

Kunststoffen in de medische technologie



Lectoraat Kunststoftechnologie

Colofon

Titel:	Kunststoffen in de Medische Technologie
Publicatienummer:	LKT-SW-105073-1701
Datum:	Mei 2017
Auteurs:	Ing. P. Dijkstra Ing. K.W. Hermans Dr. ir. N.P. Boks Dr. M.D.C. Topp
Subsidieverstrekker:	Green PAC (Green Polymer Application Centre)
Met medewerking van:	H&P Moulding Isala Klinieken Micronic PaperFoam Pontes Medical RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)
Fotografie:	Windesheim Zwolle

Dit is een uitgave van Christelijke Hogeschool Windesheim. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorwoord

In mei 2014 is het lectoraat Kunststoftechnologie van de Hogeschool Windesheim samen met een klein aantal bedrijven en het lokale ziekenhuis (Isala, locatie Zwolle) gestart met het project Kunststoffen in de Medische Technologie. Eén van de doelstellingen van dit project was een eerste verkenning naar de mogelijkheden om de speerpunten Health en Kunststoffen in de regio Zwolle met elkaar te verbinden. Dankzij financiële ondersteuning door het Centre of Expertise GreenPAC, een samenwerkingsverband tussen de hogescholen Stenden en Windesheim, kon dit oriënterend onderzoek plaatsvinden.

In de huidige tijd van duurzaamheid en circulaire economie zijn hergebruik en recycling hot items in de kunststofindustrie. Echter, deze aspecten zijn binnen de medische industrie nog geen groot aandachtspunt. In ziekenhuizen worden vooral steriliseerbaarheid en de relatief lage kostprijs van kunststof als kracht gezien. Het zijn deze pluspunten die er voor zorgen dat kunststof als disposable ingezet kan worden bij de diagnose en behandeling van patiënten. De enorme verscheidenheid aan kunststoffen en additieven biedt de mogelijkheid om kunststoffen specifieke eigenschappen te geven die voor een bepaalde toepassing of behandeling nodig zijn. Voorbeelden van dergelijke eigenschappen zijn exceptionele barrière eigenschappen, een relatief laag gewicht, transparantie en een goede compatibiliteit met andere materialen.

In de medische industrie worden kunststoffen vooral toegepast als disposable (bijvoorbeeld bloedbuizen, chirurgische handschoenen en verpakkingen), maar zijn ook terug te vinden in geavanceerde diagnostische apparatuur (zoals MRI- en CT-scanners) of worden gebruikt bij het oplossen van klachten bij patiënten. In deze laatste categorie kan bijvoorbeeld gedacht worden aan implantaten zoals kunstheupen, stents of hartkleppen.

Invulling

In veel ziekenhuizen bestaat de mogelijkheid om innovatieprojecten uit te voeren. Dit is met name waar als een project het stadium van "clinical trials" bereikt. In het voortraject, waar engineering & design een grote rol speelt, zijn voor ziekenhuizen vaak minder mogelijkheden om deel te nemen aan dergelijke projecten. Mede doordat het lectoraat Kunststoftechnologie binnen de hogeschool Windesheim verbonden is aan de afdeling Engineering & Design van het Domein Techniek, lag daarom de focus van dit project op de ontwikkeling voor de medische industrie in meer algemene zin en niet op toepassingen binnen het lichaam.

Buiten de scope lagen ook protheses en 3D printing – het lectoraat maar ook GreenPAC partner Stenden heeft daar al een aantal andere projecten op gedaan.

Onderzoeksopzet en Resultaten

Het project was opgedeeld in verschillende cases voor de deelnemende partijen. Dit rapport geeft de resultaten van een aantal van deze cases weer en illustreert de manier van werken binnen het lectoraat. Zoals passend is voor een groep voor praktijkgericht onderzoek binnen het HBO is er bij elk deelonderzoek naar gestreefd om prototypes te realiseren. Per case is een hoofdstuk geschreven maar bedrijfsspecifieke data is vaak weggelaten.

Voor de Isala zijn meerdere projecten geweest – alleen één daarvan is opgenomen in deze publicatie. Dit betreft een case naar alternatieven voor de huidig gebruikte bloedbuizen dat in samenwerking met dr. ir. Slingerland van het Klinisch Chemisch Laboratorium. Hoewel dit het enige project is waar uiteindelijk geen nieuw ontwerp uit is gekomen, is de case wel in deze publicatie opgenomen omdat in de loop van het project diverse technieken en simulaties zijn gebruikt die toch leidden naar een oplossing.

Uit de beschrijvingen van de cases blijkt dat het project Kunststoffen in de medische Industrie een heel divers project is, waarin de gezamenlijke onderzoekscapaciteiten tot mooie resultaten heeft geleid. Van een voor röntgen doorzichtige PaperFoam brace voor tijdelijke fixatie van botbreuken die de 4^e prijs heeft gewonnen in de Humanimal 2015, tot het ontwerp van een weefsel tool voor cryogene opslag voor Micronic. Het waren echter de kleinste objecten die we ooit gemaakt hebben die grootse effecten gaven: de Tekentrektrainerset voor het RIVM en Pontes Medical die de RIVM innovatieprijs 2015 heeft gewonnen.

Bij deze wil ik de deelnemende partijen dan ook hartelijk danken voor hun tijd, inzet, creativiteit en capaciteiten. Natuurlijk ook Jan Taco te Gussinklo voor zijn hulp in de opzet fase en Fedor Gassner voor zijn onnavolgbare kennis over teken. We hebben met veel plezier de tekentest gedaan op het internet waar steeds naar studies van Fedor werd verwezen.

Veel plezier met lezen.

Namens het Windesheim team: Niels Boks, Koen Hermans, Paul Dijkstra, Margie Topp, lector Kunststoftechnologie en projectleider.



Inhoudsopgave

RIVM – TekenTrekTrainer	4
Paperfoam – “The invisible splint”	11
Micronic – Weefseldrager voor cryogene opslagbuisjes.....	15
Isala Clinics – New blood collection tube.....	20
Appendix A – Invention disclosure vacuum applicator	29
Appendix B – Invention disclosure fill station	41

RIVM – TekenTrekTrainer

De afgelopen 15 jaar is het aantal mensen dat de huisarts bezocht met rode ringen op de huid toegenomen. In Nederland is er een toename geweest van 6.000 in 1994 tot 22.000 in 2009. Een rode ring is een symptoom dat voorkomt tijdens de eerste fase van de ziekte van Lyme. Deze ziekte wordt veroorzaakt door de bacterie *Borrelia burgdorferi* en kan op mensen worden overgedragen door de beet van een besmette teek.

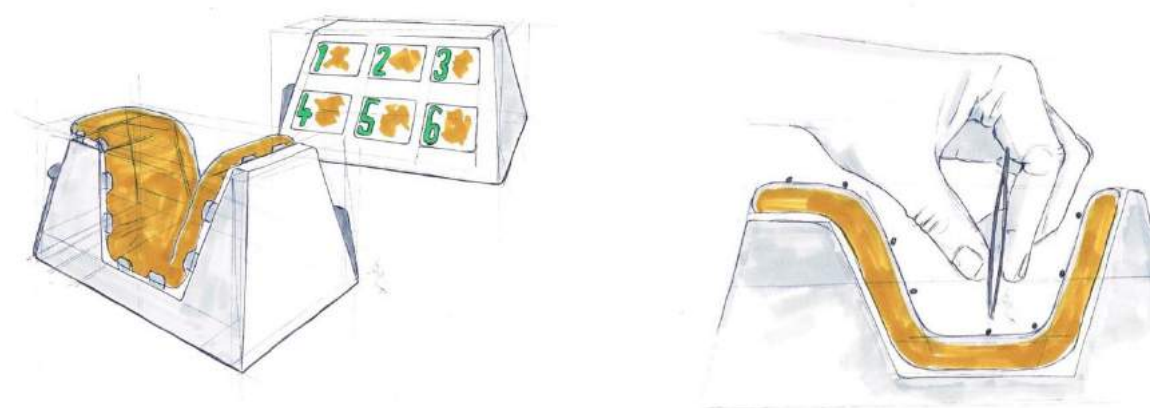
Vrouwtjes teken krijgen hun voedsel binnen door zich vast te bijten in de huid van een gastvrouw of -heer en bloed op te zuigen. Hiervoor gebruiken ze hun steeksnuut die ook hypostoom wordt genoemd. Deze wordt in de huid geboord en met weerhaken verankerd. Hoe langer de teek vastzit op de huid, hoe groter daardoor de kans dat zij ziekteverwekkers overdraagt. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) wil mensen daarom vaardiger maken in het verwijderen van teken. Op het moment wordt het verwijderen van teken onder andere geoefend door doktersassistenten in opleiding. Een gebruikte methode daarbij is om het verwijderen te simuleren door kruidnagels uit een sinaasappel te trekken. Deze manier van oefenen bootst de realiteit echter niet goed na omdat kruidnagels groter en minder breekbaar zijn dan teken. Daarom heeft RIVM samen met het Lectoraat Kunststoftechnologie een trainingsmiddel ontwikkeld waarmee het verwijderen van teken op een realistische manier geoefend kan worden: een TekenTrekTrainer.

Ontwerp

Tijdens ontwerp van de TekenTrekTrainer is in eerste instantie rekening gehouden met de volgende eisen:

- De TekenTrekTrainer maakt het mogelijk om het verwijderen van een teek zo realistisch mogelijk na te bootsen
- De gebruiker moet kunnen bepalen of hij/ zij de imitatietek op de juiste manier heeft verwijderd
- De TekenTrekTrainer wordt in eerste instantie in een kleine oplage geproduceerd, ongeveer 100 stuk
- De TekenTrekTrainer heeft een handelbaar formaat en een gewicht tussen 100 en 500 gram

Er is een ontwerp gerealiseerd van een handzaam product waarmee geoefend kan worden met het verwijderen van teken. Het ontwerp bestaat uit een aantal imitatieteken die in een imitatiehuid geplaatst zijn. Deze teek-huidimitaties worden vervolgens op een console geplaatst waarmee een huidplooi gesimuleerd kan worden, zie Figuur 1. De teken worden tijdens de fabricage in de huid vastgezet en kunnen naderhand met behulp van een pincet door de gebruiker verwijderd worden.

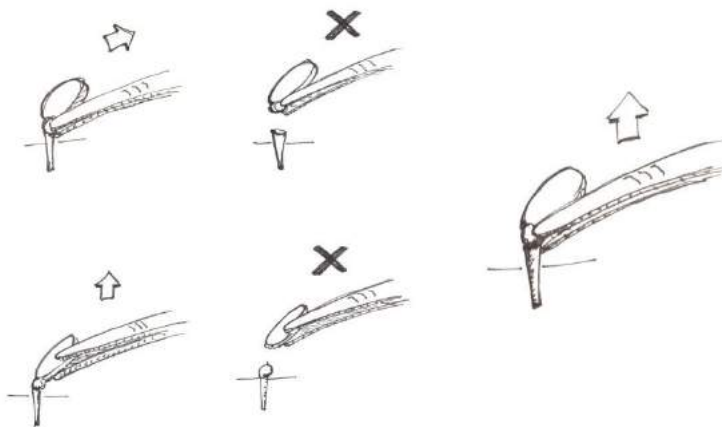


Figuur 1: ontwerp (l) en gebruiksscenario (r) van de TekenTrekTrainer

Het ontwerp is vervolgens ontwikkeld door middel van onderzoek naar geschikte materialen en productietechnieken om de teek en de huid te imiteren. Tevens is met behulp van gebruiksonderzoek de teek, huid en het uittrekken van de teken onderzocht. Dit heeft uiteindelijk geresulteerd in een prototype.

Teek

De opbouw van de oefenteek is gebaseerd op die van een volwassen vrouwtje van de soort *Ixodus ricinus* dat zich nog niet heeft volgezogen met bloed. Bij deze tekensoort is de kop duidelijk te onderscheiden van het lichaam, maar de nek is zo kort dat deze niet zichtbaar is. Bij de oefenteek is de nek wel duidelijk zichtbaar. Dit is gedaan zodat de teek bij de kop vastgepakt kan worden en dat de nek breekt als de teek niet op de juiste manier wordt uitgetrokken. In Figuur 2 zijn schematische tekeningen te zien. De teek zal intact moeten blijven als deze op de juiste wijze wordt verwijderd. Wanneer hiervan wordt afgeweken zal de teek moeten breken.

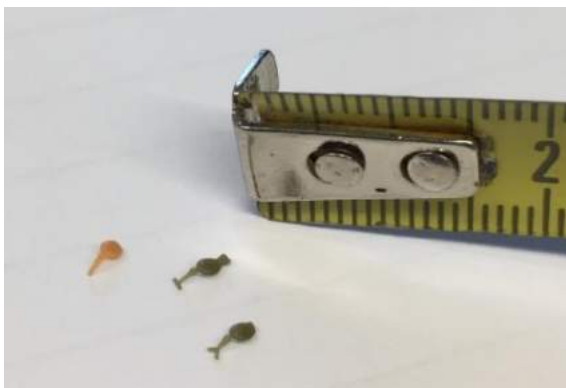


Figuur 2: diverse wijze om de teek te verwijderen, bij een verkeerde handeling dient de teek af te breken

Productietechniek

Vanwege de relatief kleine oplage en de kleinschaligheid van de teken zijn er in eerste instantie 3D-printtechnieken overwogen voor de productie van de teken. Digital light processing (DLP), stereolithografie (SLA) en Polyjet zijn drie technieken die een resolutie van minder dan 0,1 mm kunnen printen.

DLP-printers belichten het product per laag en zijn voor kleinere producten veelal een snellere en nauwkeurigere methode dan SLA en Polyjet. In Figuur 3 zijn een aantal geprinte teken te zien.



Figuur 3: een drietal geprinte teken

Huidontwerp

Als een teek verwijderd wordt uit de huid, rekt de huid mee in de trekrichting. De huid op de TekenTrekTrainer zal wat betreft elasticiteit en hardheid zo veel mogelijk dienen te lijken op een echte huid. Een drietal gebruikte imitatiehuiden zijn met elkaar vergeleken, namelijk, Dryflex 951010, Dragon Skin 10 Fast (polysiloxaan) en een tatoeagehuid van polyvinylchloride. Dryflex wordt gebruikt voor de bekleding van EHBO-poppen, Dragon skin is een siliconesysteem dat bestaat uit twee componenten.

