

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 937**

51 Int. Cl.:

B05B 1/08 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)
F04B 43/04 (2006.01)
B05B 15/50 (2008.01)
B05B 15/58 (2008.01)
B05B 17/06 (2006.01)
B05B 12/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2018** **PCT/AU2018/050298**
87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2018** **WO18176102**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2018** **E 18776793 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2023** **EP 3606760**

54 Título: **Dispositivo y método para recubrir superficies**

30 Prioridad:

31.03.2017 US 201762601809 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2024

73 Titular/es:

VAXXAS PTY LIMITED (100.0%)
c/-One Ventures, Suite 13.02, Level 13, 179
Elizabeth Street
Sydney NSW 2000, AU

72 Inventor/es:

WANG, XI;
JUNGER, MICHAEL CARL;
KANDASAMY, SASIKARAN;
HARRIS, NEIL y
FLAIM, CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 960 937 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

Dispositivo y método para recubrir superficies

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos y métodos para recubrir microproyecciones en matrices de microproyecciones como se especifica en las reivindicaciones. En el presente documento también se describen dispositivos de cabezal de impresión y su fabricación y métodos de uso de los dispositivos de cabezal de impresión para fabricar artículos como matrices de microproyecciones, así como para recubrir las superficies de matrices de microproyecciones. La presente invención también se refiere a dispositivos de impresión de alto rendimiento que utilizan los cabezales de impresión descritos en el presente documento.

Descripción del estado de la técnica

La referencia en esta especificación a cualquier publicación anterior (o información derivada de la misma), o a cualquier materia que se conozca, no es ni debe tomarse como un reconocimiento o admisión o cualquier forma de sugerencia de que la publicación anterior (o información derivada de la misma) o materia conocida forma parte del conocimiento general común en el campo de actividad al que se refiere esta especificación.

En los últimos años, se han realizado intentos para idear nuevos métodos de suministro de fármacos y otros materiales bioactivos, para vacunación y otros fines, que proporcionen alternativas que sean más convenientes y/o mejoradas en rendimiento a las vías habituales de administración como inyección intramuscular e intradérmica. Las limitaciones de la inyección intradérmica incluyen: contaminación cruzada por pinchazos con agujas en trabajadores de la salud; fobia a las inyecciones con agujas y jeringas; y lo más importante, como resultado de su escala comparativamente grande y método de administración, la aguja y la jeringa no pueden apuntar a células clave en las capas externas de la piel. Esta es una limitación importante para muchas estrategias existentes y emergentes para la prevención, el tratamiento y la supervisión de una variedad de enfermedades intratables. También existe la necesidad de reducir la cantidad de material suministrado debido a la toxicidad del material o debido a la necesidad de conservar el material porque es difícil o costoso de producir.

En un esfuerzo por resolver algunos de los problemas mencionados anteriormente, se han utilizado matrices de microproyecciones o matrices de microagujas para suministrar diversos materiales a través de la piel. Por ejemplo, la publicación internacional WO 2005/072630 describe dispositivos para suministrar materiales bioactivos y otros estímulos a células vivas. Los dispositivos comprenden una pluralidad de proyecciones que pueden penetrar la piel para suministrar un material bioactivo o un estímulo a un sitio predeterminado. Las proyecciones pueden ser sólidas y el extremo de suministro de la proyección está diseñado de manera que pueda insertarse en células objetivo o sitios específicos de la piel. Otros dispositivos que utilizan microproyecciones y/o microagujas ya sean sólidas o biodegradables se describen en

Uno de los desafíos del uso de dispositivos que contienen microagujas y/o microproyecciones es la necesidad de recubrir las proyecciones. Se han descrito diversas técnicas de recubrimiento, como sumergir la matriz en una solución de recubrimiento o rociar el recubrimiento sobre las proyecciones. Por ejemplo, Gill y Prausnitz, J. Controlled Release (2007), 117: 227-237 describen el recubrimiento de microproyecciones sumergiendo las microproyecciones en un depósito de solución de recubrimiento a través de orificios de inmersión que están separados de acuerdo con la matriz de microproyecciones. Cormier et al., J. Controlled Release (2004), 97: 503-511 describen el recubrimiento de matrices de microagujas mediante inmersión parcial en una solución acuosa que contiene compuestos activos y polisorbato. La publicación internacional WO 2009/079712 describe métodos para recubrir matrices de microproyecciones recubriendo por pulverización las microproyecciones y secando la solución pulverizada con gas.

La impresión por inyección de tinta se ha utilizado para depositar composiciones farmacéuticas en una variedad de dispositivos y medios. Por ejemplo Wu et al., (1996) J. Control. Release 40: 77-87 describió el uso de chorros de tinta para crear dispositivos que contienen medicamentos modelo; Radulescu et al. (2003) Proc. Winter Symposium and 11th International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems describieron la preparación de nanopartículas de poli(ácido láctico-co-glicólico) de pequeño diámetro que contienen paclitaxel utilizando una impresora de inyección de tinta piezoeléctrica; Meléndez et al. (2008) J. Pharm. Sci. 97: 2619-2636 utilizaron impresoras de inyección de tinta para producir formas farmacéuticas sólidas de prednisolona; Desai et al. (2010) Mater. Sci. Eng. B 168: 127-131 utilizó una impresora de inyección de tinta piezoeléctrica para depositar soluciones acuosas de alginato de sodio que contenían colorante rodamina R6G sobre superficies de cloruro de calcio; Sandler y cols. (2011) J. Pharm. Sci. 100: 3386-3395 utilizaron impresión por inyección de tinta para depositar diversos compuestos farmacéuticos sobre sustratos de papel porosos; Scoutaris et al. (2012) J. Mater. Sci. Mater. Med. 23: 385-391 describieron el uso de la impresión por inyección de tinta para crear una matriz de puntos que contiene dos agentes farmacológicos y dos polímeros. La impresión por inyección de tinta también se ha utilizado para depositar diversas composiciones farmacéuticas sobre estent (Tarcha, et al. (2007) Ann. Biomed. Eng. 35: 1791-1799). Recientemente, se han utilizado impresoras de inyección de tinta piezoeléctricas para recubrir microagujas. Boehm et al. (2014) Materials Today 17(5): 247-252 ha descrito el uso de impresoras de inyección de tinta para recubrir microagujas

preparadas a partir de un compolímero de anhídrido de ácido biodegradable que contiene grupos alternos de metil vinil éter y anhídrido maleico con miconazol.

El punteado de micromatrices de ADN se logra tradicionalmente usando una platina de movimiento xyz controlada por ordenador con un cabezal que lleva un dispositivo de pluma para recoger pequeñas gotas de solución de las placas multipocillos para transferirlas y puntearlas sobre una superficie. Estas plumas de punteado tienen diseños sofisticados adaptados a partir del tipo pluma de tinta. La impresión con pluma es fiable y repetible cuando se utiliza un sustrato de superficie sólida plana. Pueden surgir problemas con la tecnología de contacto cuando se utilizan sustratos irregulares y de tipo membrana. Los sustratos irregulares pueden dar como resultado puntos perdidos cuando las zonas de la superficie están por debajo del nivel de una pluma o plumas dentro de un banco de plumas de impresión. El punteado en las membranas puede provocar hendiduras superficiales inaceptables y punteado desigual si la membrana absorbe la solución de punteado demasiado rápido. Otras desventajas incluyen el rango limitado de control de volumen para cada punto impreso y la imposibilidad de sobreimprimir sin el riesgo de contaminación cruzada de los fluidos punteados. El diseño de todas las plataformas de inyección e impresión actuales tiene un pórtico móvil sobre la superficie de trabajo, lo que será perjudicial para la fabricación aséptica o GMP debido a la generación de partículas sobre la superficie de trabajo.

El desplazamiento por presión positiva es otro método de punteado que utiliza un sistema de jeringa o chorro de válvula para la deposición de los fluidos. En la tecnología de chorro de válvula, se conecta un orificio o boquilla a una válvula solenoide que se abre y cierra rápidamente para producir corrientes de gotitas intermitentes a partir de un flujo presurizado. Un sistema de jeringa recoge el fluido de los pocillos de muestra y luego dispensa el fluido sobre el sustrato mediante desplazamiento positivo. Estos sistemas son muy fiables, ya que la influencia de las propiedades fluidicas en la dosificación es menor que el efecto sobre la microdosificación piezoeléctrica. Sin embargo, estos sistemas de microdispensación por desplazamiento de presión positiva pueden tener tasas de repetibilidad más bajas cuando se dispensan en sus capacidades de menor volumen. Los volúmenes de deposición mínimos para estos sistemas se encuentran en el rango de los nanolitros.

En los dispositivos microdispensadores piezoeléctricos de gota bajo demanda, el fluido se mantiene a presión ambiente y se usa un transductor piezoeléctrico para crear una gota sólo cuando es necesario. El transductor crea un cambio volumétrico en el fluido que resulta en ondas de presión. Las ondas de presión se desplazan hasta el orificio y se convierten en velocidad del fluido, lo que da como resultado la expulsión de una gota del orificio. Como alternativa, el transductor piezoeléctrico establece un pulso acústico que altera el perfil del menisco del fluido en el orificio.

Como proceso de impresión sin contacto, la precisión de la dispensación por chorro de tinta no se ve afectada por cómo el fluido humedece un sustrato, como es el caso de los sistemas de desplazamiento positivo o de transferencia de pluma que "depositan" el fluido sobre el sustrato durante el evento de dispensación. Por lo tanto, la fuente de fluido no puede ser contaminada por el fluido que ya está en el sustrato o por el material del sustrato. Por lo tanto, es posible sobreimprimir puntos usando un reactivo o biofluido diferente sin el riesgo de contaminación cruzada. Finalmente, la capacidad de hacer volar libremente las gotitas de fluido a lo largo de un milímetro o más permite dispensar fluidos en los pocillos u otras características del sustrato.

Los sistemas de inyección de tinta actuales utilizados para recubrir dispositivos médicos que incluyen matrices de microproyecciones utilizan un sistema de pórtico XYZ para colocar boquillas individuales o matrices de boquillas direccionables individualmente que luego suministra el recubrimiento sobre las microproyecciones. El cabezal de impresión se traza a lo largo del sustrato de destino, lo que implica la aceleración y desaceleración del eje para cada línea que se imprime. Como los cabezales de impresión disponibles comercialmente no coinciden con la separación de las matrices de microproyecciones, el cabezal de impresión debe estar en forma de sable (es decir, ubicado en ángulo) y tener una sincronización variable en la expulsión de gotas para aprovechar el aumento de velocidad disponible cuando se usan múltiples boquillas. Con una sola boquilla, el movimiento de la trama requiere mucho tiempo y es un factor importante para sustratos pequeños donde el movimiento consume hasta el 50% del tiempo necesario para recubrir la matriz de microproyecciones. Para las matrices de boquillas existentes, se deben utilizar datos variables para lograr el resultado deseado, lo que aumenta la complejidad del sistema y, por tanto, el coste. Existe la necesidad de nuevos dispositivos y métodos para recubrir sustratos, incluidos sustratos de dispositivos médicos, como matrices de microproyecciones, que sean menos costosos, menos complejos, más precisos y eficientes. También existe la necesidad de que estos dispositivos sean asépticos de manera que no se produzca contaminación del producto que se está recubriendo. Actualmente no existen sistemas para dispensar materiales sobre superficies que hayan sido diseñados específicamente para la fabricación comercial de grado farmacéutico.

Resumen de la presente invención

La presente invención se refiere a dispositivos y métodos para recubrir microproyecciones en matrices de microproyecciones como se caracteriza en las reivindicaciones. La presente invención también se refiere a dispositivos de cabezal de impresión y a métodos de uso de los dispositivos de cabezal de impresión para recubrir las superficies de matrices de microproyecciones. La presente invención también se refiere a dispositivos de alto rendimiento que utilizan los cabezales de impresión descritos en el presente documento para producir una gran cantidad de matrices de microproyecciones recubiertos. En un sentido general, la presente invención se refiere a dispositivos y métodos

para depositar materiales sobre sustratos. Los dispositivos y métodos de la presente invención se pueden usar para imprimir, recubrir, cubrir o depositar materiales, en concreto materiales fluidos, sobre sustratos. Los dispositivos y métodos de la presente invención se pueden usar para recubrir fluidos sobre sustratos como recubrir un estent o recubrir las microproyecciones de una matriz de microproyecciones. La presente invención se refiere a dispositivos para imprimir o recubrir fluidos, incluidos productos farmacéuticos y materiales biológicos, en matrices de microproyecciones que pueden proporcionar una eficiencia mejorada y un recubrimiento preciso de sustratos tridimensionales. Los dispositivos de la presente invención proporcionan una deposición bidimensional simultánea de material biológico de grado farmacológico en un ambiente aséptico. Estos dispositivos de impresión prevén el recubrimiento de diferentes antígenos sobre diferentes microproyecciones de una matriz de microproyecciones. Los dispositivos de la presente invención también pueden depositar diferentes antígenos y diferentes adyuvantes o excipientes en cualquier microproyección en una matriz de microproyecciones. Dichos fluidos biológicos incluyen vacunas y productos biofarmacéuticos que plantean un desafío adicional para el recubrimiento, ya que el material activo puede estar disponible sólo en concentraciones bajas, como 1-10mg/ml. Esto, a su vez, puede requerir múltiples administraciones del material con tiempo de secado entre administraciones del material en cada característica para lograr la dosis terapéutica objetivo. Como el fluido total suministrado puede ser relativamente alto (el número de gotas), es importante depositar el material de manera eficiente para que el tiempo total para recubrir el sustrato no sea excesivo.

El recubrimiento por chorro de tinta de un parche de matriz de microproyecciones y otras plataformas biológicas y de vacunas permite una dosificación y asignación precisas de productos biológicos dirigidos a cada proyección individual en la plataforma con una dosis controlada. Normalmente, una plataforma de matriz de microproyecciones tiene una longitud y una anchura de menos de 20mm y lleva una matriz de proyecciones bidimensionales uniformemente separadas. El número de proyecciones en cada dirección suele ser inferior a 100 y, por lo tanto, la densidad de proyecciones en la matriz está entre 2.000 y 10.000 proyecciones por cm². La cantidad de material necesaria para una dosis eficaz suele ser de aproximadamente 500 a 1.000 picolitros por proyección. La tecnología de impresión disponible actualmente no está diseñada para imprimir material de grado farmacéutico ni puede imprimir con la precisión necesaria para proporcionar la cantidad adecuada de material en cada proyección. Los cabezales de impresora con múltiples boquillas disponibles comercialmente están diseñados para la impresión de documentos y gráficos donde la atención se centra en la direccionabilidad de datos variables, un alto DPI en una dimensión y un tamaño de gota pequeño (normalmente menos de 30 picolitros). Estas características no se ajustan a los requisitos necesarios para producir un recubrimiento por inyección de tinta de matrices de microproyecciones. Además, los cabezales de impresión comerciales no proporcionan funciones de enfriamiento y mezcla que permitan que los materiales biológicos permanezcan estables durante el proceso de recubrimiento.

En una primera forma amplia, la presente invención proporciona un dispositivo para recubrir una matriz de microproyecciones con un fluido que comprende: un accionador piezoeléctrico; una placa de membrana; una placa de compensación de deformación; una cámara de bombeo limitadora provista de instalaciones de ventilación de aire que rodean la cámara de bombeo de manera que cuando la cámara de bombeo se llena con el fluido, el aire en cada área de la cámara de bombeo tiene un canal separado para salir; y una placa de boquillas en donde la placa de boquillas tiene una pluralidad de boquillas y tiene una densidad de boquillas de entre 1.500 y 3.500 boquillas por cm² y en donde la placa de boquillas comprende orificios de ventilación conectados a cada instalación de ventilación de aire en la cámara de bombeo, en donde los orificios de ventilación son rectos y de menor diámetro que las boquillas.

Normalmente, el actuador piezoeléctrico es un actuador de pila piezoeléctrico.

Normalmente, el actuador piezoeléctrico es un actuador piezoeléctrico unimorfo.

El dispositivo comprende además un dispositivo para mezclar el fluido.

El dispositivo comprende además una carcasa.

La carcasa del dispositivo puede contener un dispositivo de enfriamiento.

La placa de la cámara de bombeo comprende además uno o más puertos de fluido mediante los cuales se bombea el fluido al interior de la cámara de bombeo.

Normalmente, la placa de boquillas tiene múltiples puertos de fluido.

Normalmente, las boquillas están hechas de silicio grabado.

Normalmente, las boquillas están hechas de níquel electroformado.

Normalmente, las boquillas están hechas de acero inoxidable EDM.

Normalmente, las boquillas están hechas de acero inoxidable punzonado mecánicamente.

Normalmente, las boquillas están hechas de acero inoxidable perforado con láser.

Normalmente, las boquillas están hechas en una matriz bidimensional.

5 Normalmente, el diámetro de la boquilla es de aproximadamente 30µm a 200µm.

Normalmente, el número de boquillas en la matriz bidimensional está entre 100 y 5.000.

Normalmente, el número de boquillas en cada dimensión es idéntico.

10 Normalmente, la separación entre las boquillas es de aproximadamente 80 a aproximadamente 800 micrómetros.

Normalmente, cada boquilla dispensa aproximadamente de 30 a 3.000 picolitros de fluido.

15 Normalmente, las boquillas están recubiertas para aumentar la durabilidad.

Normalmente, las boquillas están recubiertas para aumentar la hidrofobicidad.

Normalmente el fluido es un material biológico.

20 Normalmente el fluido es una vacuna.

Normalmente, la cámara de bombeo está moldeada.

25 Normalmente, el dispositivo se ceba previamente con una solución de cebado.

Normalmente, la placa de membrana está hecha de acero inoxidable.

Normalmente el dispositivo es aséptico.

30 Normalmente las boquillas son asépticas.

Normalmente, el dispositivo es desechable.

35 Normalmente, la placa de boquillas es desechable.

Normalmente, la cámara de bombeo es desechable.

Normalmente, el fluido biológico se mantiene en condiciones estériles.

40 Normalmente, la vacuna se mantiene en condiciones estériles.

En una segunda forma amplia, la presente invención proporciona un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9.

45 En una tercera forma amplia, la presente invención proporciona un método para recubrir una matriz de microproyecciones, el método que incluye: alinear el dispositivo como se caracteriza en las reivindicaciones sobre una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones de modo que cada boquilla esté alineada sobre microproyecciones que están sin recubrir; y activar el actuador de manera que la placa de membrana empuje fluido a través de las boquillas y sobre las microproyecciones, recubriendo de este modo las

50 microproyecciones.

Normalmente, las boquillas están a una distancia de aproximadamente 50 a aproximadamente 2.000 micrómetros de las microproyecciones.

55 Normalmente, la alineación del dispositivo sobre la matriz de microproyecciones se logra utilizando una cámara.

Normalmente uno o más puertos unidos a la cámara de bombeo.

El dispositivo puede comprender además una segunda placa limitadora.

60 Normalmente uno o más puertos unidos a la cámara de bombeo.

El dispositivo puede comprender además una segunda placa limitadora.

Normalmente, la placa superior, la placa de distribución de fluido, la placa de membrana piezoeléctrica, la placa de compensación de deformación piezoeléctrica, la placa de la cámara de bombeo y la placa de boquillas están todas contenidas dentro de una carcasa.

5 Normalmente, la placa de boquillas tiene un espesor de aproximadamente 200 a 500µm.

Normalmente, la cámara de bombeo tiene menos de 1mm de espesor.

Normalmente, la geometría de las boquillas en la placa de boquillas es continua y no tiene puntos singulares.

10 Normalmente, la placa de la cámara de bombeo tiene orificios de ventilación.

La placa de boquillas tiene orificios de ventilación.

15 Los orificios de ventilación de la placa de boquillas están conectados a las instalaciones de ventilación de aire de la cámara de bombeo.

Normalmente, los orificios de ventilación tienen un diámetro inferior o igual a 50µm.

20 Normalmente, la placa de la cámara de bombeo tiene dos limitadores.

Normalmente, la placa de boquillas se compone de dos placas que incluyen una placa descendente.

25 Hay que señalar que las formas amplias de la invención y sus características respectivas se pueden usar en conjunto, de manera intercambiable y/o independientemente, y la referencia a formas amplias separadas no pretende ser limitante.

Breve descripción de los dibujos

30 A continuación se describirán diversos ejemplos y modos de realización de la presente invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 es una vista frontal esquemática en despiece ordenado de un dispositivo de cabezal de impresión.

35 La figura 2 es una vista lateral parcial esquemática en despiece ordenado de un dispositivo de cabezal de impresión.

La figura 3 es una vista frontal esquemática en despiece ordenado de un dispositivo de cabezal de impresión.

La figura 4 es una vista lateral parcial esquemática en despiece ordenado de un dispositivo de cabezal de impresión.

40 La figura 5 es una vista frontal esquemática en despiece ordenado de un dispositivo de cabezal de impresión.

La figura 6 -es una vista lateral parcial esquemática en despiece ordenado de un dispositivo de cabezal de impresión.

45 La figura 7A es un diagrama de una cámara de bombeo; 7B -un esquema de una cámara de bombeo.

La figura 8 es un diagrama esquemático de una placa de boquillas.

La figura 9 es un diagrama esquemático de un actuador de pila piezoeléctrico.

50 La figura 10A es una vista lateral de un cabezal de impresión ensamblado; 10B -vista lateral girada de un modo de realización del cabezal de impresión ensamblado.

55 La figura 11 es un esquema de un modo de realización del dispositivo de cabezal de impresión de la presente invención.

La figura 12 es un esquema de una placa limitadora en el dispositivo de cabezal de impresión de la presente invención.

La figura 13 es una vista isométrica esquemática de un cabezal de impresión.

60 La figura 14A es una vista isométrica esquemática de un cabezal de impresión; 14B -una vista inferior esquemática de un cabezal de impresión; y 14C -una vista lateral esquemática de un cabezal de impresión.

65 La figura 15A es una vista lateral esquemática de un cabezal de impresión; y 15B -una vista superior esquemática de un cabezal de impresión.

La figura 16A es una fotografía de una placa de boquillas; 16B -fotografía a gran aumento de la parte posterior de la placa de boquillas; 16C -fotografía a gran aumento de la parte frontal de la placa de boquillas; 16D -dibujo esquemático de una interacción de ejemplo entre la placa de boquillas y la placa descendente.

5 La figura 17 muestra un cabezal de impresión.

La figura 18A es una vista superior de la placa de la cámara de bombeo; La figura 18B es una vista superior del conjunto de la placa de la cámara de bombeo; y la figura 18C es una vista detallada de una porción de la cámara de bombeo que tiene un borde afilado que crea un punto de fijación para que la línea de contacto en movimiento retarde la velocidad del borde de la línea de contacto en movimiento.

La figura 19A es una vista superior del conjunto de placa que muestra los orificios de ventilación y la figura 19B es una vista superior de la placa de boquillas que muestra los orificios de ventilación.

15 Las figuras 20A-C son una vista secuencial del llenado de la cámara.

La figura 21 es un diagrama de un modo de realización de una función de control de peso.

La figura 22A es una representación esquemática de una geometría de boquilla con un perfil interno discontinuo que tiene un punto singular; la figura 22B -representación esquemática de una geometría de boquilla con un perfil interno discontinuo que tiene dos puntos singulares y la figura 13C -representación esquemática de una geometría de boquilla con un perfil interno continuo y sin puntos singulares.

La figura 23A es una representación esquemática de una geometría de placa de boquillas y placa descendente con un perfil interno discontinuo que tiene un punto singular y la figura 23B -representación esquemática de una geometría de placa de boquillas y placa descendente con un perfil interno continuo que no tiene puntos singulares.

La figura 24A es una representación esquemática de una geometría de placa de boquillas y placa descendente con un perfil interno continuo que no tiene puntos singulares y 24B -fotografía de una geometría de placa de boquillas y placa descendente con un perfil interno continuo que no tiene puntos singulares.

La figura 25 muestra una forma de onda de oscilación de menisco.

La figura 26 es un diagrama de un impulsor PZT basado en un amplificador.

La figura 27 es un diagrama de un impulsor PZT basado en un amplificador.

La figura 28 es un diagrama de un diseño de retroalimentación de señal PZT.

La figura 29 es un diagrama de un dispositivo de recubrimiento de alta velocidad con un único cabezal de impresión.

Las figuras 30A a 30C muestran un modo de realización con un diseño cohesivo que presenta conectores de cola de milano de inserción fuera del plano para la cohesión de la estera; la cola de milano.

Las figuras 31A y 31B muestran un diseño cohesivo que presenta conectores de inserción fuera del plano para la cohesión de la estera y una espiga con extremo en forma de cruz para apilar las esteras.

Las figuras 32A y 32B muestran un diseño cohesivo que presenta conectores de ajuste por fricción en el plano para la cohesión de la estera y una espiga con extremo en forma de cruz para apilar las esteras.

Las figuras 33A y 33B muestran una fuerte cohesión de las esteras en una pila compacta que se logra con forma hexagonal y mediante espigas.

Las figuras 34A a 34C muestran un ejemplo sin eje de guía (espiga), aquí con conectores de ajuste por fricción en el plano.

Las figuras 35A-C muestran varias orientaciones de un modo de realización de parche que se unen para formar una estera.

La figura 36 muestra una estera de parches con 100 parches.

La figura 37A muestra una representación de una única columna de dos parches apilados.

La figura 37B muestra una vista en sección transversal de diez columnas de cinco parches apilados en una estera.

La figura 38 es una representación esquemática de un cabezal de impresión con un depósito de fluido integrado que está contenido dentro de una cubierta.

La figura 39 es una representación esquemática de un cabezal de impresión con un depósito de fluido integrado.

La figura 40A es una vista frontal de un depósito de fluido de bolsa de bioprocesamiento de un depósito de fluido integrado.

La figura 40B es una vista lateral de un depósito de fluido de bolsa de bioprocesamiento de un depósito de fluido integrado.

La figura 41 es una representación esquemática de la sección inferior del depósito de fluido integrado del cabezal de impresión.

La figura 42 es una representación esquemática de la conexión de la impresora.

La figura 43 es una representación esquemática de un depósito de fluido externo en el que las líneas de alimentación se extienden desde el cabezal de impresión hasta el depósito externo.

La figura 44 es una representación esquemática de un depósito de fluido externo en el que las líneas de alimentación se extienden desde el cabezal de impresión hasta el depósito externo que proporciona un mecanismo de agitación.

La figura 45 es un diagrama esquemático de un sistema para controlar el funcionamiento del cabezal de impresión.

Descripción detallada de los modos de realización preferidos

Las proyecciones de MicroMatrices o parches de MicroMatrices (MAPs) o parches de matrices de microproyecciones abarcan una gran cantidad de dispositivos dispares que se encuentran actualmente en desarrollo. Otros términos para estos dispositivos incluyen matrices de microagujas, parches de microproyección y parches de microagujas. Estos parches pueden ser una alternativa a la administración de vacunas y otras sustancias farmacológicas mediante inyecciones dérmicas o intramusculares al proporcionar un método en el que las sustancias se administran a través de la capa externa de la piel. Los parches adoptan una variedad de formas, desde parches formados de metal hasta parches moldeados con polímeros y proyecciones de parches formadas a partir de la propia vacuna o solución farmacológica. La fabricación de estos parches se basa en la capacidad de depositar una solución de fármaco o vacuna seca en las puntas de las microproyecciones con alto rendimiento y alta precisión. Recubrir con precisión las proyecciones es importante ya que el suministro del material recubierto al paciente debe ser constante. Si se suministra muy poco material, la eficacia del tratamiento se ve comprometida. Demasiado material podría provocar una sobredosis o, como mínimo, el desperdicio de vacunas o medicamentos costosos. La capacidad de recubrir los parches rápidamente es necesaria para producir un producto comercial. La fabricación de parches, independientemente de la metodología utilizada, debe realizarse de acuerdo con las directrices farmacéuticas (por ejemplo, el código de GMP del PIC). Se requiere un control completo del proceso para satisfacer tanto a los fabricantes como a los reguladores de que la calidad del producto se comprende bien y se controla en todo momento y que la producción del producto se supervisa al 100% para detectar tendencias de rendimiento y productos no conformes. Hasta ahora, la deposición a alta velocidad y alta precisión a gran escala en las condiciones requeridas para la fabricación aséptica ha resultado difícil de alcanzar para los procesos de recubrimiento del estado de la técnica. La industria aún no ha abordado los métodos para verificar el resultado del proceso a altas velocidades de recubrimiento. Como ejemplo, los reguladores esperarán observar Tecnología Analítica de Procesos (PAT) que tenga los siguientes atributos de calidad críticos: 1) se mide la masa/volumen del material dispensado; 2) se mantiene la uniformidad del recubrimiento en todo el sustrato; 3) se verifica la posición del recubrimiento sobre las proyecciones; 4) se identifica y elimina el producto no conforme y 5) se supervisa el rendimiento del cabezal de impresión (tamaño de gota, posición de gota, uniformidad de la matriz).

Los sistemas comerciales de impresión por inyección de tinta no están hechos de materiales biocompatibles, no siguen las directrices de GMP y no requieren el mismo nivel de control de proceso y verificación de rendimiento que se requieren para imprimir material farmacéutico o biológico. Los dispositivos y métodos de la presente invención se refieren a un sistema de control integrado que utiliza un diseño y fabricación novedosos de cabezales de impresión y placas de boquillas, un control de procesos novedoso, formas de onda de impulsión PZT novedosas y etapas de proceso inventivas que garantizan que el control del proceso y la calidad de la producción se mantengan en todo momento. Los métodos y dispositivos de la presente invención incluyen un diseño para un sistema de recubrimiento que será aceptable para la fabricación de dispositivos médicos combinados que se etiquetarán como asépticamente estériles y proporcionará un sistema de control que se ajustará a los estándares proporcionados por los organismos reguladores globales.

