

Kein Tropfen auf den heissen Stein

Weil die sichere und exakte Dosierung durch Medizinalpumpen direkt die Gesundheit der Patienten und Patientinnen betrifft, sind validierte Kalibrierungen bei Durchflussmessungen zentral. Das europäische Forschungsprojekt Metrology for Drug Delivery hat zum Ziel, kleinste Durchflüsse – im Mikro- und Nanoliterbereich – genau zu bestimmen. Auch das METAS lässt sein Knowhow einfließen und hat bereits wichtige Meilensteine erreicht.

HUGO BISSIG, MARTIN TSCHANNEN

Nanoliter sprengen unsere Vorstellungskraft. Während aus einem normalen Gartenschlauch rund 15 Liter Wasser pro Minute sprudeln, kriecht – bei einer Durchflussrate von 100 nL/min – aus einer haarfeinen Leitung in drei Stunden gerademal ein Tropf. Die Wasserfront bewegt sich bei solchen Flüssen mit wenigen Zentimetern pro Minute und es dominieren Effekte, die in der klassischen Strömungslehre oft vernachlässigt werden. Kapillarkräfte, Oberflächenspannung sowie die Verdunstung und Qualität des Wassers verlangen deshalb schon bei der Planung ein besonderes Augenmerk. Das METAS arbeitet seit 2010 an einer Mikrofluidik-Messanlage und konnte dabei wichtige Erkenntnisse sammeln, die nun im Rahmen des europäischen Forschungsprojekts (siehe Kasten) weiterentwickelt werden.

Balg regelt Durchfluss

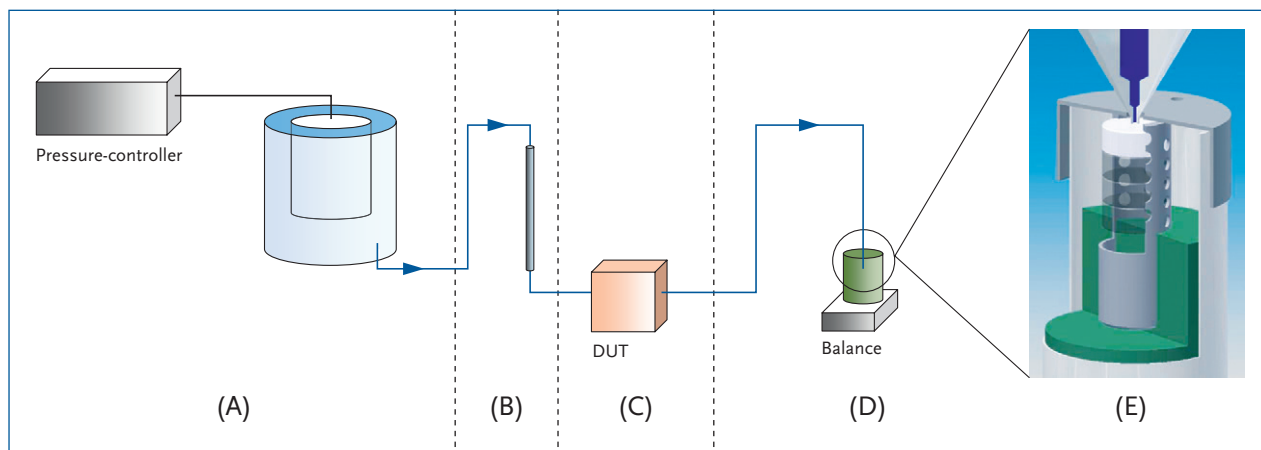
Um Kleinstflüsse zu generieren, ist beim METAS-System keine Pumpe im Einsatz, sondern ein Balg, der sich in einem Wassertank (A) ausdehnt oder zusammenzieht. Die Abbildungen 1 und 2 veranschaulichen die clevere Funktionsweise: Mithilfe eines Drucksensors und eines Druckcontrollers kann der luftgefüllte Metallbalg so ausgedehnt werden, dass der entstehende Überdruck den Fluss durch die Kapillare (B) genau reguliert. In der Kapillare, mit bekanntem Durchmesser und Länge, entsteht ein Druckabfall, der direkt den Durchfluss, gemäss der

Gleichung von Hagen-Poiseuille, bestimmt [3]. Von der Kapillare fliesst das Wasser durch den Prüfling (C) (DUT) und schliesslich in den Messbecher auf der Waage (D). Das verwendete Reinstwasser wird beim Spülgang mit UV-Licht bestrahlt um Algenbildungen und Bakterienwachstum zu verhindern.