De materialen zijn onder andere met elkaar vergeleken door hun gelijkenis met menselijke huid via een testpaneel van negen personen. De meerderheid van de panelleden vonden Dryflex en Dragon Skin met talkpoeder op het oppervlak het meest op een echte huid lijken. Bij Dryflex werd als argument genoemd dat het materiaal huidkleurig is en gemakkelijk uitrekt. Dragon Skin met talkpoeder werd als realistisch beoordeeld vanwege het gladde oppervlak en omdat het materiaal flexibel is.

Gebruiksonderzoek

De kracht die nodig is om de teken te verwijderen en het gemak waarmee de teken afbreken zullen de werkelijke situatie zo goed mogelijk moeten benaderen. Om dit te testen is er een gebruiksonderzoek is uitgevoerd met een aantal werkende modellen. Deze bestonden uit siliconenrubber met daarin DLP-geprinte teken (zie Figuur 4). De ondervraagde personen beoefenden functies als huisarts, boswachter, leidinggevende bij de scouting, dierenartsassistent of waren eigenaar van een huisdier. De proefpersonen hebben een aantal teken verwijderd en hebben daarna hun feedback gegeven door middel van een vragenlijst. Tijdens een vergadering van de landelijke Lyme werkgroep is het concept gepresenteerd en hebben de aanwezige personen een model uitgetprobeerd.

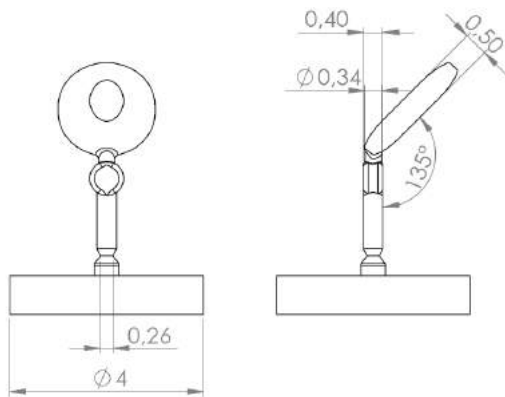
Een deel van de feedback had betrekking op de (on)gelijkenis van de huid ten opzichte van mensenhuid. Zowel wat betreft uiterlijk als de rek tijdens het verwijderen van de teek. Ook ging het verwijderen van de teken te makkelijk volgens de ondervraagde, de hypostoom bleef niet genoeg haken aan de huid. Tevens bleken de teken niet allemaal in eenzelfde positie uit de huid te steken.



Figuur 4: voorbeeld van een imitatiehuid met teken die gebruikt is voor gebruiksonderzoek

Herontwerp

Naar aanleiding van het uitgevoerde gebruiksonderzoek is de positie van de teken beschouwd. Deze wordt vooral veroorzaakt door het productieproces. De oefenteken worden in het siliconerubber gezet op het moment dat de silicone nog vloeibaar is. Omdat de oefenteken niet ondersteund worden vallen ze gemakkelijk om. De oefenteken kunnen niet later in het siliconerubber geplaatst worden omdat de hypostoom dan afbreekt. De manier waarop de oefenteken in het siliconerubber zitten is vervolgens verbeterd door ze te steunen op een voet. De verbinding tussen voet en hypostoom bepaalt de weerstand tijdens het uittrekken zie Figuur 5. Door deze oplossing kan dus zowel de positie als het verwijderen van de teken verbeterd worden. De hoek tussen het achterlijf en de kop en hypostoom is ook aangepast, deze bedraagt 135° . Hierdoor lijkt de positie van de oefenteek meer op die van een echte teek.



Figuur 5: CAD-tekening van een teek op een voet



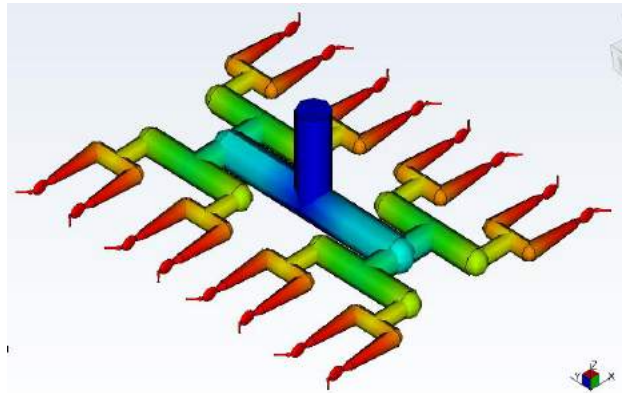
Figuur 6: model van silicone en schuim dat een huid imiteert

Om de huid meer op een mensenhuid te laten lijken is er een stuk schuimspons van polyurethaan (PU) onder de siliconenhuid geplaatst. Er is een model gemaakt om het werkingsprincipe te testen, zie Figuur 6. Het model bestaat uit een cirkelvormig kartonnen plaatje met daarop het schuim. De silicone is vervolgens over de spons gegoten waardoor er mechanische hechting ontstaat. Door het gebruik van schuimachtig materiaal als ondergrond van een silicone laag kan het huidoppervlak verder ingedrukt worden, de gelijkenis met een echte huid is daardoor verbeterd.

Spuitsieten

Naast DLP printen is ook micro-spuitsieten overwogen als productiemethode voor de oefenteken. Spuitsieten kan als voordeel bieden dat de teken sneller geproduceerd worden.

De spuitgietbaarheid van de oefenteken is onderzocht met behulp van Moldflow Adviser. Hierbij is vooral gelet op de mogelijkheden om de holtes volledig te vullen, zie Figuur 7. Bij de analyses is gebruik gemaakt van een CAD-bestand van de imitatietek en is uitgegaan van het materiaal acrylonitril-butadien-styreen (ABS). Er is gekozen voor ABS omdat dit een relatief goedkoop en amorf materiaal is. Het amorse karakter zorgt ervoor dat de oefenteken bros breken wanneer ze verkeerd verwijderd worden. Deze breuk geeft een indicatie aan de gebruiker dat de teek op een verkeerde wijze verwijderd is.



Figuur 7: visuele weergave van een vultijdsanalyse van een 16-voudige matrijs

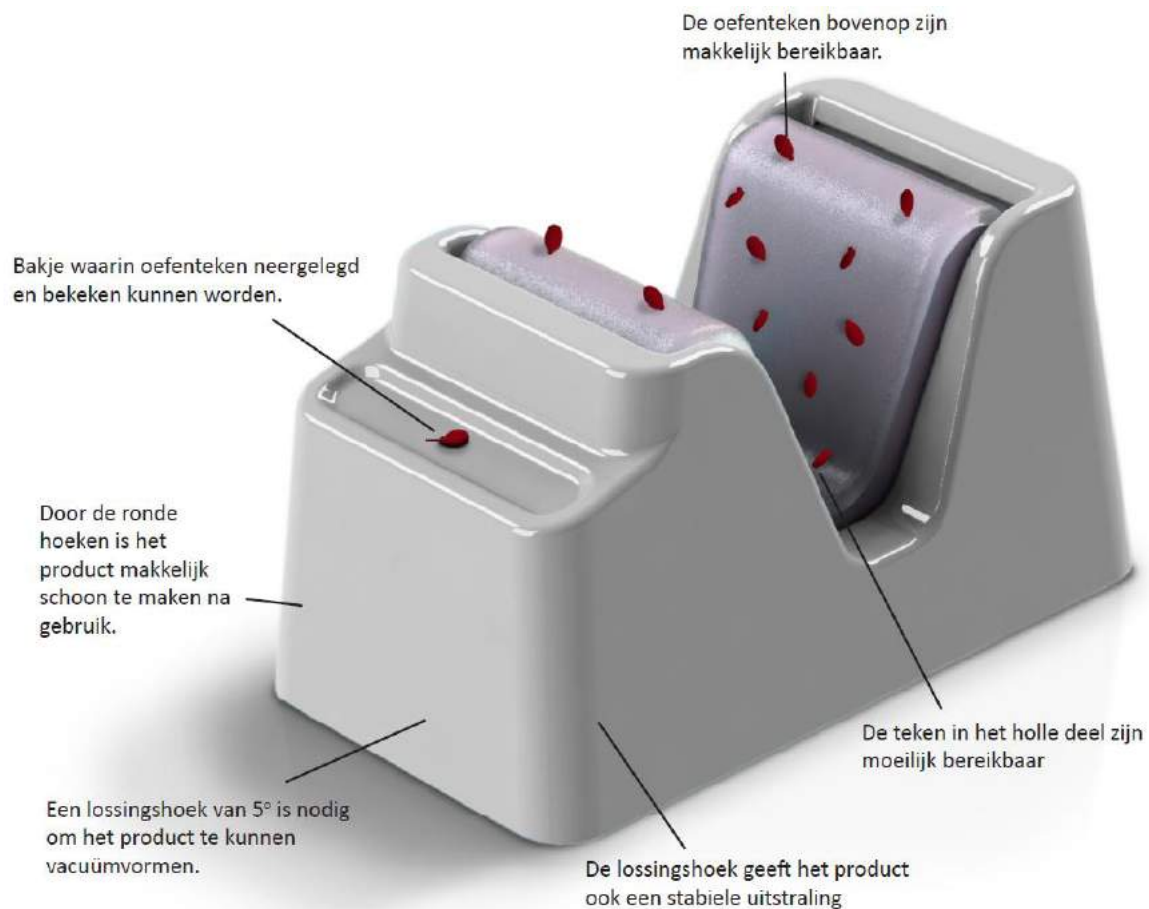


Figuur 8: matrijsholte van een teek (l) en een voorbeeld van een geprinte imitatietek (r)

Uit de Moldflow analyses blijkt dat de oefenteken zonder voetje gespuitsiet kunnen worden. Dit is naderhand ook aangetoond door H&P Moulding op een Boy XS spuitgietmachine met een enkelvoudige matrijs zie Figuur 8. Uit een uitgevoerde kostenberekening blijkt dat het spuitsieten van de teken minder kost dan het 3D-printen wanneer er een oplage is van minimaal 100.000 teken. Het is de verwachting dat bij het gebruik van een meervoudige matrijs de break-even significant lager komt te liggen.

Consoleontwerp en prototype

Toen bleek dat zowel de teek als de huid geïmiteerd konden worden is tenslotte het ontwerp uitgewerkt als een draagbare console. Op Figuur 9 wordt het concept toegelicht. De console wordt gemaakt door middel van vacuümvormen, omdat dit door de relatief lage kosten voor de mal de goedkoopste oplossing is bij een oplage van 1000 stuks. De mal is met behulp van een selective laser sintering-techniek geproduceerd en is gemaakt van polyamide. Het materiaal dat voor de console gebruikt zal worden is polystyreen (PS). De huid is gemaakt van een twee componenten siliconensysteem dat over een PU-spons is gegoten. De teken zijn geprint door middel van DLP met een resolutie van 50 micrometer. De console is zo vormgegeven dat de teken op moeilijker als makkelijker te bereiken plaatsen zitten. Tevens zijn er instructies gemaakt voor het gebruik.



Figuur 9: render van de ontwikkelde TekenTrekTrainer

De ontwikkeling van een methode om teken verwijderen te oefenen heeft geresulteerd in een handzame console waarin een twintigtal oefenteken geplaatst kunnen worden. Er zijn in totaal vijftientwintig sets gebouwd op basis van het prototype. Voor de immitatiehuid van deze sets is PU-schuim gebruikt met een laag siliconen. Vervolgens zijn de oefenteken hierin geplaatst, deze zijn gemaakt met de DLP-printtechniek. De console is gevacuümvormd met behulp van een PS-plaat en een mal. De mal die hiervoor gebruikt is geprint is, met behulp van selective laser sintering (SLS) geproduceerd. De gemaakte sets zijn gebruikt om professionals enthousiast te maken voor de TekenTrekTrainer tijdens de LHV-Huisartsenbeurs in april 2016.



Figuur 10: vijftientig geproduceerde TekenTrekTrainers

PaperFoam – “The invisible splint”

Eén van de deelnemende bedrijven aan het project “kunststoffen in de medische industrie” is PaperFoam uit Barneveld. Dit bedrijf is bekend van het gelijknamige materiaal dat gebaseerd is op cellulose, water en zetmeel. Via een op spuitgieten gelijkend proces worden diverse producten gemaakt die hun toepassing vooral vinden in het gebied van de verpakkingen. Voorbeelden zijn eierdoosjes, een isolerende verpakking voor champagneflessen, maar ook beschermende eenheden voor het verpakken van bij voorbeeld harde schijven en tandenborstels.

PaperFoam is in staat om met relatief goedkope groene grondstoffen hoogwaardige composteerbare verpakkingen te produceren. Het bedrijf streeft er echter naar producten op de markt te brengen die een grotere toegevoegde waarde kunnen hebben. Zodoende ontstond de vraag of het mogelijk is een voor de medische wereld relevant product te ontwikkelen met een meerwaarde voor de patiënt.

Om deze vraag te kunnen beantwoorden is eerst onderzocht aan welke randvoorwaarden materialen moeten voldoen om gebruikt te mogen worden voor specifieke medische hulpmiddelen. Een van de essentiële aspecten van medische hulpmiddelen is of het product gesteriliseerd moet kunnen worden. In Tabel 1 is te zien welke richtlijnen de Europese Unie heeft opgesteld om medische producten in toepassingsklassen in te delen.

Klasse	Omschrijving	Product steriliteit
I	Hulpmiddelen die buiten het lichaam gebruikt worden of minder dan een uur in aanraking komen met beschadigde huid. Opslag van lichaamsvocht zonder terugplaatsing.	Niet steriel / ontsmet mogelijkheid
IIA	Hulpmiddelen die tot 30 dagen in aanraking kunnen komen met beschadigde huid. Bij oraal tot maximaal een uur.	Steriel
IIB	Hulpmiddelen die tot 30 dagen in aanraking mogen komen met de beschadigde huid/ gebruik binnen het lichaam. Hierbij is modificatie mogelijk door chemische of biologische toevoegingen/onttrekkingen.	Steriel
III	Hulpmiddelen die overal en langdurig (langer dan 30 dagen) toepasbaar mogen zijn binnen het menselijk lichaam. Hierbij mag er ook gebruik gemaakt worden van modificaties en afbraak binnen het lichaam.	Steriel

Tabel 1: Overzicht van klassen van hulpmiddelen voor medische toepassingen [1].

Sterilisatie wordt doorgaans uitgevoerd door middel van hoge druk en stoom in een autoclaaf, door gebruik te maken van straling of van specifieke gassen. Uit intern onderzoek bij PaperFoam is echter gebleken dat het materiaal bij gebruik van de meeste sterilisatiemethodes een achteruitgang van mechanische eigenschappen laat zien. Omdat het materiaal bekend is om zijn composteerbaarheid en gebruik als verpakkingsmateriaal lijkt het daarom bij voorbaat een geschikt materiaal voor een toepassing als disposable binnen Klasse 1. Nadat gecontroleerd is dat de gebruikte grondstoffen in het materiaal niet voorkomen op ZEZ-, EZ- en GZ-stoffen/materialen lijst [2] is geconcludeerd dat het materiaal direct gebruikt kan worden in een toepassing in deze klasse. Sterilisatie is in dat geval niet nodig wat een beperking van de kosten betekent en waardoor het materiaal zijn mechanische eigenschappen behoudt.

