

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 499 027**

51 Int. Cl.:

A61J 3/00 (2006.01)
B01L 1/00 (2006.01)
B65B 3/00 (2006.01)
B65B 55/00 (2006.01)
G07F 17/00 (2006.01)
B65B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2009 E 09757633 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2285337**

54 Título: **Terminal de trabajo automatizado para la preparación segura de un producto final para uso médico o farmacéutico**

30 Prioridad:

06.06.2008 FR 0803160

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

26.09.2014

73 Titular/es:

**PHARMED S.A.M. (100.0%)
7 avenue Saint-Roman 2ème et 3ème sous-sol
No. 25503 et No. 35502
98000 Monaco, MC**

72 Inventor/es:

OSBORNE, JOEL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 499 027 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

Terminal de trabajo automatizado para la preparación segura de un producto final para uso médico o farmacéutico

La presente invención se refiere a un terminal de trabajo automatizado para la preparación segura de un producto final para uso médico o farmacéutico de una composición determinada y/o en cantidades determinadas.

5 Tal producto final puede, en particular, ser utilizado para tratar pacientes identificados. El producto final es envasado en un recipiente final tal como una bolsa para uso intravenoso IV (bolsa de tipo IV) o una jeringuilla, por ejemplo, del tipo de un sólo uso, siendo este tipo de recipiente final perfectamente conocido en el estado de la técnica en el campo médico.

10 Muchos productos para uso médico son inyectados en un paciente desde una bolsa intravenosa o “bolsa de tipo IV”, en la que se ha introducido una cantidad de producto, medicina o fármaco. A veces, el producto final puede ser una mezcla de diferentes sustancias y/o solventes (disolventes).

Este tipo de producto para uso médico también se puede inyectar en el paciente por medio de una jeringuilla.

El producto final es resultado de una operación de preparación iniciada a partir de diferentes sustancias contenidas en recipientes tales como ampollas y/o bolsas flexibles.

15 En una farmacia, por ejemplo en un hospital, el farmacéutico o un preparador mezcla, en una unidad de preparación, una cierta cantidad de sustancias activas con diferentes volúmenes o diferentes cantidades de solventes de acuerdo con una receta médica, que, puede estar destinada en particular al tratamiento de un paciente identificado cuyo protocolo requiere diferentes inyecciones de la dosis determinada.

20 La presente invención se refiere a un terminal de trabajo automatizado para preparar y suministrar dichos productos finales que asegure la máxima seguridad posible para los pacientes, en particular en lo referente a la garantía de composición del producto final y de la dosis, y para los operadores que deben ser protegidos del contacto con sustancias peligrosas.

25 El terminal de trabajo está particularmente adaptado para la preparación de medicinas o fármacos citotóxicos requeridos en los tratamientos de quimioterapia para cáncer. De hecho es bien conocido que las sustancias y los principios activos utilizados tienen la característica particular de exponer a los operadores, a los que se requiere regularmente la preparación y manipulación de los mismos, a riesgo de cáncer.

Debido a esto, existen muchas normas y regulaciones referentes a la manipulación correcta y segura de estas sustancias y fármacos por el personal del hospital y centros anti-cáncer.

Sumario de la invención

30 Para este fin, la invención propone un terminal de trabajo automatizado, del tipo expuesto en el documento WO-A-2006/12411, para la preparación, a partir de diferentes sustancias, en forma de polvo o líquido, cada una de las cuales está contenida en un recipiente tal como una ampolla o una bolsa, de un producto final para uso médico o farmacéutico de una composición predeterminada y/o en cantidades predeterminadas, siendo el producto final envasado en un recipiente tal como una bolsa de tipo IV para uso intravenoso IV o una jeringuilla, comprendiendo el terminal de trabajo al menos:

- una cámara aislada que delimita diferentes áreas funcionales internas;
- un área de almacenamiento, para almacenar los vasos y recipientes llenos;
- un área de transferencia;
- 40 - un área de preparación, para preparar los productos finales, que comunica al menos con dicha área de almacenamiento a través de un área de transferencia, y que comprende medios para descontaminar rápidamente el área de preparación y su contenido, estando dicha área de preparación aislada del exterior;
- un dispositivo de bloqueo para cargar los productos finales desde el terminal de trabajo; y al menos un robot o un controlador lógico programable para manipular los objetos contenidos en el área de almacenamiento y/o en el área de preparación, caracterizado por que el terminal de trabajo comprende además:
- 45 - un área de carga (18) en particular para los vasos y recipientes, que comprende medios para descontaminar rápidamente el área de carga y su contenido, estando dicha área de carga aislada del exterior y comunicando con el área de almacenamiento;
- un dispositivo de bloqueo para introducir los vasos y recipientes en el área de trabajo (18).

De acuerdo con otras características del terminal de trabajo de la intención:

- el terminal de trabajo comprende al menos dos robots (R1, R2) o controladores lógicos programables para manipular objetos, uno de los cuales está dispuesto en el área de almacenamiento y el otro de los cuales está dispuesto en el área de preparación;
- dicha área de carga también comunica con dicha área de preparación;
- 5 - el terminal de trabajo comprende medios de etiquetado, dispuestos en el área de almacenamiento, que comprenden una impresora, en particular para imprimir etiquetas in situ diseñadas para ser pegadas a los vasos y/o los recipientes;
- el terminal de trabajo comprende medios de almacenamiento refrigerados dispuestos en el área de almacenamiento;
- 10 - el terminal de trabajo comprende medios para envasar los productos finales en una envuelta protectora, estando estos medios de envasado dispuesto en el área de preparación del producto final;
- el terminal de trabajo está alojado en una tienda flexible, protectora, aislante;
- para la preparación de los productos, el terminal de trabajo contiene sistemas de transferencia de sin aguja cerrados cada uno de los cuales evita mecánicamente que los contaminantes ambientales sean transferidos al interior de dicho sistema y sustancias peligrosas o concentraciones de vapor se escapen hacia el exterior de dichos sistema;
- 15 - el terminal de trabajo comprende medios de análisis, ensayo y validación que hacen posible que para un producto final, después de que haya sido preparado y antes de salir del terminal automatizado, se verifique la conformidad de dicho producto final;
- 20 - el ensayo y validación del producto se realiza sin tomar una muestra directamente del recipiente final, utilizando la tecnología de espectrometría de Raman;
- dicha verificación incluye una verificación de peso;
- dos de dichas áreas están separadas por un carrusel vertical giratorio que forma una puerta giratoria con múltiples unidades de balda que hacen posible transferir diferentes elementos y componentes desde un área a la otra área;
- 25 - el carrusel que forma una puerta giratoria tiene los caras opuestas, estando cada una de dichas caras opuestas fijada, con una rueda de preparación equipada con medios de preparación;
- el dispositivo de bloqueo de introducción permite la bio-descontaminación de todas las superficies exteriores y estrenas de todos los elementos y componentes que están situados dentro del dispositivo de bloqueo mediante el rociado de productos de descontaminación adecuados.
- 30 Otras características y beneficios de la invención se harán evidentes mediante la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención con referencia a los dibujos que comprende las siguientes figuras.

Breve descripción de las figuras

- La Figura 1 es una vista en planta esquemática que representa un primer diseño y la disposición general a modo de ejemplo de un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la invención.
- 35 Las Figuras 2 a 4 con representaciones esquemáticas similares a las de la Figura 1 que representan algunas variantes del diseño y disposición general de un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la invención.
- La Figura 5 es una vista en perspectiva de una realización de un terminal automatizado con una tienda protectora y aislante.
- 40 La Figura 6 es una vista, desde el mismo ángulo que la Figura 5, que ilustra el terminal de trabajo 10 sin la tienda flexible protectora e aislante.
- La Figura 7 es una vista en planta del terminal de la Figura 6.
- La Figura 8 es una vista lateral izquierda del terminal de la Figura 6.
- La Figura 9 es una vista interior del terminal de la Figura 6.
- La Figura 10 es una vista en perspectiva, desde otro ángulo de visión, del terminal de la Figura 6.
- 45 La Figura 11 es una vista esquemática similar a la de la Figura 6 en la que el tejado o elemento de techo del terminal, y todas sus paredes laterales, están representadas en una vista despiezada con relación a otras partes del terminal de trabajo.

La Figura 12 es una vista en perspectiva similar a la de la Figura 10 que representa el terminal sin su techo.

La Figura 13 es una vista similar a la de la Figura 6 que representa el terminal de trabajo con su elemento de techo.

La Figura 14 es una vista en planta del terminal sin su techo ilustrado en las Figuras 12 y 13.

5 La Figura 15 es una vista similar a la de la Figura 10 que representa el terminal de trabajo sin su elemento de techo y sin sus paredes laterales representado como una vista despiezada en la Figura 11.

La Figura 16 es una vista en perspectiva desde otro ángulo de visión, del terminal de trabajo ilustrado en la Figura 15.

10 Las Figuras 17 y 18 son dos vistas en perspectiva desde dos ángulos diferentes que ilustran las partes principales inferiores que forman la estructura general del terminal de trabajo con, además, la esterilla de carga y el dispositivo de bloqueo de carga con dobles puertas.

Arquitectura y descripción general del terminal de trabajo automatizado

El terminal de trabajo se puede utilizar como un dispositivo de seguridad en tanto en cuanto protege los operadores externos de cualesquiera exposiciones a elementos peligrosos y el particular a fármacos citotóxicos.

15 Todas las distintas fases y etapas del método para preparar los productos finales tienen lugar en un medio contenido en un ambiente de aislamiento "farmacéutico" ISO de clase 5, o mayor, con medios de limpieza y bio-descontaminación para mantener un ambiente de trabajo limpio y estéril alrededor del terminal de trabajo.

En particular, el terminal de trabajo es conforme a las normas ISO 14644 (norma de habitación limpia), ISO 14698 (norma de bio-descontaminación) y normas GMP farmacéuticas para la fabricación de productos estériles y a las directivas GAMP para software de llenado aséptico automatizado.

20 El terminal de trabajo de acuerdo con la invención está formado por una cámara, aislada del exterior, que delimita áreas funcionales internas diferentes.

25 La cámara preferiblemente funciona permanentemente bajo presión positiva con una circulación general de aire que es vertical de un sólo sentido, estos es desde la parte superior a la inferior, por ejemplo con una velocidad de aproximadamente 0,3 a 0,6 m/s y sin ninguna retirada o extracción al ambiente exterior que no esté equipada con los medios de filtro apropiados. También es posible una presión negativa a través de un sencillo conmutador de control.

30 El aire utilizado dentro de la cámara es filtrado a través de filtros HEPA o ULPA, y un sistema de filtros secundarios que comprende filtros HEPA y/o filtros de carbono que son utilizados para la recirculación de aire y la neutralización de los elementos tóxicos activos. La adición de filtros de carbono reduce la contaminación/recirculación de productos químicos en forma gaseosa.

El terminal de trabajo está equipado con medios (no representados aquí) para controlar y monitorear continuamente el ambiente, dentro y fuera, tal como contadores de partículas, contadores de partículas "vivas" ("contadores de partículas viables"), sensores de presión, sensores de humedad, sensores de presión diferencial, sensores de temperatura, medidores de flujo de aire, etc.

35 Todos los datos de control y monitoreo son almacenados y archivados.

Se hace una provisión capaz de utilizar sistemas de entrada de guantes de aislantes renovables (tipo F o DPTE). Cuando se utilizan tales sistemas, en particular para minimizar los requisitos para "abrir" la cámara aislada, los robots de manipulación o controladores lógicos programables dentro del terminal de trabajo se detienen.

40 La estructura o bastidor del terminal es suficientemente rígida para mantener o soportar dos robots que pueden estar fijados en la parte superior, por ejemplo a la pared de techo de la cámara. Las áreas de preparación y almacenamiento deben ser "lavables" es decir, deben poder ser lavadas con agua limpia con la posible adición de productos asépticos y detergentes.

45 Si es necesario, las distintas paredes laterales que delimitan la cámara aislada pueden estar provistas de ventanas para acceder a diferentes elementos y unidades de equipos dentro del terminal de trabajo, y en particular en las áreas de almacenamiento y preparación.

Tales ventanas deben ser estancas y deben estar provistas de medios para detectar su abertura para detener automáticamente todos los dispositivos móviles del interior tales como los robots de manipulación.

50 Con el fin de poder implementar los medios de descontaminación (medios para la limpieza mediante agentes de descontaminación), las áreas de almacenamiento y preparación, y todo su contenido, son compatibles con los productos de descontaminación rápida gaseosos tales como peróxido de hidrógeno o peróxido de cloro.

El dispositivo de bloqueo de introducción es preferiblemente un sistema de puerta doble que permite que sólo una puerta sea abierta al mismo tiempo. El dispositivo de bloqueo de introducción permite la bio-descontaminación de todas las superficies externas o exteriores de todos los elementos y componentes que están situados dentro del dispositivo de bloqueo, por ejemplo mediante rociado de productos adecuados.

- 5 El gas de bio-descontaminación se almacena en una unidad autónoma totalmente integrada en el terminal de trabajo para permitir el particular la gasificación del dispositivo de bloqueo de introducción y de las áreas de almacenamiento y preparación por medio de un sistema de tubos incorporado en el terminal de trabajo con boquillas de rociado distribuidas para ese fin, a lo largo de los tubos, en diferentes áreas.

- 10 Dentro de las áreas de almacenamiento y preparación, se utiliza un sistema de limpieza, después de una o más sesiones de trabajo, para limpiar todas las superficies y todo el contenido. Tal sistema, puede, por ejemplo, ser implementado mediante robots. Está diseñado de manera que recupera la limpieza y productos ensuciados. Puede, por ejemplo, ser un sistema de toalla (servilleta) continua, en forma de un dispositivo de toalla de mano en lugares públicos, que se desenrolla desde un alojamiento inicial en el que está enrollada y captura la humedad y que, después del uso, se enrolla de nuevo en un alojamiento final para constituir un rollo de una toalla (servilleta) seco, usado y contaminado que puede ser después recuperado.

Si el terminal de trabajo no se utiliza en una habitación limpia de clase 5 ISO o mayor, el terminal de trabajo está equipado con un "sistema de habitación limpia flexible" tal como una tienda para salvaguardar las fases de carga, instalación de solventes en la bomba peristáltica y salida de los productos finales. Este volumen cerrado cubre todo el terminal de trabajo y también está provisto de sensores de partículas, de presión, temperatura y otros sensores.

- 20 La Figura 1 representa un terminal de trabajo automatizado 10 que está en este caso situada en una habitación de farmacia de un hospital, en una habitación delimitada por al menos dos paredes 12 y 14 en ángulo recto.

- 25 El terminal de trabajo 10 está esencialmente compuesto de una cámara aislada 16 que está delimitada lateralmente por diferentes paredes orientadas verticalmente que delimitan en particular un área de carga 18, un área de almacenamiento 20, y un área de preparación 22. El terminal de trabajo 10 se puede mover o sr movido, por ejemplo por medio de ruedecitas que no están representadas, y puede de este modo retroceder hasta las paredes 12 y 14.

Como se explicará más adelante, el área de carga 18 está diseñada para formar un dispositivo de bloqueo para la introducción de los elementos y componentes presentes en el área de carga para su introducción en el área de almacenamiento 20, que comunica con el área de carga 18.

El área de preparación 22 comunica con el área de almacenamiento 20 a través del área de transferencia 24.

- 30 El terminal 10 comprende también medios 26 dispuestos en forma de un dispositivo de bloqueo para cargar, o extraer, los productos desde el área de preparación 22 hacia el exterior del terminal de trabajo 10.

Como se ha ilustrado en forma esquemáticamente en la Figura 1, el área de almacenamiento 20 comprende grupos 28 de baldas, algunas de las cuales pueden pertenecer a un área refrigerada que forma lo medios de almacenamiento refrigerados dispuestos en el área de almacenamiento.

- 35 Con el fin de facilitar la circulación de aire generalmente, en particular de aire con la adición de gas de descontaminación y/o aire refrigerado en el área refrigerada para almacenar los productos, las baldas (o unidades de baldas) o medios equivalentes están preferiblemente perforados.

- 40 Para asegurar una perfecta circulación de aire y/o de gases de descontaminación, además del hecho de que las unidades de balda y los medios equivalentes estén perforados, es posible disponer, ente las unidades de balda verticales unidades de soporte o canales y las paredes adyacentes o particiones, espacios de circulación de aire para el paso vertical desde la parte superior a la parte inferior y el paso lateral a través de las unidades de balda.

- 45 Respecto a la organización general de la circulación del aire dentro de la cámara aislada del terminal de trabajo, un ejemplo particularmente apropiado al caso en el que el robot está fijado o adaptado al techo de la cámara es uno en el que los filtros HEPA dispuesto en la parte superior son entonces utilizados encima de cualquier área crítica, particularmente en la que tiene lugar una transferencia de líquido.

El área de almacenamiento 20 está también provista de una impresora 30, en particular para imprimir etiquetas in situ para los diferentes elementos y componentes contenidos en el terminal de trabajo 10.

En este ejemplo, el área de preparación 20 comprende un área 32 para tratar y disponer de forma segura el desecho generado con el método de preparación del producto final como un todo.

- 50 Como ejemplos no limitativos, en las Figuras 2 a 4 se ilustran otras disposiciones y diseños en las que las referencias iguales se han utilizado para designar los mismos elementos.

Como variante, en la Figura 2, el área de carga 18 comunica en particular tanto con el área de almacenamiento 20 como con el área de preparación 22.

Otras configuraciones y diseños son posibles en el contexto de la presente invención, dependiendo de los usos planeados y/o las disposiciones internas del terminal de trabajo, tales como la disposición de los robots de manipulación o los controladores lógicos programables y la posible circulación de estos robots entre las áreas de preparación y almacenamiento (como es posible en la Figura 1).

- 5 En un diseño modular, las dimensiones del área de almacenamiento se pueden modificar, y pueden en particular ser alargadas de acuerdo con los requisitos de capacidad de almacenamiento.

El área de carga 18, con su función de dispositivo de bloqueo para la introducción en el área de almacenamiento 20, se utiliza para introducir todos los elementos, componentes y consumibles (desechables) dentro del área de almacenamiento 20 y/o, cuando la disposición lo permite, directamente en el área de preparación 22.

- 10 El área de almacenamiento 20 es en particular una que contiene todos los recipientes, tales como ampollas, que contiene por ejemplo los productos citotóxicos que están almacenados dentro con otros elementos o componentes consumibles – estos es, todos los componentes o elementos distintos de los recipientes que contención y la sustancias – que son requeridos en el funcionamiento del terminal de trabajo, para la preparación de los productos finales, siendo tales consumibles, por ejemplo, etiquetas y/o cintas para la impresora.

- 15 Por supuesto, el área de almacenamiento 20 almacena también jeringuillas de diferentes tamaños, adaptadores sin aguja o clavijas para ampollas, bolsas flexibles, en particular del tipo intravenoso IV, soportes universales para la manipulación de las ampollas y bolsas, equipos de limpieza, guantes y envolturas (fundas) para los robots, esterillas absorbentes para las unidades de balda, clavijas de conexión, etc.

- 20 Es en el área de almacenamiento 20 donde una parte del método de preparación se lleva a cabo, y en particular la identificación final de las ampollas, el etiquetado de los recipientes para los productos finales preparados, el montaje de los adaptadores en las ampollas, el reconocimiento visual de ciertos elementos, la descontaminación mediante medios gaseosos, o la bio-descontaminación, de las superficies externas de todo lo contenido en el área de almacenamiento, el pesaje, etc.

- 25 El área de transferencia 24 es el área a través de la cual diversos elementos o componentes pasan desde el área de almacenamiento 20 al área de preparación 22.

El área de preparación 22 es en la que se implementa la fase de preparación del producto final, en particular mezclando productos líquidos dentro de las ampollas, pesándolas, transfiriendo el líquido desde una ampolla a un recipiente final tal como una bolsa o jeringuilla flexible intravenosa de tipo IV. También es donde se añaden los solventes y se realiza la descontaminación.

- 30 Las etapas de validar la composición química y las concentraciones de los productos finales preparados, antes de que salgan del terminal de trabajo, también se realiza en este área 22.

Los productos finales preparados son sacados al exterior desde el área de preparación 22.

El área de preparación 22 es también donde se trata todo el residuo, en la parte 32, para su retirada segura del terminal 10.

- 35 Las cuatro áreas o volúmenes principales 18, 20, 22 y 24 constituyen un volumen global aislado del ambiente exterior de acuerdo con las normas ISO de clase 5 a 7, cuya calidad se verifica mediante los contadores de partículas.

El área de carga 18 con el dispositivo de bloqueo de entrada, además de su función de carga adecuada, también está diseñada para constituir un área de descontaminación rápida o “ágil”, en particular utilizando medios gaseosos. Esta área es entonces utilizada para limpieza/descontaminación.

