

# Upprätthållande av ett säkert flöde över en sterilbarriär under vattenlinjen för ex vivo organperfusion

Klara Almgren (BME19), Tove Hager (BME19)

**Sammanfattning**—Ex vivo organperfusion är en teknik som syftar till att öka antalet organdonatorer genom att behandla ett annars oanvändbart organ med en perfusionsvätska utanför kroppen, för att på så sätt återställa dess funktion. UGLK Science är ett företag utanför Lund som utvecklar en sådan teknik för njurdonation; tekniken bygger på ett system där perfusionsvätska pumpas genom en njure som är placerad i en vätskefylld balja. Vätskan i baljan pumpas idag ut genom en slang som hänger över kanten på baljan trots att detta medför risken för uppkomsten av luftbubblor, vilket stannar upp systemet. Projektet som presenteras i denna rapport har därför utförts i samarbete med UGLK Science i syfte att ta fram ett möjligt utlopp placerat i botten av baljan, som upprätthåller ett säkert flöde över en sterilbarriär under vattenlinjen. För utvärdering av potentiella lösningar utfördes riskanalyser, flödessimuleringar samt en litteraturstudie. Dessa mynnade ut i en prototyp och en kravspecifikation. Kraven innefattade bland annat att utloppet ska vara biokompatibelt med blod, inte påverka flödet samt tillåta tömning av all vätska. Resultatet blev ett silikonbaserat, externt utlopp utformat med en nedsänkning likt ett handfat, där den rundade kanten på utloppet tog inspiration från en V-ringstättning vilket möjliggör en geometrisk infästning till baljan. Lösningen uppfyller alla punkter i kravspecifikationen och möjliggör för ett säkert flöde över sterilbarriären. En färdigutvecklad produkt baserad på det presenterade utloppet skulle kunna tänkas underlätta för UGLK Sciences arbete samt på sikt bidra till ett ökat antal tillgängliga njurdonatorer.

## I. INTRODUKTION

**O**RGANTRANSPLANTATION innebär traditionellt sett att organet placeras på is innan det transplanteras till en mottagare. Ex vivo organperfusion är en teknik som innebär att en maskin återställer funktionen i organet genom att låta blod pumpas genom det. Detta reducerar tiden som organet måste ligga på is utan blodcirkulation, vilket är gynnsamt för organets funktion. När organet är uppkopplat till maskinen blir bedömningen att organets kvalitet och funktion förbättras, samtidigt som tekniken tillåter ett förlängt tidsfönster inom vilket organet går att transplantera då organet kan överleva längre utanför kroppen. Förhoppningen med ex vivo organperfusion är att öka antalet tillgängliga organ för transplantation. [5]

Mycket av den kunskap som idag finns kring bevarande av organfunktion utanför kroppen kommer från djurförsök på grisar. Organ som testats är bl.a. lever, njurar, lungor, bukspottskörtel, tunntarm och hjärta, vilket har resulterat i

en modell som är passande och pålitlig i forsknings syfte då dess mål är att öka förståelsen samt utöka de kriterier för organtransplantation som finns idag [31].

### A. UGLK Science

I Sverige dör ungefär 92 000 människor varje år [6], men av dessa blir bara ca 200 njurdonatorer trots att många fler än så är anmälda organdonatorer. Problemet är att njuren hinner bli obrukbar från det att donatorn dör till dess att njuren hinner transplanteras till en ny person, eftersom njuren endast kan doneras 30-60 minuter efter hjärtstopp. Detta beror dels på njurens fysiologi, då njurfunktionen väldigt snabbt försämras utan blodtillförsel, och dels på logistik, då det är svårt att hinna utföra alla steg som transplantationen kräver inom den fysiologiska tidsramen. [9]

Projektet har utförts med handledning av UGLK Science AB, ett företag som har utvecklat en patenterad ex vivo organperfusionsteknologi för att kunna återställa funktionen i njurar som varit utan blodtillförsel i upp till 4 timmar. Förhoppningen är att kunna öka antalet donatorer i Sverige från 200 till 5000. Transplantation har en lägre dödlighet (3%) än dialysbehandling (19%) och är betydligt mer kostnadseffektiv. [9]

Systemet som UGLK Science använder består av en perfusionsmaskin, en perfusionsvätska samt en engångsbalja för förvaring av njuren [9]. Perfusionsvätskan består av en syreberikad albuminrik lösning, och volymen i baljan är 500 ml. Utloppet av vätskan sker idag genom att den pumpas uppåt genom en slang med innerdiameter 6.4 mm, som hänger över kanten på baljan. Detta leder ibland till att luftbubblor uppstår, vilka måste avlägsnas då de stannar upp systemet. [9]

Materialet som baljan består av är PETG (Polyethylene Terephthalate with Glykol), som är ett starkt, slittåligt och vätskeavvisande material som används frekvent för framställning av 3D-utskriften [18]. Förutom goda mekaniska egenskaper är PETG även biokompatibelt [29], vilket är en kritisk materialegenskap i medicinska sammanhang.

### B. Biokompatibilitet

Begreppet biokompatibilitet definieras enligt ISO 10993-1 som förmågan hos en medicinteknisk produkt eller material att fungera med ett lämpligt svar i en specifik applikation [10]. Begreppet används även för att beskriva önskade biologiska egenskaper hos ett material i en medicinteknisk produkt [30]

Inlämnat den 3 juni 2022

E mejladress: {klara.almgren@gmail.com, hager.tove@gmail.com}

Teknisk handledare: Tomas Jansson, Institutionen för biomedicinsk teknik

Klinisk handledare: Ragnvald Løkholm-Alvestad och Ludvig Sjöberg,

UGLK Science

och är därmed en väsentlig aspekt att ha i åtanke vid framtagning av material som kommer i kontakt med organ och vävnader.