La presente invención se refiere a dispositivos y métodos para recubrir dispositivos médicos que incluyen matrices de microproyecciones como se caracterizan en las reivindicaciones. En el presente documento se describen diseños novedosos de cabezales de impresión que utilizan un actuador de pila piezoeléctrico como componente impulsor para

empujar una placa de membrana de modo que el fluido en la cámara de bombeo se distribuya a través de una matriz bidimensional de boquillas. El fluido dispensado se recubre sobre microproyecciones en una matriz de microproyecciones a medida que las boquillas se alinean con las microproyecciones en la matriz. El número de boquillas en cada una de las direcciones bidimensionales puede ser inferior a 100 boquillas y el número de boquillas puede dividirse de manera uniforme por el número de proyecciones en la matriz de microagujas que se está recubriendo o puede ser el mismo número que el número de proyecciones a recubrir. La separación entre las boquillas puede ser un número entero múltiplo de la separación entre las microproyecciones en la matriz de microproyecciones. El dispositivo y los métodos de la presente invención pueden proporcionar que cada ciclo de expulsión de gotas permita que todas las boquillas dispensen simultáneamente una gota o una secuencia de gotas con un volumen total en el intervalo de 30 a 3.000 picolitros por boquilla. El dispositivo y los métodos de la presente invención pueden proporcionar que cada ciclo de expulsión de gotas permita que una única boquilla o subconjunto de boquillas dispense una gota o una secuencia de gotas.

En el presente documento también se describe un cabezal de impresión en el que la placa de boquillas proporciona una matriz bidimensional de boquillas para dispensar material.

Dispositivo de cabezal de impresión

En las figuras 1 y 2 se muestra un dispositivo de cabezal de impresión. En este dispositivo de cabezal de impresión se utiliza un actuador de pila piezoeléctrico. En la figura 1, la carcasa (101) está conectada a la cámara (106) de bombeo donde se almacena el fluido a dispensar. El fluido fluye hacia la cámara de bombeo a través de uno o más puertos (107). La pila (102) piezoeléctrica se activa e incide sobre la membrana (104) de la placa que se mantiene entre dos placas (103 y 105) limitadoras. La placa (108) descendente está unida a la placa (109) de boquillas de manera que cuando se activa la pila (102) piezoeléctrica, la membrana (104) de la placa empuja el fluido a través de la placa (108) descendente y hacia afuera a través de las boquillas en la placa (109) de boquillas para distribuirse sobre las microproyecciones. En este modo de realización, el cabezal de impresión se ensambla pasando los tornillos a través de la carcasa (101), la primera placa (103) limitadora, la placa (104) de membrana, la segunda placa (105) limitadora y dentro de la cámara (106) de bombeo. La fuerza precargada de la pila PZT (102) sobre la placa (104) de membrana se ajusta usando un dinamómetro de corriente continua. La fuerza precargada se utiliza para ajustar el rendimiento de los diferentes conjuntos de cabezales de impresión de modo que se pueda lograr un rendimiento óptimo. En este modo de realización del cabezal de impresión, los componentes encima de la placa de membrana (es decir, la carcasa (101), la pila PZT (102) y la primera placa (103) limitadora) donde ningún fluido entra en contacto con las piezas pueden esterilizarse y reutilizarse. Los componentes por debajo e incluyendo la placa de membrana pueden ser desechables. Las placas limitadoras pueden servir como un conducto fluido interno donde el fluido biológico fluye a través del limitador y hacia el área debajo de la placa de membrana.

Las figuras 3-6 proporcionan un dispositivo de cabezal de impresión alternativo descrito en el presente documento en el que se utiliza una unidad piezoeléctrica unimorfa. En la figura 3, la carcasa (301) está conectada a la cámara (305) de bombeo donde se almacena el fluido a dispensar. El fluido fluye hacia la cámara de bombeo a través de uno o más puertos (306). El dispositivo (302) piezoeléctrico unimorfo se activa e incide sobre la membrana (303) de la placa que está sujeta por una placa (304) limitadora. La placa (307) descendente está unida a la placa (308) de boquillas de manera que cuando se activa el piezoeléctrico (302) unimorfo, la membrana (304) de la placa empuja el fluido a través de la placa (307) descendente y hacia afuera a través de las boquillas en la placa (308) de boquillas para distribuirse sobre las microproyecciones.

En la figura 5, la carcasa (501) tiene puertos (501) para conducir fluido hacia la cámara (506) de bombeo. El PZT (503) unimorfo impacta la membrana (504) de la placa que se mantiene en su lugar mediante una placa (505) limitadora. Todas estas piezas están ensambladas con la carcasa (506) y la placa (507) descendente y la placa (508) de boquillas. Los modos de realización que utilizan el PZT unimorfo se ensamblan utilizando un epoxi biocompatible. El PZT unimorfo es considerablemente menos costoso que el PZT apilado y, por tanto, el coste de fabricación puede reducirse proporcionando un cabezal de impresión que sea totalmente desechable. Debido a que el PZT unimorfo tiene menos variabilidad en su rendimiento, la variación del rendimiento del producto puede ser más estricta. Debido a que el PZT unimorfo es más pequeño, la huella del cabezal de impresión también puede ser más pequeña (por ejemplo, 30x30x30mm). Finalmente, la distensibilidad del PZT unimorfo es mayor que la del PZT apilado y, como resultado, el rendimiento del chorro puede ajustarse mejor que el de las versiones de PZT apilado. La figura 9 muestra un diagrama esquemático de un actuador de pila piezoeléctrico.

Las figuras 10A y B muestran vistas de un modo de realización del dispositivo de cabezal de impresión ensamblado. La figura 11 proporciona un modo de realización adicional del cabezal de impresión de la presente invención. Las piezas de este modo de realización del cabezal de impresión incluyen el dispositivo (1103) piezoeléctrico, la placa (1104) de membrana, la placa (1101) de compensación de deformación, la cámara (1102) de bombeo limitadora y la placa (1108) de boquillas. La placa de compensación de deformación se encuentra entre la placa de membrana y la placa de la cámara de bombeo. La placa de membrana es deformada por el actuador piezoeléctrico hacia la placa de compensación de deformación y el área deformable máxima en la placa de membrana está definida por la placa de compensación de deformación. En este ejemplo, la placa (1101) de compensación de deformación funciona de manera similar a la placa (105) limitadora de los ejemplos anteriores. Mientras que la cámara (1102) de bombeo limitadora

proporciona una funcionalidad ampliamente equivalente a la cámara (106) de bombeo de los ejemplos anteriores. Por lo tanto, hay que señalar que la referencia a una terminología concreta no pretende necesariamente ser limitadora, sino que es únicamente ilustrativa de la funcionalidad proporcionada. La figura 12 proporciona un esquema de una vista superior de un modo de realización de la cámara de bombeo limitadora.

La figura 13 proporciona un diagrama esquemático del conjunto del cabezal de impresión mostrado en la figura 11 dentro de una carcasa que incluye la tapa (1310) del cartucho, el cuerpo (1311) del cartucho y una placa (1312) adaptadora. La placa adaptadora puede ser extraíble, lo que permite el intercambio de matrices de boquillas. Las figuras 14A-C y 15A y B muestran varias vistas del conjunto del cabezal de impresión dentro de la carcasa.

Las diversas piezas del cabezal de impresión se pueden ensamblar de diversas maneras, incluyendo pero sin limitarse a, unión por difusión, unión con epoxi, soldadura láser o una combinación de las mismas. En la unión por difusión, las piezas del conjunto del cabezal de impresión se recubren con una capa de unión (por ejemplo, oro), se alinean y luego se unen por difusión. Puede ser preferible la unión por difusión, ya que es un enfoque más permanente y menos propenso a fugas y bloqueo de orificios debido a que el adhesivo se filtre hacia los orificios. En la unión con epoxi, se aplica una fina capa de adhesivo (aproximadamente $3\mu\text{m}$) a cada superficie y las piezas se alinean en una plantilla y luego se colocan bajo presión y calor para unir las. En la soldadura láser, las áreas que requieren una unión hermética se sueldan con láser para construir el conjunto final. Por ejemplo, con respecto a la figura 11, el dispositivo (1103) piezoeléctrico puede estar unido con adhesivo a la placa (1104) de membrana para formar un subconjunto. La placa (1101) de compensación de deformación, la cámara (1102) de bombeo limitadora y la placa (1108) de boquillas se pueden unir por difusión entre sí para formar un segundo subconjunto. Estos dos subconjuntos pueden luego unirse mediante adhesivo para formar el cabezal de impresión. Como alternativa, la placa (1101) de compensación de deformación, la cámara (1102) de bombeo limitadora y la placa (1108) de boquillas se pueden soldar con láser entre sí y este subconjunto se puede unir con adhesivo al subconjunto de dispositivo (1103) piezoeléctrico/placa (1104) de membrana. Otra alternativa es unir con adhesivo todas las piezas.

En un ejemplo, el cabezal de impresión funciona de la siguiente manera. El cabezal de impresión tiene una fuente de fluido procedente de un depósito que puede ser integral o estar ubicado externamente. Inicialmente, el fluido desde el depósito hasta la boquilla está en una condición estática, es decir, sin flujo. Entre el depósito y la boquilla hay conductos de microfluidos y una cámara de bombeo. Los conductos de microfluidos son responsables de reponer fluido desde el depósito a la cámara de bombeo. La cámara de bombeo es responsable de bombear el fluido fuera de la boquilla. En la salida de la boquilla, hay un menisco o zona de contacto líquido/aire delimitado por la geometría de salida de la boquilla, que en algunos modos de realización forma un menisco redondo. En condición estática, el menisco tiene una forma cóncava, lo que genera una presión capilar y proporciona los medios para evitar que el fluido dentro de la cámara de bombeo salga de la boquilla. En cierto momento $t=0$, el actuador piezoeléctrico es energizado por la señal de impulsión eléctrica. En $t=t_1$, se completa la activación del actuador piezoeléctrico. Después, el actuador piezoeléctrico activado empuja la placa de membrana para generar una onda de presión positiva en la cámara de bombeo. El fluido dentro de la cámara de bombeo propaga la onda de presión en todas direcciones, es decir, a través de la boquilla hasta el menisco de la boquilla y a través de los conductos fluidicos hasta el depósito. La onda de presión que se propaga al depósito es amortiguada ya que el depósito tiene una enorme superficie libre (una gran zona de contacto líquido/aire con mucha distensibilidad). La onda de presión se propaga hasta la salida de la boquilla en $t=t_2$ y si la presión de la onda excede la presión capilar, el fluido deformará el menisco de la boquilla cambiando el menisco de una forma cóncava a una forma convexa. Si la onda de presión es mucho mayor que la presión capilar del menisco de la boquilla, la onda continuará empujando el fluido a través de la boquilla y empujará el menisco convexo hacia un ligamento líquido. El ligamento líquido se rompe en la salida de la boquilla en $t=t_3$ debido en gran parte a la inestabilidad de Rayleigh inducida por la propia onda de presión. Esta acción forma una gota o gotas a una velocidad normalmente superior a 1m/s hacia el sustrato. Después de que el ligamento se rompe en la salida de la boquilla, el fluido residual oscilará y regresará para formar un menisco de la boquilla cóncavo. En el proceso de formación de gotas mencionado anteriormente, debido a la ley de conservación de masa, el fluido dentro del depósito debe reponer los conductos de fluido, la cámara de bombeo y el orificio de la boquilla con una cantidad igual al volumen de la(s) gota(s). El proceso de reposición implica un fenómeno de flujo progresivo, es decir, el fluido se desliza lentamente hacia el espacio entre el depósito y el menisco de la boquilla. Este fenómeno se completa en $t=t_4$. Es posible que la onda de presión residual aún esté oscilando dentro de la cámara de bombeo, pero debido a que la amplitud es menor que la presión capilar, no se generará(n) gota(s) adicional(es). En $t=t_5$, la onda de presión residual eventualmente es amortiguada. Todo el sistema vuelve a un estado estático en preparación para la siguiente señal eléctrica que active el actuador piezoeléctrico. Esto describe un ciclo de formación de gotas en el cabezal de impresión. La inversión de este ciclo define la frecuencia de inyección. Normalmente, t_1 es inferior a unos pocos microsegundos; t_2-t_1 es inferior a unos pocos microsegundos; t_3-t_2 es inferior a decenas de microsegundos; t_4 es aproximadamente igual que t_3 ; t_5 puede durar unos cientos de segundos.

En modos de realización del cabezal de impresión que tienen una placa descendente y una placa de boquillas, la alineación de la placa descendente y la placa de boquillas es un factor importante en el rendimiento del cabezal de impresión. Se puede utilizar una herramienta de alineación para alinear estas dos placas de manera que los orificios de la placa de descenso y de la placa de boquillas estén alineados entre sí.

La placa de compensación de deformación se puede utilizar para retener en su lugar una porción de la membrana que no se utiliza para empujar el fluido.

Boquillas

El número de boquillas en cada una de las direcciones bidimensionales puede ser menos de 100 boquillas o menos de 90 boquillas o menos de 80 boquillas o menos de 70 boquillas o menos de 60 boquillas o menos de 50 boquillas o menos de 40 boquillas o menos de 30 boquillas o menos de 20 boquillas o menos de 10 boquillas. El número de boquillas en una dirección determinada puede estar entre 10 y 100 boquillas o entre 10 y 90 boquillas o entre 10 y 80 boquillas o entre 10 y 70 boquillas o entre 10 y 60 boquillas o entre 10 y 50 boquillas o entre 10 y 40 boquillas o entre 10 y 30 boquillas o entre 10 y 20 boquillas o estar entre 20 y 100 boquillas o entre 20 y 90 boquillas o entre 20 y 80 boquillas o entre 20 y 70 boquillas o entre 20 y 60 boquillas o entre 20 y 50 boquillas o entre 20 y 40 boquillas o entre 20 y 30 boquillas o estar entre 30 y 100 boquillas o entre 30 y 90 boquillas o entre 30 y 80 boquillas o entre 30 y 70 boquillas o entre 30 y 60 boquillas o entre 30 y 50 boquillas o entre 30 y 40 boquillas o entre 40 y 100 boquillas o entre 40 y 90 boquillas o entre 40 y 80 boquillas o entre 40 y 70 boquillas o entre 40 y 60 boquillas o entre 40 y 50 boquillas o entre 50 y 100 boquillas o entre 50 y 90 boquillas o entre 50 y 80 boquillas o entre 50 y 70 boquillas o entre 50 y 60 boquillas.

Las boquillas pueden estar separadas entre aproximadamente 50 a 500 micrómetros, o de aproximadamente 50 a 450 micrómetros o de aproximadamente 50 a 400 micrómetros, o de aproximadamente 50 a 350 micrómetros o de aproximadamente 50 a 300 micrómetros, o de aproximadamente 50 a 250 micrómetros o de aproximadamente 50 a 200 micrómetros, o de aproximadamente 50 a 150 micrómetros o de aproximadamente 50 a 100 micrómetros, o de aproximadamente 100 a 500 micrómetros o de aproximadamente 100 a 450 micrómetros, o de aproximadamente 100 a 400 micrómetros o de aproximadamente 100 a 350 micrómetros o de aproximadamente 100 a 300 micrómetros, o de aproximadamente 100 a 250 micrómetros o de aproximadamente 100 a 200 micrómetros, o de aproximadamente 100 a 150 micrómetros, o de aproximadamente 100 a 100 micrómetros, o de aproximadamente 150 a 500 micrómetros o de aproximadamente 150 a 450 micrómetros, o de aproximadamente 150 a 400 micrómetros, o de aproximadamente 150 a 350 micrómetros, o de aproximadamente 150 a 300 micrómetros, o de aproximadamente 150 a 250 micrómetros, o de aproximadamente 150 a 200 micrómetros o de aproximadamente 200 a 500 micrómetros o de aproximadamente 200 a 450 micrómetros, o de aproximadamente 200 a 400 micrómetros o de aproximadamente 200 a 350 micrómetros o de aproximadamente 200 a 300 micrómetros, o de aproximadamente 200 a 250 micrómetros o de aproximadamente 250 a 500 micrómetros o de aproximadamente 250 a 450 micrómetros, o de aproximadamente 250 a 400 micrómetros o de aproximadamente 250 a 350 micrómetros o de aproximadamente 250 a 300 micrómetros, o de aproximadamente 300 a 500 micrómetros o de aproximadamente 300 a 450 micrómetros o de aproximadamente 300 a 400 micrómetros, o de aproximadamente 300 a 350 micrómetros o de aproximadamente 350 a 500 micrómetros o de aproximadamente 350 a 450 micrómetros, o de aproximadamente 350 a 400 micrómetros o de aproximadamente 400 a 500 micrómetros o de aproximadamente 400 a 450 micrómetros.

La densidad de las boquillas en la matriz de boquillas es de 1.500 a 3.500 boquillas por cm², preferiblemente de aproximadamente 1.500 a 3.000 boquillas por cm² o de 1.500 a 2.500 boquillas por cm², o de aproximadamente 1.500 a 2.000 boquillas por cm², o de aproximadamente 2.000 a 3.500 boquillas por cm², o de aproximadamente 2.000 a 3.000 boquillas por cm² o de aproximadamente 2.000 a 2.500 boquillas por cm², o de aproximadamente 2.500 a 3.500 boquillas por cm², o de aproximadamente 2.500 a 3.000 boquillas por cm² o de aproximadamente 3.000 a 3.500 boquillas por cm².

En el escenario más sencillo, el número de boquillas correspondería directamente al número de proyecciones en la matriz de microproyecciones. Por ejemplo, si la matriz de boquillas bidimensional tuviera 38x38 boquillas (1444 boquillas en total), la matriz de microproyecciones tendría 1444 proyecciones en la misma orientación espacial que la matriz de boquillas para una correspondencia uno a uno. En este caso, la separación de las microproyecciones en la matriz de microproyecciones sería la misma que la separación de las boquillas. En algunos casos, la separación de las microproyecciones puede ser menor que la de las boquillas. Por ejemplo, si la separación entre microproyecciones en una matriz de microproyecciones es de 120 micrómetros, la separación de las boquillas puede ser de 240 micrómetros, de modo que las boquillas recubrirían cada dos microproyecciones. En dicho caso, la correspondencia de las boquillas con las microproyecciones sería de 1 a 2. Por ejemplo, si la separación entre microproyecciones en una matriz de microproyecciones es de 120 micrómetros, la separación de las boquillas puede ser de 480 micrómetros, de manera que las boquillas recubrirían una de cada cuatro microproyecciones. En dicho caso la correspondencia de las boquillas con las microproyecciones sería de 1 a 4.

Al hacer que el paso de las boquillas sea igual al paso de las proyecciones, y al producir la misma matriz 2D en las boquillas para que coincida con la matriz de proyecciones, el diseño no se limita a matrices cuadradas o rectangulares uniformes, sino que puede imprimir formas geométricas abstractas, (cara sonriente, circular, etc.). No tener que mover el cabezal de impresión sobre la matriz acelera el proceso y mejora la precisión de la orientación.

En algunos modos de realización del dispositivo y métodos de la presente invención, la matriz de boquillas del cabezal de impresión no recubrirá todas las microproyecciones designadas para recubrimiento en una sola pasada. Por ejemplo, si la matriz de boquillas es una matriz bidimensional que tiene 38x38 boquillas y la matriz de microproyecciones tiene 5776 microproyecciones dispuestas como una matriz de 76x76, es posible que las boquillas necesiten moverse con respecto a la matriz de microproyecciones. En dicho escenario, se puede considerar que la matriz de microproyecciones tiene cuatro cuadrantes cada uno de 1444 microproyecciones. Para recubrir las proyecciones en toda la matriz, el cabezal de impresión que lleva las boquillas se puede mover con respecto a la matriz de microproyecciones tres veces después del primer posicionamiento de manera que se pueda recubrir cada uno de los cuadrantes. Como alternativa, la matriz de microproyecciones se puede mover con respecto al cabezal de impresión y nuevamente se pueden recubrir los cuatro cuadrantes. De la misma manera, cualquier matriz de microproyecciones que tenga un número de microproyecciones que sea múltiplo del número de boquillas puede ser recubierta por el cabezal de impresión moviendo el cabezal de impresión o la matriz de microproyecciones entre sí de manera que las boquillas se alineen sobre la microproyección cuadrante por cuadrante. También puede ser posible, como se describió anteriormente, que las microproyecciones de la matriz de microproyecciones estén más separadas que las boquillas del cabezal de impresión. Por ejemplo, la matriz de microproyecciones puede tener 11.552 y la matriz de boquillas tiene 38x38 boquillas que están alineadas con cada otra microproyección. La matriz de boquillas puede recubrir cada otra microproyección en el primer o cuarto cuadrante y luego la matriz de microproyecciones y la matriz de boquillas pueden moverse una respecto a la otra de manera que se pueda recubrir un segundo cuadrante de la matriz de microproyecciones y así sucesivamente de modo que se recubra toda la matriz de microproyecciones teniendo recubierta cada otra microproyección.

Las boquillas pueden disponerse en una placa de boquillas como se muestra en las figuras 16A-D. La matriz bidimensional de boquillas puede fabricarse a partir de, pero sin limitarse a, materiales como silicio grabado o níquel electroformado. La placa de boquillas puede estar unida a una placa descendente (figura 16D) que está unida a una cámara de bombeo (figura 7) de manera que la combinación de la placa de boquillas/placa descendente y la cámara de bombeo estén selladas y permitan el influjo de un fluido que es dispensado a través de las boquillas en la placa de boquillas. La placa descendente y la placa de boquillas se pueden unir mediante unión directa si se usa silicio o si se usan placas de acero inoxidable, entonces se puede usar unión con epoxi o unión por difusión. Como alternativa, puede haber una única placa de boquillas sin placa descendente. Si solo hay una placa debajo de la placa de la cámara de bombeo, se llama placa de boquillas. Sin embargo, si se utilizan dos placas para fabricar la placa de boquillas, la superior se llama placa descendente y la inferior se llama placa de boquillas.

En un modo de realización, la placa de boquillas y la placa descendente son un cuadrado de 20x20mm. En un modo de realización, el espesor de la placa de boquillas es de 0,05 a 0,1mm y el espesor de la placa descendente es de 0,10 0,25 a 1,0mm. La placa de boquillas puede estar recubierta para mejorar la durabilidad y la hidrofobicidad. La placa de boquillas también puede tener puertos fluidícos que están moldeados o mecanizados en la placa para permitir el llenado de la cámara de bombeo y la recirculación del fluido durante el proceso de recubrimiento (figura 8). La recirculación del fluido durante el proceso de recubrimiento puede proporcionar mezcla para el fluido.

El tamaño de la gota puede determinarse mediante la energía de la masa de la gota. Si la gota es demasiado grande, no permanecerá en la parte superior de la proyección, sino que se deslizará hacia abajo, hacia la base. Si la gota es demasiado grande, también puede abarcar más de una proyección. Si la gota es demasiado pequeña, el proceso se vuelve ineficiente. Los datos de estabilidad indican que gotas más pequeñas y de secado más rápido pueden proporcionar una vida útil más larga. El tamaño de la gota puede ser inferior a 500pl o inferior a 400pl o inferior a 300pl o inferior a 200pl o inferior a 100pl. El tamaño de la gota puede variar de aproximadamente 10pl a aproximadamente 500pl o de aproximadamente 10pl a aproximadamente 400pl o de aproximadamente 10pl a aproximadamente 300pl o de aproximadamente 10pl a aproximadamente 200pl o de aproximadamente 10pl a aproximadamente 100pl o de aproximadamente 10pl a aproximadamente 50pl o de aproximadamente 50pl a aproximadamente 500pl o de aproximadamente 50pl a aproximadamente 400pl o de aproximadamente 50pl a aproximadamente 300pl o de aproximadamente 50pl a aproximadamente 200pl o de aproximadamente 50pl a aproximadamente 100pl o de aproximadamente 100pl a aproximadamente 500pl o de aproximadamente 100pl a aproximadamente 400pl o de aproximadamente 100pl a aproximadamente 300pl o de aproximadamente 100pl a aproximadamente 200pl o de aproximadamente 200pl a aproximadamente 500pl o de aproximadamente 200pl a aproximadamente 400pl o de aproximadamente 200pl a aproximadamente 300pl. El tamaño de la gota puede ser de aproximadamente 100pl o 105pl o 110pl o 115pl o 120pl o 125pl o 130pl o 135pl o 140pl o 145pl o 150pl.

Cada ciclo de expulsión de gotas permite que todas las boquillas dispensen simultáneamente una gota o una secuencia de gotas con un volumen total en el rango de 20 a 3.000 picolitros, o de 20 a 2.500 picolitros, o de 20 a 2.000 picolitros o de 20 a 1.500 picolitros o de 20 a 1.000 picolitros, o de 20 a 900 picolitros, o de 20 a 800 picolitros, o de 20 a 700 picolitros, o de 20 a 600 picolitros, o de 20 a 500 picolitros, o de 20 a 400 picolitros, o de 20 a 300 picolitros, o de 20 a 200 picolitros, o de 20 a 100 picolitros, o de 20 a 90 picolitros, o de 20 a 80 picolitros o de 20 a 70 picolitros, o de 20 a 60 picolitros, o de 20 a 50 picolitros, o de 20 a 40 picolitros o de 20 a 30 picolitros, o de 30 a 3.000 picolitros, o de 30 a 2.500 picolitros, o de 30 a 2.000 picolitros o de 30 a 1.500 picolitros o de 30 a 1.000 picolitros, o de 30 a 900 picolitros, o de 30 a 800 picolitros, o de 30 a 700 picolitros, o de 30 a 600 picolitros, o de 30 a 500 picolitros, o de 30 a 400 picolitros, o de 30 a 300 picolitros, o de 30 a 200 picolitros, o de 30 a 100 picolitros, o de 30 a 90 picolitros, o de 30 a 80 picolitros o de 30 a 70 picolitros, o de 30 a 60 picolitros, o de 30 a 50 picolitros, o de 30 a 40

[illegible]

50	La frecuencia de dispensación de las gotas es de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 1.000Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 900Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 800Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 700Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 600Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 500Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 400Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 300Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 200Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 100Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 90Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 80Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 70Hz o de
55	aproximadamente 1Hz a aproximadamente 60Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 50Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 40Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 30Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 20Hz o de aproximadamente 1Hz a aproximadamente 10Hz o de aproximadamente 10Hz a aproximadamente 100Hz o de aproximadamente 10Hz a aproximadamente 90Hz o de aproximadamente 10Hz a aproximadamente 80Hz o de aproximadamente 10Hz a aproximadamente 70Hz o de
60	aproximadamente 10Hz a aproximadamente 60Hz o de aproximadamente 10Hz a aproximadamente 50Hz o de aproximadamente 10Hz a aproximadamente 40Hz o de aproximadamente 10Hz a aproximadamente 30Hz o de aproximadamente 10Hz a aproximadamente 20Hz o de aproximadamente 20Hz a aproximadamente 100Hz o de aproximadamente 20Hz a aproximadamente 90Hz o de aproximadamente 20Hz a aproximadamente 80Hz o de aproximadamente 20Hz a aproximadamente 70Hz o de
65	aproximadamente 20Hz a aproximadamente 50Hz o de aproximadamente 20Hz a aproximadamente 40Hz o de aproximadamente 20Hz a aproximadamente 30Hz o de aproximadamente 30Hz a aproximadamente 100Hz o de

aproximadamente 30Hz a aproximadamente 90Hz o de aproximadamente 30Hz a aproximadamente 80Hz o de aproximadamente 30Hz a aproximadamente 70Hz o de aproximadamente 30Hz a aproximadamente 60Hz o de aproximadamente 30Hz a aproximadamente 50Hz o de aproximadamente 30Hz a aproximadamente 40Hz o de aproximadamente 40Hz a aproximadamente 100Hz o de aproximadamente 40Hz a aproximadamente 90Hz o de aproximadamente 40Hz a aproximadamente 80Hz o de aproximadamente 40Hz a aproximadamente 70Hz o de aproximadamente 40Hz a aproximadamente 60Hz o de aproximadamente 40Hz a aproximadamente 50Hz o de aproximadamente 50Hz a aproximadamente 100Hz o de aproximadamente 50Hz a aproximadamente 90Hz o de aproximadamente 50Hz a aproximadamente 80Hz o de aproximadamente 50Hz a aproximadamente 70Hz o de aproximadamente 50Hz a aproximadamente 60Hz o de aproximadamente 60Hz a aproximadamente 100Hz o de aproximadamente 60Hz a aproximadamente 90Hz o de aproximadamente 60Hz a aproximadamente 80Hz o de aproximadamente 60Hz a aproximadamente 70Hz o de aproximadamente 70Hz a aproximadamente 100Hz o de aproximadamente 70Hz a aproximadamente 90Hz o de aproximadamente 70Hz a aproximadamente 80Hz o de aproximadamente 80Hz a aproximadamente 100Hz o de aproximadamente 80Hz a aproximadamente 90Hz o de aproximadamente 90Hz a aproximadamente 100Hz.

En algunos casos, se puede ejecutar un procedimiento de cebado en modo de ráfaga a altas frecuencias, por ejemplo aproximadamente 1kHz para 10 ráfagas. A una frecuencia más alta, se puede utilizar dicho modo de cebado para restablecer la posición y la forma del menisco.

La figura 17 muestra cabezales de impresión en los que la placa superior tiene menos de 100µm y tiene una entrada y una salida que pueden proporcionar la recirculación de fluido. El cabezal de impresión tiene una placa (1711) superior que tiene una única entrada (1712) y salida (1713). Debajo de la placa (1711) superior hay una placa (1714) de distribución de fluido que tiene depósitos (1715) para el fluido de impresión. Debajo de la placa de distribución de fluido está el dispositivo (1716) piezoeléctrico por debajo del cual está la membrana (1717) piezoeléctrica, ambos de los cuales están dentro de la placa (1718) de membrana piezoeléctrica. Debajo de la placa (1718) de membrana piezoeléctrica está la placa (1719) de compensación de deformación piezoeléctrica y debajo está la placa (1720) de la cámara de bombeo. Debajo de la placa (1720) de la cámara de bombeo está la placa (1721) de boquillas. Tanto la entrada como la salida se pueden utilizar para llenar el cabezal de impresión con fluido. La placa de distribución puede tener hasta 2mm de espesor y proporciona dos depósitos para ayudar a amortiguar la onda acústica transmitida desde la cámara de bombeo a través de los limitadores. Cuanto mayor sea el volumen de los depósitos, mejor será la amortiguación y la respuesta de frecuencia que mantendrán el tamaño y la velocidad de la gota. El anillo central de la placa debe tener al menos 1mm más de diámetro que el diámetro del piezoeléctrico. Este se utiliza para sujetar la placa de membrana PZT para que tenga una estructura de viga soportada simplemente de modo que aún se pueda lograr la deformación del PZT. La placa PZT proporciona energía acústica para la formación de gotas. El PZT es accionado por señales eléctricas que empujan la membrana, lo que a su vez crea un cambio de presión en el fluido por debajo de la membrana. La placa de membrana en modos de realización preferidos de los cabezales de impresión tiene un espesor de aproximadamente 100µm o menos. La placa de compensación de deformación PZT debe tener un espesor de aproximadamente 20 a 60µm.

