



TEKNOLOGISK
INSTITUT

Kalibrering af mikroflow og nanoflow - udfordringer i den mikroskopiske verden

Claus Melvad





Hvad er mikro- og nanoflow?

- Mikroflow er flow under 1 ml/min.
- Nanoflow er flow under 0,001 ml/min.

1,67E-5 ml/s

0,001 ml/min

0,06 ml/h

0,0167 μ l/s

1 μ l/min

60 μ l/h

16,7 nl/min

1000 nl/min

60.000 nl/h



Hvem har brug for mikroflow-metrologi?

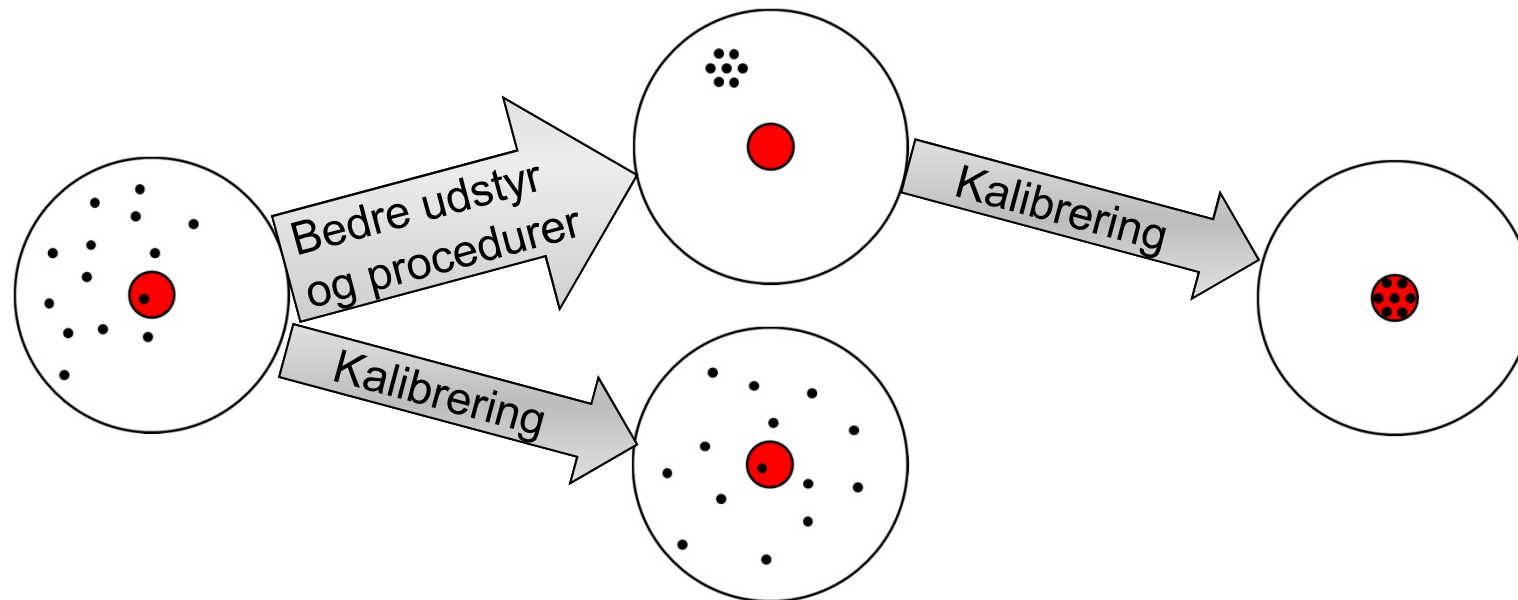
- Farmaceutisk industri
- Kemisk industri
- Medicoindustri
- Intensiv- og neonatalafdelinger





Vores rolle inden for måleteknik

- Vi bidrager til udvikling af bedre udstyr og bedre procedurer
- Vi bidrager med kalibrering





Det gør vi med følgende tankesæt

- En måling har ingen som helst værdi...
...hvis vi ikke udtrykker kvantitativt, hvor nøjagtig den er.
- Vi kan ikke på troværdig vis sammenligne to eller flere måleresultater...
...hvis vi ikke udtrykker kvantitativt, hvor nøjagtige måleforskellene er.
- Vi kan ikke træffe troværdige beslutninger på baggrund af en måling...
...hvis vi ikke udtrykker kvantitativt, hvor nøjagtigt vores beslutningsgrundlag er.



