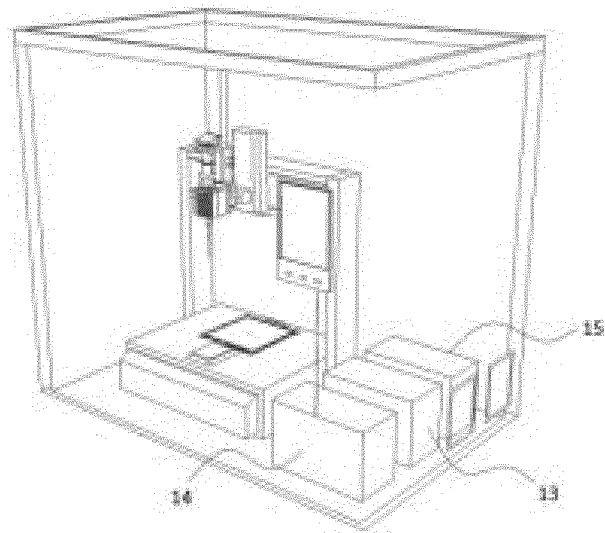


Fig. 6

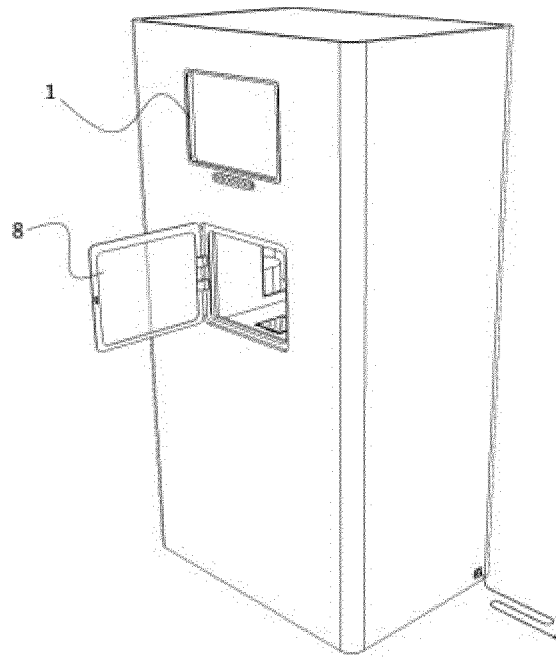


Fig. 7

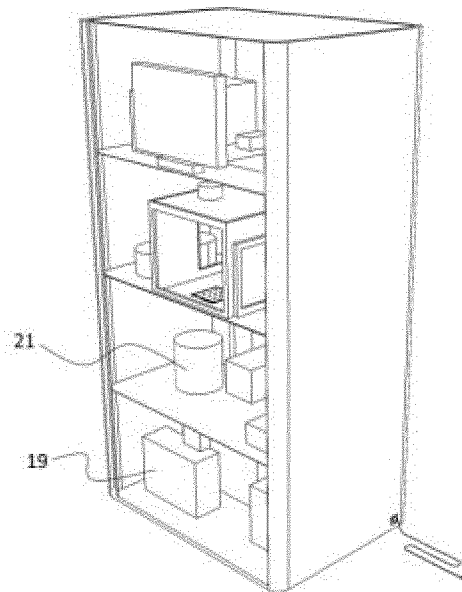


Fig. 8

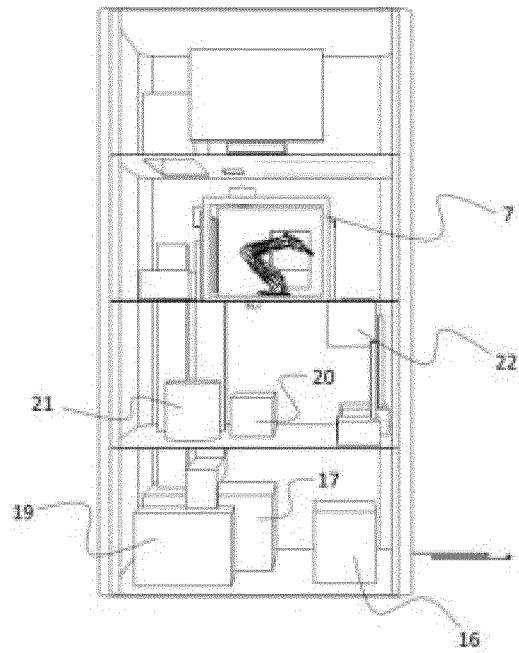


Fig. 9

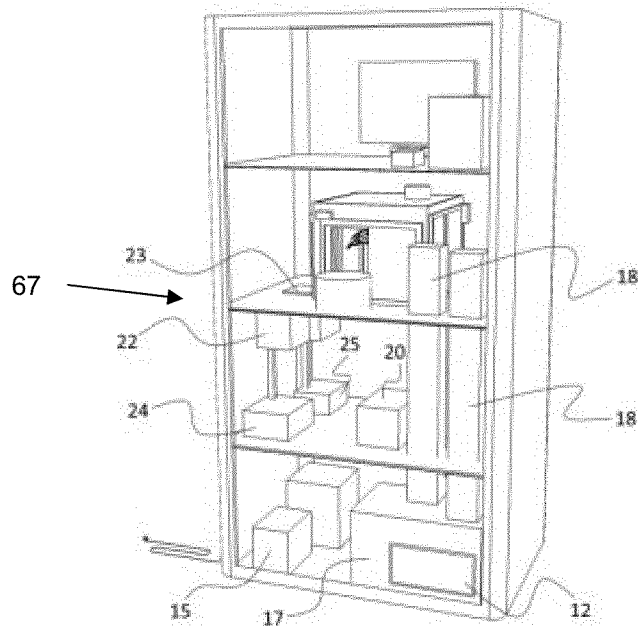


