

Chipgebaseerde spray nozzles zorgen voor gecontroleerde depositie van minuscule druppeltjes

# Milde verneveltechnologie vindt in steeds meer toepassingen zijn weg

De gepatenteerde spray nozzle unit (SNU) van het Enschedese bedrijf Medspray duikt in steeds meer toepassingen op. Naast medische applicaties als de lokale afgifte van verdovingsmiddelen of farmaceutica in mond, keel of longen zijn dat bijvoorbeeld ook klanttoepassingen als parfums en luchtverfrissers. Inmiddels produceert het bedrijf miljoenen SNU's per jaar, die op basis van een slim gaatjespatroon in de nozzle-chip voor ieder van die toepassingen zijn geoptimaliseerd. Voor productontwikkeling worden in het laboratorium testen uitgevoerd op bijzondere modellen.



**Product development engineer** Laura Smulders bij de door Salm en Kipp geleverde Brady i7100 labelprinter, die bij productie wordt gebruikt voor het hoge-resolutie printen van een 'unique device identifier' (UDI).



**Product manager Frank Verhoeven** demonstreert een longmodel, waarbij de afzonderlijke compartimenten corresponderen met verschillende 'dieptes' in de longen.

**B**ij inhalers die werken met drijfgassen kan je er als patiënt behoorlijk naast zitten. De verneveling die je met een pufje oproept duurt maar 0,1 tot 0,2 seconden. Als je niet bijna tegelijkertijd inhaleert, en daar bijvoorbeeld een halve seconde later mee begint, heb je alles in je keel zitten en niet –zoals bedoeld voor de therapeutische

werking– ergens in de longen. Met de inhalers van Medspray, die geen gebruik maken van drijfgassen, maar zelf een fysieke vloeistofdruk opwekken, is die timing minder cruciaal. Dezelfde hoeveelheid vloeistof als bij de drijfgas-gebaseerde inhalers wordt

over een veel langere periode, tot meer dan een seconde, afgegeven. “Ook al begin je een halve seconde te laat met inhaleren, dan bereikt toch nog 80% van de dosis de goede plek”, vertelt Frank Verhoeven, product manager farma & gezondheid bij Medspray.

#### Superkleine gaatjes

De crux achter deze zogenaamde soft mist inhalatie op waterbasis zit hem in chiptechnologie, waarbij de nanoden micromachinale bewerkingen zijn gericht op het maken van een patroon van minuscule gaatjes in de nozzle-chip, die een membraan heeft van slechts 1 µm dikte. “Als je een vloeistof door zo’n klein gaatje perst, ontstaat er een vloeistofstraaltje, dat automatisch uiteenvalt in

druppeltjes, die allemaal dezelfde grootte hebben. Die zogenaamde monodisperse druppeltjes ontstaan door een natuurkundig verschijnsel, dat bekend staat als het Rayleigh-effect. Daar zit ook een wetmatigheid in: de diameter van de druppels is altijd twee keer zo groot als de diameter van het gaatje. Dus bij een gaatje van 2 micron maken we druppeltjes van 4 micron. Dat betekent dat we door het aanpassen van de gaatjesdiameter kunnen variëren in de druppeltjesgrootte, zodat we die optimaal kunnen afstemmen op een toepassing. Ook op basis van het gaatjespatroon en het aantal gaatjes kunnen we optimaliseren”, legt Frank uit.

#### Opbouw

Het doseersysteem bestaat in zijn algemeenheid uit een actuator, die de vloeistof door de nozzle drukt, en de nozzle zelf met de chiptechnologie voor de toepassings-specifieke druppeltjes. De actuator kan bijvoorbeeld een voorgevulde injectiespuit zijn, die via een slangetje aan het mondstuk wordt bevestigd, en vervolgens door een medische professional wordt ingedrukt. Maar ook zijn er toepassingen ontwikkeld met zelf te bedienen pompjes, zoals bij neussprays en inhalers. Ook heeft Medspray actuator-devices ontwikkeld, die helpen om een grote druk op te bouwen, wat het geval is bij relatief kleine gaatjes. De spray nozzle unit (SNU) is meer dan alleen de nozzle-chip. De vloeistof gaat eerst door een filtratie-unit, die de grootste deeltjes eruit haalt. Vervolgens is er een chip met 45.000 gaatjes voor ultrafiltratie, die er voor

**“Ook al begin je een halve seconde te laat met inhaleren, dan bereikt toch nog 80% van de dosis de goede plek”**

## PARFUMS EN LUCHTVERFRISERS

De milde verneveltechnologie is niet alleen een uitkomst voor medische toepassingen, maar maakt ook het verschil in consumentenproducten, zoals parfums en luchtverfrisser. Wat betreft parfums speelt dat het gebruik van VOC's in de verstuivers wordt afgebouwd. Maar als je in eenzelfde soort vernevelaar een parfum op waterbasis spuit, krijg je veel parfum op dezelfde plek, wat oncomfortabel aanvoelt. Als je langer kunt sprayen en er komt minder vloeistof per seconde op je huid, kan je wel met een watergebaseerde parfum uit de voeten. Dit is mogelijk met de milde verneveltechnologie, waarmee de afgelopen herfst onder het motto

‘slow & sensuous’ een eerste platform voor parfums (Silk Inune) is gelanceerd.