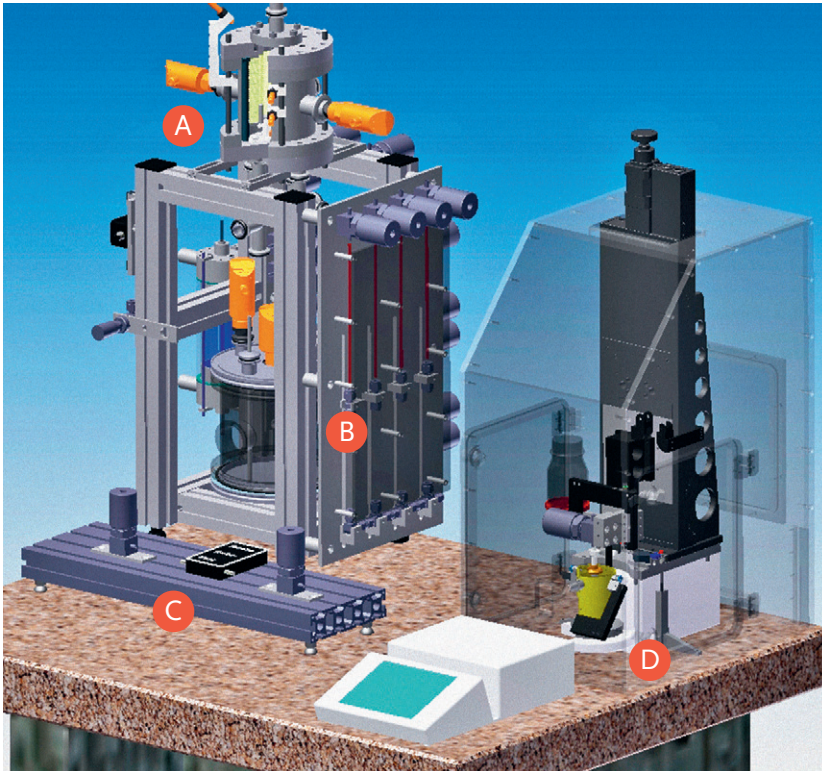
Kontinuierliches Füllen des Messbeckers

Die Messungen werden im fliegenden Start-Stopp-Verfahren durchgeführt. Dies bedeutet, dass zuerst der gewünschte Durchfluss eingestellt wird und sobald dieser erreicht und konstant ist, die Aufzeichnung der Messdaten gestartet wird. Dabei wird der Messbecher kontinuierlich mit Wasser gefüllt und gewogen. Da Wasser an glatten Oberflächen aufgrund der Oberflächenspannung Tröpfchen bildet, wird dies mit dem speziellen Aufbau des Messbeckers unterbunden, damit der zeitliche Anstieg des Wägewertes nicht durch Fluktuationen beeinträchtigt wird.

Abbildung 1 (E) zeigt den detaillierten Querschnitt des oberen Teils des Messbeckers. Die Ausgangsöffnung wird in einer Entfernung von 50 µm oberhalb der Glasfilter platziert. Die Porosität der Glasfilter bewirkt, dass das Wasser aufgrund der Kapillarkräfte direkt aufgesogen wird und daher keine Tröpfchen bilden kann. Da die Glasfilter das Wasser weder stauen noch ansaugen sollen, kann die Porosität der Glasfilter variiert und der Fliessgeschwindigkeit angepasst werden.



1 Vereinfachte Skizze der Funktionsweise der Messanlage, (A) Wassertank mit Metallbalg und Druckcontroller, (B) Kapillare, (C) Prüfling, (D) Messbecher auf Waage, (E) detaillierter Querschnitt des oberen Teils des Messbeckers.