Las figuras 18A y 18B describen un modo de realización preferido de la placa de la cámara de bombeo de los cabezales de impresión. La figura 18A es una vista superior de la placa de la cámara de bombeo y la 18B es una vista superior del conjunto. El fluido ingresa desde la entrada (1801) de fluido y luego fluye hacia el área de la cámara de bombeo a través de un limitador 1 (1802). Después de que la cámara de bombeo se llena con fluido, el fluido fluye a través del limitador 2 (1803) hacia la salida (1804) de fluido. Las dimensiones de la cámara de bombeo deben ser ligeramente mayores que las dimensiones de la matriz de boquillas. Como se puede apreciar en la figura 18B, hay varias instalaciones (1805) de ventilación de aire que rodean la cámara de bombeo de manera que, a medida que la cámara se llena, el aire en cada área de la cámara de bombeo tiene un canal separado para salir. La trayectoria fluidica tiene un contorno redondeado para reducir el choque de presión en la cámara de bombeo y mantener un flujo con un número de Reynolds bajo durante el proceso de llenado de la cámara de bombeo. El borde afilado que se muestra en la figura 18C crea un punto de fijación para que la línea de contacto en movimiento retarde la velocidad del borde de la línea de contacto en movimiento.

A diferencia de las placas de boquillas convencionales donde todas las aberturas se usan para la formación de gotas, las placas de boquillas de la presente invención pueden proporcionar orificios de ventilación (generalmente de menos de 50µm de diámetro) que están conectados a cada instalación de ventilación de aire en la placa de la cámara de bombeo (figura 19A y 19B). Estos orificios de ventilación son orificios rectos sin ahusamiento, de modo que crean una elevada resistencia al flujo para detener la formación de gotas durante el accionamiento del PZT. El diámetro de los orificios de ventilación es menor que el diámetro del orificio de la boquilla para evitar fugas. Las figuras 20A-C muestran una vista secuencial del llenado de la cámara.

La cámara de bombeo puede fabricarse a partir de un único cuerpo moldeado sólido de borosilicato o vidrio de cuarzo. De esta manera, se puede utilizar un número mínimo de piezas, reduciendo de este modo el coste y la complejidad de fabricación. Se dispone una placa de membrana en la cámara de bombeo y puede estar hecha de, pero sin limitarse a, acero inoxidable, óxido de silicio y poliimida (Kapton). Un actuador de pila piezoeléctrica está acoplado de manera separable con la placa de membrana de manera que cuando se actúa eléctricamente la pila empuja la membrana contra un fluido en la cámara de bombeo de manera que las boquillas en la placa de boquillas dispensan una matriz

bidimensional de gotas sobre las microproyecciones de la matriz de microproyecciones. Todo el dispositivo puede estar contenido en una carcasa unida a la cámara de bombeo. Se puede incorporar un dispositivo de enfriamiento en la carcasa del actuador piezoeléctrico para reducir la temperatura del fluido hasta 4°C. En un modo de realización alternativo, la unidad de enfriamiento puede estar fuera de la cámara de bombeo.

Además de mantener el control de la temperatura del fluido a dispensar, es deseable mantener el fluido homogéneo mediante mezclado. La mezcla del fluido se puede lograr mediante mecanismos que incluyen, pero sin limitarse a, un agitador magnético o una bomba peristáltica o canales microfluídicos impulsados por un PZT separado o una combinación de los mismos.

Es deseable que el resultado de la impresión a alta velocidad de un material biológico o terapéutico se controle de manera que se pueda determinar la cantidad de material dispensado para garantizar la calidad de cualquier producto fabricado o recubierto usando el dispositivo de impresión de alta velocidad. La capacidad de supervisar la salida del dispositivo de impresión de alta velocidad en tiempo real proporcionaría beneficios de ahorro de tiempo y costes. Un método para controlar la salida de las boquillas es pesar el material dispensado. Otro método mediría la resistencia de un número de dispensaciones de modo que la cantidad suministrada quedara dentro de un(os) parámetro(s) de dispensación preestablecido(s). Si bien es deseable la medición de un único pulso de la unidad piezoeléctrica correspondiente a una única gota, puede ser necesario medir un número de dispensaciones y promediar el resultado para determinar si la cantidad de material dispensado es exacta. En algunos modos de realización, el número de dispensaciones medidas sería de 2 a 10, o de 2 a 9, o de 2 a 8, o de 2 a 7, o de 2 a 6 o de 2 a 5, o de 2 a 4 o de 2 a 3. En algunos modos de realización, el número de dispensaciones medidas sería 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 20.

Es deseable poder controlar las características del fluido que se va a dispensar desde el dispositivo de impresión de alta velocidad. Por ejemplo, controlar la dosis, la heterogeneidad, el pH, el contenido de proteínas, la viscosidad o la temperatura del fluido en cualquier momento garantizaría la calidad del material que se va a dispensar.

Verificación de dispensación de masa de la gota

La verificación de la dosis dispensada de un producto farmacéutico es una determinación útil en cualquier proceso de recubrimiento. Es deseable poder caracterizar el rendimiento del cabezal de impresión para garantizar la calidad de cualquier producto elaborado o recubierto utilizando el dispositivo de impresión de alta velocidad. Dos predictores del rendimiento de la impresión son la uniformidad de la gota y la velocidad de la gota. En los cabezales de impresión de la presente invención se pueden realizar comprobaciones periódicas para medir la masa dispensada desde el cabezal de impresión y controlarla para garantizar que la cantidad dispensada esté dentro de la tolerancia aceptada. Los cabezales de impresión de la presente invención presentan desafíos porque sólo se dispensa una pequeña cantidad de fluido por cada actuación de la matriz de boquillas (por ejemplo, 1.600 boquillas que descargan gotas de aproximadamente 150pL cada una=-240nL=-0,24mg). Junto con la tasa relativamente alta de evaporación de gotas tan pequeñas (debido al área de la superficie), es difícil medir la masa de manera fiable. Los problemas de evaporación y pequeño volumen de la gota se pueden superar mediante dos enfoques (así como la combinación de los enfoques) aumentando la masa que se mide y reduciendo los efectos de la evaporación.

Un modo de realización es dispensar más gotas en rápida sucesión sobre el mismo sustrato (por ejemplo, perfil de dispensación diferente del recubrimiento de parche normal) lo que aumenta la velocidad de secado entre gotas posteriores. La dispensación de múltiples gotas en rápida sucesión da como resultado la fusión de las gotas, lo que reduce la relación entre el área de superficie y el volumen y también aumenta la masa. El número de gotas a medir se puede elegir de modo que la masa esté dentro de un rango que pueda medirse con precisión en el entorno de producción que, por ejemplo, puede ser de 18 a 24°C en un aislador de flujo descendente laminar, y preferiblemente coincidiría con el número de gotas que se pretenden imprimir en cada parche. Como ejemplo, para recubrir 80µg de HA de gripe tetravalente, se necesitarían aproximadamente 21,6µL de una formulación base de 3,7mg/ml. El líquido total dispensado tendría una masa de aproximadamente 21,6mg. También se puede elegir que el volumen sea mayor que el que recibirá un solo parche, pero que siga siendo representativo de un ciclo de dispensación promedio. Un rango de 10 a 200mg puede cubrir la cantidad de material a medir.

Un segundo modo de realización es minimizar aún más la evaporación introduciendo un recipiente de control de peso en el proceso que podría contener un número de atributos destinados a minimizar la evaporación incluyendo, pero sin limitarse a, el uso de: a) un recipiente pequeño que tiene paredes (o una superficie con un rebaje); b) una tapa; c) un recipiente con un interior rebajado; d) un recipiente donde la zona de contacto de la superficie del líquido y el aire se lleva muy cerca de la placa de eyección de boquillas para minimizar la probabilidad de que las gotas no sean "atrapadas" por el líquido (denominado "el líquido de captura"). El líquido de captura en el recipiente de control de peso podría elegirse de manera que reduzca aún más la tasa de evaporación del material dispensado. Por tanto, el líquido de captura puede ser, pero sin limitarse a, un líquido: a) que sea menos denso que el líquido dispensado (de modo que estará de manera natural en la superficie en la zona de contacto líquido-aire; b) que tenga una baja presión de vapor en las condiciones del entorno de producción (temperatura y presión) para minimizar las pérdidas por evaporación; c) que tenga una tensión superficial y una viscosidad bajas (para facilitar la penetración de las gotas en el líquido); y d) que tenga un nivel apropiado de miscibilidad con el líquido dispensado de manera que el líquido dispensado quede atrapado rápidamente bajo una capa del líquido de captura. La figura 21 muestra un modo de

realización de la función de control de peso de los instrumentos de la presente invención. Se puede colocar un contenedor de masa IPC debajo del cabezal de impresión lo más cerca posible del mismo para minimizar la pérdida de material debido a la vaporización. El contenedor de IPC puede contener un líquido a baja presión de vapor en el que se puede dispensar una cantidad predeterminada del material de recubrimiento desde el cabezal de impresión.

Una vez que el material del cabezal de impresión se dispensa en el líquido a baja presión de vapor en el contenedor de IPC, se cierra la tapa del contenedor y se transfiere el contenedor a una estación de pesaje. Luego se puede cargar la siguiente bandeja de parches y continuar con el recubrimiento de la matriz de microproyecciones. El contenedor de IPC se coloca en una balanza durante menos de 50 segundos, óptimamente menos de 30 segundos, y el contenedor de IPC se puede retirar de la balanza y preparar para la siguiente verificación de peso del cabezal de impresión. No es necesario vaciar el contenedor de IPC ya que la diferencia de masa entre un pesaje y el siguiente proporcionará información sobre la cantidad de material de recubrimiento dispensado.

Imprimir una sola gota de cada boquilla de una matriz de boquillas bidimensional con un único pulso piezoeléctrico sobre una superficie hidrofóbica comprobará la alineación de cada boquilla suponiendo que el cabezal de impresión esté lo más cerca físicamente posible del sustrato hidrofóbico sin interrumpir la gota (por ejemplo, unos 100µm para un diámetro de gota de unos 80µm). La velocidad de la gota se puede determinar moviendo el sustrato hidrofóbico mientras se imprime una matriz de un solo pulso. Para evaluar la velocidad de la gota y la uniformidad del ángulo se puede utilizar la impresión de matrices separadas con el sustrato moviéndose secuencialmente en direcciones ortogonales y la comparación de los resultados con los obtenidos con una matriz estática. Si la velocidad de la gota desde la boquilla fuera menor que la prevista, la separación entre las gotas sería diferente. La tolerancia podría determinarse de esta manera y podría aplicarse al dispositivo un criterio de aprobación/rechazo.

Es deseable poder controlar las características del fluido que se va a dispensar desde el dispositivo de impresión de alta velocidad. Por ejemplo, controlar la dosis, la heterogeneidad, el pH, el contenido de proteínas, la viscosidad o la temperatura del fluido en cualquier momento garantizaría la calidad del material que se va a dispensar. Los enfoques anteriores con respecto al peso de la gota podrían aplicarse para medir una variedad de características de la solución como las enumeradas anteriormente. La característica de la solución podría medirse en línea o fuera de línea.

Función de retención de impresión

Recubrir un material farmacéutico o biológico en un dispositivo como una matriz de microproyecciones presenta desafíos únicos que no se encuentran en un entorno no aséptico. A menudo, los productos farmacéuticos o biológicos no se pueden esterilizar y, por lo tanto, deben fabricarse en un entorno cerrado y controlado. Los cabezales de impresión comerciales deben limpiarse periódicamente para limpiar el cabezal y evitar que se humedezca la placa de boquillas. Como alternativa, se pueden tapar los cabezales de impresión para evitar que los inyectores se obstruyan con la tinta seca de la impresora si se detiene el proceso de impresión. En la impresión aséptica de material biológico ninguno de estos procesos es deseable ya que existe riesgo de contaminación o generación de partículas que podrían obstruir las boquillas. El uso de dispositivos para limpiar el cabezal de impresión e interrumpir la impresión en un ambiente aséptico complicaría el proceso y pondría en riesgo la integridad del producto. Sin embargo, los métodos de la presente invención pueden requerir que se detenga la impresión durante un período de tiempo. Los métodos de la presente invención proporcionan una solución en la que no es necesario limpiar o tapar las boquillas y, por lo tanto, proporcionan un método de impresión o recubrimiento sin contacto que es compatible con la fabricación aséptica o GMP.

Durante el funcionamiento de un cabezal de impresión, la placa de boquillas se llena de fluido y debido a la acción de capilaridad y a una zona de contacto líquido-aire se forma un menisco en la salida de la boquilla. Cuando se expone al entorno ambiental, el disolvente del fluido (por ejemplo, agua) se evapora del menisco y el soluto permanece en la salida de la boquilla. En una condición estática, a medida que el disolvente se evapora, el soluto se acumula en la salida de la boquilla, obstruyendo de este modo la salida y perjudicando la capacidad de formar gotitas de líquido desde la boquilla durante el proceso de inyección. En ciertos procesos industriales que no están sujetos a GMP o condiciones asépticas, se pueden agregar humectantes al fluido, lo que permite que el soluto permanezca "blando", incluso cuando el solvente se evapora. No es deseable la adición de humectantes al material farmacéutico o biológico. También es posible actuar el mecanismo piezoeléctrico en el cabezal de impresión para crear una oscilación del menisco que lleva el disolvente a la salida de la boquilla para refrescar el menisco y evitar la acumulación del soluto en la salida de la boquilla. El grado de oscilación se ve afectado por el espesor de la placa de boquillas, que se define como la distancia desde la salida de la boquilla hasta el primer punto que es discontinuo con el perfil interno de la boquilla. Las figuras 22A, B, C demuestran tres geometrías de boquilla diferentes en las que sólo la figura 22C tiene un perfil interno continuo. Las boquillas en las figuras 22A y 22B tienen geometrías de boquilla con puntos singulares. Las figuras 23A y 23B son representaciones de la placa de boquillas y placa descendente donde hay un perfil interno discontinuo y un perfil interno continuo respectivamente. En la mayoría de las geometrías de cabezales de impresión comerciales, el perfil continuo de la boquilla es inferior a 100µm. Como resultado, en los casos en los que la oscilación del menisco es demasiado alta, la línea de contacto del menisco se retrae dentro del perfil interno de la placa de boquillas y hace contacto con el punto singular, lo que provoca que se detenga el movimiento de la línea de contacto o se interrumpa el movimiento de la línea de contacto. Cuando la línea de contacto se detiene en puntos singulares, el menisco de forma cóncava puede retraerse tanto dentro de la boquilla que antes de que el centro del menisco oscile de regreso a la boquilla, la boquilla ya está cerrada. Esto da como resultado que quede aire atrapado dentro de la

boquilla, lo que puede provocar un fallo en la dosificación del fluido. Cuando la línea de contacto se interrumpe en puntos singulares dentro de la boquilla, se produce un fenómeno llamado absorción de aire. La línea de contacto del menisco fracturada permite que las burbujas penetren en el área de apoyo por encima de la boquilla, lo que provoca fallos en la impresión. Como resultado, el diseño del espacio para la forma de onda piezoeléctrica está limitado por el hecho de que la oscilación de la línea de contacto del menisco resultante dentro del espesor de la placa de boquillas debe tener una condición de límite bajo. En las placas de boquillas de la presente invención, la placa de boquillas puede tener un espesor de hasta 1.000µm y la boquilla tiene un perfil interno continuo de modo que la línea de contacto del menisco dentro de la placa de boquillas puede moverse hacia arriba y hacia abajo con un espacio de desplazamiento total de hasta 1.000µm sin riesgo de atrapar burbujas. (Véanse las figuras 24A y 24B).

La forma de onda de actuación piezoeléctrica crea la oscilación del menisco. En un modo de realización se utiliza una estructura piezoeléctrica unimorfa para actuar el proceso de formación de gotas. En este modo de realización, el piezoeléctrico tiene una carga capacitiva de aproximadamente 1 a 20nF y se impulsa utilizando una forma de onda con una tensión de pico a pico de aproximadamente -200V a +200V. La figura 25 muestra una forma de onda utilizada para permitir la oscilación del menisco. A diferencia de la forma de onda utilizada para crear la formación de gotas, la forma de onda de oscilación del menisco no tiene una tensión alta de hasta +200V para crear presión positiva dentro de la cámara de bombeo para formar gotitas. En cambio, la forma de onda de oscilación del menisco funciona principalmente en el rango de tensión negativa para crear ondas de presión en la frecuencia armónica de la oscilación del menisco. Dependiendo de la velocidad acústica del fluido que se imprime y de la geometría de la placa de boquillas, incluido el espesor, la forma de onda puede adoptar diferentes formas. La frecuencia de ejecución de la forma de onda descrita en la figura 25 puede ser de hasta 1.000Hz. Otro factor a considerar en la forma de onda de oscilación del menisco es la velocidad de cambio, que es la velocidad de cambio de un valor de tensión a otro. En un modo de realización de la forma de onda de oscilación de menisco, la velocidad de respuesta debe ser superior a 150V/ps. La alta velocidad de giro permite un cambio rápido en la dimensión piezoeléctrica y da como resultado un cambio repentino en la presión de la cámara de bombeo. Para lograr una alta velocidad de respuesta para una carga capacitiva de hasta 20nF, el piezoeléctrico debe tener las siguientes características: velocidad de respuesta mínima de 150V/ps, carga capacitiva de hasta 20nF, corriente máxima de 3A, frecuencia interna de la forma de onda de 100Hz y frecuencia global de la forma de onda de hasta 1.000Hz. En algunos modos de realización del dispositivo de impresión de la presente invención, el espesor de la cámara de bombeo es inferior a 0,3mm. Una cámara de bombeo más delgada proporciona un menor volumen de fluido en la cámara de bombeo y, por lo tanto, menos capacitancia fluidica equivalente y una respuesta más rápida a los cambios de presión del fluido.

En las placas de boquillas de la presente invención, la placa de boquillas puede tener un espesor de hasta 100µm o 150µm o 200µm, o 300µm, o 400µm, o 500µm, o 600µm, o 700µm, u 800µm, o 900µm o 1.000µm. En las placas de boquillas de la presente invención, la placa de boquillas puede tener un espesor de entre aproximadamente 100µm a 1.000µm, o de aproximadamente 150µm a 1.000µm, o de aproximadamente 200µm a 1.000µm o de aproximadamente 250µm a 1.000µm, o de aproximadamente 300µm a 1.000µm, o de aproximadamente 400µm a 1.000µm, o de aproximadamente 500µm a 1.000µm, o de aproximadamente 600µm a 1.000µm, o de aproximadamente 700µm a 1.000µm, o de aproximadamente 800µm a 1.000µm, o de aproximadamente 900µm a 1.000µm, o de aproximadamente 100µm a 900µm, o de aproximadamente 150µm a 900µm, o de aproximadamente 200µm a 900µm o de aproximadamente 250µm a 900µm, o de aproximadamente 300µm a 900µm, o de aproximadamente 400µm a 900µm, o de aproximadamente 500µm a 900µm, o de aproximadamente 600µm a 900µm, o de aproximadamente 700µm a 900µm, o de aproximadamente 800µm a 900µm o de aproximadamente 100µm a 800µm, o de aproximadamente 150µm a 800µm, o de aproximadamente 200µm a 800µm o de aproximadamente 250µm a 800µm, o de aproximadamente 300µm a 800µm, o de aproximadamente 400µm a 800µm, o de aproximadamente 500µm a 800µm, o de aproximadamente 600µm a 800µm, o de aproximadamente 700µm a 800µm, o de aproximadamente 100µm a 700µm, o de aproximadamente 150µm a 700µm, o de aproximadamente 200µm a 700µm o de aproximadamente 250µm a 700µm, o de aproximadamente 300µm a 700µm, o de aproximadamente 400µm a 700µm, o de aproximadamente 500µm a 700µm, o de aproximadamente 600µm a 700µm, o de aproximadamente 100µm a 600µm, o de aproximadamente 150µm a 600µm, o de aproximadamente 200µm a 600µm o de aproximadamente 250µm a 600µm, o de aproximadamente 300µm a 600µm, o de aproximadamente 400µm a 600µm, o de aproximadamente 500µm a 600µm, o de aproximadamente 100µm a 500µm, o de aproximadamente 150µm a 500µm, o de aproximadamente 200µm a 500µm o de aproximadamente 250µm a 500µm, o de aproximadamente 300µm a 500µm, o de aproximadamente 400µm a 500µm, o de aproximadamente 100µm a 400µm, o de aproximadamente 150µm a 400µm, o de aproximadamente 200µm a 400µm, o de aproximadamente 250µm a 400µm, o de aproximadamente 300µm, o de aproximadamente 150µm a 300µm, o de aproximadamente 200µm a 300µm o de aproximadamente 250µm a 300µm, o de aproximadamente 100µm a 200µm, o de aproximadamente 150µm a 200µm, o de aproximadamente 100µm a 150µm. El mayor espesor de la placa de boquillas permite una mayor retracción y oscilación del menisco muy por encima de la salida de la boquilla (la sección descendente de la placa de boquillas) sin los problemas asociados con la absorción de aire. La retracción y oscilación del menisco es tan grande que permite la mezcla completa del material a través de la zona de contacto líquido-aire. La mezcla completa de materiales minimiza e iguala el potencial químico de todas las moléculas en la zona de contacto líquido-aire con el del líquido.

Para evitar el secado del material de impresión, el dispositivo del cabezal de impresión proporciona una función de "leve vibración" que cambia la forma de onda piezoeléctrica para permitir que se forme una gota de material fluido pero no se expulse de la boquilla y esta función puede proporcionar un "rebote" de la capa de menisco durante un período de tiempo. La geometría de la boquilla se puede diseñar de manera que se produzca una mezcla más completa del fluido desde el menisco de la gota que permita el cese de la impresión durante un período de tiempo indefinido siempre que las boquillas se purguen antes del siguiente ciclo de impresión. El fluido que se hace "vibrar levemente" puede recircularse dentro de la geometría de la boquilla y la dispensación del fluido desde las boquillas puede reanudarse volviendo a la forma de onda de impresión del piezoeléctrico.

El espesor de las placas de boquillas en los cabezales de impresión comerciales es inferior a 100µm. Las placas de boquillas de la presente invención pueden tener un espesor de aproximadamente 50µm a aproximadamente 5mm. Preferiblemente, la placa de boquillas es de aproximadamente 200µm a aproximadamente 500µm o de aproximadamente 250µm a aproximadamente 500µm o de aproximadamente 300µm a aproximadamente 500µm o de aproximadamente 350µm a aproximadamente 500µm o de aproximadamente 400µm a aproximadamente 500µm o de aproximadamente 450µm a aproximadamente 500µm. Aumentar el espesor de la placa de boquillas proporciona la capacidad de crear un movimiento de menisco de alta retracción dentro de la sección descendente de la placa de boquillas sin crear absorción de aire. En los dispositivos de la presente invención con mayor espesor de la placa de boquillas, el movimiento de retracción del menisco es lo suficientemente grande como para romper la línea de contacto del menisco en la boquilla, creando de este modo una mezcla completa de material fluido a lo largo de toda la superficie del menisco. Una placa de boquillas delgada como las que se encuentran en los cabezales de impresión comerciales, la línea de contacto no se puede romper por completo, ya que esto introducirá un problema de absorción de aire e impedirá que el material fluido se mezcle en todo el menisco. Se requiere una forma de onda para crear una onda de presión negativa en la cámara de bombeo y la onda de presión debe estar en la frecuencia armónica de la oscilación del menisco.

Cabezal de impresión de funcionamiento en seco

En algunos usos de los cabezales de impresión, las formulaciones del material fluido que se recubren sobre los dispositivos médicos, como las matrices de microproyecciones, son costosas y es ventajoso minimizar cualquier pérdida del material durante el cebado y el recubrimiento. Los sistemas de llenado de líquido para jeringas tienen una cantidad considerable de fluido residual y requieren un cierto nivel de fluido para mantener el llenado, lo que lleva a la pérdida de material. Los dispositivos de la presente invención están diseñados de manera que el dispositivo pueda "funcionar en seco" y por tanto minimizar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. Los dispositivos de cabezal de impresión de la presente invención proporcionan supervisión de la señal piezoeléctrica de retorno e identificación de los cambios de forma de onda que ocurren cuando no hay resistencia del fluido entre el piezoeléctrico y la zona de contacto de fluido. Esta supervisión e identificación de señales puede detectar cuándo se ha agotado el material fluido y, por lo tanto, se puede detener la impresión. Este método de supervisión e identificación de señales también se puede utilizar para detectar un bloqueo parcial o total de la placa de boquillas del cabezal de impresión.

Fabricación del cabezal de impresión/placa de boquillas

Las placas de boquillas del cabezal de impresión comerciales actuales se fabrican utilizando un proceso de EDM. Este proceso proporciona placas de boquillas con una geometría de boquilla con un buen acabado, un alto nivel de precisión y una baja variación entre boquillas. El proceso de EDM requiere mucho tiempo y es caro, y no es una forma eficiente de fabricar cabezales de impresión o placas de boquillas desechables de alto nivel. Los cabezales de impresión/placas de boquillas de la presente invención pueden estar compuestos por dos placas en las que se perforan orificios con láser y que están unidas entre sí. La placa superior tiene orificios que son más grandes que los de la placa inferior. Los orificios en la placa superior pueden ser del orden de aproximadamente 2µm a 2.000µm, preferiblemente entre aproximadamente 100µm a aproximadamente 250µm. La placa inferior desde la que finalmente se dispensa el fluido tiene orificios que corresponden a los de la placa superior, pero los orificios son más pequeños. Los orificios en la placa inferior deben ser del orden de aproximadamente 20µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 30µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 40µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 50µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 60µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 70µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 80µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 90µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 100µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 110µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 120µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 130µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 140µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 150µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 160µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 170µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 180µm a aproximadamente 200µm o de aproximadamente 190µm a aproximadamente 200µm. Las dos placas se pueden unir entre sí mediante lo siguiente, incluyendo pero sin limitarse a, unión con epoxi o por difusión o soldadura láser, de modo que los orificios más pequeños en la placa inferior estén centrados en los orificios más grandes de la placa superior. La alineación y unión de las dos placas proporciona una forma final que es capaz de fluir de manera similar a la obtenida con las placas de boquillas fabricadas por EDM, pero el método es más rápido y menos costoso. También se puede utilizar una combinación de perforación por láser y fabricación por EDM para crear los cabezales de impresión/placas de boquillas de la presente invención. Como alternativa, puede haber una única placa de boquillas sin placa descendente. Si solo hay una placa debajo de

la placa de la cámara de bombeo, se llama placa de boquillas. Sin embargo, si se utilizan dos placas para fabricar la placa de boquillas, la superior se llama placa descendente y la inferior se llama placa de boquillas.

