

# Undersökning av förpackningstyp & förpackningsmaterial för perfusionslösning vid njurtransplantation

Wilma Palmblad (BME-20), Evy Lam (BME-20)

**Sammanfattning**—The demand for kidney transplantation is growing while the number of donors continues to be insufficient, prolonging the process. Today's method has a short time frame for carrying out the transplant, where the kidney must be taken out within 30-60 minutes after death. Due to lack of time and logistics, this often creates a major problem and inhibits transplantation. UGLK Science has developed a system that enables donation a longer time after death. The method is an *ex vivo* perfusion, where a perfusion fluid is pumped through the kidney, which recondition its function until transplantation. It is required to store the perfusion fluid in a reliable way in order to maintain the biological function of the perfusion fluid, which is investigated in this report. The review was based on the requirements developed by UGLK Science, to ensure safety, as well as compatibility with the remaining system. In order to find the most suitable packaging, a market survey of packaging alternatives was performed, as well as literature studies of various material properties and a general risk analysis. After comparisons of several alternatives it was concluded that the double-layered bag of polyethylene and ethylene vinyl alcohol is the most optimal solution. The packaging material and design enables the use of the perfusion fluid which is an essential part of the system and its function. This provides an opportunity to perform kidney transplants in an improved way as well as increasing the number of donors in the future.

## I. INTRODUKTION

**N**JURTRANSPLANTATION är det enda alternativet för somliga patienter. Det kan vara den enda räddning som finns kvar för att kunna överleva eller leva ett normalt liv. Att vänta på en njurtransplantation är något som drabbar många. [1]

Idag placeras njuren på is inför transplantation. Även om nedkylning minskar metaboliska förändringar av biologisk vävnad, så är inte istemperaturen tillräcklig för att helt stoppa förändringarna. Detta leder till fortsatt tömning av adenosintrifosfat (ATP) och tillväxt av metaboliska restprodukter. När organet sedan återfår flödet av syresatt blod kan det leda till skador. Detta gör att donerade organ ofta har problem med bevaring och energiomsättning, vilket minskar antalet användbara donerade organ. Det är av hög relevans att bevarandet av njuren håller hög kvalitet, för att möjliggöra bästa resultat vid transplantation, både på kort och lång sikt. [2]

Inlämnat den 8 juni 2023

E-mejladress: {wilma.palmblad@hotmail.com, evy.laam@gmail.com}

Teknisk handledare: Tomas Jansson, Institutionen för biomedicinsk teknik

Klinisk handledare: Tove Lundgren Rassmus, UGLK Science AB

Engelsk titel: A review of packaging material & design for perfusion fluid used in kidney transplantation

Den 4:e januari 2023 var det hela 614 personer som väntade på njurtransplantation i Sverige. [3] Under tiden patienter inväntar transplantation genomgår de dialys för att kunna leva ett så normalt liv som möjligt. Detta innebär en del kostnader och uppoffringar för såväl patient, anhöriga, sjukvård och samhälle. [4] Själv väntan är därmed inte helt oproblematisk och det kan ta lång tid innan en donator hittas som matchar mottagaren. I värsta fall hinner patienten avlida innan en matchning hittats och transplantationen kan genomföras. 2021 hann 17 patienter, av de 672 väntande, avlida utan att transplantationen hunnit genomföras. [1]

Problem med njurar är något som blir allt vanligare, där antalet donatorer inte ökar i samma takt som antalet nya sjukdomsfall. Dessutom fungerar inte den transplanterade njuren resterande tid av patientens liv, då de enbart håller i 10-30 år beroende på diverse faktorer. [5]

Majoriteten av de transplantationer som sker idag, ungefär två tredjedelar, kommer från avlidna donatorer. [5] Ungefär 92 000 personer dör årligen i Sverige men knappt 200 av dem blir njurdonatorer. För att kunna genomföra en transplantation från en avliden måste tiden mellan död och uttag av njure vara mellan 30-60 minuter för att njuren ska kunna användas och kan efter det förvaras i upp till 24 timmar. Detta är problematiskt då det ofta tar längre tid än så att utföra operationen, samt säkerställa donationsvilja, men även då organet snabbt försämras utan blodtillförsel. [4]

### A. Perfusion

Perfusion är en behandlingsmetod som innebär att en vätska kallad perfusionslösning injiceras till ett organ eller vävnad. [6] Ett organ som ska transplanteras genomgår perfusion efter det tagits ut från givaren. Det kan även vara att organet förvaras i en apparat med en pump, som kontinuerligt via slanganslutningar perfunderar organet till dess blodkärl. Detta kallas *ex vivo* perfusion, det sker i väntan på att njuren ska opereras in hos mottagaren och innebär att perfusionen sker utanför kroppen. [7]

### B. UGLK Science AB

Företaget som projektet utförs med, UGLK Science (Lund, Sverige), har skapat ett system för att förlänga överlevnadstiden för njurar. Metoden som används i systemet är en typ av *ex vivo* perfusion. I nuläget måste njuren tas ut från donatorn inom 30-60 minuter. Tas njuren ut efter denna tid är sannolikheten låg att njuren kan användas för

transplantation. UGLK Sciences lösning möjliggör en längre tid innan njuren behöver tas ut, ca fyra timmar, vilket ökar tillgången till transplanterbara njurar.

[4]

Njuren placeras i en maskin som pumpar en perfusionslösning genom njuren efter den opererats ut, vilket minskar risken för blodproppar och förser njuren med nödvändigheter. Detta möjliggör återupptagande av njurens funktion samt vidhållande fram till transplantation. [4]

### C. Syfte

För att kunna möjliggöra transplantation med systemet UGLK Science utvecklat krävs det att perfusionslösningen, som pumpas genom njuren, kan förvaras på ett säkert sätt som är integrerbart med systemet. Det är nödvändigt för att kunna säkerställa att njuren inte blir kontaminerad och förstörd innan transplantation. Syftet med rapporten är att finna den mest optimala förpackningen för perfusionslösningen.

### D. Avgränsningar

Projektet har behövt avgränsas gällande ett flertal aspekter med anledning till begränsning av möjlighet till klinisk testning av relevanta material. Materialvalen är endast teoretiskt baserade och slutsatsen baseras på detta. Klinisk testning samt utvärdering av tester hade varit fördelaktigt. Arbetet är även begränsat med avseende på sidbegränsning samt tidmässiga begränsningar. Följden av detta är att vissa intressanta aspekter eller resultat inte har kunnat diskuteras eller utföras. Dessa har enbart kommenterats på i rapporten för möjlig vidare utveckling.