- 40 El diseño general del área de carga 18 debe ser tan sencillo como sea posible con el fin de reducir la duración de las operaciones y los riesgos asociados con la automatización.

- 45 El beneficio de implementar la descontaminación dentro del área de carga 18 es el bajo volumen de esta última que hace posible reducir la duración de las operaciones de descontaminación. Esta descontaminación rápida puede, por supuesto, ser complementada, regularmente o de otra forma, mediante la implementación de fases de descontaminación largas en otras áreas y en particular en el área de almacenamiento 20 y/o el área de preparación 22.

Cuando los volúmenes o áreas a ser descontaminadas son mayores, entonces las duraciones son más margas, pero estas fases de descontaminación de las áreas o volúmenes completos 20 y 22 pueden, por ejemplo, ser implementadas fuera de la mayoría de los periodos de uso del terminal de trabajo.

- 50 Es importante que la carga no sea más duradera que cuando se realiza manualmente. Debido a la naturaleza del gas de descontaminación por lo que la fase de descontaminación dura al menos 15 minutos para un volumen limitado, el diseño de acuerdo con la invención comprende un área de carga y descontaminación rápida hace posible utilizar un gas de descontaminación sin afectar a la velocidad de trabajo del terminal de trabajo automatizado.

Dentro del área de carga 18 que forma un dispositivo de bloqueo de introducción y descontaminación con puertas dobles, el ciclo de descontaminación dura aproximadamente 15 minutos. Consiste en incrementar la temperatura para facilitar la condensación de vapor en la superficie, inyectar el gas de descontaminación, y después permitir una fase de aireación para extraer todas las trazas de gas restantes.

- 5 Para este fin, se necesita lo siguiente: un generador de gas descontaminante presurizado, un sistema de filtro HEPA, un sistema de filtro de carbono (que está cortocircuitado durante la fase de bio-descontaminación), ventiladores, una cámara de bio-descontaminación estanca al aire, un elemento de calentamiento, una unidad de control para controlar todo el ciclo de descontaminación.

- 10 Dentro del área 18, es posible colocar varias series de productos u objetos que van a ser descontaminados, por ejemplo en las plataformas. Por supuesto es posible aumentar el número de dispositivos de área de descontaminación y carga/cierre, por ejemplo mediante superposición. De este modo es posible asignar cada una de las áreas de carga con diferentes direcciones de tratamiento de bio-descontaminación. También es posible proporcionar una separación retirable entre dos áreas para después formar un área de dimensiones mayores y/o de mayor volumen.

- 15 A continuación se realiza una descripción no limitativa de una realización de un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, que se refiere más particularmente a su arquitectura general, con referencia a las Figuras 5 a 18.

En estas figuras, los términos Vertical, Transversal, Longitudinal, horizontal etc., se han utilizado con referencia a los sistemas de eje L, V, T indicados en estas figuras.

- 20 La tienda flexible 40 representada en la Figura 5 es de forma generalmente paralelepípedica rectangular, abierta en su parte inferior y con paredes laterales flexibles verticales que están posiblemente abiertas.

- 25 Tal tienda protectora, con sus propios medios de filtración y circulación de aire, hace posible disponer el terminal de trabajo 10 en una habitación no aislada de manera que se cumplan las normas de aislamiento ISO de clase 5 y 7. Los productos son de este modo protegidos durante la carga y después de que salgan, Pueden estar provistos contadores de partículas en el área de carga debajo de la tienda.

Como se puede observar en las Figuras 6 a 10, el terminal de trabajo 10 comprende una parte inferior o base 42, en varias partes montadas, un elemento de techo superior 44, y una parte central, verticalmente intermedia entre la base 42 y el techo 44, que está delimitada lateralmente por las paredes laterales 46, para formar con la base 42 y el techo 44 una cámara estanca al aire.

- 30 Algunos elementos de pared lateral 46 comprenden, de manera conocida, orificios 48 con ranuras selladas integradas. Estas ranuras pueden ser permanentes o de tipo DPTE – renovable- : los orificios son sellados mediante labios y las ranuras son fijadas sólo durante las operaciones de manipulación no ordinarias (mantenimiento, limpieza, sustitución de consumibles y fontanería).

- 35 Todas estas figuras también muestran una plataforma de carga horizontal 50, es este caso con forma de esterilla enrollable, una parte izquierda delantera de la cual sobresale longitudinalmente fuera de la cámara sellada del terminal 10 y la otra parte trasera de la cual se extiende horizontalmente dentro de la cámara 16 para habilitar diferentes elementos y componentes que van a ser introducidos en la misma durante las fases de carga, y ésta dentro del área de carga 18.

- 40 Por supuesto, la esterilla o esterillas de carga de cada dispositivo de bloqueo, o dispuestas de otro modo en el terminal, no son necesariamente una única pieza sino que pueden comprender varias cintas o equivalentes paralelos, posiblemente controlados independientemente, para cargar componentes y elementos situados en estas esterillas o cintas a diferentes velocidades de carga.

- 45 El área de carga 18 es en este caso un dispositivo de bloqueo de carga con dos puertas verticales móviles 52, 54, controladas separadamente, estando el área de carga también sellada trasversalmente mediante otros elementos de pared vertical complementarios.

La Figura 44 muestra una realización variante del dispositivo de bloqueo de carga 18 que comprende una puerta trasera 54 que se mueve verticalmente, pero cuya puerta delantera, ilustrada en dos posiciones 25' y 52'', está montada para pivotar a lo largo de un eje transversal horizontal en las proximidades de la parte inferior del dispositivo de cierre de carga 18.

- 50 Enfrentándose al dispositivo de bloqueo 18, hay provistas una plataforma superior 50' y una plataforma inferior 50'' delante de cada una de ellas, la puerta delantera puede ocupar una u otra de las dos posiciones alta 52' y baja 52'', la puerta 52 por supuesto también se puede cerrar verticalmente para bloquear el dispositivo de bloqueo 18.

Las dos plataformas 50' y 50'' hacen posible que una 50' cargue dentro del dispositivo de bloqueo 18 cuando la puerta está en la posición 52', y que la otra 50'' recupere las plataformas vacías y/o prepare otras cargas.

La vista en planta de la Figura 4 muestra las áreas de carga 18, de almacenamiento 20 y de preparación 22, así como el área de transferencia 24.

5 En esta realización, el área de almacenamiento 20 está separada del área de preparación 22 en particular por una separación vertical longitudinal 56 en la que se proporciona un carrusel vertical giratorio 58 con múltiples unidades de balda que hacen posible transferir los diferentes elementos y componentes desde el área de carga 20 al área de preparación 22 y viceversa, cuando es apropiado.

Un primer robot articulado R1, en este caso del tipo con brazos articulados con múltiples ejes, está dispuesto en el área de almacenamiento 20 y está montado para deslizar longitudinalmente en un rail superior horizontal longitudinal 60.

10 El área de actividad del robot R1 para manipular diferentes objetos es, de este modo, el área de carga 18, el área de almacenamiento 20 y el área de transferencia 24 formadas por la mitad del carrusel 58 situado en esta área a través de la pared 56.

Un segundo robot R2, del mismo tipo que R1, está dispuesto de forma fija en el área de preparación 22 estando fijado al elemento de techo de a un elemento estructural superior.

15 El área de acción para la manipulación de los diferentes objetos por este segundo robot R2 es el área o volumen de preparación 22 en el que el robot R2 también tiene acceso a medios 26 para retirar y despachar los productos finales, a la parte de tratamiento de residuos 31, y , `posiblemente, al área de carga 18 si se proporciona una abertura, posiblemente controlada, en el elemento de pared vertical longitudinal 62 para habilitar la comunicación entre el área de carga 18 y el área de preparación 22.

20 El área de almacenamiento 20 comprende en particular una gran diversidad de unidades de balda y canales para el almacenamiento de ampollas, bolsas tipo IV y jeringuillas.

De este modo, están representados canales inclinados 64, por ejemplo para el almacenamiento de amapolas F, cuando son unidades de balda horizontales 66, algunas de las cuales en este caso pertenecen a un área de almacenamiento refrigerada 68.

25 Las figuras muestran, en el área de preparación 22, un soporte vertical 70 que sirve como soporte para los distintos mecanismo y dispositivos de preparación per se, en vista a producir mezclas a partir de los contenidos de las ampollas para la preparación de los productos finales que estarán contenidos en jeringuillas y/o bolsas tipo IV flexibles intravenosas. También hay algunas unidades de balda en el área de preparación para los recipientes de los productos finales, por ejemplo antes de que sean puestos juntos para un paciente determinado, así como para el
30 almacenamiento temporal de las ampollas bolsas tipo IV destinadas al uso durante la preparación.

También representada, dispuesta fuera del terminal 10 pero en comunicación de forma estanca con el interior del área de preparación 22, hay una unidad de análisis, inspección y validación 72, que es, por ejemplo una unidad de espectrometría de Raman. Esta unidad hace posible ensayar y verificar, después de su preparación y antes de su dispensación desde el terminal automatizado 10, la composición del producto final.

35 Dentro del área de preparación 22, están dispuestos medios de pesaje 74, medios de bombeo de líquido 76 y medios de agitación y mezclado.

En el área de preparación 22, la base inferior 42 comprende dos pozos de desecho estancos al aire, uno de los cuales 80 se abre fuera verticalmente hacia la parte inferior fuera del terminal de trabajo de manera que los objetos que son introducido verticalmente en el mismo caen al interior de un cubo de desechos hermético 82.

40 El otro hueco 84 es para la retirada de los recipientes, bolsas flexibles de tipo IV o jeringuillas, que contiene los productos finales preparados, envasados y etiquetados como se explicará más adelante. Los envases son después dirigidos a las diferentes cajas de transporte y entrega 86 mediante medios de transporte y/o neumáticos adecuados 88 que están dispuestos verticalmente en línea con el hueco 84 fuera del terminal de trabajo 10, bajo la parte correspondiente de la base.

45 El método general de preparación de un producto final se puede resumir en las siguientes fases: → pedido del cliente → preparación de los componentes y elementos necesarios → esterilización/descontaminación → identificación/almacenamiento → reconstitución en un ampolla → etiquetado → preparación del producto → validación del producto final → envasado del producto final.

Identificación

50 Una vez que los distintos componentes y elementos has sido cargados en el terminal de trabajo 10 y una vez que han sido descontaminados, deben ser identificados y verificados antes de ser almacenados en las unidades de balda o similares. La identificación de las ampollas se puede realizar utilizando una cámara de reconocimiento de vídeo que tomará y almacenará una imagen de la etiqueta pegada a la ampolla.

La cámara también puede leer cualquier código de barras de identificación impreso en la etiqueta. Para leer la etiqueta en la cara lateral de la ampolla por medio de la cámara que está fijada en el terminal de trabajo, el robot manipula las ampollas para colocarlas en una mesa giratoria delante de la cámara.

5 Las bolsas tipo IV son identificadas utilizando el mismo tipo de cámara con las mismas capacidades. El robot coloca y sujeta la bolsa delante de la cámara. El software del sistema de ordenador que gestiona la instalación como un todo y el terminal de trabajo también hace posible leer las inscripciones en la etiqueta y de este modo interpretar la naturaleza apropiada de la sustancia medicinal y su concentración que debe ser utilizada para preparar la dosis prescrita a través del sistema de gestión de ordenador de farmacia.

10 Después de la identificación, y mediante el robot, los elementos y los componentes son almacenados en las diferentes áreas y medios de almacenamiento que son definidos.

Los tipos de movimiento y la secuencia de los movimientos del robot para este fin dependen, por supuesto, de la arquitectura general y la disposición del terminal de trabajo, y en particular de las áreas de descontaminación, almacenamiento y preparación. El área de almacenamiento se puede separar o no del área de preparación mediante diferentes medios de separación y/o comunicación.

15 La clasificación y el almacenamiento de los productos pueden ser sistematizados en forma de plataformas situadas en las unidades de balda, mientras que los diferentes componentes y elementos pueden ser manipulados de forma individual por el robot y ser colocados en unidades de balda planas o inclinadas.

20 Jeringuillas: El terminal utiliza una variedad de tamaños y colores de jeringuilla. Tres tamaños principales utilizados son, por ejemplo: 3 ml, 10 ml y 50 ml, pero el terminal puede utilizar otros tipos de jeringuillas que sean comercialmente disponibles. Las jeringuillas son utilizadas para transferir los fluidos desde las bolsas de tipo IV a las ampollas, y también como recipientes de productos finales preparados.

Las jeringuillas están en particular fijadas a una pieza extrema de tipo "Cierre Luer", adecuada para la conexión segura con una válvula lavable. Para añadir un solvente, puede ser más sencillo tener puntas de jeringuilla normalizadas o bolsas tipo IV.

25 La Figura 25 representa en forma esquemáticamente una jeringuilla estándar S que comprende un cuerpo 98 y un pistón 100 con una punta normalizada 101.

Carga de las jeringuillas

Respecto a la carga de las jeringuillas y ampollas, existen varias formas de proceder en grupos, por ejemplo por medio de las plataformas.

30 De este modo hay varias formas distintas de cargar las jeringuillas; o bien en una plataforma de matriz, o bien por medio de un rail inclinado, o usando una plataforma especial. Como variante, las posibilidades se pueden combinar para obtener otra forma de cargar las jeringuillas.

35 Es preferible que las jeringuillas estén totalmente envasadas de forma estanca al aire durante la operación de gaseado de bio-descontaminación. De este modo, la celda de matriz o plataforma se cerrará de forma estanca al aire en el lado y las caras laterales, por ejemplo con una película de plástico delgada. Si la película de plástico se retira en el área de carga, se debe proporcionar ventilación encima de esta área.

40 Cuando la plataforma comprende un compartimento para cada jeringuilla y el conjunto está sellado, esto evita que las jeringuillas se contaminen en el caso de que una de las jeringuillas tenga pérdidas. Por consiguiente, cada compartimento puede ser abierto para retirar una única jeringuilla, permaneciendo los restantes protegidos. La apertura de un compartimento cortando la película de plástico en la parte superior se puede realizar por cualquier medio, tal como, por ejemplo, un láser de corte.

Cuando la jeringuilla S está almacenada en una plataforma de matriz, cada jeringuilla permanece en la matriz hasta que sea necesitada. La matriz se mueve mediante el robot y está unida a la pared o colocada en una unidad de balda.

45 Cuando son cargadas en railes, las jeringuillas permanecen en el rail y son tomadas por el robot y colocadas en la(s) unidad(es) de balda apropiadas.

La Figura 26 ilustra esquemáticamente una plataforma de matriz 104 para cargar las jeringuillas.

La Figura 27 ilustra esquemáticamente un rail inclinado 106 para cargar las jeringuillas S.

50 Ampollas para fármacos citotóxicos: los fármacos citotóxicos son presentados principalmente en dos formas diferentes, líquida o sólida en polvo. Son suministradas en el terminal 10 en ampollas F de diferentes tamaños, generalmente fabricadas de vidrio; transparentes u opacas dependiendo de la sustancia citotóxica, y en particular de su sensibilidad a la luz.

- El cuello de todas las ampollas y el anillo superior 94 en este caso siempre tiene el mismo tamaño, un diámetro de 20 mm. La ampolla F que forma un vaso inicial puede o no ser envasada en una lámina soldada en caliente. Las ampollas están normalmente selladas por una cápsula y envasadas de forma individual. El operador debe retirar la ampolla de su envase antes de cargarla. La característica que es común a todas las ampollas es, en este caso, la forma y el tamaño del cuello y el anillo superior 94.
- 5 Carga de las Ampollas
- La Figura 28 muestra una cesta de carga 108 que puede comprender una serie de horquillas 110 que agarran cada ampolla F por su cuello.
- 10 La solución ilustrada en la Figura 29 es un rail que es inicialmente horizontal 112 en el que las ampollas F están colocadas cabeza abajo, el rail entonces es elevado una vez colocado en el terminal de trabajo para hacer posible que la primera ampolla llegue a su sitio en el extremo del rail, automáticamente por gravedad.
- También es posible utilizar un rail especial inclinado que comprenda un canal de sujeción de ampollas como se ilustra en la Figura 30.
- Uso de un adaptador de ampolla sin aguja con filtro y un dispositivo sin aguja cerrado
- 15 Se ha observado que los riesgos de contaminación se producen debido a las fugas y salpicaduras que se producen cuando una aguja es retirada de una jeringuilla o una ampolla, y/o durante la desgasificación cuando el solvente es inyectado en una ampolla y la presión resultante dentro de la ampolla sellada se libera cuando una aguja que está abierta al par presión atmosférica es introducida en la ampolla.
- 20 Existen varios dispositivos y sistemas de transferencia sin aguja cerrados, cada uno de los cuales evita mecánicamente la transferencia de contaminantes ambientales al interior del sistema y el escape de sustancias peligrosas o concentraciones de vapor hacia el exterior del sistema. Son utilizados como dispositivos de seguridad para la preparación de antineoplásticos asegurando la esterilidad y la no dispersión de aerosoles de antineoplásticos.
- 25 El uso de tales dispositivos y sistemas tales como el "Tevadaptor" o "PhaSeal" (marcas registradas) está propuesto en este caso para el primer momento durante la implementación del terminal automatizado de acuerdo con la invención para la preparación de productos peligrosos.
- Un adaptador de ampolla sin aguja con filtro B está fijado en cada ampolla y permanece fijado a través de la aplicación del método de preparación.
- 30 El adaptador, o clavija B, está fijado en el cuello de una ampolla para hacer posible que el contenido sea transferido al sistema sellado, para extraer una sustancia fluida/líquida para uso médico contenida en una ampolla.
- El adaptador, o clavija de adaptación, es capaz de ser fijado a todas las ampollas con un cuello de 20 mm de diámetro. El adaptador consta en un extremo de una pequeña clavija, y en el otro extremo de una válvula lavable con punta de Cierre Luer, un mecanismo de bloqueo adecuado para cuellos de 20 mm de diámetro, y un filtro hidrofóbico de 0,2 µm.
- 35 En el contexto del método, el filtro hace posible, por una parte, igualar las presiones dentro de la ampolla para hacer posible que el líquido sea añadido o extraído más fácilmente, y, por otra parte, para evitar la liberación de partículas tóxicas a la atmósfera.
- La Figura 21 muestra una ampolla F con sus cuellos estándar 94.
- 40 En la Figura 22, la ampolla F está fijada con su clavija B haciendo posible el uso en un sistema cerrado sin aguja, mientras que las Figuras 23 y 24 representan dos vistas que ilustran la ampolla de la Figura 22 en una posición montada en el adaptador universal 89.
- Como se pueden ver en la Figura 24, la sección de extremo libre de la clavija B sobresale a través del orificio vertical 93 en la base 89.
- 45 En lo que respecta a la fijación de las clavijas B a las ampollas F, se prevén varias posibilidades. El conjunto se puede realizar fuera antes de que las ampollas sean cargadas en el terminal, o incluso más tarde, de forma robotizada dentro del terminal.
- Para la carga y almacenamiento de las clavijas B, de modelos comercialmente disponibles, se pueden utilizar, por ejemplo los siguientes elementos.
- En la Figura 31, como para las jeringuillas, las clavijas B son alojadas en una plataforma de matriz 114.
- 50 En la Figura 32, la plataforma de matriz 114 es una plataforma especial con cavidades 116, cada una de las cuales

recibe, cabeza abajo, una clavija B.

Se pueden utilizar railes 118 tales como los ilustrados en las Figuras 33 y 34.

Dispositivo de transferencia sin aguja cerrado

- 5 Un dispositivo para la transferencia de sustancias para uso medios que evita mecánicamente la transferencia de contaminantes ambientales al sistema y que sustancias peligrosas o concentraciones de vapor se escapen al exterior del sistema. Es por ejemplo, un dispositivo seguro para la preparación de antineoplásticos que asegura la esterilidad y la no dispersión de aerosoles antineoplásticos.

Adaptador de jeringuilla sin aguja: Este es un adaptador que se adapta a una jeringuilla con punta de Cierre Luer estándar.

- 10 Apartador de Cierre Luer: este es un componente que hace posible convertir un conector de Cierre Luer hembra estándar (definido en la norma ISO 594) en un conector sellado. También se puede utilizar en una bolsa intravenosa o Cierre Luer de bolsa de tipo IV. Evita fugas y salpicaduras menores.

- 15 Las Figuras 63A a 63B son esquemas que ilustran un ejemplo de medios conocidos que están disponibles en el estado de la técnica para formar sistemas sin aguja cerrados para la conexión entre una ampolla y una jeringuilla, por medio de una clavija con medios de filtración.

Bolsas Intravenosas IV

Se puede utilizar una amplia variedad de bolsas de tipo IV en el terminal de trabajo. Los tamaños de las bolsas de tipo IV varían de 100 ml a 1000 ml. Los contenidos de las bolsas de tipo IV varían entre, por ejemplo, agua esterilizada para la inyección, cloruro de sodio o soluciones de dextrosa.