Fig. 10

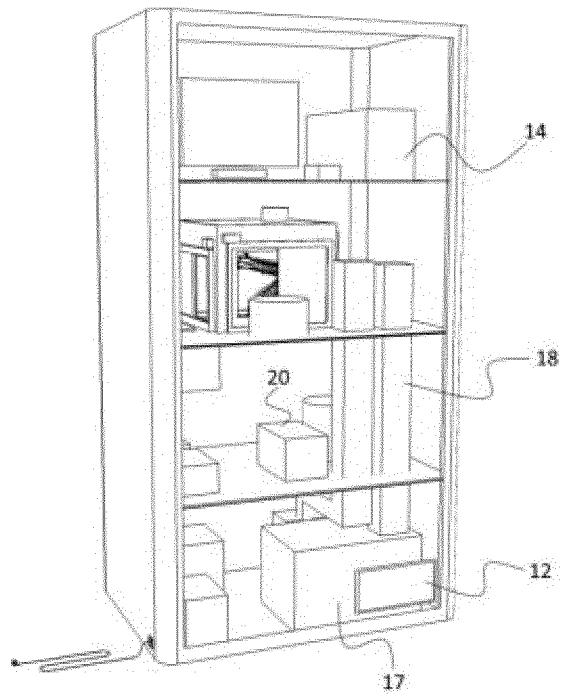


Fig. 11

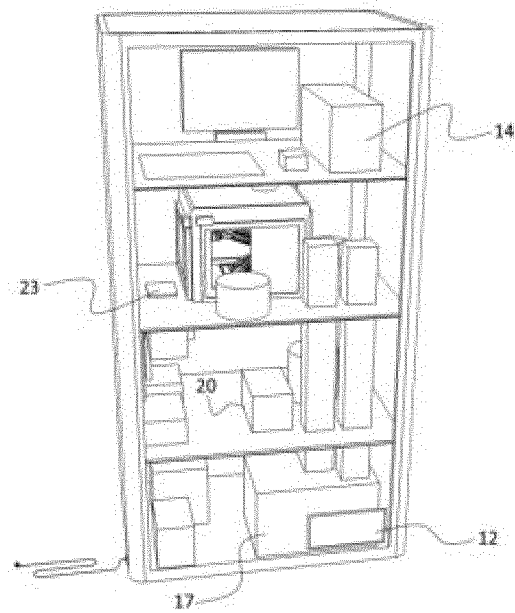


Fig. 12

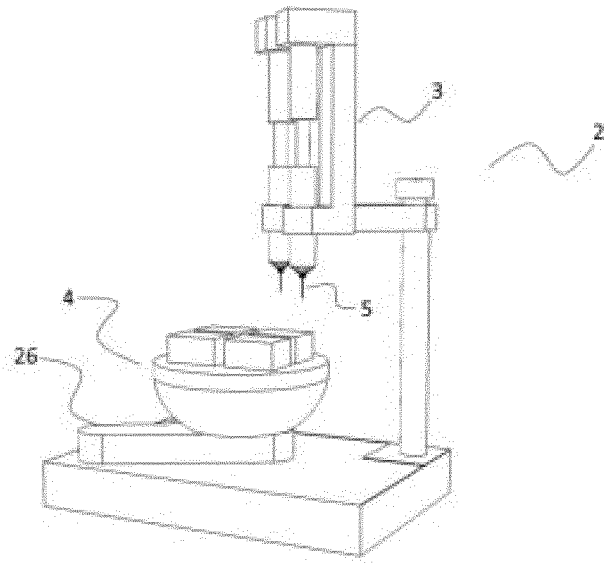


Fig. 13

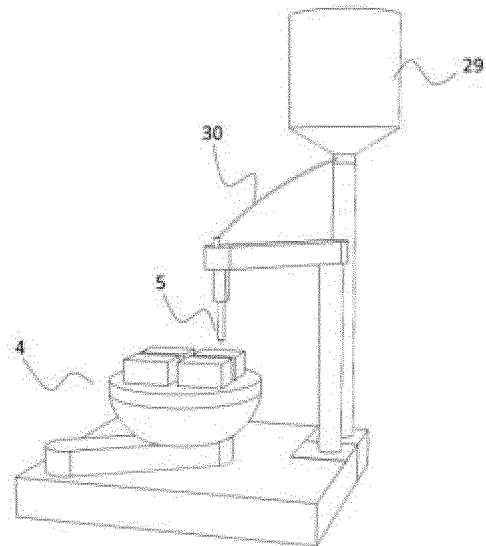


Fig. 14