Ontwikkelproces

In de volgende stap is in binnen één ziekenhuis navraag gedaan naar het gebruik van disposables, de omstandigheden waarin deze gebruikt worden en de eisen en wensen die het personeel aan deze producten stelt. Uit interviews en enquêtes is gebleken dat binnen de afdelingen Spoedeisende Eerste Hulp (SEH), Radiologie en de gipskamer een vraag bestond naar een alternatief voor de tijdelijke arm/polsspalk die voorhanden is.

Op de SEH melden zich regelmatig patiënten die na een val mogelijk een botbreuk in de arm of pols hebben opgelopen. In de vervolgstappen moeten röntgenfoto's of CT-opnames gemaakt worden en wordt uiteindelijk een definitieve spalk van mineraalgips of kunsthars aangelegd. Gedurende deze tijd is het voor de patiënt prettig dat de arm tijdens onderzoeken en het wachten ondersteund wordt.

De huidige tijdelijke spalk die beschikbaar is, is gemaakt van kurk. Omdat deze spalk niet als prettig wordt ervaren, wordt hij ook maar zelden ingezet. Een van de redenen is dat de spalk soms te lang is voor de arm van patiënt. De spalk zal dus ingekort moeten worden, maar dit modificeren is vanwege de wanddikte van de spalk erg lastig en gebeurt daardoor in de praktijk weinig. Daarnaast is het een relatief duur hulpmiddel. Afhankelijk van de maatvoering kost één exemplaar circa €40. Een veel goedkoper alternatief is een mitella. Het nadeel hiervan is dat deze bij het maken van röntgenopnamen af moet, wat een extra belasting voor de patiënt met zich meebrengt. Het is dus wenselijk om te beschikken over een goedkoper alternatief voor de tijdelijke fixatie van een arm.

Deze wens wordt versterkt door de opkomende vergrijzing. In het jaar 2011 zijn 128.000 valincidenten die ouderen meemaakten geregistreerd en is gebleken dat ca. 70% van deze incidenten plaatsvindt in de woonkamer of slaapkamer [3,4]. Tijdens een val is het risico op een gebroken heup het grootst, gevolgd door breuken in pols of onderarm. Mede vanwege het beleid dat ouderen stimuleert langer zelfstandig te blijven wonen wordt verwacht dat het aantal valincidenten, en daarmee het aantal behandelingen van pols/arm fracturen op de SEH, alleen maar zal toenemen.

Een groot voordeel van PaperFoam is dat het materiaal nauwelijks zichtbaar is op röntgenfoto's of CT-scans vanwege de geschuimde structuur, en dus lage dichtheid, van het materiaal. Hierdoor is het in principe mogelijk om een spalk te ontwikkelen die eenmaal omgedaan wordt bij binnenkomst in het ziekenhuis en gedurende de fase van diagnose om kan blijven. Wanneer de diagnose is gesteld en een behandelplan is bepaald, kan de tijdelijke spalk worden afgedaan en, indien nodig, een spalk van gips of hars worden aangebracht.

Voor een correcte diagnostiek, moet de tijdelijke spalk de arm in een dusdanige positie gefixeerd houden zodat een mogelijke fractuur goed op een röntgenfoto zichtbaar is. De richtlijnen voor het maken van dergelijke foto's van de onderarm houden in dat vanuit twee richtingen een beeldopname wordt gemaakt. In de eerste richting wordt met name een opname van het spaakbeen gemaakt, terwijl in de tweede richting ook de ellepijp in beeld wordt gebracht (zie Figuur 1).



Figuur 1: voorkeurshouding voor ondersteuning van een gebroken arm tijdens diagnostiek.

Om ook rekening te houden met het comfort van de patiënt, zal de tijdelijke spalk de arm in een neutrale stand moeten ondersteunen en wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met ergonomische aspecten op basis van DINED tabellen [5].

Ontwerp

Het eindontwerp voor de tijdelijke spalk is te zien in Figuur 2.



Figuur 2: Ontwerp voor tijdelijke spalk tijdens de diagnostische fase van een armbreuk.

In deze Figuur is te zien dat het ontwerp uit twee delen bestaat die in elkaar overgaan. Deze twee delen worden aan elkaar gelijmd met behulp van water. De ondersteuning van de onderarm valt in die van de bovenarm, waardoor de patiënt geen hinder ondervindt van een naad. Aan de onderzijde zijn een aantal ribben geplaatst om extra stevigheid te geven aan de spalk. De ribben ter hoogte van de polsondersteuning dienen voor de bevestiging van een draagband. In Figuur 2 is ook te zien dat aan de bovenzijde van de ondersteuning van de bovenarm zijn een aantal sleuven geplaatst. Deze sleuven maken het mogelijk om de hoogte van de bovenarmondersteuning aan te passen en beter af te stemmen op de lengte van de arm van de patiënt.

Op basis van het digitale ontwerp, is een proefmatrijs gemaakt (zie Figuur 3) om prototypes te kunnen produceren.



Figuur 3: matrijsdelen van de PaperFoam spalk

In deze matrijs worden de beide delen van de spalk in een productiestap gemaakt. Een voordeel hiervan is dat beide delen onder dezelfde omstandigheden worden geproduceerd en deze na productie goed in elkaar te lijmen zijn.

Het eindproduct, na assemblage, is weergegeven in Figuur 4. Duidelijk zichtbaar is de uitsparing ter hoogte van de pols om het aanbrengen van een draagband mogelijk te maken.



Figuur 4. PaperFoam spalk

Mede vanwege de geschuimde structuur weegt het product slechts ongeveer 80 gram. Een patiënt wordt daardoor niet overbelast bij het dragen van deze spalk.

Evaluatie

In een eerste evaluatie is het prototype voorgelegd aan een gipsmeester en een aantal potentiële patiënten. Deze gaven unaniem aan dat de pasvorm goed is en dat het als erg prettig wordt ervaren dat de spalk de onderarm net iets verder dan de vuistgreepdiepte ondersteunt. Wel zijn een aantal mogelijke zwakke plekken in het product geïdentificeerd die bij eventuele commercialisatie kunnen worden aangepast door de ontluchtingskanalen in de matrijs te verleggen.

Conclusies

PaperFoam is een relatief goedkoop en op natuurlijke grondstoffen gebaseerd materiaal met een grote verscheidenheid aan toepassingsgebieden. Door gebruik te maken van de unieke eigenschappen van het materiaal, zoals de lage dichtheid en de composteerbaarheid, is het mogelijk gebleken een voor röntgenstraling onzichtbare spalk te maken voor éénmalig en kortdurend gebruik in het ziekenhuis.

Deze pilot heeft laten zien dat het materiaal PaperFoam inzetbaar is als tijdelijke spalk in een ziekenhuis. Dit opent mogelijkheden in de toekomst om spalken te ontwikkelen voor bijvoorbeeld enkels.

Bronnen

<http://www.nen.nl/NEN-Shop/Vakgebieden/Medische-Hulpmiddelen/Wetgeving-medische-hulpmiddelen/Richtlijn-medische-hulpmiddelen-9342EEG-1.htm> (bekeken 01/09/2014)

http://docs.minszw.nl/pdf/158/2004/158_2004_5_2254.pdf (bekeken 11/09/2014)

<http://www.veiligheid.nl/cijfers/valongevallen-65-plussers> (bekeken 24/10/2014)

<http://www.zorgvoorbeter.nl/ouderenzorg/valpreventie-cijfers-vallen-ouderen.html> - (bekeken 24/10/2014)

<http://dined.io.tudelft.nl/en>

Micronic – Weefseldrager voor cryogene opslagbuisjes

Of het nu is voor wetenschappelijk onderzoek of de medische industrie : het conserveren van stoffen is hier niet weg te denken. Één van de specialistische applicaties is de cryogene opslag van weefselmonsters. Een bedrijf met een vooraanstaande rol in deze markt is Micronic. Zij bieden oplossingen voor de handling en opslag van monsters zoals bloed, DNA, weefsel, zaden en planten. Hierbij vormen opslagbuisjes de ruggengraat van de productlijn. De buisjes worden in Lelystad geproduceerd in een klasse 7 Cleanroom, zijn DNase/RNase-vrij, zijn steriel leverbaar en geschikt voor cryogene opslag. De buisjes worden aangeboden als deel van een totaal systeem, waarbij Micronic ook producten aanbiedt voor aflezen, openen en sluiten en rekken voor opslag.



Figuur 1: 3.00ml buizen voor preservatie van weefselmonsters.

Één van de buisjes uit de productlijn is een 3.00ml buis voor preservatie van weefselmonsters. Bij dit buisje is geconstateerd dat weefsel zich bij de lage temperaturen vasthecht aan de binnenwand; dit bemoeilijkt de uitname van het monster.

Micronic en het Lectoraat Kunststoftechnologie hebben in samenwerking een onderzoek gedaan naar methoden om de uitname van de weefselmonsters te vergemakkelijken.

Omdat niet alle gebruikers problemen hebben of zien in de aanhechting van het weefsel aan de buis is gekozen om het ontwerp van de buis ongewijzigd te laten en een hulpmiddel te ontwikkelen voor de uitname van het monster. De volgende eisen werden opgesteld voor een eindproduct:

Het hulpmiddel moet voorkomen dat weefsel de buiswand raakt.

- Het monster moet goed zichtbaar zijn zonder de buis te hoeven openen.
- Het hulpmiddel moet spuitgietbaar zijn, inhoudend:
 - Een lossend ontwerp;
 - Wanddikten welke te realiseren zijn via spuitgieten;
 - Indien mogelijk een matrijsontwerp zonder gebruik van schuiven.
- Het hulpmiddel moet aan de volgende normen voldoen:
 - Vrij van traceerbare RNase en DNase;
 - Endotoxinen onder ≤ 4 E.U/unit;
 - FDA approved virgin materiaal;
 - Steriliseerbaar.

Materiaalproeven

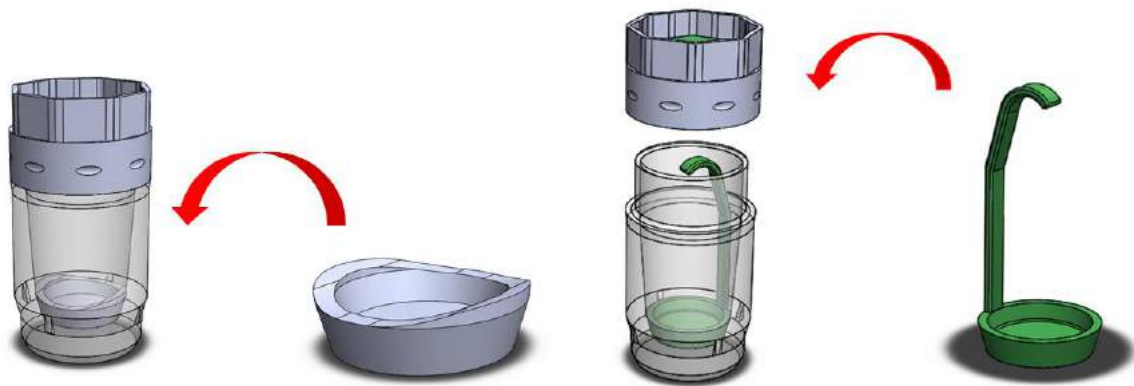
Er zijn experimenten uitgevoerd om de mate van aanhechting van weefsel op verschillende kunststoffen te onderzoeken. Dit is gedaan door vleesblokjes van circa 1 cm³ te plaatsen op verschillende kunststof ondergronden en bij lage temperaturen op te slaan. Hierbij is getest met kunststoffen die Micronic reeds gebruikt: PE, PP, PS, PC, PBTP, TPE en EVA. Er is getest na 2 dagen opslag bij -80°C en -196°C. De aanhechting aan het kunststof is getest direct na uitname uit opslag, en na 5 minuten verblijftijd buiten opslag.

Uit de proeven blijkt de aanhechting te verschillen van materiaal tot materiaal. Op de meeste geteste kunststoffen hechten de monsters aan en komen niet in aanmerking. Aan PC blijkt geen aanhechting te ontstaan. PP vertoont wel enige aanhechting bij -196°C direct na uitname uit opslag. Na 5 minuten buiten opslag kan met een klein stootje het weefsel worden verwijderd. Uit opslag bij -80°C vertonen de monsters aan PP geen aanhechting.

Ondanks dat PC op basis van de proef het beste presteert ten aanzien van aanhechting, is de voorkeur gevallen op PP. Deze keuze is gemaakt in verband met chemische bestendigheid tegen gebruikte oplosmiddelen in laboratoria.

Productontwerp

Voor het hulpmiddel zijn twee principes overwogen: Een (gefixeerd) onderdeel onderin de buis welke aanhechting voorkomt (als een soort liner), en een uitneembare drager (een soort mandje) voor het weefsel.



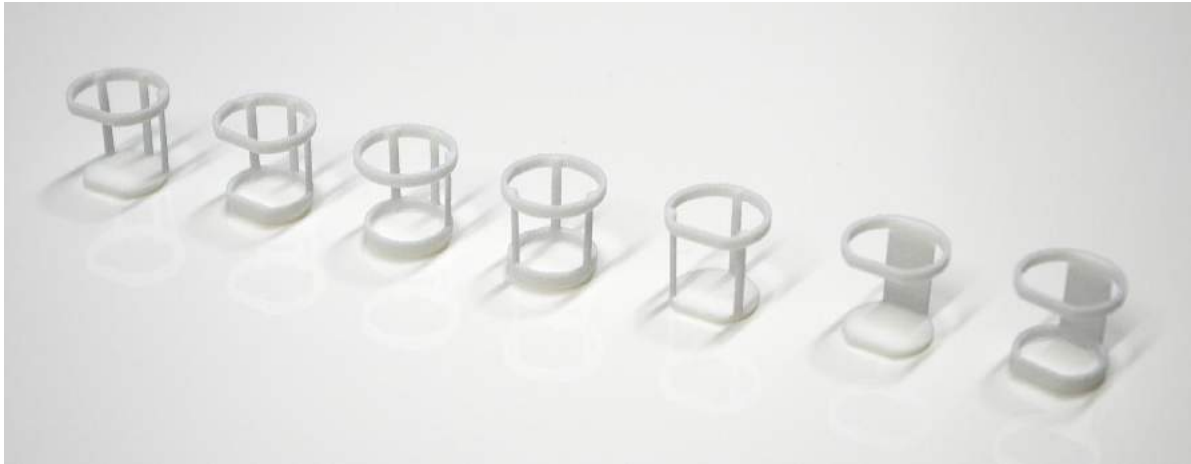
Figuur 2: Principes ter voorkomen van aanhechting aan de buis. Links: Een gefixeerd onderdeel in de buis. Rechts: Een uitneembare drager.