- 20 El terminal de trabajo utiliza bolsas "MacoPharma IV" que está fijadas con un sistema de válvula lavable o cualquier otro sistema sin aguja cerrado comercialmente disponible. Las bolsas de tipo IV se utilizan para la disolución, la recuperación de residuos líquidos, o como recipientes de productos finales preparados.

El terminal de trabajo está diseñado para utilizar todos los tipos de bolsas de tipo IV independientemente de su tamaño, forma o fabricante.

- 25 Carga de las bolsas de tipo IV

Debido al tamaño y a la naturaleza flexible de las bolsas, puede ser necesario utilizar diferentes tipos de estructuras "de restricción" de manera que sean capaces de mover las bolsas durante las distintas etapas del método. Estas estructuras pueden abarcar varias formas y pueden ser de diseños varios.

- 30 Tal estructura de soporte pende estar montada en la bolsa asociada fuera del terminal de trabajo 10 por un operador, o dentro del área de almacenamiento por el robot.

La Figura 35 es un esquema que ilustra una sencilla estructura de soporte 120 que sujeta las bolsas de tipo IV son necesitar ningún medio de adaptación para ser fijada, estando las bolsas de tipo IV simplemente suspendidas.

En las Figuras 36A y 36B, la estructura 120 es un bastidor pinza con forma de C en la que el borde superior de la bolsa y sus puntas son agarradas.

- 35 La Figura 37A muestra una estructura de soporte 120 con un adaptador doble con forma de U invertida y la Figura 38A muestra una estructura inclinada 120 en la que la bolsa de tipo IV se descansa por gravedad.

La Figura 39A muestra un soporte o estructura con forma de T 120 y una variante de ésta última se muestra en la Figura 39C.

- 40 En todos los casos, el robot tiene la capacidad de separar la bolsa de su estructura 120 o de realizar la operación inversa.

La estructura 120 para la adaptación a una bolsa tipo IV está diseñada para hacer posible que la bolsa sea separada por el robot, una bolsa sea transportada verticalmente, o cabeza abajo, y varias bolsas sean transportadas y colocadas al mismo tiempo en una unidad de balda.

- 45 Para la carga, la solución ilustrada en las Figuras 36A y 36B no requiere nada más que la sencilla colocación sobre una plataforma. La solución 37A requiere el uso de railes suspendidos representados esquemáticamente en la Figura 37B y designados con 122.

Las estructuras inclinadas 120 de la Figura 38A están almacenadas en una plataforma especial ilustrada en la Figura 38B con placas de soporte inclinadas.

La solución ilustrada en la Figura 39A utiliza plataformas especiales 124 con orificios de posicionamiento ilustrados en las Figuras 39B y 39C.

Respecto a las bolsas de tipo IV, hay cuatro sistemas de rail dedicados a su almacenamiento.

La Figura 40 muestra un canal 125 con un tornillo de accionamiento 126 para cargar o retirar las bolsas de tipo IV.

5 En la Figura 41, el tornillo 126 está instalado en la cabeza del robot.

La Figura 42 muestra un rail inclinado 127 y la Figura 43 muestra un sistema de canal con una barra móvil que se puede instalar en la pared o en el robot.

10 Cuando una bolsa de tipo IV es fijada con un tubo o un conjunto de tubos, llamada línea neutra, el puerto de llenado (sin aguja) o punta está aislada y se mantiene dentro de la misma estructura de agarre o soporte de la bolsa, haciendo posible de este modo que una jeringuilla sea llenada con el solvente y este solvente sea inyectado en la punta de la línea neutra de manera que la línea neutra se llene de un líquido que no contiene fármaco ni medicina. Esto hace posible que el personal de enfermería conecta a la línea neutra un catéter de un paciente sin que se exponga a goteos ni salpicadura de fármacos o producto tóxico que se pueden producir cuando la línea neutra está cebada.

15 Los componentes y elementos tales como las ampollas, las clavijas, las jeringuillas, etc., también se pueden cargar simplemente colocándolas en una plataforma o una esterilla y son después identificadas y reconocidas dentro de la instalación por los medios de procesamiento de imagen, después es tomado cada componente o elemento por el robot y colocado en sus correspondientes unidades de balda o railes inclinados.

20 Una vez que han sido identificados los distintos componentes, deben ser colocados en los sistemas de unidad de clasificación y de balda proporcionados para este fin en el área de almacenamiento, cuya posición depende directamente de la forma en la cual los componentes y elementos han sido llenados dentro del terminal.

Para las ampollas y las clavijas, de manera similar, si están dispuestas en una matriz, la disposición de matriz es retenida, como para la colocación con los railes.

Soporte de manipulación universal

25 Las Figuras 19 y 20 muestran un soporte de manipulación universal particularmente para el agarre y manipulación de las ampollas, independientemente de las dimensiones de ampolla y para el manejo de las bolsas.

30 El soporte 89 en este caso comprende principalmente una base 90 sobre la cual están montadas mandíbulas ajustables 92, controladas para ser accionadas para sujetar y soltar alrededor de la parte superior fijada con un adaptador o clavija B. la base 90 común a todas las aplicaciones, comprende, lateralmente, medios adaptados a la cabeza de agarre del robot o de otro dispositivo o mecanismo de agarre y manipulación. Una cara lateral vertical pequeña de la base 90 puede incluir una etiqueta que identifica cada soporte universal determinado, por ejemplo del tipo de código de barras, con el fin de hacer posible el procesado con ordenador y la identificación certera de lo que está soportado por cada soporte.

35 El extremo libre o cabeza de agarre del robot de manipulación puede incluir medios adecuados para agarrar simultáneamente varios soportes universales, si sujetan ampollas y/o bolsas, con el fin de moverlos simultáneamente. Estos medios pueden ser, por ejemplo, barras largas que pasan a través de orificios pasantes horizontales dispuesto en las bases (véase la Figura 46, referencia 152).

40 Respecto al soporte universal 89 con las mandíbulas 92, estas últimas pueden estar motorizadas para moverse en ambas direcciones (apertura o cierre), pero también puede preferiblemente ser devueltas elásticamente de forma permanente en la dirección correspondiente a su cierre o agarre de manera que el robot, cuando espera retirar el adaptador 89, separa las dos mandíbulas una de la otra en contra de los medios de retorno elásticos.

45 Como se puede ver en el esquema de la Figura 45 y en la representación en perspectiva de la Figura 46, el extremo libre del brazo de un robot R puede estar fijado con una cabeza de pivotamiento 100 de manera que sea capaz, por ejemplo, de ocupar dos posiciones funcionales de uso mediante pivotamiento de acuerdo con la flecha de la Figura 45.

La cabeza 150 también está fijada con dos "herramientas", a saber el agarrador 152 con barras que se pueden introducir en los correspondientes agujeros de los soportes universales 89 y, por ejemplo, una pinza 154 para tomar los otros elementos mediante pinzado directo.

Transferencia desde el área de almacenamiento al área de preparación

50 Cuando la máquina prepara una dosis determinada para un paciente, los objetos, productos, componentes y elementos necesarios son movidos al interior del área de preparación una vez que se han complementado las fases preliminares.

Lo que sigue es entonces probable que sea transferido, por ejemplo: una bolsa de tipo IV con su adaptador, una jeringuilla con un sistema de jeringuilla sin aguja cerrado, una ampolla con su adaptador sujeto mediante un soporte de ampolla universal.

5 Cuando la máquina no está en proceso de preparación de una o más dosis para pacientes, el terminal puede transferir otros elementos tales como una esterilla de fuga de contaminante o recuperación de salpicaduras, todos los productos de limpieza apropiados o todas las partes de herramientas necesarias. Todos estos elementos necesitan ser transferidos desde el área de almacenamiento al área de preparación a través de los medios de transferencia que pueden ser del siguiente tipo:

10 Orificio de ratón: este es un sencillo orificio de pequeñas dimensiones dispuesto entre las dos áreas; el orificio de ratón puede estar fijado con una esterilla enrollable y/o una trampilla con una tapa, comprendiendo la trampilla una puerta deslizante que cae si se han detectado sustancias nocivas que corresponden a elevados niveles de contaminación o derrame.

Los medios de transferencia también pueden consistir en un dispositivo de bloqueo de transferencia con o sin puertas como se ha descrito anteriormente.

15 Es posible utilizar medios de transferencia similares al dispositivo de bloqueo de introducción con medios de descontaminación rápido a base de gas, lo que significa que no hay contacto directo entre el área de almacenamiento y el área de preparación.

20 Se puede disponer múltiples y distintos medios de transferencia, cada uno asignado para transferir un tipo de producto o componente, por ejemplo un pasaje para las ampollas, un pasaje para las jeringuillas, y un pasaje para las bolsas de tipo IV.

Puede ser incluso un túnel con un raíl y un sistema de carro para las bolsas de tipo IV y las ampollas.

25 En la realización a modo de ejemplo descrita previamente y representada en las figuras, hay un carrusel 58 o puerta giratoria con dos caras opuestas. Las unidades de balda situadas en cada uno de los lados pueden ser llenadas de manera que la rotación del carrusel provoca la transferencia mutua desde un lado al otro de los correspondientes elementos sujetos por las unidades de balda.

Cada una de las caras opuestas a ambos lados de la placa vertical del carrusel que forma una puerta giratoria que cierra la abertura rectangular dispuesta en la partición, puede estar fijada, no con unidades de balda, sino con una rueda de preparación 300 del tipo que se describirá más adelante.

30 Como para las unidades de balda, aunque el robot de dentro del área de almacenamiento llena la rueda dentro del área de almacenamiento, las operaciones de mezcla, disolución y preparación se realizan por medio de otra rueda dispuesta en el otro lado de la pared o puerta giratoria, esto es, en el lado situado en el área de preparación.

Preparación

Generalmente, la preparación de un producto final se puede realizar de tres formas.

35 En primer lugar, se pueden utilizar diferentes unidades para realizar la disolución después de la mezcla y el pesaje, y finalmente la preparación adecuada en una unidad de preparación.

En segundo lugar, utilizando un sistema de rueda que se describirá más adelante, se utiliza la misma unidad de rueda para la disolución, mezcla y preparación adecuadas.

En tercer lugar es posible utilizar una bomba peristáltica para la disolución, seguido de los medios de mezclado y pesaje 74, y finalmente una unidad de preparación dedicada.

40 Como se ilustra esquemáticamente en las Figuras 52A a 52D, y promediado de un robot sencillo o controlador lógico programable con tres ejes, es posible realizar las cuatro operaciones principales que consisten en añadir los solventes a la ampolla F, verificar el peso de la cantidad de solvente añadido a la ampolla, mezclar los polvos y solventes, y transferir el líquido con las sustancias medicinales desde la ampolla al interior del recipiente del producto final tal como la jeringuilla S.

45 La primera operación representada en la Figura 52A es el agarre de una jeringuilla S.

La Figura 52B muestra la jeringuilla S alineada enfrentada a la clavija B de una ampolla F.

En la Figura 52C, la jeringuilla S con su punta apropiada está "conectada" a la clavija B para formar el sistema cerrado.

50 En la Figura 52D, accionado el pistón P de la jeringuilla S, hacia arriba o hacia abajo, se puede extraer el líquido y o ser introducido en la ampolla.

Cuando el producto citotóxico está en forma líquida, el método se reduce a una sencilla operación que es la transferencia de líquido desde la ampolla al recipiente final.

Además, se pueden añadir los solventes antes de extraer el producto citotóxico en forma de líquido.

5 Si el recipiente final es una bolsa intravenosa de tipo IV, puede ser necesario extraer algo de líquido de la bolsa antes de añadir la cantidad apropiada de fármaco citotóxico.

Por supuesto es posible dar la vuelta a todos los componentes para que las ampollas estén en la posición elevada, lo que proporciona una forma de garantizar la extrema precisión de las cantidades de líquido extraídas de las ampollas utilizando el sistema sin aguja.

10 Medios similares a los representados esquemáticamente en las Figuras 52A y 52D están incorporados en la unidad de preparación del terminal de trabajo descrito anteriormente.

Estos medios 70 están parcialmente representados en la Figura 53.

También representados en esta figura están los medios motorizados 200 para accionar el modo de rotación de las jeringuillas, particularmente para hacer posible que sean conectadas roscando su punta a un sistema complementario, en particular a una conexión para una bolsa tipo IV.

15 Preparación por medio de una rueda de preparación

La Figura 54 muestra un carrusel con dos ruedas 300 de diseño similar.

La presencia de dos ruedas 300 no es obligatoria y el carrusel descrito anteriormente puede ser retenido para la transferencia. Es posible disponer una única rueda 300 que se describirá a continuación con más detalle, utilizada en particular como una rueda de preparación.

20 La rueda comprende un dispositivo interno 310 con una pinza 312 que coopera con el cuerpo de la jeringuilla S, que sujeta la jeringuilla y que hace posible que la jeringuilla sea movida de arriba a abajo mientras que la punta de Cierre Luer de la jeringuilla está en comunicación con, o conectada a, la válvula de la bolsa de tipo IV o la clavija B de una ampolla F.

25 Un segundo conjunto de pinzas 314 sujeta la jeringuilla en su sitio mientras el(los) fluido(s) están siendo transferidos. Este segundo conjunto es opcional. La jeringuilla necesita ser capaz de ser accionada según un movimiento de roscado para terminar la conexión y la adaptación a una ampolla o a una bolsa de tipo IV.

30 Cuando la jeringuilla está completamente conectada, el dispositivo interno sujeta la jeringuilla S durante la operación de transferencia de fluido. El dispositivo también tira del pistón de la jeringuilla para extraer los solventes de la bolsa de tipo IV y empoja el pistón para inyectar los solventes en la ampolla F, en este caso en la posición inferior. Por supuesto, para conmutar de uno a otro, el dispositivo 310 realiza, tomando la Figura 54 como ejemplo, una rotación de 180° alrededor de su eje horizontal.

Como variante, la rueda externa gira con relación al dispositivo 310. De nuevo aquí, en el momento en el que los líquidos están siendo transferidos, la ampolla F puede estar en la posición elevada con respecto a la jeringuilla.

35 Cuando a jeringuilla está llena de solvente, el dispositivo interno que sujeta la jeringuilla gira desde la parte superior a la parte inferior para inyectar los solventes en las ampollas después de que la jeringuilla ha sido adaptada y roscada en la clavija B de la ampolla. Las ampollas y las bolsas son colocadas en la rueda por el robot. Cada bolsa se sujeta en posición en la rueda mediante pinzas adecuadas.

La periferia anula de la rueda puede recibir, además de las ampollas y/o las bolsas de tipo IV, otras jeringuillas.

40 El anillo exterior de la rueda 300 también se puede utilizar como una mezcladora accionándolo en modo rotación en ambas direcciones.

Gracias a la rueda, el hecho de que la bolsa, la ampolla y/o una jeringuilla en la cual, o desde la cual, es instruido o extraído el líquido se puedan todavía colocar en la posición superior, garantiza una muy elevada precisión de los volúmenes intercambiados con los dispositivos sin aguja.

El mezclado puede ser manejado por la rueda, el mezclador de agitación,

45 la Figura 47 representa esquemáticamente, el procedimiento de retirada de la tapa de una ampolla F. la ampolla F está fijada, por ejemplo, con una sencilla cubierta o tapa hecha de plástico 160, utilizando la misma unidad, esto es, los mismos medios técnicos, utilizados para montar una clavija en el cuello de la ampolla. También es posible utilizar el robot y/o estos medios. La ampolla F está provista de un adaptador o pinza 89 y el robot R se utiliza para retirar la tapa 160.

50 De manera similar, la Figura 48 representa esquemáticamente el montaje de una clavija B utilizando el mismo robot

R en el cuello de la ampolla F. Tiene un movimiento lineal de abajo a arriba de la clavija B con relación a la ampolla F como se indica mediante la flecha. La ampolla F, para este fin, se sujeta mediante los medios de agarre 89. El resultado es de este modo la preparación de un "kit" o subconjunto que consta de una ampolla F sin su tapa y fijada con una clavija B.

5 Cuando una ampolla F está vacía, puede ser deseable, por ejemplo con vistas a la reutilización y/o la reutilización de la clavija B, separar la clavija B de la ampolla. Para mover la clavija B desde la ampolla F, se deben proporcionar medios específicos para este fin. Es posible o bien empujar sobre el sujetador que une la clavija a la ampolla o bien tirar de la ampolla hacia arriba, como se representa esquemáticamente en la Figura 49, o inclinar la ampolla a un lado y "desenroscar" la ampolla, como se representa esquemáticamente en la Figura 50.

10 En la Figura 49, una parte 162 es introducida entre la ampolla F y el sujetador 164 de la clavija B, todos en una posición vertical. Una pinza móvil 166 se desliza entre la ampolla F y la parte 162 empujándola parcialmente horizontalmente de manera que se separa el sujetador 164. La pinza 166 sujeta la ampolla F lo suficiente como para retenerla, pero no lo suficiente como para que el sujetador 164 una vez de nuevo atrape la ampolla. La pinza 166 sujeta la ampolla y tira de ella hacia arriba. A medida que la parte 162 se eleva, hay menos presión aplicada en el sujetador es liberado. Entonces es posible retirar la parte 162 de manera que se libere el sujetador 164 para otro uso.

20 En la Figura 50, la parte 162 se desliza entre la ampolla y el sujetador 164. La parte 162 se mueve sólo desde un lado, que abre el sujetador 164 en sólo un lado. La pinza o mandíbula 166 sujeta e inclina la ampolla sobre su lado que todavía está sujeto en el sujetador opuesto a la parte 162. La mandíbula 166 entonces gira la ampolla para sacarla del sujetador 164.

25 Como se puede ver en la Figura 51, la unidad de bombeo consta de tres secciones, una bomba 180 por se, los medios 182 para soportar y sujetar la ampolla F y los tubos 184 que conectan la bomba a una bolsa y a una aguja móvil 186 para el llenado de la ampolla. La bomba puede estar sujeta fuera del área de preparación en una parte de la instalación de clase 5 de la norma ISO, que será accesible al técnico para cambiar la bolsa de llenado. Podría estar colocada dentro del área de preparación, En este caso, la bomba puede ser reacondicionada y las tuberías y bolsas cambiadas cada mañana.

La función de llenado 182, 186 de la ampolla F es en el área de preparación y están provistos medios para colocar y alimentar la ampolla para su posicionamiento con su clavija B con relación a la aguja 186. Los medios para alinear la ampolla F también se pueden utilizar para agitarla con fines de mezclado.

30 Para verificar el peso, en particular, de las ampollas, estando provistos medios de pesaje tales como una balanza 190 en el área de preparación (véase la Figura 11). Los otros medios de agitación y mezclado 78 ilustrado en las figuras, en particular en la Figura 14, son un tambor con eje vertical en el que son colocadas las ampollas y/o las jeringuillas radialmente con sus ejes horizontales. Las ampollas u otros artículos bloqueados en el tambor son accionados en una rotación alternante.

35 Etiquetado de los recipientes del producto final

Los recipientes del producto final pueden tener dos formas, jeringuillas, o bolsas de tipo IV, teniendo estas formas diferentes tamaños.

40 La información impresa en la etiqueta destinada a ser adaptada a una jeringuilla o una bolsa puede ser como sigue: nombre del paciente, fecha de preparación, nombre del producto final, dosis o concentración, y código de barras para la trazabilidad automática.

Los contenidos de la etiqueta son suministrados por el sistema de procesamiento de ordenador. También es posible añadir, a la etiqueta pegada a la bolsa o a la jeringuilla, otra información, pero estas etiquetas son generalmente pequeñas. La información puede ser instrucciones de almacenamiento, fecha de caducidad, instrucciones de administración al paciente, y la identificación y localización geográfica del destino final del recipiente, etc.

45 Dos ejemplos teóricos para pegar una etiqueta en una jeringuilla y en una bolsa se ilustran en las Figuras 55 y 56.

En la Figura 55, la etiqueta 400 se pega a la superficie cilíndrica externa del cuerpo de la jeringuilla S desenrollándola alrededor de este último y añadiendo un adhesivo 402.

Es posible, por ejemplo, girar el cuerpo de la jeringuilla con relación a la etiqueta.

50 Como se puede ver en la Figura 32, para pegar la etiqueta 400, se aplica un desplazamiento horizontal relativo de la bolsa de tipo IV con relación a la etiqueta 400 y su adhesivo 402 bajo un soporte 404 es aplicado, lo que hace posible comprimir la etiqueta sobre la bolsa.

Los recipientes de producto final son, antes de salir del terminal de trabajo, todos envasados en sobres, bolsas o bolsitas 500 como se ilustra en la Figura 57. Las bolsitas 500 son transparentes de manera que se puede ver su contenido.

