

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 240**

51 Int. Cl.:

B01F 11/00 (2006.01)

G05B 19/4155 (2006.01)

A61J 3/00 (2006.01)

B01F 15/00 (2006.01)

B01F 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2012 PCT/IB2012/056926**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO2013080190**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2012 E 12815797 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2786215**

54 Título: **Método para reconstitución de medicamentos en polvo**

30 Prioridad:
02.12.2011 US 201161566255 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2017

73 Titular/es:
**AESYNT B.V. (100.0%)
Hoogoorddreef 15
1101 BA Amsterdam, NL**

72 Inventor/es:
**FIORAVANTI, FABIO;
BIANCO, WALTER;
MARINKOVIC, SASA y
KUCICH, GABRIELE**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 606 240 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

Método para reconstitución de medicamentos en polvo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para reconstitución de medicamentos en polvo.

10 Antecedentes de la invención

10 Como es conocido, los medicamentos se almacenan frecuentemente en forma de polvo (liofilizada) porque pierden rápidamente su potencia una vez que se mezclan en solución. Los medicamentos en polvo se usan típicamente para administración parenteral, y en la terminología ordinaria se denominan a menudo "polvo para inyección" (PI), "inyección de polvo seco" o "polvo para reconstitución". Una amplia lista de muestras de polvo seco para inyección se puede ver en la Farmacopea de Estados Unidos bajo USP 29-NF 24.

15 Los medicamentos en polvo anteriores se tienen que mezclar en un recipiente (normalmente un vial) con un líquido que en general se denomina "los diluyentes", es decir, reconstituir.

20 Una vez que los diluyentes se han añadido al medicamento en polvo, hay que agitar la mezcla de líquido-polvo en el recipiente hasta que el medicamento en polvo esté disuelto completamente, es decir, el proceso de reconstitución haya terminado. Por ejemplo, la USP define la terminación del proceso de reconstitución como el estado en el que no es visible residuo de polvo no disuelto o la solución constituida no es significativamente menos clara que un volumen igual de los diluyentes o agua purificada.

25 Para la mayoría de los medicamentos químicos, no se describe ningún manejo y técnica especiales para lograr una reconstitución eficiente, y en la mayoría de los casos la efectividad de la reconstitución solamente se centra en la efectividad de la agitación, donde el procedimiento óptimo se lograría por la agitación del recipiente que disuelve completamente el medicamento en el tiempo más corto.

30 A veces, desde el punto de vista comercial, los medicamentos están sujetos a estrictas instrucciones sobre cómo realizar la agitación del recipiente, pero estas instrucciones son a menudo vagas y genéricas tal como "agitación suave", o "no agitar". De hecho, en la mayoría de los casos, las instrucciones se dan al objeto de evitar la formación de espuma o la formación de gel en el medicamento reconstituido o en cualquier caso para limitar la sobrepresión en el recipiente que posteriormente podría dar lugar a efectos de pulverización o aerosol cuando se abra el recipiente.

35 De ordinario no se dispone de instrucciones más exactas, porque el proceso de reconstitución es realizado por un operador, típicamente un técnico en farmacia, que maneja y mueve el recipiente a reconstituir; el resultado depende en gran parte de los conocimientos y entrenamiento individuales del operador y a menudo también está condicionado por limitaciones medioambientales. Además, cuando un operador tiene que realizar la agitación, podría implementarse adecuadamente instrucciones no exactas relativas a la agitación, cuando el tiempo de reconstitución podría ser de unos pocos segundos a minutos, puesto que ningún operador estaría en condiciones de repetir manualmente un movimiento complejo durante un tiempo tan largo.

45 Por esta razón, la mayor parte de la investigación y de las soluciones en los años pasados se centró en el diseño de un sistema automatizado para reconstitución de medicamentos en polvo cuya finalidad sea optimizar el proceso de agitación, logrando la mejor disolución del medicamento en polvo en el tiempo más corto.

50 WO 2006/12421 describe un aparato provisto de una mezcladora para reconstitución de medicamentos.

Aunque varios sistemas automatizados para reconstitución de medicamentos en polvo se han diseñado y están actualmente disponibles en el mercado, solamente se ha utilizado hasta ahora un número limitado de grados de libertad para realizar la agitación.

55 Los sistemas disponibles en el mercado realizan la agitación por los movimientos siguientes:

- rotación del recipiente alrededor de su eje longitudinal;
- giro del vial recipiente alrededor de un eje central de un disco rotativo donde el recipiente tiene su eje longitudinal paralelo o inclinado o incluso ortogonal a dicho eje de rotación;
- agitación del recipiente con frecuencia variable;
- agitación del recipiente a través de un movimiento rototranslacional alrededor de dos o tres ejes; e
- inducir un torbellino dentro de los diluyentes por medio de una herramienta de mezcla sumergida en los diluyentes.

5 Ningún sistema actual es adecuado para la implementación de una técnica de agitación compleja en base a una combinación de más de un movimiento, por ejemplo girando el recipiente alrededor de un eje vertical, moviendo luego el eje longitudinal del recipiente sobre la superficie de un cono y agitando después suavemente el recipiente a una velocidad casi cero en el nivel del obturador de vial, y mayor velocidad en la parte inferior del obturador.

Por lo tanto, aquí se necesita un método para el método de reconstitución reducido, controlado y repetible para la disolución efectiva de un medicamento en polvo.