Skaleringslovene

- Skaleringslovene er simple observation af, hvordan fysikken virker i forskellige størrelser

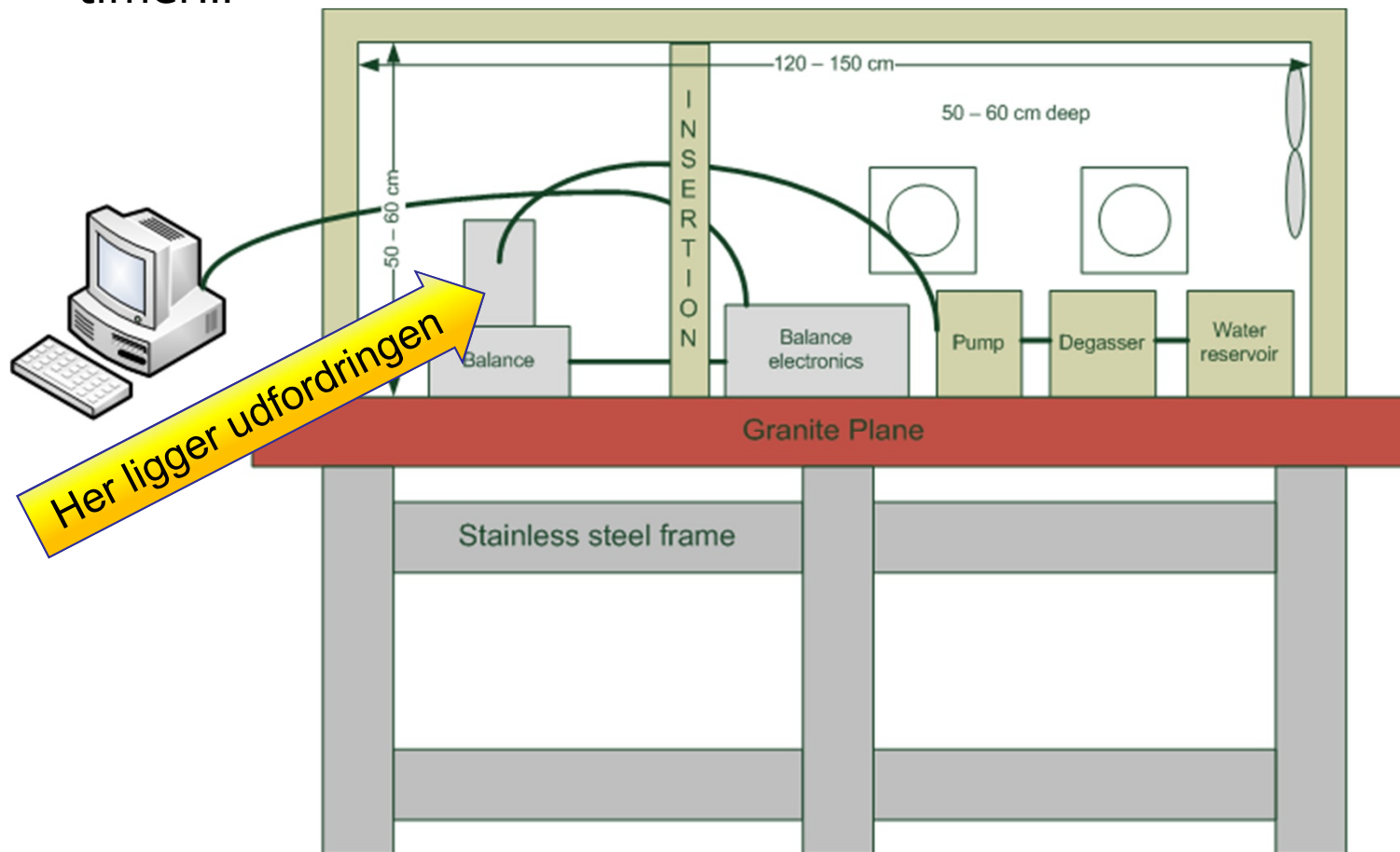
$$\frac{\text{overflade kræfter}}{\text{volumen kræfter}} \propto \frac{l^2}{l^3} \xrightarrow{l \rightarrow 0} \infty$$

Parameter	Variation	Ligning
Areal	l^2	$= l \cdot l$
Volumen	l^3	$= l \cdot l \cdot l$
Reynolds nummer	l^2	$= \frac{\rho \cdot v \cdot l}{\eta}$
(Termisk) diffusionstid	l^2	$= \frac{l^2}{D}$
Hydrostatisk tryk	l^1	$= p_0 - \rho \cdot g \cdot l$



Hvordan vil vi måle mikro- og nanoflow?