Het gebruik van een gefixeerd onderdeel zou mogelijk zijn indien het materiaal aanhechting volledig zou kunnen voorkomen. Omdat PP toch enige aanhechting vertoont, is de voorkeur uitgesproken voor een uitneembare drager, zodat het monster gemakkelijk toegankelijk is om van de drager te verwijderen.

Voor een uitneembare weefseldrager zijn vervolgens diverse oplossingen aangedragen. Hierbij is ook beoordeeld op geschiktheid voor productie via spuitgieten. De oplossingen zijn vertaald naar 3D/CAD modellen en 3D geprint om de ontwerpen te testen. Bij deze tests is aandacht gevestigd op het gemak waarmee weefsel geplaatst en verwijderd kan worden op de weefseldrager. Een ander beoordelingscriterium is het gemak waarmee het hulpstuk in de buis geplaatst en uitgenomen kan worden. Hierbij is ook getest of dit het best kan plaatsvinden door aan te grijpen met de vingers, een pincet of eventueel andere gereedschappen.

In een vroeg stadium is gebruik gemaakt van FDM printen zodat een grote verscheidenheid aan ontwerpen betaalbaar en snel kon worden beoordeeld. In een later stadium zijn prototypes gemaakt door middel van

Selective Laser Sintering (SLS), omdat door de hogere nauwkeurigheid en gunstigere mechanische eigenschappen de prototypes in gebruiksomstandigheden konden worden getest.



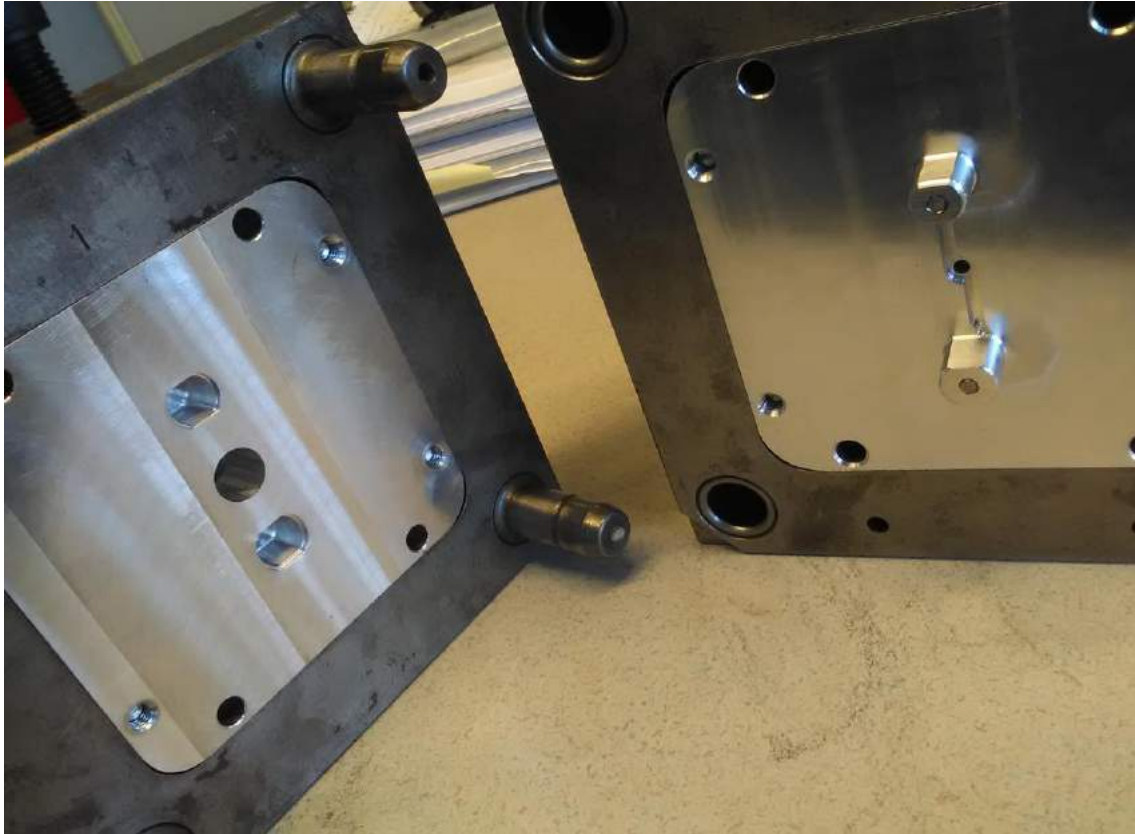
Figuur 3: Prototypes uitgevoerd door middel van SLS. Het meest rechter prototype is als uitgangspunt gebruikt voor de gespuitsgiete prototypes.

Uit deze testen blijkt dat de weefseldrager het beste aangepakt kan worden met een pincet. Een vlak aangrijppunt is hierbij ook gewenst. Een ring aan de bovenzijde van de drager helpt bij het plaatsen van de weefseldrager in het buisje en zorgt er tevens voor dat de drager niet draait of op de kop raakt nadat het buisje is afgesloten. Ook maakt een dergelijke ring de weefseldragers stapelbaar in hogere buisjes. Tot slot blijkt het bevorderlijk voor het plaatsen en verwijderen van weefsel als de drager vanaf de zijkant ruimte biedt tot in- en uitname van het weefsel. Een poot of verbindingsstuk tussen de boven- en onderzijde aan slechts één zijde van de weefseldrager heeft daarom de voorkeur.

Gespuitsgiete prototypes

Het testen met 3D-geprinte prototypes gaf een goede impressie op het functioneren van de weefseldrager. Omdat de prototypes goed bevielen ontstond bij Micronic de interesse om een beeld te krijgen hoe het eindproduct zou presteren. Om deze reden is besloten tot het realiseren van een gespuitsgiete testserie uit PP.

De proefmatrijs is ontworpen als een insert in een moedermatrijs voor een 10-tons machine (Boy XS). De matrijsinsert is een open/close mould, uitgevoerd uit aluminium, met een aanspuittak naar twee caviteiten welke iets verschillen van geometrie. De eerste versie heeft een klein opstaand randje, de andere versie heeft een komvormig bakje. Beide ontwerpen zijn gemaakt op basis van de meest rechter prototype in figuur 3.



Figuur 4: Aluminium insertmatrijs voor gespuitsgiete testserie.

Bij productie van de prototypes ontstonden grote vliezen aan het product, mogelijk door het niveau van afwerking van de matrijs. De prototypes waren hierdoor ongeschikt om uit te zetten bij klanten van Micronic voor veldtesten. Desondanks kon met de gespuitsgiete prototypes wél vastgesteld dat de weefseldragers minder stijfheid bieden dan de SLS geprinte prototypes. Ook hebben de dragers de neiging in elkaar vast te haken als deze bij elkaar liggen (bijvoorbeeld in een verpakking voordat deze in gebruik worden genomen). Een oplossing in het ontwerp is vereist om het gebruik van de weefseldragers te vergemakkelijken.



Figuur 4: Gespuitsgiete weefseldragers.

Conclusie en vooruitblik

Het doel was de uitname van weefselmonsters uit Micronic's 3.00ml opslagbuisjes te vergemakkelijken. Hiervoor is een weefseldrager ontwikkeld welke in zijn geheel in de buis kan worden gestopt en uitgenomen. Micronic is van plan de productontwikkeling van de weefseldrager voort te zetten.

Isala Clinics – New blood collection tube

In the Netherlands, the number of diabetes patients has increased rapidly over the last decade, and the prognosis is a further increase. Similar trends are seen in other western countries and put pressure on the capacity of blood testing.

One of the hospitals looking for solutions is the Clinical Laboratory of the Isala Clinics in Zwolle. Within the European Reference Laboratory (ERL), the Isala Clinics' Clinical Laboratory produces the worldwide golden standard for HbA1c (glycated haemoglobin), performs testing of glucose meters and test strips for the Dutch market and has an advisory role for glucose meters internationally.

For blood testing, the Clinical Laboratory aims to free up capacity by reducing errors. They researched the source of errors in blood testing, and found most errors were detected in the pre-analytical stage of blood testing [1]. The Clinical Laboratory turned further attention to the pre-analytical stage. They found another step in blood collection that introduces errors.

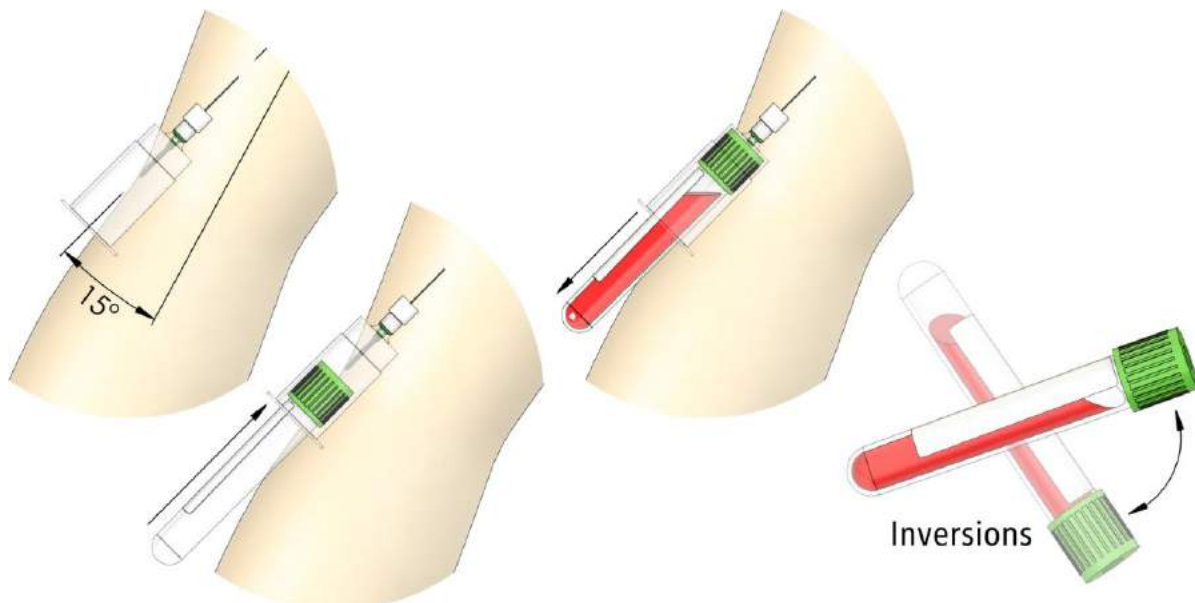


Figure 1: An overview of the required steps in the blood collection process. First, venepuncture is performed using a needle with a holder on it. A tube is then slid into the holder, puncturing a rubber seal around the needle and the plug of the BCT. Once the BCT has stopped filling up, the tube is removed from the holder. Immediately after removal, the BCT is gently inverted several times in order to make a homogeneous mixture of blood and reagent.

Blood specimens are conserved for analysis with a reagent, usually an anti-coagulant. The reagent is added in each blood collection tube (BCT) by the manufacturer. During blood collection (Figure 1), blood is drawn into the BCT by a pressure differential between the vascular system and the BCT. Directly after withdrawal, the healthcare practitioner inverts the BCT several times to distribute the reagent homogeneously throughout the specimen. This process is prone to errors:

- Insufficient mixing causes a wrong or insufficient reaction between blood and reagent.
- Inverting too vigorously causes shear-induced haemolysis (rupture of red blood cells).

Wrongly mixed specimens are often not detected until analysed, leading to loss of time, capacity and possibly dire consequences for patients. Automatic mixing machines exist as an alternative, but miss the required mobility for use in daily practice and point-of-care testing.

Goal

To improve the quality of blood testing and free up capacity in the medical laboratory, the Isala Clinics started looking for a mixing solution with better consistency without sacrificing mobility and the cost per treatment. An idea came to mind to integrate an automatic mixing function into the BCT, to eliminate the need for mixing after filling.

The Professorship for Polymer Engineering was approached for their expertise in research and engineering of polymer products. A project was defined to design a new blood collection tube with an integrated mixing function.

Concept Design

Analysis into the state-of-the-art process of blood collection resulted in the following list of requirements for the new BCT:

- The BCT should be fully compatible with state-of-the-art analytical equipment.
- Apart from the mixing procedure, utilization of the BCT should remain unchanged.
- The reagent should fully dissolve as the BCT fills up.
- The mixture should be homogenous once the BCT has filled up.
- Shear-induced haemolysis should be avoided.

For the design of the tubes, it was opted to change the flow pattern of the blood by adding shapes and features inside it the BCT. It was opted to focus on static features and add them to standard BCTs in the form of inserts. Inspiration was found in mixing processes for fluids within and outside the healthcare industry. Based on this, a wide variety of inserts were designed. A selection of these inserts is displayed in Figure 2.