5 La Figura 57 muestra una bolsita doble 500, cuya parte principal, a la izquierda, es este caso contiene una jeringuilla S rellena con la cantidad requerida de producto final, mientras que por otra parte, a la derecha, contiene un pequeño bote que contiene una muestra del producto final contenido en la jeringuilla S. La muestra 502 asociada con la jeringuilla S se puede utilizar para verificaciones o ensayos complementarios, en particular antes de la administración del producto, o se pueden utilizar para posteriores verificaciones después de la administración.

La Figura 58 muestra las bolsitas 500 descansando el serie verticalmente hacia abajo a través del hueco de dispensación 84 que incluye los medios para envasar las bolsitas 500.

10 Cada bolsita lleva una etiqueta 520 que es añadido al etiquetado de cada a uno de los recipientes alojados en las bolsitas. Dando un pequeño tamaño de las etiquetas pegadas a los recipientes, las etiquetas adicionales 520 hacen posible añadir mucha de la información mencionada anteriormente, tal como el destino de las bolsitas.

La información de las etiquetas 520 se puede imprimir después de que las bolsitas hayan salido, por medio de una impresora asociada fuera del terminal de trabajo, no mostrada en la Figura 58.

Recuperación del residuo

15 La Figura 59 representa esquemáticamente una bolsa 600 para la recogida de la variedad de residuos que salen a través del hueco 80. Todos estos residuos comprenden elementos contaminados que son retirados a través de un puerto o hueco normalizado de tipo F, haciendo posible en particular la recogida de los líquidos. Cuando la bolsita está llena, el operador implementa un mecanismo de bloqueo del hueco y la bolsa se cierra de manera hermética para después ser tratada.

20 La Figura 60 representa un cubo 82 con un cierre estanca automáticos de tipo "Paxxo", combinado con un hueco de tipo F. Están provistos en particular obturadores 602.

Verificación y validación

Dado que los sistemas y el terminal de trabajo son totalmente automáticos, ciertos clientes pueden pedir que se realicen ensayos de control de calidad adicionales, de manera que se tenga certeza de que el fármaco citotóxico preparado en la dosis para el paciente es el fármaco correcto y es suministrado en la concentración correcta.

25 Esta verificación/validación se puede realizar dentro de área de preparación, para este fin, están disponibles diversas técnicas y tecnologías, tales como espectrometría de Raman, de infrarrojos y ultravioleta, análisis HPLC, análisis por colorimetría, etcétera.

30 La verificación puede incluir una verificación de peso, para cada ampolla reconstituida, de la jeringuilla final de la bolsa final IV. Incluye la lectura de las etiquetas en las ampollas con el escáner de código de barras si fuera necesario. Opcionalmente, jeringuillas de colores hacen posible mejorar el control de calidad.

La validación final del producto al final se puede realizar son tomar una muestra directamente del recipiente final, utilizando la tecnología Raman, o tomado una muestra y colocándola en una ampolla de muestra especial utilizando un kit para este fin. Cuando la validación se hace mediante espectrometría UV, la ampolla o las células de ensayo tiene propiedades ópticas adecuadas.

35 Cuando se utiliza la espectrometría Raman, la fuente de luz láser es colocada fuera del terminal, como se ilustra en la Figura 61, y el líquido se puede ensayar directamente a través del recipiente del producto final. El rayo láser de ensayo puede penetrar, dirigiéndolo directamente sobre el líquido del interior del recipiente (jeringuillas o bolsas)

Esto se puede realizar orientando el rayo sobre el área correspondiente de la clavija de adaptación.

40 Incluso es posible tener una fuente de luz 700 y el módulo de recepción 702 con una muestra situada entre estos dos elementos, estando el conjunto situado en una cámara posterior 704 durante el análisis (Figura 62).

Cuando el análisis requiere que se tome una muestra de producto final, este último puede ser colocado en una ampolla o célula de ensayo de dimensiones muy pequeñas que permanece dentro del terminal de trabajo, estando este último equipado con medios para manipular y lavar la célula de ensayo después del ensayo de validación de manera que la célula de ensayo se puede reutilizar.

45 Cuando los medios de validación son del tipo de espectrometría UV y/o IR, y con el fin de no utilizar una pipeta para tomar la muestra que va ser ensayada, el robot puede, por ejemplo, inyectar 1 ml en un puerto limpiable que está directamente conectado al espectrómetro. Con el fin de evitar cualquier contaminación, se inyecta un líquido neutro entre los dos ensayos para limpiar las tuberías y las puntas.

REIVINDICACIONES

1. Un terminal de trabajo automatizado (10) para la preparación, a partir de diferentes sustancias, en forma de polvo y/o de líquido, cada una de las cuales está contenida en un recipiente tal como una ampolla (F) o una bolsa, de un producto final para uso médico o farmacéutico de una composición determinada y/o en determinadas cantidades, siendo el producto final envasado en un recipiente tal como una bolsa de tipo IV para uso intravenoso IV o una jeringuilla (S), comprendiendo el terminal de trabajo al menos:
- 5 - una cámara aislada (16) que delimita diferentes áreas funcionales internas;
- un área de almacenamiento (20) para almacenar los vasos y recipientes;
- un área de transferencia (24);
- 10 - un área de preparación (22) para preparar los productos finales, que comunica con al menos dicha área de almacenamiento (20) a través de dicha área de transferencia (24), y que comprende medios para descontaminar rápidamente el área de preparación y su contenido, estando dicha área de preparación aislada del exterior;
- un dispositivo de bloqueo (26) para cargar los productos finales desde el terminal de trabajo (10),
- y al menos un robot (R1, R2) o un controlador lógico programable para manipular los objetos contenidos en el área de almacenamiento (20) y/o en el área de preparación (22),
- 15 caracterizado por que el terminal de trabajo comprende además;
- un área de carga (18), en particular para los vasos y recipientes, que comprende medios para descontaminar rápidamente el área de carga (18) y su contenido, estando dicha área de carga (18) aislada del exterior y en comunicación con el área de almacenamiento (20);
- 20 - un dispositivo para introducir los vasos y los recipientes en el área de carga (18).
2. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que comprende al menos dos robots (R1, R2), o controladores lógicos programables para la manipulación de objetos, uno de los cuales está dispuesto en el área de almacenamiento (20) y el otro de los cuales está dispuesto en el área de preparación (22).
- 25 3. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que dicha área de carga (18) comunica también con dicha área de preparación (22).
4. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que comprende medios de etiquetado (30) dispuestos en el área de almacenamiento, que comprenden una impresora, en particular para imprimir etiquetas in situ diseñadas para ser pegadas a los vasos y/o recipientes.
- 30 5. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que comprende medios de almacenamiento refrigerados dispuestos en el área de almacenamiento (20).
6. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que comprende medios para envasar los productos finales en una envuelta protectora (500), estando estos medios de envasado dispuestos en el área de preparación del producto final.
- 35 7. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que está alojado en una tienda flexible protectora y aislante (40).
8. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que para la preparación de los productos, contiene sistemas de transferencia sin aguja cerrados cada uno de los cuales evita mecánicamente que los contaminantes ambientales sean transferidos a dicho sistema y que las sustancias nocivas o concentraciones de vapor escapen al exterior de dicho sistema.
- 40 9. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que comprende medios de análisis, comprobación y validación que hacen posible que para un producto final, después de ser preparado y antes de salir del terminal automatizado (10) se verifique la conformidad de dicho producto final.
10. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que la comprobación y validación del producto se realiza sin tomar una muestra directamente del recipiente final, utilizando la tecnología de espectrometría de Raman.
- 45 11. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que dicha verificación incluye una verificación de peso.

12. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que dos de dichas áreas están separadas por un carrusel vertical giratorio (58) que forma una puerta giratoria con múltiples unidades de balda que hacen posible transferir diferentes elementos y componentes de un área a la otra.
- 5 13. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que el carrusel (58) que forma un puerta giratoria tiene dos caras opuestas, estando cada una de dichas caras fijada, con una rueda de preparación (300) equipada con medios de preparación.
- 10 14. Un terminal de trabajo automatizado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el dispositivo de bloqueo de introducción permite la bio-descontaminación de todas las superficies externas y exteriores de todos los elementos y componentes que están situados dentro del dispositivo de bloqueo mediante el rociado de productos de descontaminación adecuados.