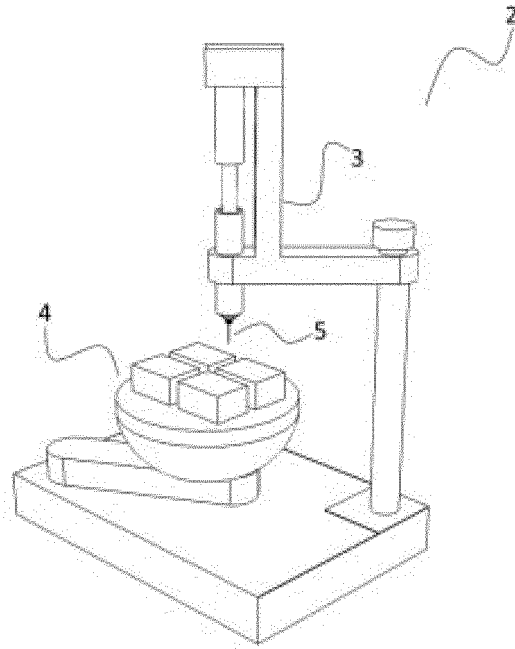


Fig. 15

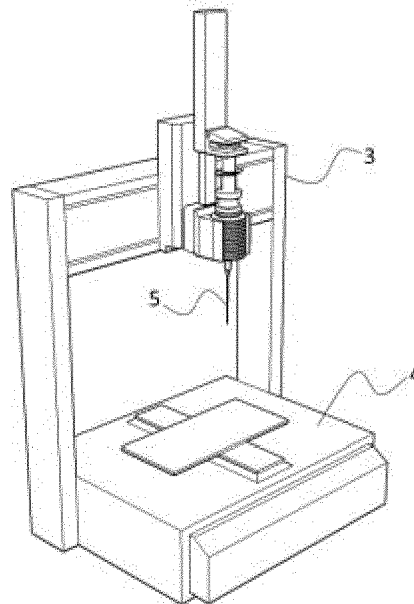


Fig. 16

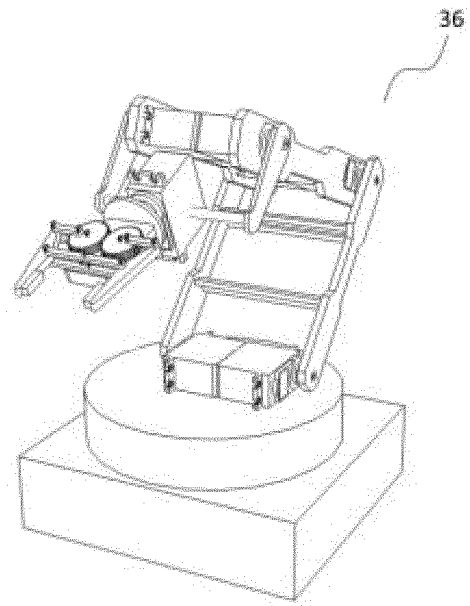


Fig. 17

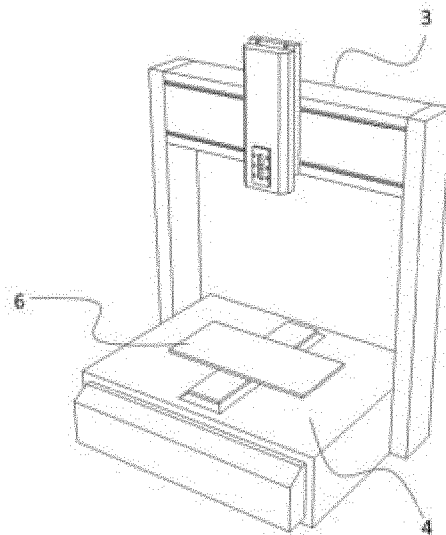


Fig. 18

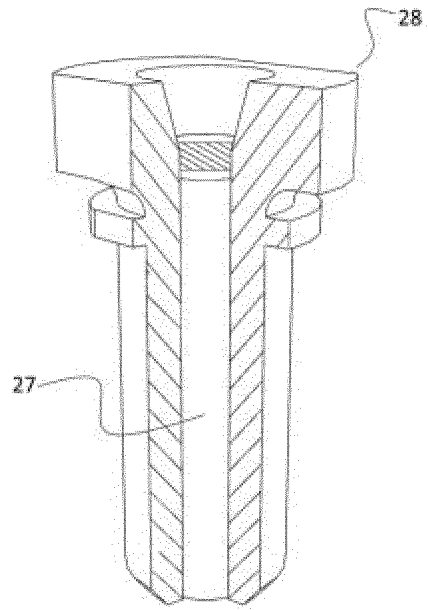