### E. Agenda

För att kunna bestämma vilken förpackning som var det bästa alternativet nyttjades en kravspecifikation. Utefter den genomfördes sedan en marknadsundersökning för att finna lämpliga förpackningsmaterial samt formgivning. Dessa studerades vidare genom litteraturstudier samt riskanalyser för att tillsammans ge svar på vilken förpackning som bör väljas, med hänsyn till såväl användare som tillverkare av lösningen.

## II. METOD

Flertalet olika metoder har använts i detta projekt för att finna relevanta förpackningsalternativ samt information om dessa, men även identifiera och utvärdera eventuella risker kring produkten. Dessa beskrivs enskilt i varje underavsnitt.

Studiebesök hos UGLK Science har även utförts för att ge en djupare förståelse kring produktens önskade egenskaper och krav. Under studiebesöket gavs insikt i hur tillverkningen av perfusionslösningen gick till, samt stegen från skapande till paketering av denna.

### A. Bakgrundsteori

Följande avsnitt beskriver nödvändig fakta för att kunna förstå och bemöta syftet med arbetet. Teorin behövs främst för att beskriva materialparametrar men även kravspecifikationen samt förpackningsalternativ.

1) *Användbarhet:* Enligt ISO 9241-11 definieras användbarhet som följande;

*Den grad till vilken en produkt kan brukas av en viss användare i ett givet sammanhang för att uppnå specifika mål på ett ändamålsenligt, effektivt och för användaren tillfredsställande sätt.*

Detta medför att användbarheten påverkas av såväl användare, sammanhang samt mål. Därför är det viktigt att användbarheten definieras för varje produkt. [8]

2) *Elasticitetsmodul:* Konstanten elasticitetsmodul beskriver styvheten hos ett elastiskt material och är materialspecifik. Elasticitetsmodulen beskrivs av kvoten mellan pålagd dragkraft per enhet av tvärsnittsarean (spänningen) och töjningen som är den relativa förlängningen. De olika materialens dragprovskurva ser olika ut. Ett sprött material är väldigt starkt och tål höga stresspåfrestningar, men tål mindre i drag och kan plötsligt gå sönder. Ett formbart/elastiskt material är mer elastiskt och har en annan stress/drag relation. Plastiska material är inte starka men tål en hel del dragpåfrestningar. Elasticitetsmodulen ger ett mått på hur material beter sig, vilket är användbart vid materialval. [9]

3) *Biokompatibilitet:* Enligt ISO 10993-1 definieras biokompatibilitet som följande;

*The ability of a device material to perform with an appropriate host response in a specific situation.*

[10]

Definitionen är vag då det finns många olika applikationer för medicintekniska produkter med olika syften, mål, material, design etc. Därmed är funktionen samt den acceptabla responsten för produkter olika. [11]

Det är av ytterst vikt att produktens biokompatibilitet inte försämras signifikant med tiden, under förvaring eller användning. [12]

4) *Termisk nedbrytning:* Termisk nedbrytning innebär att materialets kemiska strukturer och fysiska egenskaper förändras med anledning av temperaturförändringar. Beroende på materialets kemiska struktur kommer dess känslighet gällande yttre påverkan variera. Några exempel på aspekter som kan påverka material är värme och mekaniska krafter. [13]

5) *Sterilitet och filtrering:* Definitionen av sterilitet är avsaknad av alla levande organismer. [11] Det är av ytterst vikt att allt som vidrör biologisk vävnad är sterilt för att undvika exempelvis infektioner samt spridning av bakterier. [14]

Sterility Assurance Level (SAL) anger sannolikheten att ett material kommer fortsätta vara icke-sterilt även efter sterilisering och är därmed en användbar och viktig faktor för avgörande om materialegenskaper. [11]

Det finns flera olika steriliseringsmetoder. Beroende på syftet väljs den metod vars resultat är lämpligast.

Ett sätt att säkerställa att lösningen som används är sterilt är att filtrera vätskan. Filtrering innebär att avskilja oönskade partiklar från en vätska eller gas. Detta sker genom att pressa vätskan genom ett filter där de oönskade partiklarna fastnar

och därmed separeras från vätskan. Metoden sterilfiltrering har använts i detta projekt. [15]

Ett poröst materials genomsläpplighet av en vätska kallas permeabilitet. Permeabilitet beror bland annat på mediets struktur. [16] Permeabiliteten påverkar filters förmåga att släppa igenom partiklar. Porstorleken påverkar vilka partiklar som släpps igenom och är avgörande vid val av filter för lämpligast filtrering. [17]

Metoden som används för att hålla produkten steril är aseptisk tillverkning. [18] Aseptisk tillverkning innebär att under tillverkningen bibehålls steriliteten vid alla komponenter under hela tillverkningsförloppet. Detta innebär att behållarna och perfusionslösningen är sterila innan själva fyllningen av behållaren sker. [19] Lösningen steriliseras med hjälp av filtrering. [18]

6) *Inert*: För en hög hållbarhet bör det valda materialet vara inert. [20] Ett inert material kommer inte att förändras fysikaliskt, kemiskt eller biologiskt under lagring då det inte reagerar med omgivningen. Inerta material bryts inte ned biologiskt och har inte heller någon inverkan med andra material, vilket innebär att de inte skadar omgivande miljö eller människors hälsa. [21]

### B. Kravspecifikation

I projektet fanns flera krav från UGLK Science, vilka låg till grund vid urvalet av förpackningsalternativ. Nedan listas kraven:

- Den primära förpackningen måste vara kompatibel med resterande av systemet som UGLK Science har utvecklat.
- Förpackningen måste kunna fästas så att den kan kopplas till slangordning samt att lösningen ska kunna transporteras genom hydrostatiskt tryck.
- Storleken för förpackningen ska ligga inom toleransnivån.
- Förpackningen måste kunna förvaras i 3 månader i rumstemperatur utan försämrad kvalitet.
- Förpackningen ska fungera som en gas-barriär och motverka diffusion.
- Den måste vara biokompatibel.
- Förpackningen måste vara steril vid fyllning samt bibehålla sterilitet till användning.
- Det ska tydligt framgå om förpackningen är obruten eller ej.
- Det ska finnas möjlighet till uppskalning av produktionen.
- Förpackningen ska vara användbar.