2 CAD-Zeichnung der Hauptkomponenten der Messanlage, A) Wassertank mit Metallbalg und Druckcontroller, (B) Kapillare, (C) Prüfling, (D) Messbecher auf der Waage.

Blumensteckschaum verhindert Wasserverdunstung

Um das Wasser möglichst von der Oberfläche fernzuhalten und zu speichern, wird es durch ein Röhrchen auf handelsüblichen Blumensteckschaum geleitet. Zusätzlich müssen durch Verdunstung verursachte Fehler auf ein Minimum begrenzt werden. In der Wägezone passiert das mit einer Verdunstungsfalle, welche die Luft mit Feuchtigkeit sättigt. Die Verdunstungsrate aus dem Messbecher wird dadurch minimiert und bleibt relativ konstant. Ohne diesen Aufwand würde sehr schnell ein «virtueller Fluss» von dutzenden Nanolitern pro Minute resultieren. Das Minimieren dieser Fehler ist folglich für die korrekte Konditionierung sehr wichtig, denn daraus be-

rechnet sich die Messunsicherheit der aktuellen Durchflussrate. Die Messunsicherheit bei Durchflüssen von 1ml/min bis 33 µl/min liegt zwischen 0.05 % und 0.2 % und zeigt die Qualität dieses Verfahrens.

Dynamische Wägemessung

Durch das Start-Stopp-Verfahren ist es möglich während der dynamischen Wägemessung eine Vielzahl von Datenpunkten aufzuzeichnen und diese linear zu fitten (ODR-Methode) [4].

Die Steigung dieser Datenkurve entspricht, nach kleinen Korrekturen des Luftauftriebes, der gemessenen Massendurchflussrate. Mit der mittleren Wasserdichte lässt sich daraus die Volumendurchflussrate bestimmen.

Diese Methode hat den Vorteil, dass bei kleinen Durchflüssen Schwankungen des Wägewertes buchstäblich nicht ins Gewicht fallen. Obwohl Druckwellen – durch ruckartige Bewegungen oder das Schliessen einer Tür – die Messung beeinflussen, können diese durch lineares Fitten geglättet werden.

Breiter Anwendungsbereich

Die Mikrofluidik beschäftigt sich generell mit dem Verhalten von Flüssigkeiten und Gasen auf kleinstem Raum und kommt überall dort zum Einsatz, wo Fluide bewegt, gemischt, getrennt oder anderweitig prozessiert werden müssen. Viele technische Anwendungen findet man in der Biotechnologie sowie in der Medizin-, Prozess- und Sensortechnik. Im medizinischen Bereich dienen solche Systeme meist der Arzneimittelabgaben von Insulin, Hormonen oder Anästhesiemedikamenten.



3 Martin Tschannen (links) und Hugo Bissig arbeiten an der Messanlage.

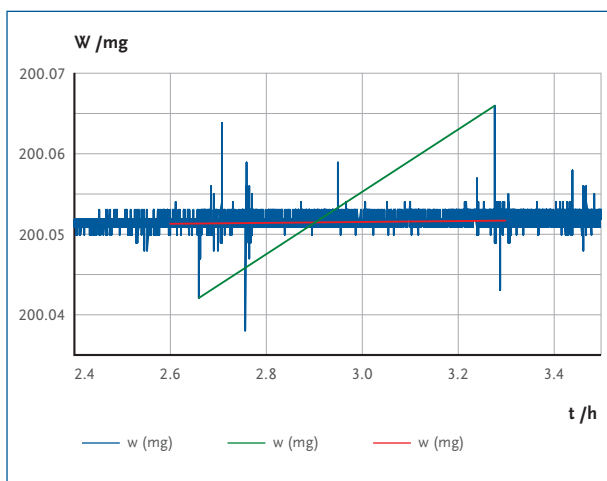


4 Insgesamt vier Glasfilter werden mit der Pinzette in den Filterhalter gelegt. Dieser wird – wie in Abbildung 1 (E) dargestellt – in die grüne Blumensteckmasse eingesetzt.

menten. Sie sind geeignet, wenn spezielle Arzneimittel eine permanente Abgabe erfordern und bei implantierten Infusionspumpen. Nebst der Biologie und Medizin werden Kleinstflüsse in der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder in Mikro- und Nanosystemen eingesetzt. Eine einflussreiche Entwicklung der Zukunft.

