

HET HERONTWERP VAN DE DermalDose CAPSULE

Een ontwerpslag richting een kunststof capsule voor het conserveren en toedienen van vloeibare geneesmiddelen

Bacheloropdracht Industrieel Ontwerpen 2014

Lianneke Bosma



DERMALDOSE

Intradermal drug delivery made easy

UNIVERSITEIT TWENTE.

HET HERONTWERP VAN DE DermalDose CAPSULE

Een ontwerpslag richting een kunststof capsule voor het conserveren en toedienen van vloeibare geneesmiddelen

Bacheloropdracht Industrieel Ontwerpen 2014

Lianneke Bosma

HET HERONTWERP VAN DE DermalDose CAPSULE

Een ontwerp­slag richting een kunststof capsule voor het conserveren en toedienen van vloeibare geneesmiddelen - van prototype naar massaproduct

Verslag	Bachelor Eindopdracht Het herontwerp van de capsule: een ontwerp­slag richting een kunststof capsule voor het conserveren en toedienen van vloeibare geneesmiddelen.
Onderwijsinstelling	Universiteit Twente Opleiding Industrieel Ontwerpen Postbus 217 7500 AE Enschede tel. (053) 489 91 11
Begeleider	dr. ir. Eric Lutters
Examinator	ir. Arie Paul van den Beukel
Bedrijf	MDes B.V. Linderdam Noord 10 7683 PN Den Ham
Begeleider	Dhr. ir. Nol Brouwers
Datum	9 juli 2014
Oplage	4
Pagina's	74
Bijlagen	40
Door	Lianneke Bosma, s1237985
Handtekening	

VOORWOORD

Dit onderzoek is uitgevoerd in het kader van de Bachelor Eindopdracht, ter afsluiting mijn bachelor Industrieel Ontwerpen aan Universiteit Twente. Tijdens de studie in de afgelopen drie jaar ontwikkelde ik de behoefte om mijn opgedane kennis van Industrieel Ontwerpen toe te passen op medisch gebied. Ik volgde een half jaar de minor 'Medische & Sportfysiologie', waarna ik zeker wist een Bachelor Eindopdracht te willen doen met medisch doeleind. Zodoende kwam ik terecht bij DermalDose, het bedrijf dat intradermale toediening van vloeibare geneesmiddelen middels een mechanisch systeem met holle microneedles ontwikkeld. DermalDose had interessante vraagstukken liggen omtrent de shelf life van een kunststof capsule. Hier ben ik met genoeg mee aan de slag gegaan.

Alvorens verder op dit onderzoek in te gaan, zou ik graag een aantal personen willen bedanken die mij hebben geholpen tijdens mijn Bachelor Eindopdracht.

Als eerst wil ik mijn eerste begeleider Eric Lutters van Universiteit Twente bedanken. Zonder zijn toedoen was ik hoogstwaarschijnlijk niet in contact gekomen met het bedrijf DermalDose. Daarnaast wil ik hem bedanken voor de feedback en het geven van inzichten die mij verder hielpen om onder andere balans en structuur te vinden in mijn werk en in de opdracht.

Verder wil ik mijn begeleider Nol Brouwers van DermalDose hartelijk bedanken voor zijn hulp, kritische blik en vertrouwen. Dankzij Nol Brouwers heb ik mij kunnen verdiepen in nieuwe en interessante onderwerpen. Tevens dacht hij actief mee waardoor er snelle stappen genomen konden worden.

Als laatst bedankt ik Luuk Jansen, Thomas Verloop, Maartje Leemans, Laura Koot en Marlot Blaak voor het geven van terugkoppeling en adviezen, en het meedenken om tot nieuwe oplossingen te komen tijdens de besprekingen.

SAMENVATTING

DermalDose is een bedrijf dat intradermale toediening van vloeibare geneesmiddelen middels een mechanisch systeem met holle micronealden mogelijk maakt. Het systeem bestaat uit twee onderdelen. Een applicator, waarmee de kracht wordt gegenereerd om het mechanisch toedienen mogelijk te maken, en een capsule waarin het vloeibare geneesmiddel wordt gepreserveerd. In het kader van de Bachelor Eindopdracht is er een onderzoek gedaan naar de invloeden op de shelf life van vloeibare geneesmiddelen in een kunststof capsule. De resultaten uit dit onderzoek worden gebruikt om tot een kunststof capsule te komen die het mogelijk maakt om een shelf life van ten minste drie jaar te bereiken.

Als eerste is er een literatuuronderzoek gedaan naar de eigenschappen en doseringsvormen van de verschillende geneesmiddelen en huidige voorgevulde injectiespuiten. Geneesmiddelen bevatten naast de werkzame stof ook hulpstoffen en oplosmiddelen voor injectie. Hulpstoffen beïnvloeden de werking van de werkzame stof in het lichaam.

Verder is de shelf life gedefinieerd en zijn de invloeden op de shelf life in kaart gebracht. De shelf life kan op de volgende manier worden gedefinieerd: *De shelf life van een geneesmiddel is de tijdsduur waarin het geneesmiddel kan worden bewaard en tevens geschikt is voor gebruik, i.e. de houdbaarheid van het geneesmiddel.*

De invloeden op de shelf life betreffen onder andere het geneesmiddel zelf, het type materiaal waarin het wordt gepreserveerd, de bewaarcondities, de verpakking en de dimensies van de capsule zelf.