[18]

Målet är att finna ett förpackningsalternativ som möter majoriteten av dessa krav. Dessa kommer därmed ligga till grund för valet av förpackning.

### C. Marknadsundersökning

Det genomfördes en marknadsundersökning av förpackningar för liknande vätskor. Detta utfördes genom sökning på Google av olika förpackningsalternativ. Flertalet av dessa hade liknande material och principer. Utifrån detta valdes att studera åtta olika förpackningsmaterial samt jämföra deras egenskaper för att senare definiera den mest lämpliga förpackningen för perfusionslösningen.

### D. Förpackningsalternativ

De förpackningar som valdes ut ur marknadsundersökningen var följande:

- Påsar
  - Dubbelskiktad påse av Polyeten (PE) och Etenvinylalkohol (EVOH), PE invändigt och EVOH utvändigt.
  - Påse av Polypropen (PP)
- Flaskor
  - Flaska av Polykarbonat (PC)
  - Flaska av Polyetentereftalat (PET)
  - Flaska av Högdensitetspolyeten (HDPE)

Utöver de material som påsarna och flaskorna bestod av studerades även medicinskt silikon och Polyetereterketon (PEEK) då materialen ansågs passande samt hade liknande användningsområden.

### E. Riskanalys

Perfusionslösningen klassas inte som ett läkemedel då den inte används mot sjukdom, är av läkemedelssubstans eller injiceras. [22] Trots det är det av ytterst vikt att studera eventuella risker som finns omkring förpackningsalternativet, för att minimera samt förebygga riskerna om möjligt.

Riskanalysen genomfördes genom att först identifiera situationer som kan leda till risker av olika slag. Därtill kan även orsaken till dessa risker studeras för att ge en bättre förståelse för vad i produktens utformning, kontext etc. som medför en ökad risk. Därefter undersöktes konsekvenserna av dessa risker samt sannolikheten att dessa inträffar. Dessa aspekter är viktiga för att kunna avgöra om risken är tolerant eller inte, för att senare avgöra om åtgärder behöver tas. [23]

Detta genomfördes med en FMEA, (Failure Mode and Effects Analysis), där risker identifieras, deras konsekvenser utvärderas, deras sannolikheten att inträffa värderas och slutligen listas eventuella åtgärder. [23]

Riskerna som utvärderades var delvis framtagna tillsammans med UGLK Science, samt via studering av risker som listas för förpackningar för läkemedel enligt SS-EN ISO 15378:2017. [24]

## III. RESULTAT

### A. Materialegenskaper

De kvantitativa materialegenskaperna som är av vikt finns i *Tabell 1*. Dessa är generella för materialen men kan skilja sig beroende på process, temperatur, fuktighet etc. vid syntes. Dessa egenskaper varierar även beroende på vilken exakt sammansättning materialet består av, vilket skiljer sig beroende på tillverkare. Egenskaperna som presenteras i *Tabell 1* är elasticitetsmodul, vattenabsorbtion samt termisk nedbrytnings-temperatur. Andra materialegenskaper listas nedan för varje material.

1) *Polyeten (PE)*: Polyeten är en billig och lättillverkad plast som har en utbredd användning inom medicinska tillämpningar. Plasten kan modifieras med olika typer av förgreningar, vilket ger den olika egenskaper, som densitet, vilket skapar olika typer av PE. Dessa kan ha olika termiska,

optiska, mekaniska och elektriska egenskaper och har därmed olika applikationer. PE är ett inert material som har en god biokompatibilitet och har därmed använts såväl utanpå som innanför kroppen, för olika tillämpningar. [25] PE tillverkas i stora skalor idag, ca 60 miljoner ton produceras årligen. [26].

2) *Etenvinylalkohol (EVOH)*: Är en plast som består av hydrofila strukturer och kan därmed uppta vatten, genom att bilda sammansättningar. Plasten fungerar som en gasbarriär och är därför en vanlig förpackning som skyddar material från bland annat syre. Dessutom är den en god barriär mot kemikalier. [27] EVOH är ett förpackningsmaterial med låg permeabilitet för gaser. Eftersom EVOH är känslig mot vatten används den ofta tillsammans med andra polymerer för att tillsammans fungera som en så bra barriär som möjligt. Några vanliga polymerer för detta är PP och PET. [28]

3) *Polypropen (PP)*: Polypropen är en vanlig termoplast som används inom många olika tillämpningar. [29] Det är ett material med hög styrka, styvhet samt värmestabilitet. [28] Polypropen används inom medicinska sammanhang, som för nät som stödjer vävnad i kroppen samt suturer. Den har god biokompatibilitet. [30] Materialet har hög värmestabilitet och styrka. Plasten är resistent mot kemikalier av flertalet olika kemiska grupper, samt har möjlighet att modelleras på flera olika vis beroende på applikation. [31]

4) *Polykarbonat (PC)*: Materialet är hårt, styvt och mycket segt. Det gör att polykarbonat har en hög slagstyrka. Andra egenskaper är att materialet är genomskinligt och är formbart. Det är även fysiologiskt inert och är motståndskraftigt mot svaga syror, alkohol och de flesta oljeprodukter. [32] Idag används polykarbonat som ett material till medicintekniska produkter där transparens och slagstabilitet är viktigt. [33] Polykarbonat används även som material till produkter som dricksglas och andra plastförpackningar som nappflaskor och andra flaskor. [34]

5) *Polyetentereftalat (PET)*: Polyetentereftalat är en vanlig plast som används inom flera olika områden varav några av dem är applikationer inuti kroppen. [35] PET är en tålig polymer med hög styrka som är slitstarkt. [28] Plasten är mycket vanlig, den tredje vanligaste inom förpackningsindustrin och produceras i stora skalor. PET har låg vikt och flera, i detta sammanhang, fördelaktiga egenskaper som hög mekanisk styrka, att den är robust samt att dess styvhet kan modelleras. [36]

PET fungerar som en gasbarriär samt skyddar mot fukt och besitter egenskapen att vara inert. [36]

Även om materialet är inert och resistent mot många kemikalier, är det känsligt mot starka syror och baser. [36]

6) *Högdensitetspolyeten (HDPE)*: HDPE är en form av polyeten med högt förhållande mellan densitet och styrka samt har en hög draghållfasthet. Högdensitetspolyeten är en av de billigaste och vanligaste formerna av polyeten och är lättillgängligt på marknaden med många högkvalitativa alternativ. Den är vanligt förekommande och används bland annat för implantat då den har god biokompatibilitet. Däremot är det en plast som riskerar att deformeras vid höga temperaturer och kräver därmed andra steriliseringsmetoder än autoklavering. [25]

