

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 673**

51 Int. Cl.:

**B33Y 30/00** (2015.01)

**B25J 9/16** (2006.01)

**G05B 19/4099** (2006.01)

**G06F 17/50** (2006.01)

**B29C 67/00** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2014 PCT/US2014/060042**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15054577**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2014 E 14851795 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3055133**

54 Título: **Sistema y estación de trabajo para el diseño, fabricación y ensamblaje de construcciones de biomaterial**

30 Prioridad:

**11.10.2013 US 201361889856 P**

**25.06.2014 US 201462016815 P**

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

**23.06.2020**

73 Titular/es:

**ADVANCED SOLUTIONS LIFE SCIENCES, LLC  
(100.0%)  
1901 Nelson Miller Parkway  
Louisville, KY 40223, US**

72 Inventor/es:

**GOLWAY, MICHAEL;  
PALMER, JUSTIN, C.;  
ELI, JEFFREY, KYLE;  
BARTLETT, JOSHUA, D. y  
COLLINS, ELLSWORTH, H.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 768 673 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Sistema y estación de trabajo para el diseño, fabricación y ensamblaje de construcciones de biomaterial

5 Campo técnico

La descripción se refiere al diseño asistido por ordenador de modelos de estructura de tejido, fabricación robótica y bioensamblaje, y una estación de trabajo para el diseño, fabricación y ensamblaje de construcciones biológicas complejas. El sistema de bioensamblaje permite a los usuarios diseñar/modelar, fabricar y/o analizar estructuras de tejido complejas facilitadas por el nuevo software de modelado de información de estructuras de tejidos (TSIM).

Antecedentes

15 La ingeniería de tejidos a través de la deposición de precisión basada en un dispensador de biomaterial 3-D es una tecnología de rápida evolución que ha pasado de la provocativa ciencia ficción a la realización de trozos de órganos funcionales 3-D "bioimpresos" en poco más de una década. Por simplicidad, como se usa en el presente documento, "bioimpresión" se refiere en general a cualquier tecnología de dispensación de biomateriales que utiliza la deposición 3-D precisa de biomateriales mediante una metodología que es compatible con un dispositivo de prototipos 3-D automatizado, asistido por ordenador (una bioimpresora). Las bioimpresoras 3D facilitadas por diseño asistido por ordenador (CAD) ahora están disponibles como productos minoristas, y las empresas dedicadas a la comercialización de bioimpresoras y productos bioimpresos se cotizan en la Bolsa de Nueva York. El rápido crecimiento en la industria de ingeniería de tejidos en 3-D se debe en gran parte a la demanda de órganos trasplantables y tejidos para reparación de órganos que está aumentando a un ritmo más rápido que el suministro. Por lo tanto, la perspectiva de un marco temporal urgente, la fabricación en gran volumen de construcciones biológicas sintéticas, incluidos tejidos y órganos funcionales, ha atraído ampliamente y ha logrado un importante compromiso de recursos privados y gubernamentales.

La bioimpresión y las bioimpresoras han avanzado significativamente en los últimos años; sin embargo, una bioimpresora independiente todavía tiene muy poca funcionalidad útil. Los usuarios finales a menudo deben desarrollar su propio software y establecer estaciones de trabajo adecuadas, tareas que requieren experiencia en diseño asistido por ordenador, electrónica e ingeniería de materiales relacionados, así como en la ciencia biológica relevante. Por lo tanto, sin recursos ni acceso a un equipo de expertos, el diseño y la bioimpresión de construcciones biológicas como tejidos y órganos sigue siendo competencia de grandes organizaciones y entidades de investigación bien financiadas.

Los sistemas convencionales de ingeniería de tejidos basados en tecnologías de bioimpresión también requieren típicamente grandes espacios de trabajo porque el diseño, la impresión y el ensamblaje se efectúan típicamente en diferentes plataformas.

Las bioimpresoras del estado de la técnica ofrecen una amplia variedad de funcionalidades, en particular en el extremo de dispensación, donde los consumidores pueden elegir entre cabezales de impresión de boquilla simple o múltiple y una amplia gama de mecanismos de dispensación de biomateriales. Las técnicas de deposición basadas en contacto, como la litografía suave y las técnicas de deposición sin contacto, como la inyección de tinta accionada por presión y la escritura directa guiada por láser, se han explotado en el diseño de bioimpresoras. Sin embargo, la mayoría de las bioimpresoras dependen del movimiento del cabezal de impresión a lo largo de tres ejes, lo que logra una deposición precisa en coordenadas planas bidimensionales, pero que limita la construcción de estructuras complejas de tejidos y órganos a un protocolo capa por capa, lo que resulta en complicaciones de soporte de construcción y otros desafíos de construcción en construcciones de múltiples tejidos. Los documentos US2013/089642 A1, WO2013/072874 A1, WO2005/057436 A1 y US 2012/116568 son ejemplos de sistemas de bioensamblaje de acuerdo con el estado de la técnica.

50 Sigue existiendo la necesidad de una estación de trabajo de diseño y fabricación de tejidos tecnológicamente integrales totalmente integrada con el software operativo y de modelado de tejidos para proporcionar una funcionalidad fácil de usar para la ingeniería de tejidos asistida por CAD, y una necesidad de diseños de estaciones de trabajo que logren el modelado, la fabricación y el ensamblaje en un espacio de trabajo más compacto. Además, sigue existiendo la necesidad de diseños de bioimpresoras que proporcionen una mayor flexibilidad en los protocolos de construcción.

Resumen

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las siguientes realizaciones son solo para fines ilustrativos. Las realizaciones de la invención proporcionan un sistema de fabricación y diseño de estructura de tejido intuitivo y fácil de usar, al que se hace referencia aquí como un sistema de bioensamblaje, facilitado por un software que integra a la perfección las modalidades de diseño y fabricación. El sistema de bioensamblaje comprende dos componentes principales: (i) software para "Modelado de información de estructura de tejidos" (TSIM) y (ii) hardware para la preparación, impresión y ensamblaje de bioconstrucciones, denominado "Estación de trabajo de bioensamblaje robótico" (RBW). El RBW proporciona un espacio de trabajo compacto y, en algunas realizaciones, móvil, en el que la impresión/fabricación y el ensamblaje pueden tener lugar en la misma plataforma. El aspecto robótico es capaz de cambiar entre diferentes modalidades, incluidas la preparación, la impresión y el ensamblaje. Se logra una mayor

versatilidad de construcción mediante la utilización de un brazo robótico capaz de moverse a lo largo de al menos seis ejes diferentes, proporcionando así la capacidad de dispensar biomaterial por capas planas no secuenciales y proporcionando la capacidad de dispensar en superficies 3-D de topografías de superficie variable.

5 Una realización de la invención proporciona un sistema de bioensamblaje que comprende un componente de modelado de tejido y un componente de estación de trabajo de bioensamblaje robótico. El componente de modelado de tejidos comprende una interfaz de usuario, al menos un conjunto de herramientas para realizar una operación de objeto seleccionada de las categorías de operación de creación, edición, modelado, transformación, modulación de propiedades de imagen, dibujo, soporte de impresión, simulación, prueba de materiales y combinaciones de los mismos, una base de datos de materiales y un software ejecutable por una máquina para facilitar un método para diseñar un modelo volumétrico de una construcción biológica en la interfaz de usuario.

15 El componente de modelado de tejidos está operativamente vinculado a un componente de estación de trabajo de bioensamblaje robótico y el método comprende: agregar al menos un objeto a un entorno de modelado de objetos en la interfaz de usuario TSIM, en donde agregar comprende seleccionar, crear, importar y combinaciones de los mismos, y además en el que cada objeto agregado puede asociarse con una lista de objetos que comprende parámetros de construcción de material y/o ambientales; realizar una o más operaciones en uno o más objetos en el entorno de modelado para representar un modelo volumétrico deseado; transmitir el modelo volumétrico representado a la estación de trabajo de bioensamblaje robótico con un comando de impresión y/o ensamblaje; e imprimir y/o ensamblar el objeto modelado como una bioconstrucción.

Según algunas realizaciones, se puede realizar una simulación o prueba de materiales antes de efectuar el comando de impresión/fabricación.

25 Otra realización está dirigida a un aparato dispensador de biomaterial robótico que comprende un brazo robótico y un efector final de brazo robótico. El efector final está configurado para agarrar y asegurar una jeringa dispensadora y el brazo robótico proporciona el movimiento de la jeringa a lo largo de al menos seis ejes.

30 Otras realizaciones están dirigidas a las bioconstrucciones diseñadas, fabricadas y ensambladas utilizando el sistema de bioensamblaje y de acuerdo con los métodos de la invención.

Estas y otras realizaciones se entenderán y apreciarán más claramente con referencia a las figuras y la divulgación detallada que se exponen a continuación.

35 Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Representa una estación de trabajo de bioensamblaje robótico ilustrativo (RBW).

40 Figura 2. Representa un efector de brazo robótico RBW ilustrativo que sujeta un cilindro de jeringa cargado con biomaterial y coloca la jeringa para imprimir sobre la etapa de impresión.

Figura 3. Representa la impresión ejemplar de biomaterial mediante dispensación de escritura directa desde una jeringa cargada de biomaterial.

45 Figura 4. 4A representa un entorno ejemplar de modelado de objetos en la interfaz de usuario de TSIM; 4B representa un panel de herramientas de operaciones TSIM ejemplar en el entorno de modelado de objetos.

50 Figura 5. 5A representa un menú de objeto volumétrico ejemplar que muestra la visualización de una lista de objetos una vez que se selecciona un objeto; 5B representa un entorno de modelado ejemplar que muestra una selección de materiales de lista de objetos.

Figura 6. Representa una pantalla de entorno de modelado específica que ilustra un panel de operación de transformación ejemplar.

55 Figura 7. Representa pantallas específicas del entorno de modelado que ilustran la creación de una caja; 7A representa el establecimiento de la base de una caja; 7B representa la configuración de la altura de la caja; 7C representa una caja volumétrica final.

60 Figura 8. Representa pantallas específicas del entorno de modelado que ilustran la creación de una esfera; 8A muestra el establecimiento del diámetro de una esfera; 8B muestra una esfera volumétrica final.

Figura 9. Representa pantallas específicas del entorno de modelado que ilustran la creación de un cilindro; 9A muestra el establecimiento de la base de un cilindro; 9B muestra la configuración de la altura del cilindro; 9C muestra un cilindro volumétrico final.

65

Figura 10. Representa pantallas específicas del entorno de modelado que ilustran la creación de una pirámide; 10A muestra el establecimiento de la base de una pirámide; 10B muestra el establecimiento de una altura de la pirámide; 10C muestra una pirámide volumétrica final.

5 Figura 11. Representa pantallas específicas del entorno de modelado que ilustran una operación de adición simple; 11A selecciona el primer objeto; 11B selecciona el segundo objeto; 11C pinche en el icono de operación de adición para formar un objeto unificado.

10 Figura 12. Representa pantallas específicas del entorno de modelado que ilustran una operación de diferencia simple; 12A seleccionar primero el objeto activo; 12B seleccionar el objeto inactivo siguiente; 12C pinche en el icono de operación de diferencia para dejar una porción del objeto activo que no se cruza con el objeto inactivo.

15 Figura 13. Representa pantallas específicas del entorno de modelado que ilustran una operación de intersección; 13A seleccionar objeto activo como primer objeto; 13B selecciona el segundo objeto; 13C pinche en el icono de operación de intersección para dejar una parte del objeto activo que se cruza con el primer y el segundo objeto.

20 Figura 14. Representa pantallas específicas del entorno de modelado que ilustran una operación de alineación; 14A selecciona un punto en la cara deseada del primer objeto; 14B selecciona el punto en la cara deseada del segundo objeto; 14C pinche en el icono de operación de alineación y el primer objeto se moverá de manera que los puntos de las caras seleccionadas se alineen.

Figura 15. Representa pantallas específicas del entorno de modelado que ilustran dos operaciones más de TSIM; 15A arrastrar; y 15B medir.

25 Figura 16. Representa una pantalla de entorno de modelado específica que ilustra el ajuste del volumen de una imagen DICOM importada en el entorno de modelado de objetos.

Figura 17. Representa una pantalla de entorno de modelado específica que ilustra una operación de extrusión para convertir un boceto en un modelo volumétrico.

30 Figura 18. Representa pantallas específicas del entorno de modelado que ilustran la creación de nuevos objetos volumétricos mediante el trazado de contornos; 18A trazar contornos de una forma T sólida; 18B esboza la configuración de las superficies base y superior para crear un objeto volumétrico; y 18C trazar contornos para crear un nuevo objeto.

35 Figura 19. Representa una pantalla de entorno de modelado específica que ilustra la operación "crear un tubo"; 19A representa la selección de un radio para un boceto ilimitado en el entorno de modelado; y 19B pinchar en el icono de operación "crear un tubo" para formar un tubo volumétrico.

40 Figura 20. Representa una pantalla de entorno de modelado específico para la creación de un árbol vascular y un árbol vascular ejemplar.

Figura 21. Representa una pantalla de impresión ejemplar muy específica en la TSIM-UI.

45 Descripción detallada

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan por referencia en su totalidad.

55 Como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Cualquier referencia a "o" en el presente documento pretende abarcar "y/o" a menos que se indique lo contrario.

60 Como se usa en este documento, "biomaterial" significa una composición líquida, semisólida o sólida que comprende una pluralidad de células, soluciones celulares, agregados celulares, formas o tejidos multicelulares, y en todos los casos puede incluir material de soporte tal como geles, hidrogeles, alginato o materiales no celulares que proporcionan propiedades biomecánicas específicas que permiten la impresión de biomateriales.

65 Como se usa en este documento, "cartucho" significa cualquier objeto que sea capaz de recibir (y retener) un biomaterial y/o un material de soporte y que se use indistintamente con el "cilindro de la jeringa".

Un sistema de bioensamblaje que comprende un componente de modelado de tejidos y un componente de estación de trabajo de bioensamblaje robótico se describe y detalla en el presente documento. El sistema de bioensamblaje es una solución integrada para el modelado, la fabricación y el ensamblaje de estructuras de tejidos que comprende un

componente de software denominado en este documento Tissue Structure Information Modeling o TSIM, y un componente de hardware denominado Robotics BioAssembly Workstation o RBW. TSIM permite a los médicos y científicos diseñar, visualizar, simular y analizar modelos informáticos tridimensionales (3-D) de construcciones biológicas complejas, incluidas estructuras de tejidos creadas a partir de fuentes tradicionales de tecnología de imágenes médicas. TSIM proporciona una plataforma de diseño asistido por ordenador (CAD) que es particularmente adecuada para usuarios finales sin experiencia específica en software CAD convencional.

En general, TSIM comprende software y una interfaz de usuario que comprende un entorno de modelado de objetos. TSIM comprende varios conjuntos de herramientas para realizar una o más operaciones de objetos. Las herramientas de modelado de objetos incluyen, pero no se limitan a, conjuntos de herramientas para crear, editar, modelar, transformar, modulación de propiedades de imagen, bocetos, soporte de impresión, simulación, prueba de materiales y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, se proporciona una base de datos de materiales, y en realizaciones específicas, los objetos almacenados en una lista de objetos están asociados con materiales específicos y parámetros de uso de materiales. La figura 4B representa una lista de objetos ejemplares mostrados en asociación con un objeto seleccionado. El software TSIM es ejecutable por una máquina para facilitar los métodos para diseñar modelos volumétricos de construcciones biológicas en la interfaz de usuario TSIM en lo que aquí se denomina un entorno de modelado de objetos.

TSIM está operativamente vinculado al componente de estación de trabajo de bioensamblaje robótico de modo que una vez que un usuario ha completado una tarea de modelado, el usuario puede enviar un comando de impresión (ver Figura 21 para una pantalla de comando de impresión ejemplar en la TSIM-UI) al RBW para iniciar la impresión/fabricación/ensamblaje.

Para los fines de la siguiente divulgación, se hace referencia a un Ejemplo y/o figura particular para proporcionar una ilustración/detalle adicional y una explicación de la funcionalidad/operación.

Cuando se integra en un flujo de trabajo, el sistema de bioensamblaje diseña, fabrica y ensambla construcciones complejas de biomateriales 3-Des, que incluyen pero no se limitan a sistemas celulares, tejidos, órganos y dispositivos médicos implantables y plantillas. El aspecto RBW comprende una unidad de almacenamiento de material que incluye un soporte de jeringa y múltiples cartuchos (barriles de jeringa), cada uno con un conjunto de jeringas, y un componente de brazo robótico con un efector final capaz de agarrar, sostener y conectar una jeringa especializada, y un dispensador. De acuerdo con realizaciones específicas, el sistema de bioensamblaje finalmente logra la dispensación de biomateriales por extrusión basada en CAD. Los materiales adecuados incluyen, pero no se limitan a, biomateriales tales como células, materiales de biosoporte tales como geles y materiales no biológicos, por ejemplo, en el diseño y fabricación de plantillas implantables. Se pueden utilizar combinaciones de biomateriales, materiales de soporte biológico y materiales no biológicos en la misma fabricación.

Como se usa en el presente documento, la “dispensación de biomateriales” puede realizarse mediante cualquier técnica de bioimpresión que incluye, pero no se limita a, inyección de tinta, extrusión/microextrusión e impresión asistida por láser. Las impresoras de inyección de tinta térmica calientan eléctricamente el cabezal de impresión para producir pulsos de presión de aire que fuerzan las gotas desde la boquilla, mientras que las impresoras acústicas usan pulsos formados por presión piezoeléctrica o de ultrasonido. Las impresoras de extrusión generalmente se basan en mecanismos de dispensación neumáticos o mecánicos (pistón o tornillo) para extrudir cuentas o filamentos continuos de biomaterial (o no biomaterial). Las impresoras asistidas por láser usan láseres enfocados en un sustrato absorbente para generar presiones que impulsan los materiales que contienen células sobre el sustrato. Según las realizaciones preferidas, la bioimpresión controlada por robot del RBW comprende la dispensación por extrusión sobre un sustrato.

Según realizaciones particulares, un usuario en la TSIM-UI puede “agregar” uno o más objetos a un entorno de modelado de objetos. En las figuras 4A y 4B, respectivamente, se muestra una pantalla ejemplar de TSIM-UI que muestra un entorno de modelado de objetos junto con un panel de herramientas de operaciones. La suma puede ser efectuada por diferentes capacidades funcionales. Se puede agregar un objeto seleccionando desde un panel vinculado a una base de datos almacenada de objetos preexistentes (Figura 5A). En realizaciones específicas, el panel comprende uno o más de un cubo, un cilindro, una esfera y una pirámide como formas básicas. Las formas pueden editarse y/o transformarse y almacenarse como nuevos objetos en el panel para futuras aplicaciones. En realizaciones específicas, se pueden agregar otros objetos al panel almacenado y se contempla que un usuario agregará/creará e importará objetos para producir un menú/panel personalizado de objetos almacenados de los cuales seleccionar para agregarlos al entorno de modelado de objetos.

En otras realizaciones, los objetos pueden crearse directamente en el entorno de modelado de objetos. Como se ilustra en el Ejemplo 1, al usar las operaciones básicas de cubo/caja (Figura 7), esfera (Figura 8), cilindro (Figura 9) y/o pirámide (Figura 10), un usuario puede crear formas/objetos básicos y luego manipular, modificar, editar, transformar, agregar, intersecar, p. ej. los objetos para derivar una serie de nuevos objetos volumétricos. El término “volumétrico” se usa en el presente documento para significar formas 3-Des sólidas.