- Udstyr i et laboratorium til en halv million kr. og mange timer...





Hvad skal man tænke over, når man kalibrerer infusionsudstyr? Her er nogle eksempler:

- Vægten
 - Kalibreringsusikkerhed
 - Opløsning
 - Ulinearitet
 - Repeterbarhed
 - Reproducerbarhed
 - Eccentricitet
 - Drift
 - Nulpunktsstabilitet
 - Responstid
 - Miljø
 - Vibrationer
 - Luftfugtighed
 - Temperatur
 - Trykskift
 - Træk
 - Tidevandsændringer
 - Indregulering
- Forbindelser
 - Vandabsorbtion
 - Lækage
 - Død volumen
 - Trykfald
 - Luftbobler
- Kilde
 - Medium
 - Massefylde
 - Viskositet
 - Temperatur
 - Trykafhængig
 - Urenheder (salt)
 - Kontaminering
 - Luftindhold
 - Vandstand
- Device under test
 - Indsvingningsforløb
 - Pulsering
 - Langsom
 - Hurtig
 - Repeterbarhed
 - Reproducerbarhed
 - Ulinearitet
 - Indgangstryk
 - Backpressure
 - Temperatur
- Andre
 - Fordampning
 - Kapillar effekt
 - Opdrift
 - Impact



Hvad skal man tænke over, når man kalibrerer infusionsudstyr? Her er nogle eksempler:

- Vægten
 - Kalibreringsusikkerhed
 - Opløsning
 - Ulinearitet
 - Repeterbarhed
 - Reproducerbarhed
 - Eccentricitet
 - Drift
 - Nulpunktsstabilitet
 - Responstid
 - Miljø
 - Vibrationer
 - Luftfugtighed
 - Temperatur**
 - Trykskift
 - Træk
 - Tidevandsændringer
 - Indregulering**
- Forbindelser
 - Vandabsorbtion
 - Lækage
 - Død volumen
 - Trykfald
 - Luftbobler**
- Kilde
 - Medium
 - Massefylde
 - Viskositet
 - Temperatur
 - Tryk afhængig
 - Urenheder (salt)
 - Kontaminering
 - Luftindhold
 - Vandstand
- Device under test
 - Indsvingningsforløb
 - Pulsering**
 - Langsom
 - Hurtig
 - Repeterbarhed
 - Reproducerbarhed
 - Ulinearitet
 - Indgangstryk
 - Backpressure
 - Temperatur
- Andre
 - Fordampning**
 - Kapillar effekt
 - Opdrift
 - Impact



Luftbobler

- Vand ved 25 °C, 1 atm lufttryk indeholde ca. 2 % opløst luft
- Hvordan opstår luftbobler i systemet?
 - Ved trykfald i systemet
 - Ved temperaturskift
 - Mangelfuld priming
 - Små partikler pga. overfladespænding
- Hvilke problemer forårsager luftbobler?
 - Kompressibelt volumen
 - Trykfald
 - Ændring af massefylde: 830x
 - Ændring af viskositet: 48x
 - Ændring af varmekapacitet: 4x
 - Vand i forhold til luft, 25 °C





Hvad vejer et fingeraftryk?