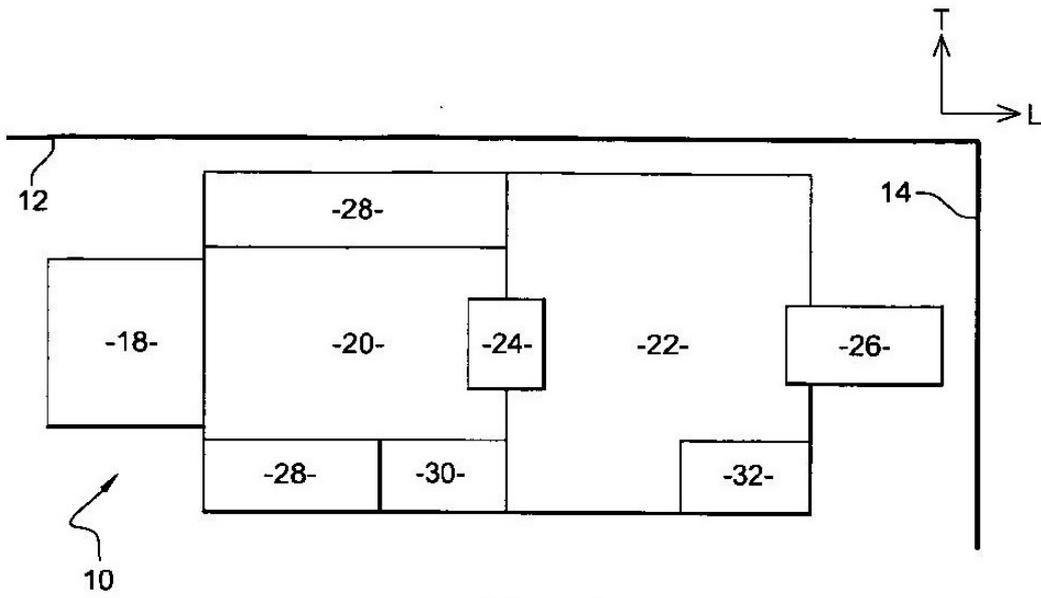


Fig. 1

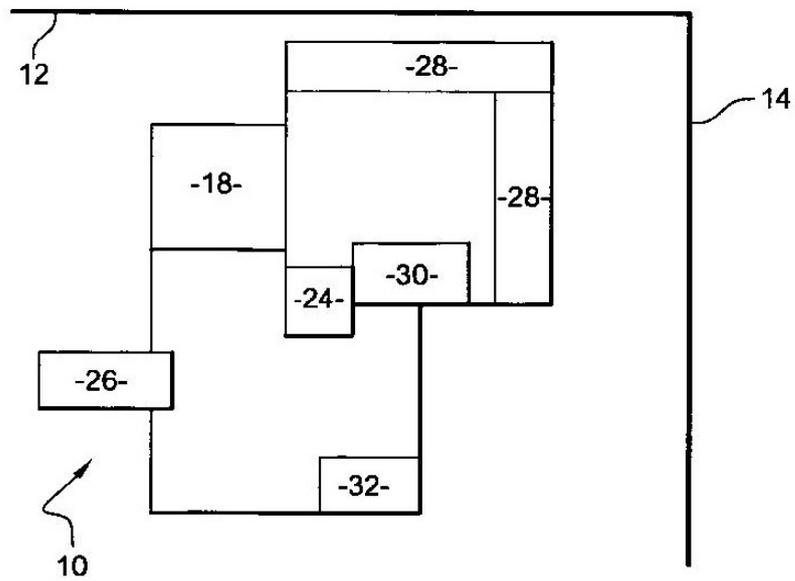


Fig. 2

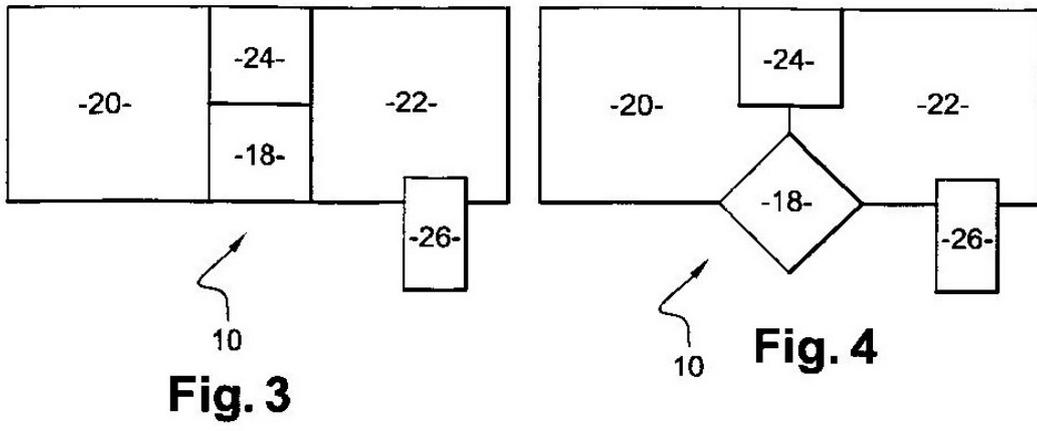


Fig. 3

Fig. 4

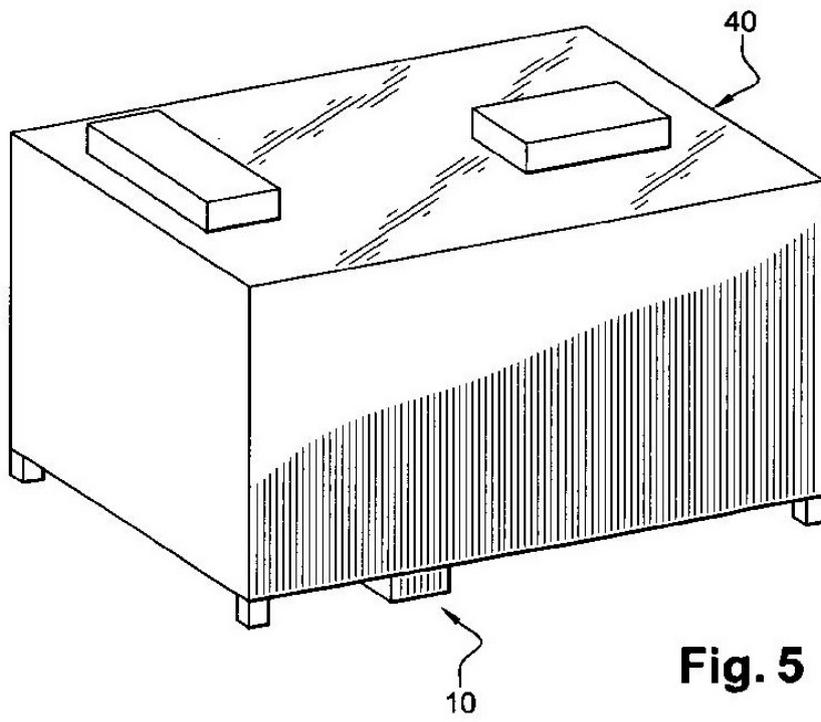


Fig. 5

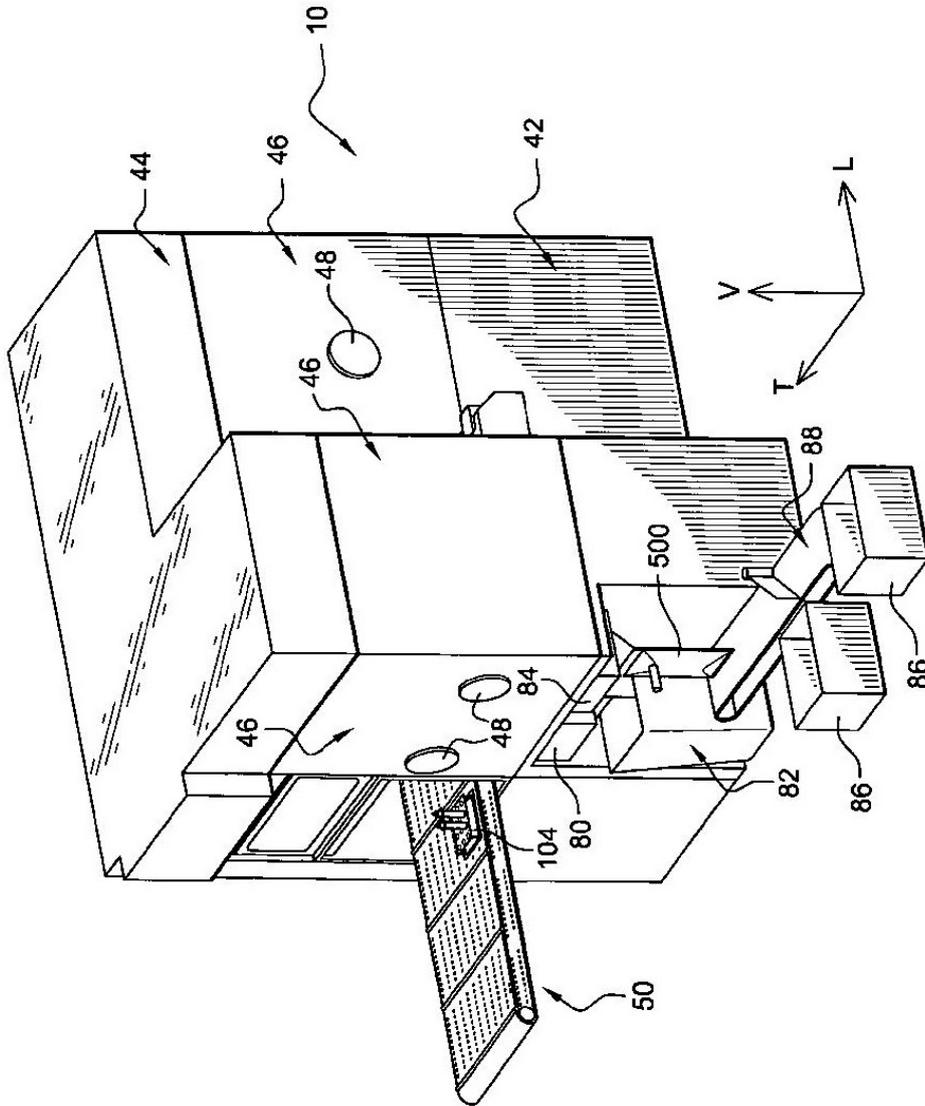


Fig. 6

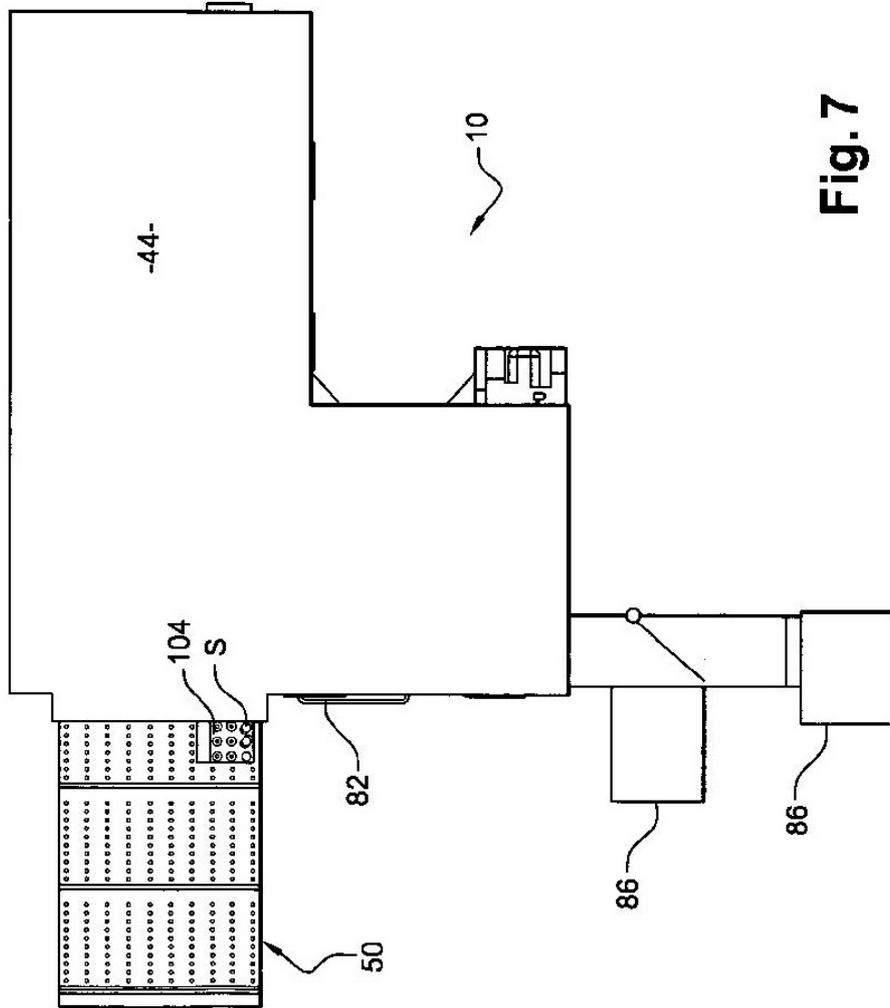


Fig. 7

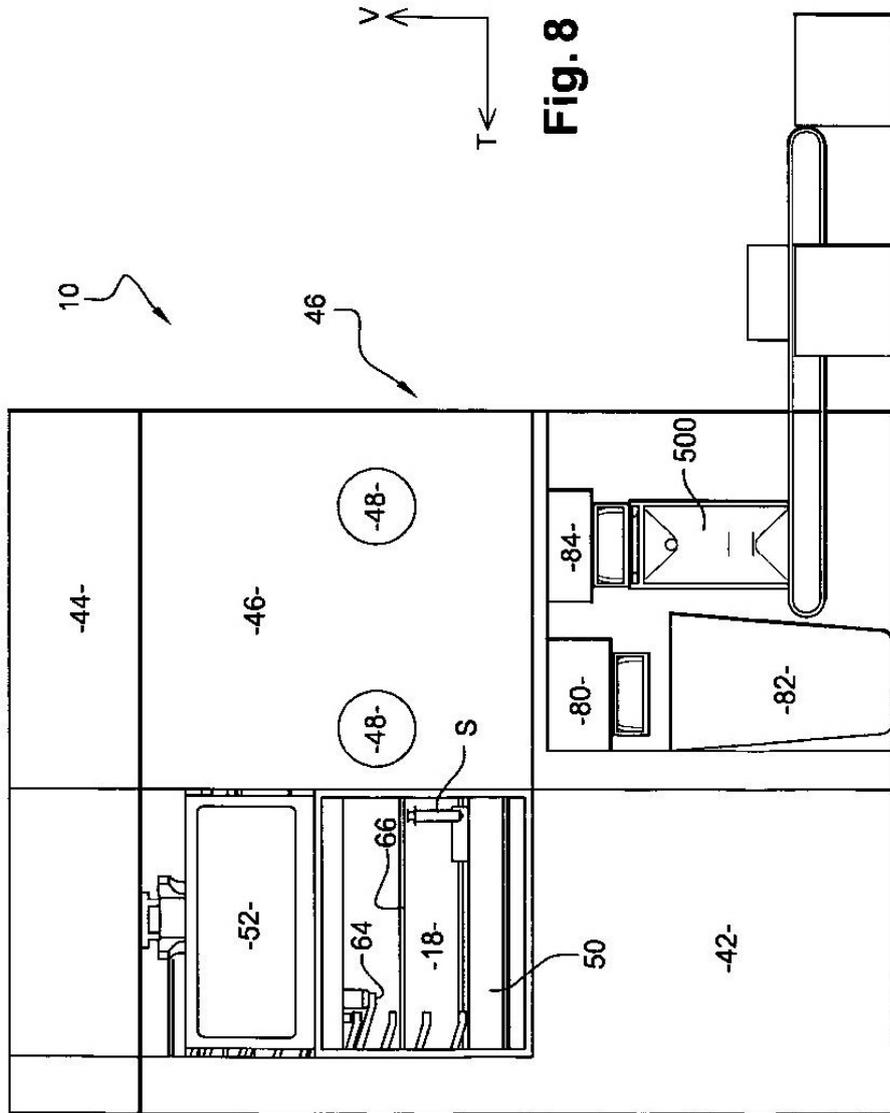
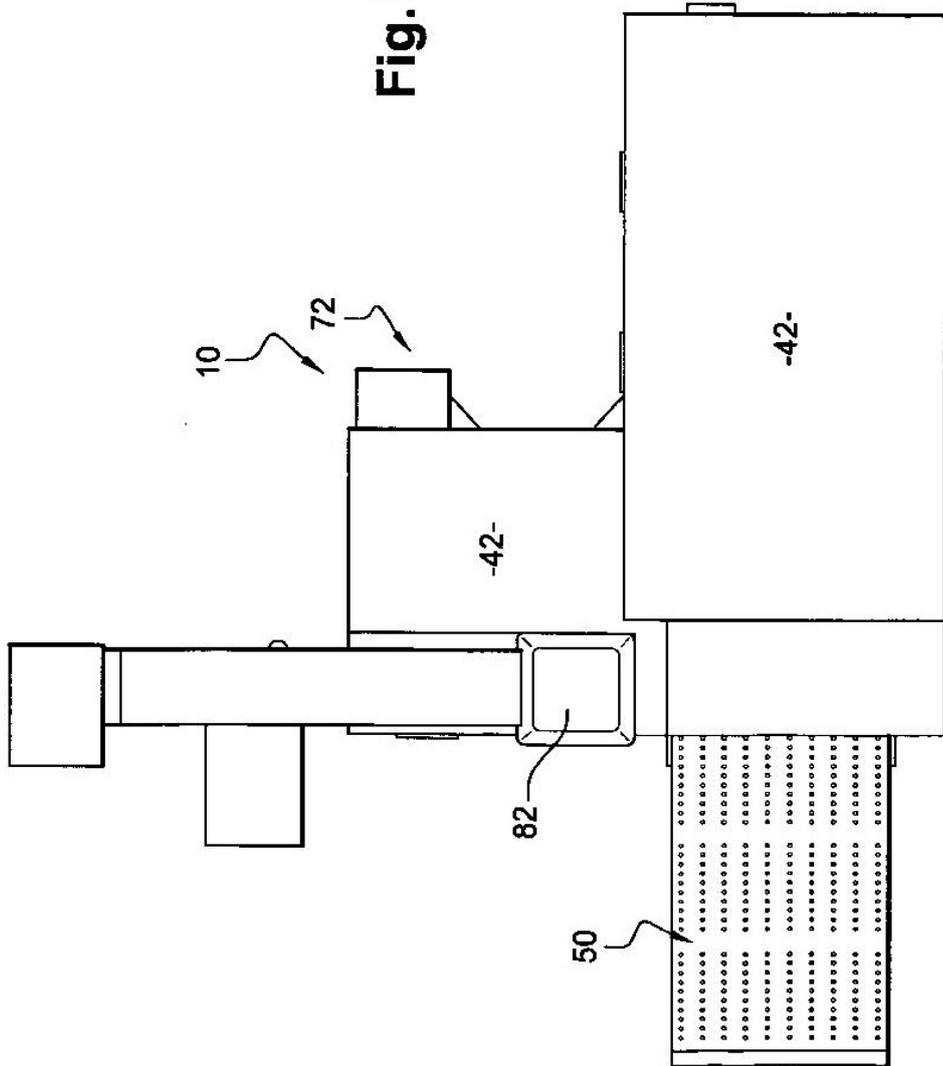