Fig. 19

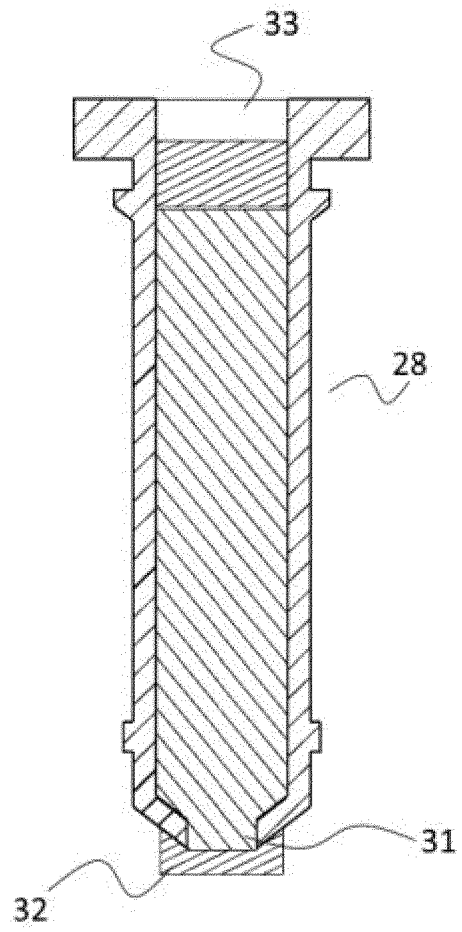


Fig. 20

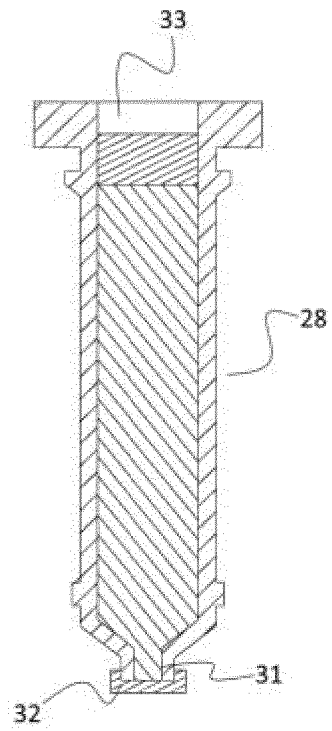


Fig. 21

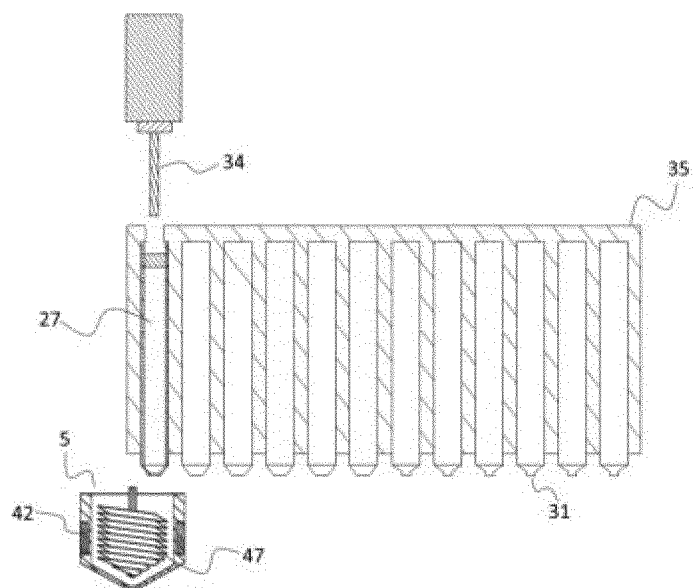


Fig. 22

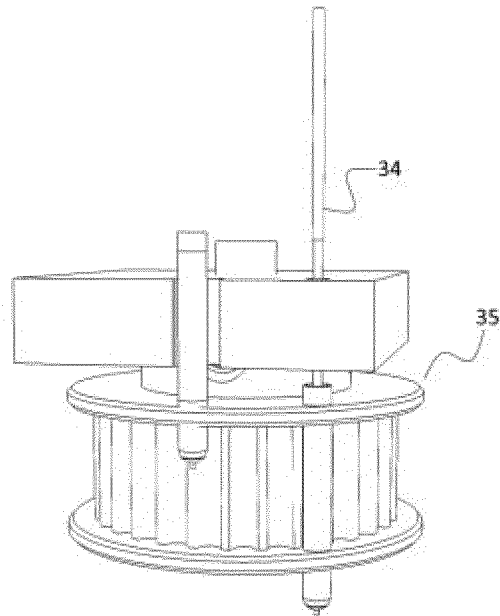


Fig. 23