10 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un método de control de un robot usado para una operación de reconstitución de medicamento como el definido en la reivindicación 1.

15 Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá con referencia a los dibujos anexos donde:

20 La figura 1 representa de manera simplificada un sistema para una reconstitución de medicamentos en polvo según la presente invención.

La figura 2 representa operaciones del sistema de la presente invención.

25 Las figuras 3a, 3b, 3c 3d y 3e muestran diferentes operaciones según la presente invención.

Mejor modo de llevar a la práctica la invención

30 La figura 1 representa un sistema usado para una reconstitución de medicamentos en polvo donde se implementa un método de control de un robot según la presente invención.

El sistema 1 incluye un robot 2 (de tipo conocido) diseñado para sujetar un recipiente 3 (de un tipo conocido, normalmente un vial) donde se mezcla un medicamento liofilizado 4 con un líquido 5 (los diluyentes) en el transcurso de un proceso de reconstitución.

35 El recipiente 3 es alargado a lo largo de un eje longitudinal H (en el ejemplo representado el recipiente 3 tiene forma cilíndrica tubular coaxial con el eje H) y tiene un agujero cerrado por una cápsula 6 de tipo conocido.

40 El recipiente 3 es sujetado por un elemento de agarre-sujeción 9 del robot 2; tal elemento de agarre-sujeción es móvil desde una posición cerrada (representada en las figuras) donde el recipiente 3 es sujetado establemente por el elemento de agarre 9 a una posición abierta (no representada) donde el recipiente es liberado a un alojamiento 10 al final de las operaciones de reconstitución.

45 En el ejemplo representado, el robot 2 tiene seis grados de libertad (naturalmente se puede usar robots diferentes) e incluye:

- una porción inferior 12 angularmente móvil alrededor de un primer eje vertical A1 con respecto a una porción de base 13;

50 - un primer brazo 15 que tiene un extremo 15a conectado de manera pivotante con la porción de base 12 y angularmente móvil alrededor de un segundo eje horizontal A2;

- un segundo brazo 16 que tiene un primer extremo 16a conectado al segundo extremo 15b del brazo 15 de manera pivotante y angularmente móvil alrededor de un tercer eje horizontal A3;

55 - un cabezal 17 soportado por una segunda porción de extremo 16b del brazo 16 y móvil alrededor de un cuarto eje horizontal A4 con respecto al brazo 16;

60 - el elemento de agarre-sujeción 9 que puede girar alrededor de un quinto eje A5 con respecto al cabezal 17. El elemento de agarre-sujeción 9 también se puede mover a lo largo de un sexto eje A6 con respecto al cabezal 17.

El robot 2 comunica con una unidad computerizada 20 que controla los accionadores (no representados) del robot 3 para movimiento en el espacio, con respecto a un sistema de referencia X, Y, Z, el recipiente 3 según una trayectoria cuya definición se explicará más adelante.

65 El movimiento del recipiente 3 se usa para mezclar de forma completa y satisfactoria el medicamento liofilizado 4 con el líquido 5 en una fase de reconstitución del medicamento.

La unidad computerizada 20 tiene una base de datos interna DB (o varias) cuyo uso se explicará más adelante.

5 La unidad computerizada tiene una interfaz de usuario 22 (de tipo conocido) que puede incluir un teclado, un ratón, una pantalla táctil u otros medios adecuados para introducir datos y que presenta los resultados.

La operación del método de reconstitución de medicamento según la presente invención se ilustra con referencia a la figura 2.

10 En un bloque 100 un operador, por medio de la interfaz de uso 22 (por ejemplo la pantalla táctil), introduce datos indicativos del medicamento a someter a reconstitución. Por ejemplo, se puede introducir el nombre comercial del medicamento o la composición activa del medicamento.

15 En base a la entrada del operador, el sistema 1 accede a la base de datos interna DB que presenta una lista de movimientos primitivos P1, P2, ... Pi, ... Pn a usar en el proceso de reconstitución del medicamento seleccionado (bloque 110).

20 Cada movimiento primitivo imita un movimiento realizado por un operador en una fase de reconstitución e incluye la instrucción computerizada para mover el recipiente 3 por medio del robot 2 según una trayectoria predeterminada que, en el espacio tridimensional X, Y, Z, define un movimiento simple predefinido tal como rotación, una traslación según uno o dos ejes, un movimiento pendular, etc.

25 Preferiblemente, la base de datos DB puede estar configurada para contener una lista de números de medicamentos, y respectivos movimientos primitivos y limitaciones de movimiento están asociados con cada medicamento almacenado enumerado.

Medicamento 1	P1, P2	Limitación 1
Medicamento 2	P2, P4	Limitación 2
Medicamento i		
Medicamento n		

Siguen a continuación ejemplos no limitativos de movimientos primitivos:

30 * Movimiento primitivo P1 (NONE): el recipiente alargado 3 conteniendo el medicamento es agitado por el robot 3 a lo largo de una trayectoria incluyendo una primera dirección D1 paralela a su eje principal H y una segunda dirección D2 perpendicular a la primera dirección D1 sin aplicar ningún movimiento de revolución/rotativo adicional al recipiente 3 durante la traslación anterior (véase la figura 3a).