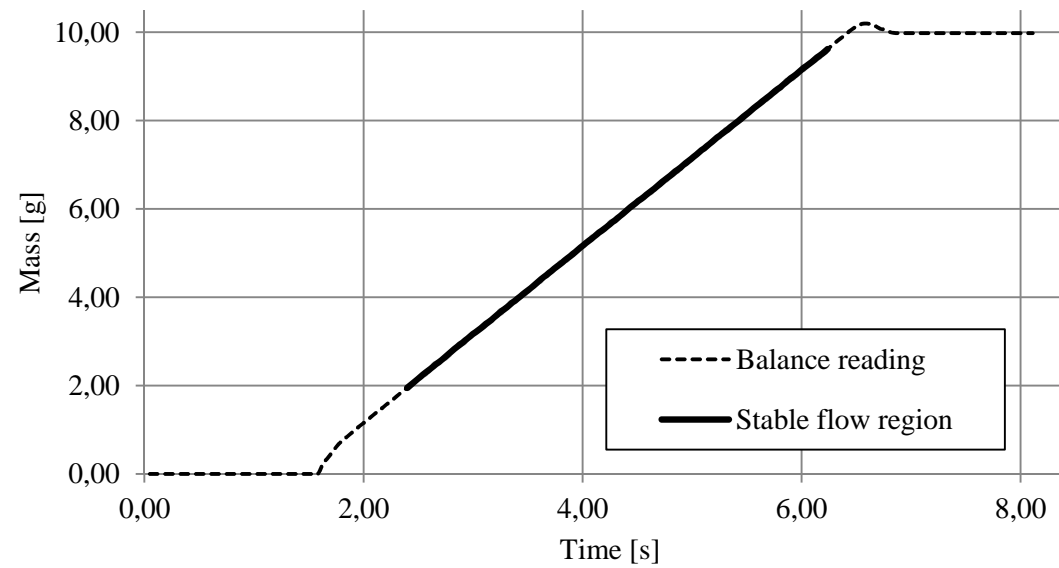
Fordampning

- Fordampning fra 4 cm² vandoverflade er i størrelsesordenen 50 µl/h





Dynamisk flowmåling

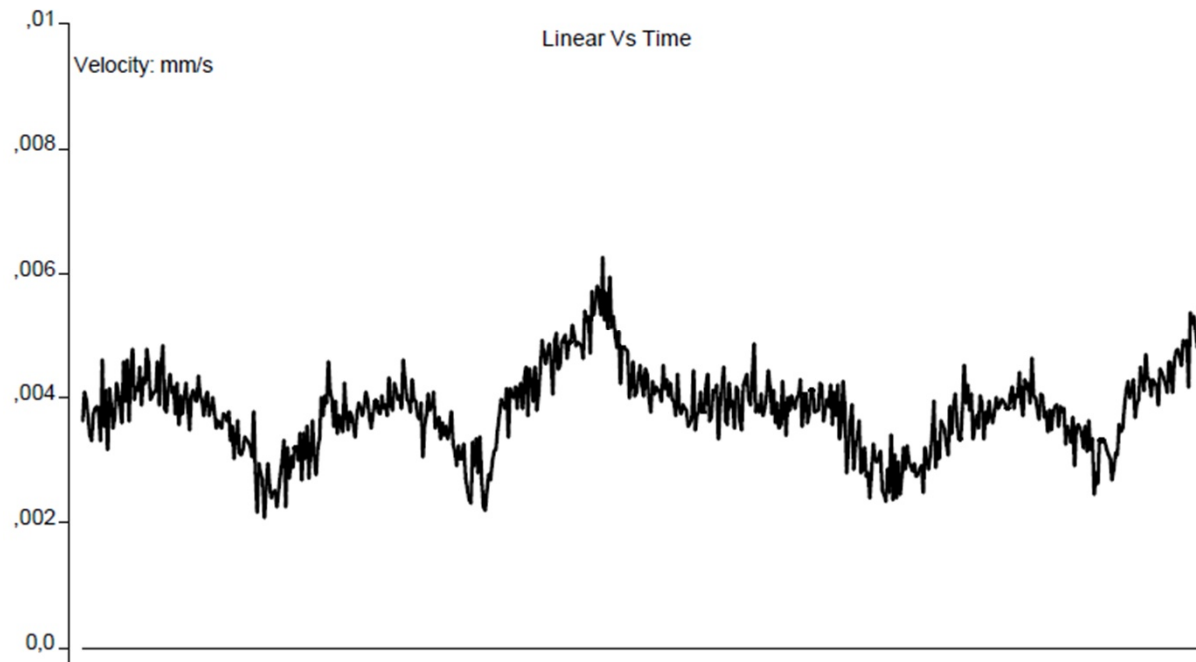




Dynamisk flowmåling fordi

Sprøjtepumpe, eksempel:

- Hurtige pulseringer, f.eks. fra stepmotor
- Langsomme flowvariationer, f.eks. fra spindlen