Cebado en seco

Las impresoras comerciales están diseñadas para ser precargadas cebadas previamente antes de su envío o uso. El cebado puede ser bastante complejo y requerir unidades de filtración desgasificadoras o largos periodos al vacío. Dichos métodos no son apropiados para materiales farmacéuticos o biológicos, por lo que se preferiría un método que permitiera el cebado en un estado estéril seco minimizando la pérdida de fluido y permitiendo la fabricación de una unidad estéril preenvasada. Es deseable tener un método en el que un cabezal de impresión seco y estéril pueda llenarse con material fluido farmacéutico o biológico sin crear burbujas de aire que puedan afectar la dispensación del fluido. El cabezal de impresión podría llenarse con fluido sin cebado previo ni desgasificación. El fluido fluye hacia un cabezal de impresión seco y estéril y lo atraviesa automáticamente sin dispensar gotas y elimina el aire que podría afectar la formación de gotas. Este estado se mantiene durante todo el período de impresión. En un modo de realización preferido del cabezal de impresión de la presente invención, el extremo inferior de la longitud de la trayectoria del fluido dentro del cabezal de impresión está en una escala de menos de 0,50mm. La longitud de la trayectoria del fluido dentro del cabezal de impresión puede ser inferior a aproximadamente 0,50mm o inferior a aproximadamente 0,45mm o inferior a aproximadamente 0,40mm o inferior a aproximadamente 0,35mm o inferior a aproximadamente 0,30mm o inferior a aproximadamente 0,25mm o inferior a aproximadamente 0,20mm o inferior a aproximadamente 0,15mm o inferior a aproximadamente 0,10mm o inferior a aproximadamente 0,05mm. La longitud de la trayectoria del fluido dentro del cabezal de impresión puede ser de aproximadamente 0,05 a 0,50mm, o de aproximadamente 0,05 a 0,45mm o de aproximadamente 0,05 a 0,40mm o de aproximadamente 0,05 a 0,35mm o de aproximadamente 0,05 a 0,30mm, o de aproximadamente 0,05 a 0,25mm o de aproximadamente 0,05 a 0,20mm o de aproximadamente 0,05 a 0,15mm o de aproximadamente 0,05 a 0,10mm, o de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,50mm o de aproximadamente 0,10 a 0,45mm o de aproximadamente 0,10 a 0,40mm o de aproximadamente 0,10 a 0,35mm o de aproximadamente 0,10 a 0,30mm, o de aproximadamente 0,10 a 0,25mm o de aproximadamente 0,10 a 0,20mm o de aproximadamente 0,10 a 0,15mm o de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,50mm o de aproximadamente 0,15 a 0,45mm o de aproximadamente 0,15 a 0,40mm o de aproximadamente 0,15 a 0,35mm o de aproximadamente 0,15 a 0,30mm, o de aproximadamente 0,15 a 0,25mm o de aproximadamente 0,15 a 0,20mm o de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,50mm o de aproximadamente 0,20 a 0,45mm o de aproximadamente 0,20 a 0,40mm o de aproximadamente 0,20 a 0,35mm o de aproximadamente 0,20 a 0,30mm, o de aproximadamente 0,20 a 0,25mm o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,50mm o de aproximadamente 0,25 a 0,45mm o de aproximadamente 0,25 a 0,40mm o de aproximadamente 0,25 a 0,35mm o de aproximadamente 0,25 a 0,30mm, o de aproximadamente 0,30 a aproximadamente 0,50mm o de aproximadamente 0,30 a 0,45mm o de aproximadamente 0,30 a 0,40mm o de aproximadamente 0,30 a 0,35mm o de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 0,50mm o de aproximadamente 0,35 a 0,45mm o de aproximadamente 0,35 a 0,40mm o de aproximadamente 0,40 a aproximadamente 0,50mm o de aproximadamente 0,40 a 0,45mm o de aproximadamente 0,45 a 0,50mm. La fuerza capilar domina el comportamiento de humectación de la interfase trifásica (aire-líquido-sólido) del fluido en estas dimensiones en lugar de la presión hidrostática gravitacional. El comportamiento de humectación consiste en una línea de contacto aire-líquido-sólido en movimiento. En un caso óptimo, la línea de contacto se moverá de manera que ocupe todo el espacio de una trayectoria de fluido y, por lo tanto, no atrape aire. Por ejemplo, el líquido parece expulsar todo el aire durante el llenado del cabezal de impresión seco. En un cabezal de impresión comercial normal hay una entrada de líquido para que la tinta llene el cabezal de impresión y hay múltiples salidas para que salga el aire. Estas múltiples salidas son las boquillas de chorro, cada una de las cuales tiene su propia trayectoria para conectarse con la entrada de líquido. La dimensión de la longitud de la trayectoria del fluido individual es del orden de menos de 0,5mm. La aplicación de contrapresión empuja el fluido hacia la entrada del cabezal de impresión y permite cebar la boquilla de manera que las boquillas se llenen de fluido sin burbujas de aire en las cámaras de bombeo. En los cabezales de impresión de la presente invención, aunque el extremo inferior del rango para la longitud de la trayectoria del fluido es inferior a 0,5mm, el rango superior de la dimensión es de hasta aproximadamente 20mm, que es la dimensión de la cámara de bombeo. La línea de contacto móvil en una geometría de relación de aspecto tan alta sólo en una dirección está dominada por la fuerza capilar. En los cabezales de impresión de la presente invención, el líquido fluye hacia la cámara de bombeo desde los canales de entrada. El número de canales de entrada puede ser 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 u 8 o 9 o 10. Durante la formación de la línea de contacto dentro de la cámara de bombeo, dependiendo del caudal de líquido de cada canal individual, la línea de contacto de líquido resultante puede adoptar cualquier forma. Además, por la misma razón, el proceso de llenado de líquido de la cámara de bombeo acompañado de la línea de contacto móvil no depende de ningún mecanismo específico sino del resultado aleatorio de una multiplicidad de factores que incluyen la resistencia al flujo del canal, la heterogeneidad de la energía de la superficie y la topografía de la superficie local. Este problema se agrava en los cabezales de impresión de la presente invención ya que la matriz de boquillas bidimensionales tiene múltiples canales de salida conectados a la cámara de bombeo. Las salidas están diseñadas para facilitar la recirculación del fluido de impresión a través de la cámara de bombeo para facilitar la mezcla del fluido y reducir la sedimentación de cualquier material disuelto o suspendido en el fluido. Como consecuencia de esta configuración, mientras la línea de contacto de líquido se mueve por un canal de salida, el que tiene la trayectoria de menor resistencia será alcanzado antes que los demás. El canal al que se llega primero permite que el fluido salga de la cámara de bombeo a través de esta salida. Como resultado, la cámara de bombeo no está completamente llena con el fluido y tiene burbujas de aire en la cámara. Este problema se puede resolver desgasificando el fluido y recirculándolo a través de la cámara de bombeo para

disolver las burbujas de aire atrapadas, pero este proceso añade tiempo y coste y aumenta la complejidad del proceso y del dispositivo. Además, no es deseable desgasificar el material farmacéutico o biológico ya que puede provocar degradación. La aplicación de vacío al fluido también es una opción, pero no proporciona un resultado sencillo y económico. Por último, el problema podría solucionarse aspirando el cabezal de impresión, pero esto puede provocar la ebullición del fluido, lo que tampoco es deseable. Por lo tanto, en modos de realización preferidos de los cabezales de impresión de la presente invención hay un único canal para que el fluido entre en la cámara de bombeo, así como un único canal para que el fluido salga de la cámara de bombeo. Un diseño de este tipo elimina la competencia del fluido que entra y sale de la cámara de bombeo y da como resultado una disminución del aire que entra. Además, en modos de realización preferidos de los cabezales de impresión de la presente invención, entre las aberturas de entrada y salida de la cámara de bombeo, todos los límites de la placa de la cámara de bombeo alrededor de las boquillas tienen salidas de aire para evitar que la línea de contacto se bloquee.

Generación de señal pzt

La forma de onda suministrada para impulsar el PZT (Piezoeléctrico) actúa sobre el fluido y determina las características de las gotas de fluido dispensadas. El tamaño de gota suele ser de 120pL, y una matriz de boquillas suele tener entre 2.500 y 7.500 boquillas por cm². Esta señal controla la uniformidad de la gota, la forma y el tamaño de la gota, la eliminación de las gotas satélite, la capacidad de manipular la zona de contacto del fluido (menisco) y, por tanto, la capacidad de detener la impresión mediante la oscilación del menisco. En las figuras 26 y 27 se muestran dos ejemplos de impulsores de PZT. El impulsor de PZT basado en el amplificador Apex Microtechnology PA96 proporciona un excelente control de alta velocidad del PZT con una velocidad de respuesta de hasta 250V/ps y una tensión máxima de $\pm 140150V$. El impulsor de PZT basado en el amplificador Apex Microtechnology PA96 proporciona un rendimiento ligeramente inferior en términos de velocidad y distorsión, pero tiene una disipación de potencia superior. El amplificador PA79 no puede proporcionar suficiente corriente para impulsar el elemento piezoeléctrico, por lo que la salida se aumenta añadiendo un par de transistores bipolares. Este circuito se puede miniaturizar hasta ocupar un espacio lo suficientemente pequeño como para incluirlo en el conjunto del cabezal de impresión.

RETROALIMENTACIÓN DE SEÑAL PZT

Se genera una señal controlada para impulsar el PZT y generar gotas en la zona de contacto de la boquilla, cuando el PZT regresa a su posición de reposo se genera una segunda forma de onda de señal de retorno. La forma de onda se puede comprobar para determinar si el sistema está funcionando correctamente. Por ejemplo, si no hay fluido en la cámara de bombeo, si hay aire atrapado o si las boquillas están bloqueadas, supervisar la señal de retorno puede determinar el problema y se pueden tomar las acciones apropiadas.

La retroalimentación de señal se puede lograr con el uso de un medidor RLC para conectar directamente al PZT. Por ejemplo, se puede enviar una onda sinusoidal de 12,5kHz al PZT. Bajo dicha onda sinusoidal, el cabezal de impresión oscila, genera fricción y pierde calor. El propio PZT, como sensor, detecta la pérdida de calor y crea una retroalimentación para el medidor RLC, es decir, el valor ESR. Sin embargo, si hay una burbuja en la cámara de bombeo, la pérdida de energía es considerablemente mayor. El valor ESR con y sin existencia de burbuja será considerablemente diferente. Si el sistema fuera puramente una carga capacitiva, el cambio de fase de la señal de onda sinusoidal sería de 90 grados, pero como no es una carga puramente capacitiva, la señal será cercana a los 90 grados. Sin embargo, si la burbuja sale, el cambio se alejará más de los 90 grados. Como alternativa, se puede montar un segundo PZT "sensible" de sección delgada de diámetro pequeño dentro del PZT principal que tiene forma toroidal. El PZT interno no se impulsa, pero registra el perfil de la onda de retorno que se supervisa para detectar condiciones de fallo. (Véase la figura 28).

La esterilidad y la limpieza son importantes en el uso de la tecnología de inyección de tinta para recubrir formulaciones farmacéuticas en dispositivos como matrices de microproyecciones. Por lo tanto, es importante que cada componente del cabezal de impresión que entre en contacto con la formulación farmacéutica esté hecho de materiales biocompatibles y esterilizables como, pero sin limitarse a, acero inoxidable, vidrio, Teflón y nailon. Los materiales biológicos no pueden esterilizarse por completo, por lo que el proceso de fabricación final antes del empaquetado debe realizarse en un entorno "limpio" controlado. Esto se hace dentro de los límites de un aislador que proporciona un alto nivel de control del entorno. Todo el equipo en este espacio debe cumplir con estrictas pautas reglamentarias y de fabricación.

Como se describió anteriormente, los dispositivos de cabezal de impresión de la presente invención pueden tener uno o más componentes que son desechables. Por ejemplo, el dispositivo de cabezal de impresión puede construirse de manera que el actuador de pila piezoeléctrico sea reutilizable mientras que la cámara de bombeo y/o las placas de boquillas sean desechables. El dispositivo de cabezal de impresión en su conjunto puede ser desechable. Para mantener un entorno aséptico, es posible que sea necesario cebar previamente el cabezal de impresión con un fluido antes de la esterilización, lo que minimiza el proceso necesario para configurar el proceso de producción. Un fluido de cebado puede ser similar al fluido de impresión con la excepción de que puede no contener el agente biológico activo (es decir, vacuna). El propósito del fluido de cebado es humedecer completamente las superficies internas de los canales fluidicos y mantener este estado libre de burbujas hasta que se inicie el fluido de impresión activo. Un fluido de cebado que puede usarse es agua para inyectables (WFI). La esterilización se puede realizar de varias maneras

conocidas por los expertos en la técnica de los procesos de esterilización farmacéutica. Estos métodos normalmente incluyen (pero no se limitan a): irradiación gamma, óxido de etileno, esterilizantes a base de aldehídos y peróxido de hidrógeno vaporizado.

Los dispositivos de cabezal de impresión de la presente invención pueden proporcionarse en paquetes asépticos. Todo el cabezal de impresión o un subconjunto del dispositivo se puede suministrar en un paquete estéril donde el cabezal de impresión se llena con una solución de cebado como se describió anteriormente. En modos de realización preferidos, el cabezal de impresión no contendría una solución de cebado, ya que es difícil validar la eliminación completa de los residuos del fluido de cebado antes de la impresión. También sería difícil determinar el efecto del residuo del fluido de cebado sobre la formulación dispensada. Luego, los dispositivos del cabezal de impresión se retiran del paquete dentro de un recinto aséptico. Los cabezales de impresión se montan en su posición y las líneas de suministro del sistema de alimentación de solución a granel están conectadas a los puertos de suministro del cabezal de impresión. Si se utiliza una solución de cebado, se puede implementar un ciclo de purgado para cebar la solución que se suministrará al sustrato (por ejemplo, solución de vacuna a las microproyecciones en la matriz de microproyecciones). En el caso de un cabezal de impresión seco, no es necesario el purgado para cebar la impresora. Dicho de otro modo, no es necesario expulsar fluido durante el proceso de cebado, ya que esto ahorra fluido y reduce el riesgo de contaminación de la máquina. Luego se puede ejecutar un ciclo de prueba dispensando solución sobre un objetivo. Un sistema de visión puede inspeccionar el ciclo de prueba para garantizar que se cumplan las tolerancias de alineación y posición. Por ejemplo, si el cabezal de impresión está ubicado encima de un sustrato de polímero no poroso y el cabezal de impresión es actuado 10 veces, en un caso óptimo, se dispensarán 10 gotitas desde cada boquilla sobre el sustrato. Luego, una cámara de escaneo lineal escanearía el sustrato donde se imprimen las gotitas. La imagen escaneada podría analizarse para identificar 1) cuántas boquillas están descargando, 2) error de posicionamiento (x-, y- y giratorio). La posición relativa de la cámara de escaneo lineal y el sustrato se calibra antes del proceso descrito anteriormente. La cámara de escaneo lineal podría ser impulsada por una platina de traslación 1-D, durante el proceso de escaneo. Una vez iniciado, el cabezal de impresión funcionará de manera continua en modo inactivo para evitar que se sequen las puntas de las boquillas. El cabezal de impresión puede ejecutar periódicamente un ciclo de purgado/limpieza. En el uso normal, la fabricación de matrices de microproyecciones recubiertas sería por lote, donde un lote es un lote de alimentación único de material de solución (por ejemplo, vacuna) y números de serie para los cabezales de impresión utilizados en la fabricación. Los cabezales de impresión podrán ser de un solo uso.

La figura 29 muestra un modo de realización de un dispositivo de recubrimiento de cabezal de impresión único de alta velocidad que comprende una platina X, Y en la que se pueden montar matrices de microproyecciones, una cámara de referencia con luz LED, una platina Z a la que se une un cabezal de impresión giratorio. Todo el dispositivo se puede montar sobre una base (por ejemplo, una base de granito) para garantizar la estabilidad. La platina de traslación está ubicada por debajo de la altura del recubrimiento para minimizar la contaminación a través de partículas generadas por el movimiento de la platina. La platina tiene una precisión posicional de $\pm 1\mu\text{m}$ y puede trasladarse a velocidades de hasta 500mm/s con una aceleración de 5.000mm/s². El diseño se ha optimizado de manera que el flujo de aire laminar se optimice para reducir aún más el riesgo de que las partículas interfieran en el proceso de recubrimiento. Si bien el estado de la técnica describe diseños MAP, la tecnología actual no cumple con los estrictos requisitos para la fabricación de alto rendimiento de manera aséptica a bajo coste. Por ejemplo, la vacunación estacional contra la gripe requiere un rendimiento de fabricación aséptico de 50 millones de unidades en 3 meses (=aproximadamente 23.000 unidades por hora). Cumplir estos números de manera económica y al mismo tiempo garantizar la seguridad y la viabilidad económica requiere cierta innovación en cómo se empaqueta, ensambla, presenta el producto como insumo en la máquina de fabricación aséptica, se recubre de manera rápida y precisa y en la generación de residuos, en general, pero también más precisamente en el ambiente aséptico. Para recubrir las matrices de microproyecciones de una manera rentable, un sistema de recubrimiento de alto rendimiento proporcionaría un control completo del sistema y una verificación del rendimiento en tiempo real del recubrimiento de una gran cantidad de matrices de microproyecciones a alta velocidad. Para un sistema de tan alto rendimiento puede ser necesario utilizar más de un único dispositivo de cabezal de impresión. Un dispositivo de alto rendimiento de este tipo podría utilizar dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más cabezales de impresión.

Alineación del parche

La desalineación del sustrato objetivo puede conducir a una falta de eficacia del sustrato y puede provocar que se desperdicie el material de recubrimiento. Un método para alinear los sustratos objetivo, en concreto matrices de microproyecciones, utiliza visión por ordenador, procesamiento de imágenes y algoritmos de clasificación personalizados para establecer los datos de ubicación para cada microproyección en una matriz de microproyecciones. Los datos adquiridos se utilizan para controlar coordenadas de movimiento precisas para varios controladores de motor que utilizan estas coordenadas para realizar ajustes minuciosos de modo que la matriz de microproyecciones esté orientada para maximizar el recubrimiento de las boquillas. Estos ajustes son únicos de matriz de microproyecciones a matriz de microproyecciones y permiten que el cabezal de impresión sea ortogonal a cada matriz de microproyecciones de manera consistente independientemente de cualquier desalineación o giro que pueda haberse introducido cuando la matriz de microproyecciones se carga en el dispositivo de impresión.

Estera de parche

Como se describió anteriormente, los dispositivos y métodos de la presente invención necesitan proporcionar soluciones de alto rendimiento para recubrir y suministrar matrices de microproyecciones. Esto incluye tener los parches que se recubrirán en un formato que permita recubrirlos y transportarlos fácilmente. Una de las formas de proporcionar parches que tengan una forma más fácil de producir comercialmente es interconectar los MAPs individuales en esteras compactas que se pueden apilar en un solo cuerpo compacto que requiere un empaquetado mínimo. Las esteras se pueden manipular individualmente en un entorno aséptico; de manera más precisa, la estera se puede recubrir como una unidad, minimizando de este modo el espacio ocupado por el instrumento y al mismo tiempo presentando el MAP ya alineado con los cabezales de impresión. Este aspecto proporciona un medio para obtener dicha cohesión en el plano de los parches, permitiendo al mismo tiempo una ligera libertad individual de movimiento del parche fuera del plano. Este formato permite que cada parche se acople perfectamente a la base del recubrimiento. Los parches se pueden separar individualmente de la estera mediante un robot de recogida y colocación. Algunos ejemplos del formato de estera proporcionan diseños que tienen huecos mínimos entre parches que evitan la pulverización excesiva de los cabezales de impresión sobre la base de recubrimiento y una mayor contaminación de la siguiente estera.

El diseño MAP permite que los parches se conecten como una estera de piezas que proporciona: la estera cohesiva permite el volumen de transporte más compacto; riesgo reducido de generación de partículas durante el transporte y manipulación; elimina la necesidad de estructuras de soporte complejas y empaquetado externo (cajas de jeringas); Los MAPs se manejan durante la fabricación a granel como una estera en lugar de piezas individuales y una estructura de estera cohesiva protege las piezas de contacto de la máquina de recubrimiento de la contaminación proveniente de gotas satélites del cabezal de impresión. Las figuras 30 a 34 proporcionan formatos de estera para los parches. La figura 30 muestra una estera con un diseño cohesivo que presenta conectores de cola de milano de inserción de plano fuera del plano para la cohesión de la estera. La figura 31 muestra una estera con un diseño cohesivo que presenta conectores de inserción de plano fuera del plano para la cohesión de la estera y una espiga con extremo en forma de cruz para apilar las esteras. La figura 32 muestra una estera con un diseño cohesivo que presenta conectores de ajuste por fricción en el plano para la cohesión de la estera y una espiga con extremo en forma de cruz para apilar las esteras. La figura 33 muestra una estera en la que se logra una fuerte cohesión de las esteras en una pila compacta con forma hexagonal y mediante espigas. La figura 34 muestra una estera sin eje de guía (espiga), utilizando en su lugar conectores de ajuste por fricción en el plano.

Las esteras también pueden tomar la forma de diseños en los que no hay un entrelazamiento físico de los parches individuales sino que los parches sencillamente están unidos entre sí como se muestra en las figuras 35-37. Los parches forman placas que se pueden apilar para formar un bloque muy compacto para su transporte y manipulación (figura 37). La forma empaquetada final tendría una bandeja moldeada para una cubierta superior e inferior, envuelta en polietileno o similar.

Con la matriz boca abajo, el paquete externo y la bandeja de cubierta inferior se pueden retirar para la esterilización en línea. Una vez esterilizada, la primera capa de 100 parches se recoge mediante una placa de vacío que recoge 100 parches. Luego se coloca la placa de vacío debajo del cabezal de impresión con las proyecciones hacia arriba. Los parches se presentan al cabezal de impresión en esta placa de vacío sin huecos visibles entre los parches, de lo contrario se necesitaría una bandeja o cubierta/revestimiento desechable de un solo uso para evitar que la contaminación por "pulverización excesiva" toque la siguiente carga a ser recubierta. Después de recubrir toda la placa de vacío con parches recubiertos, se puede llevar a una estación de control de calidad y retirarla para su inserción en los aplicadores de parches. Los parches se pueden retirar mediante un sistema de pasadores neumáticos colocados por debajo de la placa de vacío que permiten empujar los parches hacia arriba en cualquier orden desde la matriz. Luego, las bandejas de vacío se devuelven para la siguiente recogida. En un modo de realización, la pila de 10.000 parches tendría ~300mm de alto por 100mm cuadrados.

Depósito de fluidos

Como se describió anteriormente, la necesidad de condiciones asépticas/estériles para el recubrimiento biológico de las matrices de microproyecciones es de importancia en el campo farmacéutico. Tener un método desechable para proporcionar fluido al cabezal de impresión proporcionaría flexibilidad a la hora de proporcionar material aséptico/estéril para recubrir las matrices de microproyecciones. En un modo de realización, el fluido que será dispensado por el cabezal de impresión lo proporciona un contenedor de suministro o alimentación integrado que sería parte de un dispositivo de cabezal de impresión. Un modo de realización alternativo incluiría una fuente de fluido externa que no es parte integral del dispositivo del cabezal de impresión sino que está alejada del dispositivo y el fluido puede fluir desde el depósito al cabezal de impresión mediante una variedad de medios que incluyen una serie de tubos.

La sección de base del cuerpo de la impresora tiene integrado el software de control y la detección de presión para el control del fluido. La alimentación y la conexión a la máquina principal de recubrimiento y ensamblaje se pueden lograr a través de los contactos eléctricos accionados por resorte.

El flujo de fluido desde el depósito de fluido al cabezal de impresión se puede controlar de diversas maneras. En un modo de realización, el fluido se controla mediante bombeo de fluido a bordo. La figura 38 muestra un modo de

realización de un depósito de fluido integrado que está conectado al cabezal (3830) de impresión. En este modo de realización, el depósito es una bolsa de bioprocesamiento que está contenida en una cubierta (3831) de polímero moldeado por inyección. El nivel de fluido en la bolsa de bioprocesamiento se puede observar a través de una ventana (3832) transparente en la cubierta que conecta la bolsa de bioprocesamiento con el cuerpo de la impresora. Se puede colocar un código de barras/etiqueta (3833) de identificación en la cubierta para poder rastrear la unidad. La base (3834) de impresión es parte del dispositivo de ensamblaje y recubrimiento final y el punto de conexión a la impresora.

La figura 39 muestra otro modo de realización del depósito de fluido integrado sin una cubierta para envolver el depósito de fluido. En este modo de realización, el depósito es una bolsa (3935) de bioprocesamiento a la que está soldada una ventana (3932) de nivel de fluido. Por lo demás, se utilizan números de referencia similares a los utilizados en la figura 38 para indicar características similares, aunque aumentadas por 100.

Las figuras 40A y 40B muestran una perspectiva detallada de este modo de realización del depósito de fluido. El depósito de fluido puede tener un conector (4041) estéril para conectar el depósito (4040) de fluido a una fuente exterior de fluido. El depósito puede tener un puerto (4042) de muestreo donde se puede muestrear el fluido y una abertura (4043) de ventilación. Además, el depósito (4040) puede tener un circuito (4044) de recirculación peristáltica de modo que el fluido pueda recircularse para mantener la homogeneidad. Se puede unir una ventana (4032) de nivel de fluido moldeada transparente mediante una soldadura (4036) al depósito (4040) para proporcionar una ventana para supervisar el nivel de fluido dentro del depósito, proporcionándose un orificio (4037) para facilitar la conexión. La ventana puede incluir un borde (4038), que facilita la conexión al cabezal de impresión. El depósito tiene control de presión y puede ventilarse a la atmósfera ambiental. El cuerpo principal moldeado por inyección puede contener componentes electrónicos, sensores de presión y firmware integrados.

En este modo de realización, la impresora puede girar en ambas direcciones para permitir la alineación individual del cabezal de la impresora con cada parche. Una base de conexión gira dentro del brazo de montaje. La figura 41 es una figura esquemática de un modo de realización del depósito de fluido integrado en contacto con el cabezal de impresión. Los retenedores (4151) magnéticos mantienen el dispositivo en su lugar y los canales (4152) de flujo redirigen el flujo de aire laminar. La placa (4153) de impresora y el cabezal (4154) de boquilla están en la parte inferior del dispositivo. Se proporciona un puerto (4155) eléctrico/de comunicaciones para permitir que el cabezal de impresión sea alimentado y controlado. La figura 42 es un esquema de la conexión (4261) de la impresora que gira dentro de un brazo (4234) de montaje de la impresora para alinear la boquilla del cabezal de impresión con el parche y la platina X, Y. El conector tiene imanes (4263) de ubicación, una rampa de acoplamiento y un puerto (4264) eléctrico/de comunicaciones para facilitar la conexión del cabezal de impresión y la alineación de los imanes y los puertos de comunicaciones.

En otro modo de realización, el fluido es controlado por una bomba de fluido alojada en el brazo (4334) de montaje de la impresora que hace funcionar un tubo (4371) flexible expuesto desde la impresora (figura 43). La figura 44 muestra un modo de realización del depósito externo que puede contener una matriz (4472) electromagnética para agitar fluido. Montar bombas reutilizables sin contacto en el brazo de montaje es menos costoso pero no tan ergonómico como tener la(s) bomba(s) en el cuerpo moldeado de la impresora. Sin embargo, el coste de una bomba sin contacto, como una bomba peristáltica o de solenoide, puede resultar elevado para un artículo desechable.

En la figura 45 se muestra un sistema para controlar el funcionamiento del cabezal de impresión. En términos generales, el sistema incluye el sistema de cabezal de impresión desechable, un sistema de control de chorro, que controla el funcionamiento del cabezal de impresión, y un sistema auxiliar, como un sistema informático o similar, que sincroniza el funcionamiento del cabezal de impresión con el control posicional de los parches.

En este ejemplo, el sistema de cabezal de impresión incluye un depósito 4540, como una bolsa de bioproceso, acoplado al cabezal 4530 de impresión a través de líneas 4571 de alimentación. Se proporciona una línea 4544 de recirculación para permitir que el fluido se recircule a través del depósito 4540 para evitar el estancamiento y por tanto la coagulación del fluido.

El flujo a través de las líneas de alimentación 4571, 4544 es inducido por bombas de alimentación y recirculación 4581, 4582, que normalmente son bombas peristálticas que incluyen una rueda motriz y de bomba, y que forman parte del sistema de control de chorro. Las bombas de alimentación y recirculación 4581, 4582 son impulsadas por señales de los respectivos controladores de velocidad de la bomba 4583, 4584, que a su vez están acoplados a un microcontrolador 4585, que coordina el funcionamiento del sistema de control de inyección. El microcontrolador 4585 recibe sensores de presión desde un sensor 4586 de presión en la línea 4571 de alimentación, lo que permite que se use para controlar la bomba 4581 de alimentación.

El microcontrolador 4585 también está acoplado a un sensor 4587, que detecta el código de barras/etiqueta 4533 de identificación, permitiendo que el microcontrolador 4585 determine una indicación del fluido que se está dispensando. Esto normalmente se utiliza para acceder a los parámetros de control, utilizados para controlar el funcionamiento de la bomba, por ejemplo, para definir los requisitos de recirculación, las presiones requeridas, los parámetros de funcionamiento del PZT o similares.

El microcontrolador 4585 está acoplado a un generador 4588 de forma de onda, que genera una señal de impulsión, que es amplificada por el amplificador 4589, antes de aplicarse al elemento 4590 PZT, para hacer que se dispense el fluido.

- 5 En funcionamiento, se reciben señales desde el sistema auxiliar para activar el funcionamiento del microcontrolador 4585 y el generador 4588 de forma de onda, de modo que el controlador auxiliar pueda hacer que se dispense fluido, una vez que el parche y el cabezal de impresión estén alineados correctamente.

- 10 En un método preferido para controlar el fluido del depósito, el fluido se alimenta desde el depósito a la placa de boquillas a través de la bomba (4581) peristáltica o de solenoide de alimentación. El sensor (4586) de presión entre la placa de boquillas y la bomba (4581) supervisa la presión del fluido en la placa de boquillas y conecta (enciende) la bomba (4581) cuando se requiere fluido. Luego, la bomba se desconecta (apaga) cuando se alcanza el límite deseado. La bomba también se puede utilizar para purgar el cabezal o la bomba puede crear una presión negativa.

- 15 En ciertos modos de realización se usa la mezcla para mantener la homogeneidad del fluido. En un modo de realización, un agitador magnético integrado en el depósito (bolsa de bioprocesamiento) que es impulsado por una matriz circular de electroimanes que están incrustados en el cuerpo moldeado de la impresora. Un método alternativo de mezcla se realiza mediante una bomba (4582) de recirculación. La bomba de recirculación es menos costosa y una alternativa más sencilla, ya que normalmente las opciones de agitadores de los proveedores se limitan a volúmenes de bolsas grandes.

- 20 Un tipo de depósito (4540) de fluido es una bolsa de bioprocesamiento que descarga a la atmósfera ambiental a través de un filtro de 0,2µm. En un modo de realización preferido, la bolsa de bioprocesamiento tiene un puerto de muestreo. En algunos modos de realización, el depósito tiene las siguientes dimensiones: Depósito prellenado: -110mm de anchox125mm de profundidadx250mm de alto. Depósito remoto: -90mm de diámetrox97mm de alto.

- 30 Las ventajas de utilizar un depósito de fluido incluyen esterilidad, facilidad de uso, flexibilidad y coste reducido. Un cabezal de impresión precargado con la bolsa de bioprocesamiento se puede enviar a todo el mundo en almacenamiento en cadena de frío. Una vez que se retira el embalaje exterior en el sitio y se pasa la unidad al aislador, se retira el embalaje de la capa final y se coloca el cabezal de impresión en la base fijada a la máquina de recubrimiento. Debido a que el cabezal de impresión se suministra estéril sin depósito, el depósito se puede llenar de manera aséptica en el lugar de recubrimiento. Tanto el depósito como el cabezal de impresión se pueden montar en el sitio de manera aséptica o dentro del aislador. La impresora esterilizada se puede suministrar configurada para un suministro externo con líneas de suministro conectadas. El cabezal de impresión se puede llevar al aislador y las líneas de suministro se pueden conectar a un suministro de bioprocesamiento más grande o a un tanque externo. Se pueden conectar varios cabezales de impresión al mismo suministro. Se pueden utilizar varios cabezales de impresión en una máquina de ensamblaje y recubrimiento a gran escala o se pueden utilizar cabezales de impresión únicos para unidades de escritorio más pequeñas.