7) *Medicinskt silikon*: Materialet medicinskt silikon är flytande silikongummi, som är medicinskt godkänt. Medicinskt silikon är ett material som är biokompatibelt, kan steriliseras och har lång hållbarhet. Materialet är resistent mot både fukt och åldrande, samt är inert. Medicinskt silikon används vanligtvis därför inom medicinska tillämpningar. Dess hållfasthetsförmåga minskar risken för deformation vid olyckor som exempelvis kan uppstå under användning. Eftersom medicinskt silikon har en lång hållbarhet används det ofta till implantat som ska befinna sig i kroppen under en lång tid. Materialet är inte ett förstahandsval av förpackningar inom exempelvis livsmedelsindustrin eftersom kostnaderna är för höga. Materialet är inte transparent. [37]

8) *Polyetereterketon (PEEK)*: PEEK är en plast som är resistent mot värme, kemikalier och strålning. Det har även hög styrka och tålighet. PEEK kan användas för medicinska sammanhang som vid operation, då den tål autoklavering samt behåller sina egenskaper vid kontakt med flertalet fluider och kemikalier. Plasten har goda förutsättningar för framtiden, men är idag ett ovanligt materialval vid förpackning då det inte tillverkas i större skalor. [38]

Tabell I

MEKANISKA KVANTITATIVA EGENSKAPER FÖR SAMTLIGA MATERIAL. Värdena för elasticitetsmodul och vattenabsorbtion är hämtade från [39]

	Elasticitetsmodul	Vattenabsorbtion	Temperatur för termisk nedbrytning
PE	0.1 - 1.2 GPa	0.1 %	479°C [40]
EVOH	2.8 - 3.5 GPa	0.5 %	150°C [27]
PP	1.5 - 2.0 GPa	0.1 %	300-500°C [41]
PC	2.2 - 2.4 GPa	0.15 - 0.35 %	120°C [42]
PET	2.0 - 4.0 GPa	0.8 %	400-700°C [43]
HDPE	0.6 - 1.2 GPa	0.1 %	487°C [44]
Med.sil.	0.5 - 1.0 GPa	1.0 %	425-625°C [45]
PEEK	3.6 - 4.1 GPa	0.5 %	575-580°C [46]

## B. Riskanalys

Riskanalysen har visualiserats i *Tabell II* där riskernas allvarlighet och sannolikhet poängsattes på en skala mellan 0-5. Dessa multiplicerades sedan för att få fram risknivån, vilken sedan utvärderades. Dessutom framtogs eventuella åtgärder för samtliga risker. Utvärderingen av riskerna baserades på en skala för risknivån, där siffror mellan 0-6 bedömdes icke-kritisk, 6-15 mindre kritisk och 15-25 kritisk. Riskanalysen är inte baserad på någon specifik förpackning.

Skalan för riskanalysen har valts med anledning att garantera högsta möjliga säkerhet. Skalan väger därmed tyngre mot kritisk situation, då syftet är att åtgärda alla risker med behov, utan att riskera att underskatta riskfyllda situationer.

De risker vars risknivå överstiger 10 bedöms kräva någon typ utav åtgärd. Resterande risker kommer främst kunna minimeras genom förebyggande medel och behöver därmed inte åtgärdas i samma utsträckning.

1) *Felanvändning*: Vid användande av produkter finns det alltid en viss risk för felanvändning, vilka kan vara svåra att åtgärda då de kan bero på misstag eller avsaknad av erfarenhet. Dessa kan istället förebyggas med ökad kunskap,

tydligare rutiner etc. Därmed värderas dem inte vara risker som kräver någon produktåtgärd. Till detta hör delvis olämplig användning men även situationer då produkten inte används enligt avsett ändamål. Exempelvis kan oförsiktighet medföra att förpackningen brister och blir obrukbar eller att personal av misstag använder en öppnad förpackning. Då detta är osannolika situationer bedöms dessa inte kräva vidare åtgärder. Det finns även risk att produkten förvaras på ett felaktigt sätt där bland annat temperatur- eller tryckgränsen kan överskridas. Det är därmed viktigt att det tydligt framgår hur produkten skall förvaras samt att personal är medvetna om det. En annan typ av felanvändning kan vara att man kopplar slangar och andra komponenter på ett felaktigt sätt vid användning av perfusionslösningen. Det medför bland annat en viss risk för bildande av luftbubblor. Även detta kan främst förebyggas genom utbildning, rutiner och kontroller. Sammanfattningsvis kan enbart risker inom felanvändning minimeras genom preventivt arbete, men inte elimineras.

2) *Förpackningsutformning*: Att förpackningen är utformad på ett vis som minimerar riskerna är av ytterst vikt. Det är exempelvis viktigt att det tydligt framgår bäst före-datum för perfusionslösningen för att minimera risken av användning efter detta. Därutöver är det viktigt att det finns tydliga rutiner för kontroll av lagret för att vidare minimera risken. Användning efter hållbarhetstiden är en risk som behöver åtgärdas då dess risknivå uppgår till över 10 på riskanalysen.

Utöver detta finns det även en viss risk att vissa exemplar blir felaktigt tillverkade, som att de inte har förmåga att vara täta eller inte är sterila. Risker som dessa kommer alltid bestå då de är svåra att förutse och kan därmed inte åtgärdas. Däremot kan förbyggande kontroller av kvalitet minska sannolikheten av uppkomsten av dessa fel.

### C. Typ av förpackning

Systemet kräver en förpackning som via en ställning kan fästas så att perfusionslösningen kan färdas via slanganordning genom hydrostatiskt tryck. Typerna av förpackningar kan delas i 2, påse och flaska.

1) *Påse*: För påsar finns det färdiga fästen som kopplas till ställningar. Dessa kan enkelt implementeras för påsar av flera storlekar samt olika ställningar.