För att ett material ska fungera i kroppen är det viktigt att det inte orsakar någon oönskad effekt, såsom en toxisk reaktion eller inflammation. Valet av material beror därför på dess avsedda användning då olika material kan fungera olika bra för olika tillämpningar. Det är även viktigt att ta hänsyn till tiden som materialet ska vara i kontakt med den biologiska vävnaden då ett material kan fungera bra initialt men ge negativa reaktioner på sikt. [27]

Biomaterial som används i särskilda tillämpningar i kroppen behöver vara utformade på ett speciellt sätt för att undvika att till exempel proteiner och blodkroppar fäster till dess yta. Skulle detta ske kan kroppens koagulationssystem aktiveras vilket i sin tur kan leda till bildandet av blodproppar. Samtidigt bör material för exempelvis benimplantat istället kunna integreras i benet och växa fast. Ett materials biokompatibilitet är alltså helt beroende av dess omgivning och tillänkta användning [1]. Material som kommer i kontakt med vävnader eller blod bör därför testas noggrant enligt ISO 10993-1 [11] före användning.

För organtransplantation är det därför viktigt att det material som är i kontakt med vävnaden är biokompatibelt för att inte orsaka någon oönskad biologisk respons, samtidigt som det även är viktigt att utrustningen hålls steril. [17]

### C. Sterilitet och sterilbarriärer

Sterilitet definieras som avsaknad av levande organismer, främst mikroorganismer som bakterier, mögel, jäst och virus. För att avlägsna mikroorganismer och således uppnå sterilitet hos produkter används olika steriliseringsmetoder där mikroorganismernas protein koaguleras, dess DNA förstörs eller där oxidativa skador induceras på cellerna. [32] SAL-Sterility Assurance Level, anger sannolikheten att det återstår en levande mikroorganism efter sterilisering [37]. Den accepterade miniminivån är  $10^{-6}$  [33]. Den steriliseringsmetod som UGLK Science använder är etylenoxid [34], vilket är en kemisk metod som verkar genom att störa DNA-basparen hos mikroorganismerna genom att alkylera dess aminogrupeer [32]. Etylenoxid är en steriliseringsmetod som används bland annat för sterilisering av sjukhusutrustning, medicintekniska produkter och plaster [4] [8].

En viktig del av ex vivo organperfusionsutrustningen är att baljan som njuren förvaras i hålls steril. I baljan kommer njuren ligga i en perfusionsvätska som ska kunna dräneras samt tas prover på, vilket innebär att det måste finnas ett utlopp för vätskan. Provtagning och dränage kommer innebära ett flöde över en sterilbarriär, där insidan av baljan är steril medan utsidan inte är det. Det är viktigt att anslutningen mellan insida och utsida är steril, så att perfusionsvätskan som finns i baljan inte kontamineras då det skulle kunna leda till allvarliga konsekvenser för njuren.

Ett väl fungerande system för sterilbarriären är en väsentlig del av det som räknas som en steril medicinsk produkt. För medicinska förpackningar definieras ett sterilbarriärsystem som "den minsta möjliga förpackningskonfiguration som

upprätthåller en mikrobiell barriär och tillåter aseptisk presentation av produkten vid användningstillfället" [19]. Det finns harmoniserade standarder- EN ISO 11607-1 och EN ISO 11607-2 [19] - som beskriver de krav som måste uppfyllas på medicinska paketeringar av detta slag.

Vad gäller sterilbarriären mellan transplantationsbaljans in- och utsida tillkommer dock ytterligare en aspekt; den är under vattenlinjen. Idag finns ingen lösning för att tillåta ett säkert flöde över en sterilbarriär under vattenlinjen inom medicinteknik, vilket innebär att utloppet inte kan vara placerat i botten trots att detta hade varit önskvärt. Detta är anledningen till att dränage och provtagning istället sker genom att pumpa perfusionsvätskan uppåt genom en slang över kanten på baljan. Vi presenterar här ett utlopp som är placerat i botten av baljan, samtidigt som det möjliggör ett säkert flöde över en sterilbarriär under vattenlinjen.

Rapporten kommer behandla tillvägagångssätt och utvärdering av olika potentiella lösningar på problemet.Handledning från UGLK Science samt en omfattande litteraturstudie ligger till grund för den faktainsamling som lett fram till prototypen. Vidare har teoretiska resonemang, riskanalyser samt simuleringar i COMSOL Multiphysics utförts och använts för att motivera lösningens potential att upprätthålla ett säkert flöde över en sterilbarriär under vattenlinjen.

### D. Avgränsningar

Projektet har inneburit en del avgränsningar och förenklingar då möjlighet till klinisk testning av den presenterade produkten ej varit möjlig. De slutsatser som dras kommer därför bygga på enkla prototyper och teoretiska resonemang. Simuleringarna som presenteras i rapporten är gjorda i 2D på grund av tidskrävande beräkningar i det använda simuleringssystemet. Vidare är simuleringarna baserade på en kubisk geometri med skarpa kanter, vilket skiljer sig från UGLK Sciences transplantationsbalja som projektet haft som utgångspunkt. Istället för den blodliknande vätska som används vid ex vivo organperfusion utfördes dessutom beräkningarna med vatten som fluid. Vatten har lägre viskositet än blod [36] vilket orsakar ett något förändrat flöde. Slutligen utvärderades lösningen i huvudsak teoretiskt p.g.a begränsade resurser.

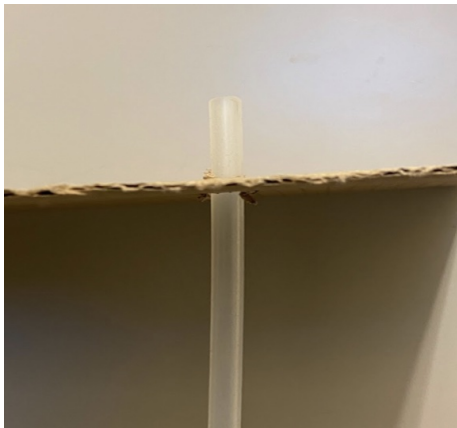
## II. METOD

För att få ökad förståelse kring problematiken med sterilbarriärer under vattenlinjen vid ex vivo organperfusion utfördes studiebesök på UGLK, där experiment med deras teknologi utfördes. Dessa gav inblick i hur sterilbarriären används samt de olika utmaningar och risker som finns inom detta området. Studiebesöken på UGLK innebar handledarsessioner där teknisk information och fysiska materiel, som kopplingar och slangar, erhöles.