Vervolgens is er een literatuuronderzoek gedaan naar 'Medical Grade' (MG) kunststoffen, om de eigenschappen van deze kunststoffen welke onder andere invloed hebben op de shelflife in kaart te brengen, maar ook de bestendigheid van deze MG kunststoffen tegen verschillende sterilisatie-technieken en reinigingsmiddelen. De eigenschappen die invloed hebben op de shelf life zijn onder andere de Oxygen Transmission Rate (OTR) en de Water Vapor Transmission Rate (WVTR) van de kunststoffen. Aan de hand van deze eigenschappen is er een kunststofselectie gemaakt, waarmee berekeningen ten aanzien van de shelf life onder invloed van OTR en WVTR van de capsule zijn gemaakt. Deze berekeningen en een bezoek aan een spuitgieterij waren doorslaggevend voor de definitieve kunststofselectie.

Verder zijn er berekeningen uitgevoerd om de evaporatiesnelheid van het geneesmiddel in de capsule te schatten. De berekeningen betreffende de evaporatiesnelheid geven inzicht in de hoeveelheid verdamping van het geneesmiddel via de micronealden.

Tot slot is er een literatuuronderzoek gedaan naar verpakkingen om de definitie en de functies van verpakkingen te kunnen bepalen. Tevens is er een markt- en literatuuronderzoek gedaan naar de huidige verpakkingen van voorgevulde injectiespuiten.

De resultaten betreffende de kunststofselectie en verpakkingen hebben bijgedragen aan het formuleren van een Programma van Eisen, een herontwerp van de capsule en nieuwe verpakking-ontwerpen.

ABSTRACT

DermalDose is a company that develops a mechanical system that helps achieve the possibility of intradermal administration of liquid medicines by means of hollow micro needles. This system consists of two parts. An applicator, that generates the power for mechanical administration, and a capsule that preserves the liquid medicine. This article discusses the influences on the shelf life of liquid medicine in plastic capsules. The result of this research will be used to provide with a plastic capsule with a shelf life of at least three years.

Firstly, a literary review has been conducted on the properties and dosage forms of various drugs, and the current prefilled syringes. In addition to the active substance, medicine contain excipients and solvents for injection. Excipients have a positive influence on the action of the medicine in the body.

Furthermore, the shelf life has been defined and the influences on the shelf life has been mapped. The shelf life can be defined in the following way: The shelf life of a drug is the amount of time in which the drug can be stored while remaining suitable for usage. The influences on the shelf life are among others the medicine itself, the type of material in which it is preserved, the storage conditions, the secondary packaging of the capsules, and the dimensions of the capsules

Subsequently, a literary review has been conducted on the 'Medical Grade'(MG) polymers to map the properties of these plastics on the shelf life and the resistance of these MG polymers to various sterilization techniques or cleaning preparations. The properties that have an impact on the shelf life include the Oxygen Transmission Rate (OTR) and the Water Vapor Transmission Rate (WVTR). On the basis of these properties a selection has been made of various types of polymers. These properties are used for the calculations in regard to the shelf life of the capsules under the influences of OTR and WVTR. The results of these calculations and a visit to the an injection molding company were decisive for the final selection of the polymers for the capsule.

Furthermore, calculations have been made to estimate the evaporation rate of the medicine in the capsule. The calculations, concerning the evaporations rate, provide insight for the amount of evaporation of the medicine from the micro needles.

Finally, a literary review has been conducted on the packaging of the capsules to determine the definitions and the functions of the packaging. Also a market research has been done on the current market for packaging of prefilled syringes.

The results, concerning the polymer selection and packaging, have contributed to the formulation of a list of requirements, a redesign of the capsule and new packaging designs.

INHOUDSOPGAVE

1.	INLEIDING	10
2.	CONTEXT	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
2.1	DermalDose	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
2.1.1	Technische werking DermalDose systeem	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
2.2	Intradermale Toediening	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
2.3	Toekomstige Applicaties DermalDose	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
2.4	Kenmerken Extreme Doelgroep	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
2.4.1	Verschijnselen en beperkingen van de extreme doelgroep	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.	ANALYSE GENEESMIDDELEN EN INJECTIESPUITEN	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.1	De Geneesmiddelen	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.1.1	De Geneesmiddelen	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.1.2	Oplosmiddelen in geneesmiddelen	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.1.3	Algemene hulpstoffen in geneesmiddelen	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.1.4	Algemene doseringscoderingen van geneesmiddelen	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.2	Huidige Voorgevulde Injectiespuiten	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.2.1	Materialen in voorgevulde injectiespuiten	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.2.2	Vulmethode	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.2.3	Transparantie van de injectiespuit	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
4.	SHELF LIFE: HET PRESERVEREN VLOEIBARE GENEESMIDDELEN	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
4.1	Definitie Shelf Life	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
4.2	Invloeden op de Shelf Life	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
4.3	Stabiliteitsonderzoek	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
4.4	Shelf life eisen DermalDose	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
4.4.1	Houdbaarheidsonderzoek	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
4.5	Medical Grade Kunststoffen ten behoeve van de Shelf Life	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
4.5.1	Algemeen materiaalselectieproces	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
4.5.2	Eigenschappen van kunststoffen	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.

- 4.5.3 Shelf life en veroudering: Interacties tussen kunststof en geneesmiddel **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.5.4 Materiaalgebruik huidige DermalDose systeem **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.5.5 Veelgebruikte polymeren in medische apparatuur **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.5.6 Algemene kunststofselectie DermalDose **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.5.7 Kunststofleverancier **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.5.8 Spuitgieterij Euro-Techniek materiaaloverwegingen **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.5.9 Coatings voor medische doeleinden **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.5.10 Proteïne aggregatie **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.6 Berekeningen ten aanzien van de Shelf Life van de Capsule ... **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.6.1 Doel **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.6.2 Randvoorwaarden **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.6.3 Theorie **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.6.4 Resultaten **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.6.5 Conclusies ten aanzien van de berekeningen **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.7 Conclusies ten aanzien van het Materiaalselectieproces **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.7.1 Cup en plunjer **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.7.2 Houder **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 4.8 Aanbevelingen: Compensatie van Eigenschappen **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
5. VERPAKKINGEN **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 5.1 Definitie Primaire en Secundaire Verpakking **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 5.2 Functies van de Verpakking **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 5.2.1 Inperking **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 5.2.2 Communicatie **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 5.3 Huidige Verpakking Injectiespuiten **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 5.4 Conclusies Verpakkingen **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 5.5 Aanbeveling voor de Toekomstige Secundaire Verpakking **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
6. EIGENSCHAPPEN HUIDIGE DERMALDOSE CAPSULE **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 6.1 Vormfuncties DermalDose Capsule: Cup, Houder en Plunjer .. **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
7. PROGRAMMA VAN EISEN CAPSULE **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**

