

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale

in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Magistrale

Sviluppo, validazione e certificazione di dispositivi medici monouso sterili per la preparazione automatica di farmaci iniettabili



Relatore
Marco Knaflitz

Candidato
Nicolò Squartini

Anno Accademico 2019/2020

Sommario

Abstract	4
Abstract: English Version	5
1. Introduzione	6
1.1. Loccioni	7
1.2. Preparazioni Parenterali	8
1.3. Sistema Automatizzato per la Preparazione di Farmaci Iniettabili.....	8
1.4. Processo di Preparazione di Soluzioni Parenterali.....	12
1.5. Metodi di Trasferimento di Farmaci Liquidi	13
1.6. Linea per il Trasferimento di Farmaci Liquidi e Solvente.....	14
1.7. Dispositivo Medico.....	17
1.8. Regolamentazione dei Dispositivi Medici in Europa	19
1.9. Regolamentazione dei Dispositivi Medici negli Stati Uniti d’America	22
2. Progettazione del Dispositivo	25
2.1. Analisi del Problema.....	26
2.2. Soluzione Proposta	28
2.3. Definizioni Specifiche del Dispositivo	32
2.4. Realizzazione del Prodotto	34
2.5. Varianti del Dispositivo	36
2.6. Selezione dei Componenti	38
2.7. Modello 3D del Dispositivo.....	43
2.8. Selezione del Materiale dei Tubi	45
2.9. Dimensionamento dei Condotti	46
2.9.1. Determinazione della Lunghezza dei Condotti	47
2.9.2. Prova per il Dimensionamento del Diametro dei Condotti	47
2.9.3. Risultati della Prova di Dosaggio	52
2.9.4. Determinazione del Diametro del Condotta.....	60
2.10. Versioni Definitive del Dispositivo	62
3. Prove di Validazione	65
3.1. Prova di Riempimento	66
3.1.1. Determinazione del Volume di Riempimento	67



3.1.2. Definizione dei Parametri per il Ciclo di Riempimento	68
3.2. Prova di Resistenza all'Usura Meccanica	69
3.3. Prova per le Perdite	72
3.4. Prova di Trazione	73
3.5. Prova di Perforazione.....	75
3.6. Prova per la Trasparenza.....	77
3.7. Determinazione della Contaminazione da Particolato	77
4. Certificazione del Dispositivo	80
4.1. Identificazione del Dispositivo	82
4.2. Descrizione del Dispositivo	83
4.3. Norme Applicabili	84
4.3.1. Norme Generali	85
4.3.2. Norme relative all'Etichettatura	86
4.3.3. Norme relative alla Biocompatibilità	87
4.3.4. Norme relative alla Sterilizzazione del Prodotto	88
4.3.5. Norme relative all'Imballaggio e Confezionamento	89
4.3.6. Norme Tecniche	89
4.4. Biocompatibilità.....	90
4.4.1. Prova di Citotossicità.....	93
4.4.2. Prova di Sensibilizzazione Allergica	93
4.4.3. Prova di Reattività Intracutanea	94
4.4.4. Prova di Tossicità Sistemica Acuta	94
4.4.5. Prove per la Pirogenicità.....	95
4.4.6. Prova di Emolisi per Contatto Indiretto.....	96
4.5. Confezionamento del Prodotto	96
4.6. Sterilizzazione del Prodotto	98
4.7. Etichettatura e Istruzioni per l'Uso	100
4.8. Gestione del Rischio	101
4.8.1. Piano di Gestione del Rischio.....	102
4.8.2. Analisi e Controllo del Rischio	104
4.8.3. Rapporto Finale sulla Gestione del Rischio	106
4.9. Fascicolo Tecnico	109
4.9.1. Classificazione del Dispositivo	110
4.9.2. Valutazione Clinica	111



4.10. US FDA Premarket Notification.....	113
5. Conclusioni	115
6. Bibliografia	118
Indice delle Figure	124



Abstract

La crescente richiesta in ambito ospedaliero di soluzioni farmaceutiche iniettabili ha portato allo sviluppo di sistemi automatizzati che hanno permesso di migliorare la ripetibilità e sicurezza del processo di preparazione di medicinali liquidi. Questo lavoro di tesi tratta lo sviluppo di un dispositivo medico utilizzato per il trasferimento e dosaggio di liquidi, da utilizzare all'interno di un nuovo sistema automatizzato per la preparazione di sacche contenenti farmaci iniettabili non tossici.

Dapprima sono state definite le specifiche di progetto del dispositivo, il quale doveva essere monouso, sterilizzabile, accurato e veloce dal punto di vista del dosaggio dei liquidi tramite una pompa peristaltica. Analizzando le fasi di lavoro del sistema automatizzato in fase di sviluppo, è stato ritenuto necessario sviluppare tre diverse varianti del prodotto, dopodiché sono stati definiti i materiali più idonei ed i componenti necessari per connettere il dispositivo agli appositi contenitori di liquidi. Diversi campioni del dispositivo sono stati sottoposti a una prova di dosaggio dei liquidi all'interno di una sacca, durante la quale è stata valutata l'accuratezza e la velocità del processo, al fine di definire le dimensioni del diametro del tubo nel tratto da inserire all'interno della pompa peristaltica. Successivamente è stato valutato il dispositivo in termini di efficacia e sicurezza tramite delle prove di validazione svolte in laboratorio, i cui esiti hanno permesso di stabilire la conformità del prodotto alle specifiche di progetto e alle norme applicabili.

Contemporaneamente alla fase di progettazione e validazione è stato redatto il fascicolo tecnico del dispositivo secondo il Regolamento UE 2017/745 ed è stata dimostrata la conformità del prodotto ai requisiti richiesti dalla US FDA per la Premarket Notification. Tra le parti più rilevanti di questo lavoro è possibile individuare il processo di gestione del rischio, la valutazione sulla biocompatibilità e la dimostrazione di efficacia dei processi di sterilizzazione e confezionamento del dispositivo.

Attualmente il dispositivo oggetto di questa tesi non è disponibile sul mercato europeo ed americano in quanto è ancora in fase di svolgimento il trattamento di invecchiamento accelerato su alcuni campioni di prodotto, sui quali saranno svolte delle prove per verificare quale è la durata di conservazione del dispositivo.



Abstract: English Version

The increasing demand for injectable pharmaceutical solutions has led to the development of automated systems. These technologies have made possible to improve the repeatability and safety of the process of preparing liquid medicines. This work consists of following the development of a medical device for the transfer and dosage of liquids, to be used in a system under development for automated preparation of bags containing non-toxic injectable drugs.

By defining the design specifications, it was stated that the device had to be disposable, sterilizable, accurate and fast when dosing liquids by means of a peristaltic pump. Analysing the work phases of the automated system under development, it was deemed necessary to develop three different variants of the product. Then, the most suitable materials and the components necessary to connect the device to the appropriate liquid containers were defined. Several samples of the device were subjected to a liquid dosage test inside a bag, in which the accuracy and speed of the process were assessed. This test was performed in order to define the dimensions of the tube diameter in the section to be inserted inside the peristaltic pump. Subsequently, the characteristics of the device in terms of performance and safety were assessed by means of laboratory validation tests. The results of these tests established the conformity of the product to the design specifications and applicable standards.

At the same time, the technical file of the device was drawn up according to EU Regulation 2017/745 and the compliance of the product with the requirements imposed by the US FDA for the Premarket Notification was demonstrated. Among the most relevant parts of this work it is possible to identify the risk management process, the assessment of biocompatibility and the demonstration of the effectiveness of the sterilization and packaging processes of the device.

Currently, the device object of this thesis is not available on the European and American markets. Indeed, accelerated aging treatment is still being carried out on some product samples, on which tests will be carried out to verify what is the shelf life of the device.



1. Introduzione

Al giorno d'oggi, la somministrazione di medicinali per via parenterale, soprattutto tramite infusione e iniezione, è una delle terapie più diffuse in ambito ospedaliero per la cura e il trattamento dei pazienti [1].

A causa della crescente importanza in ambito ospedaliero di queste terapie, è sempre più necessario un metodo per produrre medicinali parenterali in modo affidabile dal punto di vista della qualità del processo [2]. Per questo motivo negli ultimi trenta anni sono stati sviluppati dei sistemi automatici e semi-automatici destinati ad essere utilizzati per la preparazione di farmaci liquidi. Alcuni di questi dispositivi aiutano l'operatore in alcune fasi dell'allestimento del medicinale [3], mentre quelli più innovativi sono in grado di svolgere l'intera preparazione, trasferendo in modo automatizzato il liquido da un contenitore iniziale ad uno finale, simulando il lavoro che tradizionalmente esegue il farmacista. In questi sistemi automatizzati particolare attenzione deve essere dedicata al processo di trasferimento dei liquidi per la preparazione dei farmaci iniettabili, soprattutto riguardo gli strumenti utilizzati e le loro caratteristiche.

L'obiettivo di questa tesi è seguire lo sviluppo di un dispositivo medico utilizzato per il trasferimento e dosaggio di liquidi finalizzato alla preparazione automatizzata di sacche contenenti farmaci iniettabili non tossici. In particolare, il presente studio è focalizzato sulle fasi antecedenti l'immissione sul mercato di tale dispositivo medico.