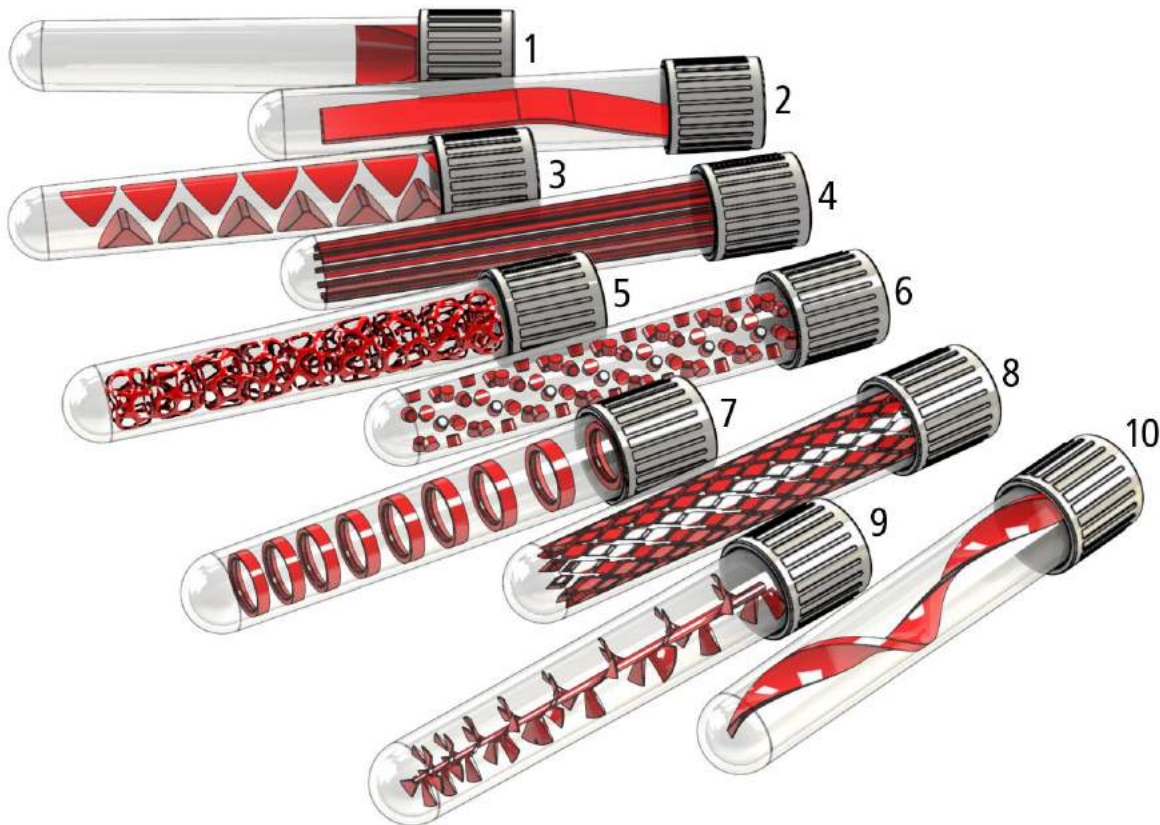


Figure 2: A selection of insert designs. The inserts are highlighted in red.

Experiments & Materials

To validate the inserts, two quality indicators were set. The first was the occurrence of high shear rates indicative for haemolysis. Shear rates were calculated using CFD simulations. The second was a study into homogenisation during the filling of the tube, which would be tested with prototypes made by Additive Manufacturing.

Shear rate calculation with CFD

Changes to the geometry inside the BCT could increase shear rates in the fluid. If severe enough, this could cause haemolysis. CFD simulations were used to calculate shear rates and indicate whether tube geometries would cause haemolysis.

Catastrophic haemolysis occurs from shear rates of approximately $42000s^{-1}$ [2], which was used as the indicator for haemolysis. Two simulations were performed: One with a standard 13x75mm BCT for reference, the other containing an insert with a conical shape in the path of the blood exiting the needle (Figure 3). As the greatest pressure differential exists at the start of filling, only the first second of filling was simulated. Key properties of the simulation are described in Table 1.

Property	Cavity (at time = 0 sec)	Inlet (fluid source)
Material	Air	Newtonian blood analogue
Pressure	280 mBar	1120mBar (80mmHg)
Viscosity	$1,831 \cdot 10^{-5} Pa \cdot s$	3.72cP
Needle inside diameter		0.55mm (21G thin-walled)

Table 1: Key properties used in the simulations.

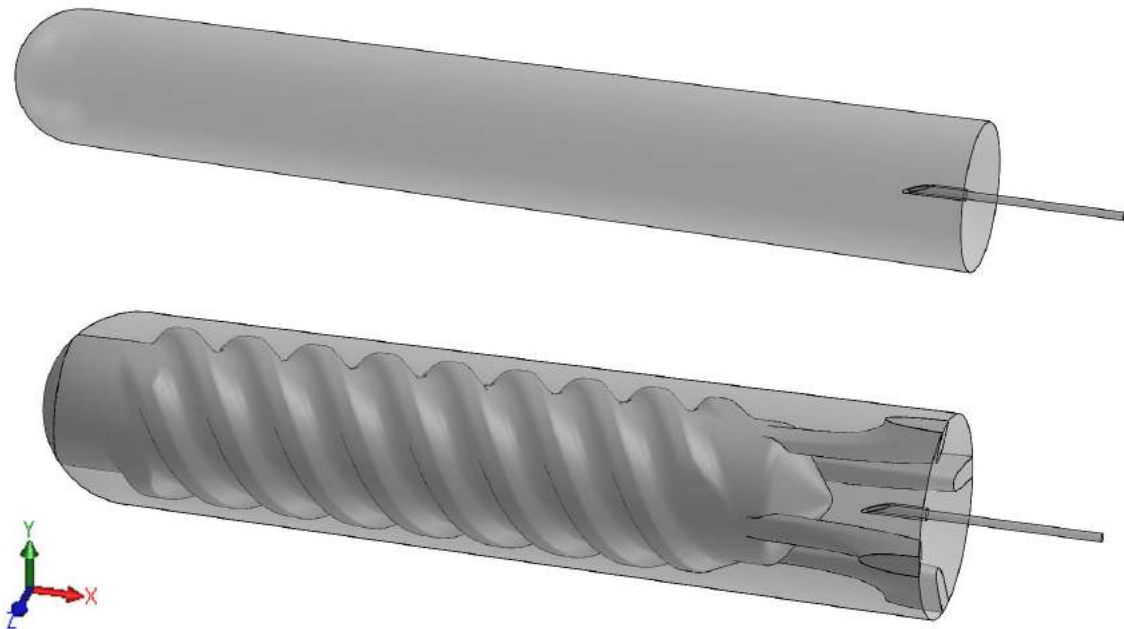


Figure 3: Layout of the two simulations. The top image shows the volume inside a 13x75mm BCT, the bottom image shows the volume with an insert that features a conical surface in front of the needle. In both simulations the gravitational field in the Y-axis. The inlet (entry point) for the fluid is the circular cross-section of the needle, seen on the far right in the image.

Homogenisation study with prototypes

The homogenisation of the reagent with the blood was studied. In this study, BCTs with various inserts were compared to a standard BCT by monitoring the homogenisation process during filling with a high-speed camera. In this test, a colorant was inserted in the BCT followed by partial vacuumisation. The blood collection was simulated using a transparent blood analogue with rheological properties approximating those of blood [3, 4] and a liquid colorant to mimic a reagent. A schematic of the process is displayed in Figure 4. Some key conditions of the test are described in Table 2.

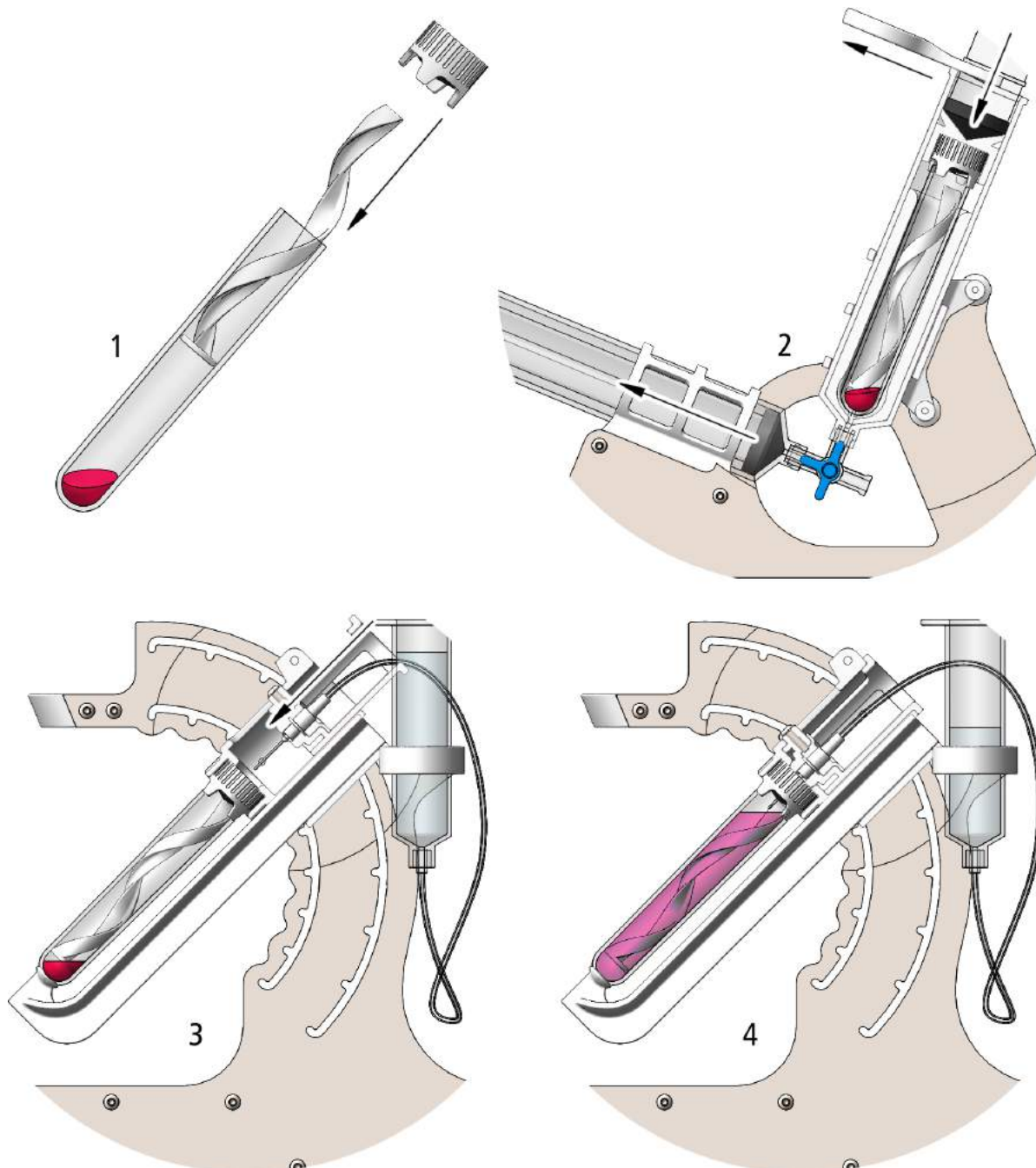


Figure 4: The homogenisation test process, containing four steps.

- 1) The colorant and an insert are placed in the BCT. The BCT is placed in the vacuum applicator whilst the cap is still loosely on the BCT.
- 2) The lower piston is moved out to reduce the pressure in the applicator. The top piston is then released, pushing the cap onto the BCT trapping / sealing the low pressure inside.
- 3) The BCT is placed in the fill station. The needle - connected to a vessel with blood analogue - punctures the cap of the BCT to start the filling process.
- 4) The homogenisation becomes visible as the tube fills up.

Two apparatuses – the vacuum applicator and fill station – were designed especially for this study. The apparatuses were filed in invention disclosures (Appendix A & B).

The inserts for the BCTs (Figure 5) and the structural components of the apparatuses were 3D printed from Nylon 12 using Selective Laser Sintering (SLS) with an EOS Formiga P100 printer at the Windesheim University.

Condition	Specification
Tube type	BD 16x100mm
Blood analogue	Aqueous glycerin & xanthan gum
Colorant/dye	Blood analogue with Erythrosine
Blood analogue pressure	Atmospheric
Tube pressure	Approx. 200mBar
Fill volume	Approx. 10ml
Tube angle during filling	45° from horizontal/flat

Table 2: Key testing conditions in the homogenisation test.



Figure 5: 3D Printed inserts made by SLS, placed inside BCTs.

Test results

From the shear rate and homogenisation studies, the following observations were made.

Shear rate calculation with CFD

The shear rates of both simulations at 0.1 second are displayed in figure 6. Shear rates remained well below 42000s^{-1} . Based on this, no shear-induced haemolysis should occur.

In both simulations, the highest shear rates occurred at the wall of the needle, at approximately 35000s^{-1} . This implies that if shear-induced haemolysis would occur, this may be the result of the needle and not the internal shape of the BCT.

Focusing on the difference in shear rate inside the BCTs, higher shear rates did occur in the BCT with the insert than in the standard BCT. It is thought that the close proximity of the insert to the needle and the angle at which the blood hits the surface of the insert causes the higher shear rates.

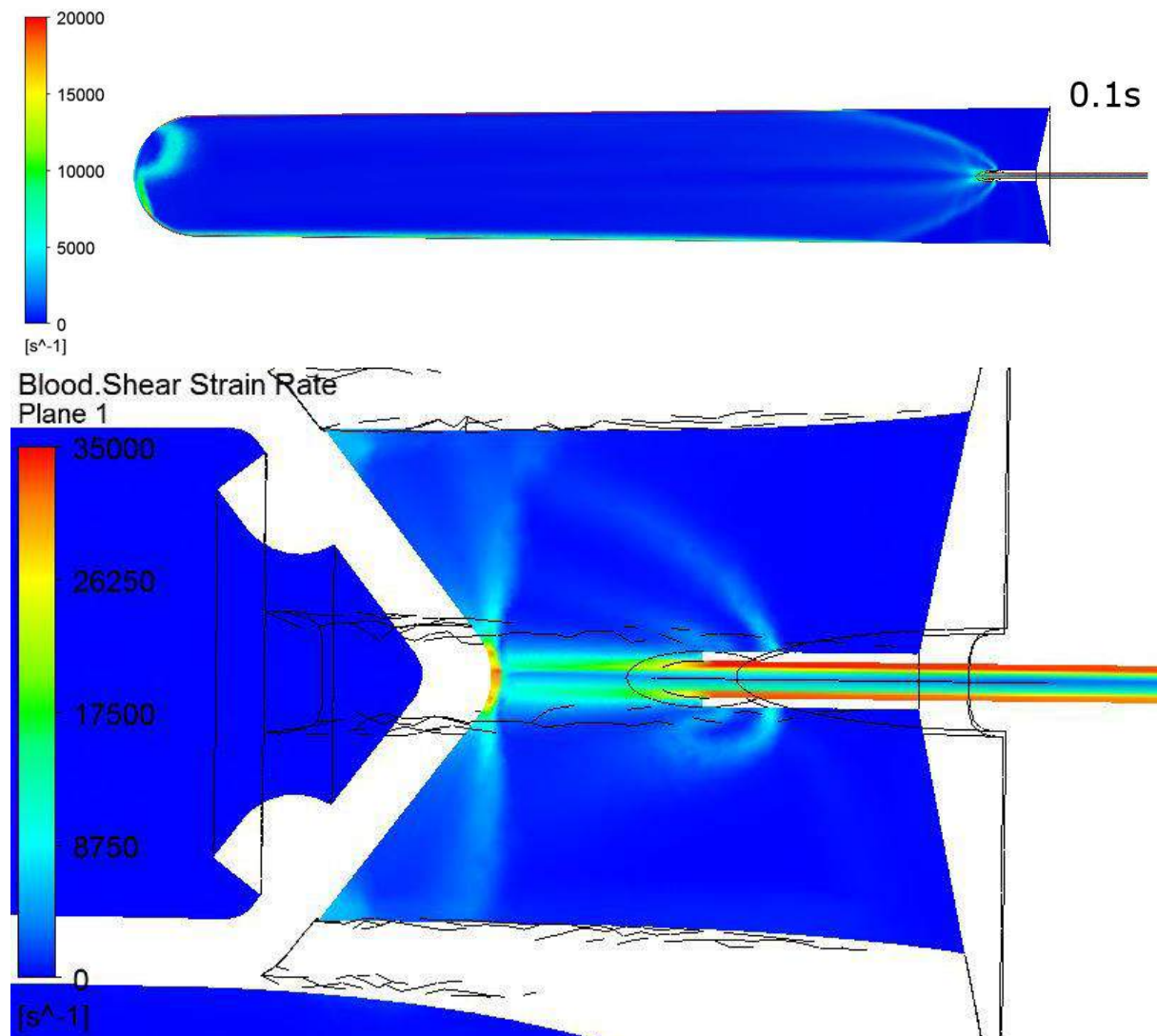


Figure 6: Results of CFD. Top picture shows the shear rates in the reference BCT. Note the impact of the fluid on the end of the tube (opposite side to the needle). The bottom picture shows a close-up of the simulation with the insert. Note the shear rate near the wall of the needle and the area where the fluid impacts the conical surface.