Fig. 8

Fig. 9



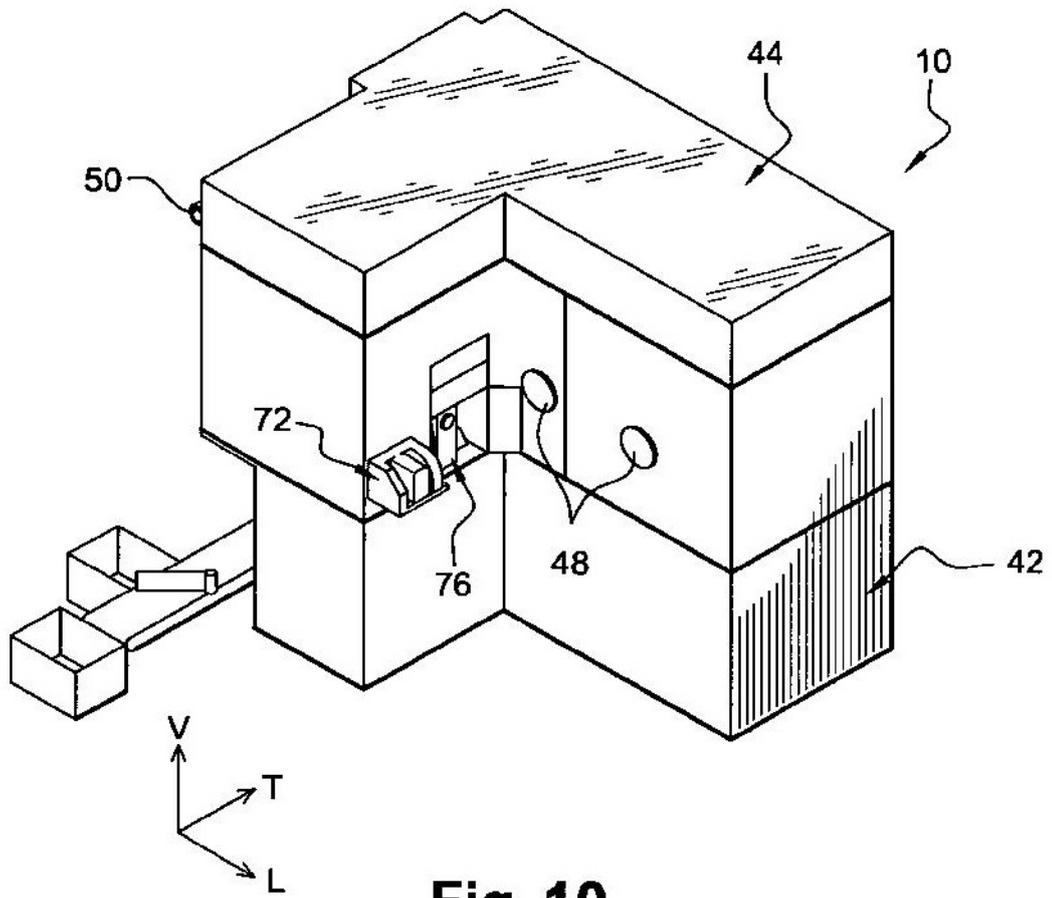


Fig. 10

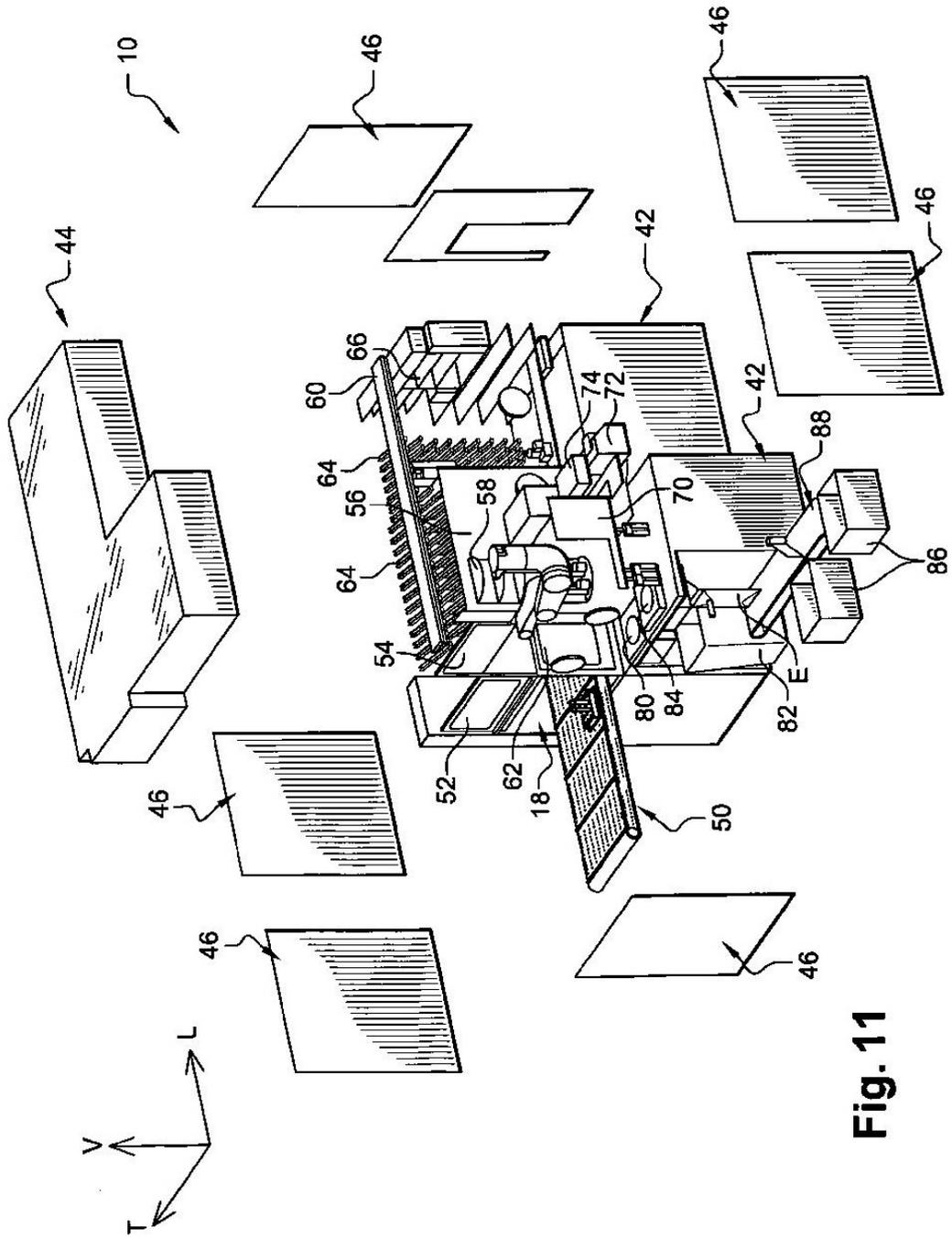


Fig. 11

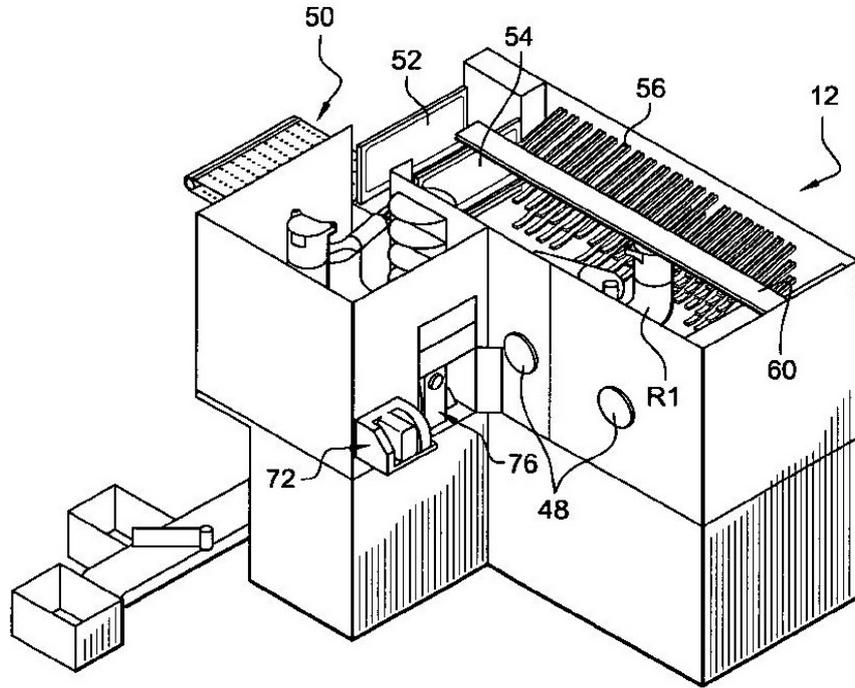


Fig. 12

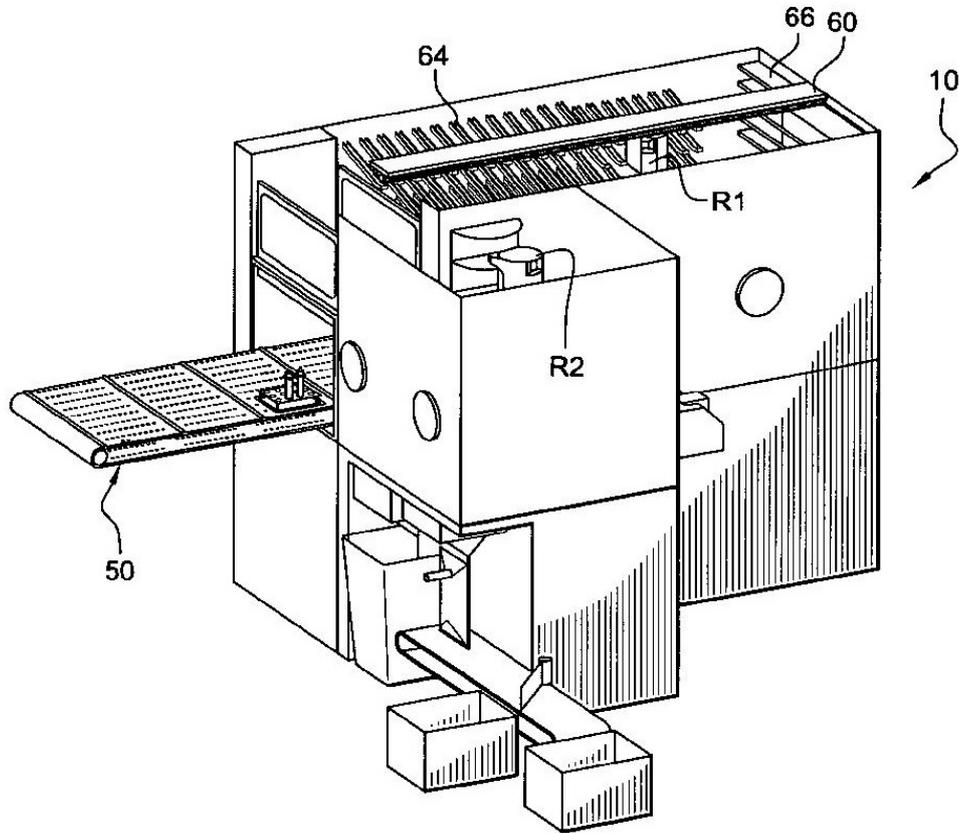


Fig. 13

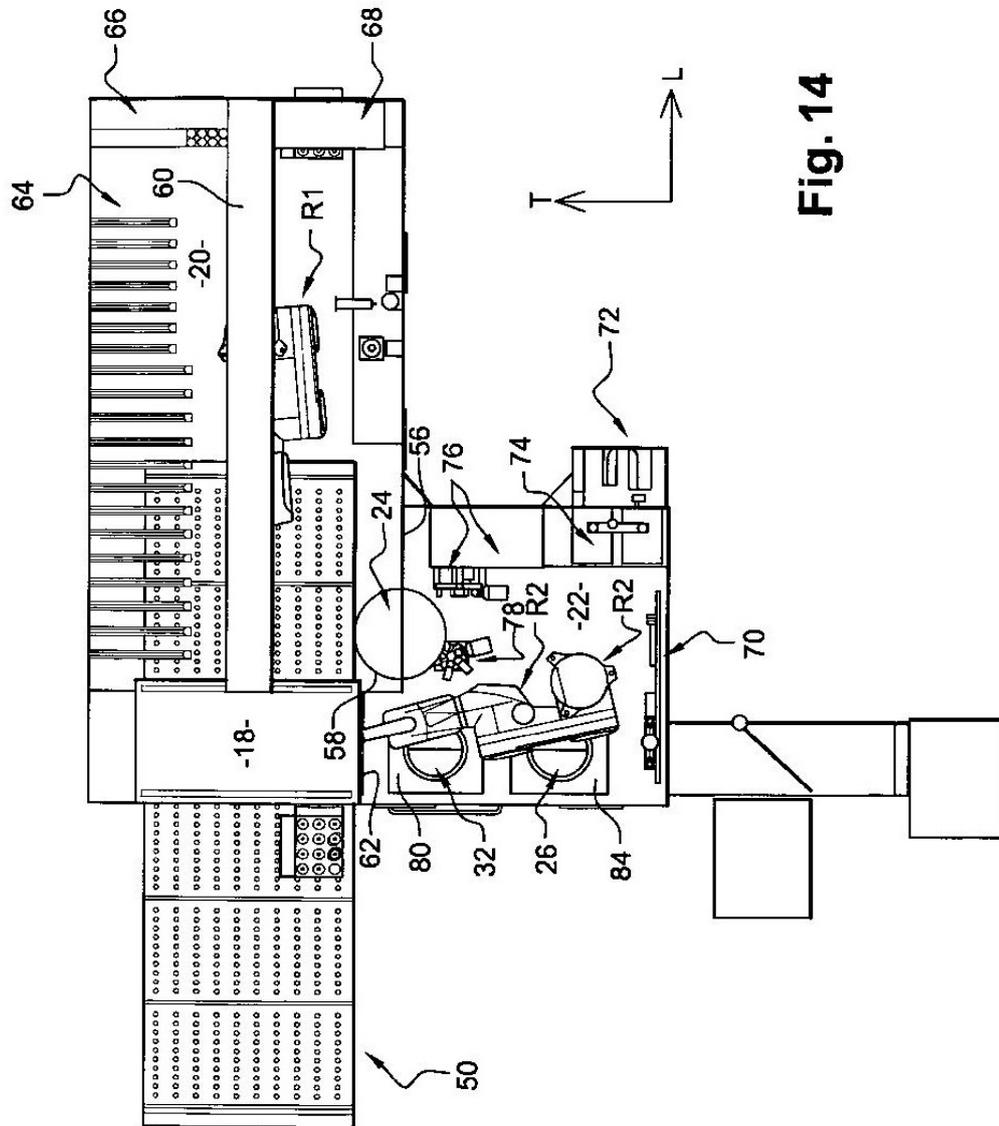


Fig. 14

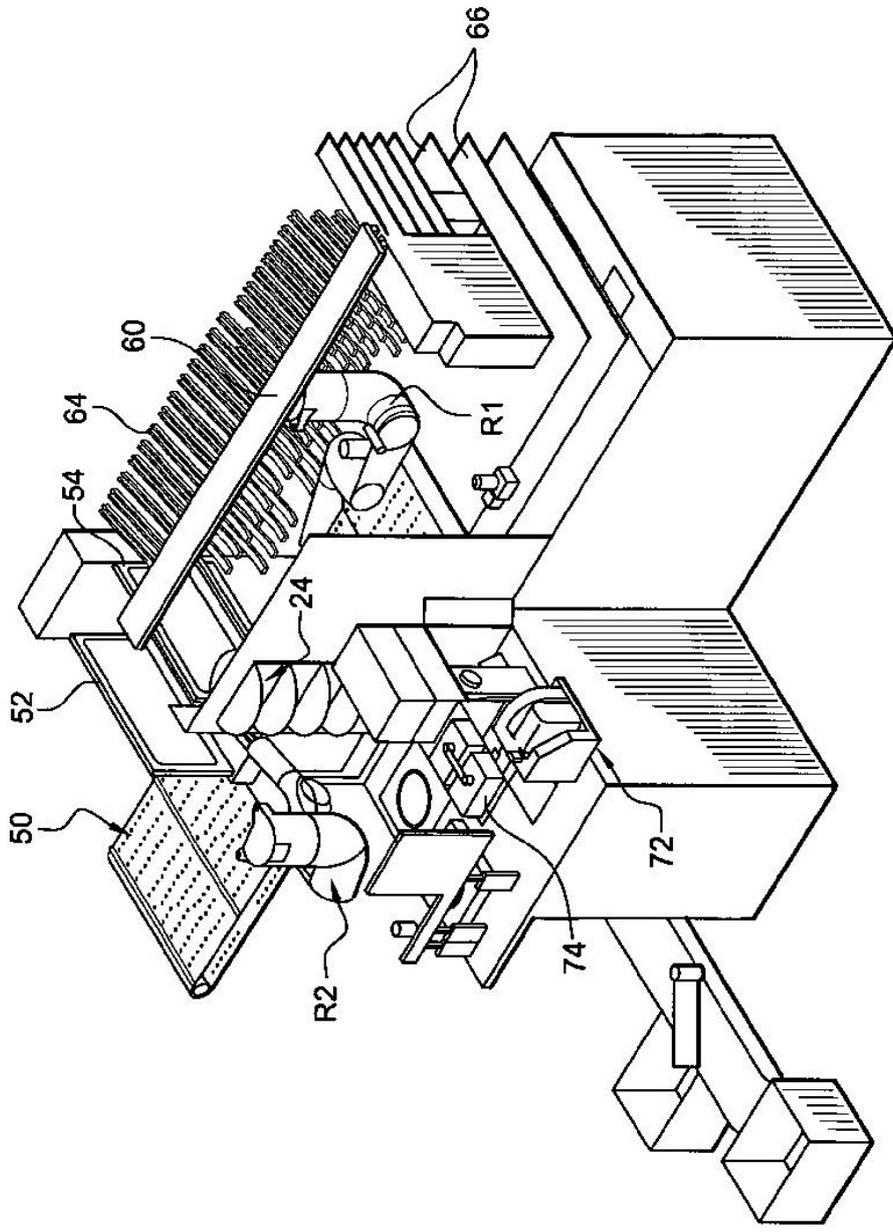


Fig. 15

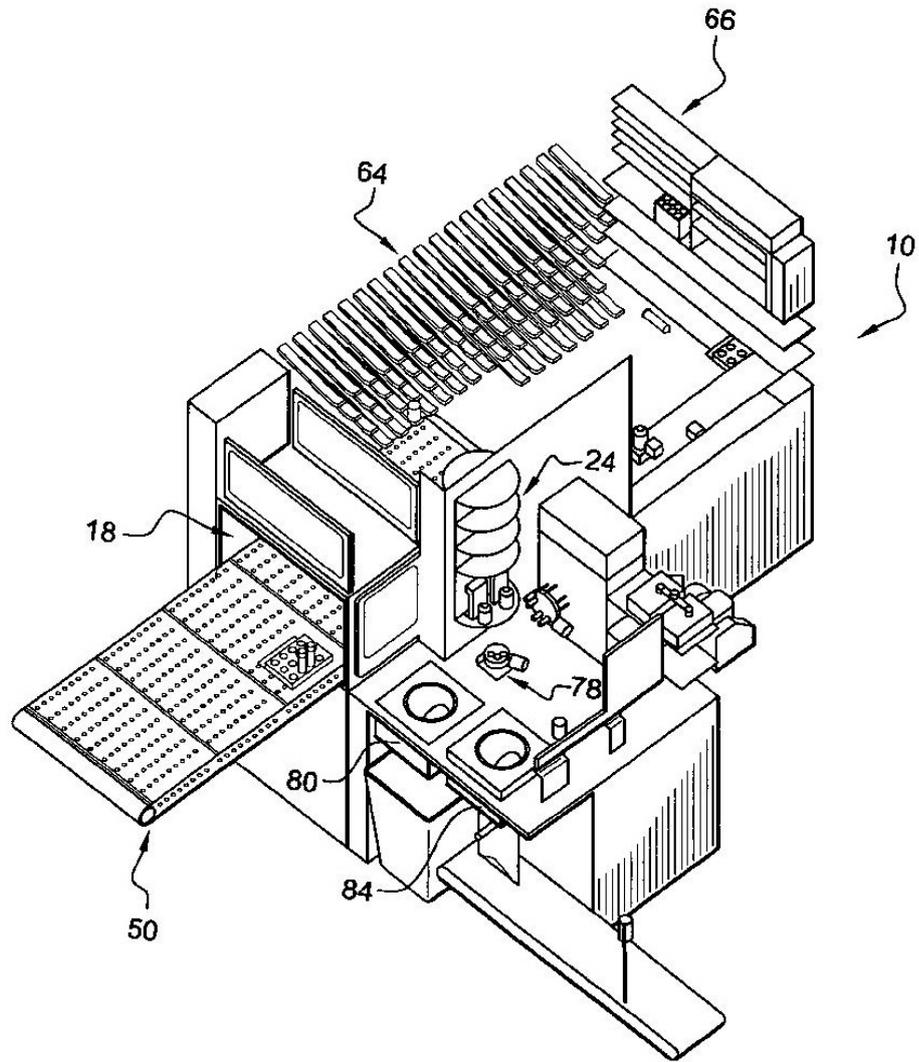


Fig. 16

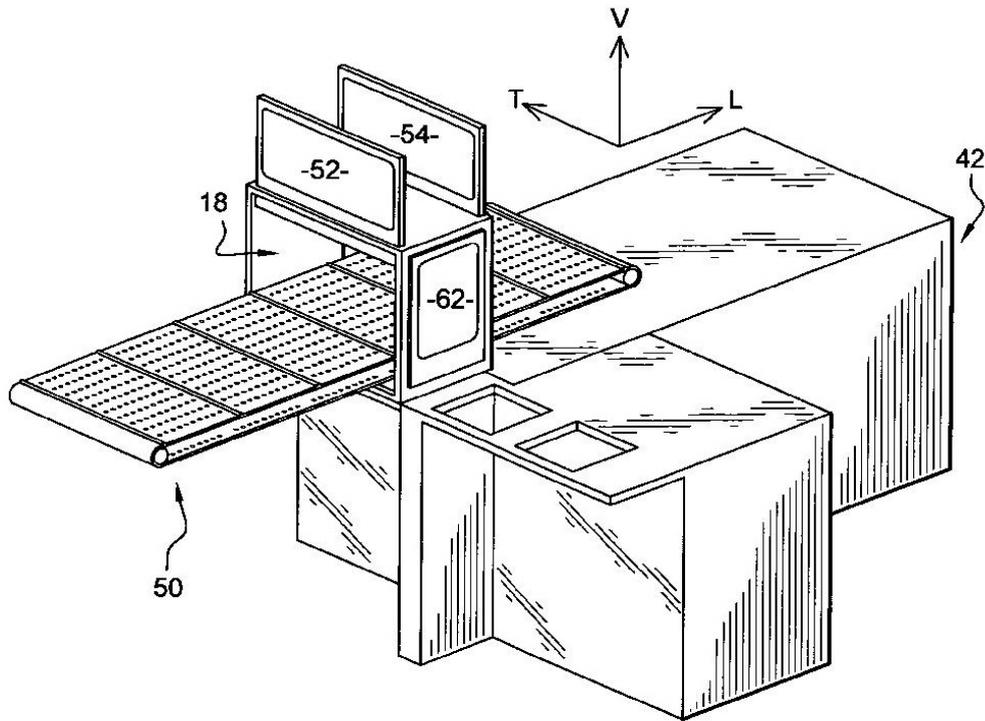


Fig. 17

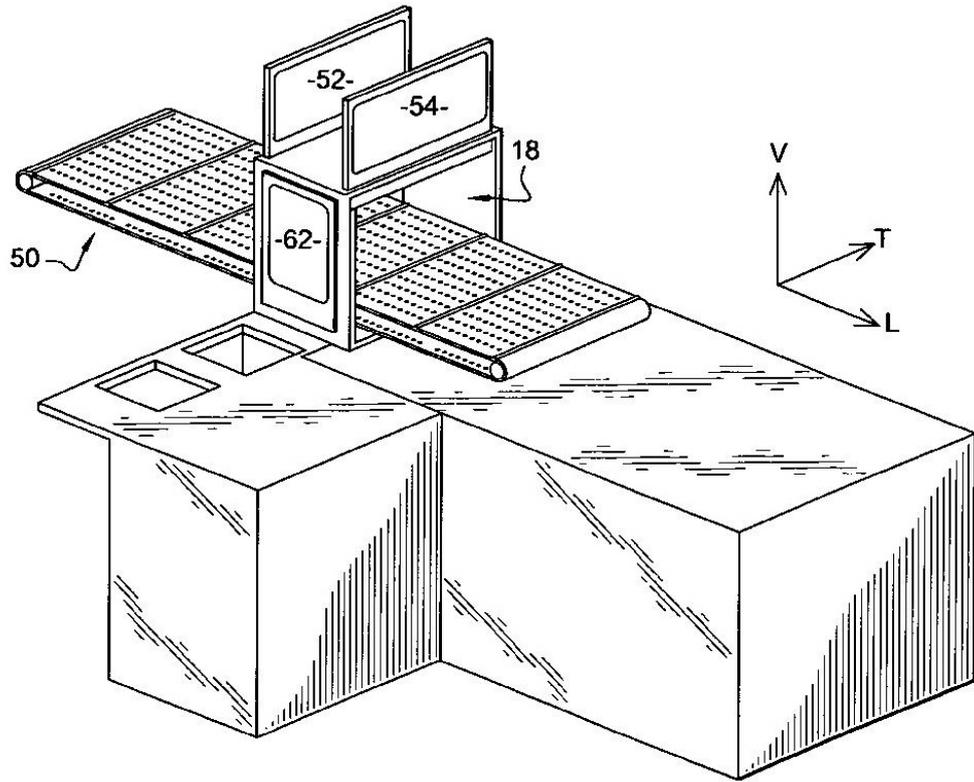


Fig. 18

Fig. 19

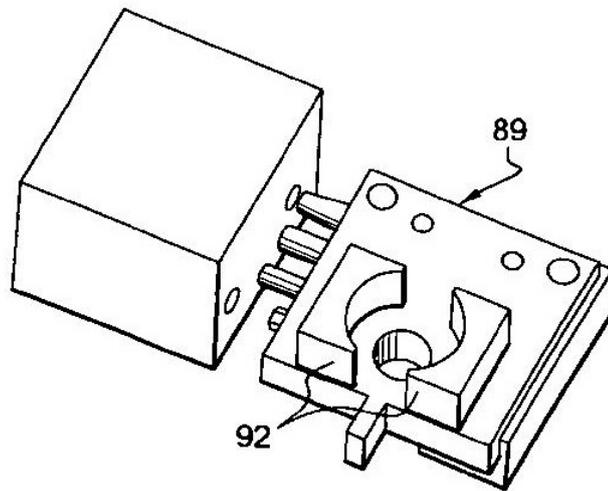
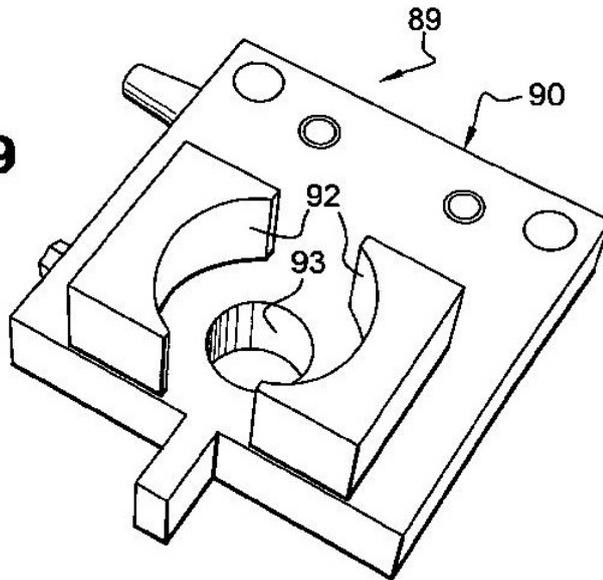