En litteraturstudie utfördes där information om sterilbarriärer, biokompatibilitet och tätningar samlades in. Utifrån resultaten malnades sökningarna av mot olika material, materialegenskaper, sterilisering av plast, samt mot tätninglösningar

inom industri och VVS. Informationen hämtades främst digitalt men även från fysiska källor. För vidare informationsinsamling kring lösningar för att upprätthålla sterilbarriärer i andra branscher demonterades även ett handfat.

Utifrån problemställningen och informationsinsamlingen togs två enkla prototyper fram för att kunna identifiera potentiella risker i ett tidigt stadiet. Den första prototypen, Prototyp 1, byggdes med en slang genom ett hål utklippt ur en papplåda, se figur 1. Den andra prototypen, Prototyp 2, byggdes genom att en koppling fästes till hålet, dit en slang sedan fästes, se figur 2.



Figur 1. Prototyp 1 bestående av en slang placerad genom ett hål i en pappskiva.



Figur 2. Prototyp 2 bestående en slang och en koppling placerad genom ett hål i en pappskiva.

Utifrån de identifierade riskerna från prototyperna och vägledning från UGLK, tillsammans med information från litteraturstudien sammanställdes en riskanalys enligt SS-EN ISO 14971: 2020 (E). Först identifierades produktens avsedda användning och därefter identifierades användarna och rimlig förutsägbar felanvändning. Efter det sammanställdes risker och riskfyllda situationer. Riskanalysen gjordes i syfte att utarbeta möjliga åtgärder för hantering av dels eventuella risker med en bruten sterilbarriär och dels med ett begränsat flöde till följd av placeringen av slangarna.

Konceptet risk har två huvudkomponenter vilka är sannolikheten att en fara ska inträffa, samt hur allvarliga konsekvenserna av faran skulle bli [13]. Detta togs i beaktning och tabell VII, som kan ses i bilagan, togs fram som underlag för utvärdering av riskerna. Vardera risk rangordnades från 1 - 5 utifrån dels konsekvensnivå och dels dess sannolikhet att inträffa. Den totala risknivån beräknades sedan genom multiplikation mellan sannolikhetsnivån och konsekvensnivån och därefter noterades det ifall risken krävde åtgärd eller inte.

För att vidare studera effekterna av en uppstickande kant på utloppet i en balja gjordes en simuleringsberäkning av flödet i programmet COMSOL Multiphysics. Denna programvara innehåller färdiga paket med olika fysikinställningar som kan användas och kopplas ihop för att skapa simuleringar och modelleringar av olika slag med hjälp av finita elementmetoden. Modulen som användes för simuleringarna i projektet var CFD (Computational Fluid Dynamics), med inställningar för laminärt flöde. Flödet karakteriserades även med hjälp av Reynolds tal, vilket beskriver förhållandet mellan konvektiva tröghetskrafter och viskösa krafter.

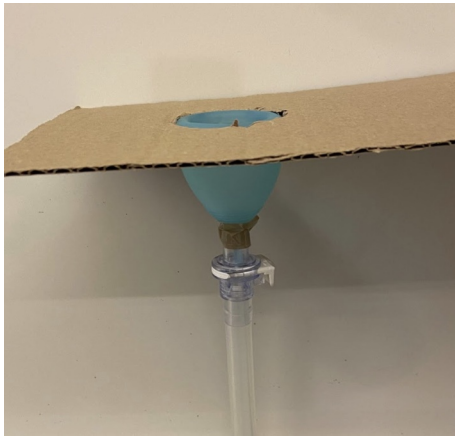
Inställningen "laminärt flöde" användes för att beräkna tryck- och hastighetsfält för en "single phase"-vätska som befinner sig i det laminära område, och analysmetoden som valdes var "stationär studie". Single phase innebär att vätskan som undersöks enbart består av en homogen fas, t.ex vatten, ånga eller luft [20]. En fluid sägs vara laminär då dess Reynoldstal är lägre än ett visst kritiskt värde, vilket i de flesta modeller är ca 2000. Ekvationerna som används i denna inställning är Navier Stokes ekvationer för bevarande av momentum och massa [15].

Med hjälp av COMSOL Multiphysics skapades två stycken 2D-simuleringar av flödet i baljan vars geometri förenklades till en kub med ett inlopp och ett utlopp, där hastighet och tryck sattes till programmets defaultvärden. Även för kubens mått användes defaultvärden.

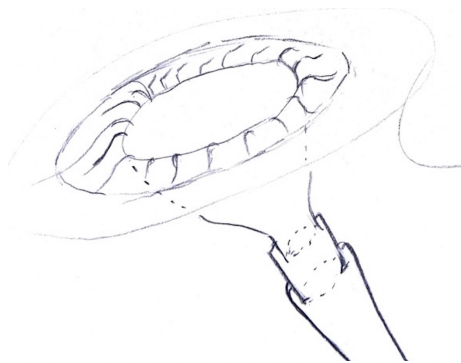
Skillnaden mellan de två simuleringarna var endast geometrin på utloppet, där den första simuleringen hade ett utlopp som stack upp medan den andra inte hade det. Resultatet av störst intresse från simuleringen var hur flödesbilderna skiljde sig åt i de två fallen. I simuleringarna illustrerades hastigheten på flödet med en färgskala från blått till rött. Den mörkaste nyansen av blått motsvarade hastigheten 0 m/s och därefter ökade hastigheten då färgen successivt övergick till rött, där hastigheten var som högst. I båda simuleringarna användes vatten som fluid.

För att minimera riskerna från riskanalysen konstruerades en kravspecifikation för att möjliggöra ett säkert flöde över en sterilbarriär utan påverkan på cirkulationen i systemet. Genom att applicera resultaten från riskanalysen, simuleringen och kravspecifikationen togs Prototyp 3 fram. Prototypen bestod av en silikonkoppling som fästes till hålet i baljan, vilken mynnade ut i en koppling, dit en slang fästes, se figur 3.