En realizaciones específicas, se puede crear un objeto en el entorno de modelado dibujando y luego realizando operaciones en el bosquejo. La funcionalidad básica de dibujo se ilustra en el Ejemplo 5. Un usuario también puede

dibujar una construcción limitada bidimensional (2-D) y realizar una operación de extrusión (Ejemplo 6 y Figura 17) en al menos una dirección para formar un nuevo modelo de objeto volumétrico. Un usuario puede esbozar construcciones acotadas en múltiples planos en el espacio xyz y conectar límites particulares para formar objetos novedosos, y un usuario puede elevar uno o más contornos de cualquier objeto o boceto en diversos grados para crear aún más nuevos objetos volumétricos (Ejemplo 7 y Figura 18).

Una realización específica ejemplificada en la Figura 19 y el Ejemplo 9 proporciona una operación de tubo por la cual un usuario crea una curva en un espacio de dos o tres dimensiones, selecciona un radio y realiza una operación de tubo para producir un tubo. Los tubos, como todos los demás modelos de objetos, pueden editarse, transformarse, modificarse, combinarse con otros objetos y similares. Según otra realización específica, un usuario puede crear un modelo de árbol vascular realizando una operación de árbol vascular estableciendo un perfil de parámetros como se ejemplifica en la Tabla 2 (Figura 20 y Ejemplo 8). Los ejemplos no limitantes de parámetros de entrada para la formación de un árbol vascular modelo comprenden el diámetro inicial, la longitud de la orden, la relación, el número de órdenes y el diámetro final. Se puede fabricar un árbol vascular sobre un sustrato de impresión que tenga topografías de superficie variables para proporcionar una construcción vascular altamente intrincada e incrustada para la fabricación en bioconstrucciones más complejas, tales como tejidos y órganos.

Según otras realizaciones, se puede agregar un objeto al entorno de modelado importando un objeto desde un archivo externo. Los usuarios pueden abrir archivos de modelos existentes creados en programas externos e importarlos directamente a través de TSIM. Los formatos de archivo importables ejemplares incluyen STL, NifTI y DICOM. Las realizaciones específicas que ilustran la importación en cada uno de estos formatos de archivo se exponen en el Ejemplo 3. Se pueden importar archivos externos derivados de cualquier tecnología de imágenes médicas, aunque en ciertas realizaciones específicas, puede ser necesaria la adaptación o conversión del archivo. Ejemplos no limitativos de tecnología de imágenes médicas de las cuales se pueden derivar imágenes importantes incluyen resonancia magnética, radiografía de rayos X, ultrasonido médico, endoscopia, elastografía, imagen táctil, termografía, fotografía médica y tomografía por emisión de positrones.

Los datos generados a partir de la tecnología de imágenes médicas se importan a TSIM, se analizan y se utilizan para generar modelos 3-D o armazones de modelo y/o construcciones de tejidos personalizados para ser específicos del paciente. En ciertas realizaciones, los tejidos, órganos, dispositivos médicos y plantillas médicas pueden modelarse y fabricarse clínicamente in situ en función de las necesidades específicas de un paciente.

El sistema de bioensamblaje incluye una interfaz de usuario TSIM que permite la entrada del usuario para guiar el proceso de generación del modelo. Los modelos 3-D se pueden combinar con "recetas de ingeniería de tejidos" precargadas que contienen el material necesario y/o los tipos de células, los parámetros de ensamblaje y las secuencias de instrucciones de ensamblaje. TSIM también puede incluir funcionalidad para pruebas de simulación. El RBW puede comprender además un sistema de detección ambiental que incluye la capacidad de visualización, y en algunas realizaciones es capaz de proporcionar retroalimentación de verificación a un usuario durante el proceso de ensamblaje. En algunos casos, el ensamblaje puede incluir la integración de construcciones biológicas con no biológicas.

El RBW permite a los usuarios subensamblar y ensamblar estructuras de tejido complejas, y ensamblar construcciones de tejidos en construcciones biológicas de orden superior que incluyen órganos. Según algunas realizaciones, el usuario carga manualmente cartuchos de material/barriles en el RBW, y se colocan en los soportes del cilindro de la jeringa. La interfaz de usuario RBW puede ayudar al usuario durante todo el proceso de carga de los cartuchos de material. En realizaciones específicas, el RBW comprende una pluralidad de cilindros de jeringas que contienen diferentes materiales que pueden cambiarse automática o manualmente. Aparte de las limitaciones de espacio, no hay límite para la cantidad de barriles que se pueden cargar en el RBW para usos específicos. En realizaciones muy específicas, la estación de trabajo robótica comprende entre 2 y 12 barriles de jeringa. En realizaciones aún más específicas, la estación de trabajo robótica comprende 12 barriles de jeringa.

El RBW es capaz de realizar un cambio en las herramientas utilizando un mecanismo de enclavamiento del adaptador de barril y un componente intercambiable. Un sistema de almacenamiento de material almacena los componentes intercambiables en una orientación fija cuando no está en uso. Una pinza inmoviliza temporalmente el componente intercambiable en relación con la pinza, mientras que una junta robótica (J6) realiza un movimiento giratorio del adaptador de barril para bloquear o desbloquear el mecanismo. Cuando está en la posición bloqueada, la herramienta se puede usar según sea necesario.

Para cargar cartuchos de material para imprimir, el robot se mueve a la ubicación adecuada del estante de almacenamiento para su recogida. Después de alinearse con la posición de la jeringa, el robot mueve la cabeza del adaptador del efector final directamente sobre la parte superior del cilindro de la jeringa. La pinza del robot se engancha y levanta el cilindro de la jeringa del soporte. A continuación, el motor J6 del robot bloquea el cilindro de la jeringa en el cabezal del adaptador para prepararse para el ensamblaje, después de lo cual la pinza se desengancha y el robot vuelve a la posición inicial.

## ES 2 768 673 T3

Una vez que se ha preparado, cargado y colocado el cartucho de material apropiado para la impresión, el material se distribuye en la etapa de impresión RBW basándose en la ruta de impresión/ensamblaje especificada por TSIM.

5 Dependiendo de los materiales necesarios para producir una estructura de tejido compleja, el robot intercambia los cartuchos de material según sea necesario. Para limpiar periódicamente los inyectores y garantizar impresiones de calidad, el robot puede migrar a una superficie de limpieza y limpiar la punta de la aguja. Una jeringa dispensadora puede estar equipada con agujas de diferentes tamaños y longitudes, de acuerdo con las demandas particulares del proyecto.

10 El RBW es una estación de trabajo integrada que consta de un robot y controlador multiteje, un aspecto integrado de contención y dispensación de cartuchos de material y celdas, un aspecto de control ambiental y un aspecto visual inteligente, configurado para proporcionar una estación de trabajo de mesa compacta y conveniente para las necesidades de ensamblaje y bioconstrucción.

15 El TSIM y el RBW operan juntos para proporcionar una plataforma integral integrada de tecnología de software y hardware que incluye análisis de imágenes médicas, modelado de construcciones biológicas, simulación física, fabricación y ensamblaje.

20 De acuerdo con una realización ejemplar, TSIM se usa para importar estructuras de tejido específicas del paciente y combinarlas en modelos de ordenador biológicos 3-D con las correspondientes recetas de ingeniería de tejidos (por ejemplo, en válvula cardíaca, lóbulo de la oreja, etc.) que contiene lista de materiales y/o tipos de células, especificaciones de ensamblaje (por ejemplo, control ambiental) y secuencia de ensamblaje (por ejemplo, aplicar el tipo de célula 1 y luego integrar una red vascular). De esta manera, se puede aplicar una estructura de tejido diseñada adecuadamente a la biometría específica del paciente para lograr una solución que sea viable y práctica para las  
25 utilidades de reemplazo médico/implantación o, por ejemplo, pruebas de laboratorio de medicamentos y dispositivos médicos.

30 TSIM incluye la capacidad de simular una amplia gama de variables del mundo real para analizar los resultados resultantes. Los módulos de simulación incluyen, entre otros, la viscosidad del material y la deformación de la forma ensamblada, el análisis de la estructura del tejido, la dinámica del fluido vascular y similares.

35 El RBW se integra a la perfección con TSIM para permitir al usuario obtener una estructura de bioconstrucción o tejido físico completamente ensamblada de los modelos 3-D desarrollados dentro del programa de software. El robot multiteje recibe pasos de ensamblaje e información del software TSIM que incluye tipos de materiales y condiciones ambientales apropiadas (p. Ej., Temperatura, luz UV, humedad, etc.). El sistema visual robótico proporciona retroalimentación en tiempo real tanto al usuario como a TSIM para detectar de manera inteligente la calidad del ensamblaje y para verificar las especificaciones de diseño.

40 En algunas realizaciones, se proporciona un protocolo automatizado de prueba de materiales/configuración antes de la fabricación. En ciertas realizaciones, el usuario configura cada cilindro o cartucho de jeringa para proporcionar características de dispensación únicas para cada objeto o característica de objeto impreso. Antes de la fabricación real, las aplicaciones de prueba pueden efectuarse mediante las cuales una configuración puede adaptarse mediante observación o indicación automática a través de la retroalimentación a TSIM de la calidad de la impresión. Un patrón de prueba puede incluir, por ejemplo, un patrón bidimensional o 3-D apropiado para probar y ajustar la calidad de  
45 impresión, como inicio/parada/retraso, ancho de línea, velocidad, presión y aceleración. En realizaciones específicas, un usuario puede detener una impresión de prueba en cualquier momento, por ejemplo, en observación en tiempo real o indicación de un error. Una vez ajustados, las configuraciones finales se pueden guardar y transferir a TSIM para futuras aplicaciones.

50 El RBW comprende un sistema de dispensación de cartuchos de circuito cerrado. Los "cartuchos" pueden ser cualquier artículo de contención y dispensación de material y pueden ser diseñados a medida o adquiridos y contienen material específico que incluye tipos de células específicas, material de soporte estructural biológico o no biológico y otros materiales según sea apropiado/deseado para aplicaciones de ensamblaje particulares. Un cartucho también puede denominarse en este documento como un cilindro de jeringa. El RBW permite cargar o recuperar un cartucho de  
55 material/celda específica que corresponde a lo que se especifica en el protocolo de modelado 3D generado por TSIM. Cuando un modelo TSIM 3-D está listo para "imprimirse", el usuario carga los cartuchos que contienen los tipos de material/celda especificados en el modelo en la estación de trabajo robótica.

60 Según realizaciones específicas, el error del usuario se controla sustancialmente a través del sistema de visualización y detección de la estación de trabajo. Por ejemplo, el robot de la estación de trabajo puede escanear un código de barras fijado en el cartucho para verificar y validar información vital como tipo de material, número de lote, fecha, temperatura, etc. Se pueden usar sensores de desplazamiento láser para garantizar que los cilindros de las jeringas estén correctamente asentados y asegurados. en la unidad de almacenamiento de material.

65 Una vez que se ha completado la verificación, el robot emplea un efector final especialmente diseñado para sujetar y asegurar el cartucho y pasar a la etapa de impresión/ensamblaje dentro de la estación de trabajo. Los efectores finales

pueden comprender la capacidad de cargar múltiples cartuchos a la vez para mejorar el tiempo de ensamblaje. El robot de la estación de trabajo ejecuta las instrucciones de ensamblaje y los pasos que recibe de TSIM.

5 Los modelos biológicos se crean con TSIM utilizando diferentes flujos de trabajo. Según un primer flujo de trabajo, los usuarios pueden elegir construir un modelo importando imágenes médicas y luego realizar operaciones en el modelo para dar forma y refinar el modelo 3-D final que se utilizará para la impresión. Un modelo se puede refinar aún más definiendo objetos utilizando el conjunto de imágenes 2D adquirido en un módulo Editor de imágenes 2D de usuario avanzado.

10 Según un segundo flujo de trabajo, los usuarios crean modelos usando formas básicas. En un aspecto del segundo flujo de trabajo, un conjunto básico de formas geométricas está disponible para los usuarios (por ejemplo, cubo, cilindro, esfera, pirámide), todos los cuales pueden seleccionarse y colocarse directamente en el entorno de modelado de objetos y combinados, estirados y deformados para satisfacer necesidades de aplicación específicas. Además, los comandos de manipulación como \*Diferencia, \*Intersecar y \*Unión están disponibles para que el usuario cree la forma deseada.

15 Una vez creado, los usuarios pueden ejecutar simulaciones en un modelo para determinar si la salida construida será estructuralmente sólida después de la impresión. Después de que las simulaciones confirman la integridad estructural de una estructura impresa, el usuario selecciona el comando Imprimir. Una vez activado, el comando Imprimir envía información al RBW para la fabricación y ensamblaje de objetos.

20 En realizaciones muy específicas, TSIM utiliza Insight Toolkit (ITK), una biblioteca C++, para realizar el registro y la segmentación de datos. En ciertas realizaciones, los datos utilizados por TSIM se pueden encontrar en representaciones de tejido muestreadas digitalmente (es decir, imágenes adquiridas de instrumentación médica como máquinas de CT y MRI). La segmentación es el proceso de identificar y clasificar los datos encontrados en representaciones muestreadas digitalmente. El registro es la tarea de alinear o desarrollar correspondencias entre conjuntos de datos. Por ejemplo, una tomografía computarizada se puede alinear con una resonancia magnética para combinar la información contenida en ambas representaciones. ITK permitirá que TSIM consuma datos médicos y luego combine diferentes conjuntos de datos para proporcionar al usuario la representación más completa de una estructura de tejido.

25 (ITK fue desarrollado originalmente por la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Se formó un consorcio para administrar el proyecto, llamado Insight Software Consortium. ITK está licenciado bajo la licencia Apache 2.0 y el kit de prensa ITK se puede encontrar en el siguiente enlace: [http://www.itk.org/ITK/project/press\\_kit.html](http://www.itk.org/ITK/project/press_kit.html).)

35 Visualización de datos y modelado

40 En realizaciones específicas, TSIM utiliza el Kit de herramientas de visualización (VTK) para el procesamiento de imágenes, el modelado y la representación del volumen. Este kit de herramientas interactúa fácilmente con ITK, permitiendo que las imágenes analizadas usando ITK se modelen en 3-D. VTK, como ITK, es una biblioteca C++. Por lo tanto, los usuarios pueden importar imágenes a TSIM (con tecnología de ITK), editar imágenes importadas y visualizar modelos 3-D construidos de estructuras de tejido (con tecnología de VTK). (VTK tiene licencia bajo la Licencia BSD (3 Cláusulas), que permite el uso comercial, modificación, distribución y sublicencia del código, y el kit de prensa VTK se encuentra en [http://www.vtk.org/VTK/project/press\\_kit.html](http://www.vtk.org/VTK/project/press_kit.html).)

45 Soporte de formato de archivo de imagen médica.

50 En realizaciones muy específicas, TSIM admite una variedad de formatos de imagen estándar que incluyen DICOM, NIFTI y el formato de archivo FLUOVIEW FV1000 Versión 2 OIF para importar datos de imágenes médicas y metadatos asociados. El formato de archivo DICOM es el estándar de Digital Imaging and Communications in Medicine para el manejo, almacenamiento, impresión y transmisión de información en imágenes médicas. Incluye una definición de formato de archivo con un conjunto de etiquetas que contienen información como el formato de píxeles, la modalidad y la información del paciente. Las imágenes almacenadas en el formato DICOM se pueden almacenar como una serie de archivos DICOM en los que cada uno contiene un solo plano de imagen. El formato de archivo NIFTI proviene de la Iniciativa de Tecnología Informática de Neuroimagen, un grupo de trabajo patrocinado por el Instituto Nacional de Salud. El archivo incluye un encabezado y datos. El encabezado incluye información como el formato y la profundidad de píxeles, el espaciado de píxeles y las dimensiones de imagen X, Y, Z, T. Si se guardan varios planos de imagen, los archivos NIFTI almacenan los datos como un archivo que lo abarca todo. El formato de archivo FLUOVIEW FV1000 Versión 2 OIF es un formato de microscopía confocal específico que contiene información de encabezado dentro del archivo OIF (Formato de imagen original) y dentro de los archivos PTY individuales. Este formato también guarda los archivos de imagen con formato de archivo de imagen etiquetada (TIFF) y los archivos PTY hacen referencia a las imágenes TIFF y contienen los datos de píxeles y el dimensionamiento que se utilizarán al reconstruir la pila de imágenes. Este formato de archivo es capaz de almacenar múltiples canales de datos. En ciertas realizaciones, TSIM usa el primer canal.

65 Calidad de imagen importada.



- TSIM proporciona a los usuarios la opción de importar datos de imágenes médicas a resolución completa o inferior. Al usuario se le presenta una barra deslizante de calidad que, cuando se ajusta, aumenta o disminuye la resolución de una imagen de vista previa. A modo de comparación, la imagen original de calidad total también puede ser vista previa.
- 5 Debajo de las imágenes de vista previa, un control deslizante de miniaturas puede estar disponible para que el usuario pueda ver los efectos de los cambios de calidad en varias partes del conjunto de imágenes. El valor agregado de esta funcionalidad es que liberará RAM para poder de cómputo adicional que puede usarse para otras operaciones de TSIM.
- 10 Editor de modelo 3-D - Volumen cargado
- Después de importar un conjunto de imágenes, se presenta un conjunto de imágenes de vista previa al usuario, cada una de las cuales tiene un filtro preestablecido diferente aplicado. El usuario selecciona la imagen más deseable de acuerdo con las necesidades de la aplicación. Luego, se le presentará al usuario otro conjunto de imágenes de vista
- 15 previa que tienen aplicado el primer filtro que seleccionaron, pero ahora con un filtro adicional aplicado. Luego, el usuario elegirá la imagen más deseable, y este proceso continuará para múltiples, por ejemplo, 3 iteraciones totales. Una vez finalizado el proceso, se genera un modelo 3-D utilizando los filtros preestablecidos elegidos indirectamente por el usuario.
- 20 Este modelo 3-D se puede editar para mostrar los datos que el usuario está más interesado en capturar. La edición inicial del modelo 3-D se puede hacer usando herramientas TSIM. Las herramientas disponibles en TSIM para el usuario para crear, editar y transformar objetos en el entorno de modelado de objetos se detallan a continuación.
- Herramienta de spline: esta herramienta permitirá al usuario definir splines dentro del modelo 3-D. Estas splines pueden usarse como líneas de referencia. Un usuario dibuja splines para definir el límite de los objetos dentro del
- 25 modelo 3-D y estos se utilizan en la generación del modelo 3-D sólido final. Si el modelo se ha construido utilizando datos de imágenes, mientras utiliza la herramienta de spline, el usuario podrá usar la rueda de desplazamiento del ratón para desplazarse hacia arriba y hacia abajo a través de la pila de imágenes en 2D, como se puede ver en el modelo de corazón de las Figuras X. El usuario puede desplazarse a una imagen deseada en la pila y ajustar sus
- 30 splines a ese plano de imagen para definir mejor las estructuras de los tejidos.
- Herramienta de región de interés: esta herramienta puede ser utilizada por el usuario para definir una región de interés dentro del modelo 3-D mediante la creación de un spline de forma libre de bucle cerrado (los extremos están
- 35 conectados) alrededor de una porción deseada del modelo 3-D. El usuario debe orientar el modelo en la vista deseada antes de hacer la spline. Después de que el usuario haya definido la región, la spline se extenderá infinitamente en la dirección z. El modelo 3-D actualizará y excluirá todos los datos que no se incluyeron en la región de interés (Figura X).
- Herramienta de borrador: esta herramienta convierte el cursor del ratón del usuario en un borrador en forma de esfera dentro de la ventana de representado 3-D. Después de seleccionar la herramienta, el usuario puede borrar los datos
- 40 de la imagen haciendo clic y manteniendo presionado el botón izquierdo del ratón. Además, el tamaño del borrador se puede cambiar para facilitar el borrado de características más pequeñas o más grandes. El usuario puede apagar la herramienta y el modelo 3-D se actualizará automáticamente.
- 45 Herramienta de cubos: esta herramienta permite a los usuarios crear cubos en el espacio modelo. Una vez seleccionado, se puede generar un cubo estándar en el espacio modelo que se puede redimensionar y mover utilizando manipuladores ubicados en el cubo. Además, la entrada estará disponible para el posicionamiento coordinado, por ejemplo, el posicionamiento X, Y y Z, y para la escala del objeto.
- 50 Herramienta de cilindro: esta herramienta permite a los usuarios crear cilindros en el espacio modelo. Una vez seleccionado, se generará un cilindro estándar en el espacio modelo que puede redimensionarse y moverse utilizando manipuladores ubicados en el cilindro. Además, la entrada estará disponible para el posicionamiento coordinado, por ejemplo, el posicionamiento X, Y y Z, y para la escala del objeto.
- 55 Herramienta de esfera: esta herramienta permite a los usuarios crear esferas en el espacio modelo. Una vez seleccionado, se generará una esfera estándar en el espacio modelo que se puede redimensionar y mover utilizando manipuladores ubicados en la esfera. Además, la entrada estará disponible para el posicionamiento coordinado, por ejemplo, el posicionamiento X, Y y Z, y para la escala del objeto.
- 60 Herramientas de modelado 3-D ejemplares
- Panorámica: esta herramienta se utiliza para cambiar el ángulo de visión de un espacio de modelado hacia la izquierda, derecha, arriba o abajo.
- 65 Rotar - esta herramienta se utiliza para rotar el modelo 3-D sobre, por ejemplo, un eje 3-D (X, Y, Z).