7.1 Shelf-life Capsule	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8. HET HERONTWERP VAN DE CAPSULE	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8.1 Ontwerpverantwoording.....	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8.2 Ontwerpoverwegingen.....	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8.2.1 Vormverbeteringen ten aanzien van het programma van eisen	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8.2.2 Houder	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8.2.3 spuitgieterij Euro-Techniek vormverbeteringen.....	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8.3 Herontwerp	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8.3.1 Cup	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8.3.2 Plunjer	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8.3.3 Houder	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
8.3.4 Assembly	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
9. ONTWERP VAN SECUNDAIRE VERPAKKING	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
9.1 Ontwerpoverwegingen.....	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
9.1.1 Micronaald afdichting	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
9.1.2 Secundaire verpakking DermalDose capsule	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
9.2 Ontwerp van de Secundaire Verpakking	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
10. CONCLUSIES.....	12
11. DISCUSSIE.....	13
12. AANBEVELINGEN	14
13. REFERENTIES.....	15
13.1 Documentatie	15
13.2 Geraadpleegde Personen	19

1. INLEIDING

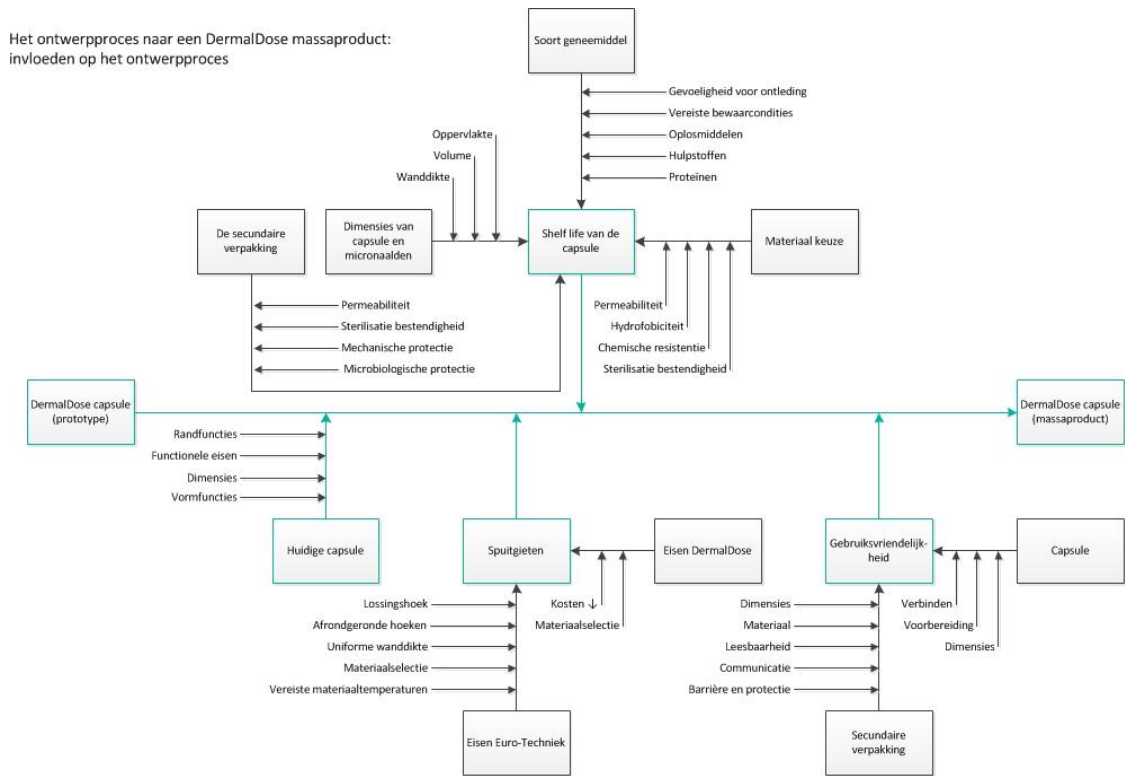
Het bedrijf DermalDose ontwikkelt een systeem voor het gebruik van intradermale toediening van vloeibare geneesmiddelen. Het systeem maakt het mogelijk om op mechanische wijze het geneesmiddel intradermaal toe te dienen. Intradermale toediening, is het toedienen van geneesmiddelen in de dermis, een huidlaag onder de epidermis. Het systeem, de DermalDose, is momenteel in het stadium waarin verschillende prototypes worden geproduceerd en getest. De volgende stap is een transitie van prototype naar een ontwerp dat geschikt is voor massaproductie.