Efter vidare informationsinsamling kring utformning och materialval gjordes en del justeringar som sedan utvärderades teoretiskt och illustrerades med en ritning, se figur 4.



Figur 3. Prototyp 3 bestående av en silkonkopp genom ett hål i en pappkartong fastsatt till en slang med en koppling.



Figur 4. Illustration av Prototyp 3.

### III. RESULTAT

#### A. Riskanalys

Resultaten från riskanalysen har sammanställts nedan.

1) *Avsedd användning*: Syftet med utloppet är att tillåta ett säkert flöde över en sterilbarriär under vattenlinjen, samt att möjliggöra provtagning av vätskan i baljan utan att påverka cirkulationen till resterande slangsystem. Vätskan som utloppet kommer i kontakt med innehåller 30% blod och 70% perfusionsvätska, som till största del består av vatten. Användare av produkten kommer vara de som tillverkar den eller de som arbetar med ex vivo organperfusion av njurar. Omkringliggande miljö kommer framförallt vara laboratorie- eller sjukhusmiljö.

2) *Rimlig förutsägbar felanvändning*: Alla potentiella användare kan felanvända produkten, där t.ex. montörer kan fästa produkten på ett felaktigt sätt så att det inte blir tätt. Sjukhuspersonal kan koppla på en slang av fel dimension eller göra en felaktig koppling av pumpen, vilket gör att vätskan pumpas på fel håll genom utloppet. Dessa fel är enkla att upptäcka och åtgärda innan en kritisk situation uppstår, och kommer därför inte behandlas vidare i följande riskanalys.

3) *Risker och riskfyllda situationer*: Den största risken med en sterilbarriär är att den kan brytas, och de främsta anledningarna till att detta skulle ske är att slangen vid utloppet glider eller att tätningen runt utloppet inte håller tätt. Detta

Tabell I  
RISKANALYS FÖR RISKER SOM RESULTERAR I ATT STERILBARRIÄREN BRYTS, PROTOTYP 1

Risk	Sannolikhet	Konsekvens	Riskenivå	Åtgärd
Slangen glider	5	5	25	X
Materialet inte håller tätt	2	5	10	X

Tabell II  
RISKANALYS FÖR RISKER SOM RESULTERAR I ATT CIRKULATIONEN PÅVERKAS, PROTOTYP 1

Risk	Sannolikhet	Konsekvens	Riskenivå	Åtgärd
Partiklar fastnar	4	4	16	X
Vätskan kontamineras	1	5	5	
Vätskan läcker	5	5	25	X
Luftbubblor bildas	2	3	6	

skulle kunna leda till att kontamineringsämnen transporteras från den icke-sterila utsidan till den sterila insidan, vilket således påverkar vätskan och njuren negativt.

En annan risk som följer med en sterilbarriär under vattenlinjen är att partiklar kan fastna kring utloppet till följd av felaktig konstruktion av utloppet. Detta kan dels leda till att all lösning inte töms, och dels till felaktiga resultat vid provtagning. Även cirkulationen påverkas eftersom tunga partiklar sjunker till botten utan att följa cirkulationen.

Om utloppet skulle bestå av ett icke-biokompatibelt material kan det leda till att vätskan läcker ut genom materialet och om det blir för lite vätska i systemet kan det på sikt påverka njuren negativt. Läcker vätska ut kan också partiklar ta sig in, vilket enligt ovanstående resonemang bryter sterilbarriären. Felaktigt material på utloppet skulle även kunna leda till att tätningen lossnar, flagnar, rostar eller att giftiga partiklar läcker till vätskan, vilket skulle kontaminera vätskan. Om materialet dessutom inte är kompatibelt med steriliseringsmetoden blir tätningen antingen obrukbar eller icke-steril.

Placeringen av utloppet innebär även en potentiell risk för luftbubblor vilka kan uppkomma då vätskan på något sätt behöver pumpas mot gravitationskraften. Detta kan leda till att systemet stannar upp då luftbubblorna behöver gå igenom hela slangsystemet för att kunna elimineras.

Från tabell I kan det tydas att den första prototypen, Prototyp 1, medförde en hög risknivå att slangen glider samt en medelhög nivå för att materialet inte håller tätt. Att slangen glider eller att materialet inte håller tätt skulle medföra att partiklar från utsidan förs med till den sterila insidan, vilket skulle bryta sterilbarriären.

Vidare visar tabell II på flertalet risker som leder till att cirkulationen i baljan påverkas, där de mest framstående riskerna är att partiklar fastnar vid utloppet som sticker upp, samt att vätskan läcker.

Tabell III visar resultaten från riskanalysen för Prototyp 2 där det kan ses att risknivån för att slangen glider nu har minskat från en hög till en medelhög risknivå. Risken för att materialet inte håller tätt har även minskat till en lägre nivå.

Vidare visar tabell IV på att flertalet risker nu hamnat på en acceptabel risknivå. Speciellt framträdande var risken för uppkomsten av luftbubblor som i Prototyp 2 estimerades till en lägre sannolikhetsnivå än för Prototyp 1. Denna risk är starkt sammankopplad med att slangen glider då detta förutsätter luft

Tabell III  
RISKANALYS FÖR RISKER SOM RESULTERAR I ATT STERILBARRIÄREN  
BRYTS, PROTOTYP 2

Risk	Sannolikhet	Konsekvens	Riskenivå	Åtgärd
Slangen glider	1	5	5	
Håller ej tätt	1	5	5	

Tabell IV  
RISKANALYS FÖR RISKER SOM RESULTERAR I ATT CIRKULATIONEN  
PÅVERKAS, PROTOTYP 2

Risk	Sannolikhet	Konsekvens	Riskenivå	Åtgärd
Partiklar fastnar	5	4	20	X
Vätskan kontamineras	1	5	5	
Vätskan läcker	1	5	5	
Luftbubblor bildas	1	3	3	

i utrymmet mellan slang och öppning.