40 Recubrimientos

- En modos de realización preferidos, los dispositivos de cabezal de impresión de la presente invención recubren las microproyecciones de la matriz de microproyecciones con formulaciones de antígenos de vacunas. Los antígenos pueden derivarse de organismos patógenos que incluyen, pero no se limitan a, virus, bacterias, hongos parásitos, algas y protozoos y amebas. Los virus ilustrativos incluyen virus responsables de enfermedades que incluyen, pero no se limitan a, sarampión, paperas, rubéola, poliomielitis, hepatitis A, B (por ejemplo, número de acceso de GenBank E02707) y C (por ejemplo, número de acceso de GenBank E06890), así como otros virus de la hepatitis, gripe, adenovirus (por ejemplo, tipos 4 y 7), rabia (por ejemplo, número de acceso de GenBank M34678), fiebre amarilla, virus de Epstein-Barr y otros herpesvirus como el virus del papiloma, el virus del Ébola, el virus de la gripe y la encefalitis japonesa. (por ejemplo, número de acceso de GenBank E07883), dengue (por ejemplo, número de acceso de GenBank M24444), hantavirus, virus Sendai, virus sincitial respiratorio, ortomixovirus, virus de la estomatitis vesicular, virus visna, citomegalovirus y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (por ejemplo, número de acceso de GenBank U18552). Cualquier antígeno adecuado derivado de dichos virus es útil en la práctica de la presente invención. Por ejemplo, los antígenos retrovirales ilustrativos derivados del VIH incluyen, pero no se limitan a, antígenos como productos genéticos de los genes gag, pol y env, la proteína Nef, la transcriptasa inversa y otros componentes del VIH. Los ejemplos ilustrativos de antígenos virales de la hepatitis incluyen, pero no se limitan a, antígenos como las proteínas S, M y L del virus de la hepatitis B, el antígeno pre-S del virus de la hepatitis B y otras hepatitis, por ejemplo, hepatitis A, B, y C, componentes virales como el ARN viral de la hepatitis C. Ejemplos ilustrativos de antígenos virales de la gripe incluyen; pero no se limitan a, antígenos como hemaglutinina y neuraminidasa y otros componentes virales de la gripe. Ejemplos ilustrativos de antígenos virales del sarampión incluyen, pero no se limitan a, antígenos como la proteína de fusión del virus del sarampión y otros componentes del virus del sarampión. Ejemplos ilustrativos de antígenos virales de la rubéola incluyen, pero no se limitan a, antígenos como las proteínas E1 y E2 y otros componentes del virus de la rubéola; antígenos rotavirales como VP7sc y otros componentes rotavirales. Ejemplos ilustrativos de antígenos citomegalovirales incluyen, pero no se limitan a, antígenos como la glicoproteína B de la envoltura y otros componentes del antígeno citomegaloviral. Ejemplos no limitantes de antígenos virales respiratorios sincitiales incluyen antígenos como la proteína de fusión RSV, la proteína M2 y otros componentes del

antígeno viral respiratorio sincitial. Ejemplos ilustrativos de antígenos virales del herpes simple incluyen, pero no se limitan a, antígenos como proteínas tempranas inmediatas, glicoproteína D y otros componentes del antígeno viral del herpes simple. Ejemplos no limitantes de antígenos virales de varicela zóster incluyen antígenos como 9PI, gpII y otros componentes del antígeno viral de varicela zóster. Ejemplos no limitantes de antígenos virales de la encefalitis japonesa incluyen antígenos como proteínas E, M-E, M-E-NS 1, NS 1, NS 1-NS2A, 80%E y otros componentes del antígeno viral de la encefalitis japonesa. Ejemplos representativos de antígenos virales de la rabia incluyen, pero no se limitan a, antígenos como glicoproteína de la rabia, nucleoproteína de la rabia y otros componentes del antígeno viral de la rabia. Ejemplos ilustrativos de antígenos del virus del papiloma incluyen, pero no se limitan a, las proteínas de la cápside L1 y L2, así como los antígenos E6/E7 asociados con los cánceres de cuello uterino, véase Fundamental Virology, segunda edición, eds. Campos, B.N. y Knipe, D.M., 1991, Raven Press, Nueva York, para ejemplos adicionales de antígenos virales.

Ejemplos ilustrativos de hongos incluyen *Acremonium* spp., *Aspergillus* spp., *Basidiobolus* spp., *Bipolaris* spp., *Blastomyces dermatidis*, *Candida* spp., *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus* spp., *Cryptococcus* spp., *Curvularia* spp., *Epidermophyton* spp., *Exophiala jeanselmei*, *Exserohilum* spp., *Fonsecaea compacta*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, *Hortaea werneckii*, *Lacazia loboi*, *Lasiodiplodia theobromae*, *Leptosphaeria senegalensis*, *Madurella grisea*, *Madurella mycetomatis*, *Malassezia furfur*, *Microsporum* spp., *Neotestudina rosatii*, *Onychocola canadensis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Phialophora verrucosa*, *Piedraia hortae*, *Piedraia hortae*, *Pityriasis versicolor*, *Pseudallesheria boydii*, *Pyrenochaeta romeroi*, *Rhizopus arrhizus*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton* spp., *Trichosporon* spp., hongos *Zygomycete*, *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* y *Rhizopus arrhizus*. Por lo tanto, los antígenos fúngicos representativos que se pueden utilizar en las composiciones y métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, componentes de antígeno fúngico *Candida*; antígenos fúngicos de histoplasma como proteína de choque térmico 60 (HSP60) y otros componentes del antígeno fúngico de histoplasma; antígenos de hongos criptocócicos como polisacáridos capsulares y otros componentes de antígenos de hongos criptocócicos; antígenos fúngicos de diodos cocos como antígenos de esférula y otros componentes de antígenos fúngicos de diodos cocos; y antígenos de hongos de tña como tricotina y otros componentes de antígenos de hongos de coccidioides.

Ejemplos ilustrativos de bacterias incluyen bacterias que son responsables de enfermedades que incluyen, pero no se limitan a, difteria (por ejemplo, *Corynebacterium diphtheria*), tos ferina (por ejemplo, *Bordetella pertussis*, número de acceso de GenBank M35274), tétanos (por ejemplo, *Clostridium tetani*, número de acceso de GenBank M64353), tuberculosis (por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*), neumonías bacterianas (por ejemplo, *Haemophilus influenzae*), cólera (por ejemplo, *Vibrio cholerae*), ántrax (por ejemplo, *Bacillus anthracis*), fiebre tifoidea, peste, shigelosis (por ejemplo, *Shigella Dysenteriae*), botulismo (por ejemplo, *Clostridium botulinum*), salmonelosis (por ejemplo, número de acceso de GenBank L03833), úlceras pépticas (por ejemplo, *Helicobacter pylori*), Enfermedad del Legionario, enfermedad de Lyme (por ejemplo, número de acceso de GenBank U59487). Otras bacterias patógenas incluyen *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Por lo tanto, los antígenos bacterianos que se pueden utilizar en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a: antígenos bacterianos de la tos ferina como toxina de la tos ferina, hemaglutinina filamentosa, pertactina, F M2, FIM3, adenilato ciclasa y otros componentes del antígeno bacteriano de la tos ferina; antígenos bacterianos de la difteria como toxina o toxoide de la difteria y otros componentes del antígeno bacteriano de la difteria; antígenos bacterianos del tétanos como toxina o toxoide tetánico y otros componentes antígenicos bacterianos del tétanos, antígenos bacterianos estreptocócicos como proteínas M y otros componentes antígenicos bacterianos estreptocócicos; antígenos bacterianos de bacilos gramnegativos como lipopolisacáridos y otros componentes antígenicos bacterianos gramnegativos; antígenos bacterianos de *Mycobacterium tuberculosis* como ácido micólico, proteína de choque térmico 65 (HSP65), la proteína secretada principal de 30kDa, antígeno 85A y otros componentes antígenicos de micobacterias; componentes antígenicos bacterianos de *Helicobacter pylori*, antígenos bacterianos neumocócicos como neumolisina, polisacáridos capsulares neumocócicos y otros componentes antígenicos bacterianos neumocócicos; antígenos bacterianos de *Haemophilus influenzae* como polisacáridos capsulares y otros componentes del antígeno bacteriano de *Haemophilus influenzae*; antígenos bacterianos del ántrax como antígeno protector del ántrax y otros componentes del antígeno bacteriano del ántrax; antígenos bacterianos de rickettsias como rompA y otros componentes de antígenos bacterianos de rickettsias. También se incluyen con los antígenos bacterianos descritos en el presente documento cualquier otro antígeno bacteriano, micobacteriano, micoplasmal, rickettsia o clamidia.

Ejemplos ilustrativos de protozoos incluyen protozoos que son responsables de enfermedades que incluyen, pero no se limitan a, malaria (por ejemplo, número de acceso de GenBank X53832), anquilostoma, oncocercosis (por ejemplo, número de acceso de GenBank M27807), esquistosomiasis (por ejemplo, número de acceso de GenBank LOS 198), toxoplasmosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, giardiasis (número de acceso de GenBank M33641), amebiasis, filariasis (por ejemplo, número de acceso de GenBank J03266), borreliosis y triquinosis. Por lo tanto, los antígenos protozoarios que se pueden usar en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a: antígenos de plasmodium falciparum como antígenos de superficie de merozoitos, antígenos de superficie de esporozoitos, antígenos de circumsporozoitos, antígenos de superficie de gametocitos/gametos, antígenos de etapa sanguínea pf 155/RESA y otros componentes de antígeno plasmodial; antígenos de toxoplasma como SAG-1, p30 y otros componentes de antígenos de toxoplasma; antígenos de esquistosoma como glutatión-transferasa, paramiosina

y otros componentes de antígenos esquistosómicos; leishmania mayor y otros antígenos de leishmania como gp63, lipofosfoglicano y su proteína asociada y otros componentes del antígeno de leishmania; y antígenos de tripanosoma cruzi como el antígeno de 75-77kDa, el antígeno de 56kDa y otros componentes del antígeno tripanosómico.

- 5 Dentro de esta descripción, cualquier indicación de que una característica es opcional tiene como objetivo proporcionar respaldo adecuado (por ejemplo, según el artículo 112 del título 35 del U.S.C. o Art. 83 y 84 del EPC) para reivindicaciones que incluyen lenguaje cerrado, exclusivo o negativo con referencia a la característica opcional. El lenguaje exclusivo excluye específicamente que la característica concreta indicada incluya cualquier materia adicional. Por ejemplo, si se indica que A puede ser el fármaco X, dicho lenguaje tiene como objetivo respaldar una reivindicación
- 10 que especifica explícitamente que A consiste únicamente en X, o que A no incluye ningún otro fármaco además de X. Lenguaje "negativo" excluye explícitamente la característica opcional en sí misma del alcance de las reivindicaciones. Por ejemplo, si se indica que el elemento A puede incluir X, dicho lenguaje tiene como objetivo proporcionar respaldo a una reivindicación que especifica explícitamente que A no incluye X. Ejemplos no limitativos de términos exclusivos o negativos incluyen "sólo", "únicamente", "que consiste en", "que consiste esencialmente en", "solo", "sin", "en ausencia de (por ejemplo, otros elementos del mismo tipo, estructura y/o función)", "excluyendo", "sin incluir", "no",
- 15 "no puede" o cualquier combinación y/o variación de dicho lenguaje.

- De manera similar, los referentes como "un", "uno/a", "dicho" o "el/la" pretenden admitir ocurrencias únicas y/o plurales a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, "un perro" pretende incluir un perro, no más de un perro, al
- 20 menos un perro, una pluralidad de perros, etc. Ejemplos no limitativos de términos calificativos que indican singularidad incluyen "un solo", "uno", "solo", "sólo uno", "no más de uno", etc. Ejemplos no limitativos de términos calificativos que indican pluralidad (potencial o real) incluyen "al menos uno", "uno o más", "más de uno", "dos o más", "una multiplicidad", "una pluralidad", "cualquier combinación de", "cualquier permutación de", "uno o más de", etc. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran cumplidas si
- 25 uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, empleados en o relevantes de otro modo para un producto o proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o se desprenda de otro modo a partir del contexto.

- Cuando en el presente documento se proporcionan rangos, se incluyen los puntos finales. Además, ha de entenderse que, a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo a partir del contexto y la comprensión de un
- 30 experto en la técnica, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor o subrango específico dentro de los rangos establecidos en diferentes modos de realización de la invención, a la décima parte de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

- 35 La cita de cualquier publicación es para su descripción antes de la fecha de presentación y no ha de interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a ser anterior a dicha publicación en virtud de una invención anterior.

- Si bien esta invención se ha mostrado y descrito concretamente con referencias a modos de realización de ejemplo
- 40 de la misma, los expertos en la técnica entenderán que los diversos cambios en la forma y los detalles se pueden realizar en la misma sin apartarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas.

- A lo largo de esta especificación y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprende", y variaciones como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de
- 45 un número entero o grupo de números enteros o etapas indicados, pero sin la exclusión de ningún otro número entero o grupo de números enteros. Como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" significa $\pm 20\%$.

- Hay que señalar que, como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un",
- 50 "uno/a" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un soporte" incluye una pluralidad de soportes. En esta especificación y en las reivindicaciones siguientes, se hará referencia a una serie de términos que se definirán con los siguientes significados a menos que sea evidente una intención contraria.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para recubrir una matriz de microproyecciones con un fluido que comprende:

- (a) un actuador (1103) piezoeléctrico;
- (b) una placa (1104) de membrana;
- (c) una placa (1101) de compensación de deformación;
- (d) una cámara (1102) de bombeo limitadora, provista de instalaciones (1805) de ventilación de aire que rodean la cámara (1102) de bombeo de manera que a medida que la cámara (1102) de bombeo se llena con el fluido, el aire en cada área de la cámara de bombeo tiene un canal separado para salir; y
- (e) una placa (1108) de boquillas en donde la placa (1108) de boquillas tiene una pluralidad de boquillas y tiene una densidad de boquillas de entre 1500 y 3500 boquillas por cm^2 y en donde la placa de boquillas comprende orificios de ventilación conectados a cada instalación de ventilación de aire en la cámara de bombeo, en donde los orificios de ventilación son rectos y de menor diámetro que las boquillas.

2. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el actuador (1103) piezoeléctrico se activa mediante una señal y está vinculado de manera funcional a la placa (1104) de membrana de modo que cuando el actuador (1103) piezoeléctrico se activa mediante la señal, la placa (1104) de membrana se deforma a través de la placa (1101) de compensación de deformación de manera que la placa (1104) de membrana hace contacto con el fluido en la cámara (1102) de bombeo limitadora de modo que el fluido es empujado fuera de la cámara (1102) de bombeo limitadora y a través de la pluralidad de boquillas de la placa (1108) de boquillas y en la matriz de microproyecciones.

3. El dispositivo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el actuador (1103) piezoeléctrico está unido a la placa (1104) de membrana para formar un primer subconjunto y en donde la placa (1101) de compensación de deformación y la cámara (1102) de bombeo limitadora y la placa (1108) de boquillas se unen entre sí para formar un segundo subconjunto y el primer subconjunto y el segundo subconjunto se unen entre sí para formar el dispositivo.

4. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el actuador (1103) piezoeléctrico es al menos uno de:

- (a) actuador de pila piezoeléctrico; y,
- (b) un actuador piezoeléctrico unimorfo.

5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cámara (1102) de bombeo limitadora comprende una entrada de fluido y una salida de fluido.

6. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cámara (1102) de bombeo limitadora comprende además uno o más limitadores.

7. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la placa (1108) de boquillas incluye una pluralidad de boquillas realizadas en una matriz bidimensional.

8. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dispositivo comprende además un depósito de fluido.

9. Un dispositivo para imprimir simultáneamente un material biológico líquido en dos o más microproyecciones en una matriz de microproyecciones que comprende:

- (a) una placa (1711) superior que comprende un único orificio (1712) de entrada y un único orificio (1713) de salida, la placa (1711) superior que está unida de manera fija a
- (b) una placa (1714) de distribución de fluido que comprende uno o más depósitos (1715), la placa (1714) de distribución de fluido unida de manera fija a
- (c) una placa (1718) de membrana piezoeléctrica que comprende un actuador piezoeléctrico y una membrana (1717) por debajo del actuador piezoeléctrico en donde la membrana (1717) se deforma cuando se activa el actuador piezoeléctrico, la placa (1718) de membrana piezoeléctrica unida de manera fija a
- (d) una placa (1719) de compensación de deformación piezoeléctrica que está unida de manera fija a
- (e) una placa (1720) de la cámara de bombeo que está unida de manera fija a
- (f) una placa (1721) de boquillas en donde la placa (1721) de boquillas tiene una pluralidad de boquillas y en donde la densidad de las boquillas está entre 1500 y 3500 boquillas por cm^2 desde la cual se puede expulsar el material fluido sobre las dos o más microproyecciones en una matriz de microproyecciones.

10. El dispositivo de la reivindicación 9, en donde la placa (1711) superior, la placa (1714) de distribución de fluido, la placa (1718) de membrana piezoeléctrica, la placa (1719) de compensación de deformación piezoeléctrica, la placa (1720) de la cámara de bombeo y la placa (1721) de boquillas están todas contenidas dentro de una carcasa.

11. El dispositivo de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde la placa (1721) de boquillas tiene un espesor de aproximadamente 400 a 500µm.
- 5 12. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la placa (1720) de la cámara de bombeo tiene menos de 0.3mm de espesor.
13. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde la placa (1720) de la cámara de bombeo tiene dos limitadores.
- 10 14. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde la placa (1721) de boquillas está compuesta por dos placas que incluyen una placa descendente.
- 15 15. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en donde cada boquilla suministra una gota del material biológico líquido en donde el volumen de la gota está entre 100 y 500 picolitros.
16. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, que comprende además un depósito y un circuito de recirculación peristáltica en donde se recircula el material biológico líquido.
- 20 17. Un método para recubrir microproyecciones en una matriz de microproyecciones que comprende:
- a) alinear el dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 sobre una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones de manera que cada boquilla esté alineada sobre microproyecciones que no están recubiertas; y
- 25 b) activar el actuador (1103) piezoeléctrico de manera que la placa (1104) de membrana empuje el fluido a través de las boquillas y sobre las microproyecciones, de manera que las microproyecciones queden recubiertas.