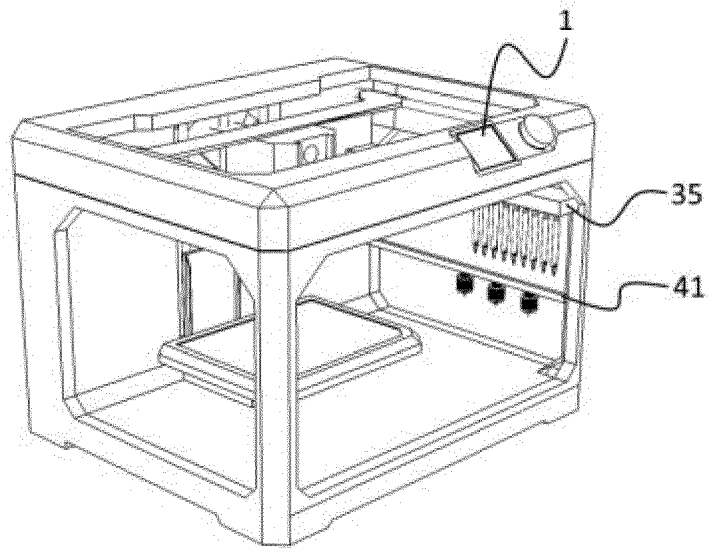


Fig. 24

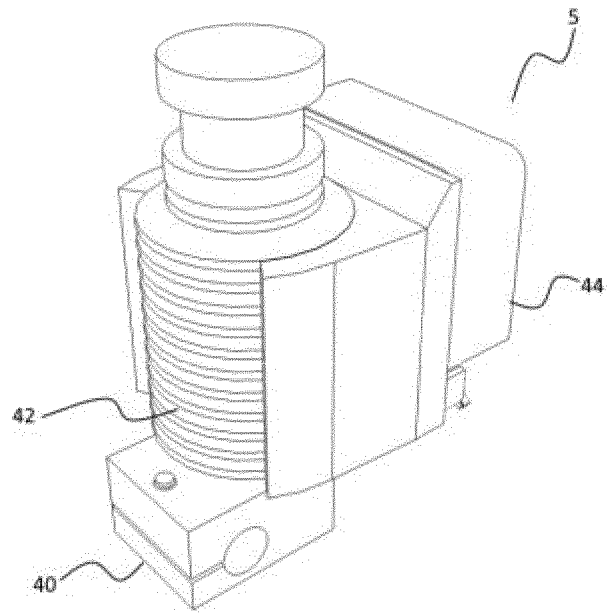


Fig. 25

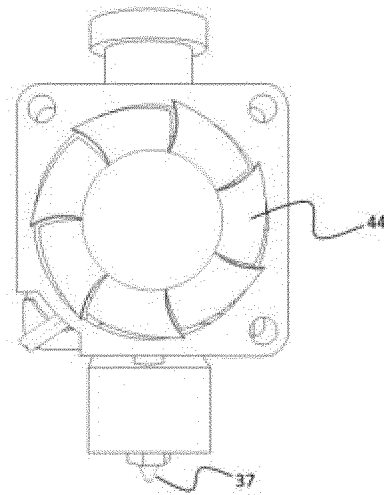


Fig. 26

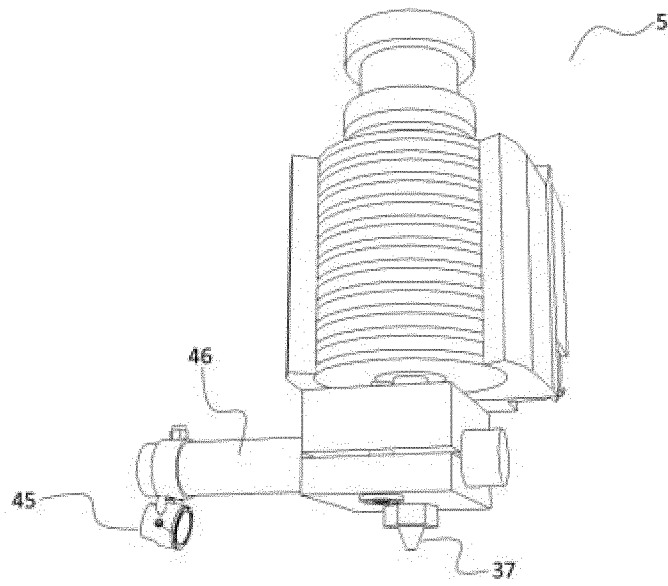


Fig. 27

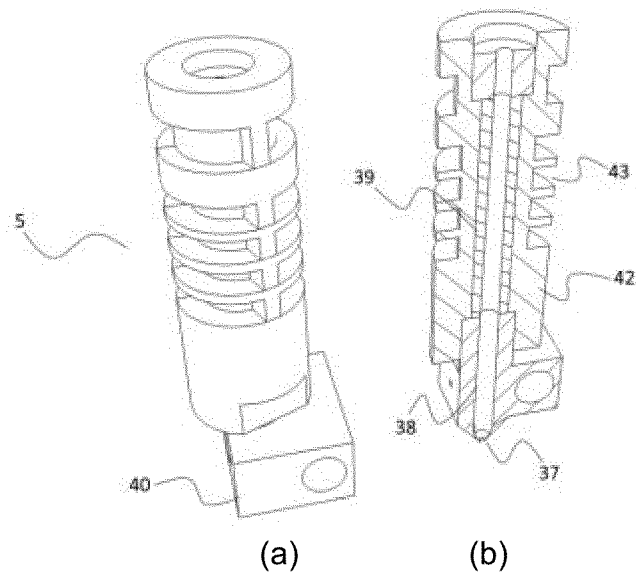