### B. Simulering i COMSOL Multiphysics

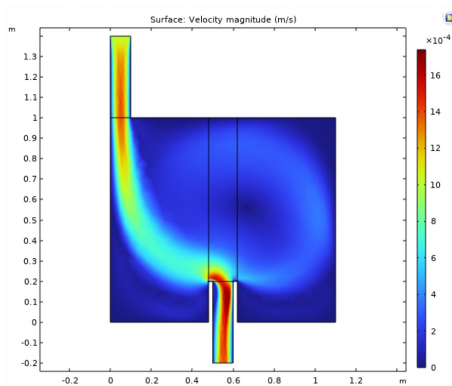


Figure 5. Simulering av flödet baserat på Prototyp 2.

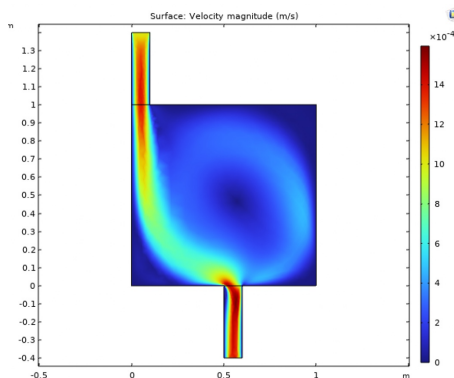


Figure 6. Simulering av flödet med utlopp utan uppstickande kanter.

Utifrån simuleringen i COMSOL Multiphysics framkom det att flödet kring ett utlopp som sticker upp (se figur 5) är mer stillastående (mörkblått i figuren) än vad ett utlopp i linje med botten är (se figur 6). Risken för att partiklar fastnar vid utloppet är alltså hög för ett utlopp som sticker upp. En lösning med en utformning likt simuleringen i figur 6, där utloppet sitter i botten utan någon uppstickande del, är därför att föredra då påverkan på cirkulationen blir minimal.

### C. Litteraturstudie

1) *Utformning*: Vid undersökning av utlopp för handfat- och avloppssystem framkom det att utlopp ofta bygger på principen med en nedsänkning för att möjliggöra för optimal tömning [25] [21]. Demonteringen av ett handfat visade också detta, samtidigt som det uppmärksammades att kopplingen mellan rören var konstruerade på ett sådant sätt att det inte uppstod några invändiga kanter eller hinder för vattenflödet. Vidare visade demonteringen även på en utbredd användning av tätningsringar vid kopplingar mellan olika delar.

För industritätningar används en rad olika utformningar på tätningsringar beroende på egenskaper hos utrustningen. V-ringstättningar används för ett brett utbud av applikationer och då de är gjorda av elastomerer är dem flexibla och enkla att montera. [23]

Gravitationskraften är den huvudsakliga drivkraften för en vätskas flöde i en behållare [7] och vätskan bidrar även med ett hydrostatiskt tryck, vilket är som högst i botten av behållaren [24]. Vatten innehåller en del inlöst luft, och då trycket är lägre vid ytan av behållaren kommer trycket på denna luft minska då vattnet pumpas uppåt. Minskningen i tryck leder till att luften expanderar och bildar luftbubblor. [2]

2) *Materialval*: Undersökningen av material inom andra branscher resulterade i vidare litteraturstudie av materialval inom industri. Val av material för industritätningar är framförallt beroende av temperatur, hastighet och tryckskillnad och ofta används tätningsringar gjorda av elastomerer för att se till att tätningen inte läcker. Genom att ändra sammansättningen av materialet på tätningsringen kan dess egenskaper modifieras för att passa ett specifikt behov. Tätningsringar kan modifieras i t.ex. elasticitet, resistens mot temperatur och kemikalier, samt i permeabilitet för gaser. [22]

Litteraturundersökningen visade även att medicinskt silikon används mycket inom läkemedelsutrustning samtidigt som det är kompatibelt med etylenoxid [12] [14]. Medicinskt silikon framställs i många olika former beroende på dess tillämpning. Det finns dels i flytande form kallat liquid silicone rubber, LSR, och dels i fast form kallat high consistency rubber, HCR. [16] HCR används mycket i medicintekniska tillämpningar på grund av dess enkelhet att modelleras. Det består av en polymer med hög molekylmassa kombinerat med kiseldioxid, vilket ger dess karaktäristiska egenskaper. Härdningen av HCR påbörjas nämligen inte förrän materialet utsätts för värme, vilket gör formgjutningen smidig och enkel. När materialet upphettas tvärbinds polymererna och materialet övergår i en härdad och stabil form. [28] Vidare visade silikon även på god kompatibilitet med blod [35] och på låg nöttningsbeständighet [12].

### D. Kravspecifikation

De identifierade, önskade egenskaperna för ett säkert utlopp över en sterilbarriär under vattenlinjen utan påverkan på cirkulationen i systemet sammanställdes i en kravspecifikation nedan.

#### Utloppet ska...

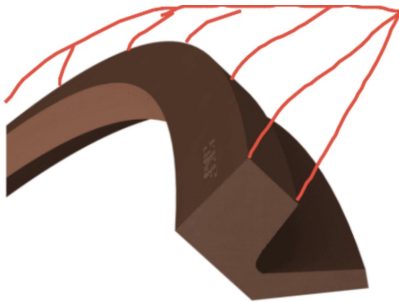
- kunna kopplas till en slang av rimlig dimension
- inte kräva några ändringar av baljans dimensioner



- kunna förankras i baljan
- sitta i botten av baljan
- tillåta tömning av all vätska
- eliminera uppkomsten av luftbubblor
- hålla tätt
- inte påverka cirkulationen i baljan
- vara gjort av ett material som är biokompatibelt med blod
- inte påverka vätskan genom att rosta, flagna, lossna eller avge partiklar
- tåla steriliseringsmetoden etylenoxid

### E. Prototyp 3

Den sista prototypen som togs fram, Prototyp 3, bygger alltså på ett utlopp av det medicinska silikonet HCR, med en extern nedsänkning. Fästningen till öppningen i botten av baljan har tagit inspiration från en V-ringstättning (se figur 7), där den geometriska infästningen skiljer sig från den, inom industrin, avsedda användningen. Utformningen på tätningen bygger på en ring med en skåra längs ytterkanten, som fästs i öppningen i botten av baljan så att baljans kant kläms fast i skåran. En del av utloppet ligger alltså mot den sterila insidan och en del ligger mot utsidan.