Homogenisation study with prototypes

In the standard BCT, homogenisation mostly occurred at the bottom of the tube. The fluid however does not homogenise well and throughout the tube gradients may be observed, see Figure 7. The tests show that the current industrial standard BCT homogenises inadequately, and underlines the need for a BCT with improved homogenisation qualities.



Figure 7: Reference BCT. The gradients of lighter and darker shades point out inhomogeneity.

For the BCTs with inserts, results varied considerably. It was observed that inserts with low flow velocity (Figure 2, inserts 3, 5 & 9) homogenized less than inserts with high flow velocity (Figure 2, inserts 7 & 10). It was also observed that with most inserts, homogenisation takes place in small areas but fail to homogenise the entire specimen volume. Insert 7 is displayed in figure 8.



Figure 8: BCT with insert 7. Local homogenisation appeared improved, but over the length a gradient is visible.

Although some inserts (such as insert 7) showed better homogenisation than the standard BCT, it was insufficient. As it was observed that homogenisation was better at high flow rates, a BCT with a lower internal pressure (calculated at 60mBar) was tested. The BCT filled up considerably faster and induced vigorous homogenisation. Immediately after filling, the fluid appeared to be homogeneous (Figure 9).



Figure 9: BCT with low pressure. The specimen appears homogeneous throughout the entire volume.

Trial with human blood

The homogenisation tests at a lower pressure inside the BCT appeared successful. On top of that, CFD results indicated shear rates using a standard pressure in the BCT would not cause haemolysis. To test if haemolysis could occur with the low pressure in the BCT, a test was carried out using human blood.

A batch of blood was donated in a bag and heparinised during collection to preserve it. The blood was taken from a healthy, young adult male donor. The blood had a haematocrit value of 42.8%. The Haemolysis Index (HI) was used to measure haemolysis. The index ranges from 0 to 2000, if the index exceeds 25, the specimen is deemed unusable as a result of haemolysis.

Test description	Test #	HI-value
After blood collection	1	6
	2	4
After fill station at 200mBar	1	11
After fill station at 60mBar	1	5
	2	18
	3	4

Table 3: Haemolysis index results.

As a reference value, a specimen of the heparinised blood was directly tested after collection. This also confirmed no haemolysis had occurred during collection. The blood was kept in a collection bag at atmospheric pressure and connected to the same fill station that was used for homogenisation testing. The available amount of blood was limited; therefore, three tests were performed using the low-pressure BCT. In addition, a single test was performed with standard BD (Becton & Dickinson) 16x100mm 10ml BCT. The results are displayed in table 3.

The HI-index stayed below 25 in all tests, showing that haemolysis did not occur with blood from a healthy, young adult male donor. The HI-value did fluctuate but did not indicate a clear distinction between the standard tube and the low-pressure tube. It must be taken into account that the blood is from a single donor and not enough tests were performed for statistical proof, but the indication is positive.

Conclusions & Recommendations

In this study, new BCT (blood collection tube) designs were proposed to automatically mix blood and reagent. The homogenisation of the new designs was tested with blood analogue and a colorant, shear-induced haemolysis was investigated using CFD (Computational Fluid Dynamics).

From the CFD simulations it was concluded that shear rates were well below those of catastrophic haemolysis (42000s^{-1}). These shear rates occurred in the needle; shear rates in the tube itself were lower. As such, using inserts inside the BCT should not cause haemolysis.

In homogenisation testing, it was found that the standard BCT has insufficient homogenisation, underlining the need for improvement. Tests also showed that BCTs with high flow rates had better homogenisation. Based on this observation, a BCT without insert but at lower internal pressure was tested, showing fast homogenisation. Performing filling tests with human blood from a healthy donor showed that no haemolysis occurred.

The tests with the low-pressure BCT have given encouraging results towards a BCT that automatically mixes blood and reagent. However the number of tests were limited and ignores complications in practice, such as more vulnerable blood cells due to age, disease or deficiencies or safety concerns for the patient as a result of the faster withdrawal of blood from the veins.

As such, it is recommended to continue research into a low-pressure BCT using blood from a variety of donors, performing complete blood analyses and comparing results to the state-of-the-art BCT to study the effects of the low-pressure BCT beyond homogenisation and haemolysis.

References

R.K.Schindhelm, R.J.Slingerland, M.Slingschröder, L.D.Dikkeschei, H.J.Hospers. (2011). De psychologie van menselijke fouten in diagnostische laboratoria. Nederlands Tijdschrift Klinische Chemische Labgeneeskunde; 36; 169-173.

Richard Brian Medvitz (2008). 2.6.2. Hemolysis Modeling in ProQuest, Development and Validation of a Computational Fluid Dynamic Methodology for Pulsatile Blood Pump Design and Prediction of Thrombus Potential, (p52).

G.B. Thurston (1996). VI. Analogs for Human Blood in Elsevier, Advances in Hemodynamics and Hemorheology, Volume 1 (p20-23).

K.A.Brookshier, J.M. Tarbell (1993). Evaluation of a Transparent Blood Analog fluid: Aqueous Xanthan Gum/Glycerin.

Appendix A – Invention disclosure vacuum applicator

The following pages contain an invention disclosure for an apparatus designed in the 'new blood collection tube' project.

Project number : 105073 GPV Medische Technologie
Case number : 1769 (Contractnr JOIN)

Invention Disclosure Form

Stand-alone, portable vacuum chamber suitable for blood collection tubes amongst others

This Invention Disclosure Form (IDF) is the first step in the University's process of identifying intellectual property (IP) and determining how to proceed with it. An IDF should be submitted when something new and useful has been invented. Completed IDFs are important documents in that they record what has been invented as well as the circumstances under which the invention was made. Submitted IDFs are treated as confidential until a patent application is filed or the invention is publicly disclosed (i.e. via an inventor's publication). Accordingly, prior to a patent filing or public disclosure, the information in submitted IDFs will not be distributed except (a) to research sponsors as may be stipulated by contract, (b) to parties that are under attorney-client privilege or confidentiality agreements, or (c) as may be required by law.

For final sign off please submit two completed IDFs with signatures of the inventor(s) to:

Windesheim, University of Applied Sciences
Research Centre Technology
Director WW. Buunk
PO Box 10090
8000 GB Zwolle

One copy will be archived by Windesheim, Research Centre Technology, the other one is for the inventor's personal use. Please indicate if the invention is strong and considered of enough commercial value for filing:

Invention strength high:

suitable for patenting

Judged on commercial value by:

Judged on innovation strength by:

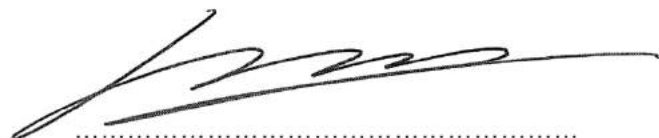
Invention strength low:

suitable for filing as invention disclosure

Judged on commercial value by:

Judged on innovation strength by:

Date



Director Signature

11-02-2016
Signing Date

Invention Disclosure Form

1. INVENTION INFORMATION

1.1. Title of Invention

Use a brief title that is sufficiently descriptive to aid in identifying this invention. A title of 4-8 words is recommended. This title won't necessarily be the title of a patent.

Stand-alone, portable vacuum chamber suitable for blood collection tubes amongst others

1.2. Summary of Invention

Novel features and benefits are important to highlight. You can insert your summary or attach it to this IDF.

A stand alone vacuum chamber to create a variable but reproducible vacuum in containers such as blood collection tubes. The system consists of 2 chambers containing pistons interconnected with a valve, one representing the vacuum chamber, the other the pump. The level of vacuum can be adjusted by the amount of air that is withdrawn from the chamber side by the pump.

1.3. Detailed Description of Invention (attach your description to this doc)

Include (a) motivation for the invention such as the problems it solves or opportunities it addresses, (b) general utility of the invention, (c) advantages and disadvantages in comparison to current and potential alternatives to the invention, (d) best ways of using the invention as well as possible variations, (e) drawings, schematics and flow diagrams as appropriate, and (f) references to relevant publications and patents.

A. Motivation for the invention:

Billions of blood collection tubes are produced annually. These vast quantities uses production processes, including the evacuation (the application of a vacuum) of the tubes, that are fully automated. For R&D purposes a stand alone vacuum chamber was developed to allow evacuation of blood collection tubes (or tubular containers of a similar construction) without the need to interrupt production lines.

B. General utility of the invention:

To create an accurate, variable and reproducible vacuum in a single blood collection tube.

C. Advantages and disadvantages in comparison to current and potential alternatives:

Vacuum chambers like this only exist on a large scale as part of an automated production process. The invention allows individual blood collection tubes to be evacuated so they can be tested. Not only does this prevent the need to interrupt a production line in order to test modifications of a single (or small batches of) blood collection tubes, it also allows the evacuation of prototypes that are not directly compatible with the automated processing lines. Moreover, the portability of the invention makes it possible to create a vacuum in the tubes on the spot in the laboratory, the point of care or wherever they are needed. The disadvantage is that the vacuum is generated by hand and a number of steps and checks are involved to ensure the correct vacuum.

D. Best ways of using the invention:

To evacuate blood collection tubes individually and manually.

Other possible ways to use the invention:

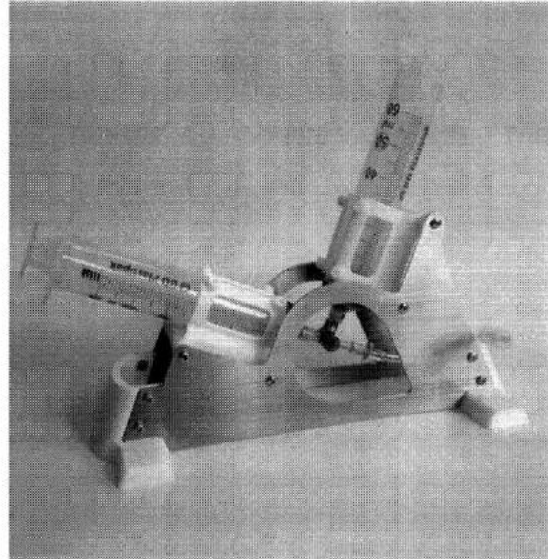
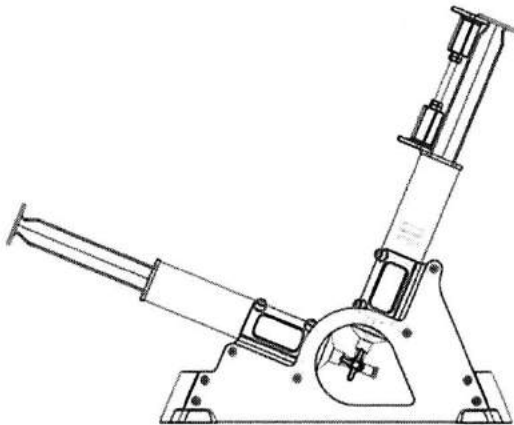
To create a vacuum in (small) hollow objects that can be sealed or closed.

Variations on the invention:

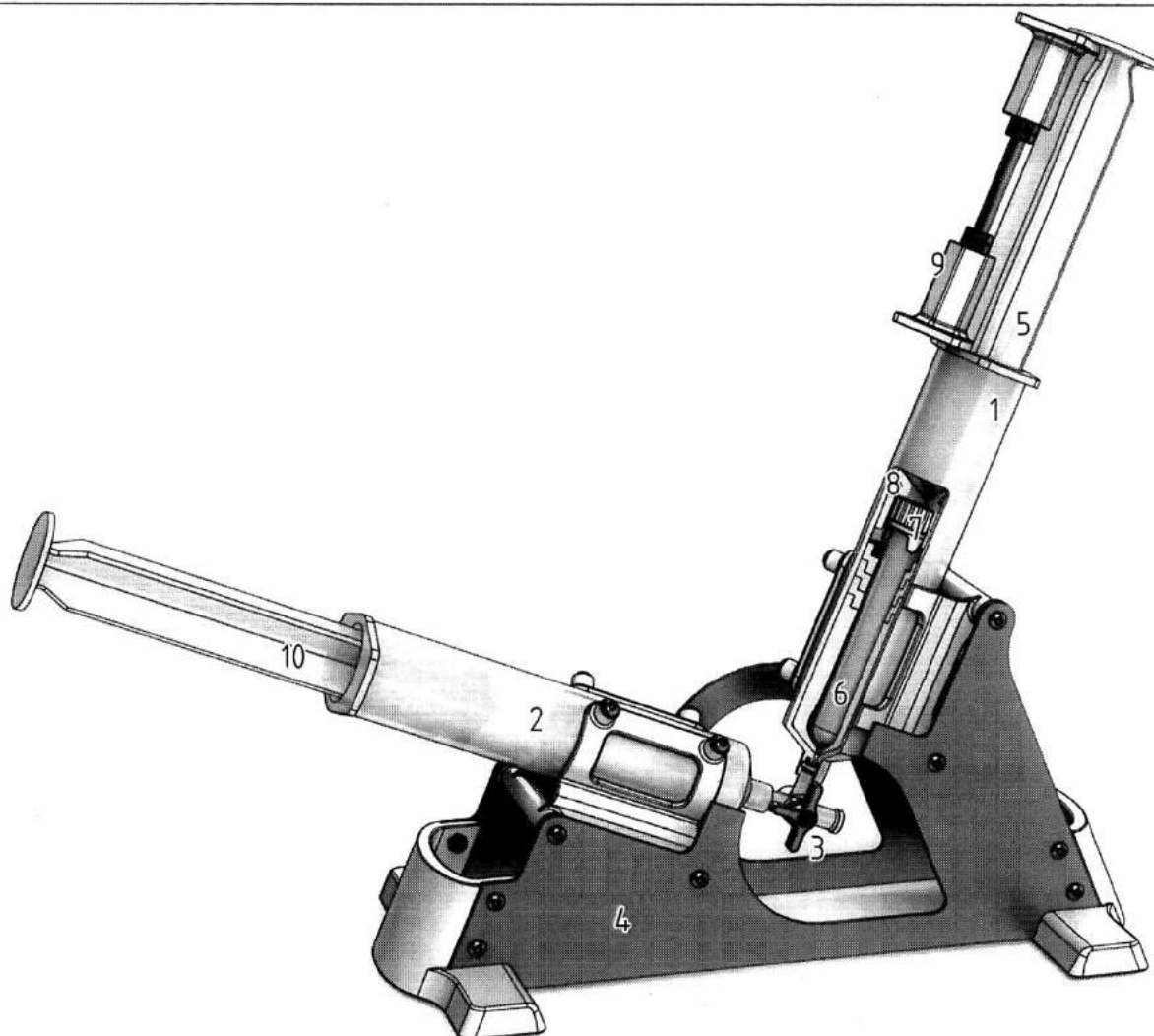
- The addition of a pressure gauge on the vacuum chamber.
- The addition of a one-way valve to prevent a reverse flow (back into the vacuum chamber).
- Replacement of the manually actuated vacuum pump for an automatically actuated pump.
- The addition of an automatically actuated vacuum chamber piston (upon pressure).
- Modifications to enable larger pressure differentials.
- Modifications to enable use of the invention for pressurization or application of high pressures inside a

sealable container.