2) *Flaska*: För flaskor saknas färdiga fästen för upphängning av flaskor i önskad storlek som är kompatibla med systemets ställning. Utöver detta kräver även flaskor en luftad spik vid tillförsel av vätska. Detta krävs då volymen hos en stel flaska måste ersättas för upprätthållande av tryck. Vid för lågt tryck stoppas flödet. Påsarnas flöde kräver däremot inte att volymen i förpackningen ersätts med luft. Mängden luft som finns i flaskor kommer därmed vara större än den som finns i påsar. Luftmängden som finns i flaskorna medför att metoden tar längre tid att genomföra. [18]

Ytterligare är ett krav för förpackningen att det tydligt ska framgå om förpackningen är öppnad eller ej. Det kan tyckas enklare att stänga och återsluta en flaska, då den förses med ett lock. Detta kan lösas genom ett tamper-evident band som sätts kring flaskan och visar om förpackningen varit öppnad. Problemet är inte detsamma för en påse, då den direkt kopplas

Tabell II  
FMEA AV FÖRPACKNINGEN  
SI för allvarlighet(1-5), P står för sannolikhet(1-5) & RPN för risknivå(1-25)

Situation	Risk	SI	Orsak	P	RPN	Åtgärd
Oförsiktig användning, stress, misstag, etc.	Förpackning går sönder	1	Förpackning tappas, kontakt med vass yta, etc.	1	1	Reservförpackningar bör finnas
Otillräcklig kunskap, stress, etc.	Öppnad förpackning används	4	Otydligt att förpackning är bruten	1	4	Tydlig markering, rutinkontroll
Otillräckligt utbildad personal	Felanvändning	3	Bristande kunskap	1	3	Utbildning, kontrollrutiner
Stress, misstag, ouppmärksamhet, etc.	Överskridan av hållbarhetstid	4	Bristande kontroll, bristande markering	3	12	Tydligare markering, rutinkontroller av lager
Misstag, bristande kunskap, strömavbrott, etc.	Förvaras felaktigt	4	Bristande kunskap, otillräcklig information	2	8	Kontinuerlig temperaturkontroll, tydliga rutiner, tydligare markering
Under dess livslängd	Icke tät eller steril förpackning	5	Produktionsfel	1	5	Kvalitetskontroll
Användning av lösning	Luftbubblor i lösning	5	Icke tät koppling, fel i förpackning, fel i andra komponenter	2	10	Kvalitetskontroll, tydliga rutiner, utbildning
Under användning	Ej fungerande koppling	4	Produktionsfel	1	4	Tester, kvalitetskontroll

till slangen med infusionsaggregatet vid fyllnad och inte kan återslutas med ett lock. Infusionsaggregatet kommer sedan att spikas för att tillföra lösningen till systemet. För flaskan skulle även problemet kunna lösas genom att förse den med ett lock med två ingångar, där den ena kan nyttjas vid fyllnad och den andra till infusionsaggregatet. Dessa lock skulle däremot innebära inköp av ytterligare en del till systemet och bidra med ökade kostnader. Påsen har däremot två ingångar kopplade direkt till dess egna utformning och kräver ingen ytterligare del. [18]

Båda förpackningstyperna finns i diverse olika storlekar, där ingen av dem är perfekt anpassade efter toleransnivån för perfusionslösningen. Flaskan och påsen finns i en storlek som är 100 ml större än önskad storlek för förpackningen. För att få exakt önskad storlek skulle det krävas att utveckla en egen förpackning i båda fall. [18]

## IV. DISKUSSION

Valet av förpackning utgörs främst utifrån kravspecifikationen, men även aspekter som ekonomi och tillgänglighet. Att finna ett material som är fördelaktigt inom alla aspekter är inte alltid möjligt, därför jämförs flera av förpackningarnas egenskaper.

## A. Materialegenskaper

I resultatet presenteras material som uppfyller kravspecifikationen men trots det kan komma att uteslutas. Materialegenskaperna kan vara fördelaktiga men är mer kostsamma. Egenskaperna kan tyckas vara överflödiga då förpackningen ska vara en engångsprodukt. Medicinskt silikon används exempelvis inte till mat-applikationer eftersom det är för dyrt. Det kan därmed även antas vara för dyrt för att förpacka perfusionslösningen. Samma resonemang gäller för PEEK och PC. Det är önskvärt att valt material har en låg kostnad och är lättillgängligt, men samtidigt uppfyller resterande krav. Det finns andra material som ur ett kostnadsperspektiv är bättre, exempelvis polyeten, polypropen och PET. Dessa material besitter materialegenskaper som är tillräckligt bra samt är billigare alternativ och är därmed mer passande för en engångsprodukt.

Flertal av de presenterade materialen är idag välanvända material, för bland annat förpackningar, vilket förenklar produktionen och ökar tillgängligheten. De material som är mest lättillgängliga och idag välanvända är EVOH, PE, PP, PC, PET. Medicinskt silikon och PEEK är material som inte produceras i samma utsträckning allmänt eller som förpackningar. PEEK tillverkas enbart i mindre skalor, vilket försvårar processen att producera förpackningar vid uppskalning. Medicinskt silikon är däremot ett välanvänt material, men finns inte som en färdig förpackning enligt önskemålen.

En av kravspecifikationerna är att förpackningen ska kunna förvaras i rumstemperatur, detta ställer krav på hur materialet reagerar på temperaturförändringar. I *Tabell 1* redovisas värden för termisk nedbrytning. PC är det material med lägst temperatur för termisk nedbrytning, men eftersom förpackningen inte beräknas utsättas för något i närheten av denna temperatur kommer inte den termiska nedbrytningen vara avgörande för materialvalet.

Högt vattenuptag kan innebära förändrade materialegenskaper, som försämrad barriärförmåga. Det är därmed av hög relevans att jämföra de olika materialens vattenabsorption. PE, PP och HDPE är de material som har lägst vattenabsorption, enligt *Tabell 1*. Därefter följer EVOH, PEEK, PET och medicinskt silikon. Även om denna förpackning ska förvaras i rumstemperatur med normal luftfuktighet, behöver materialet på insidan av förpackningen kunna vara i kontakt med perfusionslösningen utan att dess egenskaper skall gå förlorade. Det finns ett förpackningsalternativ som består av två olika material, PE och EVOH, där EVOH enbart finns på utsidan av påsen. Det innebär att även om dess vattenabsorption är högt blir detta inget problem. Istället kan EVOH bidra med ett bra skydd mot gaser tack vare dess barriärförmåga. Det är viktigt att förpackningen kan förvaras under 3 månader utan förändrade materialegenskaper. Därmed kan vattenuptaget spela roll vid val av förpackning.