Acercamiento: esta herramienta se utiliza para ampliar o reducir el tamaño de un modelo tal como se presenta en la pantalla del ordenador.

5 Intersección: esta herramienta se utiliza para definir un límite de región basado en la intersección de dos splines/objetos.

Diferencia: esta herramienta se utiliza para definir un límite de región basado en la sustracción de un objeto seleccionado activamente de un objeto inactivo.

10 Unión: esta herramienta se utiliza para definir un límite de región basado en la adición de dos volúmenes de objetos (Figura 9).

15 Mapa de objetos: los límites definidos pueden rastrearse y los objetos definidos pueden presentarse al usuario en un mapa de objetos codificado por colores. Esto permite al usuario visualizar fácilmente los componentes individuales de su modelo 3-D.

20 Anotación - se puede agregar una herramienta de anotación de texto a la aplicación. La herramienta de anotación de texto permite al usuario agregar notas de texto a un borde seleccionado o región rellena. Existe una opción agregada para las líneas guía para señalar el área de interés para una nota que se agrega.

25 Medición: esta herramienta permite a los usuarios dibujar líneas de medición punto a punto tanto en un corte de imagen en 2-D como en un modelo en 3-D. Esto puede ser útil, por ejemplo, cuando el usuario está dimensionando el modelo 3-D para imprimir. Además, se puede suministrar una barra de escala y un objeto de referencia (como una taza de café) en el entorno de modelado 3-D.

30 Interfaz de usuario del editor de imágenes 2-D de usuario avanzado - esta interfaz presenta datos a un usuario como una secuencia de cortes bidimensionales en escala de grises, con una intensidad determinada por la densidad del tejido. Las estructuras se identifican y aíslan utilizando la intensidad variable como guía. El aislamiento de una estructura se logra creando regiones limitadas de forma libre en cada corte, que luego se conectan entre las rebanadas para calcular un volumen aislado.

35 TSIM también proporciona diferentes herramientas para controlar las propiedades de la imagen, como el brillo y el contraste, y para la edición de imágenes (por ejemplo, anotaciones y definiciones de objetos). Un conjunto de imágenes cargadas se mostrará debajo del espacio de trabajo de la imagen utilizando vistas previas de imágenes desplazables. Dentro del espacio de trabajo de la imagen, se mostrará una representación en 3-D del conjunto de imágenes con tres vistas de imágenes que se pueden contraer. Las vistas ejemplares incluyen vistas axiales, sagitales y coronales que, por ejemplo, pueden ubicarse en la esquina superior izquierda, la esquina inferior izquierda y la mitad inferior de la pantalla cuando se restauran.

40 Herramientas de control de propiedades de imagen ejemplares:

Brillo, para aumentar o disminuir los valores tonales de la imagen.

45 Contraste, para expandir o reducir el rango general de valores tonales en la imagen.

El punto medio de la ventana que se puede representar como un dial que se puede usar para ajustar el punto medio del mapeo de densidad en escala de grises para la imagen que se está viendo.

50 Rango de ventana para expandir o reducir el rango de densidad visible de la imagen que se está viendo.

Filtros numerosos ajustes preestablecidos de filtro pueden estar disponibles para que el usuario los aplique al conjunto de imágenes.

55 La herramienta de inclusión de rectángulo 2-D permite al usuario definir una región rectangular de interés dentro de una imagen 2-D. Después de que el usuario haya definido la región, el modelo 3-D actualizará y excluirá todos los datos que no se incluyeron en la región de interés.

60 La herramienta de restablecimiento de imagen revierte el procesamiento de la imagen a los niveles de imagen 2-D originales.

Herramientas de definición de límites 2-D

65 Spline de punto: esta herramienta se utiliza para definir un límite de región a partir de una spline cerrada creada a partir de una serie de puntos de control. Cada entrada dentro del área de la imagen agregará un nuevo punto de control. Si lo desea, TSIM ajustará automáticamente los puntos de control para ajustar mejor el límite a los bordes detectados cercanos. Una vez que se ha completado el límite, el usuario puede ajustar directamente la posición y los

parámetros de cualquier punto de control, así como agregar o eliminar puntos de control. Una vez que el usuario está satisfecho, puede confirmar el límite y se creará un objeto de región. La herramienta Spline de punto actúa como editor si el usuario desea realizar cambios en estos objetos de región en el futuro.

5 Forma libre: esta herramienta permite al usuario crear una spline a partir de un boceto de forma libre. Después de crear un boceto, el software ajusta una spline al boceto. El usuario puede dibujar sobre esta spline para refinar la forma. Una vez que el usuario está satisfecho, puede confirmar el límite y se creará un objeto de región. La herramienta Spline de punto actúa como editor si el usuario desea realizar cambios en estos objetos de región en el futuro.

10 Duplicar: esta herramienta copia regiones limitadas de un corte de imagen a otro. Esta herramienta se puede utilizar para evitar el esfuerzo de crear regiones cuando las diferencias entre los cortes de imagen son mínimas. Después de duplicar las regiones, el usuario puede usar la herramienta Spline de punto para hacer las correcciones necesarias.

La interfaz de usuario (UI) de TSIM

15 La interfaz de usuario de TSIM muestra la ruta de impresión planificada del modelo 3-D y la ubicación actual del cabezal de impresión a lo largo de la ruta en tiempo real. Además, se muestra el estado actual de la impresora con respecto a los parámetros de boquilla activa, presión y velocidad junto con una duración de impresión activa. Se puede mostrar un cuadro que muestra la cantidad de material utilizado por la impresora en el lado derecho de la IU. Debajo de la ruta de impresión, se puede generar una línea de tiempo desplazable que permite al usuario seguir la progresión del material impreso a lo largo del ciclo de impresión. Los cuadros de diálogo pueden aparecer si se encuentra un error en el proceso de impresión. Por ejemplo, si la impresora se queda sin material en un cartucho, aparecerá un cuadro de diálogo en la pantalla que dice "Llene el depósito 2 con gel 2".

25 Una pantalla de modelado de objetos TSIM proporciona un entorno 3-D para diseñar/crear modelos, o para importar modelos existentes con el fin de imprimir/fabricar a través de la estación de trabajo robótica. Se pueden crear modelos complejos utilizando un conjunto básico de formas geométricas. Un conjunto ilustrativo provisto de objetos geométricos comprende formas de caja, cilindro, esfera y pirámide. Las herramientas de manipulación incluyen, pero no se limitan a, proporcionar funcionalidad de combinación, alineación, croquis, representación de volumen, representación de superficie y similares. Los modelos se pueden abrir para el modelado sólido en una variedad de formatos de imagen estándar, incluidos, por ejemplo, formatos STL, DICOM y NIFTI. Un panel de operaciones de TSIM ejemplar se muestra en la Figura X.

35 Cada objeto agregado al entorno de modelado de objetos está asociado con una lista de propiedades de objeto de modo que la lista de propiedades del objeto se visualiza al agregar un objeto seleccionado al entorno de modelado, y se muestra una lista de propiedades de objetos compuestos que comprende una lista de propiedades objetadas para cada objeto agregado al entorno de modelado. La figura X representa un entorno de modelado ejemplar que incluye cuatro objetos seleccionados y una lista de propiedades de objetos compuestos correspondiente. Los objetos se seleccionan de cubo, cilindro, esfera y pirámide. Los objetos seleccionados o creados pueden recibir identificadores únicos por parte del usuario.

40 Soporte de límite automático de fotogramas clave. TSIM incluye un protocolo de límite automático de fotogramas clave en el que los límites de la región intermedia se extrapolarán entre dos cortes de imagen no adyacentes. Típicamente, estas dos imágenes proporcionarán las vistas más claras de los objetos dentro de las imágenes que el usuario desea definir. El usuario seleccionará dos segmentos de imagen no adyacentes como fotogramas clave y ejecutará el comando Extrapolar. Este comando le dice al programa que extrapole esas características definidas a través de las imágenes entre los fotogramas clave definidos utilizando el algoritmo de detección de bordes.

45 Herramienta de asignación de material de extrusión. Esta herramienta permite al usuario especificar un conjunto de materiales de extrusión para objetos definidos en el modelo 3-D o definir regiones del modelo 3-D como consistentes de un determinado material. Para el primer caso, el usuario selecciona la herramienta, el material de extrusión y luego los objetos deseados. Para el segundo caso, el usuario puede definir áreas utilizando splines existentes o dibujando una spline y luego seleccionando la herramienta. El usuario puede entonces especificar el programa para definir una región de material a partir de una spline usando un grosor especificado o extendiendo la región a otra spline.

50 Soporte de impresión.

Monitorización de ensamblaje - esta funcionalidad permite al usuario monitorizar el ensamblaje de construcciones de tejido usando una cámara montada ubicada dentro de la impresora. Una vez que esta opción está habilitada, aparece una transmisión de video en TSIM que se transmite hasta que finaliza el proceso de impresión.

60 Prototipos digitales - herramientas de simulación - hay un conjunto de herramientas de simulación disponibles dentro del módulo de simulación de TSIM. Existe una herramienta para el tiempo estimado de impresión (herramienta Tiempo de impresión), el volumen requerido para la extrusión (herramienta de volumen) y el análisis estructural del modelo 3-D (herramienta de análisis estructural).

65

Herramienta de tiempo de impresión - esta herramienta calcula y muestra el tiempo (en minutos) que llevará imprimir el modelo 3-D creado.

5 Herramienta de volumen - esta herramienta estima y muestra el volumen de material de extrusión que se requiere para imprimir el modelo 3-D del usuario.

Herramienta de análisis estructural - esta herramienta permite al usuario realizar una evaluación de análisis estructural en el modelo 3-D para estimar su estabilidad una vez impresa. Esta herramienta se basa en los principios de la hidrodinámica de partículas suaves.

10 Base de datos de materiales

Una base de datos de materiales está disponible y define qué materiales de extrusión están disponibles para el usuario al modelar construcciones de tejidos. Los usuarios pueden encontrar sus materiales deseados buscando en todos los materiales disponibles, explorando todos los materiales disponibles o buscando materiales disponibles por aplicación. Esta base de datos de materiales permite a los usuarios agregar o editar entradas, con la funcionalidad de eliminación reservada a la Base de datos local del usuario. Además de las imágenes de los materiales, la información almacenada para los materiales incluirá parámetros tales como tipo de material, viscosidad, porcentaje en peso (en solución), módulo de Young, tensión y deformación.

20 Base de datos local. Una base de datos local comprende una base de datos de materiales básicos que incluye materiales preestablecidos. Luego, el usuario puede ampliar esta base de datos y guardar nuevas entradas en una máquina local.

25 Se puede asignar un material de fabricación específico a cada objeto, y cada material está asociado con un tipo de aguja dispensadora (longitud, diámetro) y parámetros operativos que incluyen presión, velocidad, aceleración, retraso de encendido/apagado y métodos de curado. Una vez asignado, se puede editar una selección de material y detalles de material de acuerdo con los comentarios de impresión de prueba y/o las necesidades específicas de la aplicación. Como alternativa, un usuario puede crear un menú de materiales personalizado adaptado a las necesidades específicas de la aplicación.

Una vez agregado a la pantalla de modelado, un objeto puede transformarse. En realizaciones específicas, se proporciona un panel de selección de función de transformación. En realizaciones muy específicas, el objeto puede transformarse moviendo el objeto y/o modificando las coordenadas centrales del objeto. Otros ejemplos de funcionalidad transformadora incluyen rotar un objeto sobre sus coordenadas centrales, por ejemplo, arrastrando controles deslizantes individuales de balanceo, inclinación o guiñada o arrastrando un bloque individual en la dirección deseada, y escalando un objeto, por ejemplo, escalando a través de un factor de escala uniforme xyz o escalando a lo largo de un eje individual. En realizaciones muy específicas, las funcionalidades transformadoras son reversibles.

40 Una vez diseñados, los modelos a imprimir/fabricar se envían al RBW usando el software TSIM. El RBW comprende una estación de trabajo de sobremesa que incluye un robot multieje que facilita la impresión de tejidos en 3-D de formas volumétricas compuestas y el ensamblaje de construcciones biológicas. El robot comprende al menos seis ejes de orientación de fabricación, lo que lo hace particularmente adecuado para el nivel de precisión requerido para ensamblar estructuras de tejido funcionales. Según una realización, el RBW comprende un robot multieje, un controlador robótico (en realizaciones preferidas, el controlador está ubicado fuera del alojamiento RBW o está contenido por separado dentro del alojamiento RBW), un marco que define un alojamiento, una etapa de impresión, al menos un efector final de robot, al menos una unidad de almacenamiento de material y una interfaz de unidad (en realizaciones preferidas, la RBW-UI está ubicada fuera de la carcasa de RBW). En realizaciones específicas, el robot comprende un brazo que tiene al menos un rango de movimiento de seis ejes. En realizaciones muy específicas, el robot se selecciona de un robot compacto de 6 ejes de la serie EPSON C3 compatible con un controlador basado en PC y/o los controladores basados en PC EPSON RC180 y RC620+. Un marco puede comprender una o más de las siguientes características: una ranura en T de aluminio de Bosch, puertas, piso, cielo raso, techo, paneles e iluminación. Se puede construir una etapa de impresión de cualquier material adecuado y en realizaciones específicas comprende un mecanismo de nivelación. En realizaciones preferidas, el robot está situado más allá de la etapa de impresión. Un efector final de robot consta de una o más pinzas neumáticas, soporte de jeringa, cámara, sensor de desplazamiento láser, mandril de nivelación automática y gestión de cables. En realizaciones específicas, una unidad de almacenamiento de material comprende un soporte de jeringa, sensores de desplazamiento y un soporte de estación. El diseño eléctrico incluye una línea de alimentación neumática y un cable de alimentación eléctrica. La estación de trabajo se puede proporcionar en forma móvil, por ejemplo, en un carrito.

60 La interfaz de usuario (UI) RBW comprende una pantalla de estado que proporciona al usuario información relacionada con el estado actual de la estación de trabajo. Desde la pantalla de estado, un usuario puede, por ejemplo, monitorizar el correcto funcionamiento de los componentes del RBW, como el controlador, el dispensador y el microcontrolador, ver una transmisión de video de los trabajos de impresión y hacer un seguimiento de cualquier alarma que indique la atención requerida antes de continuar.

65

La RBW-UI permite además al usuario realizar compensaciones, que es una modificación menor realizada en tiempo real basada en la observación empírica. Se pueden realizar compensaciones para los valores de presión, vacío, velocidad y altura Z y aceleración, por ejemplo.

5 Las características de la estación de trabajo de bioensamblaje robótico se describen ahora con referencia a realizaciones específicas representadas en las Figuras 1, 2 y 3. Se debe tener en cuenta que esta discusión es para fines ilustrativos, y una persona de habilidad ordinaria en la técnica apreciará que son posibles diversas configuraciones sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones. Como se muestra en la Figura 1, un RBW comprende una carcasa 1 enmarcada que comprende un robot 2 multieje que comprende un brazo 3 robótico que tiene un componente efector de brazo 4 robótico, un controlador 5 robótico, una unidad 6 de almacenamiento de material, un sistema 7 dispensador de material, una etapa 8 de impresión ajustable y una interfaz 9 de usuario. En las realizaciones preferidas, la carcasa enmarcada es accesible operacionalmente para el usuario desde múltiples ángulos y proporciona al menos un acceso de observación en tiempo real. El RBW también puede equiparse con una cámara 10 como parte de un sistema inteligente de retroalimentación visual para complementar la observación empírica y/o proporcionar opciones de visualización remota, así como la capacidad de detener un proceso de impresión/ensamblaje y hacer ajustes.

El sistema de bioensamblaje comprende un robot 2 multieje y, en realizaciones preferidas, es un robot de seis ejes. En realizaciones específicas, el sistema 7 de distribución de material comprende dispensadores 11 de jeringa de extrusión adaptados para escribir directamente un biomaterial 12 sobre un sustrato. Debido al mayor grado de libertad del sistema de seis ejes, la dispensación de biomaterial puede efectuarse en un ángulo oblicuo al plano de una superficie de un sustrato de impresión.

En realizaciones específicas, el componente 4 efector de brazo robótico comprende uno o más efectores seleccionados de herramientas de impresión, herramientas de montaje y ensamblaje, y sensores, y el sistema comprende además la funcionalidad de intercambio automático de herramientas para efectuar el intercambio automático de herramientas en el componente efector según lo dictado por el comando de impresión y/o ensamblaje. De acuerdo con realizaciones específicas, las herramientas de impresión se seleccionan de una pinza, un barril 13 de jeringa, un soporte 14 de adaptación y un dispensador 11. Las herramientas de montaje y ensamblaje se seleccionan de las herramientas de recogida, colocación y posicionamiento, y los sensores se seleccionan de un sensor de desplazamiento láser y un sensor fotoeléctrico. En ciertas realizaciones, el RBW comprende un mecanismo de nivelación de la etapa 8 de impresión. En realizaciones específicas, un sensor de desplazamiento láser está ubicado en el efector 4 del brazo robótico. El sensor de desplazamiento láser mejora un protocolo de nivelación manual.