Figur 7. Schematisk bild av fästningen med en V-ringstättning från SKF (i brunt) [23] och med röda markeringar över hur ovansidan utformas.

Tabell V

RISKANALYS FÖR RISKER SOM RESULTERAR I ATT STERILBARRIÄREN BRYTS MED PROTOTYP 3.

Risk	Sannolikhet	Konsekvens	Riskenivå	Åtgärd
Slangen glider	1	5	5	
Materialiet inte håller tätt	1	5	5	

Tabell VI

RISKANALYS FÖR RISKER SOM RESULTERAR I ATT CIRKULATIONEN PÅVERKAS MED PROTOTYP 3.

Risk	Sannolikhet	Konsekvens	Riskenivå	Åtgärd
Partiklar fastnar	1	4	4	
Vätskan kontamineras	1	5	5	
Vätskan läcker	1	5	5	
Luftbubblor bildas	1	3	3	

Tabellerna V och VI visar resultaten från riskanalysen för Prototyp 3 där samtliga risknivåer ligger på en låg eller medelhög nivå. Risken att partiklar fastnar vid utloppet har minskats från en hög till en låg nivå.

## IV. DISKUSSION

Prototyp 3 togs fram i syfte att försöka möta det identifierade problemet med upprätthållandet av ett säkert flöde över en sterilbarriär under vattenlinjen. För att prototypen ska uppfylla detta syfte krävs vidare arbete och klinisk testning kring utformning och material. Produkten har i denna rapport utvärderats med en riskanalys.

### A. Riskanalys

Genom utvärdering av riskanalysen för Prototyp 1 och Prototyp 2, samt genom vidtagna åtgärder i enlighet med litteraturstudien togs Prototyp 3 fram. Tabell V och VI visar riskanalyserna för Prototyp 3, där riskerna som krävde åtgärd nu har eliminerats. Sannolikhetsnivån för riskerna ligger på den lägsta nivån, men då deras konsekvensnivå fortfarande är hög blir den slutgiltiga risknivån fortfarande medelhög. Dock kräver dessa risker ingen åtgärd och därför anses medelrisk i detta fall som acceptabelt.

### B. Simulering i COMSOL Multiphysics

Figur 5 visar hur flödet i en balja påverkas ett uppstickande utlopp likt Prototyp 2 medan figur 6 istället visar hur motsvarande flöde påverkas då utloppet inte sticker upp. Trots att skalan på baljan och värdena på hastighets- och tryckparametrarna som används i simuleringen inte är direkt jämförbara med UGLKs värden på dessa parametrar, är resultaten ändå användbara i syftet att se hur flödet i baljan beror på placeringen av utloppet. Resultatet visade på att ett utlopp som inte sticker upp är att föredra då ett stillastående flöde medför att de tunga partiklar som fallit till botten fastnar och utesluts från cirkulationen. Detta leder i sin tur till att sammansättningen av vätskan förändras och ger felaktiga provresultat samt att all vätska inte kan tömmas.

Att simuleringen gjordes med vatten istället för blod förändrar inte heller de slutsatser som kan dras från resultatet, eftersom vatten har lägre viskositet än blod. Vatten är alltså en mindre trögflytande fluid än blod vilket gör att vattenflödets karaktär implicerar hur flödet ser ut för blod. Då syftet med simuleringen enbart var att illustrera vilken inverkan ett uppstickande hinder har på cirkulationen i baljan lämpade sig en simulering i 2D tillräckligt väl. Effekterna av den simulerade baljans skarpa kanter kunde även försummas då det endast var de effekter som uppstod till följd av utloppets kanter som var av intresse.

### C. Litteraturstudie

1) *Utformning*: Den önskvärda placeringen av ett utlopp i botten av baljan stöds även av resultaten från litteraturstudien, då det hydrostatiska trycket minimerar uppkomsten av luftbubblor. Vidare framkom det att optimal tömning erhålls då utloppet sitter nedsänkt likt i ett handfat. Lösningen möjliggör alltså för extern placering i botten, eliminering av luftbubblor och geometrisk infästning, vilka alla uppfyller kraven från kravspecifikationen. Att utloppet är externt innebär även att den inte är begränsad till en viss form och dimension på balja

utan har potential att användas i andra tillämpningar med ett utlopp under vattenlinjen.

För att delen som ligger mot insidan av baljan ska vara så platt som möjligt tunnast tjockleken ut likt en diskpropp vilket håller botten jämn för att inte störa flödet samtidigt som den trycks ner och hålls tät av det hydrostatiska trycket. Då utloppet inte sticker upp kommer det inte påverka cirkulationen utan all vätska kan tömmas, vilket är i enlighet med kravspecifikationen.

2) *Materialval*: Materialval för prototypen bygger till stor del på de resultat som framkom från litteraturstudien gällande de krav som ställs på material för industritätningar. Inom prototypens verksamhetsområde är det viktigt, precis som för industritätningar, att materialet håller tätt och är anpassat för rätt tryck, temperatur och flödes hastighet. Speciellt viktigt är det att materialet tål steriliseringsmetoden etylenoxid, som används av UGLK Science.

Litteraturstudien visade därför på att medicinskt silikon är ett bra material för denna tillämpning då det, enligt kravspecifikationen, är viktigt att materialet tål etylenoxid samt håller tätt. Ytterligare en fördel med silikon är att kravet på kompatibilitet med blod uppfylls, vilket är en väsentlig egenskap då utloppet ska användas tillsammans med en blodliknande vätska. Det skulle dock kunna anses vara en nackdel att silikonets nötbeständighet är låg, men då materialet endast ska användas i en statisk engångsbalja kommer detta inte medföra komplikationer i form av att vätskan påverkas av att materialet rostar, flagnar, lossnar eller avger partiklar, vilket också uppfyller kravspecifikationen.