Per prima cosa è stata illustrata la fase di progettazione del dispositivo, evidenziando e motivando le soluzioni adottate al fine di avere un prodotto con ottime prestazioni in termini di efficacia e sicurezza. Successivamente sono state presentate le prove di validazione effettuate sul dispositivo medico in modo tale da verificare che i requisiti definiti in fase di progettazione in termini di efficacia e sicurezza siano rispettati. Infine è stato presentato il processo di certificazione del dispositivo, necessario per rendere possibile il commercio del prodotto in fase di sviluppo nel mercato europeo e statunitense.

Tale lavoro è stato svolto interamente all'interno dell'impresa Loccioni, che sfrutterà questo dispositivo medico per trasferire farmaci liquidi e solvente in un sistema automatizzato per la preparazione di sacche contenenti farmaci non tossici, attualmente in fase di sviluppo.

1.1. Loccioni

La presente tesi è svolta interamente in collaborazione con l'impresa Loccioni, fondata in provincia di Ancona nel 1968 da Enrico Loccioni. L'attività dell'impresa è basata principalmente sullo sviluppo di sistemi di misura, controllo e automazione, con il fine di migliorare la qualità e l'efficienza di prodotti e processi.

I principali progetti in cui l'impresa Loccioni si è specializzata sono:

- Energy: dedicato allo sviluppo di sistemi per la produzione, l'efficienza ed il risparmio dell'energia;
- Environment: dedicato alle soluzioni per il monitoraggio ambientale;
- Home: per il mondo degli elettrodomestici e delle tecnologie per l'abitazione;
- Mobility: dedicato all'industria della mobilità;
- Humancare: per il mondo della sanità, della nutrizione e del benessere della persona.

Il lavoro svolto in questa tesi si colloca all'interno del progetto Humancare, il quale ha fatto dello sviluppo di tecnologie per la robotica ospedaliera l'attività principale. Tale attività, cominciata con una collaborazione tra l'impresa Loccioni e l'Azienda Ospedaliero Universitaria - Ospedali Riuniti di Ancona, nel corso degli anni ha coinvolto alcuni dei più importanti ospedali al mondo, come l'americana Cleveland Clinic.

Attualmente l'impresa Loccioni è uno dei produttori più all'avanguardia di robot per la farmacia ospedaliera, grazie a sistemi come APOTECAchemo e APOTECAunit.

1.2. Preparazioni Parenterali

Le preparazioni parenterali vengono definite dalla farmacopea europea come preparazioni sterili destinate ad essere somministrate tramite infusione, iniezione o impianto nel corpo umano o animale [4].

La somministrazione di farmaci per via parenterale avviene attraverso l'uso di aghi ipodermici e siringhe ed è uno dei metodi di trattamento più comuni in ambito ospedaliero. L'elevata diffusione di questa tecnica di somministrazione è dovuta alla maggior velocità con cui un farmaco iniettato o infuso nel corpo umano agisce e, soprattutto, all'ampio spettro di farmaci utilizzabili per via parenterale [1]. Tuttavia, a causa dell'invasività che caratterizza questo metodo di somministrazione, sono necessari vari accorgimenti durante la preparazione dei medicinali iniettabili, al fine di garantire la sterilità della soluzione e ridurre al minimo il rischio di infezioni nel paziente [5].

Tradizionalmente la preparazione ospedaliera di farmaci iniettabili viene eseguita manualmente da un operatore esperto, il quale utilizza numerose precauzioni al fine di garantire un processo asettico. Esso deve, ad esempio, indossare guanti sterili e lavorare sotto cappa. Quest'ultimo accorgimento oltre ad assicurare la sterilità della preparazione garantisce anche la minima esposizione dell'operatore stesso alle sostanze con cui sta lavorando [6]. Tuttavia, nonostante i vari accorgimenti adottati, il metodo tradizionale di preparazione di soluzioni parenterali presenta un sensibile rischio residuo di contaminazione del contenitore del prodotto finito e dell'ambiente di lavoro. Inoltre, i processi manuali di produzione di farmaci iniettabili sono affetti da una scarsa ripetibilità e dalla concreta possibilità di errore da parte dell'operatore [7]. Per tutti questi motivi sono nati dei sistemi automatizzati per la preparazione di farmaci iniettabili.

1.3. Sistema Automatizzato per la Preparazione di Farmaci Iniettabili

A partire dal 1991 sono stati sviluppati vari sistemi automatizzati che permettono la produzione di soluzioni parenterali in modo personalizzato, nonostante già in precedenza



alcuni sistemi con funzioni simili erano stati ideati [1]. Successivamente, sono state sviluppate pompe che permettono il trasferimento automatizzato di farmaci liquidi e solvente. Questi strumenti vengono utilizzati dall'operatore durante la fase di dosaggio dei liquidi all'interno del contenitore finale e, se necessario, all'interno del flacone contenente le polveri di farmaco da ricostituire. Tuttavia, queste pompe non sono completamente sicure dal punto di vista della contaminazione ambientale e microbiologica del prodotto, in quanto si trattano di apparecchi che non operano all'interno di un ambiente di lavoro chiuso.

Un punto di svolta si è raggiunto nel 2007 grazie a Loccioni, che ha sviluppato un sistema completamente automatizzato, focalizzandosi sulle preparazioni di farmaci chemioterapici, considerati i più pericolosi e tossici da manipolare. È così nato APOTECACHemo, un dispositivo in grado di realizzare in modo completamente automatico preparazioni di farmaci chemioterapici [8].

Nell'ambito della terapia chemioterapica le preparazioni farmaceutiche sono personalizzate in base alle condizioni del paziente. Poiché i farmaci chemioterapici sono classificati come *hazardous drugs* dal National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), è necessario evitare di esporre gli operatori a queste sostanze [9]. Per questa ragione il sistema prepara il farmaco all'interno di una camera chiusa dove è applicata una pressione negativa, in modo tale da non far fuoriuscire alcuna sostanza tossica dall'ambiente di lavoro. L'operatore ha esclusivamente il compito di inserire i dosaggi desiderati attraverso un software ed i flaconi di farmaci da utilizzare all'interno del sistema.

Vari studi hanno confermato i notevoli passi in avanti compiuti con il sistema nella preparazione sterile di farmaci iniettabili, il quale garantisce un'ottima ripetibilità a fronte di un ridotto errore medio di dosaggio. Infatti, in più del 99% dei casi, l'errore medio di dosaggio risulta inferiore al 10%, cioè al limite massimo stabilito dalla farmacopea italiana [10]. Ciò è reso possibile dai vari sensori e meccanismi di monitoraggio della produzione di cui è fornito APOTECACHemo, come ad esempio bilance e telecamere.





Figura 1: il sistema APOTECAchemo durante una preparazione farmaceutica [11].

La necessità di un processo di preparazione asettico e altamente ripetibile anche per i farmaci non tossici ha portato in seguito allo sviluppo di APOTECAunit. Questo sistema è stato lanciato sul mercato nel 2016 ed è utilizzato per la preparazione di sacche e siringhe contenenti medicinali iniettabili come antibiotici, antiemetici, diuretici e cortisonici [12]. APOTECAunit sfrutta dunque le innovazioni apportate nella pratica farmaceutica da APOTECAchemo, applicandole alla preparazione di farmaci non tossici. Tuttavia, sostanziali differenze caratterizzano il macchinario destinato alla preparazione di farmaci chemioterapici da quello di più recente sviluppo. Ad esempio, il sistema all'interno della camera di preparazione del farmaco mantiene una pressione positiva, in modo tale da garantire la massima asetticità dell'area di lavoro. Questo è stato reso possibile grazie alla

non tossicità dei farmaci utilizzati. Inoltre, poiché le preparazioni di farmaci sono altamente standardizzate, è possibile produrre interi lotti dello stesso farmaco.

Il sistema automatizzato all'interno di cui verrà utilizzato il dispositivo medico oggetto di questo lavoro di tesi è realizzato sulla base di APOTECAunit.



Figura 2: il sistema automatizzato APOTECAunit: 1. Area di carico componenti, 2. Magazzino interno, 3. Area di preparazione del farmaco, 4. Area di scarico prodotto finito, 5. Sistema di trattamento dell'aria con filtri HEPA [12].

1.4. Processo di Preparazione di Soluzioni Parenterali

A causa della grandissima varietà di farmaci esistenti, il processo di preparazione di medicinali per infusione e iniezione è molto variabile. È possibile però individuare un passaggio comune a tutti i vari processi di preparazione di soluzioni parenterali, che consiste nel dosaggio del farmaco e del solvente all'interno del contenitore finale. Durante questa fase il farmaco allo stato liquido viene dosato assieme al solvente, tramite iniezione, all'interno dei contenitori finali, che di norma sono sacche, siringhe o pompe elastomeriche. In alcuni casi, come nelle preparazioni chemioterapiche, è possibile iniettare anche più di un farmaco all'interno dello stesso contenitore finale.

Un'altra procedura spesso presente durante la preparazione di soluzioni parenterali è la ricostituzione delle polveri di farmaco. Questo passaggio è necessario quando il prodotto da utilizzare per ottenere la soluzione finale è inizialmente allo stato solido, cioè sotto forma di polveri o granuli. Per ricostituire il prodotto, portandolo allo stato liquido, l'operatore o il sistema inietta una precisa dose di soluzione acquosa all'interno del flacone che contiene il farmaco in forma solida, per poi mettere in agitazione tale contenitore al fine di disciogliere completamente il prodotto e ottenere così il farmaco pronto da essere dosato nel recipiente finale.