El montaje de acuerdo con ciertas realizaciones puede incluir escoger y colocar un sustrato de impresión en la etapa de impresión. La impresión se efectúa sobre el sustrato, que en realizaciones muy específicas puede incluir topografías de superficie variable diseñadas de acuerdo con las necesidades de construcciones especializadas. El ensamblaje de una bioconstrucción final puede efectuarse, por ejemplo, escogiendo y colocando una primera construcción impresa en relación con una segunda construcción, la segunda construcción seleccionada de una segunda construcción impresa y una construcción provista. La etapa 8 de impresión puede dividirse en áreas, por ejemplo, un área de impresión y un área de ensamblaje, y pueden incluirse construcciones no biológicas para ensamblar con construcciones biológicas. Los dispositivos médicos y las plantillas pueden estar compuestos enteramente de materiales no biológicos; sin embargo, la fabricación puede proceder de manera similar y las ventajas conferidas por el sistema de bioensamblaje para la fabricación de construcciones biológicas también se aplican generalmente a las construcciones no biológicas.

En general, el sistema 7 de distribución de material comprende múltiples jeringas 11, cada jeringa contiene un material o biomaterial 12, y la dispensación desde una jeringa 11 comprende la dispensación de un material o biomaterial 12 a la vez. La unidad 6 de almacenamiento de material comprende al menos un soporte 14 de barril de jeringa. Cada soporte 14 de barril de jeringa comprende múltiples barriles 13 de jeringa. La unidad 6 de almacenamiento de material también puede incluir al menos un sensor de desplazamiento para asegurar el correcto asiento de los barriles 13 de jeringa en el soporte 14; y al menos un sensor de detección de aguja para detectar el tamaño de la aguja 16 y la desviación de la punta.

Una realización está dirigida a un aparato dispensador de biomaterial robótico que comprende un brazo robótico y un efector final de brazo robótico, el efector final configurado para agarrar y asegurar una jeringa dispensadora, en el que el brazo robótico proporciona movimiento de la jeringa a lo largo de al menos seis ejes. La capacidad de moverse a lo largo de seis ejes permite una funcionalidad novedosa, en particular con respecto a los sustratos de impresión 3-D. Las bioconstrucciones pueden fabricarse, por ejemplo, distribuyendo biomaterial sobre un sustrato de impresión sin limitarse a capas secuenciales como con los diseños convencionales de bioimpresoras, que se basan en la fabricación de construcciones complejas como tejidos y órganos capa por capa. Con seis ejes, los biomateriales se pueden dispensar por capas planas no secuenciales, de modo que el efector del robot puede volver a una capa anterior y agregar más biomaterial después de dispensar una capa posterior. Además, el efector robótico es capaz de alinear un dispensador/punta de jeringa en un ángulo normal a cualquier punto de una superficie contorneada. Esto proporciona un mayor grado de versatilidad de impresión en 3-D y permite una variedad más amplia de contornos de superficie para construcciones completadas, y con respecto a los objetos derivados de imágenes médicas, proporciona

5 potencial para la construcción desde una geometría radial, la utilización de sistemas de coordenadas polares o polares híbridas y, por lo tanto, mayor precisión 3-D. Las realizaciones específicas están dirigidas a métodos para fabricar una construcción biológica 3-D que comprende la dispensación de escritura directa de uno o más biomateriales sobre un sustrato de impresión 3-D utilizando el aparato de biomaterial robótico de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el efector del extremo del brazo robótico posiciona la jeringa de dispensación en un ángulo normal a todas las posiciones en una superficie del sustrato de impresión 3-D.

### Ejemplos

10 Los siguientes ejemplos se exponen para ilustrar ciertos aspectos, características y ventajas de las realizaciones de la presente invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

15 Ejemplo 1. Este ejemplo ilustra la creación de objetos simples en el entorno de modelado de objetos.

A. Crear una caja (Figura 7)

1. Pinchar en el icono crear una caja.
- 20 2. Pinche la ubicación en el entorno de modelado para comenzar a colocar la Caja.
3. El tamaño de la base de la caja se puede ajustar moviendo el ratón en consecuencia. Para aceptar, pinche en el botón izquierdo del ratón para establecer la base.
- 25 4. Al mover el ratón verticalmente, se establece la altura de la caja. Para aceptar, pinche para establecer la altura. Se pueden realizar mejoras adicionales en las dimensiones de la Caja editando manualmente las coordenadas del centro o cambiando la longitud/profundidad/altura de la Caja.

30 B. Cree una esfera en el entorno de modelado (Figura 8).

1. Pinche en el icono Crear una esfera.
2. Pinche en la ubicación en el entorno de modelado donde colocar la esfera.
- 35 3. El tamaño de la esfera se puede ajustar moviendo el ratón. Para establecer el tamaño, pinche una vez más. La esfera se puede refinar aún más ingresando manualmente las coordenadas del centro o cambiando el valor del radio.
4. Para aceptar la forma final, pinche el botón Crear sólido en el menú de la Esfera.

40 C. Crear un cilindro en el entorno de modelado (Figura 9)

1. Pinche en el icono Crear un cilindro.
2. Pinche en la ubicación en el entorno de modelado donde colocar el cilindro.
- 45 3. El tamaño de la base del cilindro se puede ajustar moviendo el ratón. Para aceptar, pinche para establecer la base.
4. Luego, ajuste la altura del cilindro moviendo el ratón y haciendo clic una vez más para configurarlo.
- 50 Las dimensiones del cilindro se pueden refinar aún más ingresando manualmente las coordenadas del centro o el valor del radio o la altura.

5. Para aceptar la forma final, pinche en Crear sólido.

55 D. Crear una pirámide en el entorno de modelado (Figura 10)

1. Pinche en el icono de la Herramienta Pirámide.
2. Pinche en la ubicación en el entorno de modelado donde colocará la pirámide.
- 60 3. El tamaño de la base de la pirámide se puede ajustar moviendo el ratón. Para aceptar, pinche para establecer la base.
4. Luego, establezca la altura de la pirámide moviendo el ratón. Para aceptar, pinche para configurar el modelo.

65

5. Las dimensiones de la pirámide se pueden refinar aún más ingresando manualmente las coordenadas del centro o el valor del radio o la altura.

6. Para aceptar la forma final, pinche en Crear sólido.

5 Ejemplo 2. Este ejemplo ilustra la manipulación de los objetos en el entorno de modelado de objetos. Los objetos añadidos al entorno de modelado de objetos pueden manipularse adicionalmente, por ejemplo, combinando, moviendo o alineando objetos. En realizaciones particulares, los objetos se pueden combinar para formar formas únicas/personalizadas. Las operaciones para combinar pueden incluir sumar (unir), restar (diferencia) y/o intersecar objetos en el entorno de modelado.

Una operación Unión/Combinación comprende fusionar dos volúmenes de objetos separados para que sus límites se definan como una sola región. Una operación de unión se ilustra en la Figura 11.

15 Se utiliza una operación diferente para definir un límite de región basado en la sustracción de un objeto seleccionado activamente de un objeto inactivo. Una operación de diferencia se ilustra en la Figura 12.

Una operación de intersección se usa para definir un límite de región basado en la intersección de dos objetos. Una operación de intersección se ilustra en la Figura 13.

20 También se proporciona la funcionalidad para alinear objetos en el entorno de modelado. En realizaciones específicas, dos caras en diferentes objetos pueden alinearse en base a un punto seleccionado en cada forma, como se ilustra en la Figura 14.

25 En otras realizaciones específicas, los objetos pueden alinearse a lo largo del eje y, el eje x o z - eje basado en puntos centrales de fachadas/lados seleccionados. Una operación de movimiento permite el movimiento de objetos en diferentes posiciones sin necesariamente alinearse (Figura 15A).

30 Una operación de arrastre, como se ilustra en la Figura 15B, permite mover una forma seleccionada en diferentes direcciones con respecto al "terreno", que se determina en base a un ángulo de cámara. En un ejemplo específico, en una vista predeterminada, arrastrar un modelo moverá una forma en el plano xy.

También se proporciona e ilustra una operación de medición que permite líneas de medición punto a punto tanto en los cortes de imagen bidimensionales como dentro de un modelo 3-D en la Figura 15B.

35 Ejemplo 3. Este ejemplo ilustra la importación de objetos directamente en el entorno de modelado desde otros programas. Los usuarios pueden abrir archivos de modelos existentes creados en programas externos. Los formatos de archivo importables ejemplares incluyen STL, NIFTI y DICOM.

40 A. Importar un archivo STL.

1. Pinche en el icono Importar STL en la sección Importar.

2. Navegue a la carpeta que contiene los archivos STL.

45 3. Resalte el archivo deseado y pinche en el botón "Abrir" para importar el modelo.

4. El objeto aparecerá en el entorno de modelado. Como en el caso de las formas creadas en TSIM, la modificación del objeto importado se realiza a través del menú Objetos en el lado derecho.

50 B. Importar un archivo NIFTI.

1. Pinche en el icono Importar NIFTI en la sección Importar.

55 2. Navegue a la carpeta que contiene los archivos NIFTI

3. Resalte el archivo deseado y pinche en el botón "Abrir" para importar el modelo.

60 4. El objeto aparecerá en el entorno de modelado. Como en el caso de las formas creadas en TSIM, la modificación del objeto importado se realiza a través del menú Objetos en el lado derecho.

C. Importar un archivo DICOM.

Un ejemplo de una imagen DICOM importada se representa en la Figura 16.

65 1. Pinche en el icono DICOM en la sección Importar.

2. Navegue a la carpeta que contiene los archivos DICOM.

3. Pinche en "Seleccionar carpeta" para importar el modelo.

5 Ejemplo 4. Este ejemplo, tomado con la figura 16, ilustra una operación de volumen, que permite un análisis adicional de un modelo volumétrico (por ejemplo, NIfTI o DICOM) ajustando los valores de densidad u opacidad. Los valores de espacio para cada eje también pueden modificarse.

10 1. Importe el archivo volumétrico

2. Pinche en el ícono Volumen

15 3. Pinche en el modelo importado para resaltarlo. El menú Ajustar volumen ahora se mostrará en el lado derecho. Al ajustar los controles deslizantes individuales, puede cambiar el valor respectivo, que a su vez actualiza el modelo. El ángulo de visión se puede cambiar mientras se realizan ajustes en el volumen.

Ejemplo 5. Este ejemplo ilustra una operación de croquis de acuerdo con realizaciones específicas.

20 1. Pinche en el icono Crear un boceto

2. Los tres planos individuales aparecerán en amarillo. Para elegir el plano en el que se dibujará un boceto, pinche en el plano deseado.

25 3. El plano elegido ahora aparecerá resaltado en azul junto con los widgets de interacción. El avión puede moverse o rotarse.

4. Pinche en el botón Crear para comenzar a trabajar en un boceto.

30 5. Si desea seleccionar un plano diferente, elija el botón Seleccionar un plano nuevo para volver al Paso 2.

6. El plano seleccionado se mostrará ahora como una cuadrícula y aparecerá el menú Boceto. Se pueden dibujar formas personalizadas utilizando curvas, círculos, puntos, rectángulos, etc.

35 7. Una vez que se completa un dibujo de forma, pinche a la derecha para detener el dibujo y pinche en la herramienta Seleccionar para volver a la pantalla de Modelado de sólidos.

Los bocetos también pueden modificarse y gestionarse.

40 Las formas más complicadas pueden comprender una colección de bocetos realizados en diferentes planos. Las operaciones de gestión permiten a los usuarios modificar, mover, eliminar u ocultar bocetos individuales en una colección. Los bocetos pueden interactuar individualmente a través del menú de bocetos.

Ejemplo 6. Este ejemplo ilustra la extrusión de un boceto en un modelo 3-D (Figura 17).

45 1. Comience con una vista aérea del boceto.

2. A continuación, mantenga presionada la tecla CTRL y pinche en cada uno de los lados individuales del boceto. Los lados seleccionados se resaltarán en azul.

50 3. Se muestra un marco de alambre de la forma cuando todos los lados están conectados. El menú Extrusión en el lado derecho ahora estará activo y permite el ajuste tanto de la longitud como de la resolución de la extrusión.

4. Pinche en el botón Extrusión para crear la forma final.

55 Ejemplo 7. Como se muestra en la Figura 18, se pueden crear nuevas formas conectando los límites de los bocetos representados en diferentes planos, con una modificación adicional posible mediante el trazado de contornos.

60 Ejemplo 8. Este ejemplo ilustra la utilización de la funcionalidad TSIM para modelar un árbol vascular (Figura 20), que luego puede fabricarse a través del RBW.

Según una realización específica, el método comprende ingresar en un conjunto de parámetros de entrada tales como los establecidos en la Tabla 1.

65



Tabla 1

Diámetro inicial (µm)	Diámetro del recipiente más grande al final de la iniciación.
Longitud de orden (µm)	longitud de un orden.
Proporción	Determina la disminución de tamaño por la relación de diámetro de un orden al siguiente.
Numero de ordenes	El número de pasos hacia abajo en el patrón de ramificación
Diámetro final (µm)	Diámetro del recipiente más grande en el extremo terminal.

Una vez que se genera un modelo, se pueden asignar materiales específicos a cada orden del árbol vascular. En realizaciones específicas, el RBW realiza la etapa de impresión con un molde u otro sustrato que tiene una topografía de superficie variable sobre la cual imprimir un árbol vascular. La impresión de otras construcciones de tejidos complejos también puede requerir la puesta en escena al seleccionar y colocar sustratos como superficies de impresión en la etapa de impresión. En algunas realizaciones específicas, una etapa de impresión puede dividirse en un área de impresión y un área de ensamblaje para que una bioconstrucción pueda ensamblarse a medida que se imprime sobre una base de componente por componente.

5  
10 Ejemplo 9. Este ejemplo ilustra el modelado de un tubo 3-D a partir de una curva esbozada, más como se muestra en la Figura 19. El radio y la resolución de un tubo generado pueden ser dirigidos y modificados.

Ejemplo 10. Este ejemplo, tomado con la Figura 21, ilustra el inicio de la impresión por la estación de trabajo de bioensamblaje robótico.

- 15  
20
1. El trabajo de impresión se elige de la lista. Hay una vista previa disponible en Vista previa del proyecto,
  2. Presione Inicio
  3. Después de una solicitud de contraseña exitosa, puede comenzar un proceso de carga de material.

En realizaciones muy específicas, una vez que se ha elegido e iniciado un trabajo de impresión, la IU le pedirá al usuario que cargue físicamente los barriles individuales en ranuras específicas en la unidad de almacenamiento de material. Una vez cargado, el usuario confirma antes de pasar al siguiente material. Los indicadores visuales pueden estar presentes para proporcionar una actualización de estado de cada una de las bahías de soporte de material. La tabla 2 es ilustrativa de este concepto.

25

Tabla 2

Color	Significado
Gris	La bahía específica está ocupada con un barril.
Verde	Cargue el material en esta bahía
rojo	Material incorrecto colocado en la bahía.

30  
35 Una operación "Mover" permite el ajuste manual del posicionamiento del robot para colocarlo en la posición deseada a través de la pantalla RBW-UI. El robot se puede ajustar a lo largo de cualquier eje y el robot se puede restaurar a una posición "inicial". Otras operaciones de control pueden incluir restablecer la potencia a un controlador, ajustar y activar la presión (psi), desactivar los frenos de las articulaciones individuales (J1 a J6, una J para cada eje de movimiento). Un menú de calibración asegura que la estación de trabajo esté configurada en consecuencia antes de cualquier impresión realizada.

Ejemplo 11. Este ejemplo ilustra una realización de un protocolo de prueba de materiales antes de la impresión/fabricación. Cuando se utiliza un material por primera vez o bajo parámetros de condición únicos, es importante probar la calidad de impresión con varios diámetros de aguja, velocidades, presión, etc.

40 Los pasos ejemplares para realizar una prueba de material incluyen:

- 1) Conecte manualmente una jeringa con un nuevo material al efector final del robot.
- 45 2) En la RBW-UI, presione la opción Prueba de material en Calibración.
- 3) Se mostrará una cuadrícula de la plataforma de impresión. Para comenzar, presione una de las celdas de la cuadrícula para seleccionarla.
- 50 4) Incremente o disminuya el valor del parámetro deseado para esa celda presionando el respectivo signo más o menos. Alternativamente, pinche en el cuadro de valor para un parámetro y use el teclado en pantalla para ingresar los valores deseados.

5) Presione Guardar para establecer los valores para la celda seleccionada.

6) Si lo desea, elija otra celda y repita los pasos 4-5.

7) Cuando esté listo para imprimir, presione Inicio. Tenga en cuenta que el comando Inicio no aparece hasta que se guardan los valores de al menos una celda.

Una impresión completa será líneas impresas con el material y se puede determinar qué grupo de configuraciones satisface mejor las necesidades específicas de la aplicación.

Ejemplo 12. Este ejemplo ilustra la funcionalidad de nivelación de plataforma/etapa de impresión.

Una etapa de impresión nivelada es intrínseca a la producción de impresiones de calidad. En realizaciones específicas, el RBW-UI proporciona retroalimentación relacionada con el grado en que la etapa está nivelada y qué modificaciones pueden necesitarse para una nivelación perfecta.

Para comenzar a nivelar:

1) Presione la opción de nivelación ubicada en Calibración.

2) Presione Start para comenzar la prueba de nivelación.

3) A medida que el robot se mueve a una posición cerca de cada perno de etapa, se determina la altura de la plataforma de impresión. Al finalizar la prueba, se le solicita al usuario el ajuste exacto para subir o bajar las esquinas individuales.

La distancia desde la parte superior del brazo robótico hasta el centro del tramo también debe calibrarse. Se detecta un sensor de punta y se determina la posición. Se determina un desplazamiento del barril al sensor y se calcula una curva de desplazamiento de presión.

Ejemplo 13. Este ejemplo ilustra componentes ejemplares y funcionalidad asociada a componentes de una realización muy específica del RBW según la divulgación. Se hace referencia a los elementos designados en las Figuras 1, 2 y 3.

#### 1. Vivienda

Marco: de acuerdo con una realización ejemplar no limitativa, el marco es un marco de aluminio con ranura en T. Por ejemplo, el marco físico RBW puede construirse utilizando una combinación de perfiles de ranura en T de Bosch,

Puertas: las puertas del RBW están construidas con perfiles de ranura en T de Bosch con insertos claros de policarbonato transparentes y resistentes a los arañazos para proporcionar a los usuarios visibilidad del interior de la estación.

Piso: El piso RBW puede ser una lámina sólida de aluminio de 1/8" de grosor con tres agujeros para montar y ajustar la etapa de impresión.

Techo: El techo RBW puede ser una lámina sólida de aluminio de 1/4" de grosor.

Techo: El techo RBW puede ser una lámina sólida acrílica gris paloma de 1/4" de grosor.

Paneles de fascia: los paneles de fascia del RBW pueden construirse usando láminas acrílicas de color gris paloma de 1/4" de grosor. En realizaciones preferidas, los paneles utilizan tornillos de cabeza moleteada negra M5 para sujetar al marco. Los paneles son removibles para permitir a los usuarios acceder al panel de control de la estación.

Iluminación: el RBW puede tener cuatro luces LED blancas (con clasificación IP68) montadas en las cuatro esquinas de la estación para permitir que una cámara en el efector final del robot alcance la resolución deseada.

#### 2. Etapa de impresión

Material de construcción: la etapa de impresión RBW puede estar comprendida de una lámina sólida de acrílico. Puede comprender tres orificios de avellanado para empotrar las cabezas de los tornillos de nivelación de la etapa. En realizaciones muy específicas, una nivelación de los pernos puede realizarse manualmente con una llave de trinquete.