Een andere groeiemarkt is die van de luchtverfrissers. Die komen nu nog met veel geweld uit een spraybus als je op de knop drukt. Je creëert bovendien hele grote druppels, die snel naar beneden vallen. Als je met een drijfgasvrij product veel kleinere druppeltjes maakt, komen ze niet meteen op je hand en blijven ze in de lucht hangen, zodat je minder geurstof nodig hebt voor het bedoelde effect. De eerste producten met de chipgebaseerde spray nozzle komen naar verwachting volgend jaar op de markt.



zorgt dat alles wat te groot is voor de nozzle-chip wordt tegengehouden. Bijvoorbeeld met gaatjes van 1  $\mu\text{m}$  vang je deeltjes op van 1,5  $\mu\text{m}$ . Er zitten zoveel gaatjes in deze 'zeef' omdat je hier zo weinig mogelijk vloeistofweerstand wil opbouwen. De weerstand moet juist over de nozzle-chip staan, die uiteindelijk zorgt voor het verspreiden van de fijne nevel aan druppeltjes.

### Precies op de plek

Medspray heeft voor de medische markt inmiddels verschillende producten ontwikkeld, variërend van soft mist inhalers voor COPD- en astma-patiënten tot apparaten waarmee artsen op specifieke plekken in de keel, neus of longen anesthetica of geneesmiddelen kunnen doseren. Zo is er de Trachospray, waarmee je ter voorbereiding op een bronchoscopie een verdovingsmiddel zodanig kunt toedienen dat het precies in de keelholte en rond de stembanden terechtkomt. De arts zet hiervoor een injectiespuitje op een speciaal mondstuk en drukt de vloeistof door de nozzle-chip, die door een bepaald patroon van 4 micron gaatjes een spray van druppeltjes van 12 micron na toediening op de juiste plek terechtkomt. "Dit is een hele verbetering ten opzichte van de gangbare wijze van verdoven, waarbij een spuitje met een buigbaar verlengstukje achter in de keel wordt gedrukt. De patiënt moet hierbij de mond goed open doen, met de tong naar buiten. Afgezien van het feit dat dit zeer oncomfortabel is, ben je er ook niet zeker van dat het anestheticum juist gedoseerd op de juiste plek terechtkomt. De Trachospray levert wat dat betreft ook een heel consistente spray", vertelt Frank.

### Vaccinatie via de neus

Voor verneveling in de neus is een product ontwikkeld met een nozzle-chip met 48 gaatjes, die een slag groter zijn dan de chipgaatjes in de longinhalator, en dus ook wat grotere druppeltjes hebben. "Door de combinatie van de druppelgrootte en de lage snelheid van de druppels kun je de depositie van de druppels ook dieper in de neus laten uitkomen. Dat is bijvoorbeeld een uitkomst voor opname van een vaccin via de neus, een toepassing die we in samenwerking met een farmabedrijf aan het ontwikkelen zijn en halverwege dit jaar in de kliniek zal worden getest, zo is de verwachting. Mensen zijn bij systemische toediening van een coronavaccin niet beschermd tegen het voorkomen van een infectie. Bij vaccinatie via de neus wekken de neusslijmvliezen een immuunrespons op, en dat voorkomt dat het virus verder het lichaam binnendringt, zodat je niet wordt geïnfecteerd", legt Frank uit.

Het vaccin is voor deze formulering ondergebracht in bijvoorbeeld lipide nanodeeltjes. Dat geeft de nodige uitdagingen voor het vernevelproces. "Bij het gebruik van klassieke vernevelaars komen er sterke schuifspanningen, de zogenaamde 'shear stress', op de nanodeel-

**De 'peel-and-present' functie van de printer is voor de mensen in productie heel handig.**

tjes te staan, waardoor ze samenklonteren en niet meer in staat zijn om het vaccin in de cellen af te leveren. Met onze nozzle-technologie kunnen we die schuifspanningen veel lager houden. Het membraan, dat slechts 1  $\mu\text{m}$  dik is, maakt dat die schuifkrachten maar over een heel klein vloeistofpad spelen, waardoor de formulering minder beschadigd raakt. Verder hebben we ook hier een optimum gevonden voor de gatgrootte, in dit geval rond de 4 tot 5  $\mu\text{m}$ ."

### Realistische modellen

Voor de ontwikkeling van de devices wordt gebruik gemaakt van modellen, waarmee je kunt onderzoeken hoeveel van de werkzame stof waar terechtkomt. Een voorbeeld daarvan is het realistisch keelmodel, waarmee je de hoeveelheid spray die neerslaat in de keel (en dus niet in de longen terechtkomt) bepaalt. Het neergeslagen deel wordt uitgespoeld en opgelost in een vast volume, waarna via kwantitatieve analyse de hoeveelheid

achtergebleven medicatie kan worden vastgesteld. Dat gebeurt vooral aan de hand van UV-Vis of geleidbaarheidsdetectie.