In deze opdracht staat de transitie van de capsule als prototype, een onderdeel van het DermalDose systeem, naar de capsule als massaproduct centraal. Figuur 1. geeft een overzicht weer van de invloeden op het ontwerpproces naar een capsule als massaproduct. De problemen die hierbij overwonnen dienen te worden zijn onder andere de invloeden op de shelf life van de capsule. Deze invloeden dienen geoptimaliseerd te worden, om tot de capsule als massaproduct te komen die geschikt is voor het conserveren en toedienen van vloeibare geneesmiddelen. Het conserveren van vloeibare geneesmiddelen in kunststof wordt als onmogelijk gezien, daarom wordt in deze opdracht gericht onderzoek gedaan naar de shelf life van de capsule. Het huidige model van de capsule prototype wordt vervaardigd uit de kunststof nylon (Polyamide, PA). Maar is dit materiaal geschikt voor het behalen van een shelf life van drie jaar, of is er een geschikter kunststof voor het behalen van deze shelf life? Om dit te onderzoeken zijn de invloeden op de shelf life in kaart gebracht, zie figuur 2.

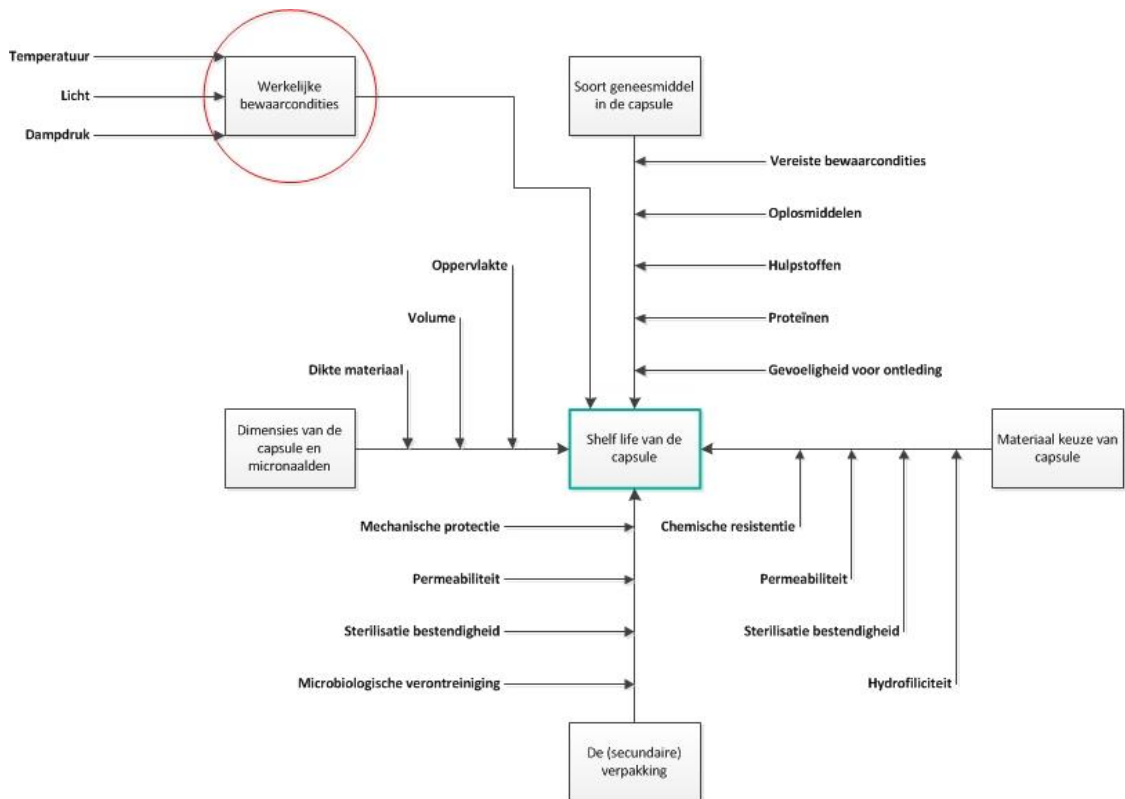
Figuur 2. laat gestructureerd zien welke problemen er overwonnen moeten worden om het conserveren van vloeibare geneesmiddelen mogelijk te maken in een kunststof capsule. Deze problemen betreffen de soorten geneesmiddelen die in de toekomst worden gepreserveerd in de capsule, de invloeden van de materiaalkeuze (1)(2) en het meest geschikte materiaal betreffende de kunststoffen, de secundaire verpakking (3)(4), en de dimensies van de capsule. Indien de problemen rondom het conserveren van vloeibare geneesmiddelen in een kunststof capsule zijn overwonnen kan de capsule definitief worden geoptimaliseerd tot een model dat geschikt is voor massaproductie. Het optimaliseren van de capsule tot een model dat geschikt is voor massaproductie wordt in samenwerking met spuitgieterij Euro-Techniek te Veldhoven uitgevoerd.

De stand van zaken op het gebied van het conserveren van geneesmiddelen is echter een ambigu begrip. Enerzijds worden er vloeibare geneesmiddelen gepreserveerd in kunststoffen (2)(5), met name gevulde injectiespuiten en infuuszakken. Anderzijds wordt er aangegeven dat vloeibare geneesmiddelen alleen goed houdbaar zijn in glazen injectiespuiten, -flacons en ampullen.

Het primaire doel van de opdracht is het komen tot een materiaalselectie dat een shelf life van drie jaar mogelijk maakt en geschikt is in combinatie met de toekomstige geneesmiddelen, waarbij er rekening wordt gehouden met de dimensies van de capsule. De secundaire doelen zijn het komen tot een herontwerp van de capsule dat geschikt is voor massaproductie, in samenwerking met spuitgieterij Euro-Techniek, en het ontwerpen van een beschermende en gebruiksvriendelijke verpakking voor de capsule waarin de capsule uiteindelijk in de apotheek wordt verhandeld.



Figuur 2. Invloeden op het ontwerpproces naar een DermalDose massaproduct (van L naar R): de huidige capsule, het productieproces, de shelf life en gebruiksvriendelijkheid.