Fig. 28

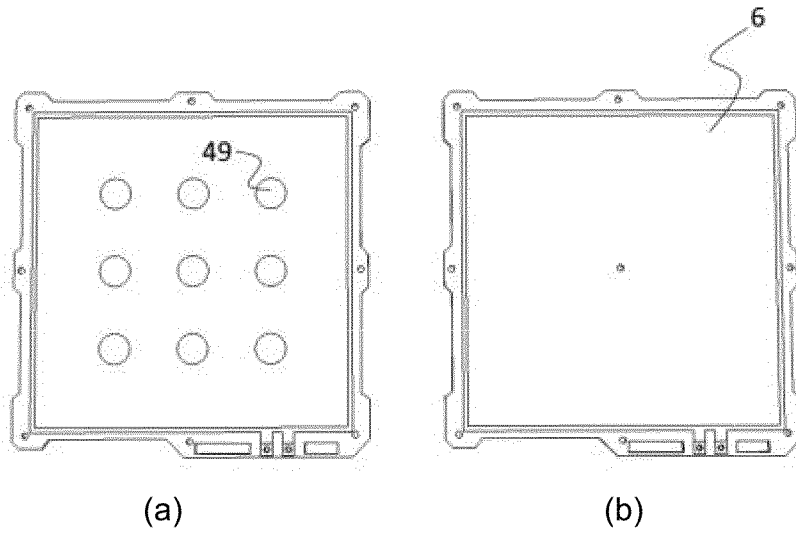


Fig. 29

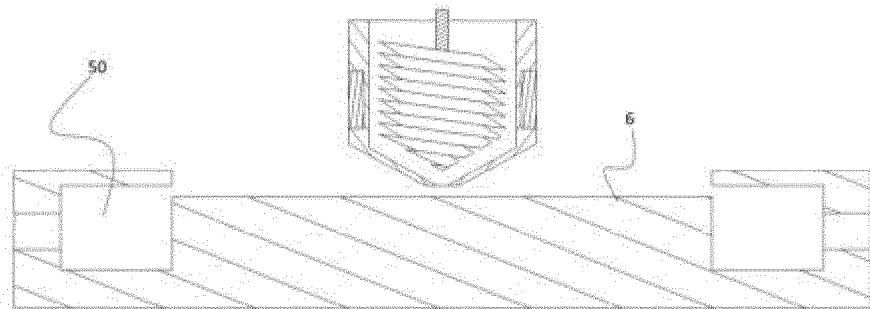


Fig. 30

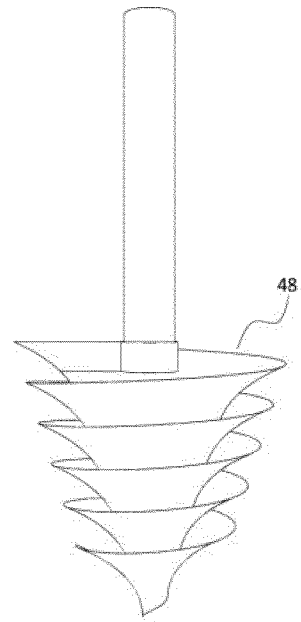


Fig. 31

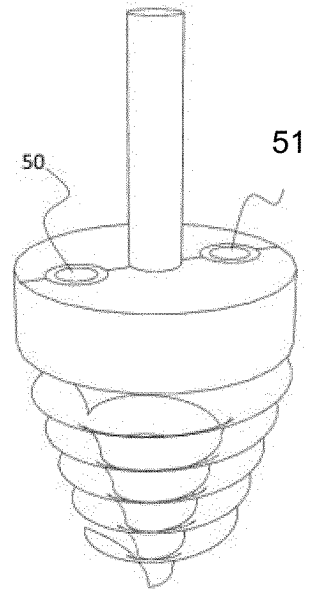


Fig. 32