I possibili errori di processo che influiscono sulla qualità del prodotto finito possono essere suddivisi in tre categorie:

- errori di diluizione;
- errori di mescolamento;
- contaminazione della soluzione.

Tra gli errori di diluizione sono compresi l'utilizzo di un solvente non sterile, un errato dosaggio del diluente o l'assenza totale del dosaggio del solvente. Sono invece classificati come errori di mescolamento l'inserimento di più farmaci nella stessa preparazione [13]. Ovviamente quest'ultimo non è considerato un errore quando la preparazione prevede la combinazione di più farmaci, come nel caso delle preparazioni chemioterapiche. Il terzo tipo di errore avviene quando si ha un livello di sicurezza di sterilità (SAL) superiore alla quantità stabilita dalla farmacopea di riferimento. Generalmente il SAL accettato corrisponde a un valore di 10^{-6} , corrispondente a una probabilità di contaminazione microbiologica del



prodotto uguale o inferiore a uno su un milione [14]. La contaminazione può avvenire a causa di un contatto del farmaco con l'ambiente esterno, di un errata sanificazione dell'ambiente di lavoro oppure a causa di una mancata osservazione delle regole igieniche da parte dell'operatore.

1.5. Metodi di Trasferimento di Farmaci Liquidi

Il trasferimento di solvente e farmaco liquido tra diversi contenitori è un procedimento fondamentale durante le varie fasi di preparazione di medicinali iniettabili. È necessario, ad esempio, durante la fase di ricostituzione del farmaco in polvere e durante la fase di dosaggio del farmaco e del solvente all'interno del contenitore finale. Nelle preparazioni di farmaci iniettabili vengono in genere sfruttati due metodi per il trasferimento di liquidi tra contenitori:

- **Utilizzo di siringhe come dosatori di liquido:** questo è un metodo molto preciso e accurato, in quanto questi strumenti spesso sono calibrati in millilitri e quindi è possibile controllare la quantità di liquido trasferito;
- **Utilizzo di linee di trasferimento per liquidi:** questi dispositivi consistono in canali adibiti al trasferimento di farmaci liquidi e solvente da un contenitore iniziale ad uno finale. Questo metodo è meno preciso del primo, per cui è sempre necessario un monitoraggio gravimetrico o volumetrico per il corretto dosaggio dei liquidi.

Il trasferimento di liquido tramite l'utilizzo di siringhe è possibile sia nella preparazione tradizionale eseguita dall'operatore, sia in alcuni sistemi automatizzati, come APOTECACHemo [7]. D'altra parte, il metodo che sfrutta le linee di trasferimento per liquidi è utilizzato prevalentemente all'interno di sistemi automatizzati, provvisti dei necessari strumenti per il monitoraggio del dosaggio. Tuttavia, è possibile utilizzare il dispositivo per il trasferimento dei liquidi anche durante le preparazioni manuali [15].

Uno dei vantaggi nell'utilizzo di questi dispositivi rispetto all'utilizzo di dosatori a siringa risiede soprattutto nel fatto che in questo modo il trasferimento dei liquidi è notevolmente velocizzato. Infatti trasferendo i liquidi per mezzo di una siringa è necessario un maggior numero di passaggi di lavoro, in quanto l'operatore deve perforare con l'ago il tappo o la



porta del contenitore iniziale, aspirare la quantità desiderata di liquido, perforare poi il tappo o la porta del contenitore finale e infine iniettare al suo interno il contenuto della siringa. Invece, utilizzando una linea di trasferimento per liquidi, l'operatore connette i contenitori al tubo tramite gli adattatori presenti alle estremità del dispositivo. Il trasferimento avviene poi sfruttando la gravità o la pressione generata da una pompa, forzando il liquido a muoversi dal contenitore iniziale a quello finale.

Inoltre, è stato dimostrato tramite uno studio, condotto dal 2000 al 2005 in farmacie ospedaliere statunitensi, che l'utilizzo di linee di trasferimento per farmaci liquidi permette di ridurre la contaminazione dell'ambiente di lavoro anche quando la preparazione non è automatizzata e all'interno di una camera chiusa. Questo metodo di dosaggio è dunque in grado di minimizzare l'esposizione dell'operatore alle sostanze con cui sta lavorando [16].

1.6. Linea per il Trasferimento di Farmaci Liquidi e Solvente

Una linea per il trasferimento di farmaci in genere è composta da un tubo, solitamente in materiale polimerico flessibile, che presenta alle estremità degli adattatori in grado di connettere il dispositivo con i contenitori. La dimensione e il tipo di tali adattatori varia in base al recipiente che si utilizza. Ad esempio, per le sacche generalmente si utilizzano degli aghi più grandi rispetto a quelli utilizzati per perforare i tappi dei flaconi.

In genere queste linee sono connesse a pompe volumetriche che favoriscono e velocizzano il trasferimento dei fluidi. Le pompe peristaltiche sono gli apparecchi più usati per questo scopo, in quanto sono facilmente utilizzabili dall'operatore, garantiscono una buona precisione nel dosaggio del liquido e, soprattutto, non entrano in contatto direttamente con il fluido. Infatti la pompa peristaltica interagisce solamente con il tubo, posizionato in un apposito alloggiamento all'interno del dispositivo. Fornisce infatti prevalenza al fluido mediante un rotore provvisto di due o più rulli che ruotando vanno a strozzare il tubo. Questo, deformandosi, provoca l'avanzamento del fluido al suo interno. Dunque, per garantire la continuità di funzionamento della pompa, è necessario che il tubo utilizzato sia costituito da un materiale elastico che riesce a recuperare la sua forma originale dopo la deformazione [17].



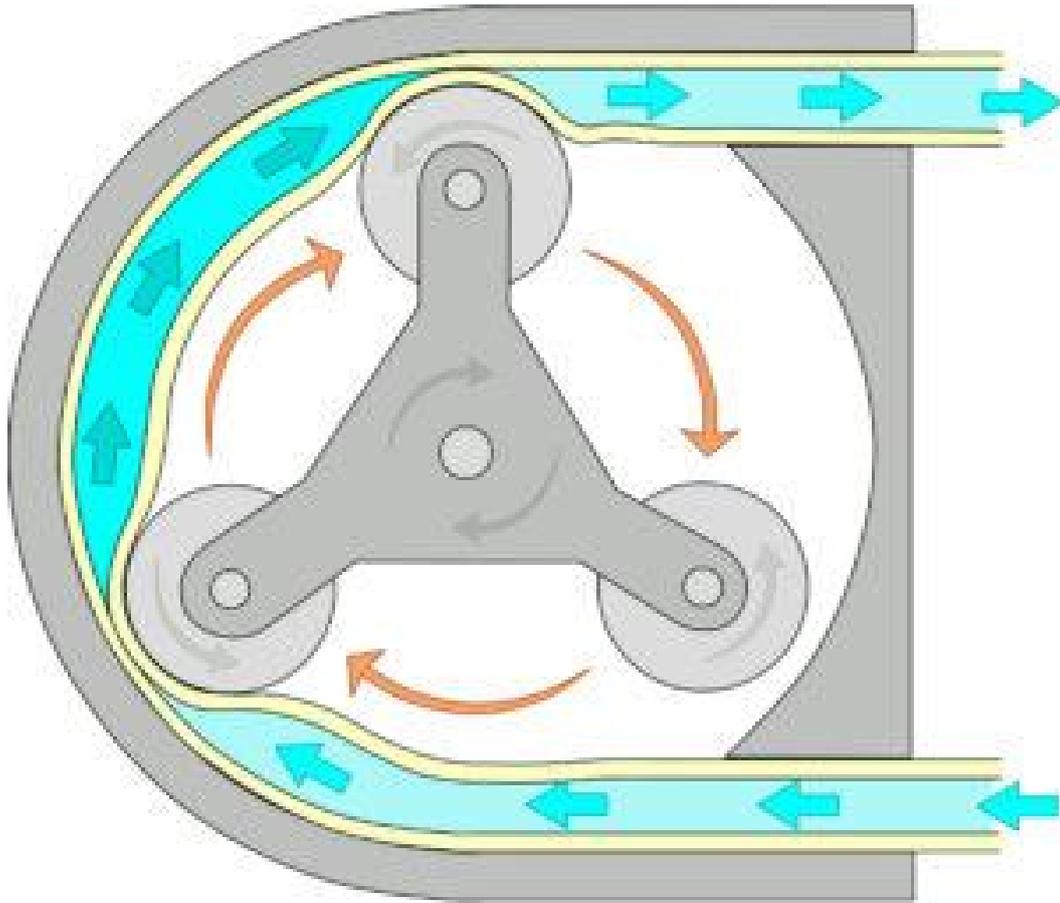


Figura 3: schema di funzionamento di una pompa peristaltica rotativa [18]

Per via della conformazione e modalità di lavoro, le caratteristiche di questi dispositivi medici sono in genere molto simili a quelle dei set per somministrazione intravenosa di liquidi. Per questo motivo, al fine di identificare le caratteristiche necessarie per una buona linea di trasferimento per farmaci liquidi, è possibile seguire la norma 8536-9:2015, che si applica ai tubi per fluidi sterilizzati monouso utilizzati con attrezzature di infusione a pressione.