E. Drawings & Schematics:



The apparatus consists of a vacuum chamber (1) and vacuum pump (2), connected by a three-way valve (3) placed in a base (4) for stability. The valve (3) has a handle to adjust the connection between the chamber (1), pump (2) and the atmosphere. Before evacuation it is calculated what settings on the apparatus should be used. To execute the evacuation, the valve (3) is opened to the atmosphere and chamber (1) and all air is pushed out of the pump (2). Then, the chamber is pulled out of the chamber (1). The blood collection tube (6) is placed inside a set of spacers and into the vacuum chamber (1) to limit the air volume (that needs to be displaced). The cap (7) of the blood collection tube (6) is placed into a piston spacer (8). The cap has lugs with which the cap (7) is aligned on the tube (6). The chamber piston (5) is then loosely placed against it and a piston lock (9) set to the appropriate length is slid in place between the foot of the piston (5) and the base of the chamber (1). The valve (3) is adjusted so the chamber (1) and pump (2) are still connected to each other, but no longer connected to the atmosphere. The vacuum pump piston (10) is then pulled to the value that was calculated earlier; the piston lock (9) prevents movement of the vacuum chamber piston (5) and a pressure differential is created. When the calculated volume value is reached on the pump (2), the piston lock (9) is removed and the chamber piston (5) pushes the cap (7) on the blood collection tube (6) as a result of the pressure differential between atmosphere and inside the apparatus, sealing the tube (6). The valve (3) is then adjusted to re-connect the apparatus to atmospheric pressure, and the evacuated tube can be removed from the apparatus.



F. References to relevant publications and patents:

To the best of our knowledge, no patents exist claiming the current invention, partially because industrial vacuum chambers are already widely applied for a long time.

By BD: the evaluation of evacuated blood collection tubes

<https://www.bd.com/vacutainer/labnotes/volume19Number1/>

By Greiner:

https://www.gbo.com/fileadmin/user_upload/Downloads/Brochures/Brochures_Preanalytix/English/980102_Handhabungsempfehlungen_rev09_0314_e_lowres.pdf

Evacuated blood-collection tubes for haematological tests - a quality evaluation prior to their intended use for specimen collection.

Clin Chem Lab Med. 2013 May;51(5):1043-51. doi: 10.1515/cclm-2012-0507, Gros N

2. COMMERCIALIZATION INFORMATION

2.1. Possible Commercial Applications of Invention

Include speculative uses.

The intended commercialisation of the invention is to offer it to manufacturers of blood collection tubes for their own R&D purposes.

Billions of blood collection tubes are produced annually. These vast quantities uses production processes, including the evacuation (the application of a vacuum) of the tubes, that are fully automated. For R&D purposes a stand alone vacuum chamber was developed to allow evacuation of blood collection tubes (or tubular containers of a similar construction) without the need to interrupt production lines.

2.2. Companies*, Entrepreneurs or Investors that Might Commercialize & License this Invention (or Sponsor Related Research)

*If an inventor on this IDF has a financial interest in a company listed below, then please also note this below.

Name (Interested Company, Entrepreneur and/or Investor)	Inventor Financial Interest?	Inventor Name (if Yes)
Greiner Bio-One (GBO)	No	
Becton & Dickinson (BD)	No	
Terumo	No	

3. FUNDING INFORMATION

This section must be completed to assure that inventors and the University meet any obligations to sponsors. Include all agencies, organizations and companies that provided funds or resources that were used by any inventor in research that led to the conception or reduction to practices of this invention. In the event that no grant funds were used in the development of this invention, please write "None" in the space provided.

3.1. Departmental Grant Administrator(s) Contact Info: Name, Phone, Email

Name	Phone	Email
------	-------	-------

3.2. Funding that Led to the Development of Invention

Funding Source/Sponsor	Contract/Grant Number	Principal Investigator
Principal sponsor: GREENPAC	Project: Kunststoffen in de Medische Technologie	P Dijkstra supported by MDC Topp, NP Boks
Isala Hospital, Zwolle	In kind contribution to the above mentioned project	Robbert Slingerland, supported by Marion Fokkert

Please state if this invention is subject to any agreements with financial implications in case the invention would generate revenue:

The invention is part of the GreenPAC project Kunststoffen in de Medische Technologie. Therefore all income derived from the project will flow back into GreenPAC.

3.3. Potential Encumbrances

If the research that led to this invention used any proprietary materials (e.g. cell line, antibody, plasmid, chemical compound or computer software) that were obtained under a restrictive written (or oral) agreement, then attach that agreement. If the research that led to this invention used any of the following proprietary resources, then check and summarize all that apply:

Proprietary Material Type	Description
☐ Proprietary database	
☐ Proprietary assay, microarray, etc:	
☐ A material not owned by UC obtained via a Material Transfer Agreement (MTA):	
☒ Other:	During a meeting with Greiner, a one sided NDA was signed by the inventor in case during the meeting details from their commercial products/production processes were revealed.

4. TIMELINE INFORMATION

This section is critical to establishing this invention's patenting evaluation plan and strategy. Note that submitting an IDF to the University is not the same as filing a patent application.

4.1. Date and citation of planned or actual submission of material (report, paper, thesis, etc) containing enabling description of invention

Mid February 2016

4.2. Date and circumstance of first public enabling disclosure of invention

This IMPORTANT date establishes bar dates (deadlines) for filing patent applications. Foreign rights are irrevicably lost upon public disclosure.

End of February, disclosure to Greiner
--

5. INVENTOR INFORMATION

Fully completing this inventor information section (and keeping it up-to-date) will facilitate the timely distribution of licensing income to inventors. List as inventors people who individually or jointly contributed to the conception or reduction-to-practice of the invention. If a patent application is filed, then actual inventorship will be determined by the patent attorney based on patent law. In order to establish ownership of patents, it's important to indicate the employer of inventors at the time that they contributed to the development of this invention. If there are more than two inventors, please complete Section 7. Additional Inventor Information Addendum.

	11-02-2016
Inventor Signature	Signing Date
Paul Dijkstra	BSc
Inventor Name (printed)	Inventor Title/Position with Employer
University of Applied Sciences Windesheim, Zwolle	Professorship for Polymer Engineering
Inventor Employer When Invention Developed	Employer Department / ORU
Campus 2-6, Room T3.67	Zwolle 8017 CA
Inventor BUSINESS Address	City State Zip
Daendelsweg 4	Hattem 8051 DX
Inventor HOME Address	City State Zip
p.dijkstra@windesheim.nl	-
Inventor Email Address(es)	Alternate Inventor Email Address
+31884698851	+31620716094
Inventor Work Telephone Number	Inventor Home Telephone Number
+31620716094	-
Inventor Cellular Telephone Number	Inventor Facsimile Number
The Netherlands	-
Inventor Country of Citizenship (required for patenting)	If UC Employee, Then Date of Hire (M/D/Y)

6. ADDITIONAL INVENTOR INFORMATION ADDENDUM

Please fully complete this inventor information section (and keep it up-to-date) for all additional inventors in order to facilitate the timely distribution of licensing income to inventors. List as additional inventors people who individually or jointly contributed to the conception or reduction-to-practice of the invention. If a patent application is filed, then actual inventorship will be determined by the patent attorney based on patent law. In order to establish ownership of patents, it's important to indicate the employer of inventors at the time that they contributed to the development of this invention.

	11.02.2016
Inventor Signature	Signing Date
Paul Dijkstra	BSc
Inventor Name (printed)	Inventor Title/Position with Employer
University of Applied Sciences Windesheim, Zwolle	Professorship for Polymer Engineering
Inventor Employer When Invention Developed	Employer Department / ORU
Campus 2-6, Room T3.67	Zwolle 8017 CA
Inventor BUSINESS Address	City State Zip
Daendelsweg 4	Hattem 8051 DX
Inventor HOME Address	City State Zip
p.dijkstra@windesheim.nl	-
Inventor Email Address(es)	Alternate Inventor Email Address
+31884698851	+31620716094
Inventor Work Telephone Number	Inventor Home Telephone Number
+31620716094	-
Inventor Cellular Telephone Number	Inventor Facsimile Number
The Netherlands	-
Inventor Country of Citizenship (required for patenting)	If UC Employee, Then Date of Hire (M/D/Y)

Appendix B – Invention disclosure fill station

The following pages contain an invention disclosure for an apparatus designed in the 'new blood collection tube' project.

Project number : 105073 GPV Medische Technologie
Case number : 1770 (Contractnr JOIN)

Invention Disclosure Form

Fill station for evacuated blood collection tubes with adjustable angle plate

This Invention Disclosure Form (IDF) is the first step in the University's process of identifying intellectual property (IP) and determining how to proceed with it. An IDF should be submitted when something new and useful has been invented. Completed IDFs are important documents in that they record what has been invented as well as the circumstances under which the invention was made. Submitted IDFs are treated as confidential until a patent application is filed or the invention is publicly disclosed (i.e. via an inventor's publication). Accordingly, prior to a patent filing or public disclosure, the information in submitted IDFs will not be distributed except (a) to research sponsors as may be stipulated by contract, (b) to parties that are under attorney-client privilege or confidentiality agreements, or (c) as may be required by law.

For final sign off please submit two completed IDFs with signatures of the inventor(s) to:

Windesheim, University of Applied Sciences
Research Centre Technology
Director WW. Buunk
PO Box 10090
8000 GB Zwolle

One copy will be archived by Windesheim, Research Centre Technology, the other one is for the inventor's personal use. Please indicate if the invention is strong and considered of enough commercial value for filing:

Judged on commercial value by:

Invention strength high:

suitable for patenting

Judged on innovation strength
by:

Invention strength low:

suitable for filing as invention
disclosure

Judged on commercial value by:

Judged on innovation strength
by:

Handwritten signatures and initials over the 'Judged on commercial value by:' and 'Judged on innovation strength by:' fields.

Date

Director Signature

11-02-2016
Signing Date

Invention Disclosure Form

1. INVENTION INFORMATION

1.1. Title of Invention

Use a brief title that is sufficiently descriptive to aid in identifying this invention. A title of 4-8 words is recommended. This title won't necessarily be the title of a patent.

Fill station for evacuated blood collection tubes with adjustable angle plate

1.2. Summary of Invention

Novel features and benefits are important to highlight. You can insert your summary or attach it to this IDF.

The invention relates to a fill station for blood collection tubes. A blood collection tube is placed in a holder, which is suspended in a base that allows blood collection at various angles by adjustment of the base holding the tube. With this system it is possible to mimic real life circumstances of blood collection with patients but it also offers reproducibility and optimisation in clinical trials by fixing the angle at a prescribed angle. Because of the degree of visibility of the blood collection tube, the fill station also enables study of fluid dynamics of blood or blood analogue in blood collection tubes whilst filling and mixing with anti-coagulants or colorants at various angles.

1.3. Detailed Description of Invention (attach your description to this doc)

Include (a) motivation for the invention such as the problems it solves or opportunities it addresses, (b) general utility of the invention, (c) advantages and disadvantages in comparison to current and potential alternatives to the invention, (d) best ways of using the invention as well as possible variations, (e) drawings, schematics and flow diagrams as appropriate, and (f) references to relevant publications and patents.

A. Motivation for the invention:

This fill station allows for filling of blood collection tubes at a set, but adjustable angle whilst allowing clear view for study purposes of the fluid dynamics when blood or blood analogue mixes with anti-coagulant or colorants.

B. General utility of the invention:

A study set up for fluid dynamic behaviour in blood collection tubes, whether evacuated or not, whether commercial or prototype tubes.

C. Advantages and disadvantages in comparison to current and potential alternatives:

Because the filling angle can be adjusted and fixed, the contraption ensures reproducible fill results. The visibility of the tube helps to study fluid dynamics by observation or footage of the filling process from various angles. A possible disadvantage is that the apparatus may be less portable than common blood evacuation systems.