Mecanismo de nivelación: de acuerdo con realizaciones específicas, la etapa de impresión RBW comprende tres pernos de nivelación que se insertan en los orificios pasantes de los tres orificios de la superficie y se extienden hacia abajo en tres orificios de ensamblaje roscados ubicados en los canales de los perfiles de soporte debajo del piso de la estación. Se envuelve un resorte alrededor de cada tornillo entre la platina de impresión y el piso de la estación. El

diámetro del orificio de contraperforación es tal que se puede insertar una herramienta para apretar o aflojar los pernos de la platina.

3. Efector final del robot:

5 El extremo del robot de la herramienta de brazo, designado aquí como un “efector final”, comprende componentes que se unen a J5 y J6 (del robot de 6 ejes) e incluye herramientas de impresión, herramientas de ensamblaje y sensores. Las herramientas de impresión incluyen, p. ej., un portador adaptador de jeringa y una pinza.

10 Pinza neumática: según realizaciones específicas, el efector extremo robótico comprende una pinza neumática montada en su extremo, con los dedos de agarre orientados perpendicularmente a la línea central del eje de rotación J6 del robot. La alimentación de aire a la pinza puede controlarse mediante una válvula solenoide que se activa y desactiva mediante el software de control RBW. La pinza se usa para sujetar un barril de jeringa de material a la vez con el fin de cargar y descargar los barriles de la unidad de almacenamiento de materiales.

15 Soporte de barril de jeringa: en realizaciones muy específicas, una segunda pieza del efector final RBW conecta un dispensador a barriles de jeringa, por ejemplo, un dispensador Norson EFD Ultimus V a barriles de jeringa Nordson EFD 30 usando un conjunto adaptador de Nordson EFD. Esta pieza aloja el conjunto adaptador de Nordson EFD en el extremo del eje J6 del robot, lo que permite atornillar los barriles de la jeringa en el conjunto y controlar la extrusión utilizando los dispensadores Ultimus V.

20 Cambio automático de herramienta: según realizaciones particulares, el RBW es capaz de cambiar automáticamente de herramientas de impresión/dispensación a herramientas de efector final diseñadas específicamente para recoger y colocar recipientes tales como moldes o contenedores para facilitar aplicaciones de impresión específicas. La capacidad de cambio automático de herramienta también permite la selección de herramientas del portaherramientas y se utiliza para ensamblar estructuras impresas individuales en estructuras más complejas.

25 Cámara: este elemento permite al usuario controlar la impresión de construcciones de tejidos utilizando una cámara montada ubicada dentro de la carcasa. Una vez que esta opción está habilitada, aparece una transmisión de video en TSIM y en la interfaz de usuario RBW (RBW-UI) que se transmite hasta que finaliza el proceso de impresión.

30 Sensor de desplazamiento láser: en algunas realizaciones, un sensor de desplazamiento láser está montado en el efector final en paralelo con la pinza neumática y el soporte del adaptador del barril de la jeringa. Este sensor láser se usa para medir la distancia entre la etapa de impresión y el efector final durante el proceso de nivelación de la etapa.

35 Sensor fotoeléctrico: se puede montar un sensor fotoeléctrico en el efector final que permite que el robot detecte la colocación de los soportes del barril cuando está cerca. Además, el sensor detecta que los barriles se recogen correctamente del soporte respectivo.

40 4. Unidad de almacenamiento de material

Soporte para jeringas: de acuerdo con una realización ilustrativa específica, RBW aloja cuatro soportes para jeringas y cada soporte contiene tres cartuchos de material para un total de 12 jeringas.

45 Sensores de desplazamiento: el sensor de haz pasante a lo largo de la parte superior de la unidad de almacenamiento de material y comprueba para asegurar el correcto asentamiento de los barriles de la jeringa. En esta realización ejemplar, hay ocho sensores de haz pasante ubicados en el lado frontal y posterior de cada uno de los soportes de barril. Se utiliza un sensor independiente (sensor de detección de aguja), ubicado en la parte inferior de la unidad de almacenamiento de material, para detectar el tamaño de las agujas y la desviación de la punta de la aguja para cada uno de los barriles de la jeringa.

50 5. Ordenador/pantalla táctil (RBW-UI)

Ubicación: en ciertas realizaciones, la RBW-UI está comprendida de un ordenador con pantalla táctil montada en un brazo giratorio ubicado en una parte exterior del marco físico de la estación de trabajo.

55 Interfaz: La RBW-UI proporciona información sobre el estado actual de la impresora con respecto a los parámetros de presión y velocidad. En la IU se muestra un cuadro que muestra la cantidad de material utilizado por la impresora. El usuario recibe una notificación al finalizar el trabajo de impresión. Los cuadros de diálogo aparecen si se encuentra un error en el proceso de ensamblaje/bioensamblaje. Por ejemplo, si el RBW se queda sin material en un cartucho, aparecerá un cuadro de diálogo en la pantalla que dice: “Llene el depósito 2 con gel 2”.

60 La opción de estado de la interfaz permite al usuario verificar el estado del RBW al ver los trabajos de impresión existentes, un historial y una alimentación de video de la etapa de ensamblaje/bioensamblaje. La opción de control directo de la interfaz proporciona la capacidad de asigna al robot en la ubicación deseada a través de la pantalla táctil.

65

5 En realizaciones ejemplares, la opción de nivelación puede hacer que el robot verifique una posición cerca de cada perno de nivelación de etapa y determine qué nivel está usando la etapa de impresión utilizando los valores obtenidos del sensor de desplazamiento láser en cada posición. La opción Desplazamientos permite al usuario establecer desplazamientos manualmente. La opción de prueba de materiales permite la prueba de materiales con diferentes parámetros.

#### 6. Diseños de controles

10 Seguridad: las características de seguridad comprenden una parada de emergencia para apagar el robot por completo. Además, las cerraduras de las puertas pueden incluir un mecanismo de seguridad adicional. Las cerraduras de las puertas detienen la operación en caso de que la puerta se abra durante la fabricación. La información de seguridad para la serie de robots EPSON C3 se puede encontrar en <http://robots.epson.com/product-detail/10>.

15 Contenedor de controles: el contenedor de controles está montado de forma segura en el RBW en el área de controles superiores y sirve como alojamiento para el microcontrolador.

20 Diseño del área de controles aéreos: el área de controles aéreos consiste en el controlador, por ejemplo, un controlador RC180, el contenedor de controles, el dispensador Nordson EFT Ultimus V, un transformador elevador de 220v y componentes asociados.

Microcontrolador: junto con la placa secundaria de la placa de circuito impreso (PCB), el microcontrolador interactúa entre la HMI y la monitorización de I/O.

25 Placa de circuito impreso (PCB)

#### 7. Diseño eléctrico

30 Línea de alimentación neumática: de acuerdo con realizaciones muy específicas, un único receptáculo neumático de conexión rápida se encuentra en el lado derecho del RBW. Los usuarios conectan la línea de aire de entrada aquí. Esta línea corre internamente a través del RBW a un regulador que luego divide y alimenta la línea al dispensador y la válvula solenoide.

35 En una realización ilustrativa, tres líneas de alimentación neumáticas pueden ser enrutadas al robot. La pinza utiliza dos líneas. La línea de alimentación restante se usa para presionar el pistón del barril para dispensar.

Cable de alimentación eléctrica

#### 8. Accesorios

40 Carro móvil: en algunas realizaciones, el RBW está alojado en un carro de instrumentos móvil. En una realización ejemplar muy específica, las dimensiones del carro incluyen dos estantes de acero de 30" x 40" con labios de retención de 1-1/2", la altura total del carro es de 29" con una altura de superficie de estante superior de 27-1/2" y hay dos ruedas fenólicas giratorias y dos rígidas de 8" x 2" con frenos de bloqueo en las ruedas giratorias.

45

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de bioensamblaje que comprende un componente de modelado de tejidos y un componente de estación de trabajo de bioensamblado robótico, el componente de modelado de tejidos comprende una interfaz de usuario, al menos un conjunto de herramientas para realizar una operación de objeto seleccionada desde la creación, edición, modelado, transformación, modulación de propiedades de imagen, bocetos, soporte de impresión, simulación, pruebas de materiales y combinaciones de los mismos, una base de datos de materiales y un software ejecutable por una máquina para facilitar un método para diseñar un modelo volumétrico de una construcción biológica en la interfaz de usuario, el componente de modelado de tejidos operacionalmente vinculado al componente de estación de trabajo de bioensamblaje robótico, el método comprende:
- agregar al menos un objeto a un entorno de modelado de objetos en la interfaz de usuario, en donde agregar comprende seleccionar, crear, importar o una combinación de los mismos, y además en donde cada objeto agregado está asociado con una lista de objetos que comprende parámetros de material;
- realizar una o más operaciones en uno o más objetos en el entorno de modelado para representar un modelo volumétrico deseado;
- transmitir el modelo volumétrico representado a la estación de trabajo de bioensamblaje robótico con un comando de impresión y/o ensamblaje; e
- imprimir y/o ensamblar una bioconstrucción de acuerdo con el modelo volumétrico representado, caracterizado porque el componente de estación de trabajo de bioensamblaje robótico comprende un robot (2) multieje, que comprende al menos un robot (2) de seis ejes, y el paso de imprimir y/o ensamblar una bioconstrucción de acuerdo con el modelo volumétrico representado comprende dispensar biomaterial (12) sobre un sustrato de impresión mediante estratificación plana no secuencial; distribuyendo biomaterial en un ángulo oblicuo a un plano de una superficie de un sustrato de impresión; y/o dispensando biomaterial en un ángulo normal a todas las posiciones de superficie deseadas de un sustrato de impresión 3-D.
2. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 1, en el que agregar un objeto al entorno de modelado de objetos comprende seleccionar al menos un objeto de un panel de objetos almacenados, opcionalmente en el que el panel de objetos almacenados comprende uno o más de un cubo, un cilindro, una esfera y una pirámide.
3. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 1, en el que agregar un objeto al entorno de modelado de objetos comprende crear un objeto por al menos uno de:
- esbozar una construcción acotada bidimensional y extrudir un límite para formar un objeto volumétrico modelo; esbozar una construcción acotada bidimensional en al menos dos planos diferentes, conectando los límites de las construcciones mediante contornos rectos o trazados para formar un objeto volumétrico modelo; esbozar una curva sin límites y seleccionar un diámetro para formar un objeto de tubo modelo; y seleccionar parámetros de entrada para formar un árbol vascular modelo, opcionalmente en el que los parámetros de entrada para formar un árbol vascular modelo comprenden el diámetro inicial, la longitud del pedido, la relación, el número de pedidos y el diámetro final.
4. El sistema de bioensamblaje según la reivindicación 1, en el que agregar un objeto al entorno de modelado de objetos comprende importar un objeto mediante la importación de archivos de modelo creados en programas externos, en el que los archivos de modelo importados definen imágenes médicas generadas a partir de una tecnología de imagen médica, opcionalmente en donde la tecnología de imagen médica se selecciona de imágenes de resonancia magnética, tomografía computarizada, radiografía de rayos X, ultrasonido médico, endoscopia, elastografía, imagen táctil, termografía, fotografía médica y tomografía por emisión de positrones; o en el que las imágenes médicas son específicas de un paciente y el modelo de objeto representado se personaliza según las necesidades específicas del paciente.
5. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 1, en el que después de transmitir y antes de imprimir el modelo de objeto representado, se realiza una operación de simulación en el modelo de objeto representado.
6. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 1, en el que después de transmitir y antes de imprimir el modelo de objeto representado, se realiza al menos una impresión de prueba de materiales y la información derivada de la impresión de prueba se aplica para guiar la impresión y puede almacenarse para futuras aplicaciones de impresión.
7. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el componente de estación de trabajo de bioensamblaje robótico comprende una carcasa (1) enmarcada que comprende el robot (2) multieje, el robot (2) multieje que comprende un brazo (3) robótico que tiene un componente efector de brazo (4) robótico, un controlador (5) robótico, una unidad (6) de almacenamiento de material, un sistema (7) dispensador de material, una etapa (8) de impresión ajustable y una interfaz (9) de usuario.

8. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la carcasa (1) enmarcada es accesible para el usuario desde múltiples ángulos y proporciona al menos un acceso de observación en tiempo real.
- 5 9. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el sistema de (7) de dispensación de material comprende dispensadores de jeringa de extrusión adaptados para escribir directamente un biomaterial sobre un sustrato.
- 10 10. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el sistema (7) de dispensación de material comprende múltiples jeringas (11), conteniendo cada jeringa un material o biomaterial, en donde la dispensación desde una jeringa (11) comprende dispensar un material o biomaterial en un momento.
- 15 11. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el componente (4) efector de brazo robótico comprende uno o más efectores seleccionados de herramientas de impresión, herramientas de montaje y ensamblaje y sensores, y el sistema comprende además la funcionalidad de intercambio automático de herramientas para efectuar el intercambio automatizado de herramientas en el componente efector según lo dicte el comando de impresión y/o ensamblaje.
- 20 12. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 11, en el que las herramientas de impresión se seleccionan de una pinza, un soporte de adaptación de barril de jeringa y un dispensador, y en el que las herramientas de montaje y ensamblaje se seleccionan de herramientas de recogida, colocación y posicionamiento, y en donde los sensores se seleccionan de un sensor de desplazamiento láser y un sensor fotoeléctrico; opcionalmente en el que el efector del brazo robótico comprende un sensor de desplazamiento láser y la etapa de impresión ajustable (8) comprende un mecanismo de nivelación que comprende un componente manual mejorado por la retroalimentación del sensor de desplazamiento láser.
- 25 13. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el efector (4) del brazo robótico comprende un sensor de desplazamiento del láser y la etapa de impresión ajustable comprende un mecanismo de nivelación que comprende un componente manual mejorado por la retroalimentación del sensor de desplazamiento del láser y en el que el montaje comprende elegir y colocar un sustrato de impresión en la etapa (8) de impresión y el método comprende al menos un paso de montaje e impresión sobre el sustrato de impresión; opcionalmente, en donde el ensamblaje comprende elegir y colocar una primera construcción impresa con relación a una segunda construcción, la segunda construcción seleccionada de una segunda construcción impresa y una construcción proporcionada.
- 30 14. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el efector (4) del brazo robótico comprende un sensor de desplazamiento del láser y la etapa (8) de impresión ajustable comprende un mecanismo de nivelación que comprende un componente manual mejorado por la retroalimentación del sensor de desplazamiento del láser y en el que el sustrato de impresión comprende una topografía de superficie variable.
- 35 15. El sistema de bioensamblaje de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la unidad (6) de almacenamiento de material comprende: al menos un soporte (14) de barril de jeringa, cada soporte de barril de jeringa comprende múltiples barriles (13) de jeringa; al menos un sensor de desplazamiento para asegurar el asentamiento correcto de los barriles de la jeringa en el soporte; y al menos un sensor de detección de aguja para detectar el tamaño de la aguja (16) y la desviación de la punta.
- 40
- 45