35 * Movimiento primitivo P2 (SWEEP_CONE): el eje H del recipiente se desplaza a lo largo de una trayectoria D3 que descansa sobre la superficie de un cono (véase la figura 3b) - la velocidad angular del recipiente rotativo 3 puede ser constante, sinusoidal o tener un perfil de dientes de sierra. El cono es barrido totalmente o limitado a un arco (0°-360°);

40 * Movimiento primitivo P3 (SWEEP_CYLINDER): el eje H del recipiente se desplaza a lo largo de una trayectoria D4 que descansa sobre la superficie de un cilindro (véase la figura 3c) - la velocidad angular del recipiente rotativo puede ser constante, sinusoidal o tener un perfil de dientes de sierra. El cono es barrido totalmente o limitado a un arco (0°-360°);

45 * Movimiento primitivo P4 (CUSTOM): el eje H del recipiente se desplaza a lo largo de una trayectoria que descansa sobre una superficie personalizada paramétrica definida en el espacio 3D;

50 * Movimiento primitivo P5 (PENDULUM_AXIS): el eje H está sometido a un movimiento de giro pendular alrededor del eje A5 en un plano variable (figura 3d). El recipiente 3 puede someterse a una velocidad angular que puede ser constante, sinusoidal o seguir un perfil de dientes de sierra. La rotación alrededor del eje de rotación del robot se puede limitar a un arco (0°-360°).

Los movimientos primitivos se pueden crear en una fase de establecimiento (bloque 105) de la siguiente manera.

55 En la fase de establecimiento, un medio de medición inercial (representado esquemáticamente en la figura 3) está acoplado con el recipiente 3 (el medio de medición inercial de tipo conocido puede incluir un acelerómetro y/o un giroscopio que tienen ejes paralelos al eje H) que miden los movimientos del recipiente 3 que es movido manualmente por un operador especializado que sujeta y agita el recipiente para efectuar una fase de reconstitución según un protocolo predeterminado.

60

El medio de medición inercial mide ángulos, posiciones y aceleraciones que describen un movimiento tridimensional de reconstitución de medicamento para la reconstitución del medicamento. El movimiento tridimensional anterior de reconstitución de medicamento es analizado por medio de software comercial que extrae los movimientos primitivos que se aproximan a los únicos movimientos que el operador ha realizado manualmente.

5 Con respecto a la limitación de movimiento, son posibles los ejemplos siguientes:

- limitaciones indicativas de posiciones límite que los brazos de partes de robot 2 (brazos por ejemplo) o el recipiente 3 no deben superar durante la fase de reconstitución;

10 - valores de velocidad máxima que las partes del robot 2 (brazos por ejemplo) o el recipiente 3 no deben superar, durante la fase de reconstitución;

15 - ángulos de inclinación máximos que las partes del robot 2 (brazos por ejemplo) o el recipiente 3 no deben superar, durante la fase de reconstitución;

20 - valores de aceleración máximos que las partes del robot 2 (brazos por ejemplo) o el recipiente 3 no deben superar, durante la fase de reconstitución. Una lista de los primitivos generados para el medicamento de interés se muestra en la interfaz 22 (bloque 120) de modo que el operador pueda seleccionar todos los primitivos o un subconjunto de primitivos. La selección de los primitivos puede ser efectuada por medio de la pantalla táctil 22 por ejemplo.

25 Además, por cada primitivo seleccionado, el operador puede definir los parámetros cinemáticos que están relacionados con el primitivo en cuestión. Ejemplos de parámetros cinemáticos son: finales de posición, valores de velocidad máxima, ángulos de inclinación máximos, valores de aceleración máximos, etc. El robot 2 ejecuta entonces secuencialmente los primitivos que han sido descargados, es decir, mueve el recipiente 3 según las instrucciones de los primitivos (bloque 125).

30 Durante el movimiento del recipiente, las posiciones reales y físicas en el espacio tridimensional/parámetros dinámicos (aceleraciones/inclinaciones) del recipiente 3 son registradas por medio de un medio de medición inercial IM que puede ser el mismo que el usado en la fase de establecimiento.

35 Las posiciones registradas (bloque 130) en el espacio tridimensional/parámetro dinámico son comparadas (bloque 140) con los movimientos correspondientes de los movimientos primitivos que -como ya se ha explicado- han sido definidos en una fase de establecimiento bajo reconstitución manual realizada por un operador especializado.

La comparación puede ser efectuada por un software adecuado que evalúa las diferencias (por medio de una función de correlación por ejemplo) o la comparación puede ser realizada directamente por el operador, por ejemplo presentando datos relevantes de los primitivos (bloque 150).

40 En otros términos, el software o el operador pueden decidir si los movimientos realizados automáticamente por el robot se aproximan lo suficiente a los movimientos que el operador especializado realizó manualmente.

Si el nivel de aproximación se considera suficiente, el operador selecciona una lista de primitivos elegibles.

45 Si el nivel de aproximación no se considera suficiente, el operador puede modificar, en una fase de re-establecimiento, el parámetro cinemático que se haya establecido previamente (desde el bloque 140 al bloque 120). Alternativamente, se puede añadir más primitivos.

50 Si se ejecuta una fase de re-establecimiento, el robot se pone de nuevo en funcionamiento (bloque 125) y se repiten las operaciones anteriores de medición, registro (bloque 130) y comparación (bloque 140) hasta que el operador defina y seleccione una lista de primitivos elegibles (salida del bloque 140, Sí).