Vid val av vilken typ av medicinskt silikon som skulle användas togs hänsyn till materialets förmåga och enkelhet att gjutas till önskad form. Detta medför även en möjlighet att gjuta utloppet för att passa önskad dimension på slang, vilket även det följer kravspecifikationen. Från litteraturstudien framkom att silikonet HCR uppfyller detta och används för liknande medicintekniska tillämpningar.

#### D. Etik och hållbar utveckling

Produktens främsta tillämpningsområde är ex vivo organperfusion. Organtransplantation innebär en rad etiska förhållningssätt som t.ex. samtycke om donation från de anhöriga. Målet med den nya transplantationstekniken är att öka antalet tillgängliga donatorer genom att förlänga tidsspannet för återupplivning av organet. Detta skulle ge de anhöriga längre tid att ta beslut samt ge sjukvårdspersonalen mer tid i sitt transplantationsarbete.

Efter en patients död finns det många frågor angående vad som patienten faktiskt samtyckt till. Patienten kan ha sagt ja till att donera sina organ men inte nödvändigtvis till fortsatt behandling enbart i organbevarande syfte. Om patienten däremot inte tagit ställning i frågan under sin livstid, vem tar då beslutet? [3]

Ex vivo organperfusion i allmänhet kan ha nytta av det presenterade utloppet. Produkten kommer klassas som en medicinteknisk produkt vilket innebär att samhället ställer höga krav på dess säkerhet. Produkten kräver bland annat biokompatibilitetstest för att kvalificeras, vilket innebär utförandet

av djurförsök. Detta är ett väldigt kontroversiellt område då det i grunden handlar om rangordningen av djurets kontra människans värde. Det som i många fall gör ställningstagandet kring djurförsök enklare är tanken på att dess syfte att utveckla metoder för att förbättra människans liv uppfylls.

Produkten som presenteras avses vara en engångsprodukt av silikon, vilket i sig medför tillverkningsprocesser innebärande fossila bränslen. Även transporten och avfallshandlingen av produkten innebär i de flesta fall påfrestningar på miljön. Trots detta är det svårt att reducera antalet engångsprodukter i vården då kravet på sterilitet är väldigt högt. [38] Då produkten består av silikon tillkommer ytterligare hot mot miljön gällande avfallshandlingen eftersom silikon sällan återvinns trots att detta är möjligt. Silikon bör sorteras som farligt avfall för att minska risken för ett felaktigt hanterande av produkten som kan innebära en spridning av gifter. [26]

## V. SLUTSATSER

Genom att implementera det presenterade utloppet bestående av en silikonkopp med inbyggd V-ringsliknande fästning kring hålet i botten av en transplantationsbalja möjliggörs ett säkert flöde över en sterilbarriär under vattenlinjen, då alla punkter i kravspecifikationen uppfylls. Då en säker sterilbarriär under vattenlinjen inte finns inom det medicintekniska området idag har utloppet stor potential att nå användningsområden även utanför organtransplantation.

## VI. EFTERORD

Vi vill speciellt tacka Ragnvald Løkholm-Alvestad och Ludvig Sjöberg på UGLK Science för handledning av projektet samt för möjligheten att besöka labbet på Igelösa och därmed få spännande och värdefull insikt i deras arbete. Vi vill även rikta ett stort tack till Thierry Baasch för hjälp med COMSOL. Vidare har både den praktiska och teoretiska delen av arbetet fördelats jämt mellan rapportförfattarna då båda har deltagit vid samtliga moment och haft ett gott samarbete vid rapportskrivandet.

## REFERENSER

- [1] biokompatibilitet. [https://www.britannica.com/science/Boyles-law.](https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l/unhbox/voidb@x\bgroup\let\unhbox/voidb@x\setbox\@tempboxa\hbox{a\global\mathchardef\accent@spacefactor\spacefactor}\let\beginngroup\let\typeout\protect\beginngroup\def\MessageBreak{\font}\let\protect\immediate\write\m@ne{\LaTeXFontInfo:oninputline6.}\endgroup\endgroup\relax\let\ignorespaces\relax\accent23a\egroup\spacefactor\accent@spacefactornrg/biokompatibilitet. [Online; Hämtad 2022-03-26].</a></li>
<li>[2] Boyle's law. <a href=) [Online; Hämtad 2022-05-01].
- [3] Donationsetik – donation i livet och efter döden. <https://ki.se/lime/donationsetik-donation-i-livet-och-efter-doden.> [Online; Hämtad 2022-05-03].
- [4] Etylenoxid. <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/oonskade-amnen/bekämpningsmedel/etylenoxid.> [Online; Hämtad 2022-05-02].
- [5] Ex vivo perfusion. <https://www.hopkinsmedicine.org/transplant/programs/Ex-Vivo-Perfusion.html.> Hämtad 15 februari, 2022.
- [6] Ex vivo perfusion. [https://www.seb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/manniskorna-i-sverige/doda-i-sverige/.](https://www.seb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/manniskorna-i-sverige/doda-i-sverige/) [Online; Hämtad 2022-04-18].
- [7] Gravity-driven fluid flow. [https://www.nasa.gov/pdf/315955main\\_Microgravity\\_Gravity\\_Driven.pdf.](https://www.nasa.gov/pdf/315955main_Microgravity_Gravity_Driven.pdf.) [Online; Hämtad 2022-04-21].