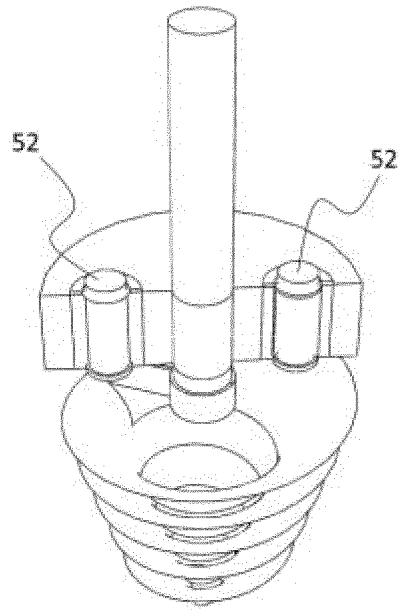


Fig. 33

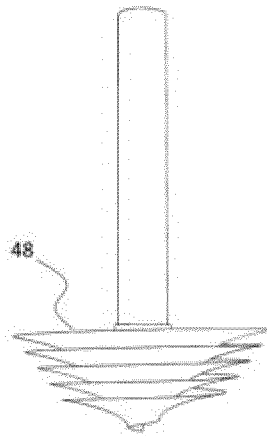


Fig. 34

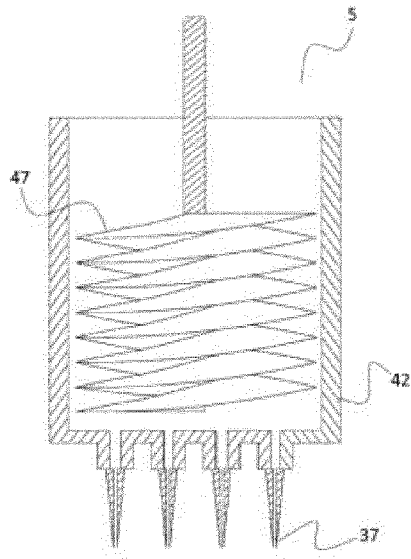


Fig. 35

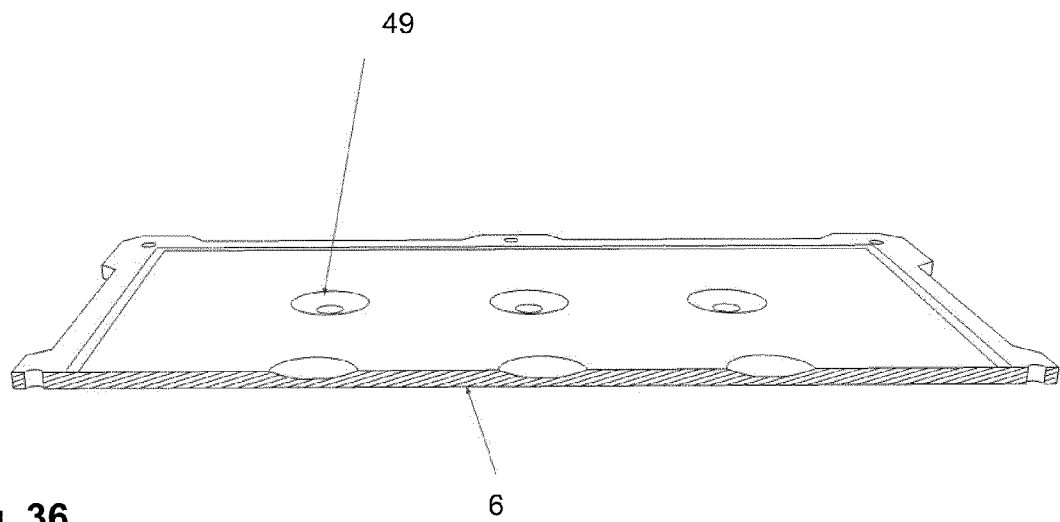


Fig. 36

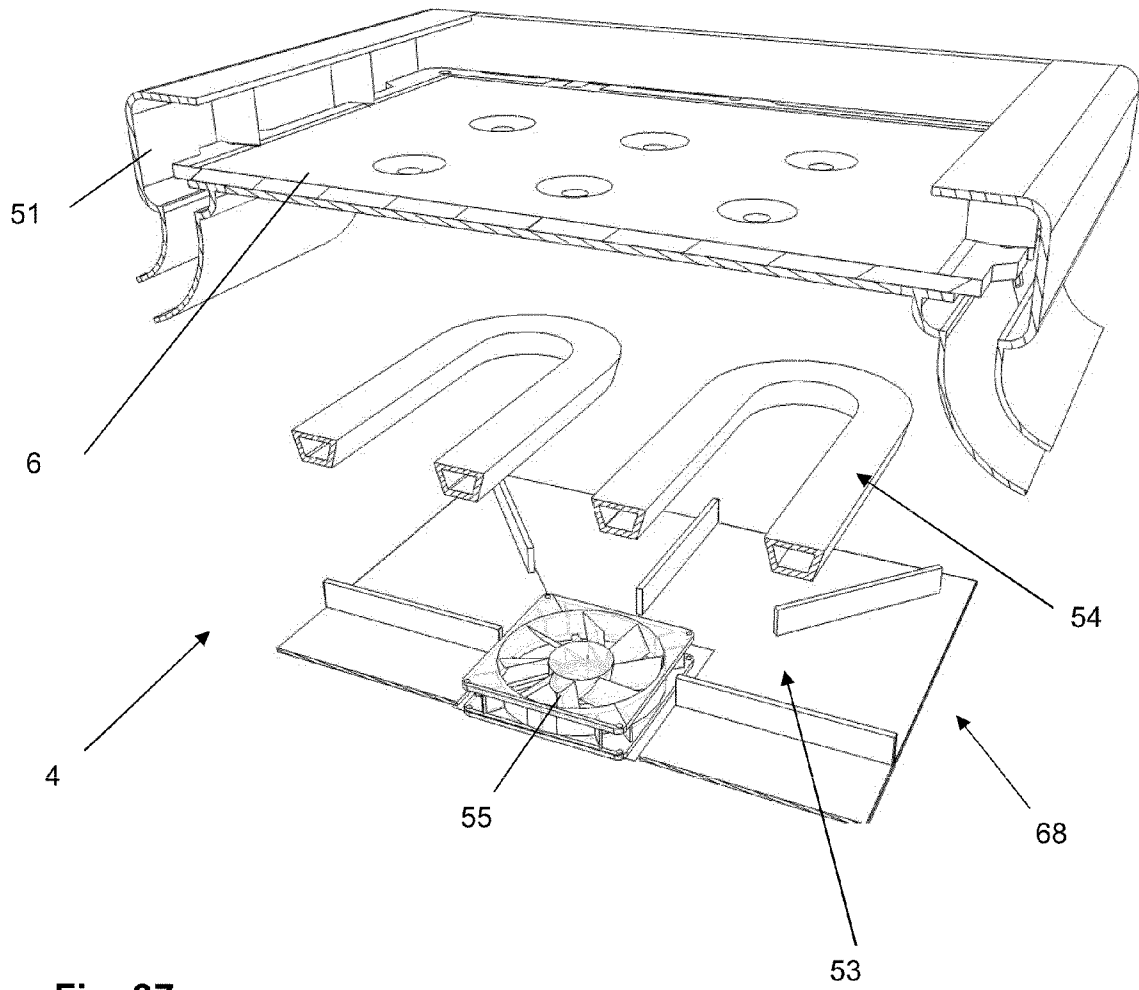