Figuur 1. Invloeden op de shelf life van de capsule

10. CONCLUSIES

Voor het conserveren van geneesmiddelen in een kunststof capsule, met een shelf life van ten minste drie jaar, zijn er verschillende invloeden op de shelf life onderzocht. De algemene invloeden zijn onder andere de bewaaromstandigheden, het geneesmiddel dat wordt gepreserveerd, de kunststof waaruit de capsule wordt vervaardigd en de dimensies van de capsule zelf. Het type geneesmiddel en de eigenschappen hiervan hebben invloed op de kunststof en vice versa. Dit is onder andere afhankelijk van de chemische resistentie van de kunststof. Geneesmiddelen bevatten hulpstoffen en oplosmiddelen die invloed hebben op kunststoffen. Daarnaast speelt het type kunststof een afzonderlijke rol in de shelf life door de permeabiliteit van de kunststof. De hoogte van de permeabiliteit van de kunststof zorgt ervoor dat het geneesmiddel aanzienlijk of niet wordt blootgesteld aan factoren die de chemische en fysieke ontleding van het geneesmiddel bevorderen.

Per onderdeel van de capsule, onder andere de houder, cup en plunjer, is er een kunststofselectie gemaakt die past bij de functie van het onderdeel. De geschiktheid van deze kunststoffen, om een shelf life van drie jaar te kunnen bereiken, zijn gebaseerd op permeabiliteitsberekeningen waarin de 'Oxygen Transmission Rate' (OTR) en de 'Water Vapor Transmission Rate' (WVTR), de dimensies van de capsule en de bewaaromstandigheden in acht zijn genomen.

Er bestaat een kans op proteïne aggregatie door de hydrofobiciteit van de geselecteerde kunststoffen. Door proteïne aggregatie veranderen de eigenschappen van het geneesmiddel en is de shelf life van het geneesmiddel ten einde. Er bestaan verschillende hydrofiele coatings die kunnen worden toegepast op de hydrofobe kunststoffen om proteïne aggregatie te voorkomen. Deze hydrofiele coatings zijn niet besproken met de spuitgieterij Euro-Techniek.

De herontwerpen van de capsule zijn gebaseerd op vormeisen, dimensies, en gewicht, en functionele eisen uit het Programma van Eisen en spuitgieterij Euro-Techniek.

11. DISCUSSIE

De berekeningen waarop de shelf life van de kunststof capsule is gebaseerd geven slechts een schatting van de werkelijkheid. Ten eerste zijn de berekeningen enkel gebaseerd op een kunststof capsule met een inhoud die 100 procent uit water bestaat. Daarnaast is er geen rekening gehouden met de chemische en fysische ontleding van het geneesmiddel die onder invloed van andere factoren plaats vinden dan binnengedrongen zuurstof en water. Bovendien is het goed mogelijk dat het geneesmiddel ondanks de chemische resistentie van de kunststof toch de kunststof zodanig aantast dat beiden, het geneesmiddel en de kunststof capsule, onbruikbaar worden. Dit zal de praktijk slechts leren.

Ten tweede is de kennis als industrieel ontwerper betreffende thermodynamica ontoereikend om dieper in te kunnen gaan op de evaporatiesnelheid van samengestelde vloeistoffen onder invloed van verschillende bewaaromstandigheden, en de verzadiging en het evenwicht van de verschillende fases in de afgesloten capsule.

In dit onderzoek zijn tevens de invloeden van het ontstaan van proteïne aggregatie onderzocht. Hieruit blijkt dat de een hydrofoob kunststof het risico op proteïne aggregatie met zich meebrengt. Veel medische apparatuur echter, waaronder apparatuur die in contact staat met proteïne houdende vloeistoffen, zoals bloed en andere lichaamsvloeistoffen, worden uit hydrofobe kunststoffen vervaardigd. Deze hydrofobe kunststoffen worden omschreven als 'biocompatible materials', waarna er geen informatie wordt gegeven over een mogelijk risico op proteïne aggregatie. Het is dus mogelijk dat de hydrofobiciteit van de geselecteerde kunststoffen een lager risico op proteïne aggregatie draagt dan er wordt gesuggereerd in dit onderzoek.

Er is veel literatuur beschikbaar over 'biocompatible materials' en kunststoffen in de farmaceutische industrie. Desondanks is een zeer groot deel van deze literatuur ontoegankelijk zonder bevoegdheden, of slechts toegankelijk na betaling. Veel van de kennis over de medical grade kunststoffen is hierdoor vergaard uit een beperkt aantal boeken en artikelen, waardoor er weinig vergelijkingsmateriaal is. Daarnaast zijn er artikelen die tegenstrijdige eigenschappen van een en hetzelfde kunststof beschreven. De kunststoffen zijn daarom geconformeerd aan het programma CES Edupack 2013, dat tevens een overzicht geeft van de eigenschappen van kunststoffen. Desalniettemin biedt CES Edupack 2013 geen inzicht over de kunststoffen in combinatie met geneesmiddelen.

Als laatste is er wegens de beperkte tijdruimte door de snelle ontwikkelingen binnen DermalDose slechts een beperkt aantal ideeën gegenereerd betreffende het herontwerpen van de capsule. De corresponderende herontwerpen van Thomas Verloop zijn uitgewerkt tot CAD-modellen geschikt voor massaproductie.

12. AANBEVELINGEN

De aanbevelingen zijn gebaseerd op resultaten uit de analyse naar kunststoffen, de shelf life, en het herontwerp van de capsule. Deze aanbevelingen betreffen de toekomst waarin het geneesmiddel daadwerkelijk wordt gepreserveerd in de kunststof capsule en verhandeld in de apotheek.