Met een ander model, met mondholte, larynx en stembanden, kan worden onderzocht in hoeverre deze de aërosolen tegenhouden. Door het systeem vacuüm te zuigen boots je een inhalatie na. Alle deeltjes, die op een filter achter deze obstructie-elementen terechtkomen, kan je beschouwen als longdoorzet. Door een fluorescente stof te vernevelen kan je aan de hand van verlichting met een blacklight goed zichtbaar maken waar die terechtkomt.

Op diezelfde basis werkt het neusmodel, waarbij de fluorescente stof via de neusopening wordt gesprayd





In het laboratorium vindt onder andere QC plaats aan de hand van vooral drukgerelateerde metingen.

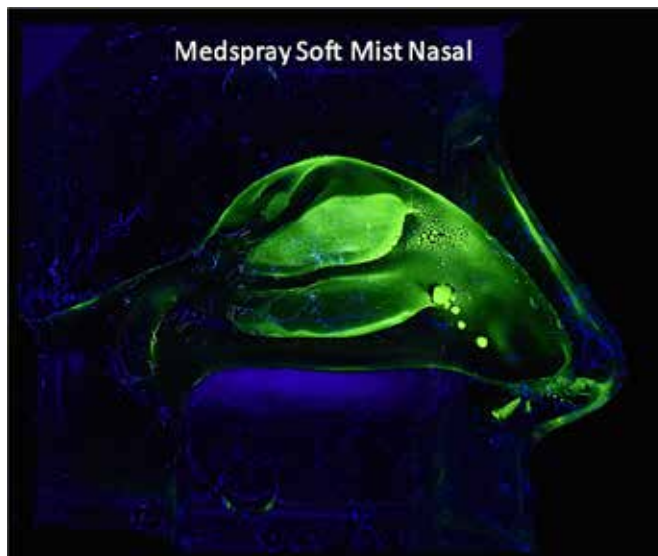
en door het simuleren van een luchtstroom verschillende scenario's kunnen worden onderzocht.

### Brede ontwerpscope

Naast het testen met de deels zelf ontworpen modellen wordt er veel aandacht besteed aan het maken van de ontwerpen voor niet alleen de devices, maar ook de productietools. Product development engineer Laura Smulders voelt zich er met het haar achtergrond als industrieel ontwerper als een vis in het water. "Ik vind het interessant hoe mensen omgaan met producten; hoe ze ze gebruiken. Het goed en consequent kunnen hanteren van de devices is een belangrijk uitgangspunt bij het ontwerpen van nieuwe devices, omdat ook de effectiviteit daarmee samenhangt. Maar ook op andere gebieden valt er nog steeds ontwerpwinst te halen, bijvoorbeeld bij de tools die we in productie gebruiken."

### Hoge-resolutie labelprinter

Een voorbeeld van zo'n verbetering bij productie komt voort uit het schrijven van een product dossier, dat ook bij Laura in haar takenpakket zit. "Vanuit de Medical Device Regulation (MDR) ben je als producent van medische apparatuur verplicht om een 'unique device identifier' (UDI) op het device of de verpakking ervan te zetten. In geval van apparaten voor meermalig gebruik, zoals onze softbreezer, moet er zo'n label op het device zelf worden aangebracht. Op zo'n label moet best veel informatie, zoals de nodige icoon-



In vitro metingen in een neusmodel laten duidelijk het verschil in verdeling zien tussen een standaard neusspray (onder) en de soft mist sprayer van Medspray (boven).

tjes en keurmerken, maar ook lotspecifieke gegevens als productiedatum, expiry date, devicereferentie en serienummer. En die informatie moet goed leesbaar zijn, ook digitaal door een scanner."

Voor het printen met een 600 dpi resolutie van de labels is gekozen voor de door Salm en Kipp geleverde Brady i7100 labelprinter. "Naast de hoge resolutie heeft deze printer een zogenaamde 'peel-and-present' functie, waarbij de labels die zijn geprint al half loszitten op de rol, zodat je ze er gemakkelijk af kan nemen. Dat is voor de mensen in productie heel handig, want met handschoenen aan kost het te veel tijd om de sticker er af te peuteren", legt Laura uit.

### Betrouwbaar

Ook op het gebied van automatisering draagt de labelprinter zijn steentje bij door de mogelijkheid om met Zebra Programming Language te programmeren. "Onze systeemarchitect heeft een interface gemaakt tussen de printer en onze database, vanwaaruit we direct het benodigde label kunnen printen. We hebben een aantal voorgeprogrammeerde labels die zijn gekoppeld aan de devices. Tijdens productie kan het lot geselecteerd worden in de database. Op basis daarvan wordt automatisch het correcte label, inclusief de UDI met lotspecifieke informatie, geprint. Dat is inmiddels geworden tot een robuust systeem, met de benodigde flexibiliteit om de groeiende diversiteit aan devices die we produceren ook wat de labels betreft betrouwbaar af te dekken." II

### INFORMATIE

Salm en Kipp  
[www.salmenkipp.nl](http://www.salmenkipp.nl)

Medspray  
[www.medspray.com](http://www.medspray.com)