55 Los primitivos elegibles seleccionados se muestran en la interfaz de modo que el operador pueda combinarlos y generar el movimiento final que se usa para la reconstitución del medicamento. Combinar los primitivos elegibles implica al menos una de las acciones siguientes:

a) establecer el número de repeticiones de cada primitivo;

60 b) establecer una ejecución simultánea posible de dos o más primitivos al mismo tiempo;

c) establecer la pausa entre dos primitivos adyacentes (es decir, el tiempo durante el que el recipiente no se mueve);

d) establecer el número de repeticiones de la lista completa de primitivos.

65 La acción b) anterior produce un movimiento más complejo que se obtiene combinando (es decir, superponiendo) los componentes del movimiento bajo los ejes X, Y, Z. Por ejemplo, si $x_1(t)$ e $x_2(t)$ representan los movimientos de

ES 2 606 240 T3

dos primitivos respectivos P_i y P_{i+1} a lo largo del eje X , el movimiento más complejo es una composición lineal de $x_1(t)$ e $x_2(t)$.

Se guarda el parámetro del movimiento final.

5 Finalmente, el robot realiza un ciclo de reconstitución moviendo el recipiente según el movimiento complejo final (bloque 200).

10 También en este caso, el medio de medición inercial se puede aplicar al recipiente para registrar el movimiento realizado físicamente por el robot 2. Estos datos registrados se pueden presentar en la interfaz para aprobación o revisión.

REIVINDICACIONES

1. Un método de control de un robot (2) que tiene un elemento móvil para soportar un recipiente (3) preferiblemente alargado a lo largo de un eje (H), conteniendo dicho recipiente (3) un medicamento pulverizado (4) y diluyentes (5); estando diseñado dicho robot (2) para agitar dicho recipiente para permitir que un proceso de reconstitución donde el medicamento pulverizado está disuelto completamente en los diluyentes, **caracterizándose** el método por incluir los pasos siguientes:
- proporcionar una interfaz de usuario (22) para introducir datos indicativos del medicamento a someter a proceso de reconstitución;
 - acceder a una base de datos interna (DB) en base a dichos datos introducidos para enviar, para un medicamento seleccionado, una lista de movimientos primitivos (P1, P2, ... Pi, ... Pn) a usar en dicho proceso de reconstitución; incluyendo cada movimiento primitivo (P1, P2, ... Pi, ... Pn) instrucciones computerizadas para el robot con el fin de mover el recipiente (3) según una trayectoria predeterminada que, en el espacio tridimensional, define un movimiento simple predefinido que imita un movimiento realizado bajo reconstitución manual;
 - operar el robot (2) para ejecutar secuencialmente los movimientos primitivos que han sido emitidos y mover el recipiente (3) según las instrucciones de dichos movimientos primitivos;
 - medir, durante el movimiento del recipiente bajo la acción del robot, posiciones físicas en el espacio y parámetros dinámicos del recipiente (3) creando una lista de datos registrados;
 - comparar las posiciones medidas en el espacio y los parámetros dinámicos con los movimientos correspondientes de los movimientos primitivos que han sido definidos en una fase de establecimiento bajo reconstitución manual realizada por un operador especializado para seleccionar una lista de movimientos primitivos elegibles si se alcanza un nivel de aproximación suficiente;
 - elaborar movimientos primitivos elegibles seleccionados conjuntamente para generar una instrucción para el robot permitiendo un movimiento complejo que abarca dichos movimientos simples; y
 - usar dicho robot (2) para agitar dicho recipiente (3) que es movido en el espacio según dicho movimiento complejo.
2. Un método según la reivindicación 1, donde dicha base de datos interna (DB) proporciona para cada movimiento primitivo una lista de limitaciones.
3. Un método según la reivindicación 1 o 2, donde se lleva a cabo el paso de definición de un número de parámetros cinemáticos que están relacionados con cualquier movimiento primitivo seleccionado antes de operar el robot (2) para ejecutar secuencialmente los movimientos primitivos;
- incluyendo además el método el paso de:
- modificar dichos parámetros cinemáticos si no se alcanza el nivel de aproximación; y
 - operar el robot para ejecutar los movimientos primitivos con parámetros cinemáticos actualizados.
4. Un método definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la lista de dichos movimientos primitivos incluye dos o más de los siguientes movimientos primitivos:
- * un movimiento primitivo P1 (NONE) en el que el recipiente alargado (3) conteniendo el medicamento es agitado por el robot (2) a lo largo de una trayectoria incluyendo una primera dirección (D1) paralela a su eje principal (H) y una segunda dirección (D2) perpendicular a la primera dirección (D1) sin aplicar ningún movimiento de revolución/rotativo adicional al recipiente (3) durante la traslación anterior;
 - * un movimiento primitivo P2 (SWEEP_CONE) en el que el eje (H) del recipiente (3) se desplaza a lo largo de una trayectoria que descansa sobre la superficie de un cono y donde la velocidad angular del recipiente rotativo (3) puede ser constante, sinusoidal o tener un perfil de dientes de sierra; el cono es barrido totalmente o limitado a un arco de entre 0° y 360°;
 - * un movimiento primitivo P3 (SWEEP_CYLINDER) en el que el eje (H) del recipiente (3) se desplaza a lo largo de una trayectoria que descansa sobre la superficie de un cilindro y donde la velocidad angular del recipiente rotativo (3) puede ser constante, sinusoidal o tener un perfil de dientes de sierra; el cono es barrido totalmente o limitado a un arco de entre 0° y 360°;
 - * un movimiento primitivo P4 (CUSTOM) en el que el eje (H) del recipiente (3) se desplaza a lo largo de una trayectoria que descansa sobre una superficie personalizada paramétrica definida en el espacio tridimensional;

* un movimiento primitivo P5 (PENDULUM_AXIS) en el que el eje (H) está sujeto a un movimiento de giro pendular en un plano variable y donde el recipiente (3) puede estar sometido a una velocidad angular que puede ser constante, sinusoidal o seguir un perfil de dientes de sierra; la rotación alrededor del eje de rotación del robot se puede limitar a un arco de entre 0° y 360°.