Le linee di trasferimento per farmaci liquidi devono dunque essere:

- Trasparenti, così da permettere di verificare l'effettivo scorrimento dei liquidi all'interno del tubo;
- Affidabili dal punto di vista del volume di infusione, in modo da ridurre al minimo gli errori durante la preparazione della soluzione;

- Progettate in modo tale da ridurre al minimo la contaminazione da particolati, per cui le superfici devono essere uniformi e pulite;
- Resistenti a trazione;
- Impermeabili all'aria, ai liquidi e ai microorganismi;
- Sterili, dunque devono essere state sottoposte a un ciclo di sterilizzazione convalidato;
- Costituite di materiali biocompatibili;
- Prive di elementi pirogenici ed emolitici, a causa del contatto, seppur indiretto col flusso sanguigno del dispositivo.

Tuttavia, alcuni requisiti richiesti dalla ISO 8536-9:2015, come ad esempio la presenza di aghi per infusione conformi alla norma 7864 e la specifica del volume di conservazione, possono non essere necessari, per via della differenza di destinazione d'uso tra le linee di trasferimento farmaci e il resto dei dispositivi trattati nella norma 8536-9 [19].

Infine, è necessario che il materiale di cui è composto il prodotto sia compatibile con i farmaci con cui deve andare a lavorare. Questo requisito, dovuto alla destinazione d'uso del prodotto, si rende indispensabile in quanto è fondamentale garantire un corretto dosaggio e l'assenza di reattività della soluzione a contatto con il dispositivo, evitando così rischi per il paziente.

Uno dei primi dispositivi ad utilizzare una linea per il trasferimento di liquidi durante la preparazione farmaceutica è stato *BD PhaSealTM*, descritto come un sistema chiuso per le preparazioni di medicinali iniettabili. Tale dispositivo è stato sviluppato dalla Becton, Dickinson and Company con lo scopo di diminuire la contaminazione dei prodotti farmaceutici parenterali durante le preparazioni manuali, perciò tale linea non è utilizzabile all'interno di un sistema automatizzato per la preparazione di farmaci [20]. Invece, una delle prime linee di trasferimento di medicinali liquidi introdotta sul mercato per essere utilizzata in dispositivi per la preparazione automatica è *EXACTAMIX Inlet*, prodotto dalla Baxter Corporation. Questo dispositivo è destinato ad essere utilizzato all'interno dell'omonimo sistema automatizzato, EXACTAMIX, di cui esistono varie versioni [21].





Figura 4: linee di trasferimento per farmaci liquidi, accessori del sistema BD Phaseal™ [22]



Figura 5: linea per il trasferimento di farmaci liquidi, Exactamix inlet [23]

1.7. Dispositivo Medico

Una linea di trasferimento di liquidi per la preparazione di farmaci è considerata un dispositivo medico da molti enti regolatori come l'americana U.S. Food & Drugs Administration (FDA) e dall'Unione Europea (UE).

Generalmente con il termine dispositivo medico si indica un qualunque dispositivo utilizzato per scopi medici e clinici, tuttavia la Tabella 1 dimostra che la definizione non è univoca, ma varia in base all'ente considerato. Dunque, è possibile che alcuni strumenti siano considerati dispositivi medici negli Stati Uniti d'America ma non in Europa, e viceversa. Questo accade ad esempio per i sistemi APOTECACHemo e APOTECAunit, classificati come dispositivi medici da FDA, ma non valutati come tali in Europa.

Tabella 1: Definizione di dispositivo medico secondo UE e FDA

DISPOSITIVO MEDICO

Definizione secondo l'Articolo 2 del Regolamento Europeo 2017/745	Definizione secondo la Sezione 201(h) del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
<p><i>Qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie;</i> - <i>diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità; - studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico;</i> - <i>fornire informazioni attraverso l'esame in vitro di campioni</i> 	<p><i>An instrument, apparatus, implement, machine, contrivance, implant, in vitro reagent, or other similar or related article, including any component, part, or accessory, which is</i></p> <p><i>(1) recognized in the official National Formulary, or the United States Pharmacopeia, or any supplement to them,</i></p> <p><i>(2) intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, in man or other animals, or</i></p> <p><i>(3) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals,</i></p> <p><i>and which does not achieve its primary intended purposes through</i></p>

provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati; e che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi.

Si considerano dispositivi medici anche i seguenti prodotti:

- dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento,*
- i prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi di cui all'articolo 1, paragrafo 4, e di quelli di cui al primo comma del presente punto [24].*

chemical action within or on the body of man or other animals and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of its primary intended purposes. The term "device" does not include software functions excluded pursuant to section 520(o) [25].

Poiché il termine dispositivo medico comprende una grandissima varietà di tipologie di prodotti, molti enti regolamentatori hanno deciso di suddividerli in base alle loro caratteristiche e al loro grado di rischio correlato. Questo si è reso necessario, in modo da poter definire delle specifiche comuni da rispettare in base alla suddivisione dei dispositivi.

1.8. Regolamentazione dei Dispositivi Medici in Europa

Una legislazione unica in Europa per regolamentare i dispositivi medici fu introdotta negli anni '90 dello scorso secolo, quando la Comunità Europea emanò tre diverse direttive:

- Direttiva Dispositivi Medici Implantabili Attivi (AIMDD 90/385/EEC);



- Direttiva Dispositivi Medici (MDD 93/42/EEC);
- Direttiva Dispositivi Medici per Diagnostica In Vitro (IVDMDD 98/79/EC).

Queste tre direttive andarono ad integrarsi con le legislazioni imposte dalle autorità nazionali fino a quel momento e furono parte del *nuovo approccio* adottato in Europa, il quale prevedeva il libero commercio dei prodotti all'interno dei confini europei a patto che questi rispettassero dei requisiti essenziali imposti proprio dalle direttive [26].

La AIMDD 90/385/EEC andava a regolamentare tutti i dispositivi medici impiantabili attivi, mentre la MDD 93/42/EEC si occupava di tutti gli altri dispositivi medici, ad eccezione di quelli utilizzati per la diagnostica in vitro, trattati nella IVDMDD 98/79/EC [27]. Queste direttive sono state poi integrate negli anni successivi, per poi essere sostituite nel maggio 2017 da due diversi regolamenti:

- Regolamento Dispositivi Medici (MDR 2017/745);
- Regolamento Dispositivi Medici per Diagnostica In Vitro (IVDR 2017/746).

Il primo ha sostituito la AIMDD 90/385/EEC e la MDD 93/42/EEC, unendo le due direttive in un unico regolamento, mentre il secondo ha preso il posto della IVDMDD 98/79/EC. Il regolamento europeo 2017/745, al quale deve essere conforme il dispositivo trattato in questo lavoro di tesi, entrerà pienamente in vigore il 26 maggio 2020 [24].

Il MDR 2017/745 prevede che il dispositivo medico, al fine di poter essere liberamente commerciato in Europa, debba essere conforme a dei requisiti essenziali che garantiscono la sicurezza e l'efficacia del prodotto. Il fabbricante, in base a quanto affermato dall'articolo 8 del regolamento, per dimostrare di rispettare questi requisiti può avvalersi della presunzione di conformità, garantendo di essersi attenuto alle norme ufficialmente riconosciute dall'UE, dette norme armonizzate. Una volta dimostrata l'ottemperanza a tutti i requisiti essenziali, il fabbricante può procedere con l'apposizione del certificato di conformità CE. Il marchio CE deve essere apposto prima dell'immissione sul mercato del dispositivo e ne garantisce il libero commercio in Europa [24].





Figura 6: *Marchio CE*

A seguito dell'entrata in vigore del MDR 2017/745, oltre al certificato di conformità CE, prima della commercializzazione del prodotto è necessario assegnare un codice UDI, contenente un identificativo unico per il dispositivo (UDI-DI) e per l'unità di produzione (UDI-PI). Inoltre, il MDR 2017/745 stabilisce che il fabbricante, prima di mettere in commercio il dispositivo, deve registrare i dati relativi al prodotto in un database europeo liberamente consultabile, chiamato *Eudamed*. Queste misure, introdotte con il nuovo regolamento, sono volte a fornire al pubblico un'adeguata informazione sui prodotti, agevolandone al contempo la tracciabilità [26].

Il regolamento europeo, al fine di garantire la massima sicurezza nei confronti di operatori e pazienti, divide i dispositivi medici nelle seguenti quattro classi di rischio, a seguito elencate in ordine crescente di pericolosità:

- Classe I;
- Classe IIa;
- Classe IIb;
- Classe III.

Il MDR 2017/745 fornisce nell'Allegato VIII le regole per classificare il dispositivo e, in base al risultato ottenuto, i requisiti imposti dalla UE sono diversi e diventano sempre più stringenti al crescere della classe di rischio. Ad esempio, l'articolo 32 del regolamento richiede ai fabbricanti di prodotti di classe III e di dispositivi impiantabili un riassunto sulla loro sicurezza e efficacia clinica, pubblicamente consultabile assieme alla valutazione clinica nel portale online Eudamed [28]. Inoltre, se un dispositivo appartiene ad una classe di rischio

alta risulta necessario un maggiore coinvolgimento dell'ente notificato, cioè di un organismo addetto all'applicazione delle procedure di valutazione della conformità dei prodotti [29].