Fig. 37

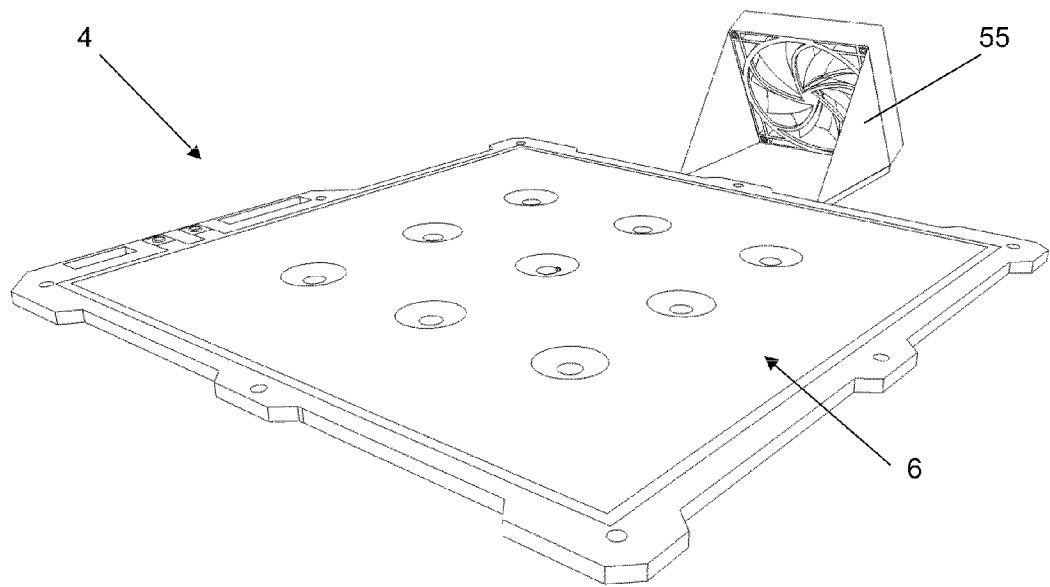


Fig. 38

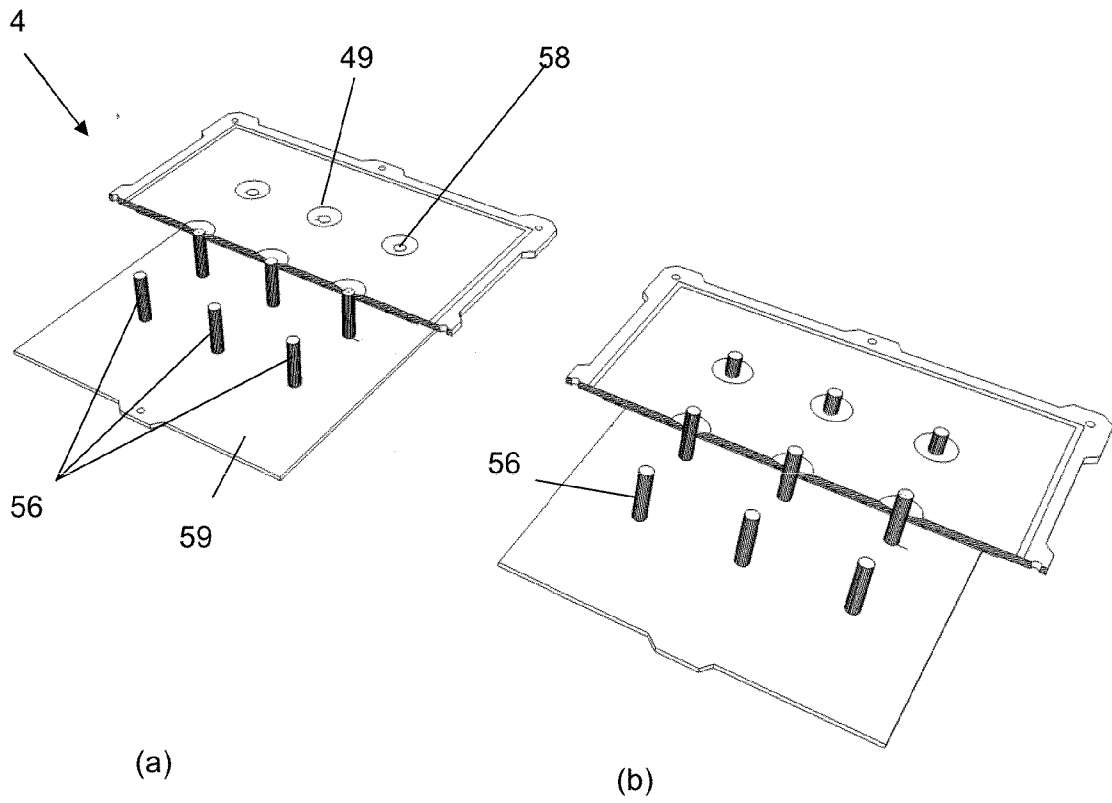


Fig. 39

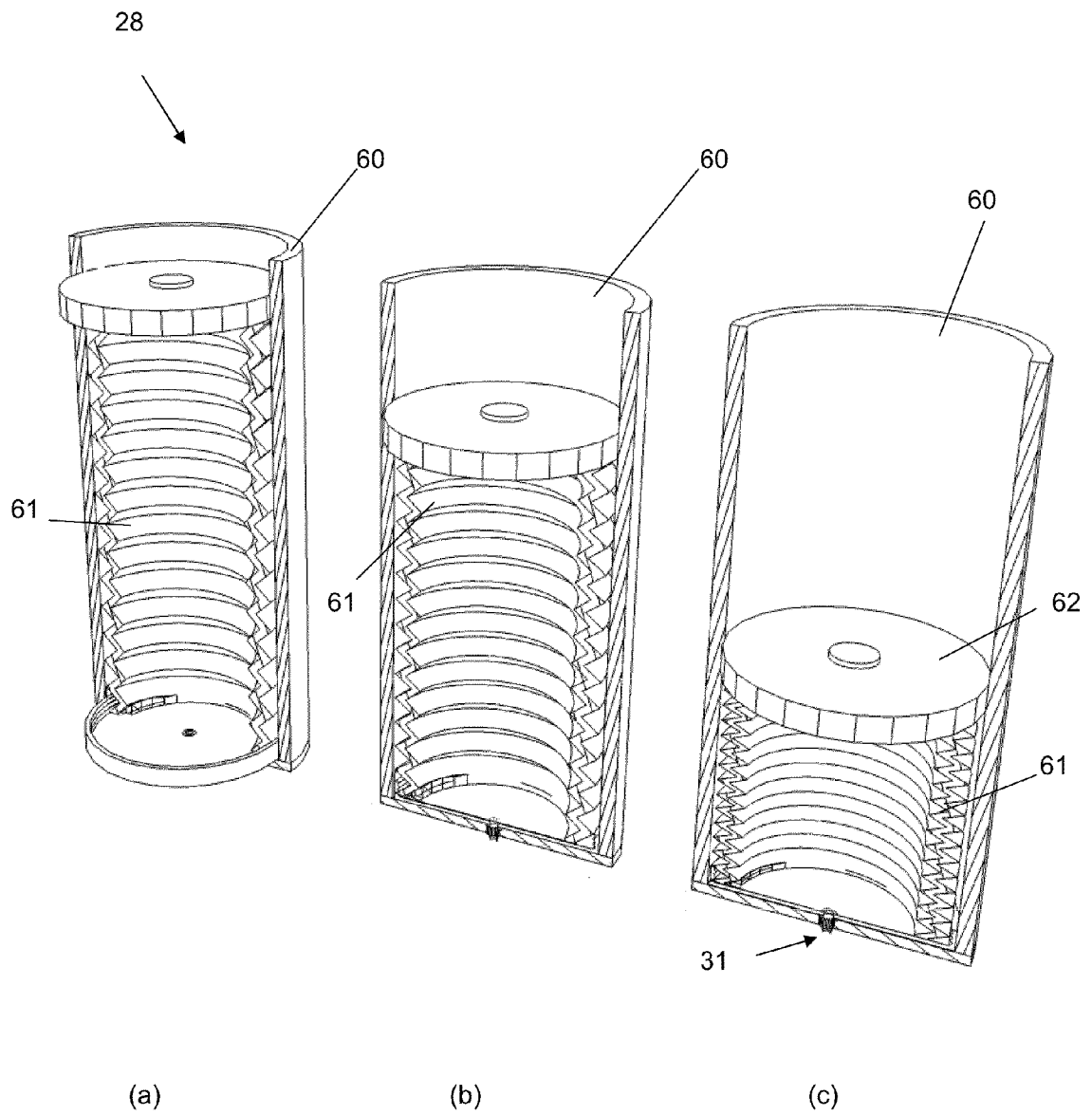


Fig. 40

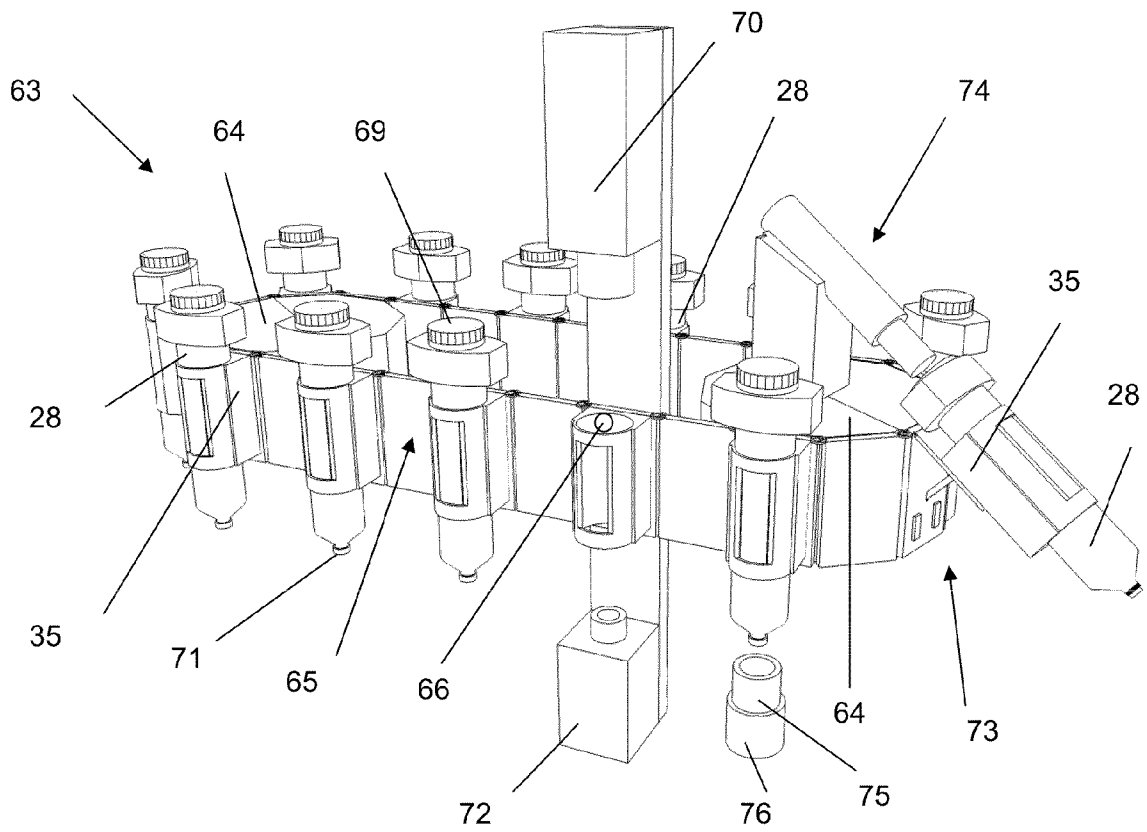


Fig. 41