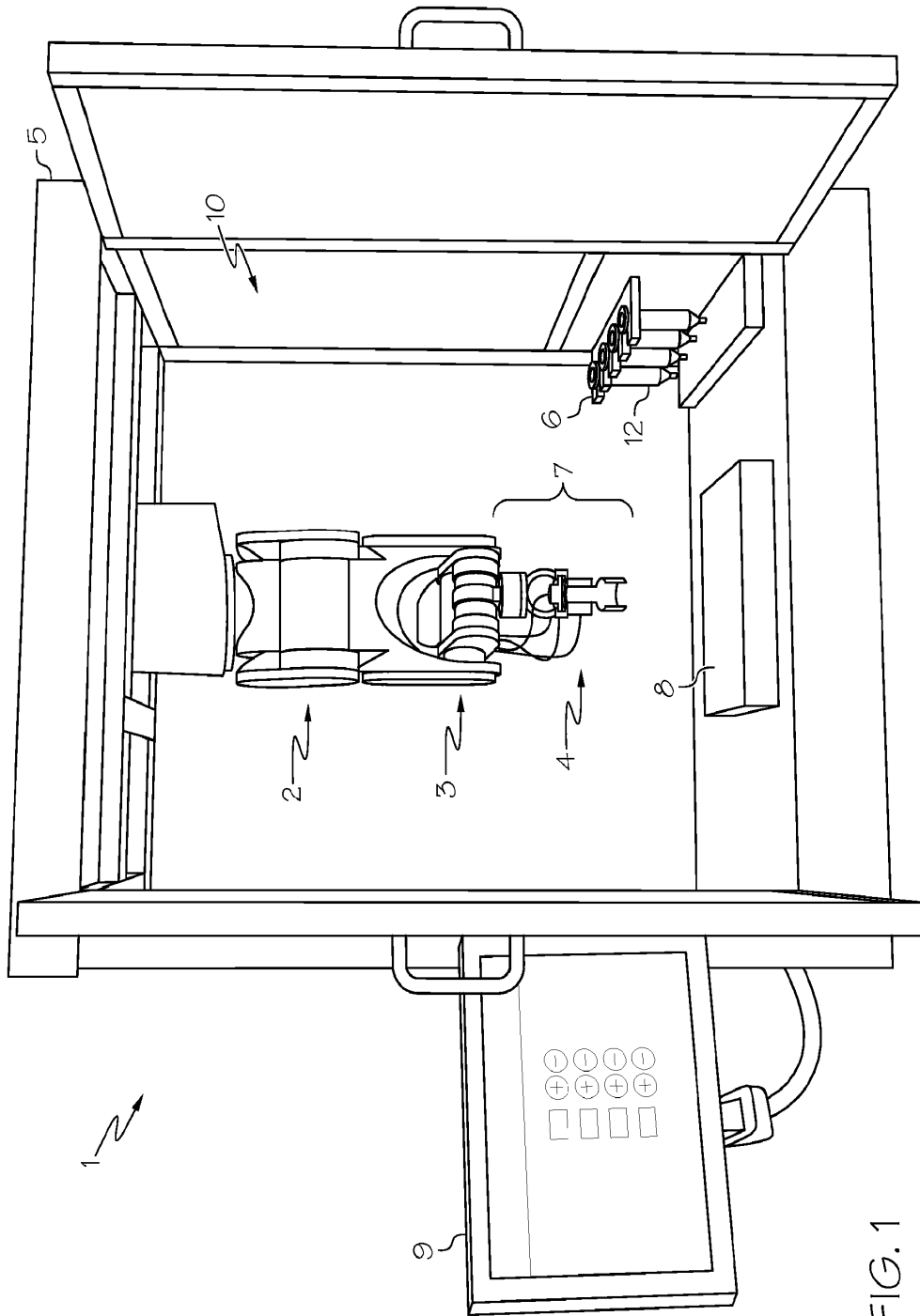


FIG. 1

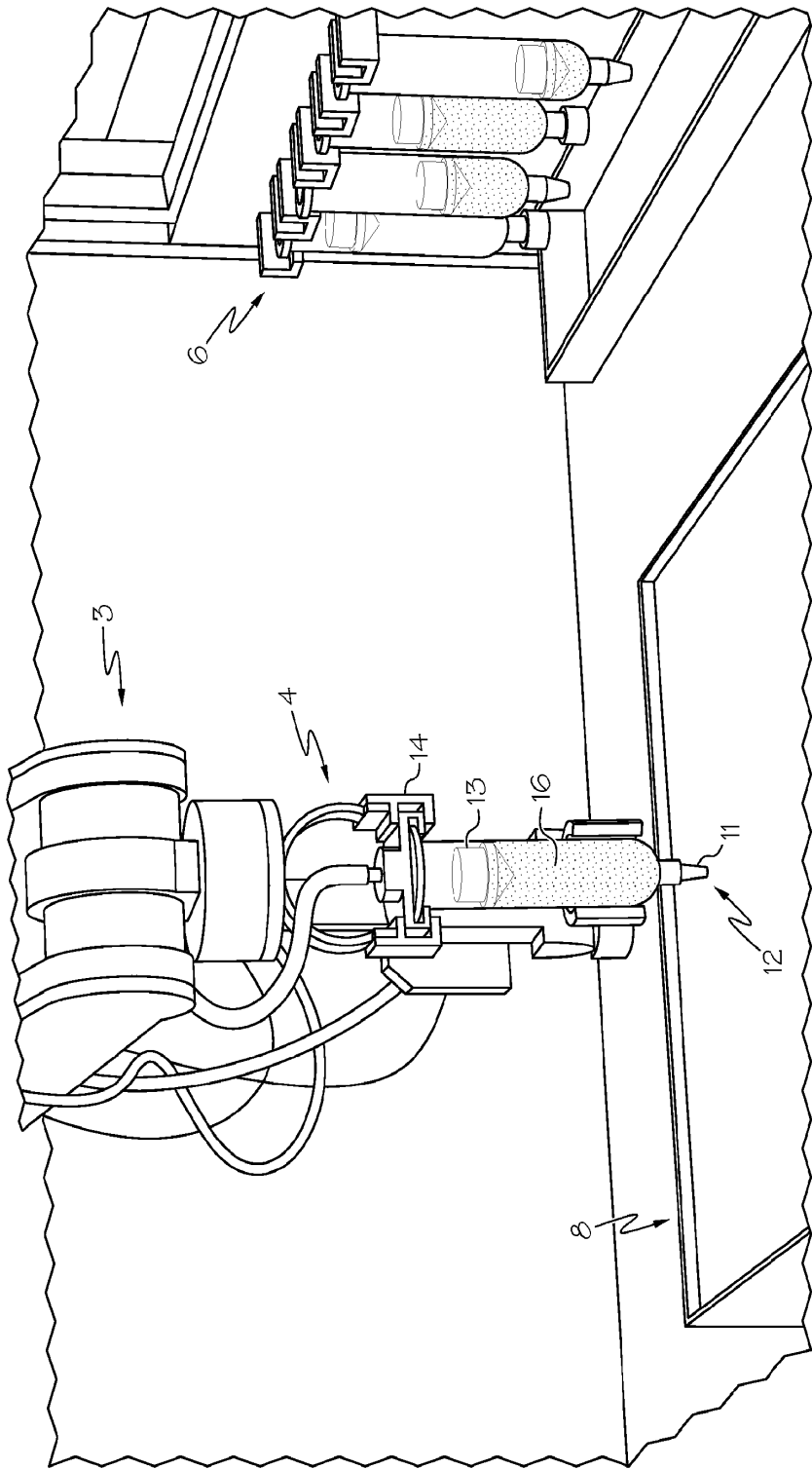


FIG. 2



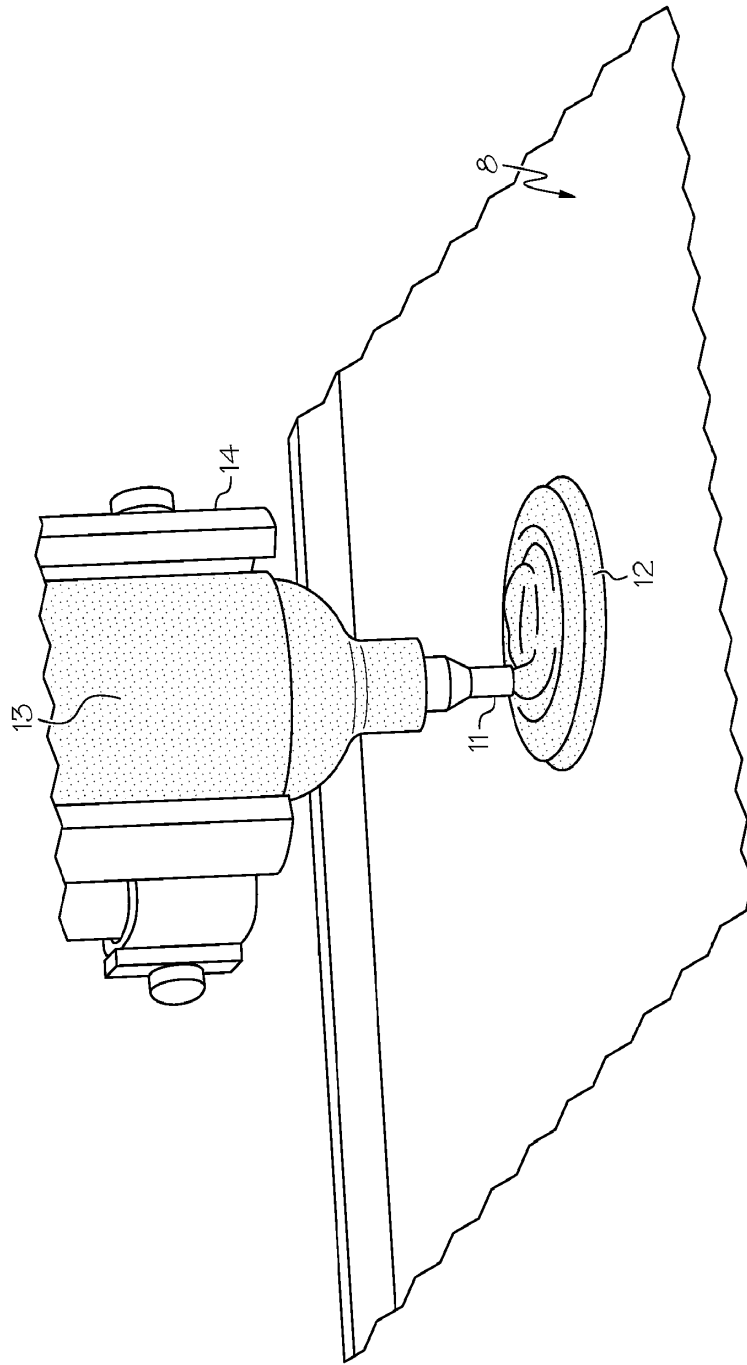


FIG. 3

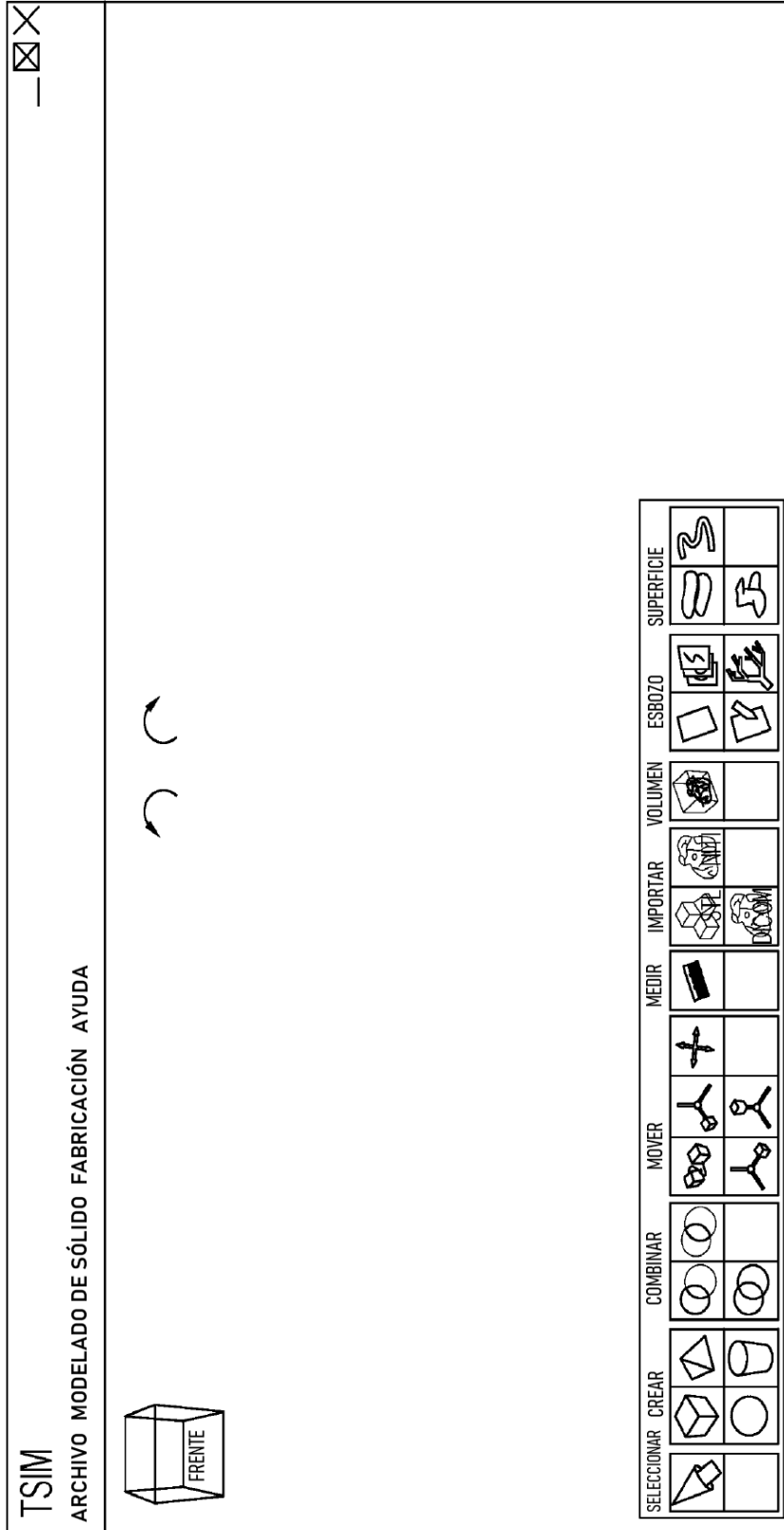


FIG. 4A


















SELECCIONAR	CREAR	COMBINAR	ALINEAR	MEDIR	IMPORTAR	VOLUMEN	ESBOZO	SUPERFICIE	FABRICAR
									
									

FIG. 4B

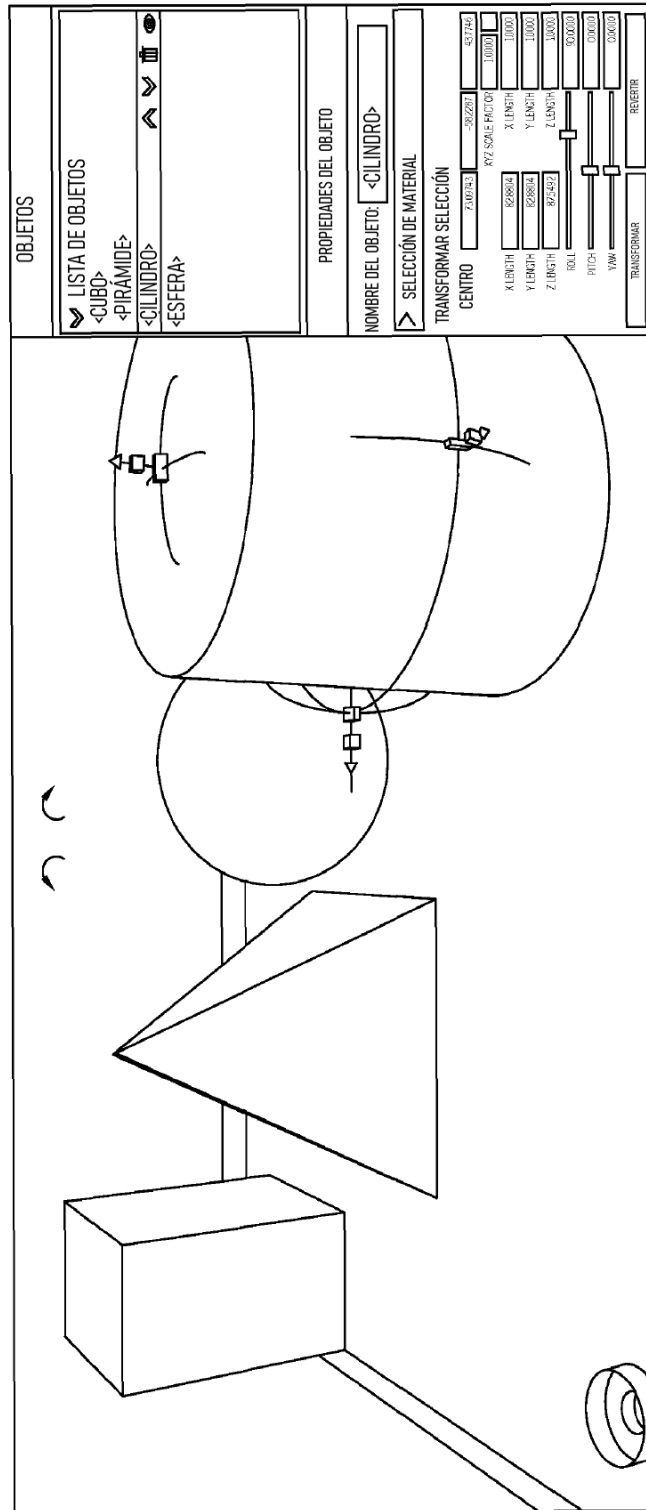


FIG. 5A

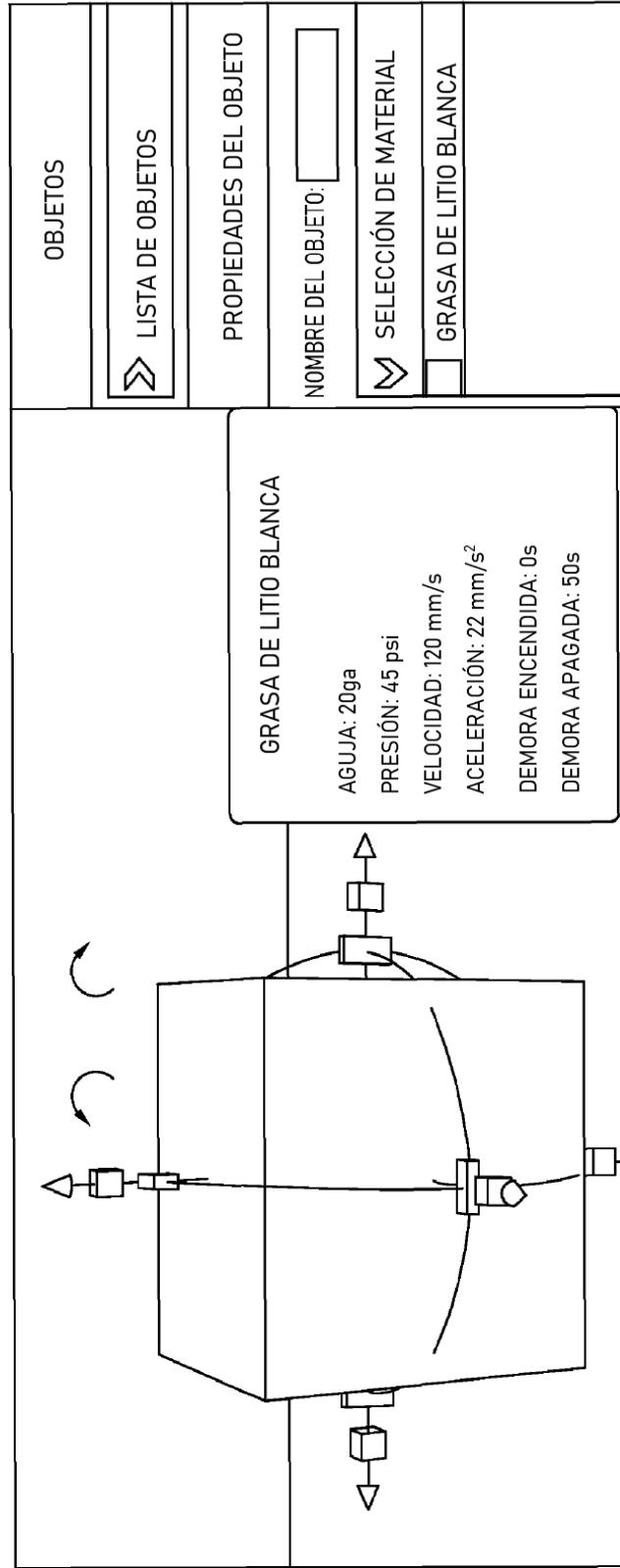


FIG. 5B

**TRANSFORMAR SELECCIÓN**

CENTRO	<input type="text" value="-55.1898"/>	<input type="text" value="13.9954"/>	<input type="text" value="37.8752"/>
FACTOR DE ESCALA XYZ	<input type="text" value="1.0000"/>	<input type="checkbox"/>	
LONGITUD X	<input type="text" value="71.0144"/>	LONGITUD X	<input type="text" value="1.0000"/>
LONGITUD Y	<input type="text" value="69.5050"/>	LONGITUD Y	<input type="text" value="1.0000"/>
LONGITUD Z	<input type="text" value="75.7504"/>	LONGITUD Z	<input type="text" value="1.0000"/>
BALANCEO	<input type="range" value="0.0000"/>		<input type="text" value="0.0000"/>
INCLINACIÓN	<input type="range" value="0.0000"/>		<input type="text" value="0.0000"/>
GUIÑADA	<input type="range" value="0.0000"/>		<input type="text" value="0.0000"/>
<input type="button" value="TRANSFORMAR"/>		<input type="button" value="REVERTIR"/>	