Tuttavia, anche particolari prodotti di classe I sono sottoposti a controlli su specifici processi e caratteristiche da parte dell'ente notificato:

- Dispositivi di classe Is, a cui appartengono tutti i dispositivi di classe I forniti sterili. In questo caso il processo sotto valutazione da parte dell'ente notificato è quello relativo alla sterilizzazione del prodotto;
- Dispositivi di classe Im, in cui sono classificati tutti i dispositivi con funzione di misura. La valutazione dell'ente notificato per questo tipo di prodotti riguarda la conformità ai requisiti metrologici;
- Dispositivi di classe Ir, a cui appartengono i dispositivi riprocessati. La concessione per l'utilizzo di questo tipo di prodotti, sebbene solo se permesso dalle singole autorità nazionali, è una delle novità apportate dall'utilizzo del nuovo regolamento europeo.

Il fabbricante, con lo scopo di dimostrare la conformità del dispositivo ai requisiti essenziali imposti dal regolamento, deve redigere un fascicolo tecnico relativo al prodotto. Questo deve descrivere in modo esaustivo il dispositivo, documentandone anche le fasi di progettazione, validazione, valutazione clinica, la sorveglianza post-vendita e le procedure di gestione del rischio. La correttezza e completezza del fascicolo tecnico è fondamentale per immettere sul mercato un dispositivo medico, in quanto gli enti notificati valutano la conformità del prodotto revisionando questa documentazione [27].

1.9. Regolamentazione dei Dispositivi Medici negli Stati Uniti d'America

Negli Stati Uniti d'America (USA), la prima legislazione volta a regolamentare i dispositivi prese forma nel 1976, al fine di garantirne una rigorosa sorveglianza [29]. Fu dunque stabilito che, prima di ricevere l'approvazione da parte di FDA per immettere sul mercato un nuovo dispositivo, il fabbricante doveva dimostrarne la sicurezza, in termini di rapporto



benefici-rischi, e l'efficacia per quanto riguarda il raggiungimento delle prestazioni desiderate [30].

L'idea di base è quella che la regolamentazione deve essere correlata al grado di rischio rappresentato dal dispositivo medico in questione. Perciò, la legislazione ha definito tre classi di dispositivi medici:

- Classe I, a cui appartengono i dispositivi a basso rischio;
- Classe II, che include i dispositivi a cui è correlato un rischio moderato;
- Classe III, in cui sono collocati i dispositivi che rappresentano un alto rischio per pazienti e operatori.

Per i dispositivi di classe I è semplicemente necessario eseguire dei controlli generali, come la conformità alle *Good Manufacturing Practices (GMP)*, per confermare la loro sicurezza ed efficacia. Ciò non è invece possibile per i dispositivi di classe II e III, che necessitano di controlli aggiuntivi e di essere conformi a certe norme di prodotto [31]. In ogni caso il tipo di dati richiesti da FDA per determinare la sicurezza ed efficacia varia in base al tipo di dispositivo, alla sua destinazione d'uso e al rischio a cui è esposto il paziente durante il suo utilizzo [32].

Nel caso in cui un dispositivo di classe II da immettere sul mercato americano avesse la stessa destinazione d'uso e caratteristiche tecnologiche di almeno un altro strumento medicale precedentemente approvato da FDA, definito *predicate device*, è possibile procedere con una richiesta di sostanziale equivalenza tra questi, che può essere sottoposta alla valutazione dell'ente regolatore tramite una richiesta conosciuta con il nome di *510(k) application*. Se si procede in questo modo, è necessario dimostrare, oltre all'effettiva equivalenza tra il predicate device e il nuovo dispositivo, l'efficacia e sicurezza di quest'ultimo. È inoltre necessario provare che il dispositivo da immettere sul mercato non introduca nuovi dubbi riguardo gli aspetti di efficacia e sicurezza [30].

Tuttavia, nel caso in cui non si identificasse un predicate device oppure se il dispositivo da immettere sul mercato appartenesse alla classe di rischio III, è necessario procedere con una *Premarket Approval application*, che consiste in un'analisi approfondita delle informazioni riguardanti la sicurezza ed efficacia del prodotto. In questo caso è spesso necessario fornire anche dati clinici, per cui in molti casi sono richieste indagini cliniche sul dispositivo [33].



Attualmente la 510(k) application è lo strumento più utilizzato per certificare un dispositivo medico negli USA, in quanto risulta essere vantaggioso per il fabbricante in termini di tempo e spese economiche rispetto alla Premarket Approval application. FDA stessa incoraggia i produttori di dispositivi medici a procedere con la richiesta di 510(k), in quanto l'impiego di minori risorse è ritenuto vantaggioso anche dallo stesso ente governativo [34].

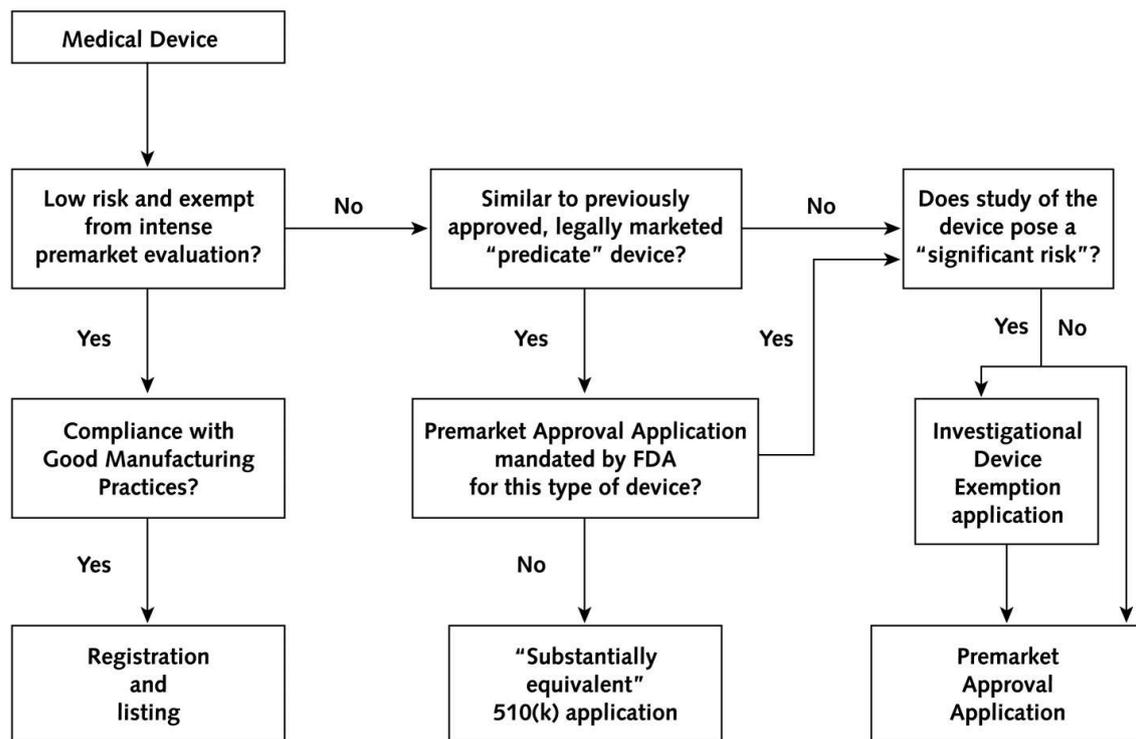


Figura 7: processo di approvazione di un dispositivo medico negli USA [30]

2. Progettazione del Dispositivo

In questa sezione viene illustrato il processo che ha portato allo sviluppo del dispositivo medico oggetto del presente lavoro di tesi. In particolare vengono mostrati i principali passaggi che sono stati necessari per la progettazione e realizzazione del dispositivo medico, seguendo il percorso delineato dallo schema a blocchi presentato in Figura 8.

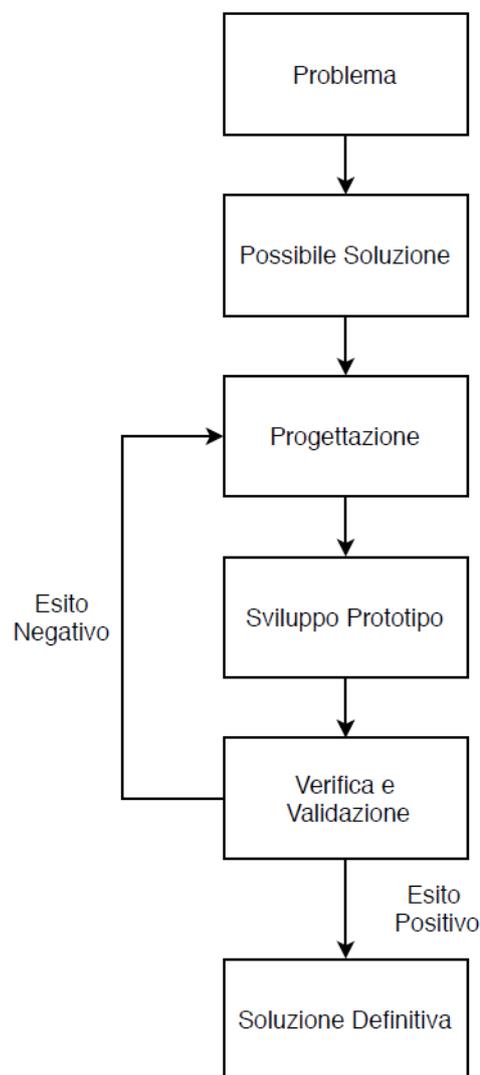


Figura 8: Schema a blocchi che illustra il processo di progettazione e sviluppo del dispositivo.