5. Un método según la reivindicación 2, donde las limitaciones incluyen una o varias de las siguientes:

- limitaciones indicativas de posiciones límite que las partes de robot (2) o el recipiente (3) no deben superar durante la fase de reconstitución;

- valores de velocidad máxima que las partes del robot (2) o el recipiente (3) no deben superar, durante la fase de reconstitución;

- ángulos de inclinación máximos que las partes del robot (2) o el recipiente (3) no deben superar, durante la fase de reconstitución;

- valores de aceleración máximos que las partes del robot (2) o el recipiente (3) no deben superar, durante la fase de reconstitución.

6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los movimientos primitivos son creados en dicha fase de establecimiento, donde:

- un medio de medición inercial (IM) está acoplado con el recipiente (3) para medir los movimientos del recipiente (3) mientras un operador especializado sujeta manualmente y agita el recipiente para efectuar una fase de reconstitución según un protocolo predeterminado;

- dicho medio de medición inercial mide posiciones y parámetros dinámicos que describen un movimiento tridimensional de reconstitución de medicamento para la reconstitución del medicamento;

- analizar dicho movimiento tridimensional de reconstitución de medicamento para extraer movimientos primitivos que se aproximan a los únicos movimientos que el operador ha realizado manualmente.

7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde elaborar dichos movimientos primitivos conjuntamente implica al menos una de las acciones siguientes:

e) establecer el número de repeticiones de cada movimiento primitivo;

f) establecer una ejecución simultánea posible de dos o más movimientos primitivos al mismo tiempo;

g) establecer la pausa entre dos movimientos primitivos adyacentes;

h) establecer el número de repeticiones de la lista completa de movimientos primitivos.