Ten eerste wordt er in dit onderzoek aangenomen dat de zichtbaarheid van het geneesmiddel geen essentiële eis is voor de capsule. Er worden verschillende voor- en nadelen beschreven betreffende de transparantie van de capsule, waarna er de keuze is gemaakt voor een niet-transparante kunststof. Het kan gewenst zijn om in de toekomst toch onderzoek te doen naar de eisen en wensen van gebruikers inzake de transparantie van de capsule.

Daarnaast kan het onderzoek naar de shelf life van een kunststof capsule worden uitgebreid met behulp van additionele literatuur¹ over medical grade kunststoffen, maar ook door middel van het uitvoeren van houdbaarheidsonderzoeken. Additionele literatuur omtrent het conserveren van geneesmiddelen in kunststof containers kan mogelijk meer inzicht geven in nauwkeurigere berekeningen voor het schatten van de shelf life van de capsule. Eventueel kan iemand met meer kennis van thermodynamica verder onderzoek doen naar de atmosferische omstandigheden binnen de capsule, om zo een beter inzicht te vergaren over de gevolgen hiervan op het geneesmiddel in de capsule.

In houdbaarheidsonderzoeken kan er worden gekeken naar de interacties tussen de geneesmiddelen en de kunststof, om de shelf life in de praktijk te kunnen bepalen. Bovendien kan er in het houdbaarheidsonderzoek vast worden gesteld en/of er daadwerkelijk proteïne aggregatie optreedt op de hydrofobe kunststoffen, en of deze van een zodanige omvang is dat het de eigenschappen van het geneesmiddel verandert. Hieruit kan de noodzakelijkheid van het toepassen van hydrofobe coatings worden beoordeeld.

Verder is er kort aandacht besteed aan de toekomstige verpakking van de capsule. De eis betreffende het aantal handelingen om de verpakking van de capsule te verwijderen te minimaliseren naar minder handeling is verwerkt in één van de herontwerpen. Dit herontwerp brengt risico's met zich mee omtrent verontreiniging van de capsule en het gebruik van het systeem waarbij de verpakking niet geheel door de gebruiker is verwijderd. Het is aanbevelingswaardig om in de nabije toekomst meer aandacht te besteden aan deze verpakking en mogelijk een gebruiksonderzoek te doen naar de gewenstheid, de effectiviteit en efficiëntie van deze verpakking.

Ten slotte, aangaande de verpakking is er weinig aandacht geschonken aan de manier van het toepassen van kleurcoderingen. In het onderzoek wordt aangegeven dat de verpakking en labeling van de capsule de kleurcodering kan dragen. Desalniettemin wordt er niet op in gegaan hoe dit daadwerkelijk in de toekomst eruit komt te zien.

¹ Onder anderen literatuur dat toegankelijk gemaakt dient te worden

13. REFERENTIES

13.1 Documentatie

1. **Modjarrad, K en Ebnesajjad, S.** *Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices.* Oxford, San Diego : Elsevier, 2013. ISBN: 978-0-323-22805-3.
2. **Sastri, Vinny R.** *Plastics in Medical Devices: Properties, Requirements, and Applications.* Oxford : William Andrew, 2010. ISBN: 978-0-8155-2027-6.
3. *Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics.* sl : U.S. Department of Health and Human Services, 1991.
4. *Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics.* sl : U.S. Department of Health and Human Services, 1999.
5. **Kiang, Patty H.** Future Materials for Prefilled Syringe Components. *American Pharmaceutical Review.* [Online] 1 Juli 2011. [Citaat van: 30 April 2014.]
<http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/37276-Future-Materials-for-Prefilled-Syringe-Components/>.
6. Intradermal injection - Injection into the dermal skin layer. *novosanis.* [Online] Novosanis NV, 2014. [Citaat van: 24 Juni 2014.] <http://www.novosanis.com/healthcare/intradermal-injection>.
7. Medicijn: Methotrexaat bij ontstekingsziekten. *Apotheek - Dé website van alle apothoeken in Nederland.* [Online] Apotheek.nl, 01 Augustus 2013. [Citaat van: 29 Mei 2014.]
http://www.apotheek.nl/Medische_informatie/Medicijnen/Medicijnen/methotrexaat_bij_ontstekingsziekten.aspx?mld=10698&rld=1161#L4.
8. **Elling, H.** Parenterale toedieningsvormen. *Inleiding in de Farmacotherapie.* Houten : Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
9. **Dijstelbloem, Y.P., Swart, E.L. en van Loenen, A.C.** *Handboek Parenteralia VU medisch centrum.* Utrecht : VUmc, 2014.
10. *Effect of incorporation of peanut and sesame oils and their expoides on the structure of Poly Vinyl Chloride.* **Karunanayake, L. en Fernando, P.N.J.** 2, Gangodawila : Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka, 2006, Vol. 34.
11. **Von Lakwijk-Najoan, J.A.L en Elling, H.** Parenteralia. *Bereiden Van Steriele Vloeistoffen.* Houten : Bohn Stafleu van Loghum, 2006.
12. Vaccine Packaging Information Guide. *MerckVaccines.com.* [Online] Merck & Co. Inc., September 2013. [Citaat van: 7 Mei 2014.] <https://www.merckvaccines.com/Products/Pages/vaccine-packaging-information-guide>. MULT-1006019-0004.
13. **Dowlatt, Hoss A.** Prefilled Syringes and Related Biologic Drug/Devices: Market Trends and Regulatory Acceptability. *Pharmaceutical Outsourcing.* [Online] PharmaBio Consulting, 26 November 2013. [Citaat van: 30 April 2014.] <http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/150836-Prefilled-Syringes-and-Related-Biologic-Drug-Devices-Market-Trends-and-Regulatory-Acceptability/>.