EMRP Metrology for Drug Delivery

- **Formål:** Reducere usikkerheder ved medicinering af flydende medicin
- Vi adresserer tre problemstillinger
 - Mikro- og nanoflowmåling og medicinering** har meget høje flowusikkerheder
 - Multipumpeinfusion** giver ekstra store usikkerhedsbidrag til den resulterende koncentration
 - Test- og kalibreringsmetoderne brugt i medicoindustrien** har ofte meget højere usikkerheder end angivet
- Der er 20 deltagere i projektet
- Der etableres fire referencelaboratorier i Europa:
 - Gravimetrisk måling (DTI)
 - Gravimetrisk måling (EJPD)
 - Termisk ekspansion (VSL)
 - Volumetrisk (IPQ)



Baggrund for projektet

- Usikkerhed på koncentrationen er ligeså vigtig som på doseringen
- Henvendelser fra sygehuse i England, Portugal og Holland

Statistisk undersøgelse: (Project FEOT 11a)

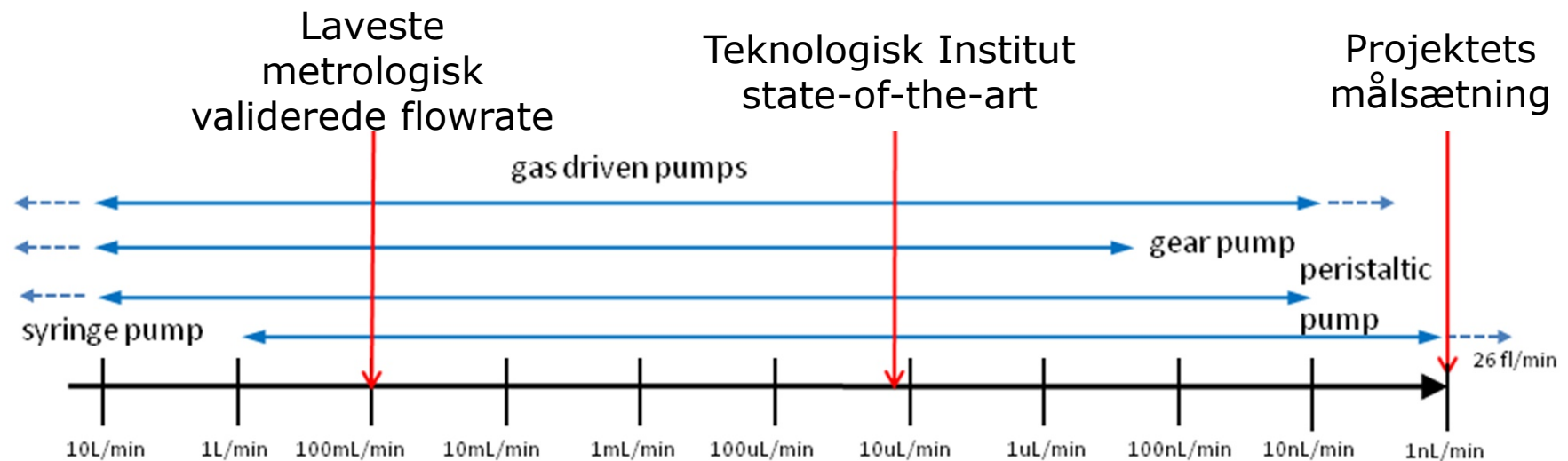
- Infusionspumper er den næsthyppigst citerede instrumentgruppe, der har eller kunne have ført til koma, sygdom eller død.

Lægekonsultationer og publikationer i en række journals:

- Nyfødte og for tidlig fødte børn behøver korrekt dosering af mikro- og nanoflow, og usikkerheden i dag er ikke tilfredsstillende.
- Patientbehandling kan forbedres, hvis doseringsniveauet er reduceret til det absolutte minimum.



Hvad er state-of-the-art



Blå linjer indikerer industriens arbejdsområde.



TEKNOLOGISK
INSTITUT

Tak for jeres opmærksomhed

Kom på kursus i mikroflow og hør mere:
<http://www.teknologisk.dk/uddannelser/k27629>

For yderligere information, ring og få en uforpligtende samtale



Claus Melvad
Konsulent og projektleder
cmd@teknologisk.dk
+45 7220 2098