FIG. 1

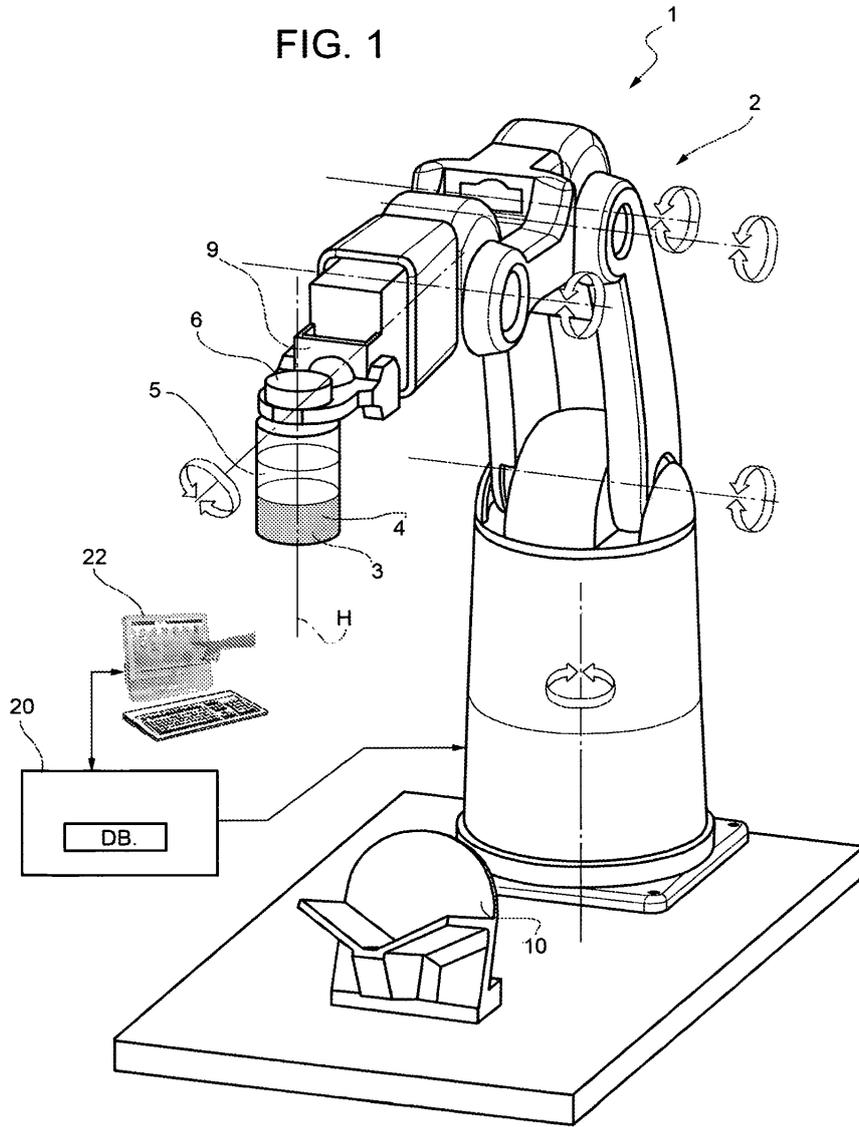


FIG. 2

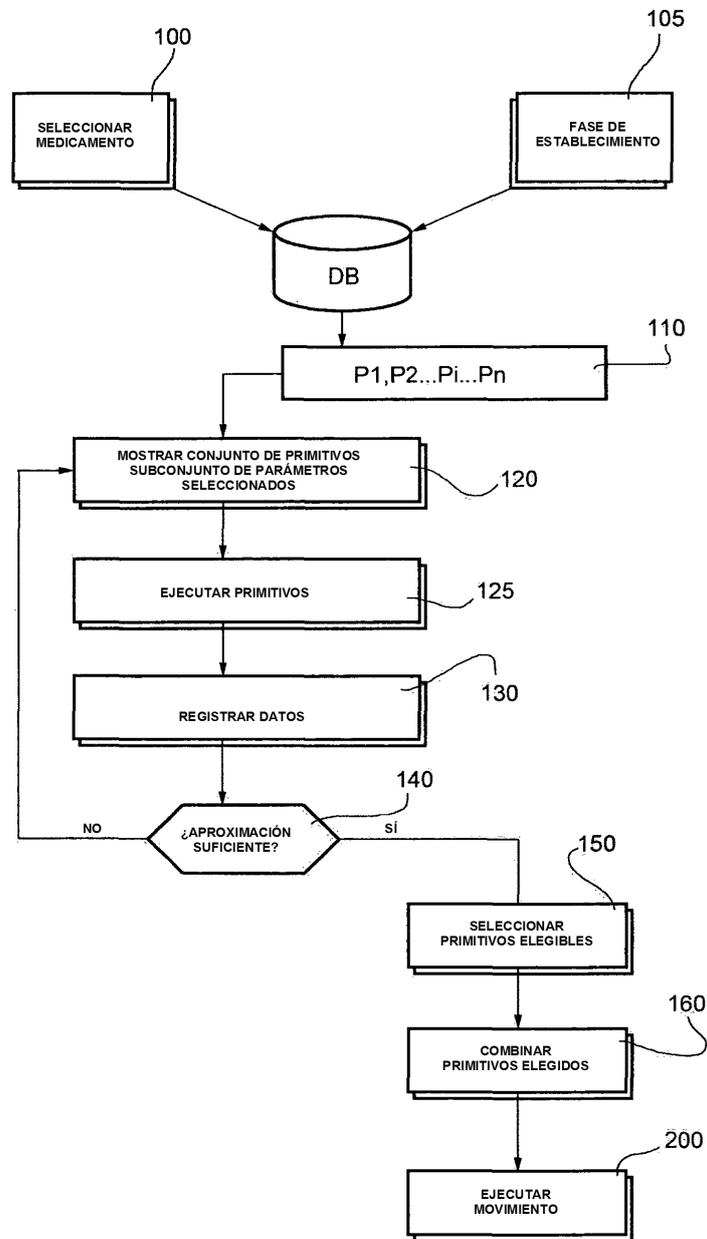