FIG. 6

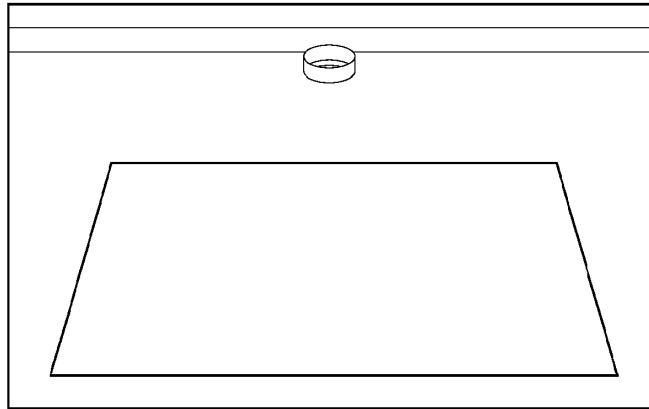


FIG. 7A

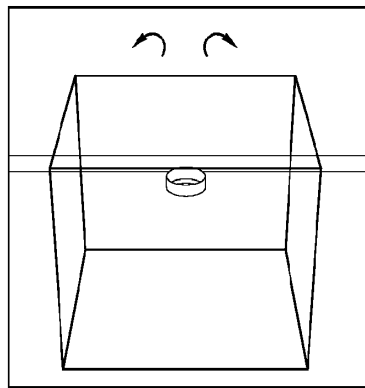


FIG. 7B

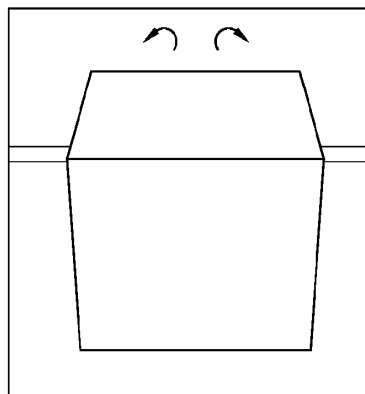


FIG. 7C

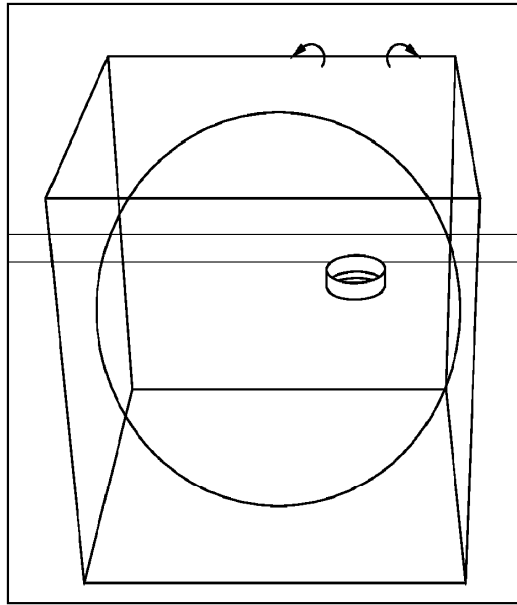


FIG. 8A

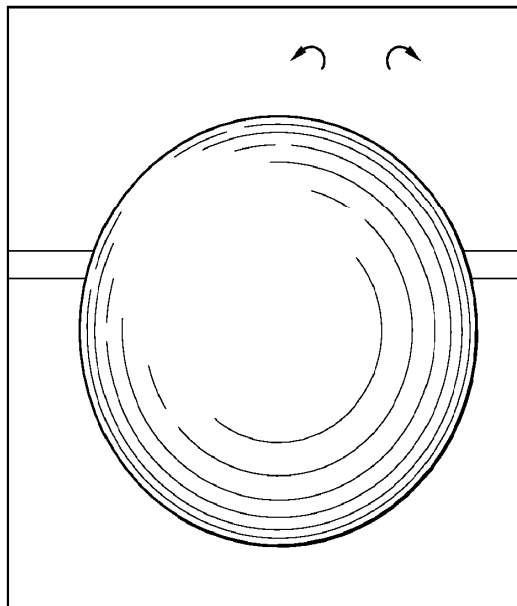


FIG. 8B



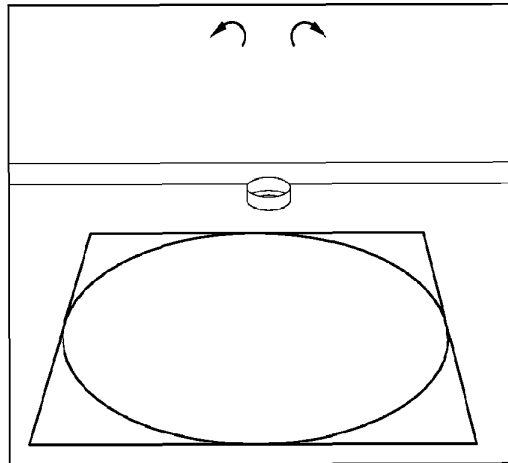


FIG. 9A

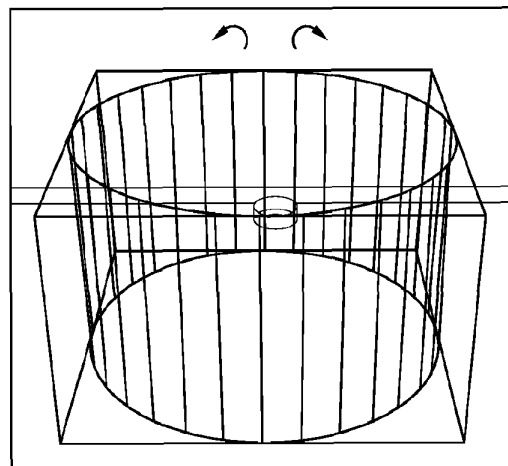


FIG. 9B

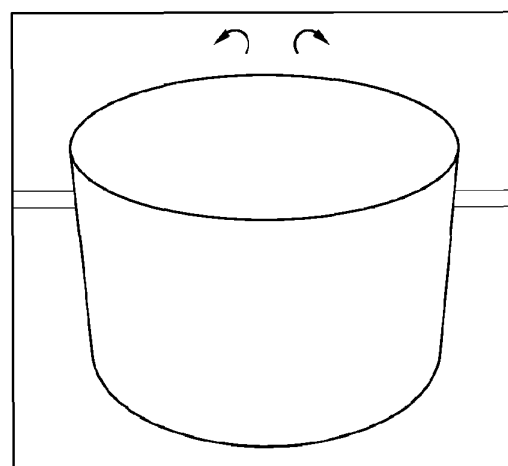


FIG. 9C

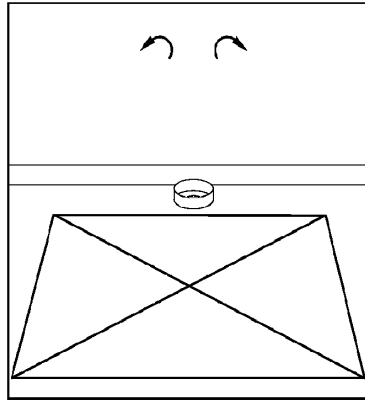


FIG. 10A

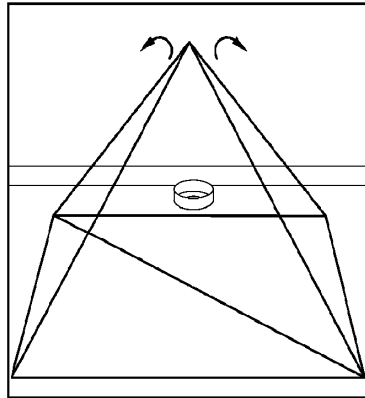


FIG. 10B

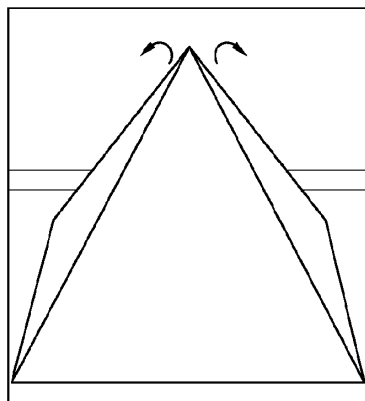


FIG. 10C

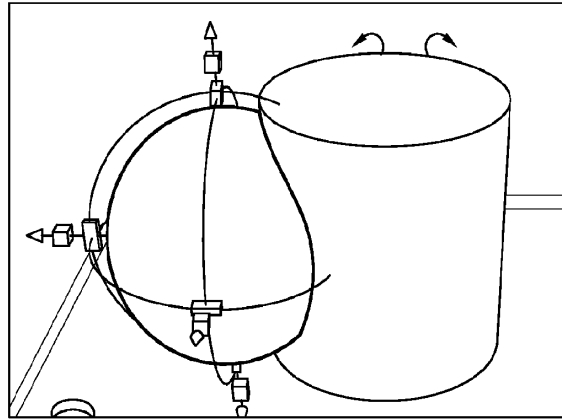


FIG. 11A

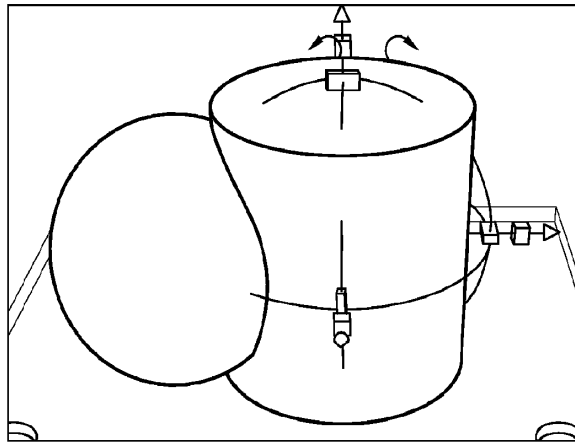


FIG. 11B

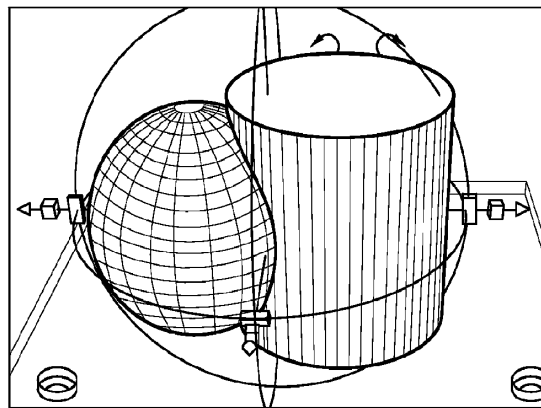


FIG. 11C

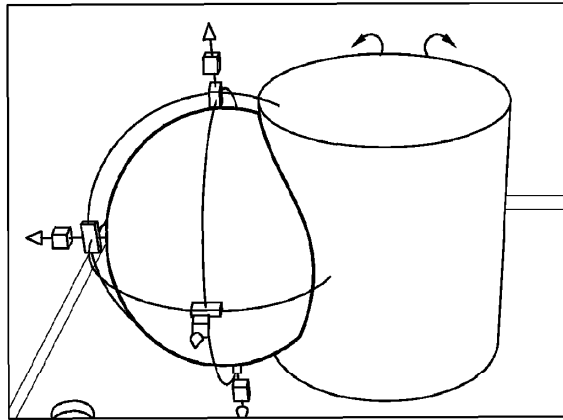


FIG. 12A

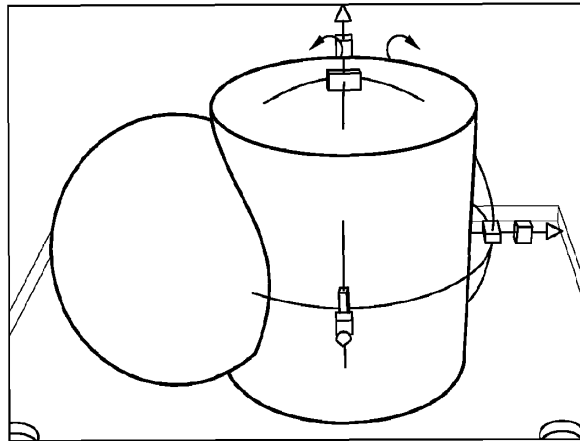


FIG. 12B

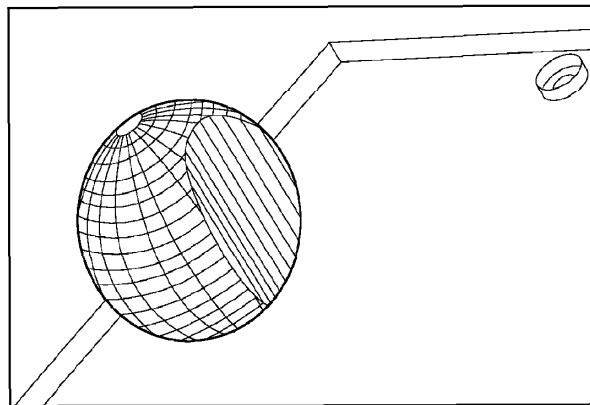


FIG. 12C

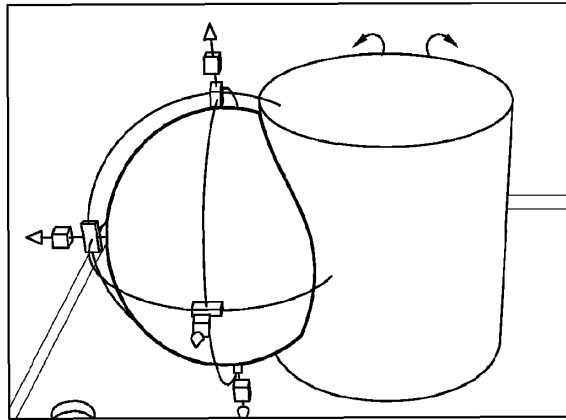


FIG. 13A

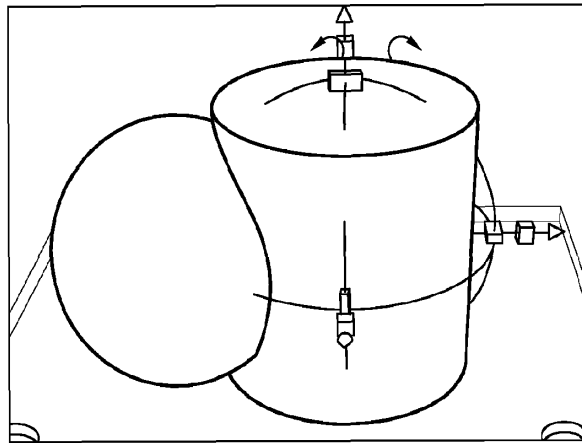


FIG. 13B