Partendo dalla necessità di individuare un metodo utile per effettuare in modo automatizzato il trasferimento dei liquidi durante delle preparazioni farmaceutiche, sono state proposte varie soluzioni da utilizzare all'interno di un sistema in fase di sviluppo per l'allestimento di farmaci per infusione all'interno di una sacca. Considerate le possibili soluzioni adottabili, si è optato per lo sviluppo di una linea di trasferimento per farmaci. Questa linea è un dispositivo medico che consente, tramite un canale, il flusso di liquidi da un contenitore iniziale ad uno finale. Successivamente è stato progettato tale dispositivo, definendo i componenti e le dimensioni dei tubi, scegliendo opportunamente i materiali utilizzati per la sua produzione e, conseguentemente, i metodi e le tecniche di fabbricazione. A seguito di questo processo, sono stati sviluppati dei prototipi, che sono stati testati per verificare se le prestazioni in termini di sicurezza ed efficacia del dispositivo fossero in linea con le richieste iniziali.

Analizzando congiuntamente i risultati delle prove di efficacia, i rischi associati alla soluzione adottata e l'analisi dei costi, è stato possibile effettuare una valutazione finale del prototipo, che avrebbe potuto portare a due strade differenti. Infatti, se l'analisi di questi dati avesse fornito un esito positivo, la soluzione proposta sarebbe stata resa definitiva. In caso contrario sarebbe stato necessario tornare alla fase di progettazione, proponendo una nuova soluzione utile a soddisfare i requisiti richiesti al prodotto. In quest'ultimo caso sarebbe stato necessario ripetere le stesse prove di sicurezza ed efficacia svolte sul precedente prototipo, prima di effettuare una valutazione finale del nuovo prototipo.

2.1. Analisi del Problema

Per prima cosa, al fine di garantire un buon risultato finale, è stato analizzato il problema da risolvere. Questo consisteva nell'individuare e successivamente sviluppare un metodo che garantisse un rapido trasferimento di farmaci liquidi e solvente da un contenitore iniziale ad uno finale, da utilizzare poi all'interno di un sistema automatizzato per la preparazione di sacche contenenti farmaci non tossici. In particolare il trasferimento dei liquidi era necessario durante i processi di ricostituzione e di dosaggio del medicinale. Sono state dunque esaminate queste due fasi di lavoro necessarie per la preparazione del farmaco, in



modo tale da individuare possibili soluzioni. Per questo lavoro di analisi dei processi di ricostituzione e dosaggio del farmaco all'interno del sistema automatizzato sono stati innanzitutto identificati i contenitori utilizzati durante ognuna delle fasi.

Tabella 2: *Contenitori utilizzati all'interno del sistema automatizzato durante i processi di ricostituzione e dosaggio dei liquidi*

	Contenitore iniziale	Contenitore finale
Ricostituzione del farmaco	Sacca di soluzione fisiologica	Flacone contenente le polveri di farmaco da ricostituire
Dosaggio di farmaco e solvente	Sacca di soluzione fisiologica e flacone contenente farmaco liquido	Sacca finale per il dosaggio nel paziente

Inoltre è stato necessario individuare i requisiti minimi da garantire durante il processo di trasferimento dei liquidi, in modo tale da far funzionare correttamente e in modo ottimale il sistema automatizzato in fase di sviluppo. Questi requisiti, riportati nella Tabella 3, sono quindi stati considerati fondamentali per individuare la soluzione migliore al problema del trasferimento dei farmaci liquidi.

Tabella 3: *requisiti minimi individuati per il processo di trasferimento dei liquidi nel sistema automatizzato in fase di sviluppo.*

Requisiti di processo

1. Il sistema di trasferimento dei liquidi deve essere compatibile con un numero elevato di farmaci non tossici
2. Il trasferimento di liquidi deve avvenire in modo automatizzato, senza alcun intervento da parte dell'operatore
3. Il sistema deve essere in grado di trasferire i liquidi in modo sufficientemente rapido da non influire negativamente sulla velocità di preparazione della soluzione farmaceutica da parte del sistema automatizzato



4. Deve essere garantito un elevato grado di accuratezza durante il dosaggio dei liquidi
5. Il sistema di trasferimento dei liquidi deve essere compatibile con diversi tipi di sacche per farmaci e flaconi
6. Il sistema di trasferimento dei liquidi deve permettere l'aspirazione del contenuto del contenitore iniziale
7. Il sistema deve permettere l'iniezione dei liquidi in flaconi, sacche vuote e sacche contenenti soluzione fisiologica

2.2. Soluzione Proposta

Analizzando il corrente stato dell'arte per quanto riguarda le operazioni di trasferimento di liquidi con lo scopo di preparare soluzioni iniettabili, sono state individuate due possibili soluzioni:

1. Utilizzare siringhe come contenitori intermedi per il trasferimento di farmaci liquidi e solvente;
2. Utilizzare una linea di trasferimento per liquidi che permette il flusso del farmaco e del solvente da un contenitore iniziale ad uno finale, connettendoli tramite un sistema di tubi.

Entrambi i metodi proposti presentano dei vantaggi e degli svantaggi, per cui allo scopo di individuare la soluzione migliore è stato necessario esaminare i requisiti minimi necessari per un corretto trasferimento dei liquidi, illustrati nella Tabella 3. In particolare, per la scelta del metodo da utilizzare sono stati giudicati di notevole importanza il requisito 2, relativo alla automazione del processo, il requisito 3, connesso con la velocità di esecuzione del trasferimento dei liquidi, e il requisito 4, riguardante l'accuratezza del dosaggio.





Figura 9: manipolazione della siringa da parte del sistema APOTECachemo [7]



Figura 10: sistema semi-automatizzato che utilizza una linea di trasferimento di farmaci [35]

Per quanto riguarda l'automazione del processo, il trasferimento dei liquidi può avvenire in modo automatizzato attraverso l'uso di un dosatore a siringa, tuttavia è necessario avere un buon manipolatore robotico, in grado di gestire un oggetto di piccole dimensioni. È inoltre

necessario che il sistema abbia un meccanismo ben calibrato che permette di tirare e spingere il pistone della siringa per aspirare e iniettare il liquido. D'altra parte, una linea di trasferimento per liquidi permette il flusso di farmaci e solvente attraverso un sistema di tubi che, se progettato in modo adeguato, può essere inserito all'interno di un apparato di pompaggio, il quale forza i fluidi del contenitore iniziale ad andare in direzione del recipiente finale. In genere questo risultato viene ottenuto mediante una pompa peristaltica, la quale automatizza in modo semplice il processo di trasferimento dei liquidi. Tuttavia anche in questo caso, se è richiesto un processo completamente privo di intervento da parte dell'operatore, è necessario un buon manipolatore robotico.

Considerando invece la velocità del processo, è stato importante esaminare i passaggi richiesti dai due metodi per completare l'operazione. L'utilizzo di un dosatore a siringa permette di trasferire i liquidi da un contenitore ad un altro, eseguendo i seguenti passaggi: 1. perforazione con l'ago del contenitore iniziale; 2. aspirazione della dose di liquido necessaria; 3. estrazione dell'ago dal contenitore iniziale; 4. perforazione con l'ago del contenitore finale; 5. iniezione del liquido contenuto nella siringa all'interno del recipiente finale. Questi passaggi sono necessari per ogni singolo dosaggio, per cui la velocità del processo di trasferimento dei liquidi è limitata dai numerosi passaggi e dalle prestazioni del manipolatore. Invece, l'utilizzo di una linea per il trasferimento dei liquidi richiede in genere i seguenti passaggi: 1. perforazione del contenitore iniziale con l'estremità appuntita del dispositivo; 2. connessione del dispositivo alla pompa, solitamente peristaltica; 3. perforazione del contenitore finale con l'altra estremità appuntita del dispositivo; 4. avvio del sistema di pompaggio, con conseguente aspirazione di liquido dal contenitore iniziale ed iniezione in quello finale. Una volta dosata la quantità necessaria di liquido all'interno del contenitore finale, non è sempre necessario sostituire il contenitore iniziale. Perciò è possibile continuare ad aspirare liquido dallo stesso recipiente iniziale, sostituendo solo quello finale con un altro ancora da riempire. In questo modo è possibile evitare di ripetere ogni volta i primi due passaggi. Questo è uno dei principali vantaggi dell'uso di una linea di trasferimento per liquidi. È importante notare che la velocità di questo processo è dipendente dalle impostazioni e caratteristiche della pompa e dalle dimensioni dei tubi del dispositivo utilizzato.