Fig. 20

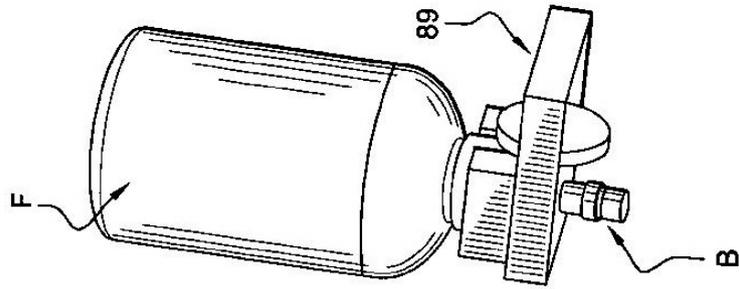


Fig. 24

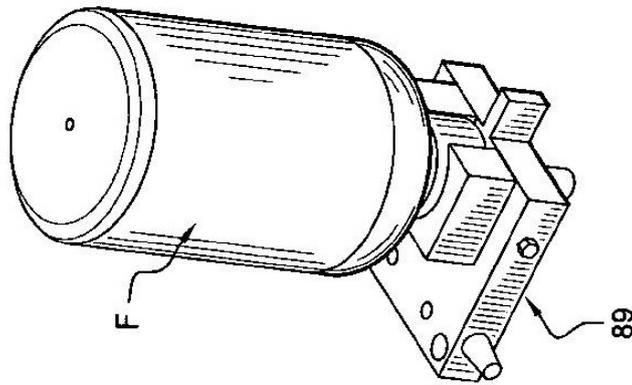


Fig. 23

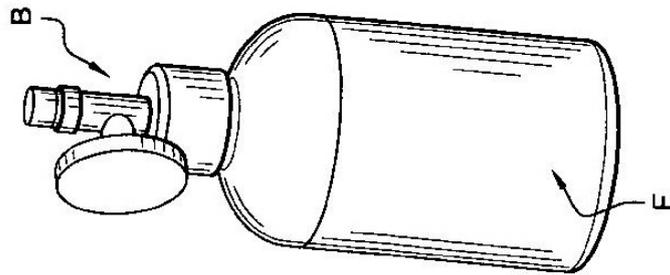


Fig. 22

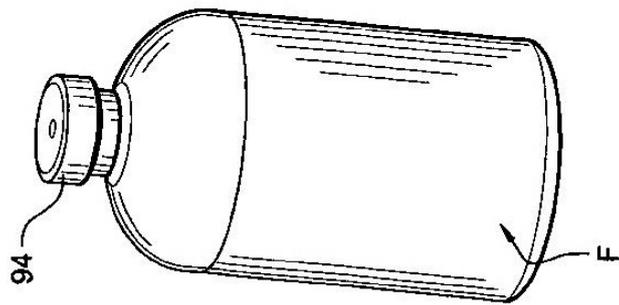


Fig. 21

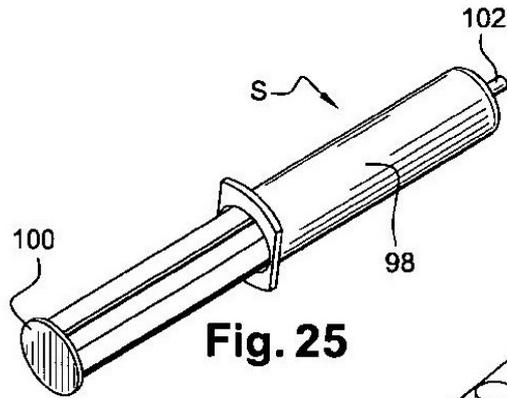


Fig. 25

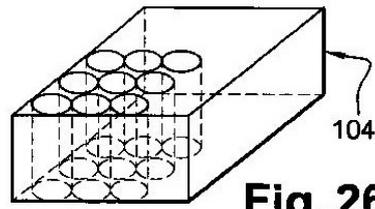


Fig. 26

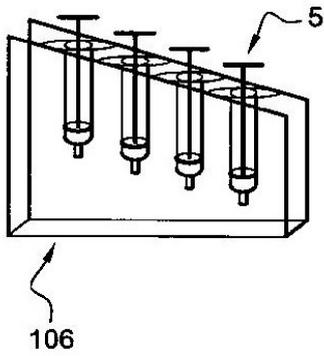


Fig. 27

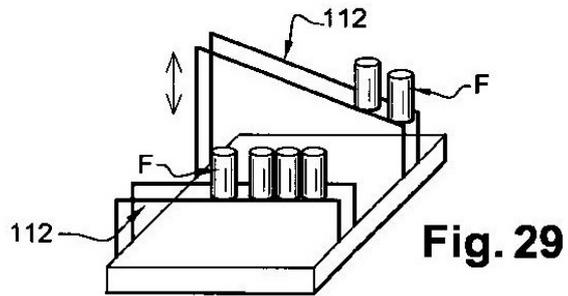


Fig. 29

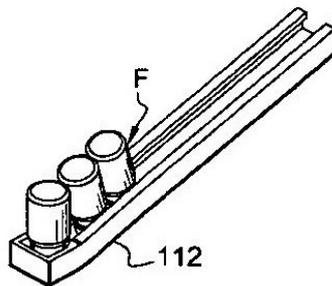


Fig. 30

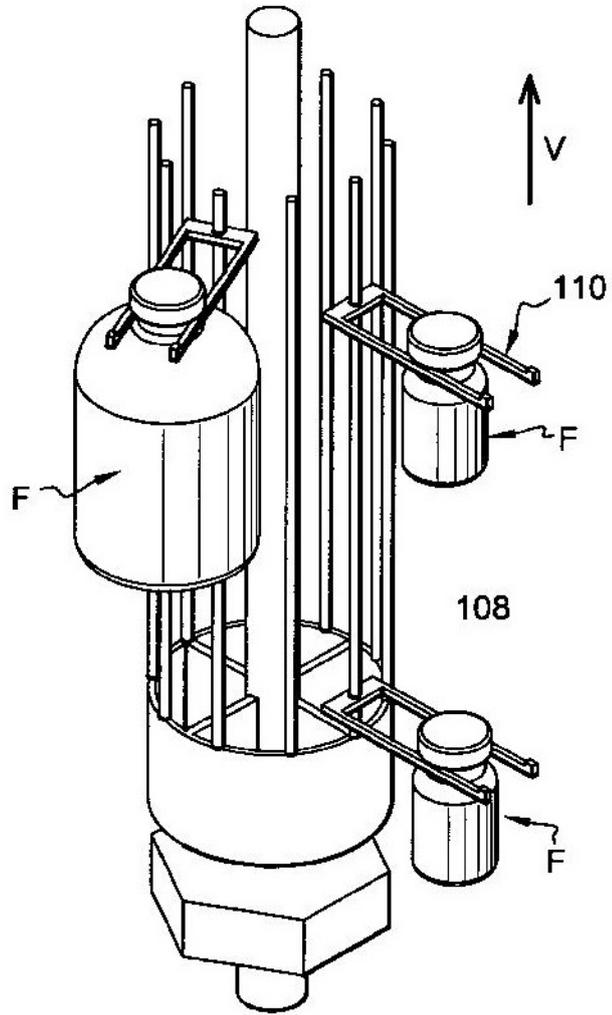
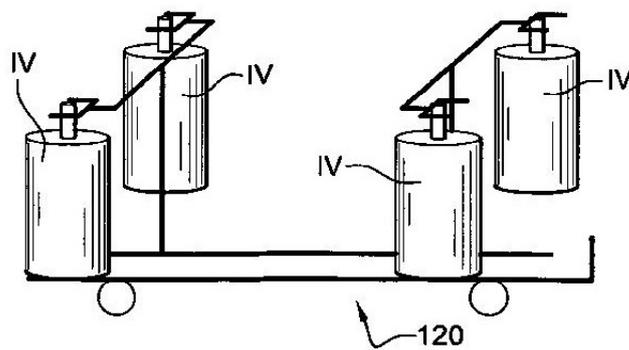
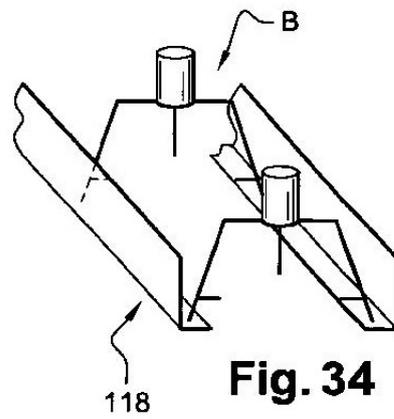
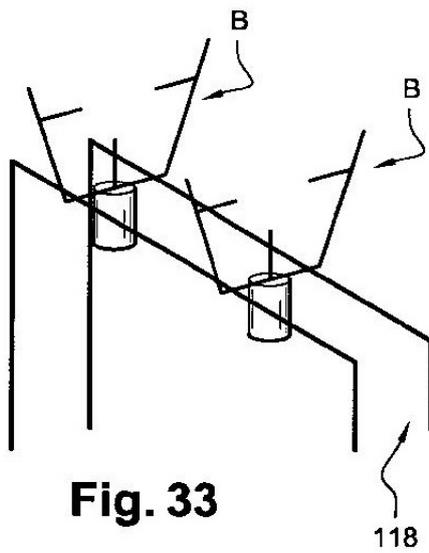
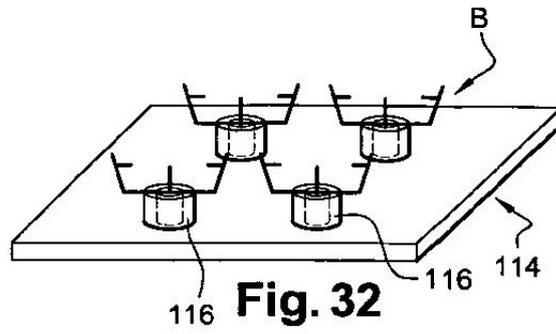
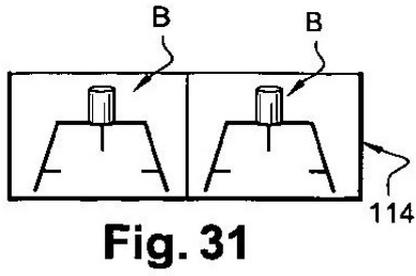


Fig. 28



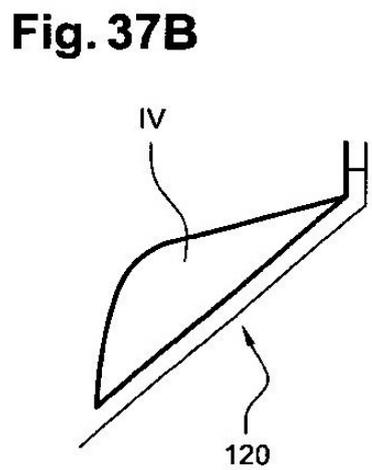
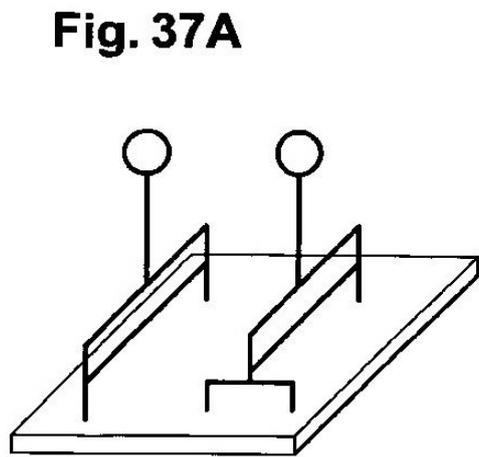
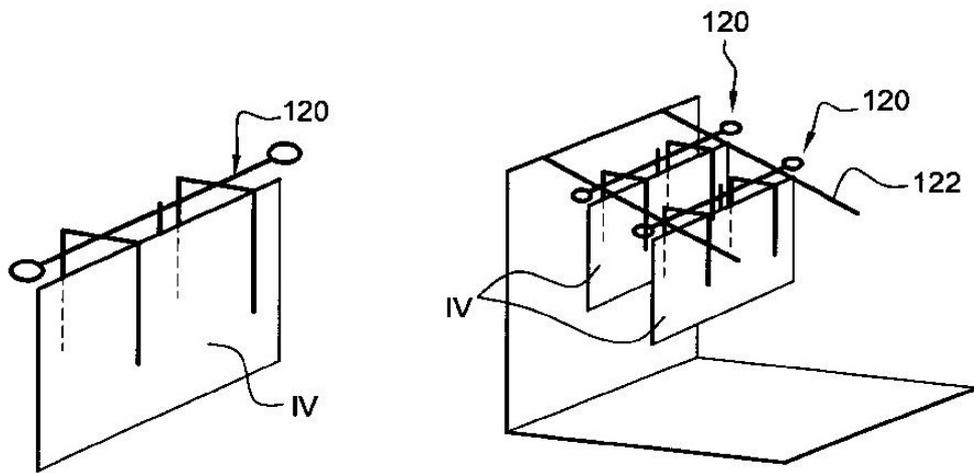
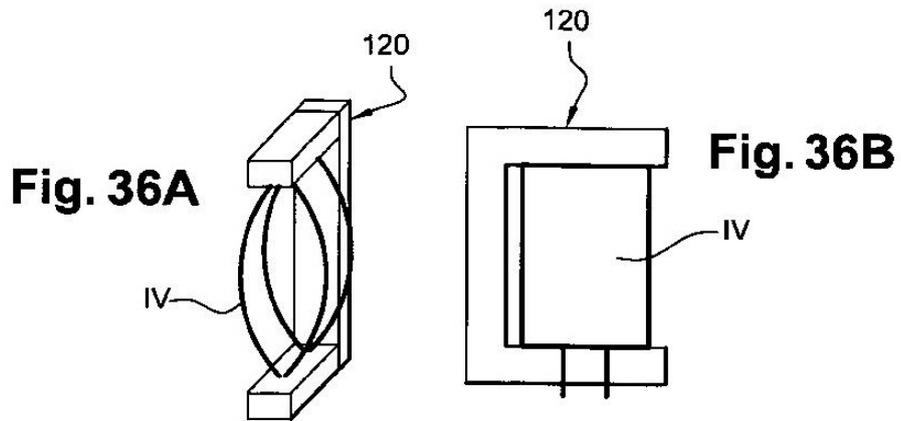


Fig. 37C

Fig. 38A

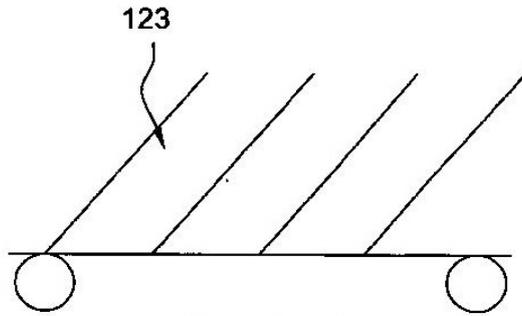


Fig. 38B

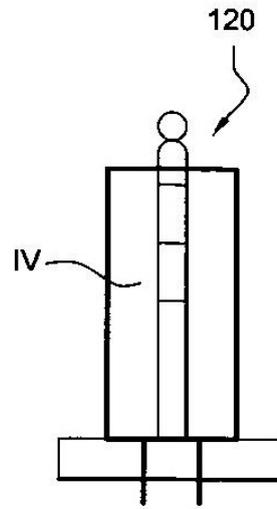


Fig. 39A

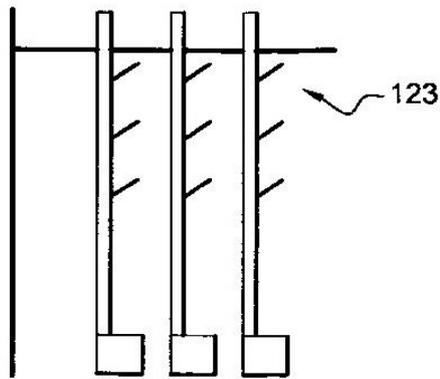


Fig. 39B

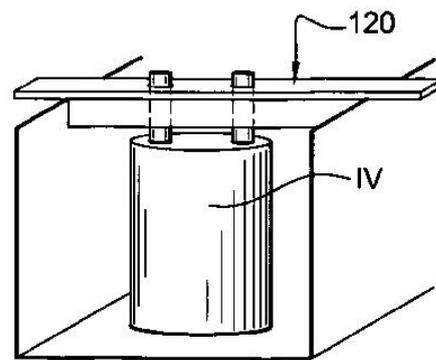


Fig. 39C

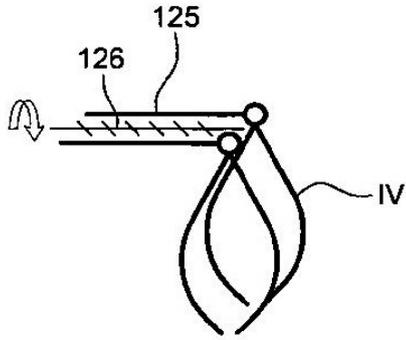


Fig. 40

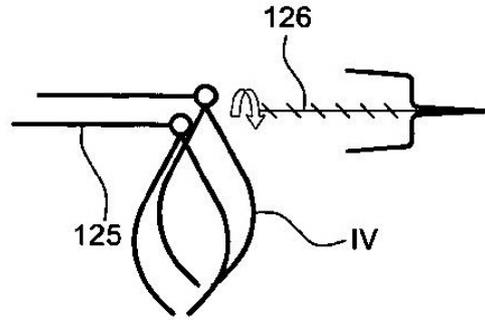


Fig. 41

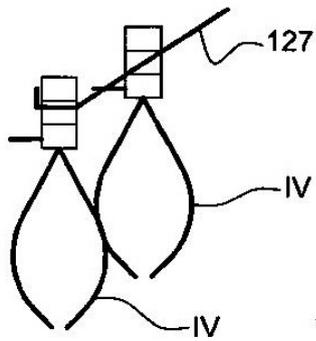


Fig. 42

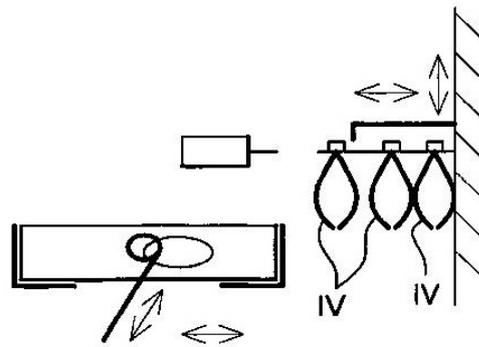


Fig. 43

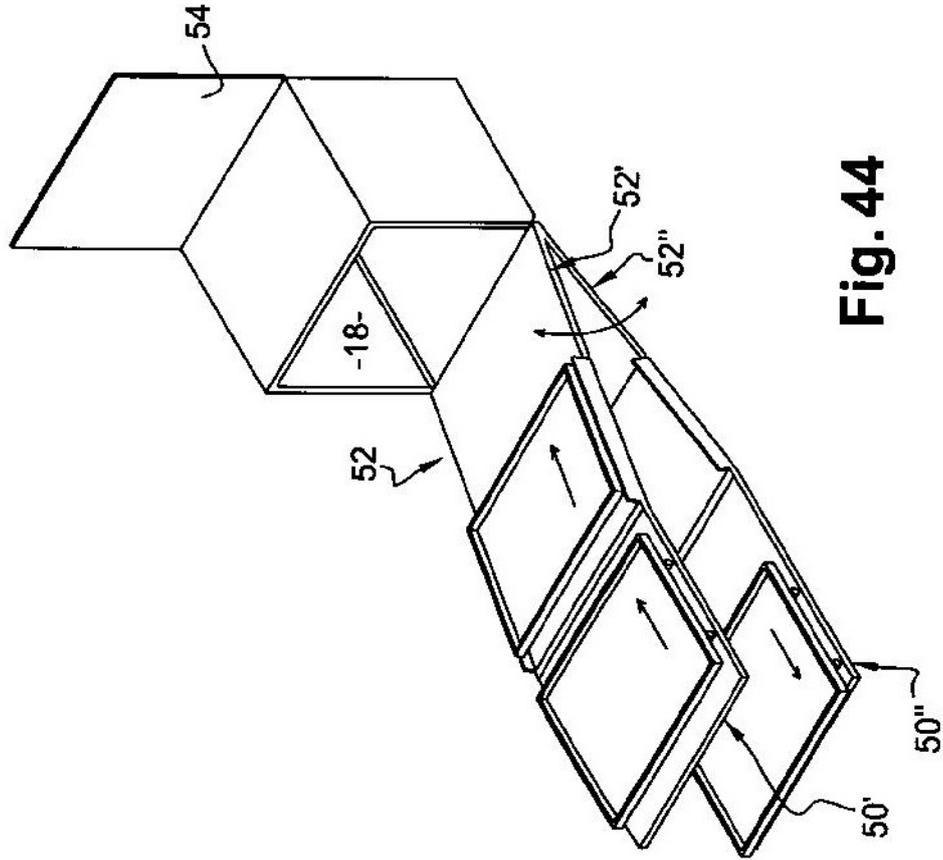
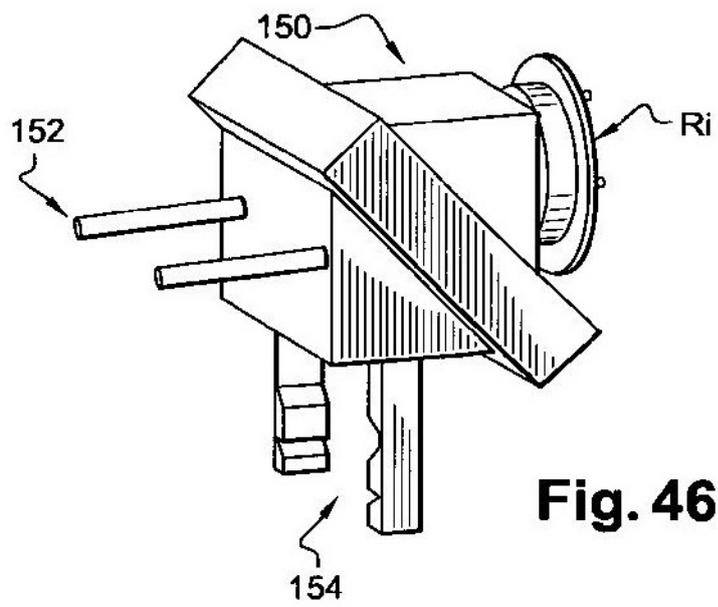
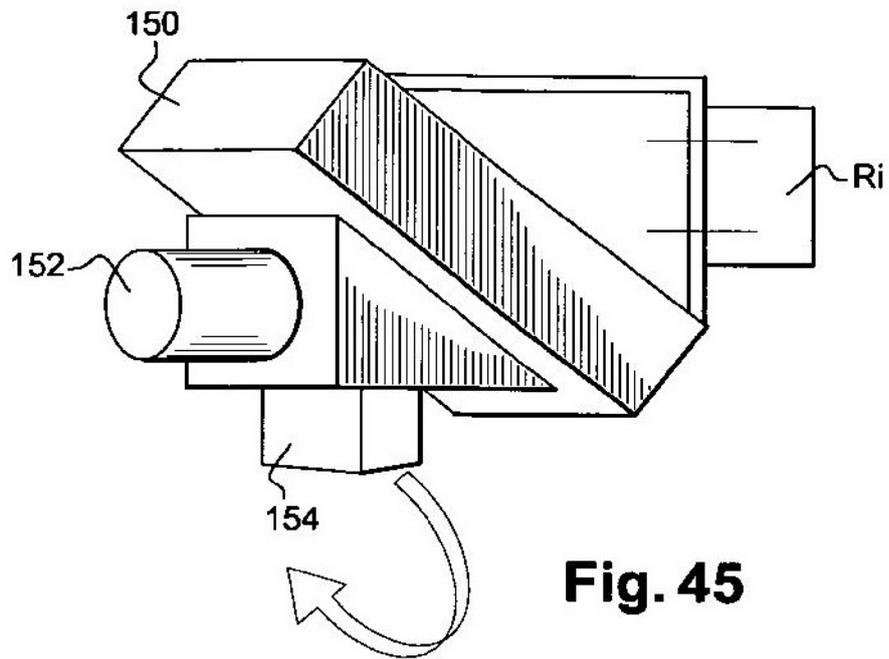
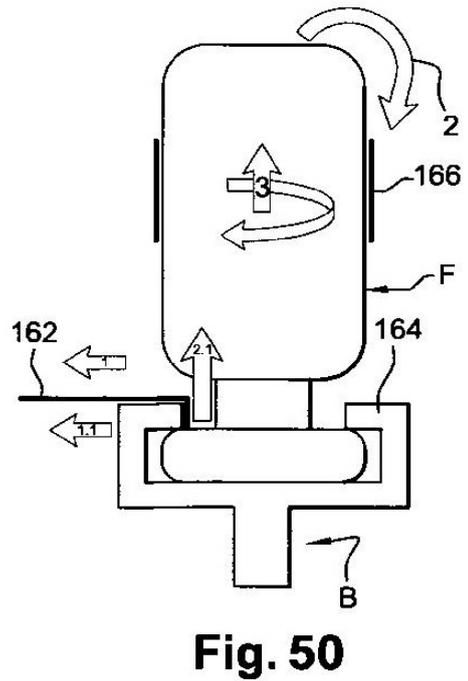
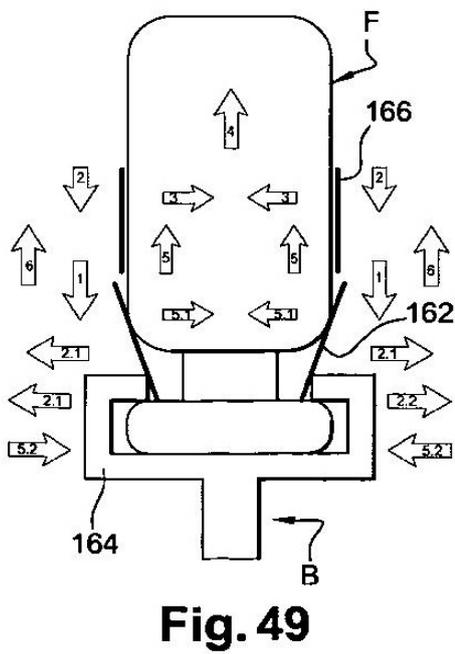
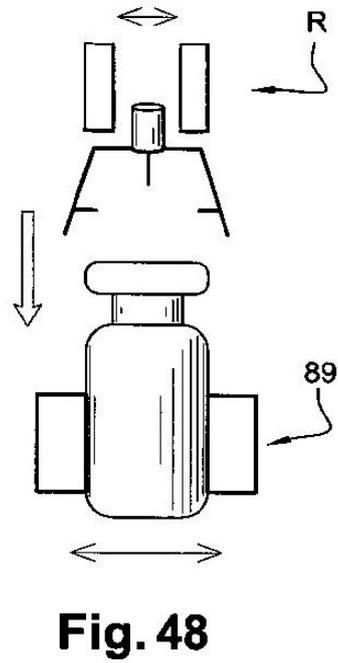
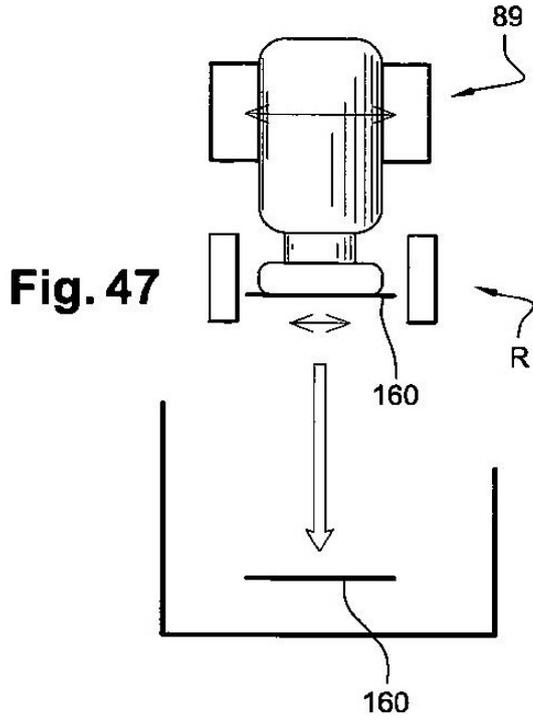