FIG. 3a

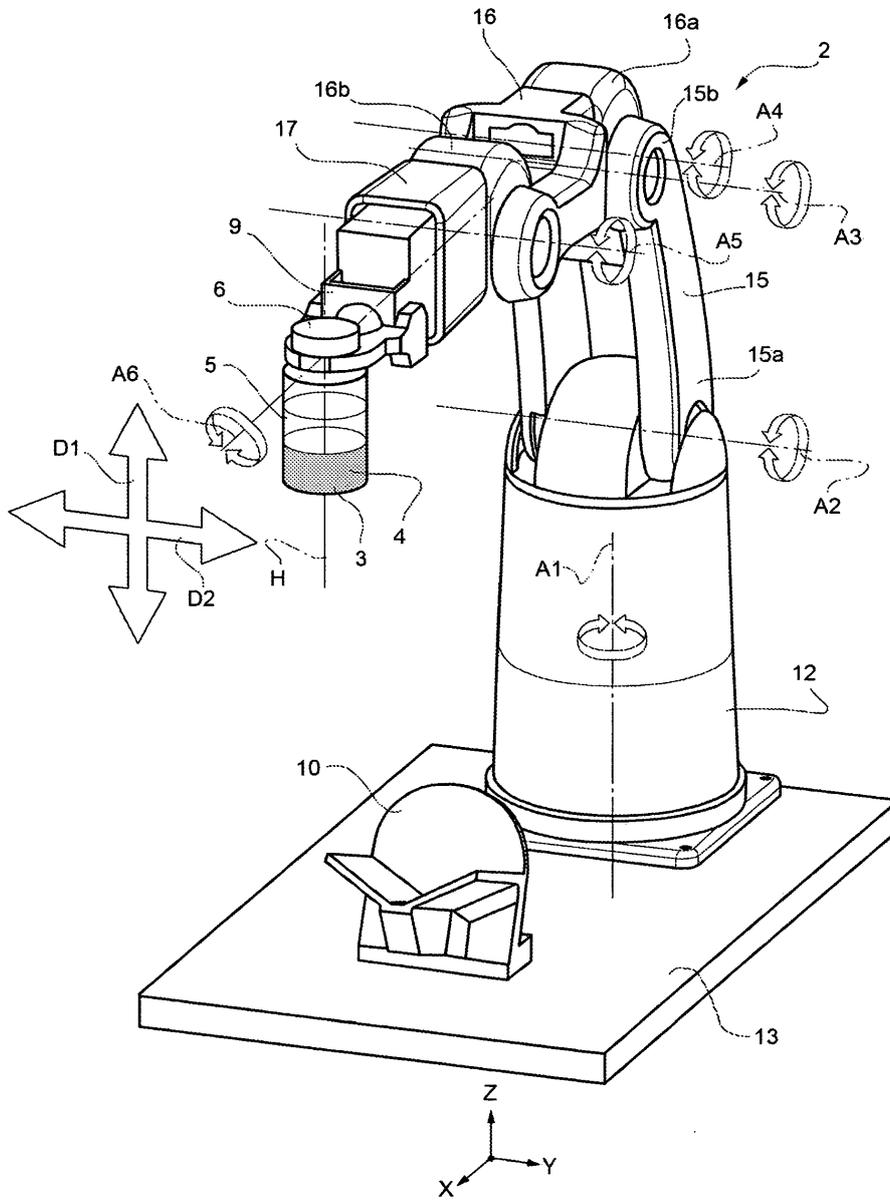


FIG. 3b

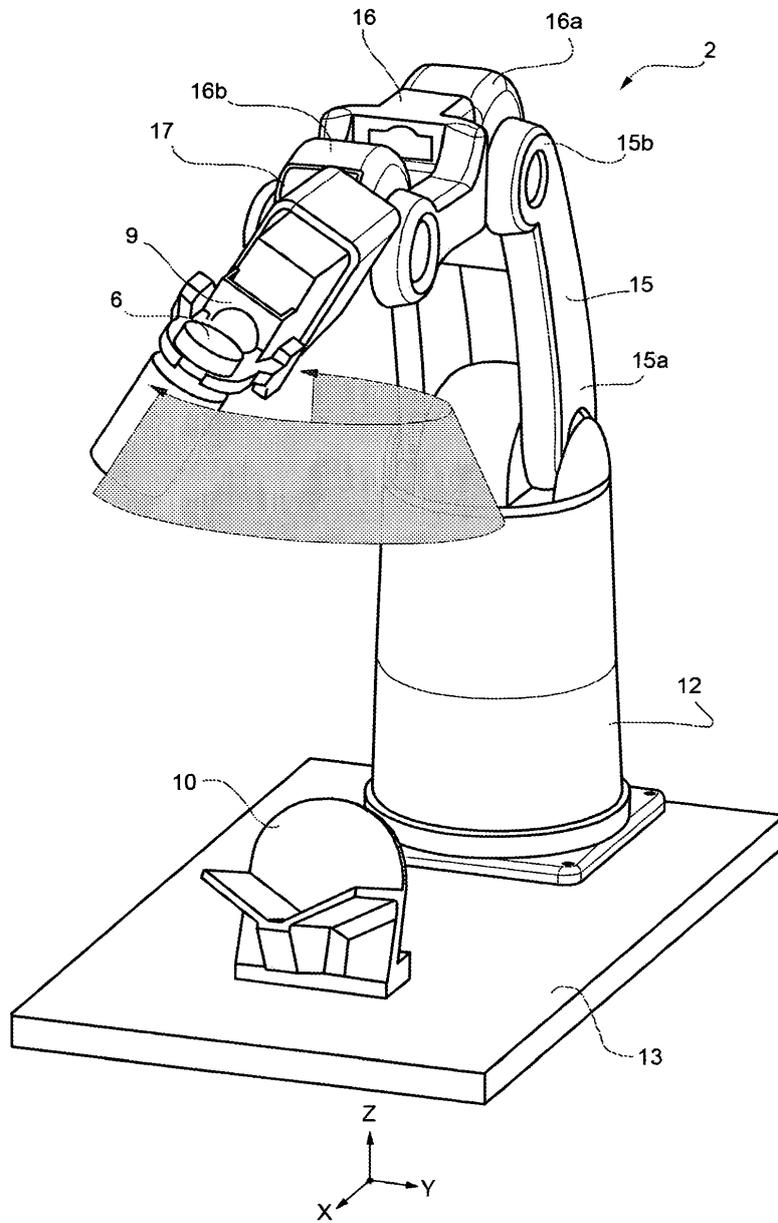


FIG. 3c