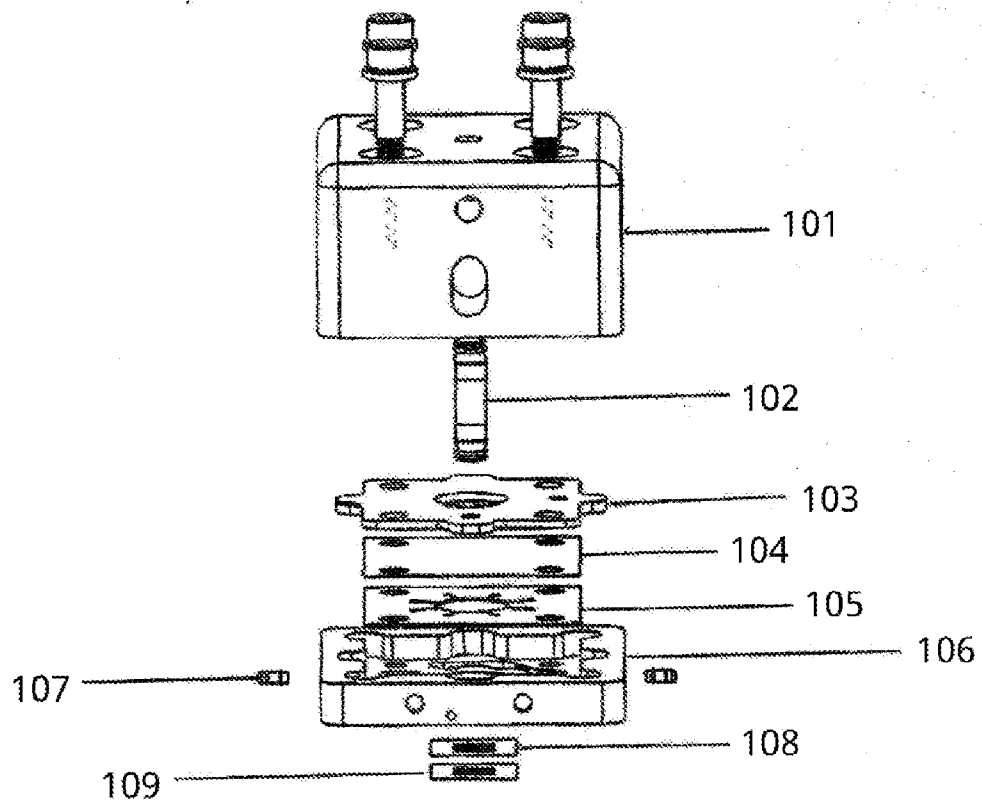


Fig. 1

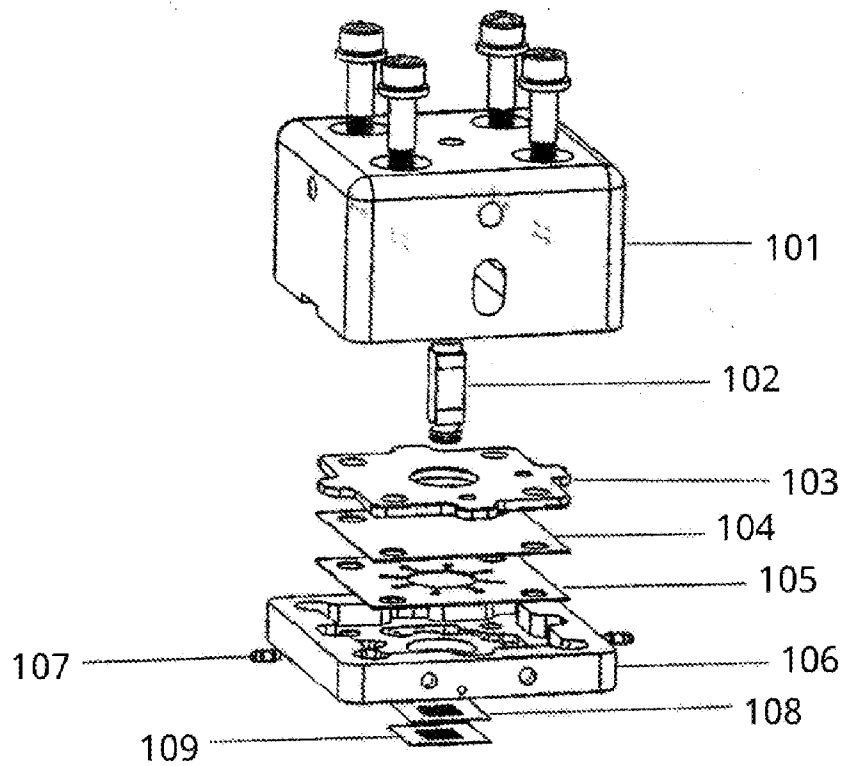


Fig. 2

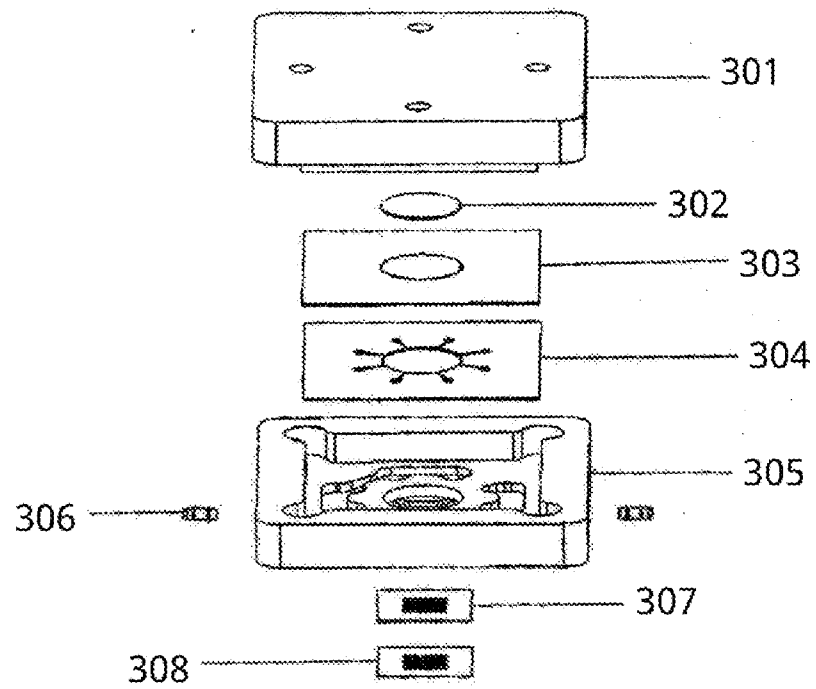


Fig. 3

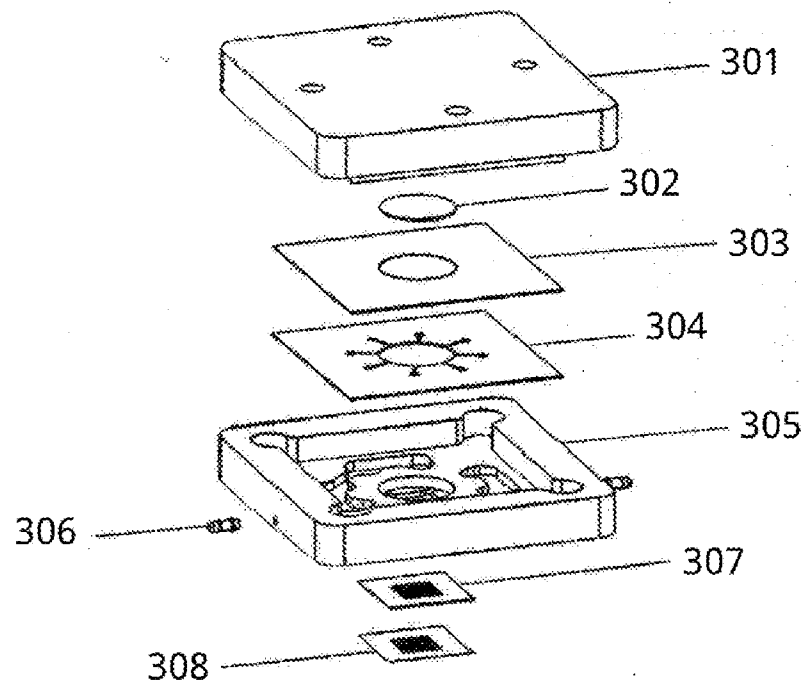


Fig. 4

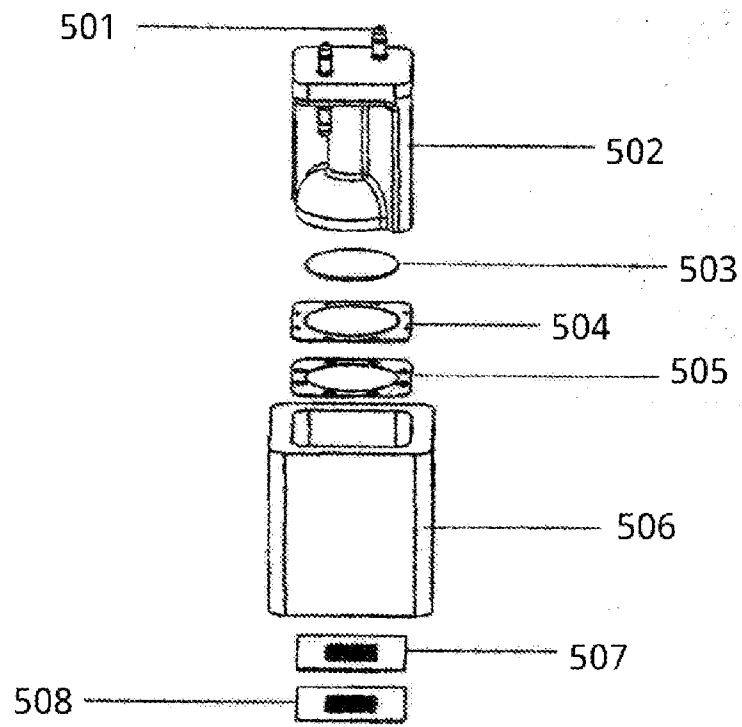


Fig. 5

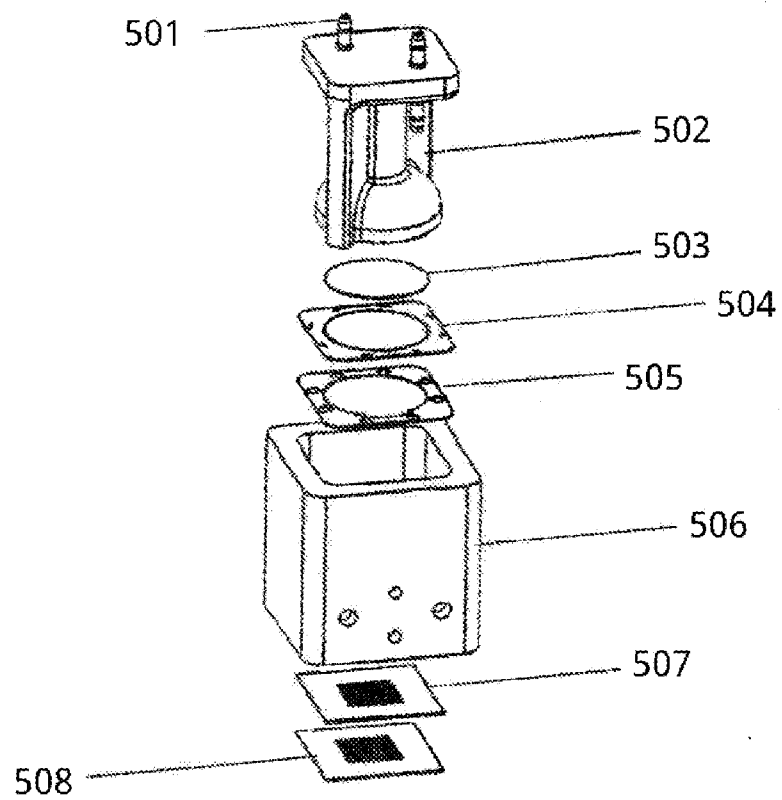


Fig. 6

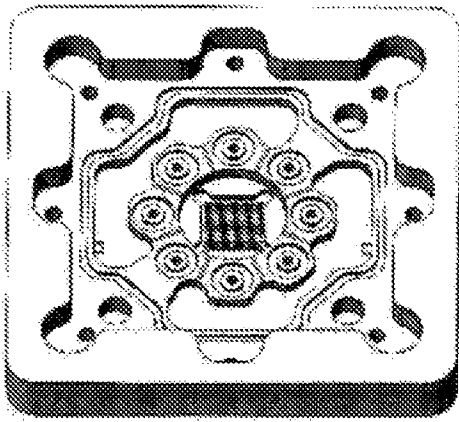


Fig. 7A

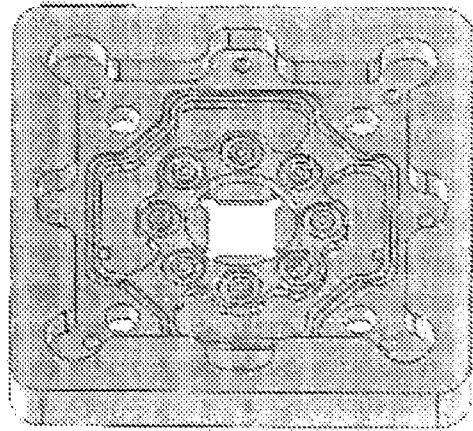


Fig. 7B

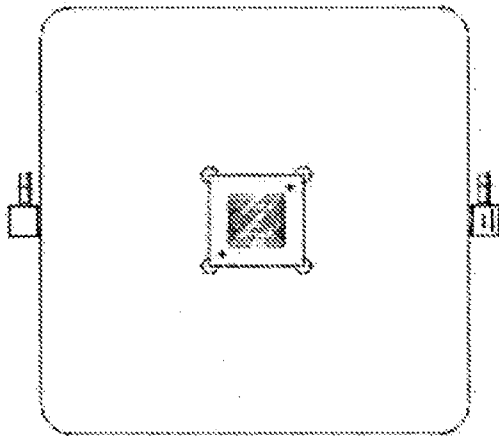


Fig. 8

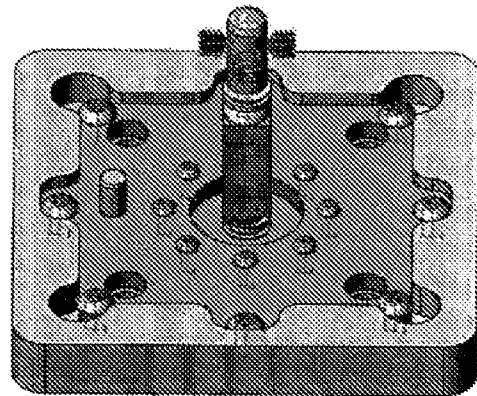


Fig. 9

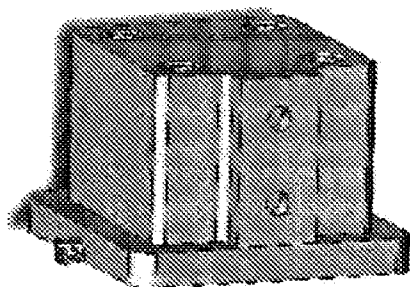


Fig. 10A

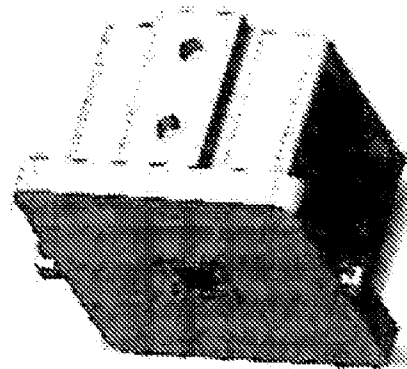


Fig. 10B

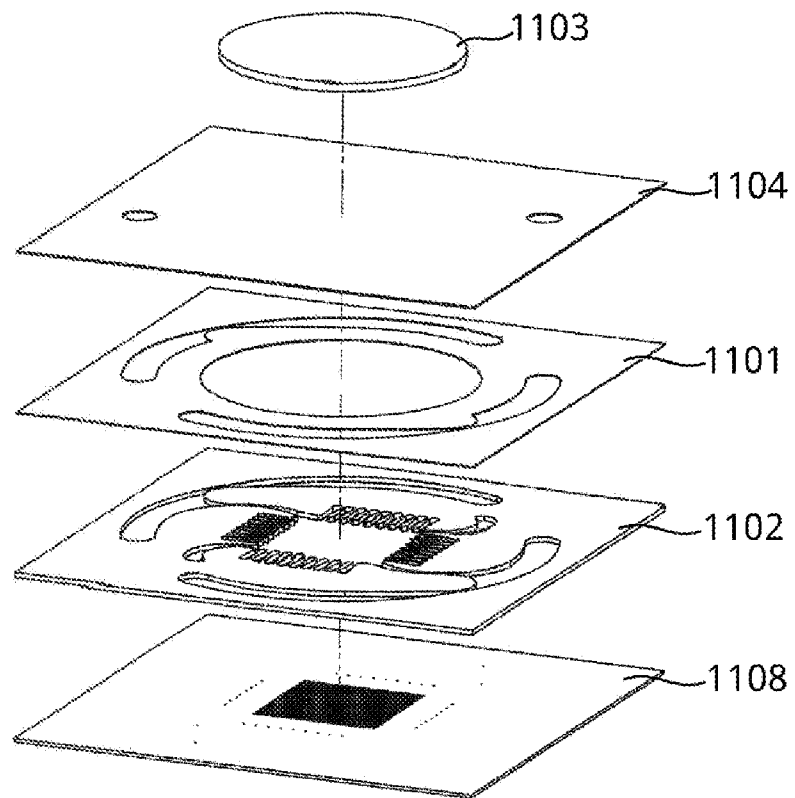


Fig. 11

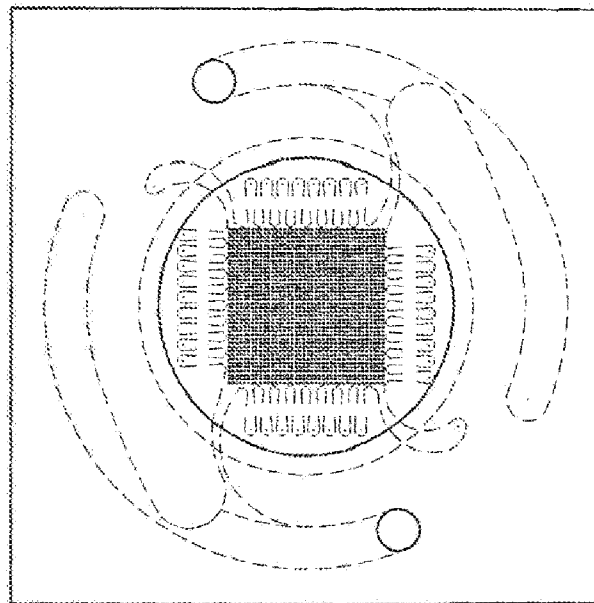


Fig. 12

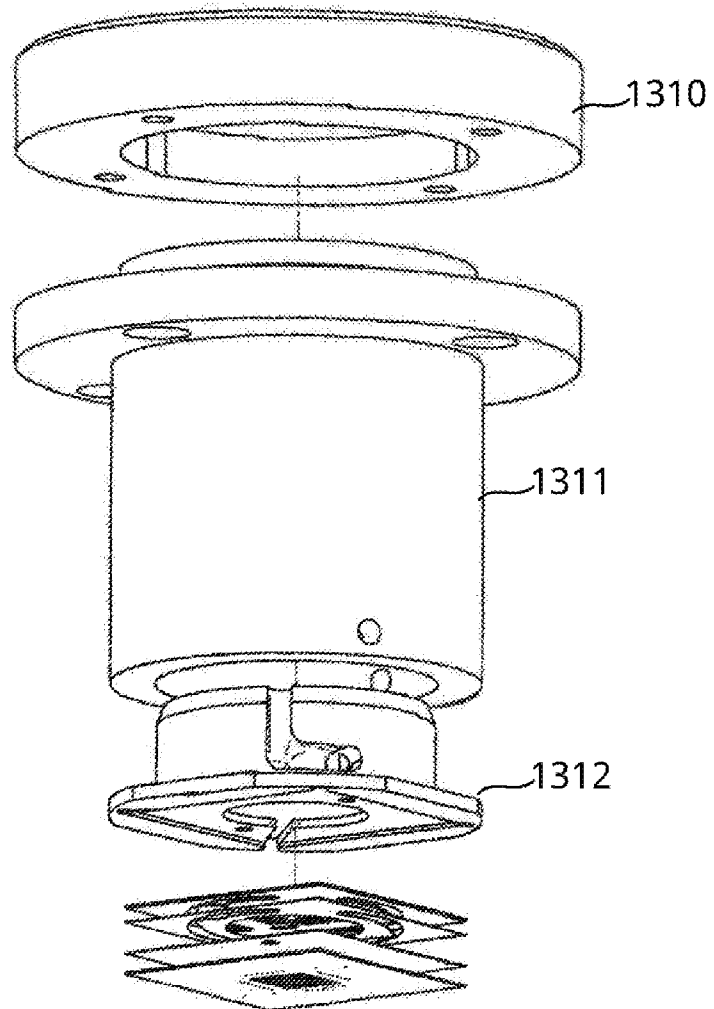


Fig. 13

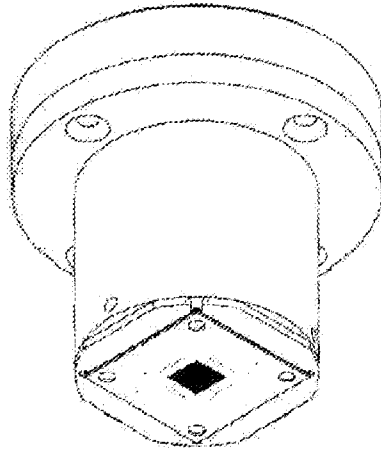


Fig. 14A

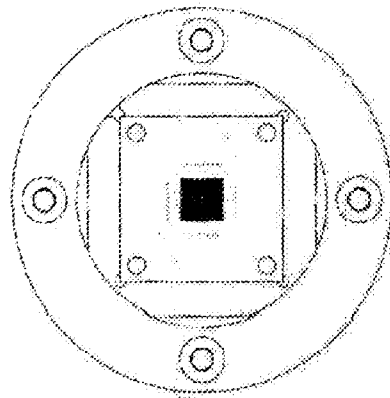


Fig. 14B

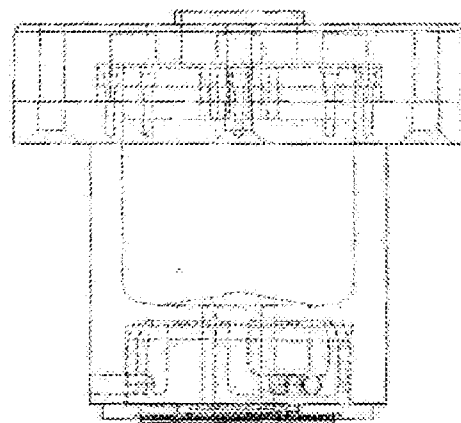


Fig. 14C

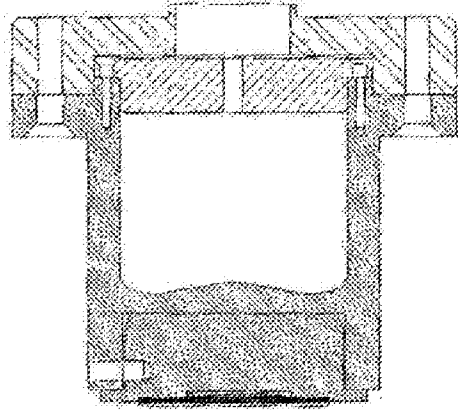


Fig. 15A

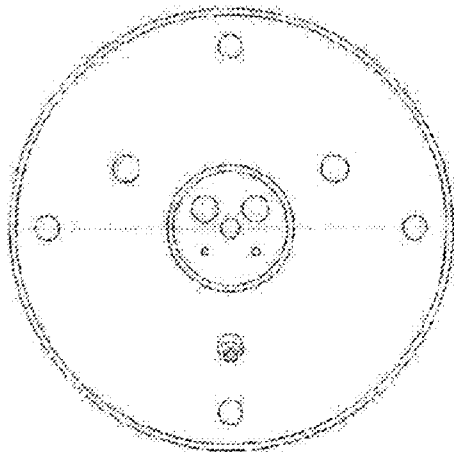


Fig. 15B

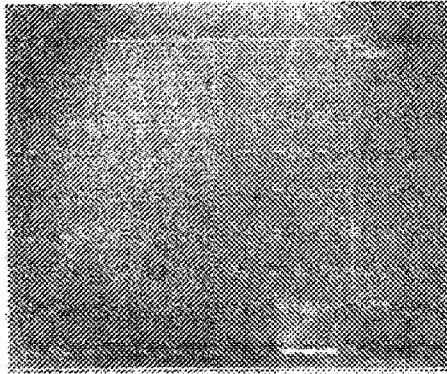


Fig. 16A

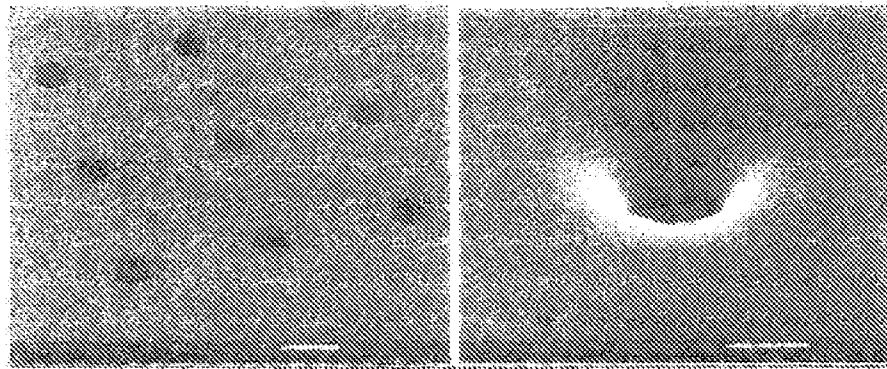


Fig. 16B

Fig. 16C

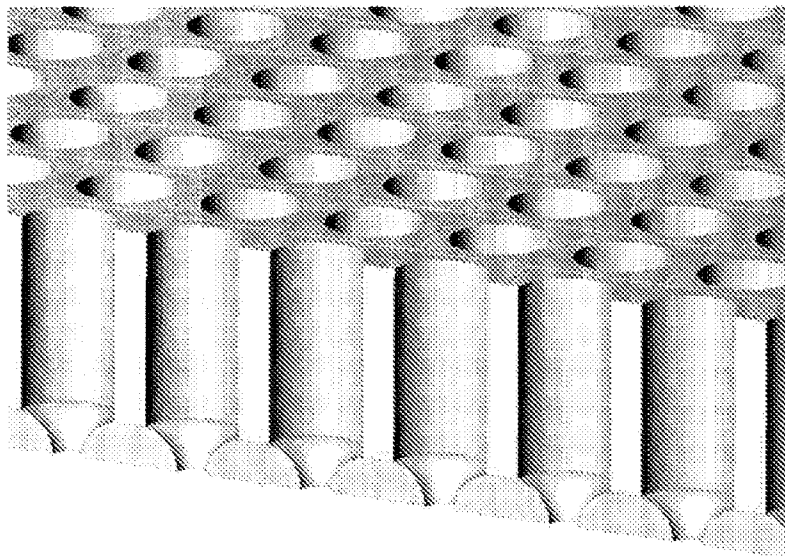


Fig. 16D

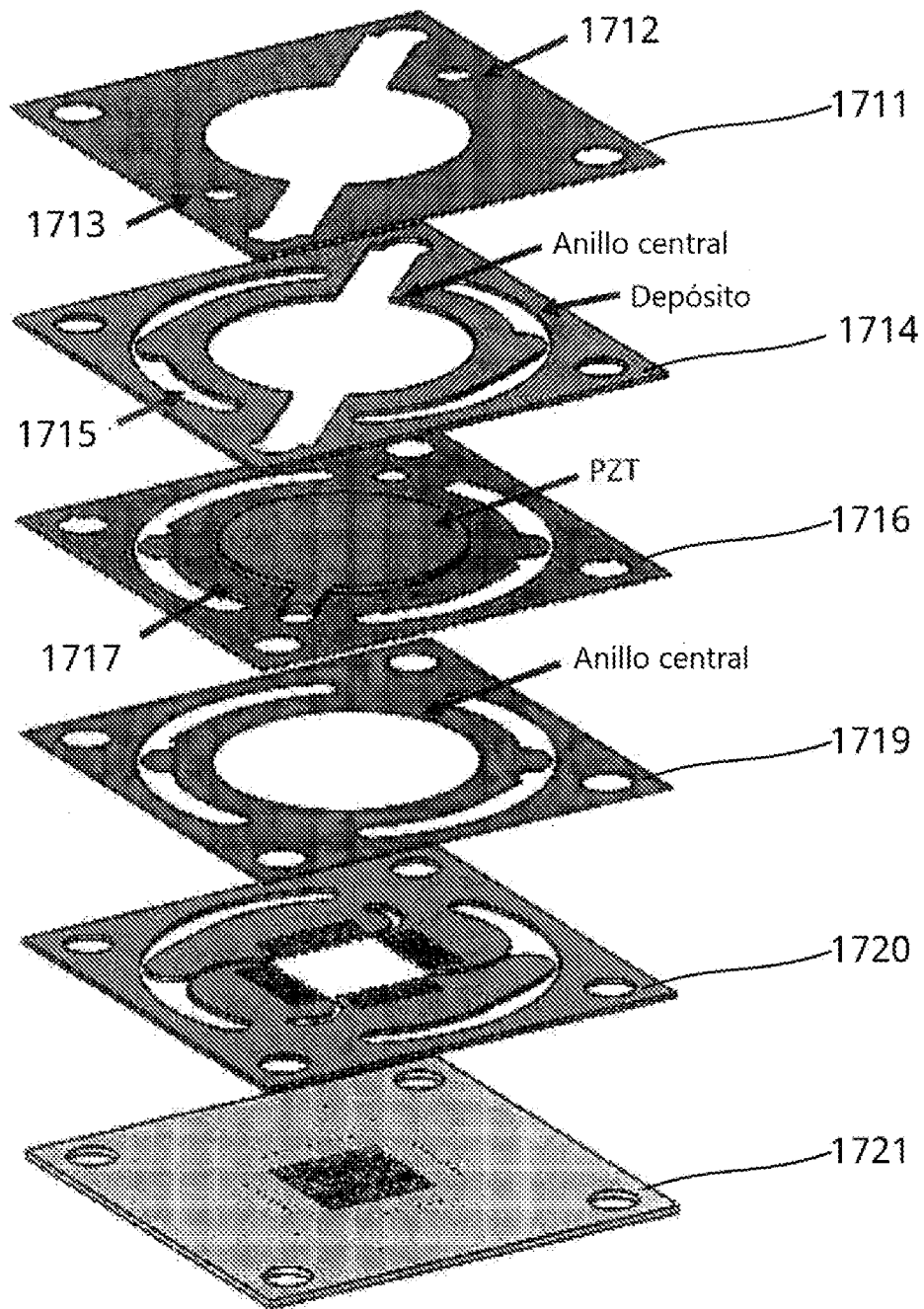


Fig. 17

Fig. 18A

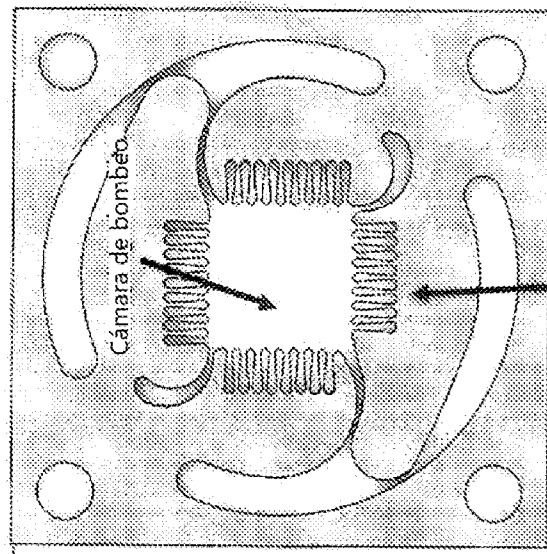


Fig. 18B

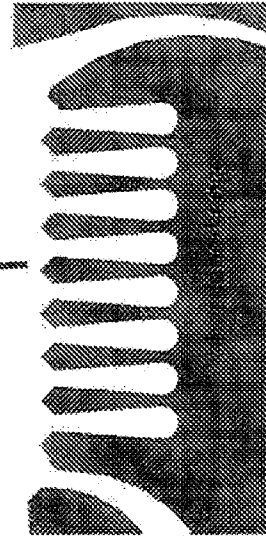
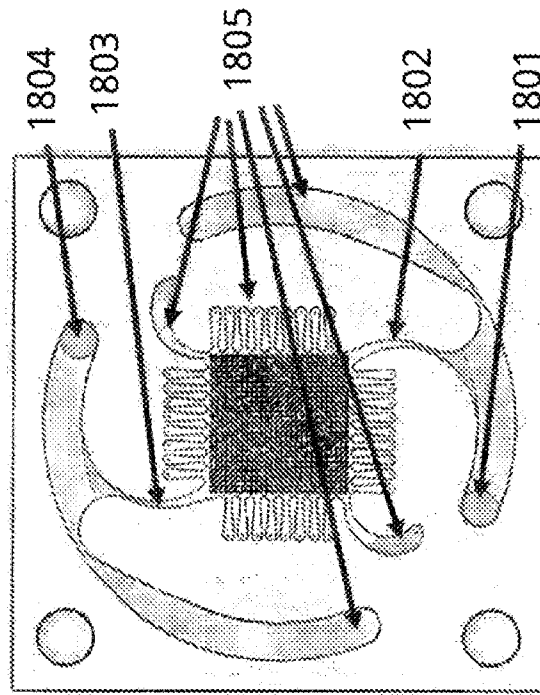


Fig. 18C

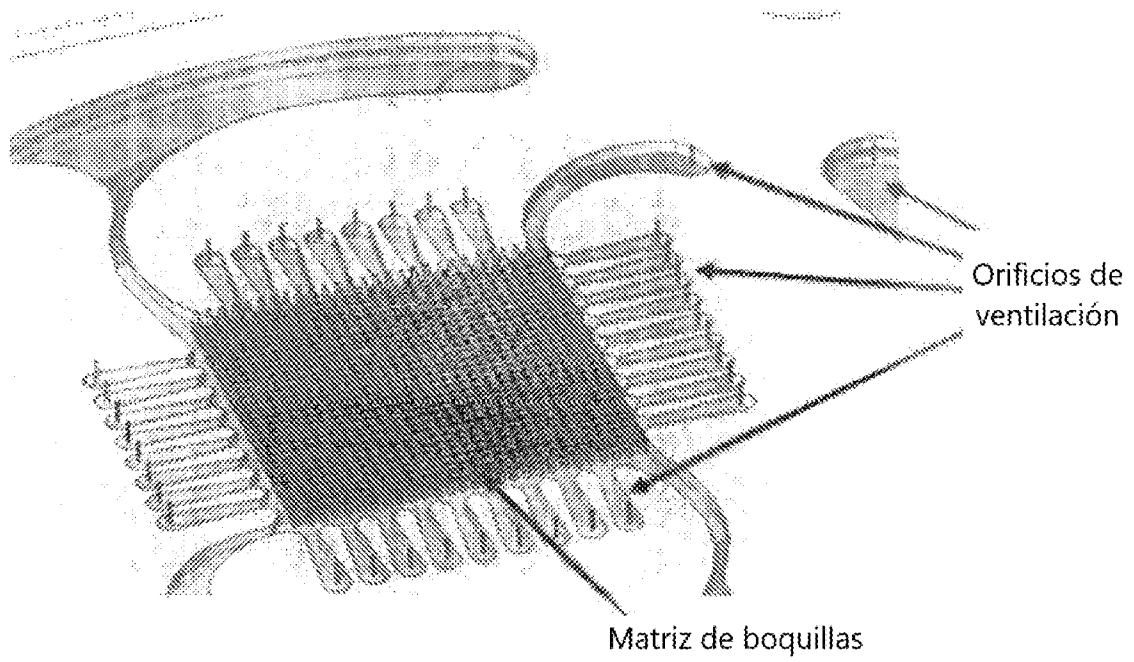


Fig. 19A

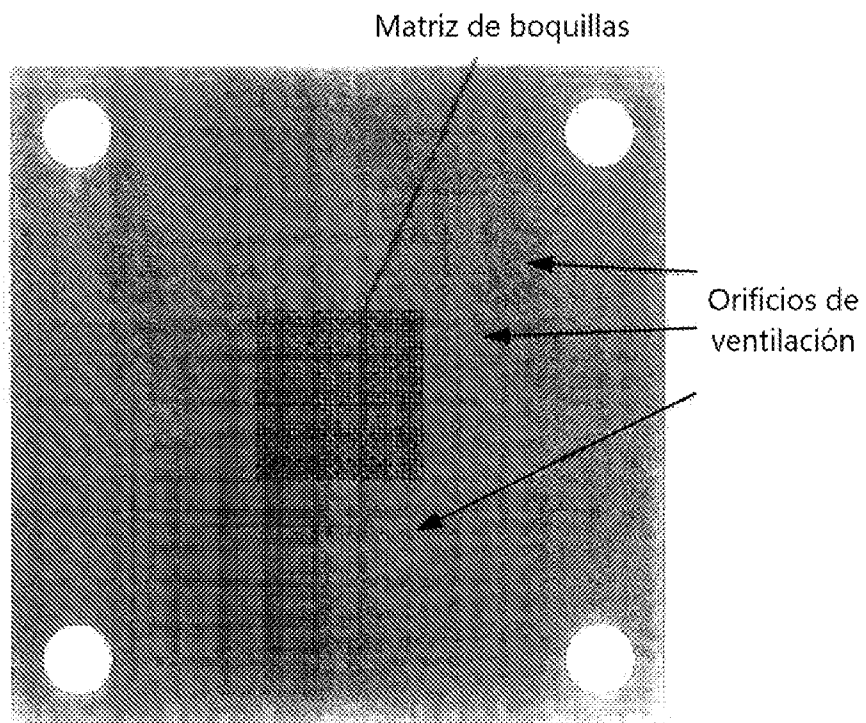


Fig. 19B

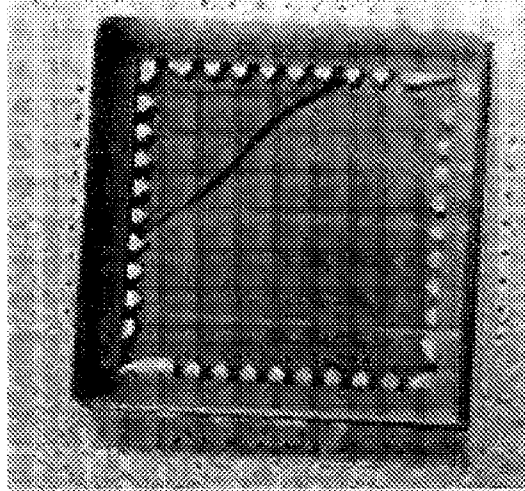


Fig. 20C

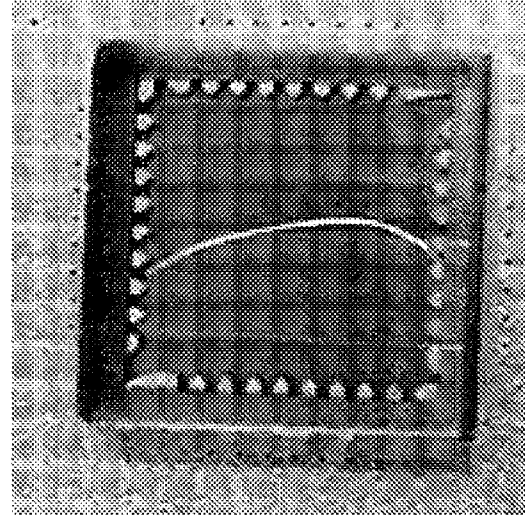


Fig. 20B

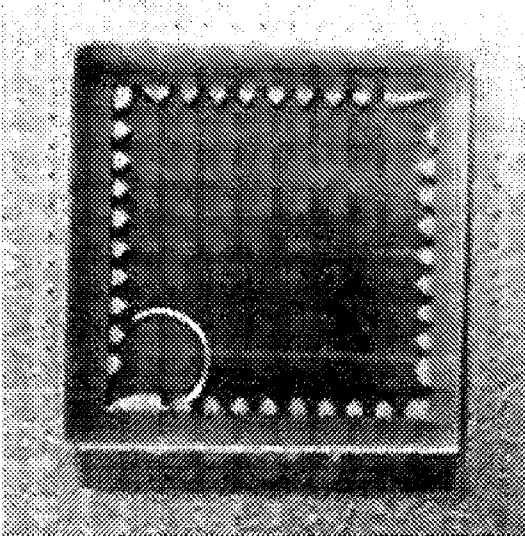


Fig. 20A

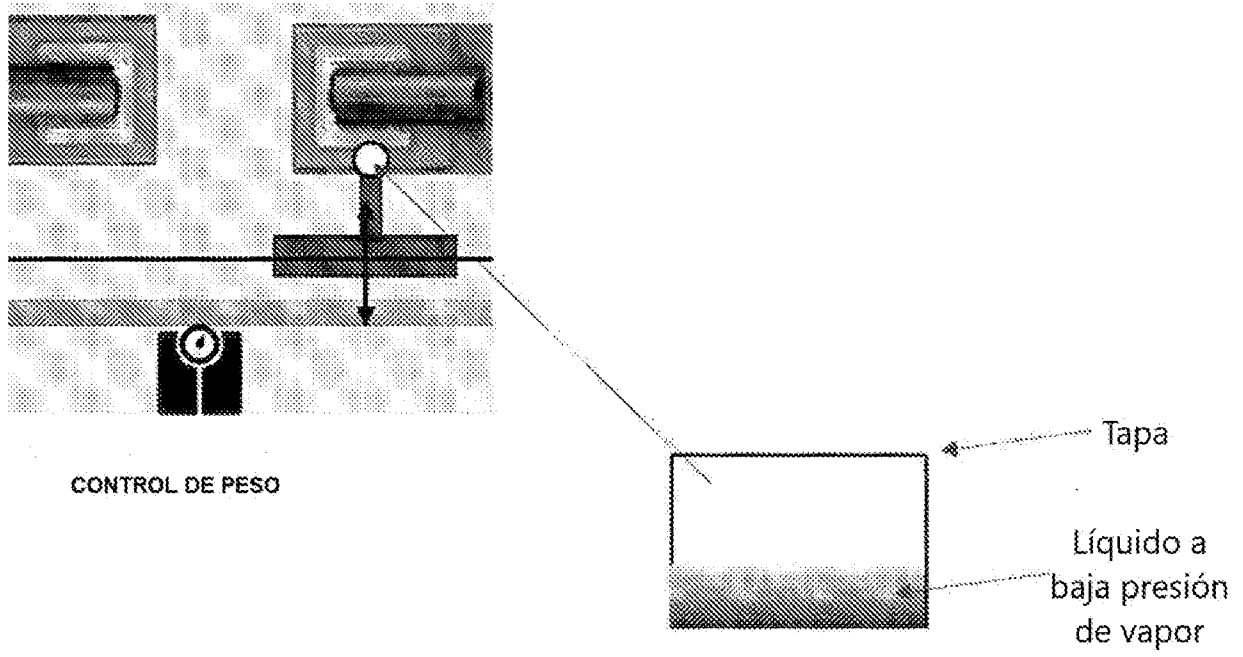
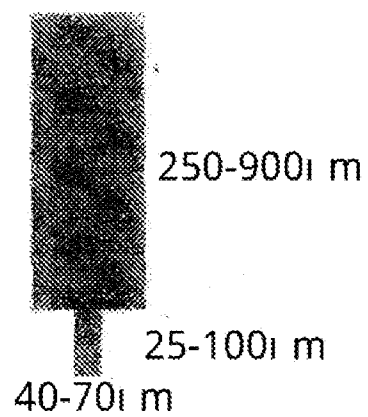