Materialens elasticitetsmodul kan jämföras vilket är betydelsefullt. Detta då förpackningen inte bör riskera att gå sönder vid transport, lagring eller eventuella olyckor. De mest elastiska materialen som jämförs i denna rapport är PE, medicinskt silikon samt HDPE. Det är svårt att avgöra vilken av dessa som är mest elastisk då dess elasticitetsmoduler skiljer sig beroende

på exakt sammansättning, syntesprocess etc. Dessutom anges den inte med exakta värden och överlappar mellan materialen.

Ett annat krav är att förpackningen skall vara biokompatibel. Det är däremot svårt att ge mått på och jämföra biokompatibilitet då det beror på applikation, mål, design etc. Det är även svårt att definiera en accepterbar respons. Samtliga material som behandlas antas ha tillräckligt god biokompatibilitet för givet syfte. Därmed kommer detta krav inte att vara det avgörande vid val av förpackning.

## B. Riskanalys

Då riskanalysen genomfördes oberoende av förpackning kommer samtliga risker vara relevanta oavsett förpackningsalternativ. Den främsta risken som behöver åtgärdas är användande efter hållbarhetstiden. Detta kan bemötas med tydliga markeringar för utgångstid samt tydliga rutiner med kontroll av lager. Resterande risker bedömdes vara accepterbara. Trots detta finns andra förebyggande medel som kan nyttjas, vilket tas upp i resultatet.

Det kan vara av intresse att utföra ytterliggare en riskanalys efter slutgiltigt val av förpackning, då egenskaper är materialberoende, vilka vidare kan analyseras. Detta kommer inte utföras i denna rapport med anledning av begränsningar i arbetet.

Det finns vidare risker som inte tagits upp kring användningen, som tillverkare inte kan åtgärda. Dessa har inte tagits upp på grund av begränsningar, samt att sannolikheten för inträffande bedöms låg. Dessa kan istället sammanfattningsvis åtgärdas med utbildning för undvikande av riskfyllda situationer.

## C. Typ av förpackning

Det är viktigt att jämföra förpackningarnas funktion med systemet, då det är ett av kraven. Båda förpackningstyperna, det vill säga påse och flaska, är kompatibla med systemet då det finns en ställning att koppla den till, önskade utgångar för tömning av lösning samt möjlighet till bibehållen sterilitet efter fyllning. För båda typerna är det möjligt att fästa förpackningen i en ställning. Däremot saknas fäste för flaskor, vilket medför att vid val av flaska som förpackning tillkommer ett behov att utveckla detta. Det skulle kräva både tid och pengar. För påsar finns det däremot flertalet olika alternativ som redan används.

Det är vidare även relevant att diskutera tiden för genomförandet av metoden på njuren. Under tiden som metoden utförs finns det en väntande patient. Därmed innebär en längre metod-tid en längre väntan för patienter, vilket kan öka både lidandet men även risker. Det är därmed önskvärt att ha en metod som genomförs på ett snabbt och smidigt sätt. Metoden med flaskan kan ta längre tid än med påsen, detta på grund av luftbubblor som påverkar flödet i systemet.

Vid jämförande av användbarhet hos påsen och flaskan är det intressant att utgå från användaren då användbarheten definieras utifrån den. I detta fall kommer användaren vara personal på sjukhus som genomför metoden. Då påsar är vanliga att använda på sjukhus har användaren större erfarenhet utav dessa, vilket medför en lägre risk för felanvändning.

## V. ETIK OCH HÅLLBAR UTVECKLING

Tillhörande projektet finns en del aspekter kring etik och hållbar utveckling att diskutera. Eftersom maskinen är en medicinteknisk produkt och syftar till att rädda liv, är det viktigt att prestandan är pålitlig. Engångsmaterial, djurförsök och material med miljöpåverkan är några val som kan diskuteras kring aspekterna etik och hållbar utveckling då de är nödvändiga för en pålitlig prestanda.

Eftersom materialet till förpackningen måste vara sterilt, är engångsförpackningar väsentliga och den optimala lösningen. Detta kan dock potentiellt ha en negativ miljöpåverkan. Materialvalet som diskuteras har alla en miljöpåverkan. Diskussionen kan därför leda till en jämförelse av nytta och påverkan. Det går inte att utesluta användandet av engångsartiklar och därför har det bedömts att miljöpåverkan är överkomlig. Men var går egentligen gränsen, vad är tillräcklig nytta för att påverkan ska vara överkomlig. [47]

Engångsartiklarna måste dessutom upprätthålla de krav som specificerats för att uppfylla önskad funktion. Många av kraven handlar om rätt val av material. Materialvalet som behandlas är plast och silikon, som båda har en negativ påverkan på miljön. Framställningsprocessen för både silikon och plast innebär användning av fossila råvaror, men miljöpåverkan är däremot varierande för de olika materialen. En kontroversiell fråga kan därmed bli om det är försvarbart att välja ett material som ur syftet att rädda liv är det bästa alternativet, trots att dess miljöpåverkan är högre. Detta val kan också påverkas av storleken på produktionen då miljöpåverkan kommer variera beroende på behovet. Valet av förpackning ur ett miljöperspektiv blir viktigare vid större uppskalning. Utöver materialtillverkningen har transport och avfallshantering också en miljöpåverkan. [48]

En annan aspekt som kan avgöra materialvalet är kostnadsfrågan. Ett miljövänligt alternativ som dessutom uppfyller alla delar i kravspecifikationen kan bli ekonomiskt kostsamt. Den tillhörande frågan blir då vilket pris man är villig att betala. Valet att betala en högre kostnad för ett miljövänligt alternativ, medför en lägre kvarstående budget som kan användas till att hjälpa andra lidande i sjukvården. Detta innebär att färre antal människor kan få hjälp i vården för att förpackningen ska vara miljövänlig. Vid valet av förpackning kommer därmed ett aktivt val av att prioritera människoliv eller miljön att behöva göras.

Systemet räknas som en medicinteknisk produkt, vilket gör att det finns regelverk att förhålla sig till. [49] För att säkerställa att systemet fungerar som tänkt och att alla regelverk uppfylls utförs djurförsök. Det etiska dilemmat som uppstår är värdesättandet av djur kontra människoliv. Djurförsöken motiveras ofta med att försöken tar fram möjligheter att utveckla metoder för att förbättra människoliv, men då sätts fortfarande liv i jämförelse med liv. [50]

## VI. SLUTSATSER

Slutsatsen av arbetet blir att den dubbelskiktade påsen av PE och EVOH är det mest optimala förpackningsalternativet. Detta då EVOH är den främsta gasbarriären, samt att PE på dess insida har en låg vattenabsorbtion. Dessutom är det

ett billigt alternativ med god tillgänglighet samt har ett bra elasticitetsvärde. Valet av påse grundar sig i dess användbarhet, minskad tid för metod samt tillgänglighet av tillbehör. Därmed är påsen en säker och integrerbar förpackning för lösningen.