Infine, l'accuratezza e la precisione del dosaggio risultano maggiormente garantite utilizzando dosatori a siringa, in quanto calibrando in modo adeguato il manipolatore e il sistema di spinta e tiraggio del pistone, è possibile aspirare ed iniettare liquido con percentuali di errore di dosaggio molto contenute. Invece, lavorando con una linea di trasferimento per farmaci l'accuratezza e precisione del sistema dipende da vari fattori, specialmente dalle caratteristiche e dalle impostazioni della pompa e dalle dimensioni dei tubi utilizzati. Tuttavia, calibrando in modo opportuno il sistema di pompaggio è possibile ottenere dei buoni risultati in termine di errore di dosaggio.

Oltre agli aspetti legati alla automatizzazione, velocità, accuratezza e precisione del dosaggio con i due metodi proposti, è stato preso in considerazione il nuovo sistema automatizzato all'interno del quale verrà adottata la soluzione scelta. Questo apparecchio ha come obiettivo principalmente la preparazione di piccoli lotti di sacche di contenenti farmaci, puntando molto sulla velocità dell'intero processo di produzione. Per questo motivo è stato deciso di utilizzare una linea di trasferimento di farmaci liquidi come soluzione finale. Infatti il metodo basato sull'impiego di questo dispositivo garantisce un processo di trasferimento dei liquidi semplice, automatizzato e soprattutto rapido. In particolare, è stato previsto di utilizzare questa linea di trasferimento in combinazione con una pompa peristaltica, inserita direttamente all'interno del sistema di preparazione del farmaco. Infatti, utilizzando una linea per il trasferimento dei liquidi in combinazione con un'adeguata calibrazione del sistema pompa-tubo è possibile ottenere, assieme alla rapidità del processo, anche una buona accuratezza e precisione del dosaggio.

Tabella 4: confronto tra le soluzioni proposte basate sui requisiti di automatizzazione, velocità, accuratezza e precisione del processo di trasferimento dei liquidi

TRASFERIMENTO AUTOMATIZZATO DEI LIQUIDI	
Dosatore a siringa	Necessario avere un buon manipolatore, in grado di gestire un oggetto di piccole dimensioni e un sistema calibrato che permette di tirare e spingere il pistone della siringa per aspirare e iniettare il liquido.



Linea di trasferimento per farmaci liquidi	Necessario un buon manipolatore in grado di lavorare con il dispositivo. Il flusso dei liquidi verso il contenitore finale può essere favorito mediante l'uso di un sistema di pompaggio, automatizzando in modo semplice il processo di trasferimento dei liquidi.
VELOCITA' DEL PROCESSO	
Dosatore a siringa	Ad ogni singolo dosaggio è necessario perforare con l'ago il contenitore iniziale, aspirare il liquido in esso contenuto, estrarre l'ago, perforare il recipiente finale ed iniettare al suo interno il liquido precedentemente prelevato. Per questo motivo la velocità del processo di trasferimento dei liquidi è limitata dai numerosi passaggi e dalle performance del manipolatore.
Linea di trasferimento per farmaci liquidi	Velocità di processo dipendente dalle impostazioni e caratteristiche della pompa e dalle dimensioni del tubo. È possibile utilizzare lo stesso contenitore iniziale più volte, senza dover ripetere questo procedimento ad ogni dosaggio
ACCURATEZZA DEL DOSAGGIO	
Dosatore a siringa	Se il manipolatore e il sistema di spinta e tirata del pistone della siringa sono adeguatamente calibrati è possibile ottenere dosaggi molto accurati e precisi.
Linea di trasferimento per farmaci liquidi	A seguito di una adeguata calibrazione del sistema dispositivo-pompa è possibile ottenere una buona accuratezza e precisione nel dosaggio del liquido. Dipendente dalle impostazioni e caratteristiche della pompa e dalle dimensioni dei tubi.

2.3. Definizioni Specifiche del Dispositivo

Una volta definito il metodo di trasferimento di liquidi più adatto al sistema automatizzato trattato, è stato necessario delineare dei requisiti di progetto specifici per la soluzione



adottata. Questa fase è considerata molto importante per lo sviluppo di un dispositivo, in quanto fornisce l'input per la successiva fase di progettazione.

Per definire le specifiche da soddisfare in fase di progettazione è stato necessario tenere conto dei requisiti di processo del sistema automatizzato definiti nella Tabella 3, della destinazione d'uso del dispositivo, dei possibili rischi correlati con il suo utilizzo e della norma tecnica ISO 8536-9:2015, relativa ai tubi per fluidi monouso da utilizzare in combinazione con attrezzature per infusione a pressione.

Per lo sviluppo del dispositivo sono stati quindi definiti dei requisiti generali, relativi a caratteristiche generiche previste per ogni dispositivo medico con proprietà simili, e dei requisiti tecnici, riguardanti nello specifico il processo di trasferimento di liquidi.

Secondo i requisiti generali identificati, il dispositivo in fase di sviluppo deve essere monouso, biocompatibile, sterilizzabile e confezionato secondo un processo verificato e convalidato. Inoltre, considerando l'elevato grado di sterilità dell'ambiente in cui verrà utilizzato il dispositivo, questo deve garantire di non compromettere la sicurezza dell'area di lavoro e deve poter essere utilizzato dal cliente solo in seguito ad un adeguato programma di formazione dell'operatore addetto alla preparazione dei farmaci parenterali.

Invece, dal punto di vista tecnico al dispositivo è richiesto di essere in grado di trasferire farmaco e solvente in modo asettico, garantendo che non ci siano perdite di liquido e ritorni di flusso al contenitore iniziale. È necessario anche assicurare che il dosaggio sia accurato e abbastanza rapido, in modo tale da non influenzare negativamente le prestazioni del sistema automatizzato in termini di velocità. Inoltre la linea di trasferimento dovrebbe essere facilmente manipolabile dal sistema e dall'operatore, essere in grado di connettersi facilmente con flaconi e sacche per infusione e dovrebbe consentire un facile inserimento dell'apposita sezione all'interno della pompa peristaltica. Un altro requisito molto importante dal punto di vista dell'utilizzo del dispositivo è la sua compatibilità con vari tipi di sacche, sia vuote che contenenti soluzione fisiologica, oltre che con un elevato numero di flaconi di farmaci non tossici. Infine è richiesto che il dispositivo abbia una buona resistenza all'usura e alle sollecitazioni meccaniche e che abbia una durata di vita di almeno tre anni.



2.4. Realizzazione del Prodotto

Una volta definiti i requisiti necessari per garantire un buon risultato finale, si è passati alla fase di progettazione del prodotto.

Per prima cosa è stato deciso di realizzare tre diverse varianti del dispositivo, una da utilizzare durante la fase di ricostituzione del farmaco, un'altra per il dosaggio nella sacca finale di farmaco liquido e solvente e una terza simile alla precedente, ma che permette il solo dosaggio di farmaco all'interno della sacca.

È stato dunque necessario definire la conformazione del dispositivo per ogni variante. Una parte fondamentale di questo lavoro è stata la scelta dei componenti e il dimensionamento del sistema di tubi del dispositivo medico. Infatti l'accuratezza e la velocità del dispositivo dipendono fortemente dalle dimensioni del tubo, mentre la scelta delle dimensioni dei componenti risulta essenziale per garantire un corretto funzionamento del dispositivo e la compatibilità con un ampio numero di contenitori.

In questa fase è molto importante scegliere il corretto materiale dei tubi, al cui interno scorrono i liquidi, in quanto questa scelta può influenzare in modo significativo le prestazioni del dispositivo in termini di efficacia e biocompatibilità.

Successivamente sono stati realizzati diversi prototipi del dispositivo, in modo tale da poter analizzare il loro comportamento in termini di velocità di dosaggio, accuratezza del dosaggio e facilità di utilizzo. Durante le prove sono state individuate alcune criticità, risolte con una revisione della fase di progettazione, arrivando infine a un modello con un comportamento vicino a quello desiderato.