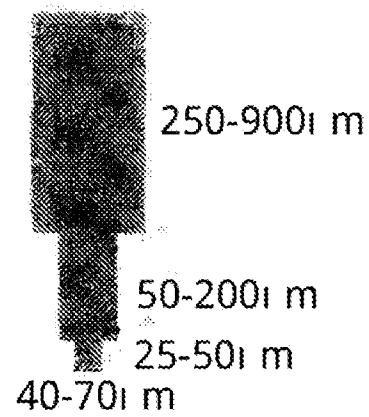
Fig. 21

Fig. 22A



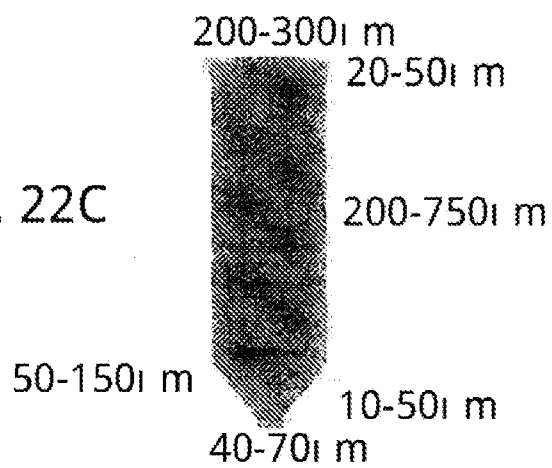
Punto singular
Dos Secciones Rectas

Fig. 22B



Puntos singulares
Tres Secciones Rectas

Fig. 22C



Dos Secciones Rectas
con ahusamiento entre
las mismas

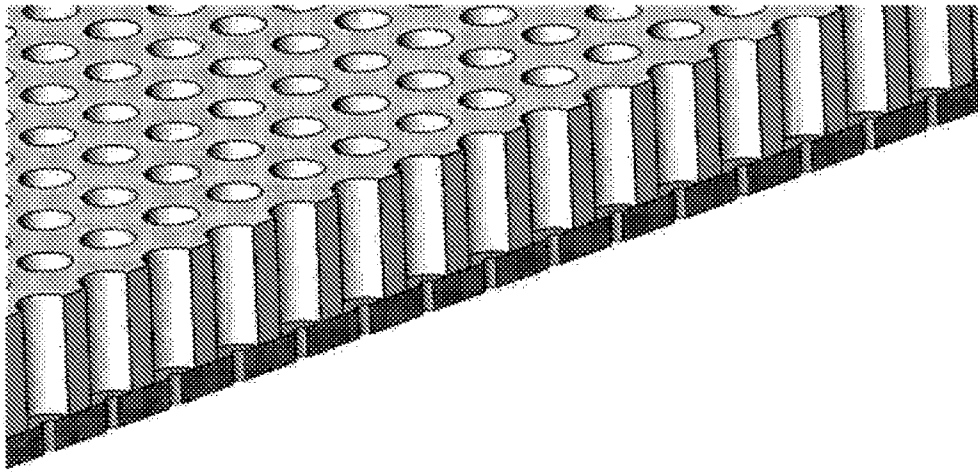


Fig. 23A

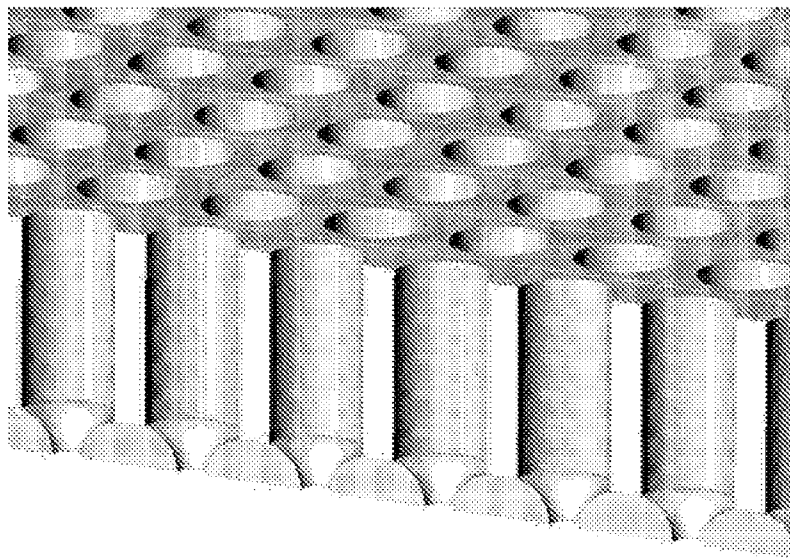


Fig. 23B

Fig. 24A

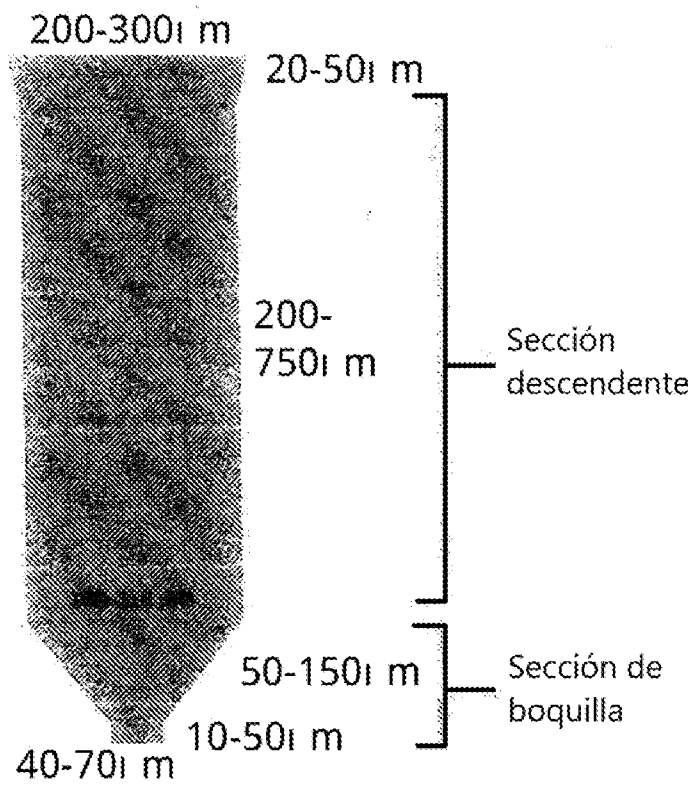
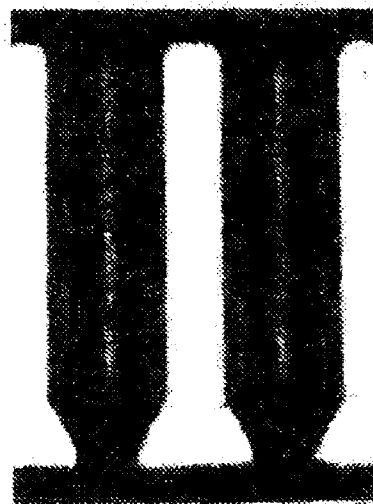


Fig. 24B



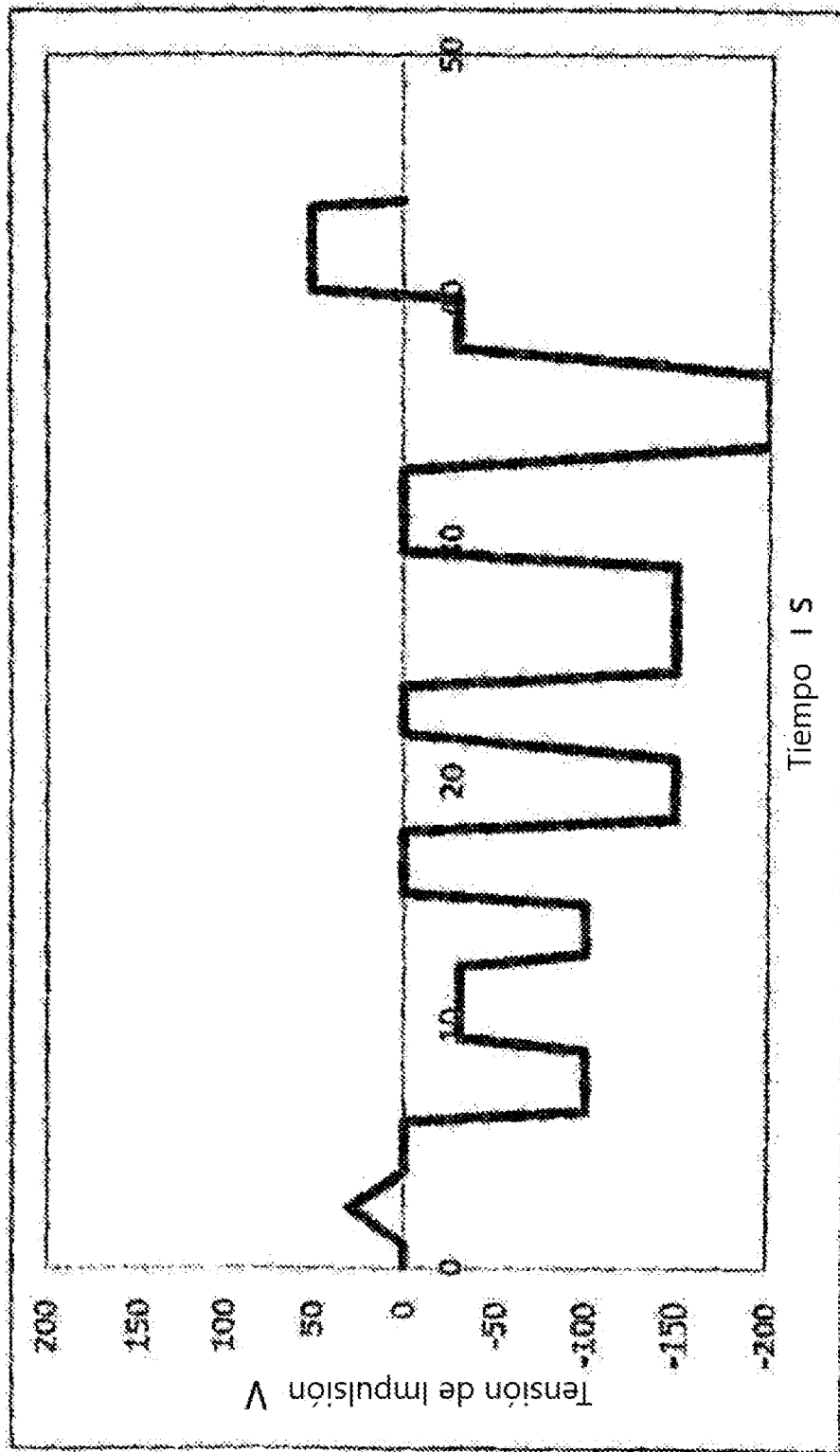


Fig. 25

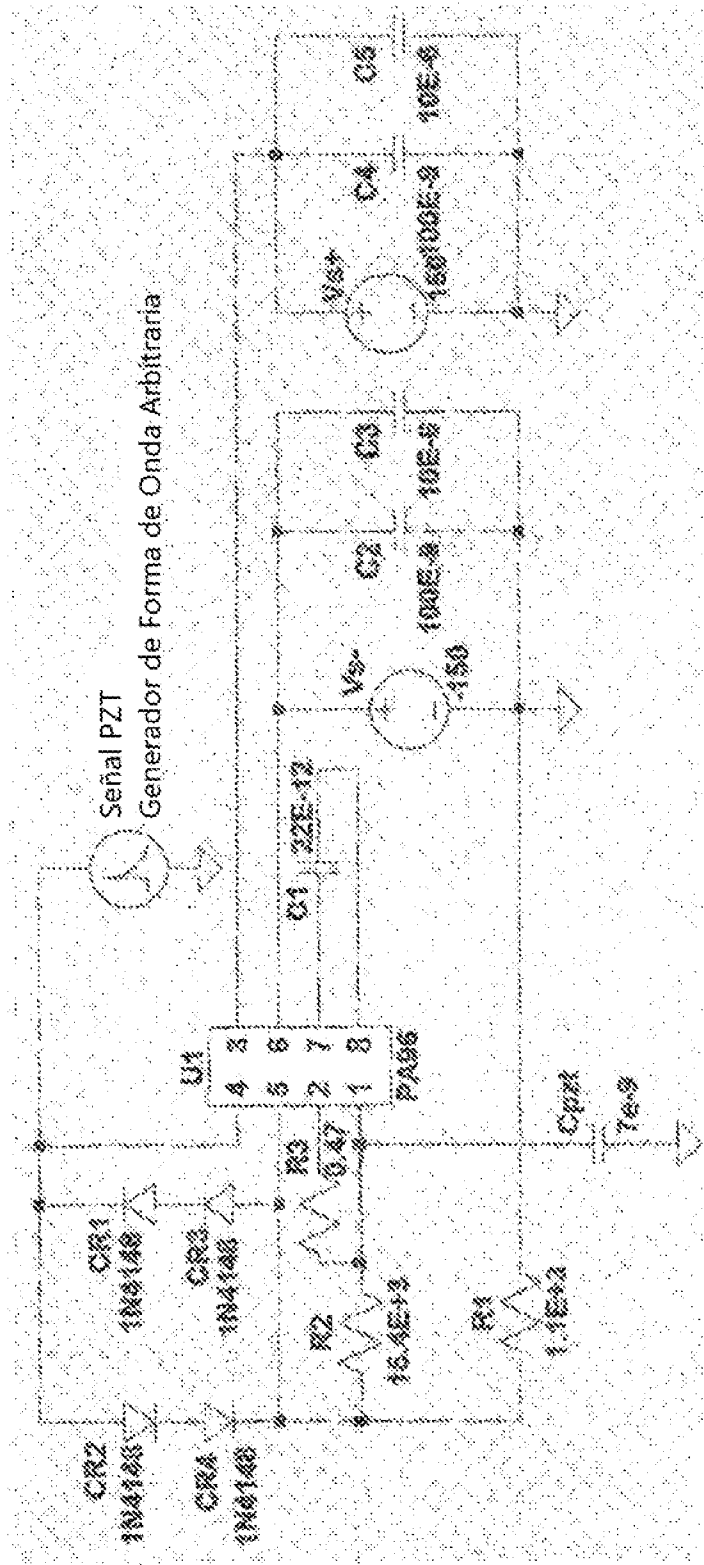


Fig. 26

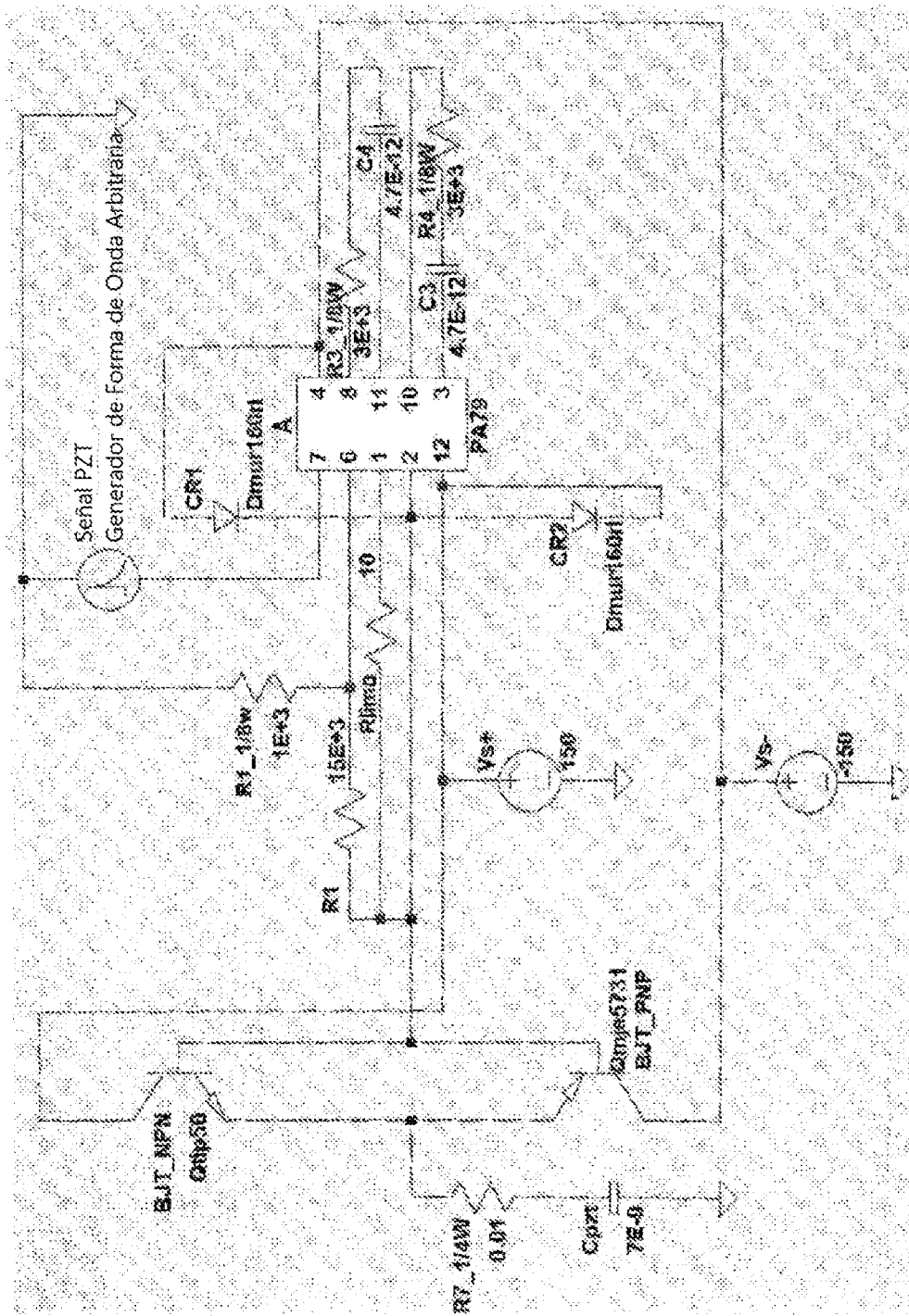


Fig. 27

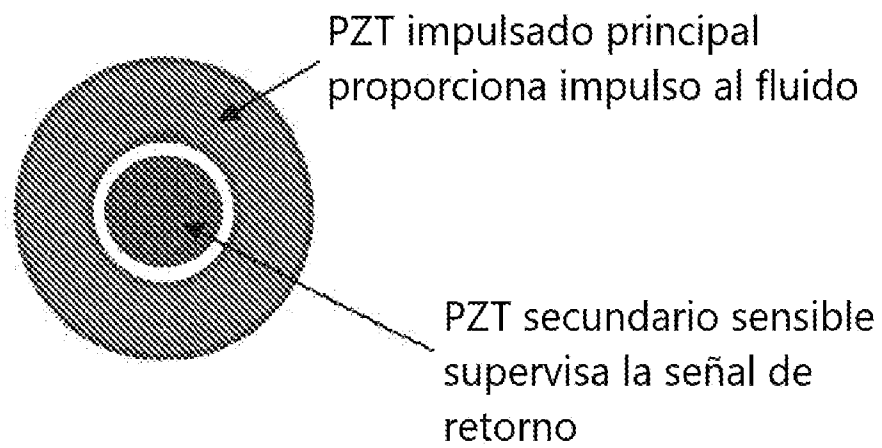


Fig. 28

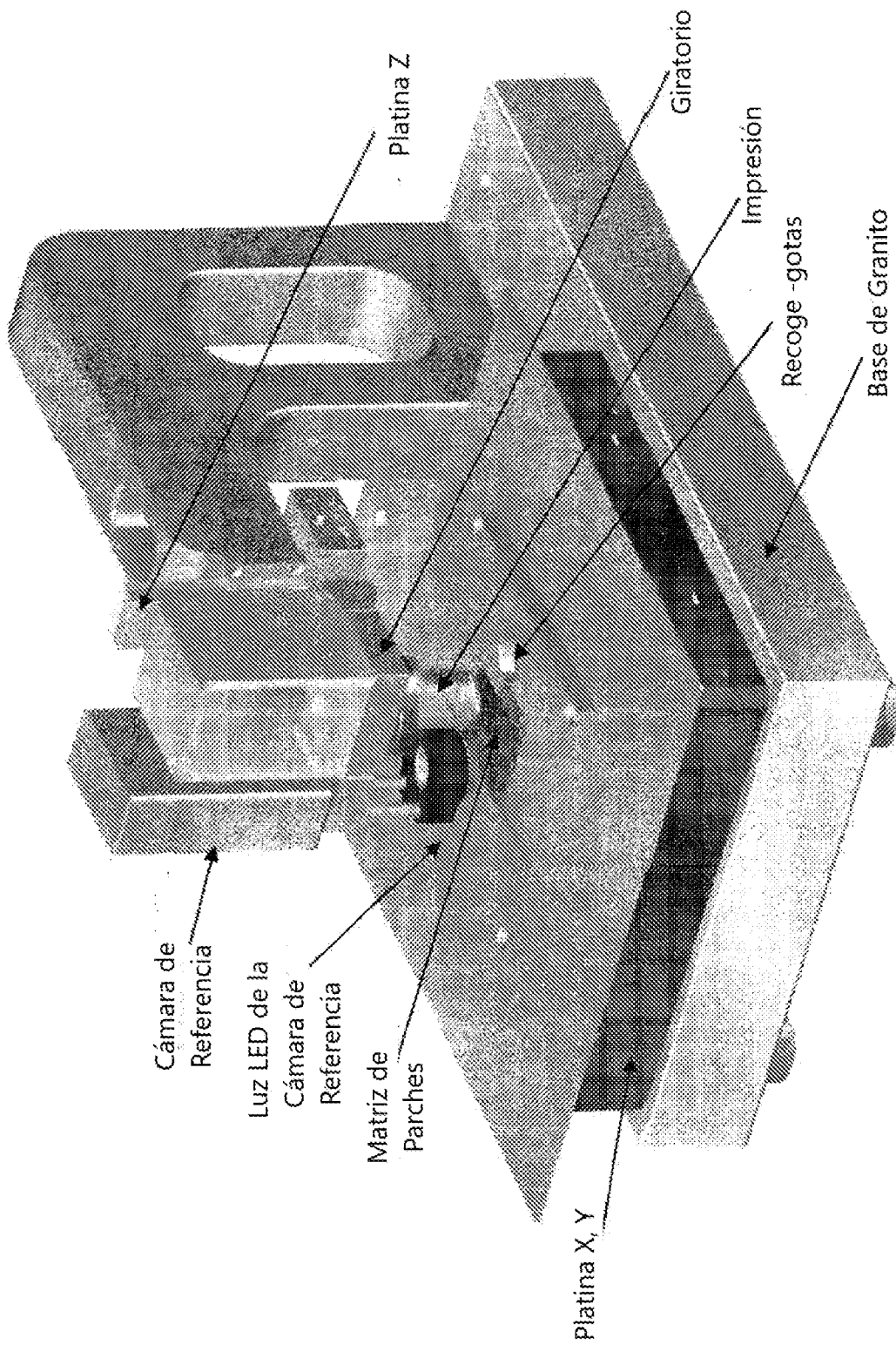


Fig. 29

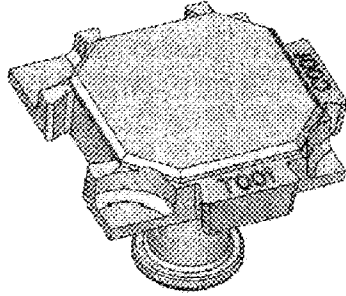


Fig. 30A

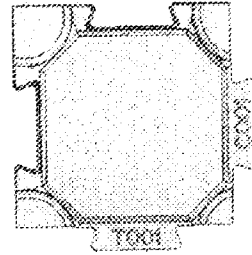


Fig. 30B

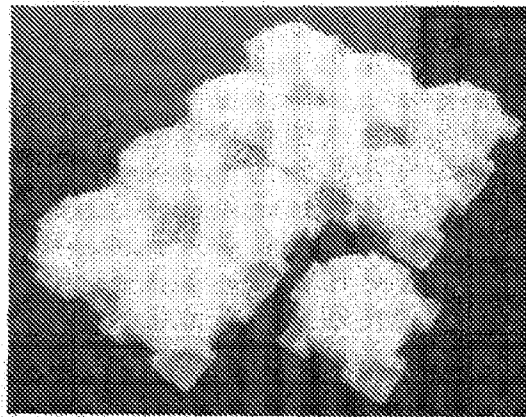


Fig. 30C

Fig. 31A

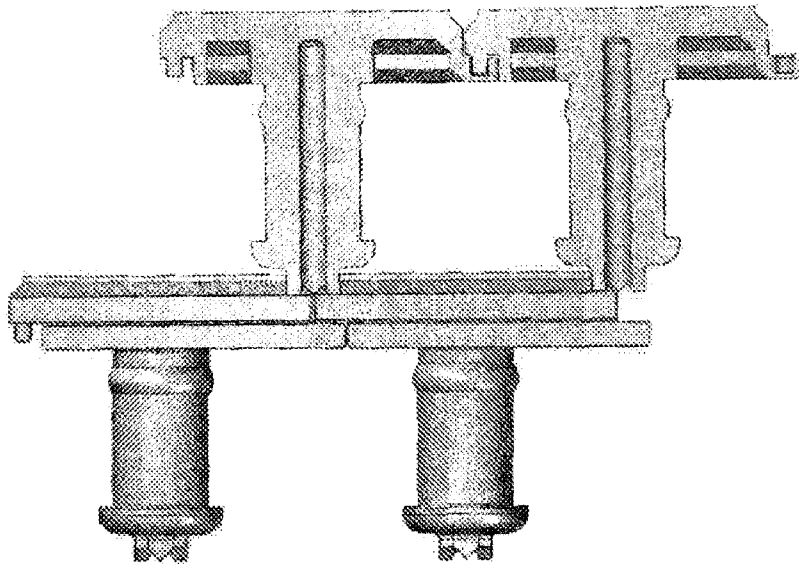
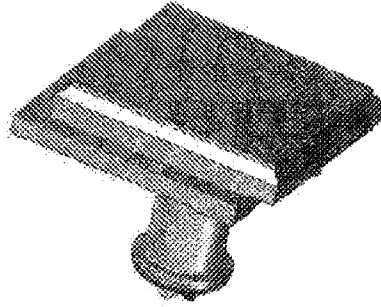


Fig. 31B

Fig. 32A

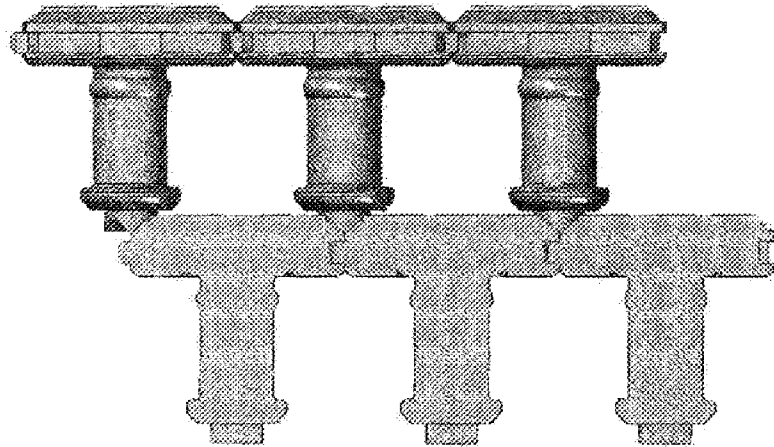
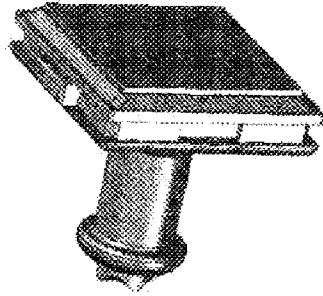


Fig. 32B

Fig. 33A

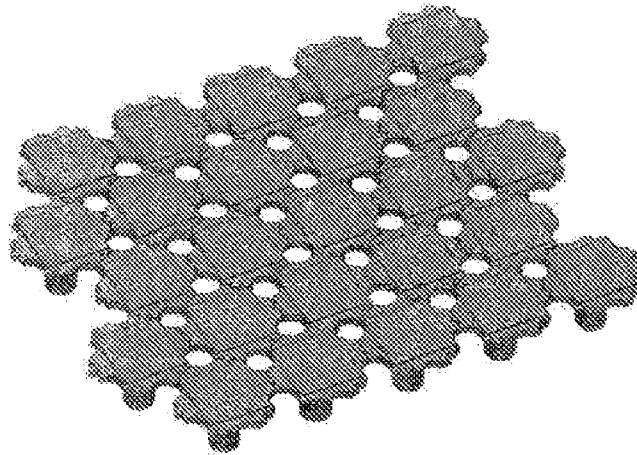
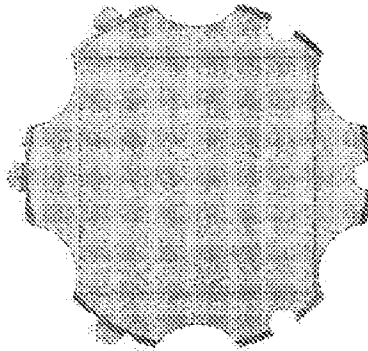