14. *Houdbaarheid van geneesmiddelen*. **Touw, D.J. en Bouwman-Boer, Y.** 12, Houten : Bohn Stafleu van Loghum, 2009, Vol. 45.
15. **Vink, J.J.** De houdbaarheid van geneesmiddelen, met speciale aandacht voor de dokterstas en de apotheek van de apotheekhoudende huisarts. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde*. 1988, Vol. 132, 18.
16. **Shao, J. en Chow, S.C.** Drug shelf-life estimation. Wisconsin : sn, 2001.
17. **Organization, World Health.** *Guidelines on packaging for pharmaceutical products*. sl : WHO Technical Report Series, No. 902, 2002.
18. **Modjarrad, K en Ebnesajjad, S.** *Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices*. Oxford, San Diego : Elsevier, 2013.
19. **Butt, H.J., Graf, K. en Kappl, M.** *Physics and Chemistry of Interfaces (2 ed.)*. Federal Republic of Germany : Wiley-VCH, 2006. ISBN 978-3-527-40629-6.
20. **Erbil, H. Yildirim.** *Handbook of Surface and Colloid Chemistry*. USA : CRC Press LLC, 1997. ISBN 0-8493-9459-7.
21. Low Background PEG coating for Biomolecule Immobilization. *Surface Coating Technology for Microarrays & Biochips*. [Online] MicroSurfaces Inc., 2010. [Citaat van: 31 Mei 2011.] <http://www.proteinslides.com/technology.html>.
22. **Dee, Kay C.** *An Introduction to Tissue-Biomaterial Interactions*. Cal Poly Kennedy Library : John Wiley & Sons, 2002. ISBN 0-471-25394-4.
23. Hydrophobic Polymers. *Sigma-Aldrich*. [Online] Sigma-Aldrich CO. LLC., 2014. [Citaat van: 18 Juni 2014.] <http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/material-science-products.html?TablePage=16372120>.
24. **LaPorte, Richard J.** *Hydrophilic polymer coatings for medical devices: Structure/properties, Development, Manufacture and Applications*. USA : CRC Press, 1997. ISBN: 1-56676-504-8.
25. **Sunggyu Lee, David Henthorn.** *Materials in Biology and medicine*. USA : CRC Press, 2012. ISBN: 978-1-4398-8169-9.
26. Hydrophilic Polymers. *Sigma-Aldrich*. [Online] Sigma-Aldrich Co. LLC, 2012. [Citaat van: 19 Juni 2012.] <http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/material-science-products.html?TablePage=16372116>.
27. **Stevens, Michelle.** On Demand Webinars. *Mocon.com*. [Online] 2013. [Citaat van: 2 Mei 2014.] <http://www.mocon.com/pdf/webinars/Permeation/PermeationBasics1.pdf>.
28. *Analysis of permeability; solubility and diffusivity of carbon dioxide, oxygen; and nitrogen in crystalline and liquid crystalline polymers*. **S. Kanehashi, et al.** 51, sl : Elsevier, 2010, Vol. 40. 10.1016/j.memsci.2010.08.035.
29. **Ebbing, D en Gammon, Steven D.** *General Chemistry, Enhanced Edition (9e editie)*. Brooks/Cole : Belmont, 2011, 2009. ISBN-13: 978-0-538-49752-7.
30. **Radcliffe, S.** How to Convert Vapor Pressure to Concentration. *eHow*. [Online] Demand Media. Inc., 2014. [Citaat van: 15 Mei 2014.] http://www.ehow.com/how_8677434_convert-vapor-pressure-concentration.html.

31. **W., Mike.** Question categories. *Department of Physics: University of Illinois at Urbana-Champaign*. [Online] Department of Physics, 11 Maart 2008. [Citaat van: 07 Mei 2014.] <https://van.physics.illinois.edu/qa/listing.php?id=1440>.
32. Protecting pharmaceuticals with 'humidity-neutral' oxygen scavengers. *Healthcare Packaging*. [Online] 5 December 2012. [Citaat van: 17 Juni 2014.] <http://www.healthcarepackaging.com/applications/healthcare/protecting-pharmaceuticals-humidity-neutral-oxygen-scavengers>.
33. **Organization, World Health.** *Guidelines on packaging for pharmaceutical products*. sl : WHO Technical Report Series, No. 902, 2002.
34. *Pharmaceutical packaging – an overview including some considerations for paediatrics*. **Mills, Simon.** Beijing : World Health Organization, International Farmaceutical Federation , 2008.
35. **Sastri, Vinny R.** *Plastics in Medical Devices: Properties, Requirements, and Applications*. Oxford : William Andrew, 2010.
36. Ready to inject extra reliability. *Building Better Healthcare*. [Online] 7 Maart 2011. http://www.buildingbetterhealthcare.co.uk/technical/article_page/Ready_to_inject_extra_reliability/59631.
37. **Lamonte, R.R. en McNally, D.** Cyclic Olefin Copolymers. *Advanced Materials & Processes*. Maart 2001.
38. PPSU plaat en staf - Polyphenylsulfon. *Vink - Passion for plastics*. [Online] 2014. [http://www.vinkkunststoffen.nl/nl-NL/Assortiment/Technische-Kunststoffen/PPSU-\(polyphenylsulfon\).aspx](http://www.vinkkunststoffen.nl/nl-NL/Assortiment/Technische-Kunststoffen/PPSU-(polyphenylsulfon).aspx).
39. **McKeen, Laurence W.** Plastics Used in Medical Devices. [boekaut.] K. Modjarrad en S Ebnesajjad. *Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices*. Oxford : Elsevier, 2013.
40. **Stevens, Michelle.** On Demand Webinars. *Mocon.com*. [Online] 2013. [Citaat van: 08 Mei 2014.] <http://www.mocon.com/pdf/webinars/Permeation/PermeationBasics2.pdf>.
41. Oxygen (O) and Water. *Lenntech: Water Treatment Solutions*. [Online] Lenntech B.V., 1998-2014. [Citaat van: 01 Mei 2014.] <http://www.lenntech.com/periodic/water/oxygen/oxygen-and-water.htm>.
42. **Winter, Mark.** Chemical reactions of the elements. *WebElements: The periodic table on the web*. [Online] The University of Sheffield and WebElements Ltd, 2012. [Citaat van: 01 Mei 2014.] www.webelements.com/oxygen/chemistry.html.
43. **Winter, M.** Chemical reaction of the elements. *WebElements: The periodic table on the web*. [Online] The University of Sheffield and WebElements Ltd, 2012. [Citaat van: 01 Mei 2014.] www.webelements.com/nitrogen/chemistry.html.
44. Nitrogen (N) and water. *Lenntech: Water Treatment Solutions*. [Online] Lenntech, 1998-2014. [Citaat van: 05 Mei 2014.] <http://www.lenntech.com/periodic/water/nitrogen/nitrogen-and-water.htm>.
45. Nitrogen Fixation. *Encyclopaedia Britannica*. [Online] Britannica, 27 December 2013. [Citaat van: 01 Mei 2014.] <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/416291/nitrogen-fixation>.