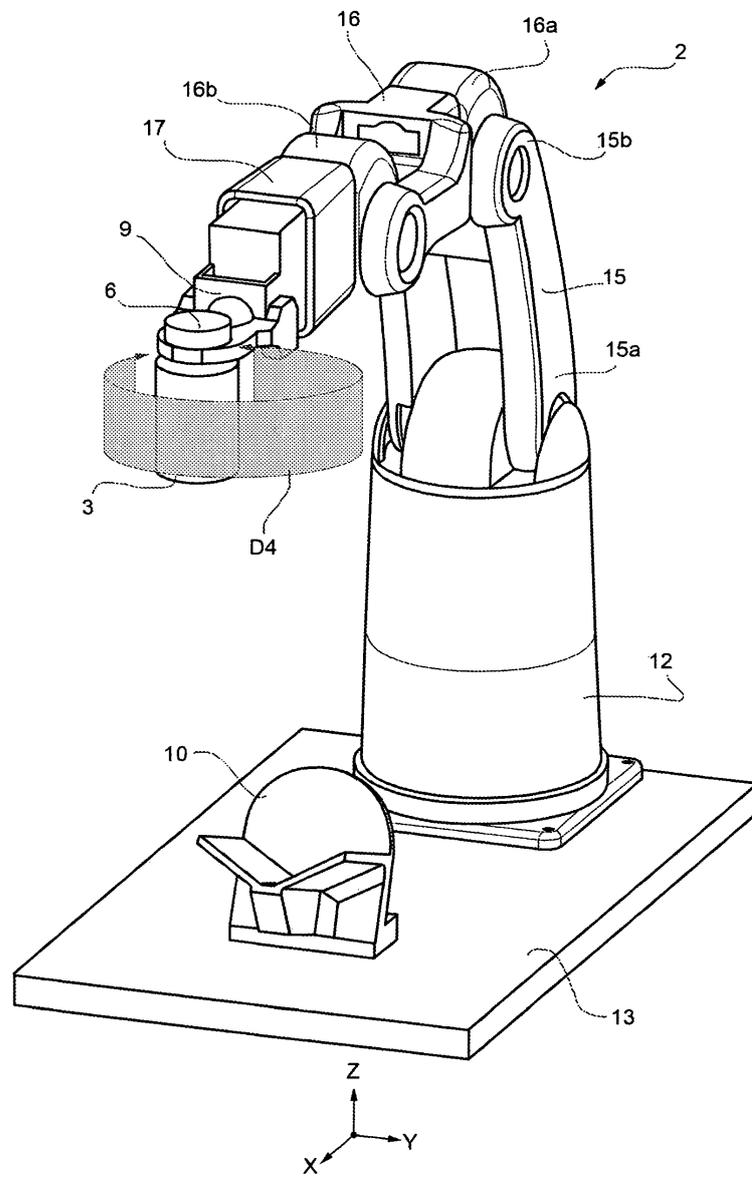


FIG. 3d

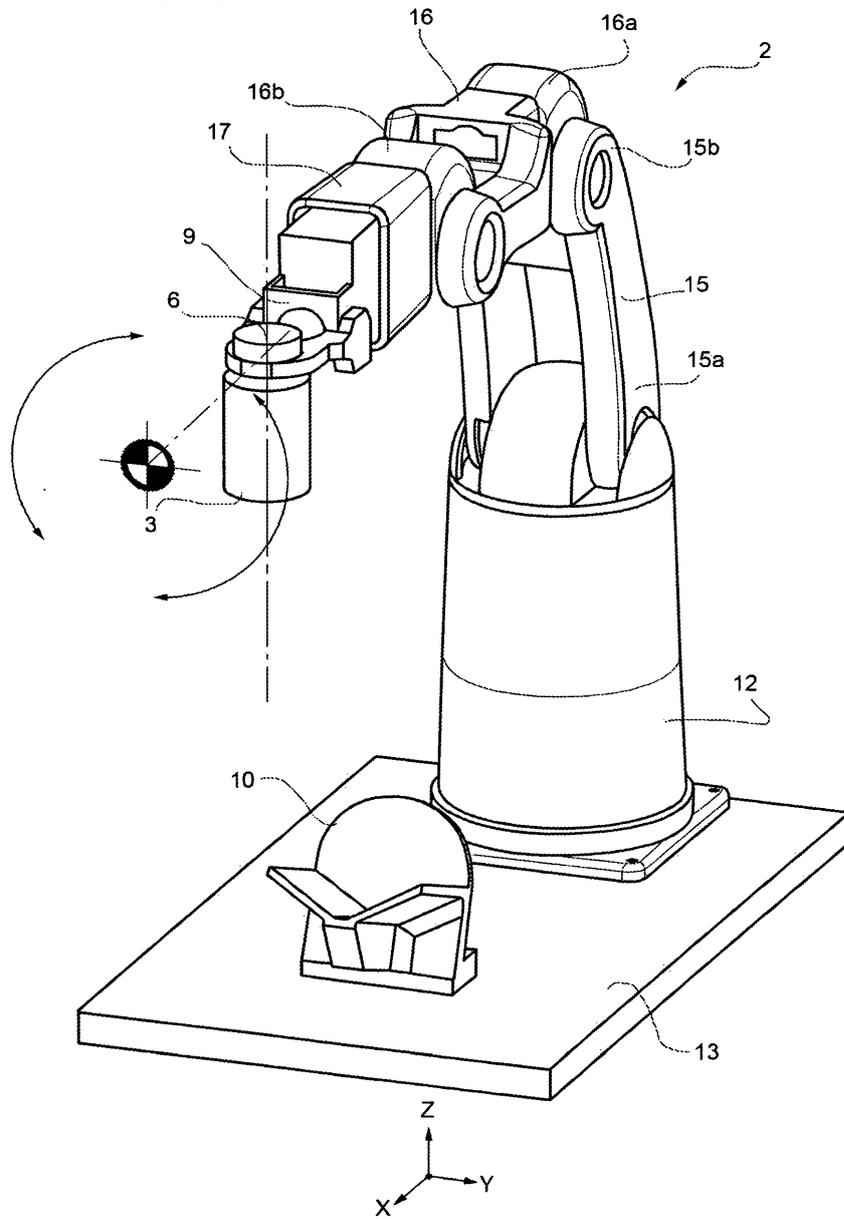


FIG. 3e