Fig. 44





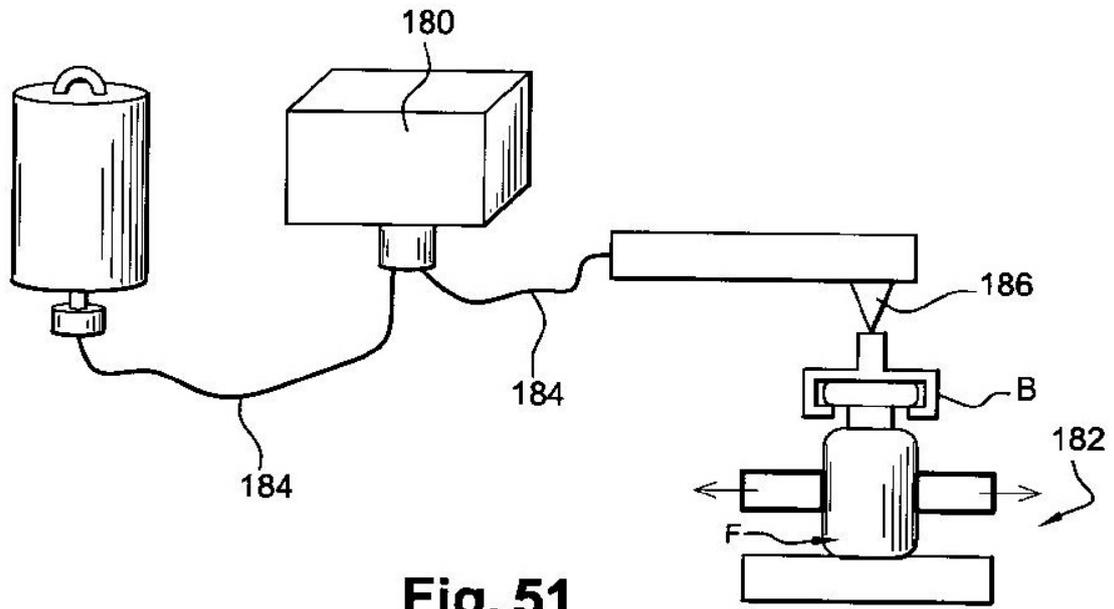


Fig. 51

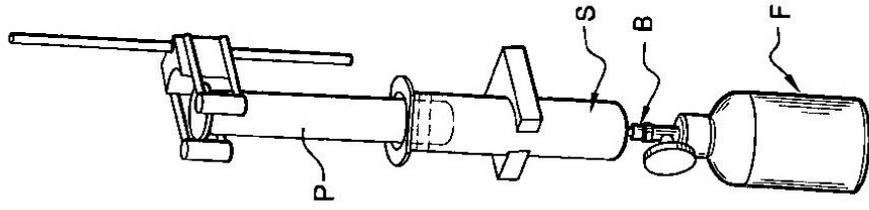


Fig. 52D

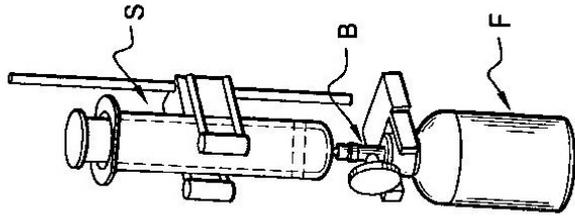


Fig. 52C

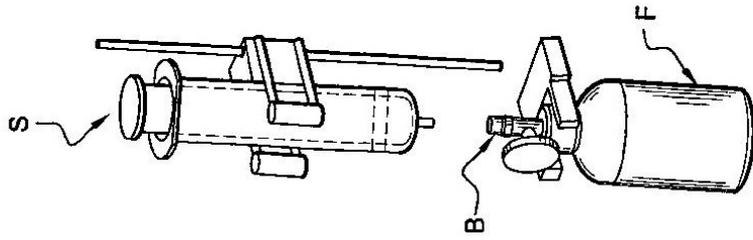


Fig. 52B

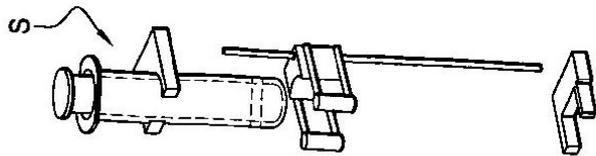


Fig. 52A

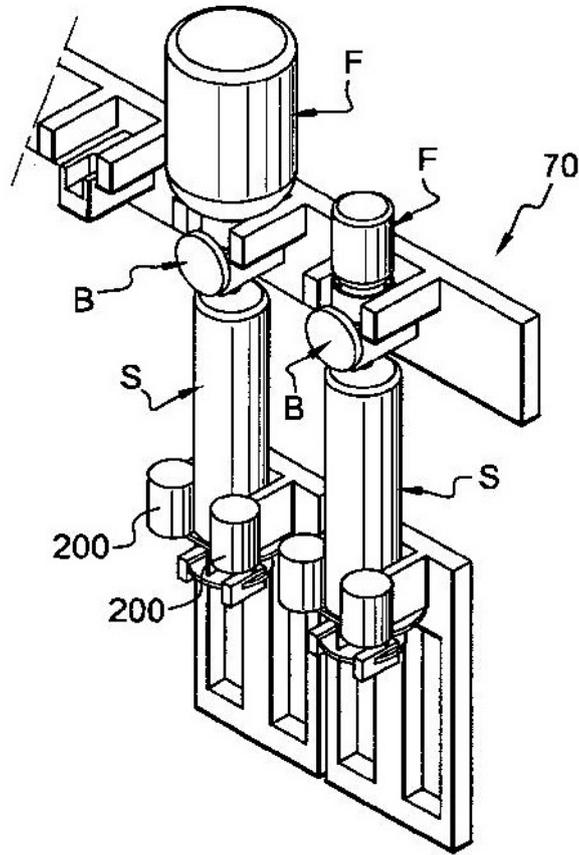


Fig. 53

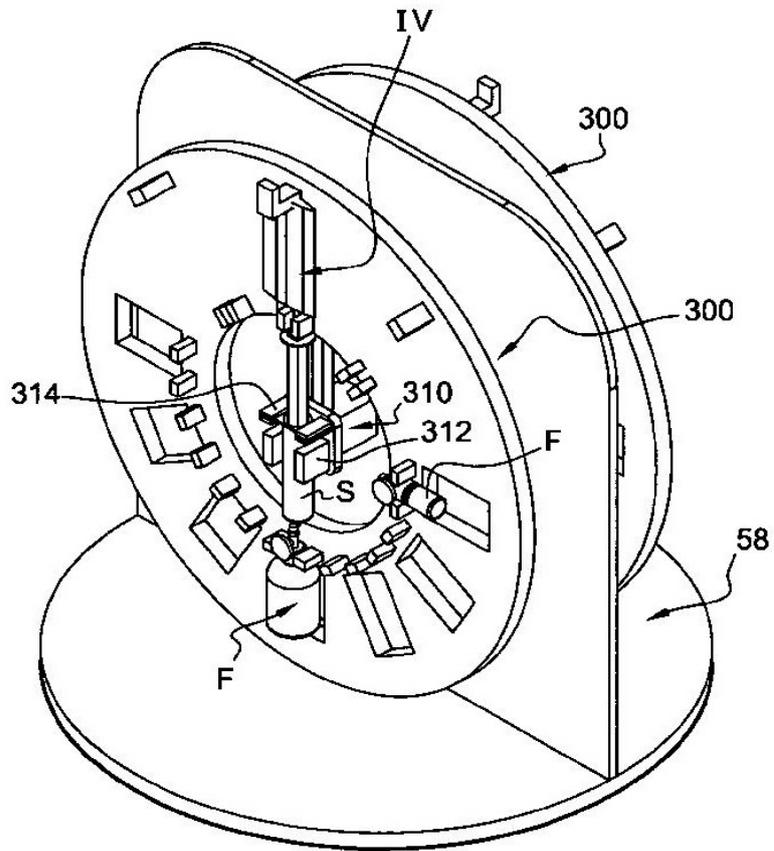
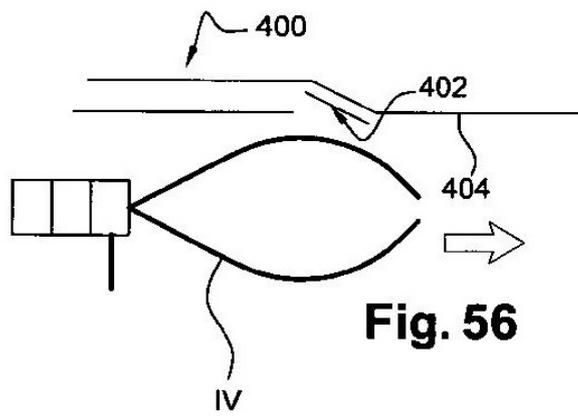
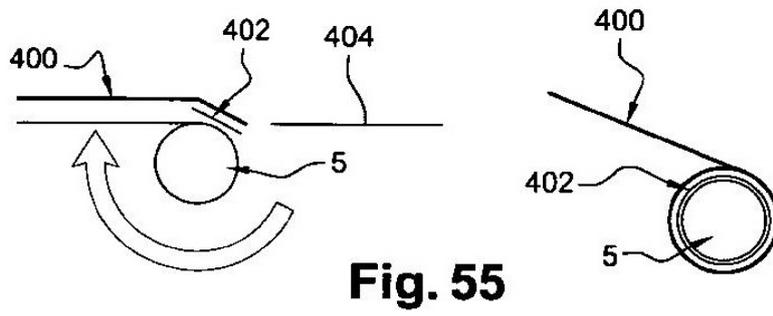


Fig. 54



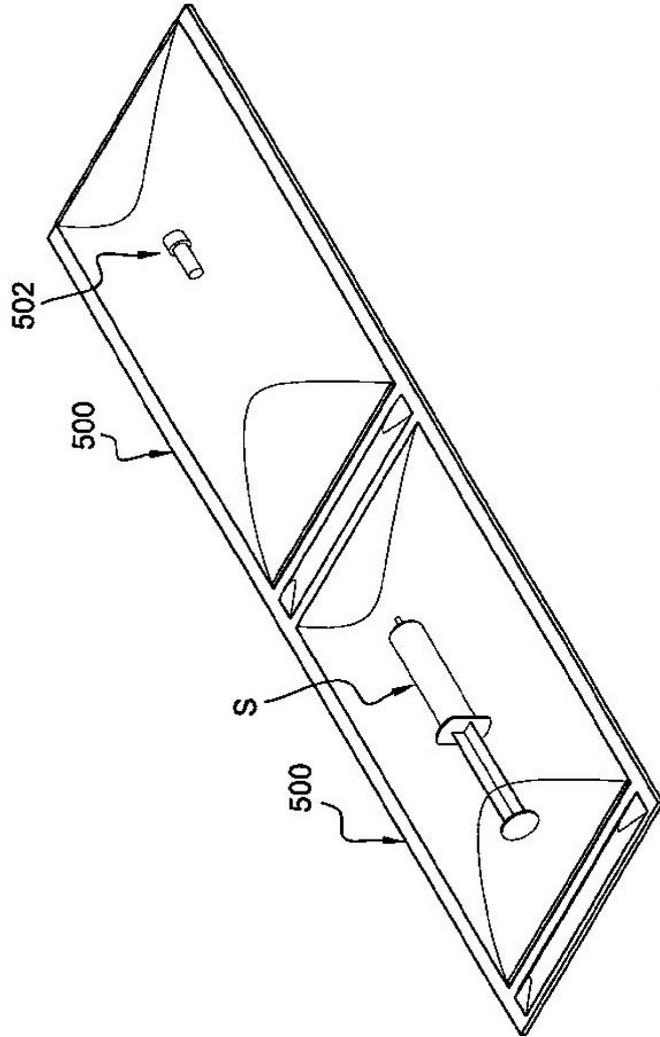


Fig. 57

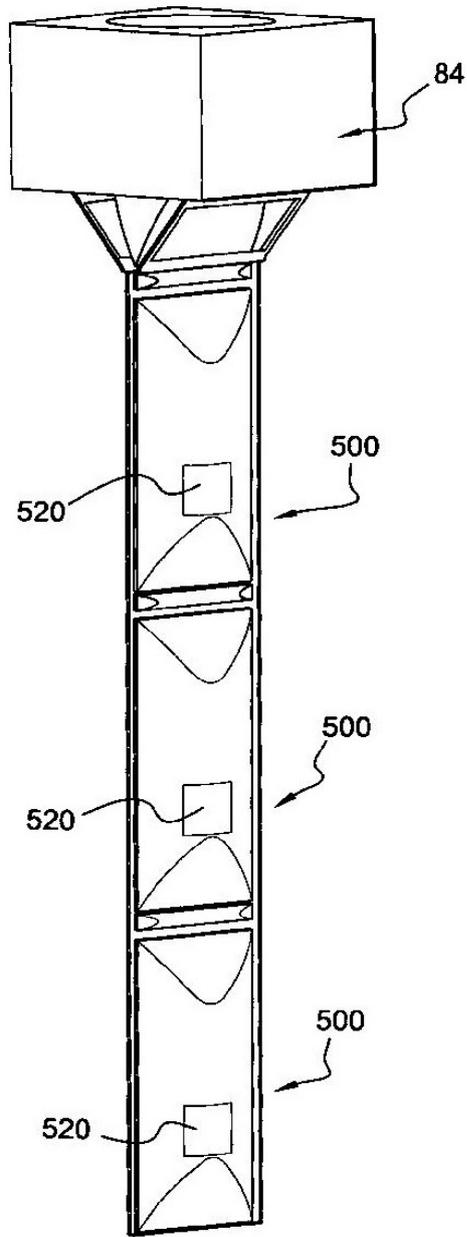


Fig. 58

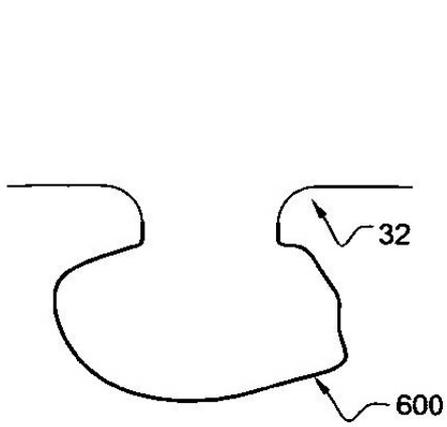


Fig. 59

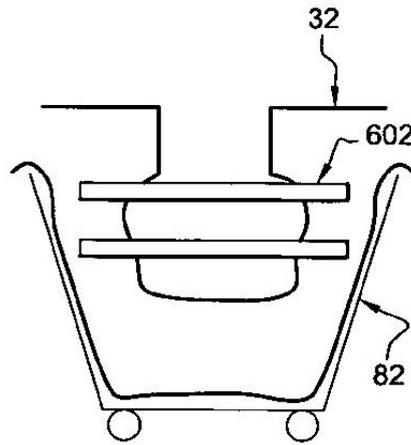


Fig. 60

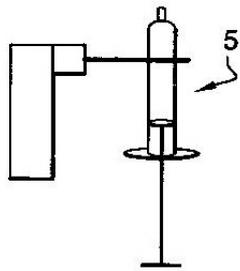


Fig. 61

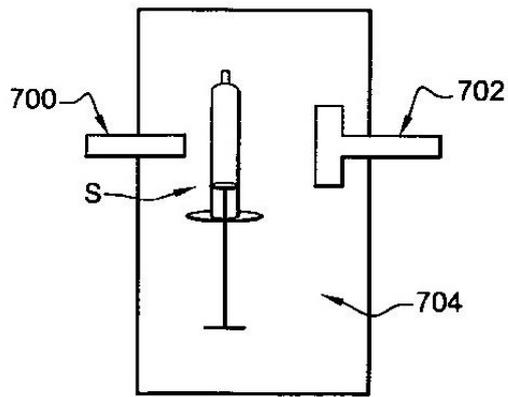


Fig. 62

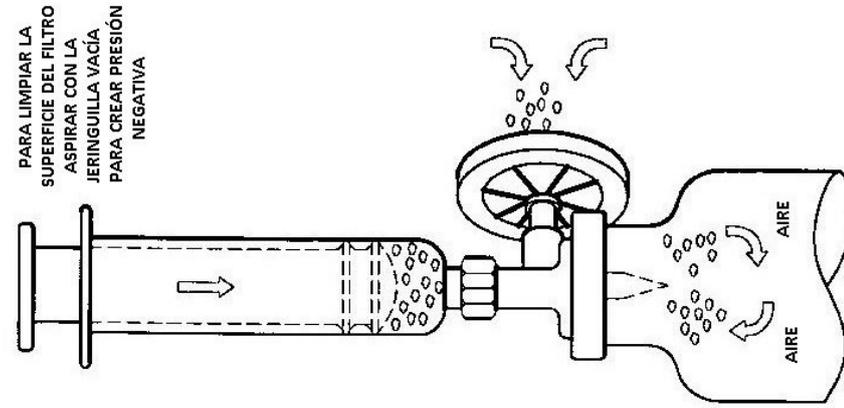


Fig. 63C

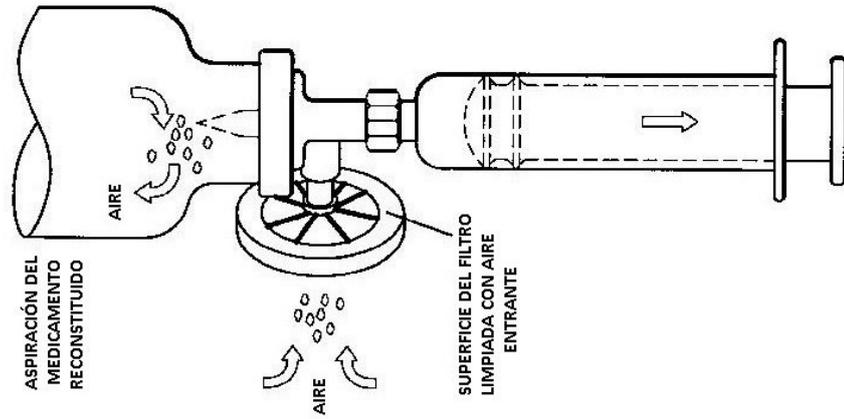


Fig. 63B

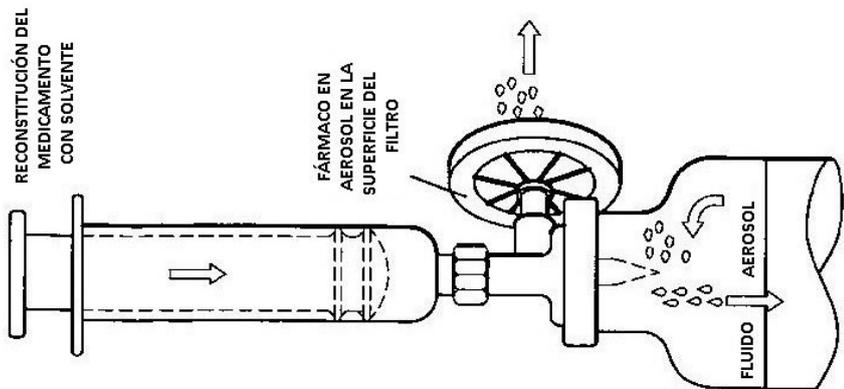


Fig. 63A