46. Ready to inject extra reliability. *Building Better Healthcare*. [Online] BBH, 7 Maart 2011. [Citaat van: 18 April 2014.]
http://www.buildingbetterhealthcare.co.uk/technical/article_page/Ready_to_inject_extra_reliability/59631.
47. **Khanah Mokwena, K. en Tang, J.** Ethylene Vinyl Alcohol: A Review of Barrier Properties for Packaging Shelf Stable Foods. *Food Science and Nutrition*. [Online] 12 Juli 2011.
<http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2010.504903>.
48. *EVAL EVOH Resins*. Antwerpen : Kuraray, 2014.
49. *C-MOLD Process Estimator User's Guide*. Ithaca, NY : Advanced CAE Technology, Inc., 1997. 981.1097.
50. **Findenig, G., et al.** Creating water vapor barrier coatings from hydrophilic components. *ACS Applied Material Interfaces*. 2014, Vol. 6, 2.
51. PVDF (homopolymer, molding and extrusion). sl : CES Edupack 2013, 2013.
52. PVDC (copolymer, barrier film resin, plasticized). sl : CES Edupack 2013, 2013.
53. **Chanda, M en Roy, S.K.** *Plastics Technology Handbook, Fourth Edition*. Boca Raton : CRC Press, 2012. 978-0-8493-7039-7.
54. Medical Device Solutions - Parylene Coating. *JVS Global design and manufacturing partner*. [Online] JVS, 2014. [Citaat van: 21 Mei 2014.] <http://www.jvs.de/parylene%20.html>.
55. **Gudino, J.** Protecting Pharmaceutical Packaging with Parylene. *Pharmaceutical & Medical Packaging news*. [Online] UBM Canon, 4 Maart 2013. [Citaat van: 18 April 2014.]
<http://www.pmpnews.com/article/protecting-pharmaceutical-packaging-parylene>.
56. Plasma Based Coatings. *JVS Global Design and manufacturing partner*. [Online] JVS, 2014. [Citaat van: 22 Mei 2014.] <http://www.jvs.de/nttf.html>.
57. NTFF Coatings GmbH - About. *NTFF Coatings GmbH*. [Online] NTFF Coatings GmbH, 2012. [Citaat van: 22 Mei 2014.] <http://www.nttf-coatings.de/about.html>.
58. SCS Parylene Coatings. *Specialty Coating Systems*. [Online] Specialty Coating Systems, 2014. [Citaat van: 22 Mei 2014.] <http://scscoatings.com/>.
59. **Ghai, L.** Polyethylene Naphthalate - A new generation, high-performance Polymer. *Polymer Update*. [Online] POLYMERUPDATE, 2012. [Citaat van: 22 Mei 2014.]
<http://www.polymerupdate.com/general/special-features/articles/lekhraj/lekhrajghai-14072012-101926.pdf>.
60. **Sinnot, R.K.** *Chemical Engineering Design (4e editie)*. sl : Butterworth-Heinemann, 2005. ISBN 0-7506-6538-6.
61. **Perry, R.H. en Green, D.W. (Editors).** *Perry's Chemical Engineers' Handbook (7de editie)*. sl : McGraw-Hill, 1997. ISBN 0-07-049841-5.
62. *Polyethylene glycols (PEGs) and the pharmaceutical industry*. Frankfurt : Torsten Henning Clariant GmbH, 2002.

63. Surface Coating Technology for Microarrays & Biochips. *Click Chemistry on Surfaces*. [Online] MicroSurfaces Inc., 2010. [Citaat van: 31 Mei 2011.] <http://proteinslides.com/click.html>.
64. *Polymer Thin Films for Biomedical Applications*. **Vendra, et al.** 5, Weinheim : Wiley-VCH, 2010. ISBN: 978-3-527-32155-1.
65. Chemical Resistance Guide. *HAYWARD*. [Online] [Citaat van: 17 Juni 2014.] <https://www.haywardflowcontrol.com/images/flowcontrol/PDF/ChemChart.pdf>. 1.888.429.4635.

13.2 Geraadpleegde Personen

- Mw. Stoffels, Genie G.M. Assistent Professor (UD) bij University of Twente.
- Dhr. Snoeijer, Jacco H. Professor Physics of Fluids.
- Dhr. Van der Meer, Devaraj. Professor in Physics of Fluids
- Dhr. Hellenbrand, Swen. Manufacturing Manager Molding.