## VII. EFTERORD

Vi vill rikta ett stort tack till Tove Lundgren Rassmus som handlett oss genom hela arbetet och kommit med värdefulla kommentarer såväl som nödvändig information för förståelse samt insiktsfulla synpunkter. Utan den hjälpen hade detta arbete inte varit möjligt. Även tack till Ludvig Sjöberg för att vi fick besöka UGLK Science kontor, vilket gav oss erfarenhet samt lärdom kring företagets arbete.

Vi vill även tacka Tomas Jansson för vägledning med rapportskrivande.

Arbetet har fördelats lika mellan båda författarna genom hela processen, där båda parter har varit med på samtliga moment och bidragit till rapporten på likvärdigt vis.

## REFERENSER

- [1] NITULESCU. N, NYQVIST. L. Malmö universitet; Hälsa och samhälle. 2022. *PATIENTERS UPLEVELSER AV VÄNTAN PÅ EN NJURTRANSPLANTATION*, link: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1642397/FULLTEXT02.pdf> (2023-02-22)
- [2] Srikanth P Reddy, Jens Brockmann, and PJ Friend. *Normothermic perfusion – a mini-review*, link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842890/> (2023-02-22)
- [3] Merorgandonation. 2023. *Statistik: Rekordmånga organdonatorer under 2022*, link: <https://merorgandonation.se/statistik-och-rapporter> (2023-02-22)
- [4] UGLK SCIENCE. 2023. *Increasing the number of organs available for transplantation*, link: <https://uglkscience.com/> (2023-02-22)
- [5] Njurförbundet. 2023. *Transplantation – en eftertraktad behandlingsform*, link: <https://njurforbundet.se/sjukdom-behandling/transplantation-en-eftertraktad-behandlingsform/> (2023-02-22)
- [6] Svensk MeSH Genomspolning. Link: <https://mesh.kib.ki.se/term/D010477/perfusion> (2023-05-09)
- [7] NE. *perfusion* link: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/perfusion> (2023-02-22)
- [8] Larsson, Roger. 2023-01-24. Föreläsning i E-hälsa (ETIF20) *Föreläsning 4 Introduktion till människateknikinteraktion*
- [9] University of Birmingham. *What does the Young's modulus tell us about a material?*. 2023. link: <https://www.birmingham.ac.uk/teachers/study-resources/stem/physics/youngs-modulus.aspx> (2023-05-05)
- [10] U.S. Food & Drug Administration. 2021. *Glossary of Biocompatibility Terms* link: <https://www.fda.gov/medical-devices/biocompatibility-assessment-resource-center/glossary-biocompatibility-terms> (2023-02-22)
- [11] Kumosa, Lucas. 2022-10-18. Föreläsning i Biomaterial (EXTG05) *Biocompatibility and Inflammatory Phenomena*
- [12] FDA. 1991. *Shelf life of medical devices* link: <https://www.fda.gov/media/72487/download> (2023-03-28)
- [13] Izdebska, J, Thomas. S (2016). *Thermal Degradation*. Printing on polymers.
- [14] Rutala, A, William, Weber, J, David. 2004-09-01. *Disinfection and sterilization in health Care Facilities: What Clinicians needs to know* link: <https://academic.oup.com/cid/article/39/5/702/2022846?login=true> (2023-03-28)
- [15] NE. *Filtrering* link: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/filtrering> (2023-03-28)
- [16] NE. *Permeabilitet* link: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/permeabilitet> (2023-03-28)
- [17] Hengko. *Vad är porstorlek? Allt du behöver veta* link: [https://www.hengko.com/sv/news/what-is-pore-size-all-you-need-to-know/\(2023-05-10\)](https://www.hengko.com/sv/news/what-is-pore-size-all-you-need-to-know/(2023-05-10))
- [18] Lundgren, Rassmus. Tove. *UGLK Science*. 2022-2023.
- [19] Apl. *Sterila Produkter* link: <https://www.apl.se/cdmo/kommersiell-tillverkning/sterila-produkter.html> (2023-03-28)