- [8] Hur steriliseras plastbaserade medicintekniska produkter? <https://amb.se/2021/04/09/hur-steriliseras-plastbaserade-medicintekniska-produkter/>. [Online; Hämtad 2022-05-02].
- [9] Increasing the number of organs available for transplantation. <https://uglksce.com/>. [Online; Hämtad 2022-03-23].
- [10] Iso 10993-1:2018 biological evaluation of medical devices — part 1: Evaluation and testing within a risk management process. <https://www.iso.org/standard/68936.html>. [Online; Hämtad 2022-05-01].
- [11] Iso 10993-1:2018 biological evaluation of medical devices — part 1: Evaluation and testing within a risk management process. <https://www.iso.org/standard/68936.html>. [Online; Hämtad 2022-05-01].
- [12] Materialvalsguide o-ringar, radiallytätningar, hydraulik, gummistålbrickor etc. <https://www.klinger.se/wp-content/uploads/2020/12/Materialvalsguide.pdf>. [Online; Hämtad 2022-03-26].
- [13] Medical devices – application of risk management to medical devices (iso 14971:2020). <https://www.sis.se/api/document/get/80019119>. [Online; Hämtad 2022-03-08].
- [14] Medicinteknik. <https://www.galindberg.se/anvandningsomraden/medicinteknik>. [Online; Hämtad 2022-04-21].
- [15] Navier-stokes equations. <https://www.comsol.com/multiphysics/navier-stokes-equations>. [Online; Hämtad 2022-05-06].
- [16] Olika typer av medicinsk silikon och deras användningsområden. <https://www.galindberg.se/kunskapsbanken/olika-typer-av-medicinsk-silikon-och-deras-anvandningsomraden>. [Online; Hämtad 2022-03-27].
- [17] Organ- och vävnadsdonation i sverige 2020. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2021-6-7445.pdf>. [Online; Hämtad 2022-04-17].
- [18] Petg filament. <https://www.3dfilament.se/petg-filament/>. [Online; Hämtad 2022-03-23].
- [19] Review of current relevant legislation and standards affecting sterile barrier systems for the european medical device market. <https://sterilebarrier.org/wp-content/uploads/2019/12/issue-8-review-of-current-relevant-legislation-and-standards.pdf>. [Online; Hämtad 2022-04-26].
- [20] Single-phase vs multi-phase fluid flow. <https://www.nuclear-power.com/nuclear-engineering/fluid-dynamics/flow-regime/single-phase-vs-multi-phase-fluid-flow/>. [Online; Hämtad 2022-03-09].
- [21] Technical manual. wash basin fittings. by schell. [https://www.schell.eu/uploads/tx\\_dbdownloads/THb\\_WTA\\_GB\\_12-10-17.pdf](https://www.schell.eu/uploads/tx_dbdownloads/THb_WTA_GB_12-10-17.pdf). [Online; Hämtad 2022-04-21].
- [22] Tätninglösningar för bättre systemprestanda. <https://www.skf.com/se/products/industrial-seals>. [Online; Hämtad 2022-04-21].
- [23] V-ring seals. <https://www.skf.com/group/products/industrial-seals/power-transmission-seals/v-ring-seals>. [Online; Hämtad 2022-04-21].
- [24] What is hydrostatic pressure — fluid pressure and depth. [https://www.edinformatics.com/math\\_science/hydrostatic\\_pressure.htm](https://www.edinformatics.com/math_science/hydrostatic_pressure.htm). [Online; Hämtad 2022-04-21].
- [25] What is the minimum drain line size for a kitchen sink? <https://homesteady.com/info-8722104-minimum-line-size-kitchen-sink.html>. [Online; Hämtad 2022-03-08].
- [26] Är silikon giftigt? <https://mbconsulting.se/ar-silikon-giftigt/>. [Online; Hämtad 2022-05-03].
- [27] Kasemo B. What is biocompatibility? *Surface Science Blog*, 2019. [Online; Hämtad 2022-03-25].
- [28] Medical Design Briefs. High-consistency rubber provides versatility for medical device manufacturing. *Medical Design Briefs*, 2019. [Online; Hämtad 2022-03-26].
- [29] Daskalakis E Hou Y Huang B Strashnov I Grieve BD Bártolo P Hassan MH, Omar AM. The potential of polyethylene terephthalate glycol as biomaterial for bone tissue engineering. *National Library of Medicine*, 2020. [Online; Hämtad 2022-03-23].
- [30] Anderson J.M. Polymers in biology and medicine. *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, 2012. [Online; Hämtad 2022-03-24].
- [31] Dennison AR Garcea G. Kumar R, Chung WY. Ex vivo porcine organ perfusion models as a suitable platform for translational transplant research. *National Library of Medicine*, 2017. [Online; Hämtad 2022-04-18].
- [32] Lucas Kumosa. Contamination and sterilization. University Lecture, 2021.
- [33] Martin J Lambert B. Sterilization of implants and devices. *Biomaterials Science (Third Edition)*, 2013. [Online; Hämtad 2022-04-23].
- [34] Ragnvald Løkholm-Alvestad. Steriliseringsmetod etylenoxid. Personlig kommunikation, 2022.
- [35] Fissell WH Li L Marchant RE Desai TA Roy S. Muthusubramaniam L, Lowe R. Hemocompatibility of silicon-based substrates for biomedical implant applications. *National Library of Medicine*, 2011. [Online; Hämtad 2022-03-26].
- [36] E.Klabunde R. Viscosity of blood. *Cardiovascular Physiology Concepts*, 2020. [Online; Hämtad 2022-03-14].
- [37] S.W. Shalaby, S.D. Nagatomi, and E.F. Powell. 6 - sterilization techniques for biotextiles for medical applications. In Martin W. King, Bhupender S. Gupta, and Robert Guidoin, editors, *Biotextiles as Medical Implants*, Woodhead Publishing Series in Textiles, pages 157–168. Woodhead Publishing, 2013. [Online; Hämtad 2022-04-23].
- [38] Fagerberg B Berko L Teghammar A, Sand Lindskog H. Hälso- och sjukvården påverkar klimatet. *Läkartidningen*, 2019. [Online; Hämtad 2022-05-03].



## BILAGA

Tabell VII  
MALL FÖR UTVÄRDERING AV RISKER

Sannolikhet/Konsekvens	Obetydlig (1)	Mindre (2)	Stor (3)	Allvarlig (4)	Katastrofal (5)
Inträffar sannolikt (5)	5	10	15	20	25
Mycket troligt (4)	4	8	12	16	20
Troligt (3)	3	6	9	12	15
Sällan (2)	2	4	6	8	10
Osannolik (1)	1	2	3	4	5

Låg risk: 1-3    Medelhög risk: 5-14    Hög risk: 15-25