Referenzen

- [1] EMRP Call 2011 – Health, SI Broader Scope & New Technologies, HLT07 Metrology for drug delivery, www.euramet.org/fileadmin/docs/EMRP/JRP/JRP_Summaries_2011/Health_JRPs/HLT07_Publishable_JRP_Summary.pdf
- [2] Website of the EMRP Project HLT07 MeDD, <http://www.drugmetrology.com/>
- [3] Bohl, Elmendorf (2008). Technische Strömungslehre. Verlag Vogel Fachbuch, ISBN 978-3-8343-3129-8.
- [4] Press W., Teukolsky S., Vetterling W. & Flannery B. (1992). Numerical Recipes in C. New York: Cambridge University Press



Ziele des Projektes

Das im Juni 2012 gestartete EMRP-Projekt Metrology for Drug Delivery (HLT07 MeDD [1,2]), hat zum Ziel, kleinste Durchflüsse genau zu bestimmen und wird durch Fördermittel der EU im Rahmen des EMRP finanziert. Das Europäische Metrologie-Forschungs- und Entwicklungsprogramm (EMRP) ist gemeinsam von den teilnehmenden Ländern innerhalb EURAMET und der Europäischen Union finanziert.

Dabei wird in einem ersten Teil, bei einem Durchflussbereich der bestehenden Messanlage von 1 ml/min bis zu 100 nl/min, eine Messunsicherheit von 0.5 % angestrebt. Diese Messunsicherheit wird vom METAS – für den oberen Durchflussbereich von 1 ml/min bis 33 µl/min – mit 0.05 % bis zu 0.2 % bereits heute deutlich unterboten. Durchflüsse bis 100 nl/min werden schon realisiert; zurzeit werden die Hauptkomponenten der Messunsicherheit analysiert und voraussichtlich bis Ende 2013 bestimmt sein.

Die Validierung erfolgt anschliessend in einem Messvergleich und einer gegenseitigen Begutachtung der beteiligten nationalen Metrologieinstitute (NMI). Dabei wird gestaffelt, bis im Herbst 2013 der obere und bis Frühling 2014 der untere Durchflussbereich, validiert.

Pulsierender Durchfluss

Arzneimittelabgabesysteme produzieren aufgrund von Motoren- oder Pumpensteuerungen oft nicht einen gleichbleibenden, sondern einen pulsierenden Durchfluss. Dementsprechend wird parallel zum ersten Teil die Messanlage zusätzlich für die Bestimmung eines pulsierenden Durchflusses weiterentwickelt. Das Ziel bis Frühling 2014 ist, bei Durchflussraten von bis zu 1 µl/min, eine Messunsicherheit von 3 % anzugeben.

Erste Testmessungen mit pulsierendem Durchfluss bei 100 µl/min ergaben vielversprechende Resultate und lassen auf eine angestrebte Messunsicherheit von 2 % schliessen. Die Hauptanteile dieser Messunsicherheit sind voraussichtlich unabhängig von der Durchflussrate, so dass über den gesamten Durchflussbereich diese Vorgabe eingehalten werden kann.

In einem dritten Teil des Projektes soll die stetige und pulsierende Durchflussbestimmung zur Charakterisierung und Kalibrierung von kommerziellen Durchflusssensoren und Arzneimittelabgabesystemen verwendet werden.

5 Aufzeichnung des Wägewertes eines Gewichtstückes von 200 mg unter Einfluss von Druckwellen. Linearer Fit von 2.6 h bis 3.3 h (Rot). Die Durchflussrate über die Differenz zweier Wägewerte (grüne Linie) würde in diesem Fall eine massive Abweichung vom wahren Durchfluss ergeben.