- [20] NE. *Inert* link: <http://www.ne.se/uppslagsverk/encykl-opedi/lang/inert> (hämtad 2023-03-29)
- [21] Viavest *Vad är inerta massor?* link: <https://viavest.se/foretaget/kloven/vad-ar-inerta-massor/> (2023-03-29)
- [22] Läkemedelsverket. *Vad är ett läkemedel?* link: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/kopa-anvanda-och-hantera/vad-ar-ett-lakemedel> (2023-03-28)
- [23] Terje, Aven and Wiley, Staff. *Risk Analysis* John Wiley & Sons, Incorporated, 2015. ProQuest Ebook Central, Page: 38-69. link: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/lund/detail.action?docID=4739940> (2023-03-28)
- [24] Svenska institutet för standarder. 2017. *Primärförpackningsmaterial för läkemedel - Särskilda krav för tillämpning av ISO 9001:2015 med hänvisning till Good Manufacturing Practice (GMP) (ISO 15378:2017)* link:<https://www.sis.se/produkter/foretagsorganisation/foretagsorganisation-och-foretagsledning-ledningssystem/ledningssystem/ss-en-iso-153782017/> (2023-03-28)
- [25] Naomi C. Paxton, Mark C. Allenby, Philip M. Lewis, Maria A. Woodruff. *Biomedical applications of polyethylene* European Polymer Journal. Volume 118. 2019. Pages 412-428. link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014305719300874> (2023-04-27)
- [26] U. Bruder. 2013. *Vårt att veta om plast*. Karlskrona. Bruder Consulting AB. ISBN 978-91-637-3182-2 (2023-05-04)
- [27] C. Maes, W. Luyten, G. Herremans, R. Peeters, R. Carleer and M. Buntinx. 2018. *Recent Updates on the Barrier Properties of Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer (EVOH): A Review*. Taylor & Francis. Polymer Reviews, 58:2, 209-246. link: 10.1080/15583724.2017.1394323 (2023-04-03)
- [28] K. Khanah Mokwena & Juming Tang. 2012. *Ethylene Vinyl Alcohol: A Review of Barrier Properties for Packaging Shelf Stable Foods*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 52:7, 640-650. link: 10.1080/10408398.2010.504903 (2023-04-03)
- [29] Special-plast AB produktion. *Vad är polypropen*. link: <https://www.special-plast.se/plastskolan/plast/vad-ar-polypropen/> (2023-05-09)
- [30] Kelly, M, Macdougall, K., Olabisi, O. *In vivo response to polypropylene following implantation in animal models: a review of biocompatibility* Int Urogynecol J 28, 171–180. 2017. link: <https://doi.org/10.1007/s00192-016-3029-1> (2023-04-28)
- [31] Hisham A. Maddah. *Polypropylene as a Promising Plastic: A Review* American Journal of Polymer Science. 2016. DOI:10.5923/j.ajps.20160601.01 (2023-04-28)
- [32] Berner, Christian. *Ett okrossbart transparent materialt för skyddsglasning*. Juni 2016. Link: <https://www.christianberner.se/globalassets/leverantorer/christian-berner/teknisk-plast/dokument/polykarbonat-pc/polykarbonat-pc.pdf> (2023-04-27)
- [33] Aikon. *Medicinteknisk utrustning - medicinskt godkända lösningar för hälsovårdsapplikationer*. Link: <https://www.aikon.fi/sv/anvandningsomraden/medicinteknisk-utrustning> (2023-04-28)
- [34] Livsmedelsverket. *Plast*. link: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/tillagning-och-forvaring/forpackningar/plast> (2023-05-09)
- [35] Seitz, Helmut, Marlovits, Stefan, Schwendenwein, Ilse, Müller, Elisabeth, Vécsei, Vilmos. *Biocompatibility of polyethylene terephthalate (Trevira® hochfest) augmentation device in repair of the anterior cruciate ligament* Biomaterials, Volume 19, Issues 1–3, 1998. Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961297002019> (2023-04-28)
- [36] Nisticò, R. *Polyethylene terephthalate (PET) in the packaging industry* Polymer Testing. Volume 90, 2020. Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142941820310333> (2023-04-28)
- [37] Cosco Bay Molding. *What is Liquid Silicone Rubber (LSR)?*. link: <https://www.cascobaymolding.com/silicone> (2023-04-28)
- [38] Ling, X. *Polyether Ether Ketone (PEEK) Properties and Its Application Status* IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2020. link: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/453/1/012080/pdf> (2023-04-27)
- [39] Fried, Joel R. 2014. *POLYMER SCIENCE AND TECHNOLOGY* Pearson Education. Third Edition. link: [https://www.eng.uc.edu/beaucag/Classes/Properties/Books/Joel%20R.%20Fried%20-%20Polymer%20Science%20and%20Technology-Prentice%20Hall%20\(2014\).pdf](https://www.eng.uc.edu/beaucag/Classes/Properties/Books/Joel%20R.%20Fried%20-%20Polymer%20Science%20and%20Technology-Prentice%20Hall%20(2014).pdf) (2023-05-05)
- [40] Rabbat, C, Awad, S, Villot, A, Andres, Y. 2022. *Towards the Production of High Added-Value Products from the Pyrolysis and Steam Pyro-Gasification of Five Biomass-Based Building Insulation Materials at End-of-Life*. Link: [https://www.researchgate.net/figure/TG-DTA-curves-of-thermal-degradation-of-a-LDPE-b-PP-c-municipal-waste-plastics\\_fig4\\_271053026](https://www.researchgate.net/figure/TG-DTA-curves-of-thermal-degradation-of-a-LDPE-b-PP-c-municipal-waste-plastics_fig4_271053026)(2023 – 05 – 09)
- [41] E.Esmizadeh, C.Tzoganakis and T. H. Mekonnen. 2020. *Thermal Decomposition and Ceramifying Process of Ceramifiable Silicone Rubber Composite with Hydrated Zinc Borate*. Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464851/> (2023-05-09)
- [42] Redjala, S, Ferhoum, R, Aït Hocine, N & Azem, S. *Degradation of Polycarbonate Properties Under Thermal Aging*. Journal of Failure Analysis and Prevention volume. Link: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11668-019-00630-0> (2023-05-09)
- [43] Pielichowski, K, Njuguna, J. 2019. *Thermal Degradation of Polymeric Materials*. Rapra Technology. Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040603119303776> (2023-05-09)
- [44] Skvorčinskienė, R, Kiminaitė, I, Vorotinskienė, L, Jančauskas, A, Paulauskas, R. 2023 *Complex study of bioplastics: Degradation in soil and characterization by FTIR-ATR and FTIR-TGA methods*. Link: [https://www.researchgate.net/figure/Degradation-Temperature-of-HDPE-determined-by-DTA-TGA\\_tbl1\\_258456377](https://www.researchgate.net/figure/Degradation-Temperature-of-HDPE-determined-by-DTA-TGA_tbl1_258456377)(2023 – 05 – 09)
- [45] Song, J, Huang, Z, Qin, Y, and Li, X. 2019. *Thermal Decomposition and Ceramifying Process of Ceramifiable Silicone Rubber Composite with Hydrated Zinc Borate*. Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566511/> (2023-05-09)
- [46] P. Patel, T. Richard Hull, Richard W. McCabe, Dianne Flath, John Grasmeyer and Mike Percy. 2010. *Mechanism of Thermal Decomposition of Poly(Ether Ether Ketone) (PEEK) From a Review of Decomposition Studies* Link: <https://core.ac.uk/reader/6650> (2023-05-09)
- [47] Fagerberg B Berko L Teghammar A, SandLindskog *Hälso- och sjukvården påverkar klimatet*H. Läkartidningen, 2019. link: <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/temaartikel/2019/02/halso-och-sjukvarden-paverkar-klimatet/> (2023-04-03)
- [48] Region Stockholm, naturvårdsverket 2020. *Klimatpåverkan från livscykeln av polyeten baserade engångsprodukter* link:<https://www.naturvardsverket.se/4a605c/globalassets/ammen/plast/dokument/klimatpaverkan-fran-livscykeln-av-polyeten-baserade-engangsprodukter-2020.pdf> (2023-04-03)
- [49] Läkemedelsverket. 2022. *Regelverk för medicintekniska produkter* link: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik/tillverka/regelverk> (2023-04-03)
- [50] Läkemedelsverket. 2022. *Två sidor av saken: forskningens nytta och djurens moraliska status* link: <https://djurforsok.info/etiken-kring-djurforsok/tva-sidor-av-saken> (2023-04-03)