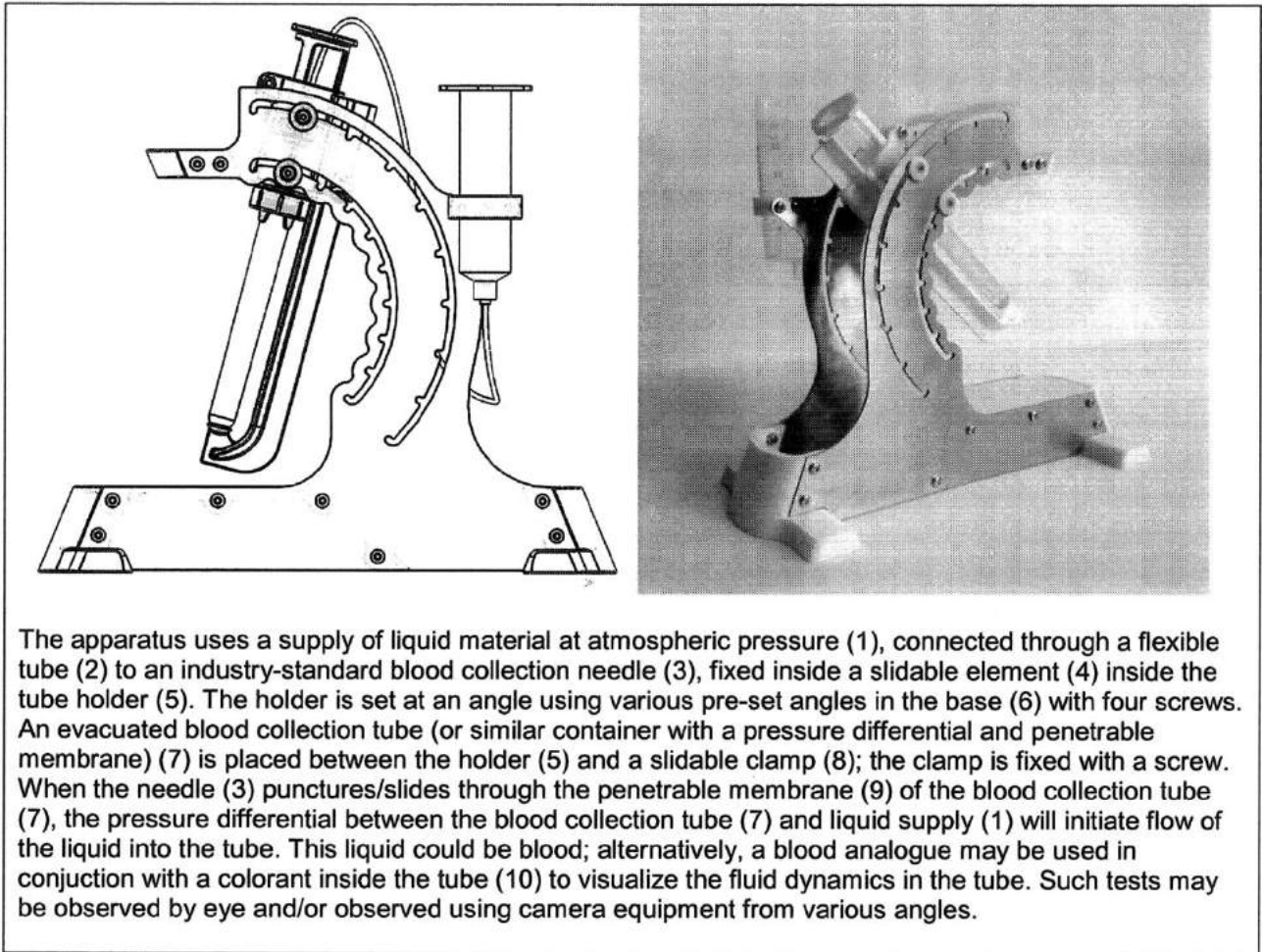
D. Best ways of using the invention:

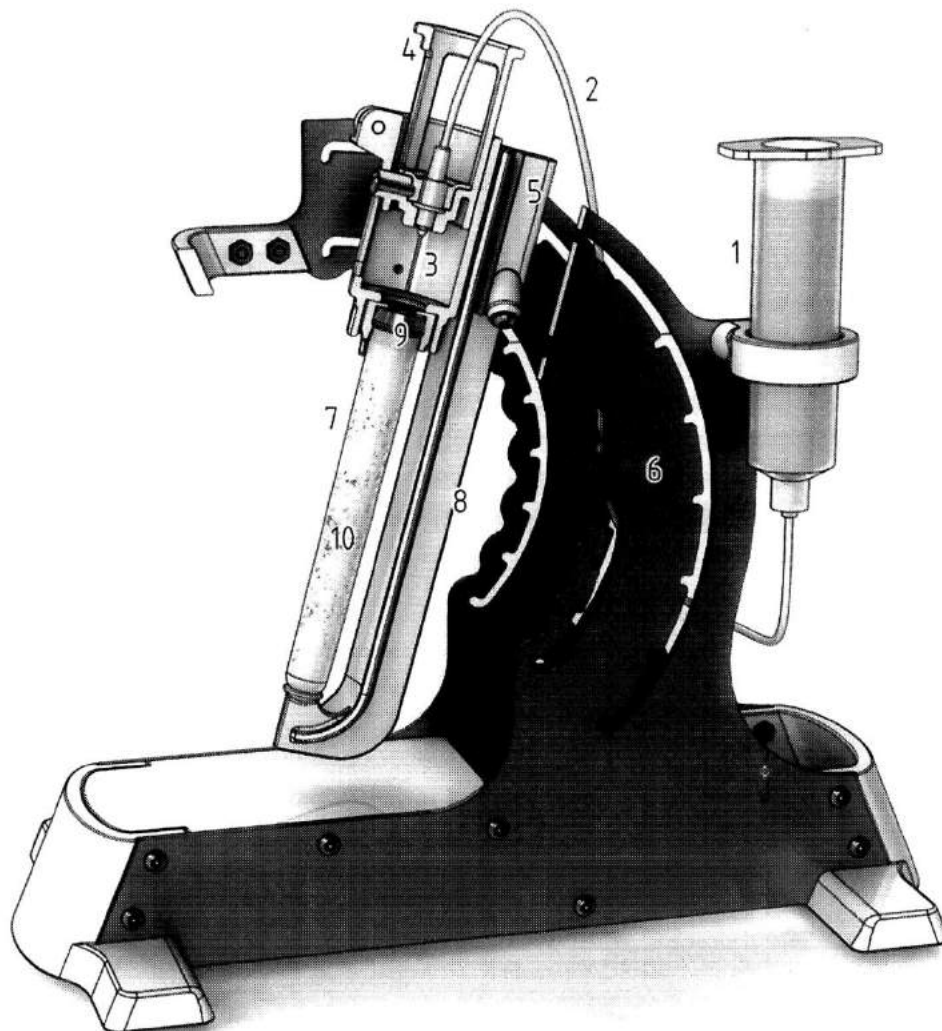
To study fluid dynamics in tubular structures (with a low pressure inside the structure) at a set but adjustable angle.

Other possible ways to use the invention:

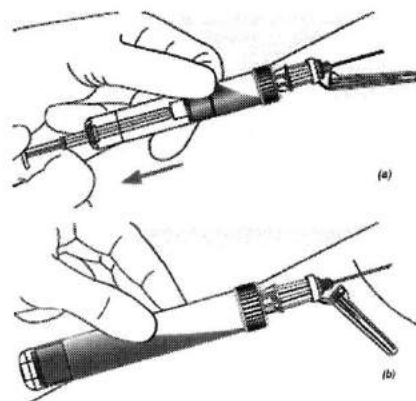
- To study the effects of different angles of the tube on analytical results in blood testing.
- To take away variables that may influence analytical results (by fixing the position).
- Variations on the invention:
- instead of the liquid reservoir (1, detailed drawing under E), a pump can be connected to the fill station, which makes it possible to put the blood collection tube under pressure or under vacuum or even under a varying (pulsating) pressure.
- To acquire clearance (after potential modifications) to connect the apparatus straight to the bloodstream of patients, in order to perform actual blood collection instead of mimicking it.

E. Drawings & Schematics:





F. References to relevant publications and patents:
 Evaluation of sample hemolysis in blood collected by S-Monovette® using vacuum or aspiration mode
 Original paper: Giuseppe Lippi*1, Paola Avanzini1, Roberta Musa1, Franca Sandei1, Rosalia Aloe1, Gianfranco Cervellin2. Evaluation of sample hemolysis in blood collected by S-Monovette® using vacuum or aspiration mode. *Biochimica Medica* 2013;23(1):64-9.
<http://dx.doi.org/10.11613/BM.2013.008>
 Blood collection with s-Monovette in aspiration (a) and vacuum (b) mode.



2. COMMERCIALIZATION INFORMATION

2.1. Possible Commercial Applications of Invention

Include speculative uses.

The first intended commercialisation of the invention is to offer it to the manufacturers of the blood collection tubes for their own R&D purposes. A second possible use can be by hospitals for optimisation of their clinical trials.

2.2. 2.2. Companies*, Entrepreneurs or Investors that Might Commercialize & License this Invention (or Sponsor Related Research)

*If an inventor on this IDF has a financial interest in a company listed below, then please also note this below.

Name (Interested Company, Entrepreneur and/or Investor)	Inventor Financial Interest?	Inventor Name (if Yes)
Greiner Bio-One (GBO)	No	
Becton & Dickinson (BD)	No	
Terumo	No	

3. FUNDING INFORMATION

This section must be completed to assure that inventors and the University meet any obligations to sponsors. Include all agencies, organizations and companies that provided funds or resources that were used by any inventor in research that led to the conception or reduction to practices of this invention. In the event that no grant funds were used in the development of this invention, please write "None" in the space provided.

3.1. Departmental Grant Administrator(s) Contact Info: Name, Phone, Email

Name	Phone	Email
------	-------	-------

3.2. Funding that Led to the Development of Invention

Funding Source/Sponsor	Contract/Grant Number	Principal Investigator
GREENPAC	Project: Kunststoffen in de Medische Technologie	P Dijkstra supported by MDC Topp, NP Boks
Isala Hospital, Zwolle	In kind contribution to the above mentioned project	Robbert Slingerland, supported by Marion Fokkert

Please state if this invention is subject to any agreements with financial implications in case the invention would generate revenue:

The invention is part of the GreenPAC project Kunststoffen in de Medische Technologie. Therefore all income derived from the project will flow back into GreenPAC.

3.3. Potential Encumbrances

If the research that led to this invention used any proprietary materials (e.g. cell line, antibody, plasmid, chemical compound or computer software) that were obtained under a restrictive written (or oral) agreement, then attach that agreement. If the research that led to this invention used any of the following proprietary resources, then check and summarize all that apply:

Proprietary Material Type	Description
☐ Proprietary database	
☐ Proprietary assay, microarray, etc:	
☐ A material not owned by UC obtained via a Material Transfer Agreement (MTA):	
☒ Other:	During a meeting with Greiner, a one sided NDA was signed by the inventor in case during the meeting details from their commercial products/production processes were revealed.

4. TIMELINE INFORMATION

This section is critical to establishing this invention's patenting evaluation plan and strategy. Note that submitting an IDF to the University is not the same as filing a patent application.

4.1. Date and citation of planned or actual submission of material (report, paper, thesis, etc) containing enabling description of invention

Mid January 2016

4.2. Date and circumstance of first public enabling disclosure of invention

This IMPORTANT date establishes bar dates (deadlines) for filing patent applications. Foreign rights are irrevocably lost upon public disclosure.

End of January, disclosure to Greiner

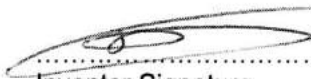
5. INVENTOR INFORMATION

Fully completing this inventor information section (and keeping it up-to-date) will facilitate the timely distribution of licensing income to inventors. List as inventors people who individually or jointly contributed to the conception or reduction-to-practice of the invention. If a patent application is filed, then actual inventorship will be determined by the patent attorney based on patent law. In order to establish ownership of patents, it's important to indicate the employer of inventors at the time that they contributed to the development of this invention. If there are more than two inventors, please complete Section 7. Additional Inventor Information Addendum.

	11.-02.-2016
Inventor Signature	Signing Date
Paul Dijkstra	BSc
Inventor Name (printed)	Inventor Title/Position with Employer
University of Applied Sciences Windesheim, Zwolle	Professorship for Polymer Engineering
Inventor Employer When Invention Developed	Employer Department / ORU
Campus 2-6, Room T3.67	Zwolle 8017 CA
Inventor BUSINESS Address	City State Zip
Daendelsweg 4	Hattem 8051 DX
Inventor HOME Address	City State Zip
p.dijkstra@windesheim.nl	-
Inventor Email Address(es)	Alternate Inventor Email Address
+31884698851	+31620716094
Inventor Work Telephone Number	Inventor Home Telephone Number
+31620716094	-
Inventor Cellular Telephone Number	Inventor Facsimile Number
The Netherlands	-
Inventor Country of Citizenship (required for patenting)	If UC Employee, Then Date of Hire (M/D/Y)

6. ADDITIONAL INVENTOR INFORMATION ADDENDUM

Please fully complete this inventor information section (and keep it up-to-date) for all additional inventors in order to facilitate the timely distribution of licensing income to inventors. List as additional inventors people who individually or jointly contributed to the conception or reduction-to-practice of the invention. If a patent application is filed, then actual inventorship will be determined by the patent attorney based on patent law. In order to establish ownership of patents, it's important to indicate the employer of inventors at the time that they contributed to the development of this invention.

	<u>11-02-2016</u>
Inventor Signature	Signing Date
Paul Dijkstra	BSc
Inventor Name (printed)	Inventor Title/Position with Employer
University of Applied Sciences Windesheim, Zwolle	Professorship for Polymer Engineering
Inventor Employer When Invention Developed	Employer Department / ORU
Campus 2-6, Room T3.67	Zwolle 8017 CA
Inventor BUSINESS Address	City State Zip
Daendelsweg 4	Hattem 8051 DX
Inventor HOME Address	City State Zip
p.dijkstra@windesheim.nl	-
Inventor Email Address(es)	Alternate Inventor Email Address
+31884698851	+31620716094
Inventor Work Telephone Number	Inventor Home Telephone Number
+31620716094	-
Inventor Cellular Telephone Number	Inventor Facsimile Number
The Netherlands	-
Inventor Country of Citizenship (required for patenting)	If UC Employee, Then Date of Hire (M/D/Y)

Lectoraat Kunststoftechnologie

Het lectoraat Kunststoftechnologie stimuleert innovatie op het gebied van kunststofverwerking en -producten in het midden- en kleinbedrijf. Vanuit de onderzoeksprojecten, uitgevoerd door docenten van de technische opleidingen bij de Hogeschool Windesheim in samenwerking met bedrijven, vloeien nieuwe kennis en inzichten naar het Hoger Onderwijs én het bedrijfsleven.

Deze publicatie beslaat een reeks onderzoeken naar innovaties in de medische sector, waarbij kunststoffen een sleutelrol vervullen. Door onderzoek, ontwerp en testen in de projecten wordt de brug gevormd tussen de vraag naar vooruitgang uit de medische sector en verwezenlijking van kunststof producten door de maakindustrie uit de regio.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu

H&P Moulding



isala

MICRONIC
INNOVATION IN SAMPLE STORAGE