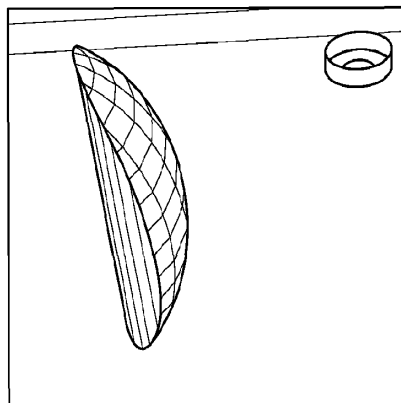


FIG. 13C

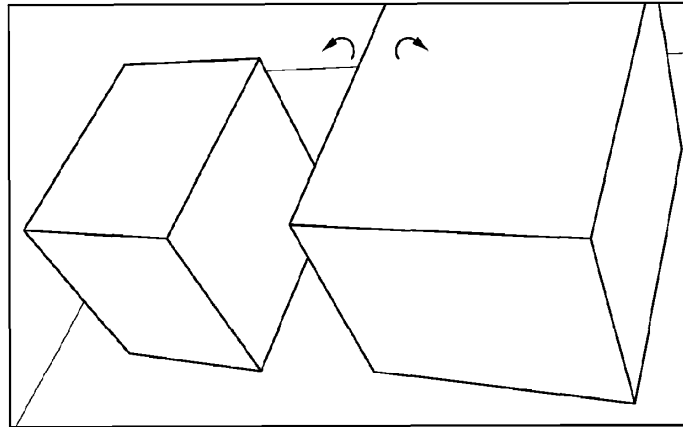


FIG. 14A

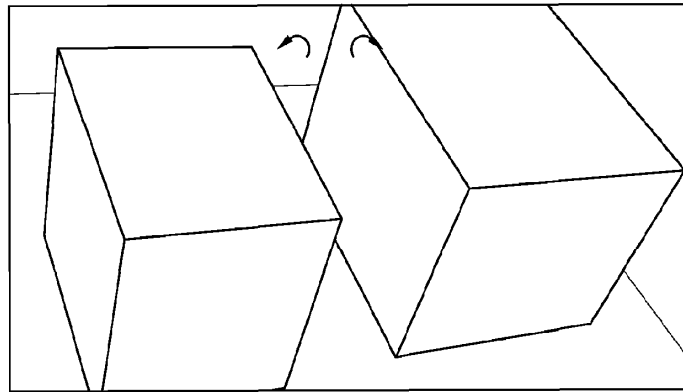


FIG. 14B

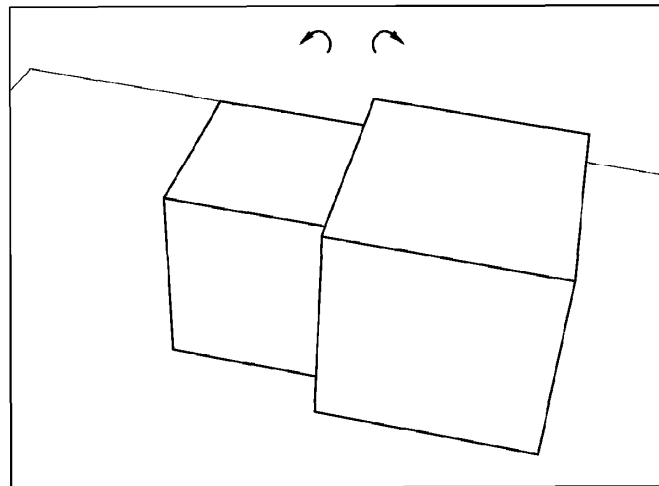


FIG. 14C

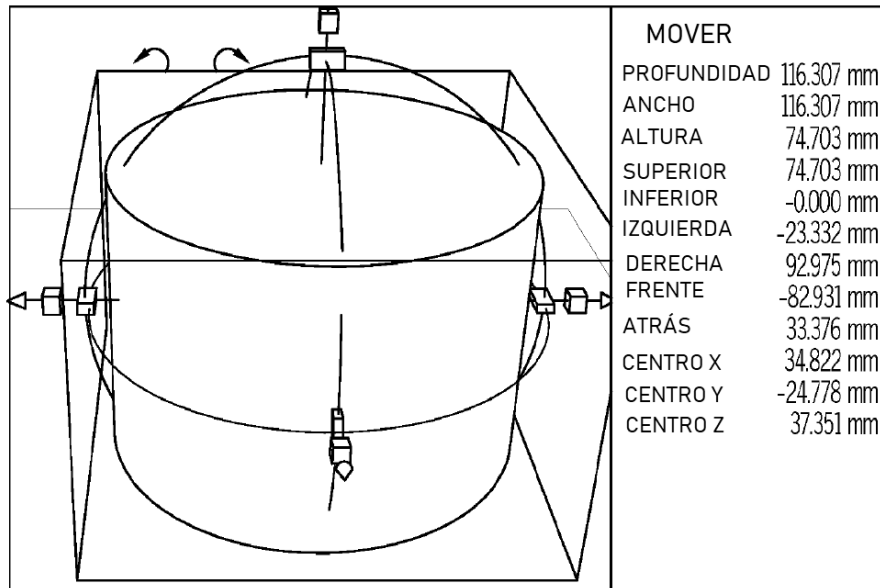


FIG. 15A

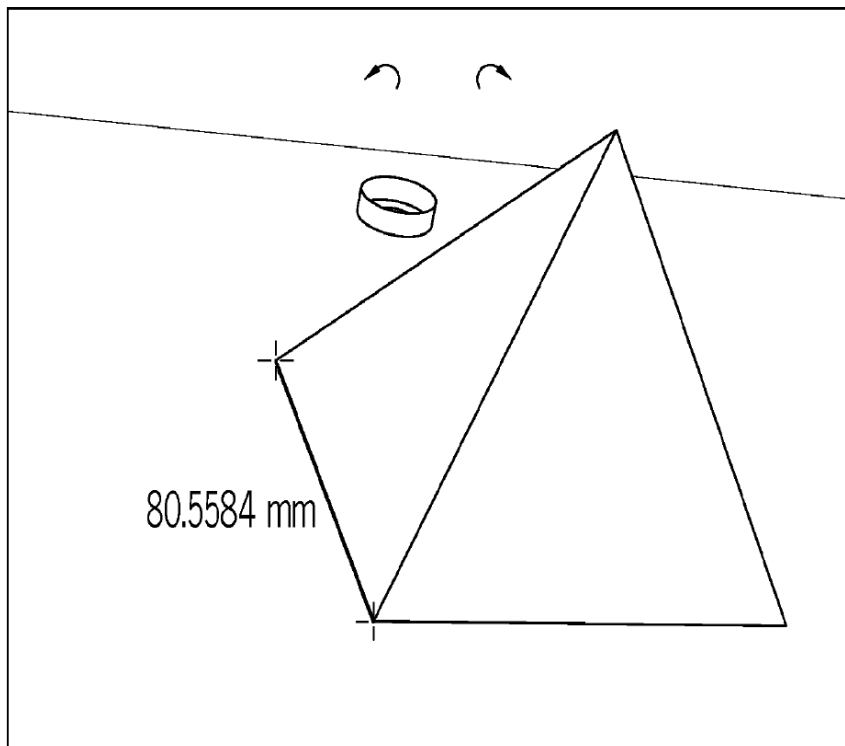


FIG. 15B

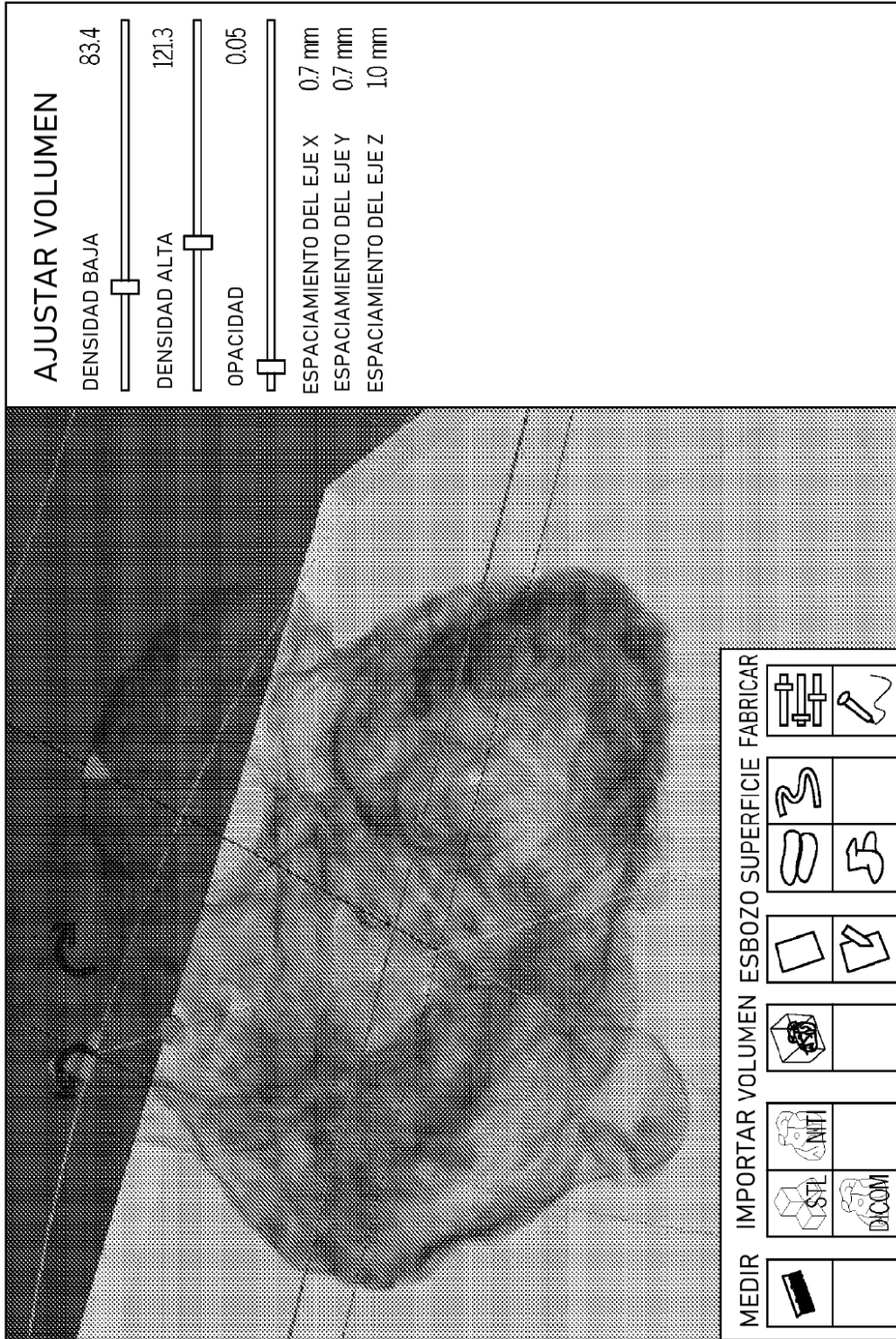


FIG. 16



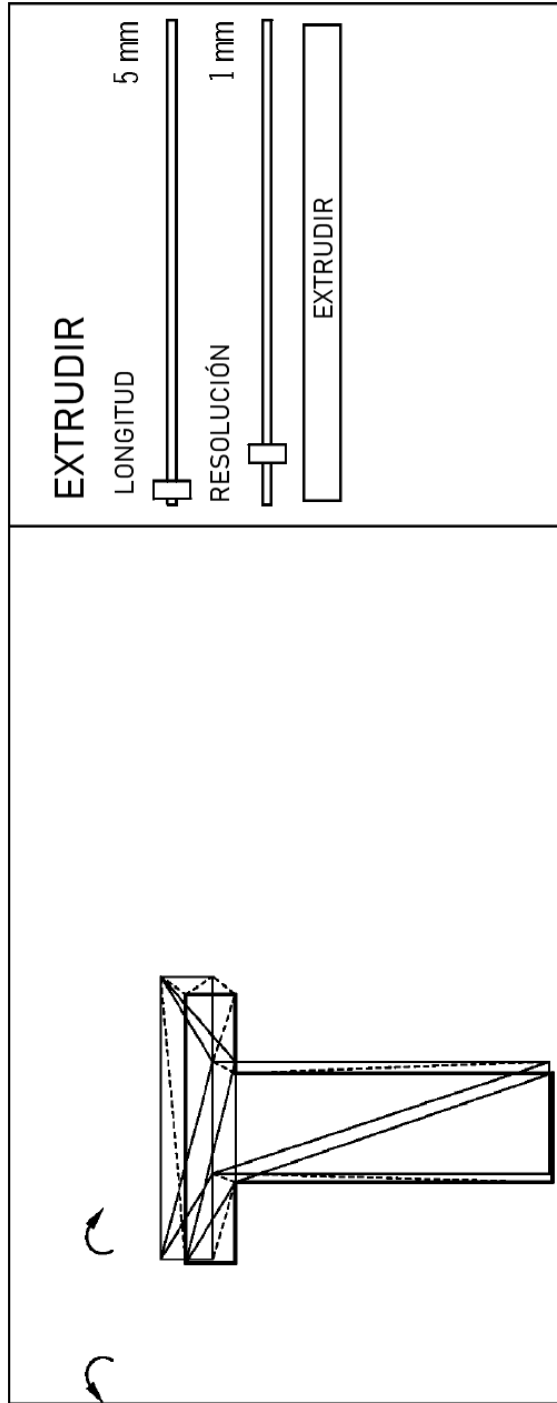


FIG. 17

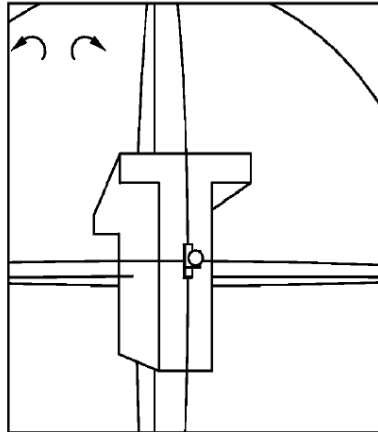


FIG. 18A

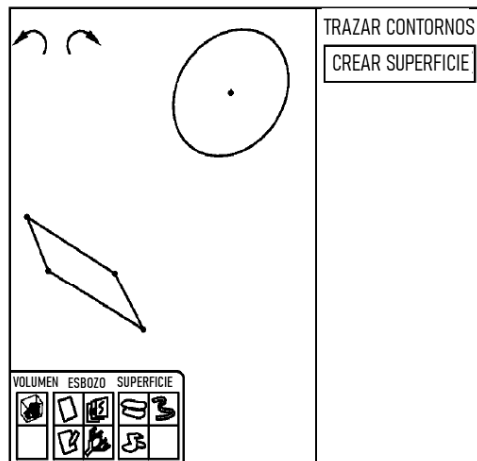


FIG. 18B

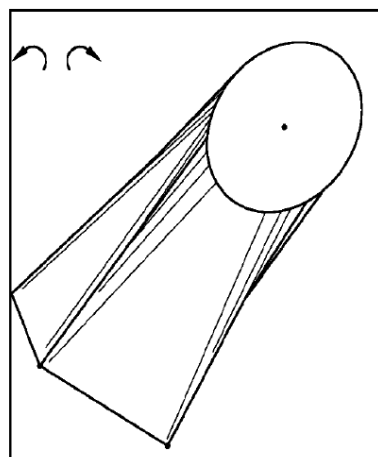


FIG. 18C

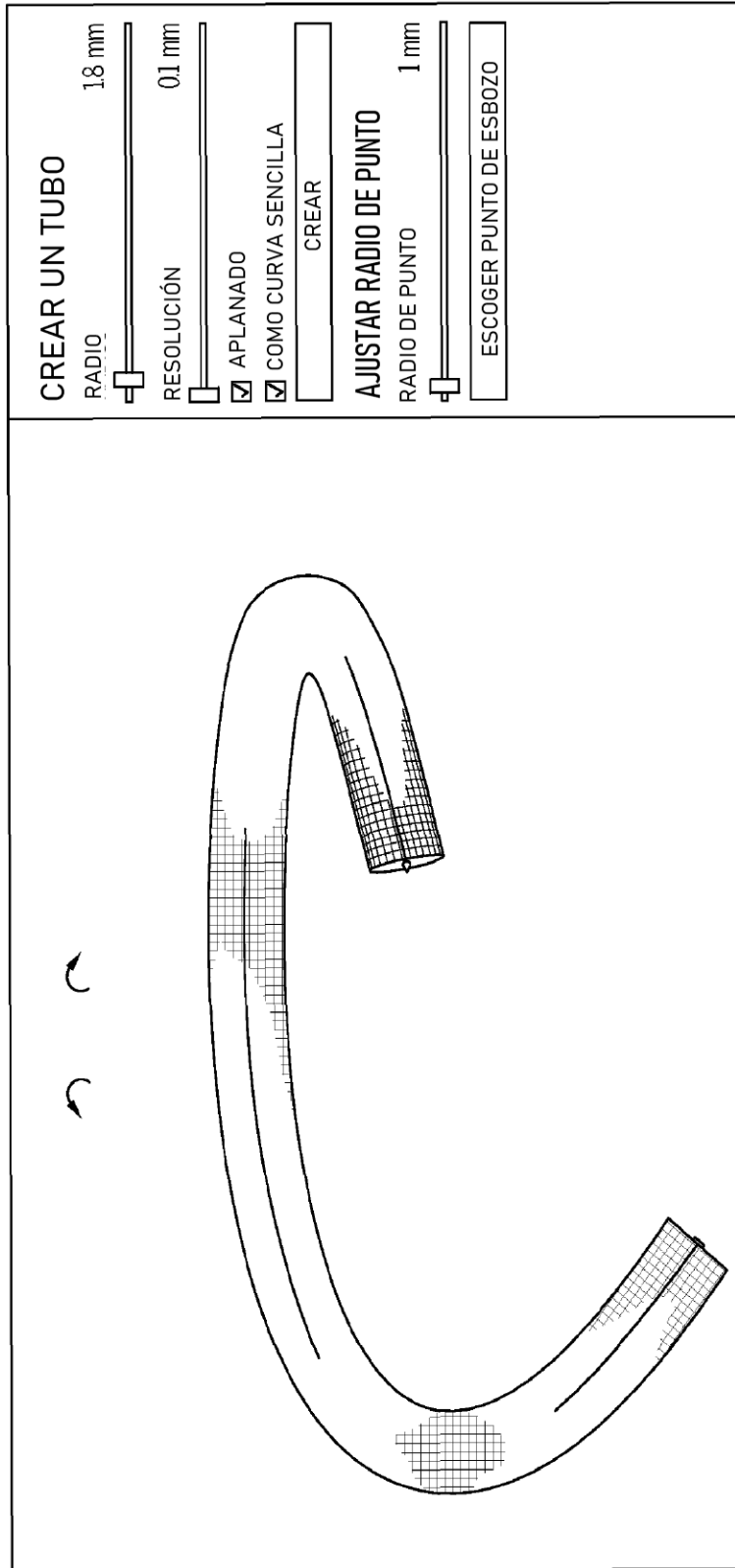


FIG. 19A

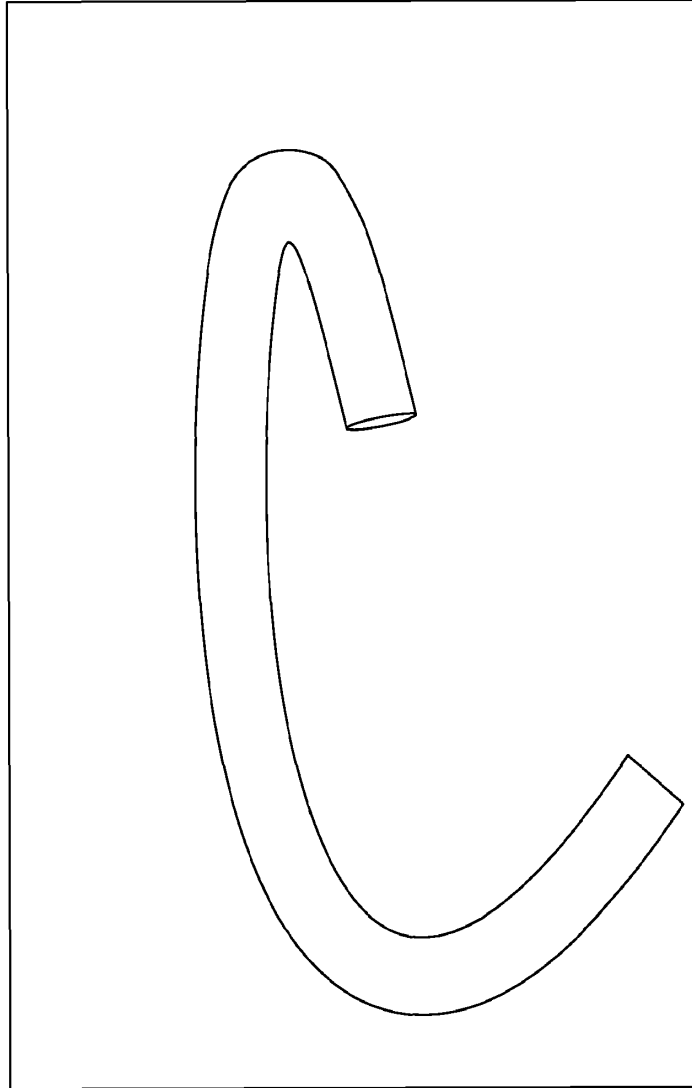


FIG. 19B

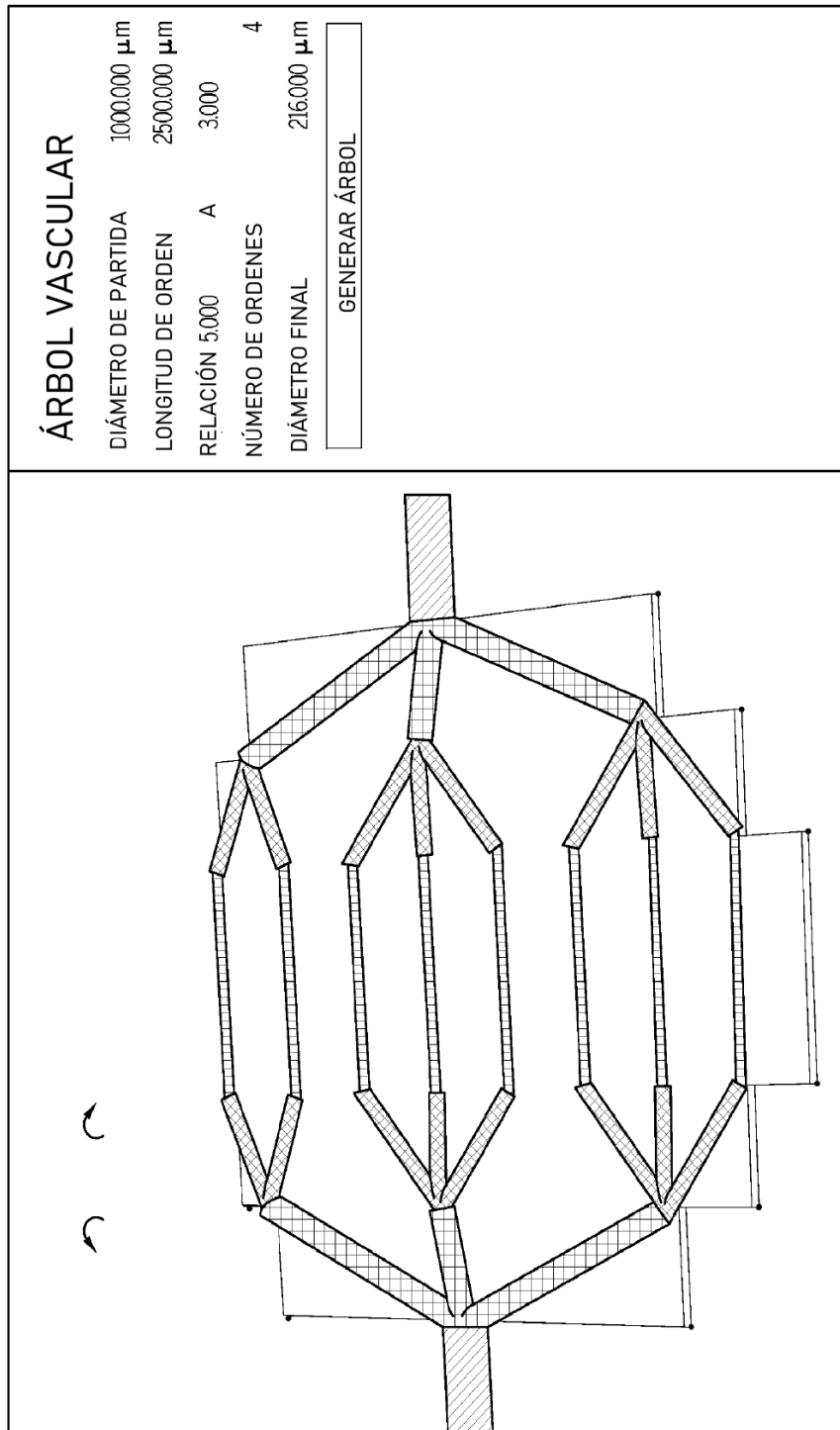



FIG. 20

INICIO IMPRESIÓN CONTROL ▾

COLABORACIÓN ▾



BioAssemblyBot


NOMBRE	NÚMERO DE MATERIALES SÓLIDOS	PREVISUALIZACIÓN DEL PROYECTO
PRUEBA DE CUBO	1	
PARED DEL CORAZÓN	2	
NUEVO PROYECTO	1	
UNIÓN VS NO UNIÓN	2	
ÁRBOL VASCULAR	5	
TRICÚSPIDE	1	
ELIMINAR		INICIAR

FIG. 21