Fig. 33B

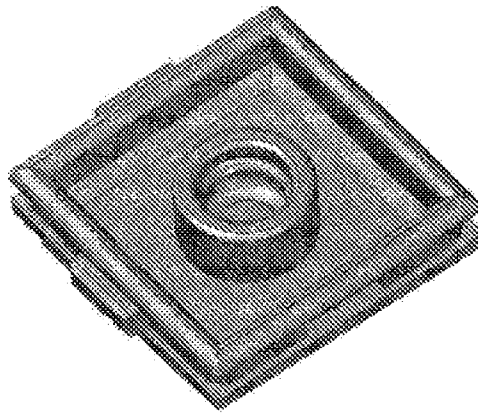


Fig. 34A

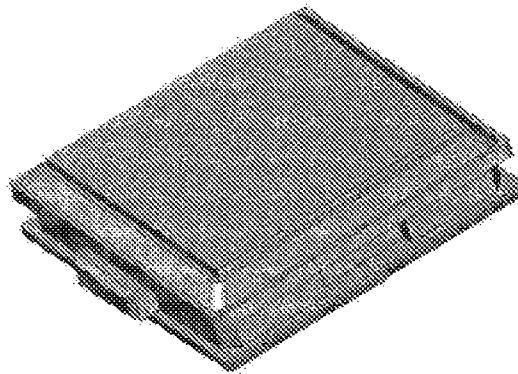


Fig. 34B

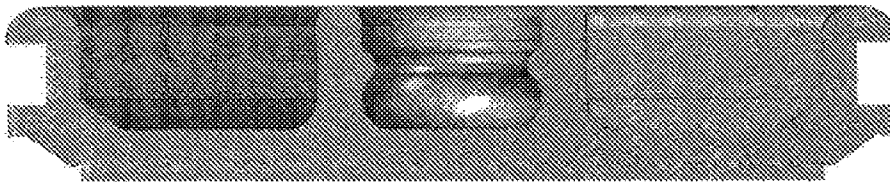


Fig. 34C

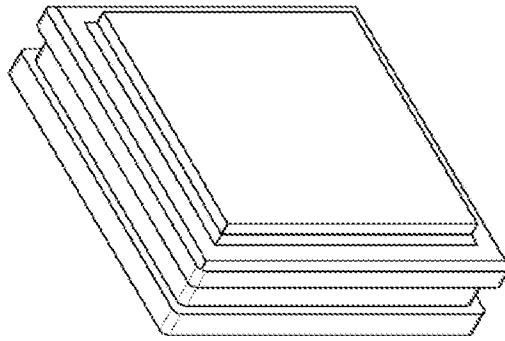


Fig. 35A

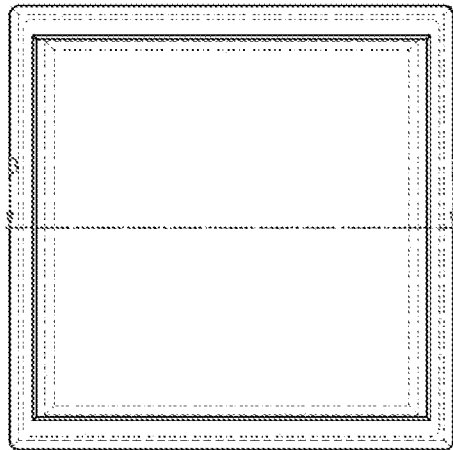


Fig. 35B

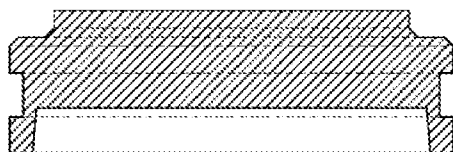


Fig. 35C

SECTION 6

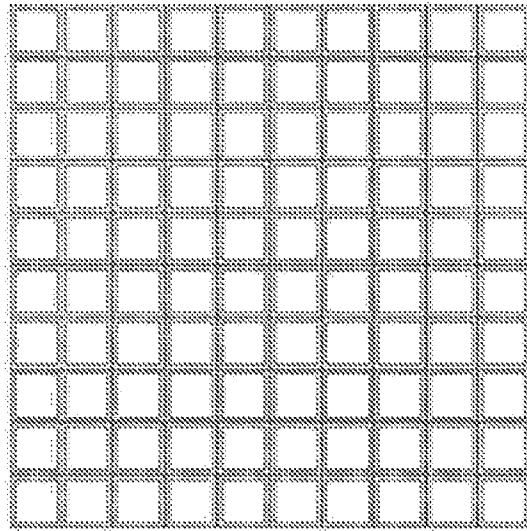


Fig. 36

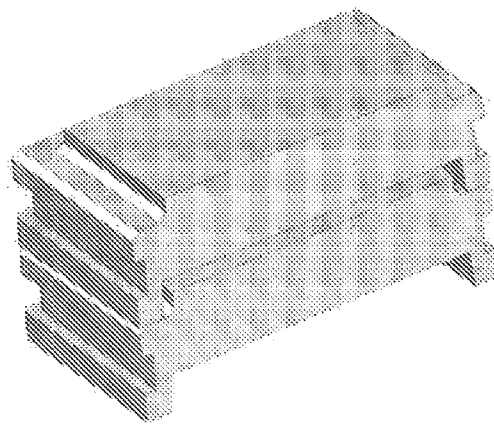


Fig. 37A

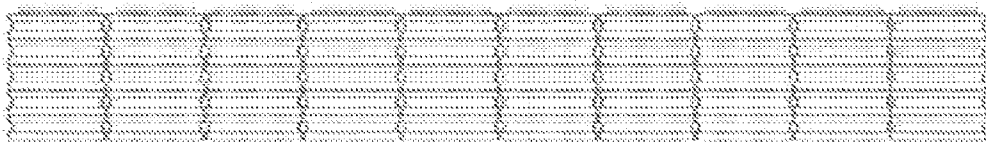


Fig. 37B

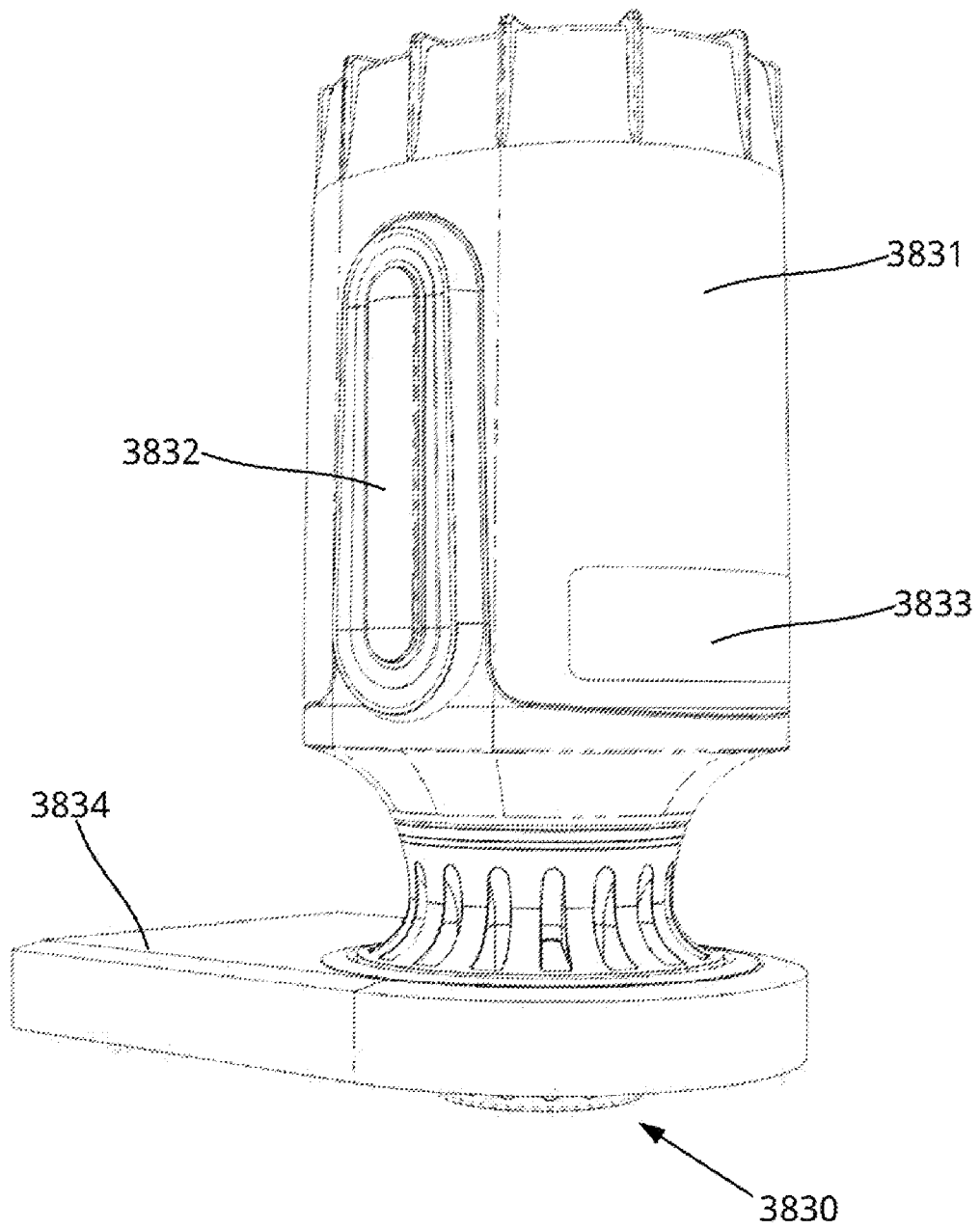
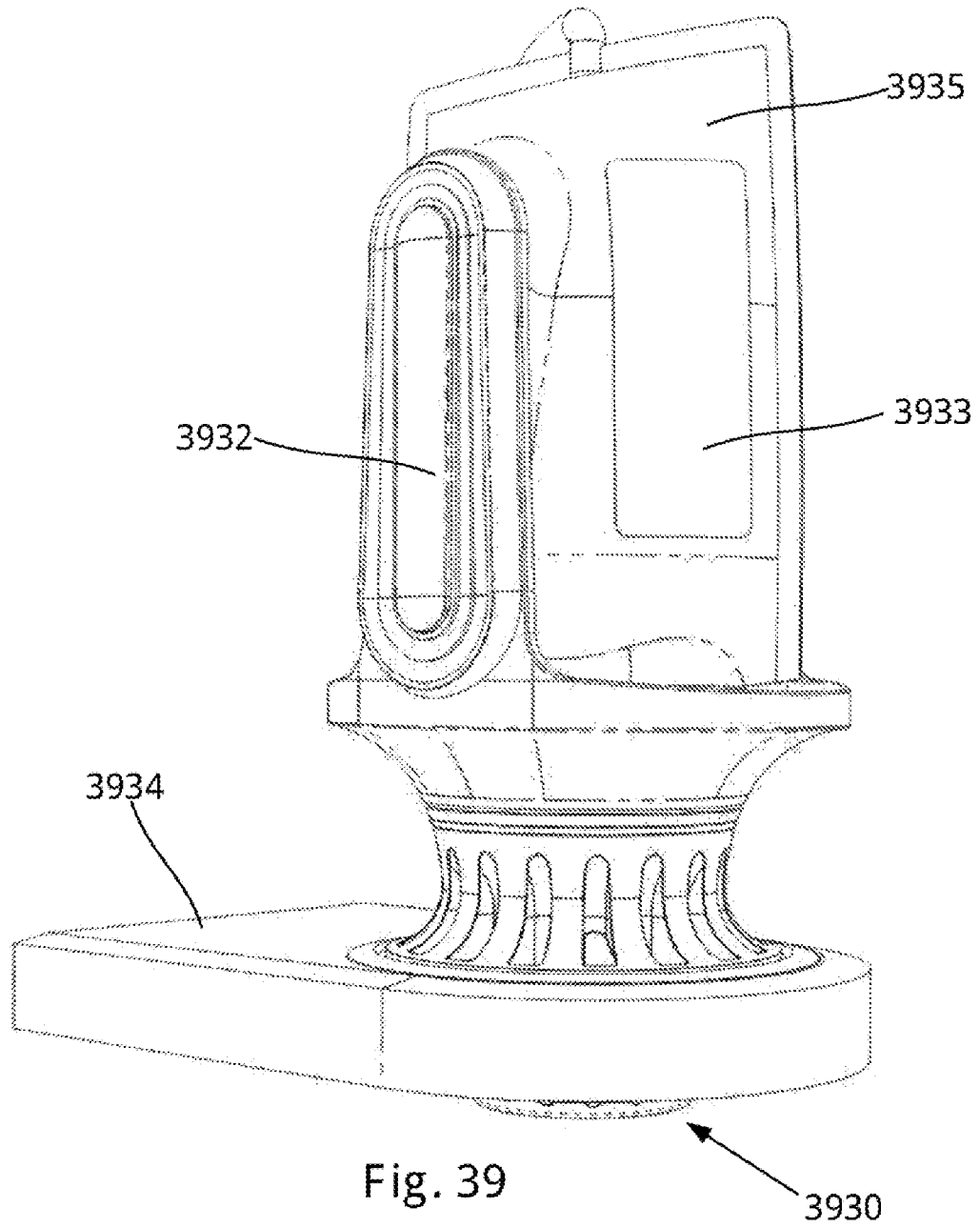


Fig. 38



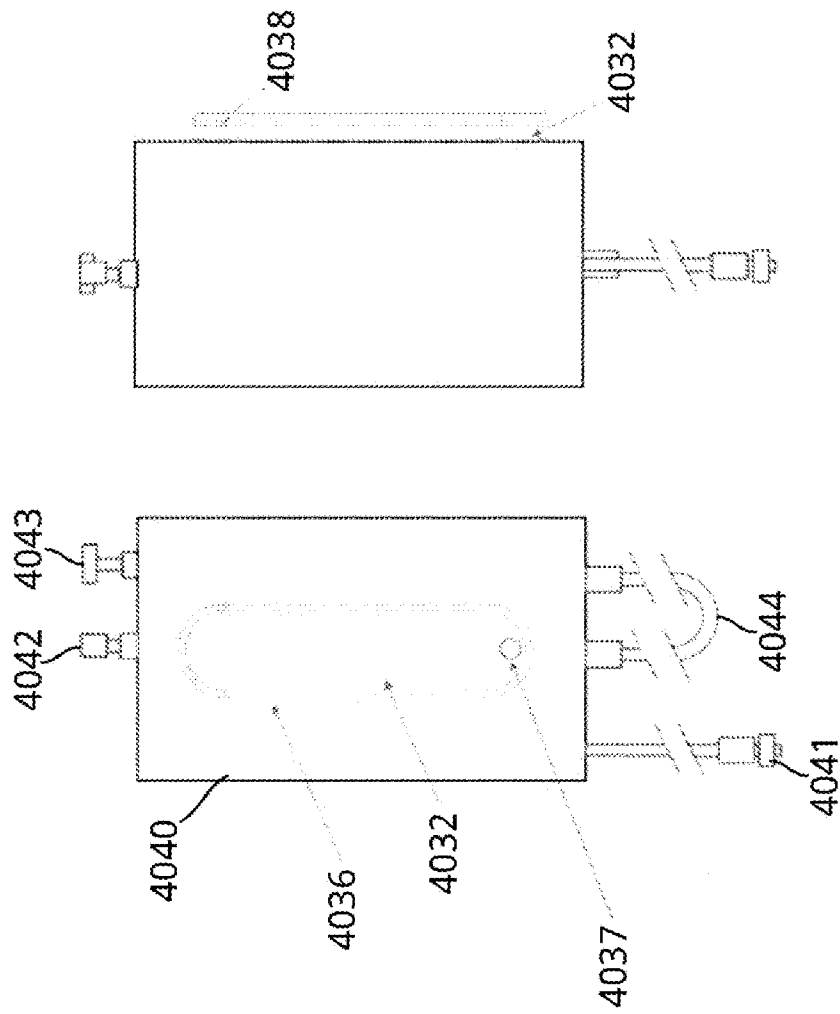


Fig. 40B

Fig. 40A

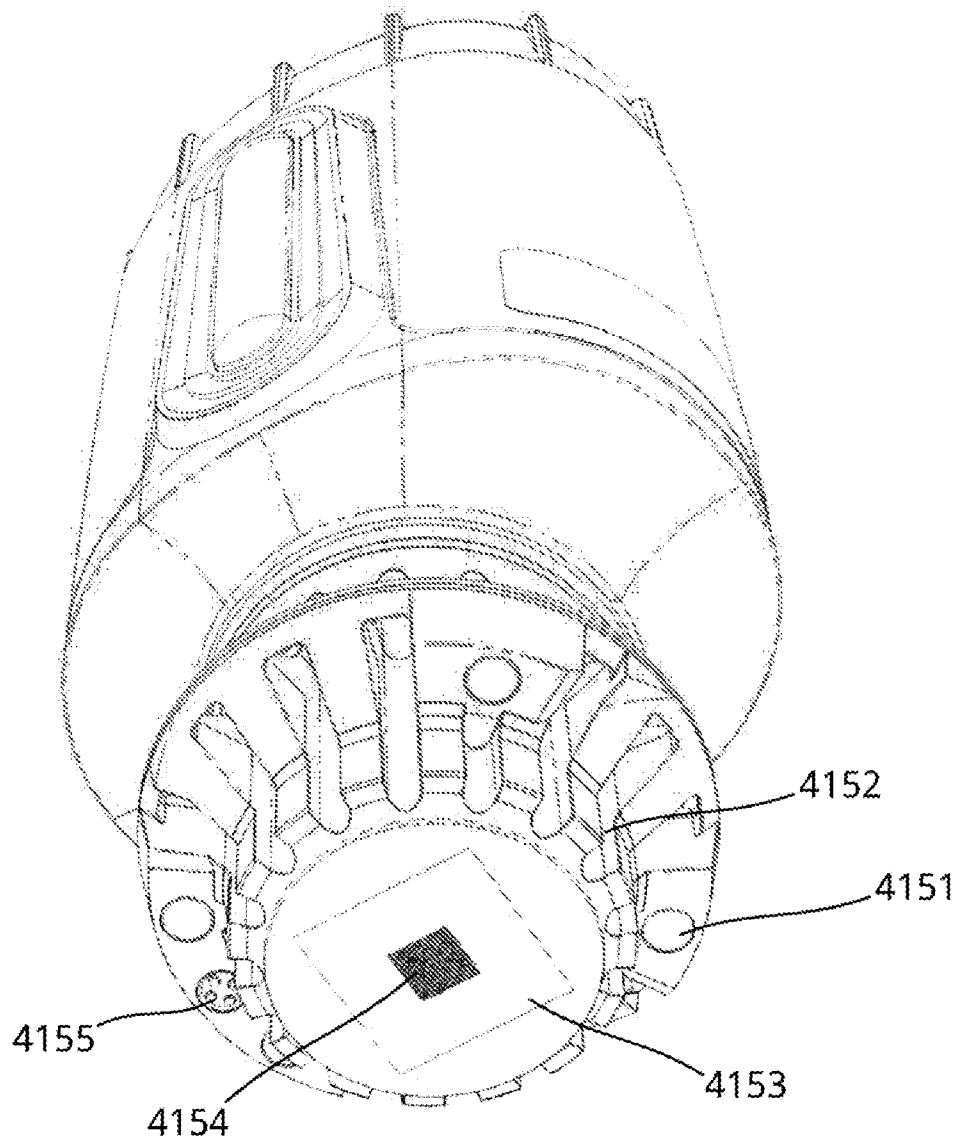


Fig. 41

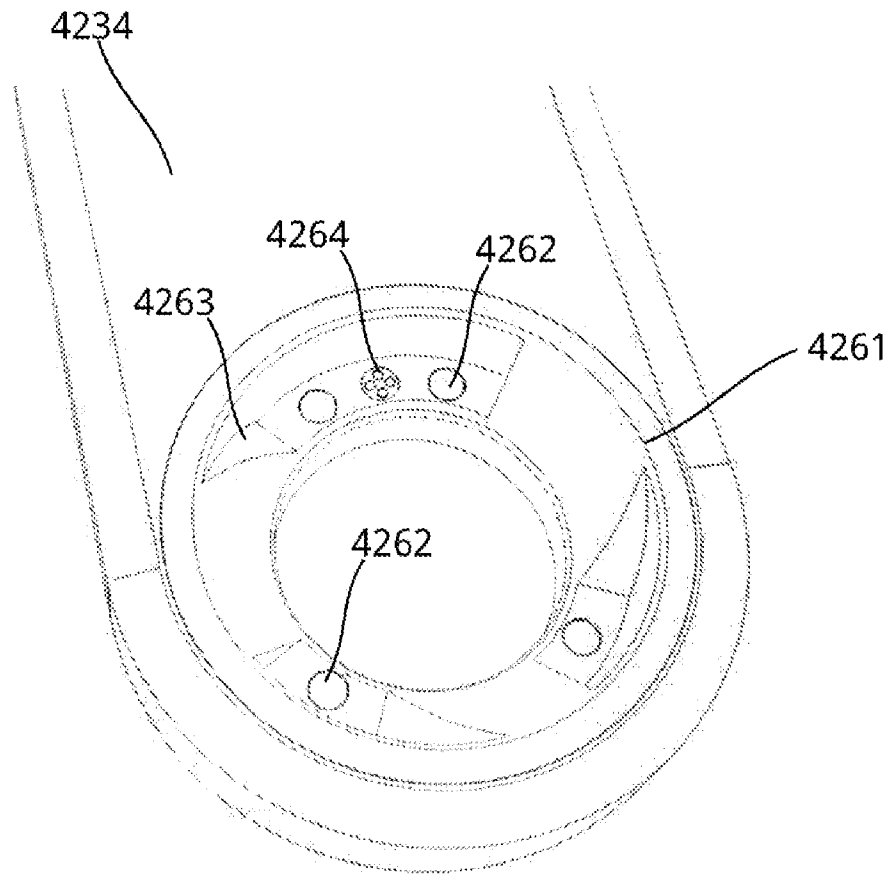


Fig. 42

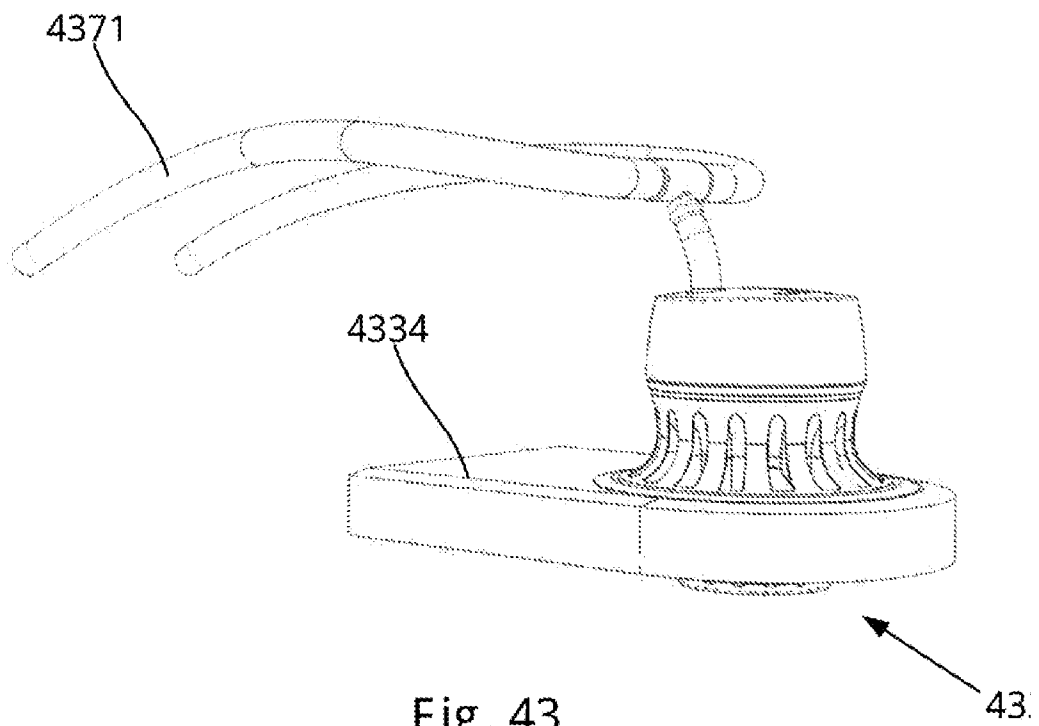


Fig. 43

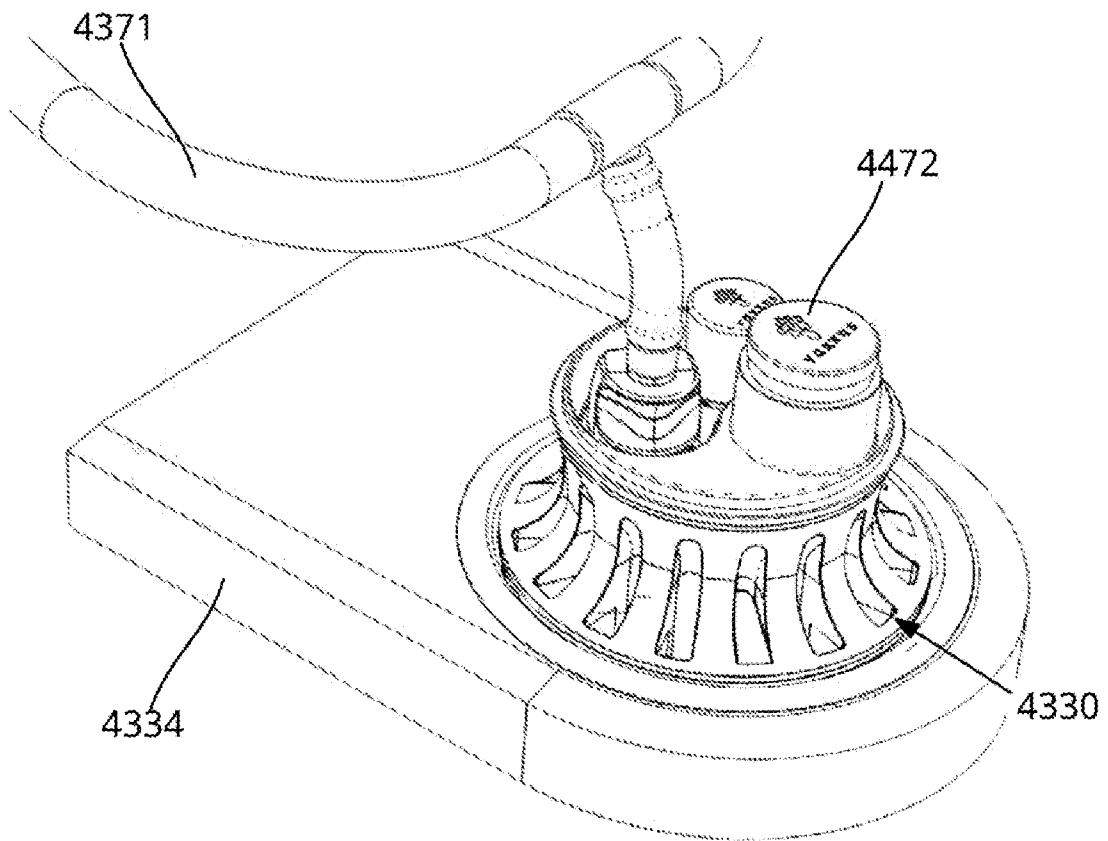


Fig. 44

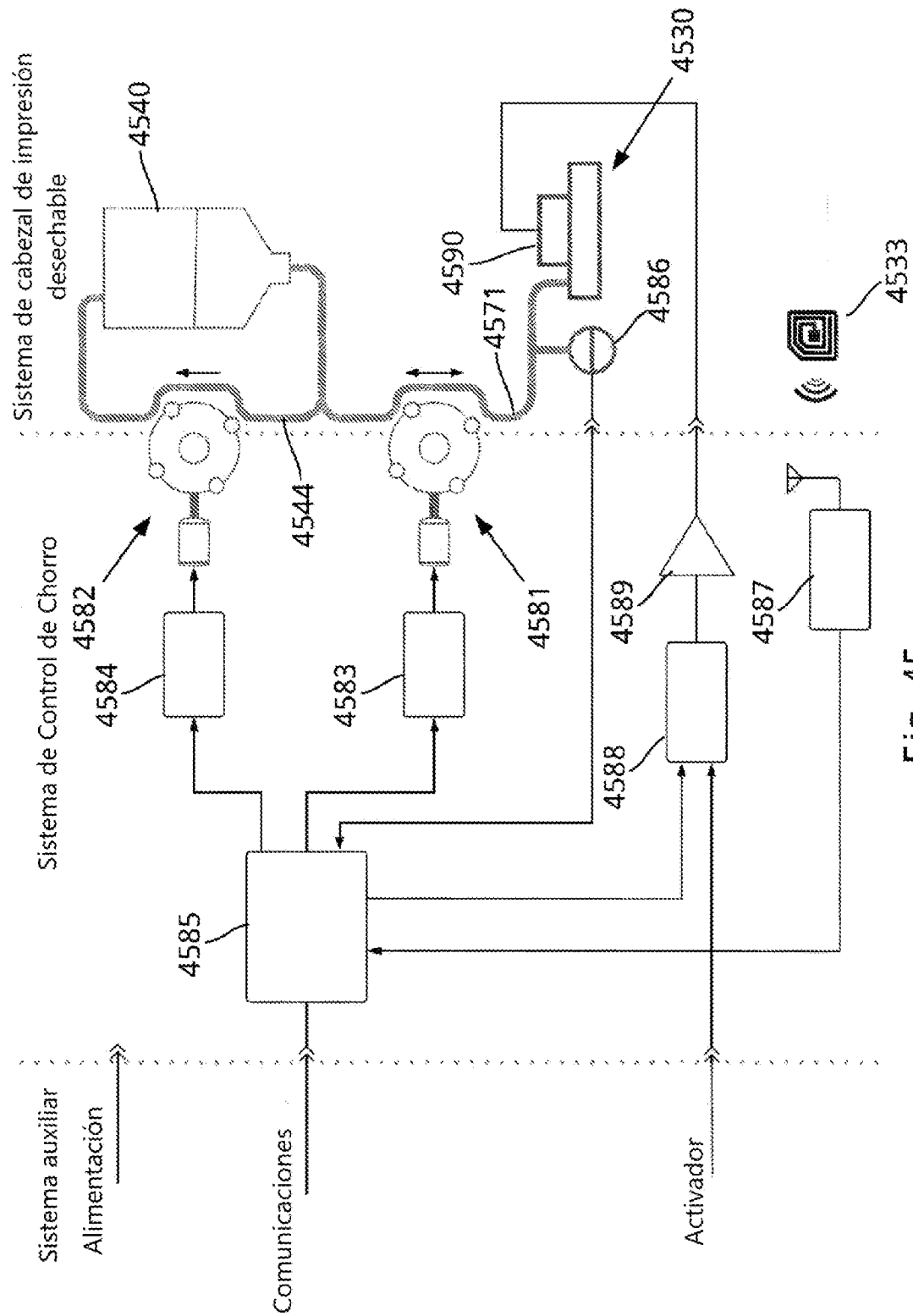


Fig. 45