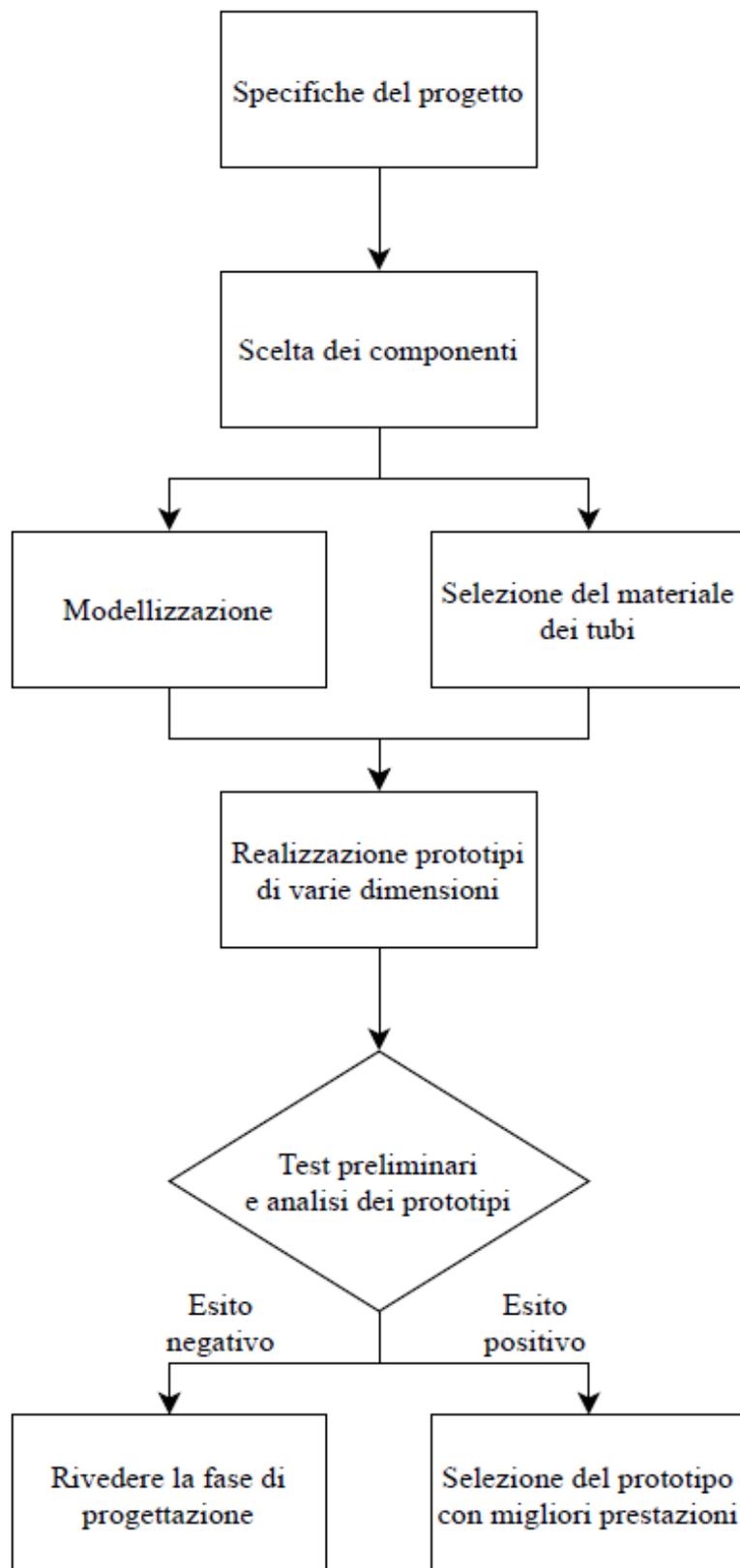


Figura 11: Processo di sviluppo del progetto riguardante il dispositivo

2.5. Varianti del Dispositivo

Per prima cosa sono state analizzate le fasi di lavoro del sistema in cui è necessario il trasferimento dei liquidi e, di conseguenza, l'utilizzo del dispositivo. Sono quindi state individuate due diverse fasi:

1. Fase di ricostituzione del farmaco, in cui è necessario trasferire liquidi da una sacca contenente una soluzione fisiologica ad un flacone contenente il farmaco in forma solida;
2. Fase di dosaggio di liquidi all'interno della sacca finale, la quale può essere vuota oppure contenere soluzione fisiologica. Nel primo caso è necessario trasferire solvente insieme al farmaco al fine di diluire il contenuto, mentre nel secondo caso è possibile iniettare nella sacca solamente il farmaco.

La fase di dosaggio si divide quindi in due possibili casi, a seconda che la sacca in cui dosare il farmaco contiene già un solvente o se è necessario dosare anche questo nel contenitore finale. Per questo motivo è stato pensato di realizzare tre diverse varianti, ognuna per ciascuno dei tre casi specifici. Infatti in base al contenitore con cui connettere il dispositivo sono necessari diversi componenti alle estremità del tubo e, inoltre, il dimensionamento del tubo, specialmente della sezione prevista per essere inserita all'interno della pompa peristaltica, può essere variata a seconda che il dispositivo lavori in fase di ricostituzione o in fase di dosaggio.

Il progetto della linea di trasferimento utilizzata per la ricostituzione del farmaco prevede un singolo canale che deve trasferire solvente da una sacca di soluzione fisiologica ad un flacone contenente farmaco in forma solida.

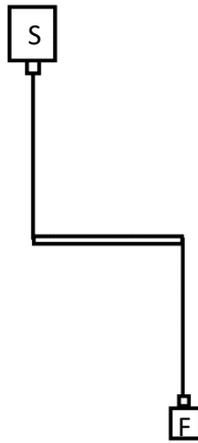


Figura 12: schema concettuale del dispositivo utilizzato per la ricostituzione del farmaco.

Anche la variante del dispositivo utilizzata per il dosaggio del farmaco all'interno di una sacca contenente soluzione fisiologica è caratterizzata da un singolo condotto. Questa garantisce il flusso del farmaco contenuto in un flacone verso la sacca finale.

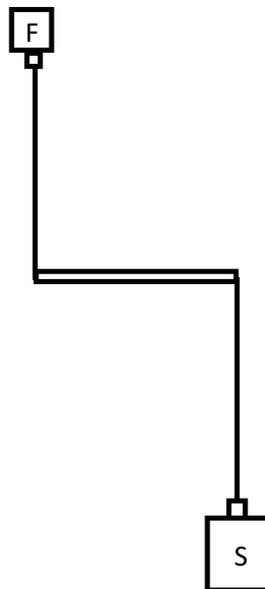


Figura 13: schema concettuale del dispositivo utilizzato per il dosaggio di farmaco all'interno di una sacca contenente solvente.

Diversamente dai due precedenti casi, il progetto della linea di trasferimento che permette il dosaggio di farmaco e solvente all'interno di una sacca vuota prevede due diversi condotti di ingresso. Nello specifico uno di questi è collegato con una sacca di soluzione fisiologica, mentre l'altro con un flacone contenente farmaco liquido. Questi due condotti confluiscono in un unico canale in prossimità dell'uscita, dove è connessa una sacca vuota. È importante osservare che non è prevista l'aspirazione e dosaggio contemporanea di farmaco e solvente.

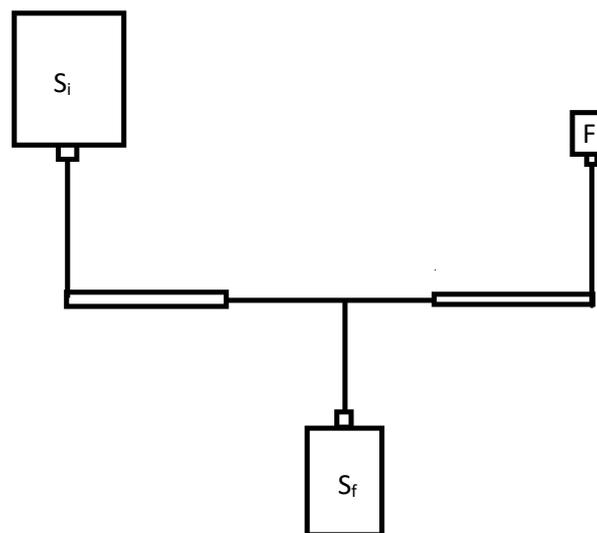


Figura 14: schema concettuale del dispositivo utilizzato per il dosaggio di farmaco e solvente all'interno di una sacca vuota.

2.6. Selezione dei Componenti

Una parte molto importante del lavoro di progettazione è stata la definizione dei componenti delle tre linee di trasferimento. Infatti il buon funzionamento del dispositivo e la sua facilità di utilizzo dipendono notevolmente da queste scelte.

I componenti in comune di ognuna delle tre diverse varianti sono i tubi, i quali sono flessibili e sono sempre caratterizzati da una sezione peristaltica ed una invece non predisposta ad essere inserita all'interno del meccanismo di pompaggio. Le principali differenze tra queste

due sezioni risultano essere il maggior diametro del tubo nella sezione peristaltica e le diverse caratteristiche meccaniche di questo tratto. Infatti, al fine di garantire un buon comportamento del dispositivo, durante il funzionamento del sistema di pompaggio è necessario avere un tubo che abbia un'elasticità adeguata per una corretta aspirazione dei fluidi dal contenitore iniziale ed una buona resistenza all'usura da compressione per evitare il fenomeno della spallazione, cioè il rilascio di frammenti di tubo all'interno del fluido [36]. Inoltre aumentando il diametro del tratto di tubo da inserire nella pompa peristaltica è possibile osservare una velocizzazione del processo di dosaggio, dovuto ad un incremento dell'efficacia del sistema di pompaggio.

La connessione del dispositivo alle sacche ed ai flaconi avviene mediante l'ingresso di appositi oggetti perforatori in sezioni dedicate dei contenitori. Questi oggetti vengono utilizzati per aspirare ed iniettare i liquidi. La principale differenza tra i componenti delle tre varianti del dispositivo consiste proprio nella presenza di diversi tipi di connettori per i contenitori. Infatti è possibile distinguere i perforatori per sacche da quelli per flaconi in base alle dimensioni. Questo è dovuto al minor volume di liquido contenuto all'interno dei flaconi, che per questo motivo necessitano di oggetti che lavorano in aspirazione e iniezione di dimensioni più contenute. Inizialmente era stato pensato di utilizzare perforatori che avessero una valvola ventilata unidirezionale per migliorare il flusso del fluido all'interno del dispositivo, tuttavia, a seguito di prove di laboratorio, è stato osservato come tale soluzione presentasse dei problemi durante la fase di aspirazione del liquido. Perciò si è optato per l'utilizzo di dispositivi che presentassero dei perforatori con valvola ventilata bidirezionale. Questa soluzione ha garantito un miglioramento del flusso sia durante la fase di aspirazione del liquido che durante la fase di iniezione.



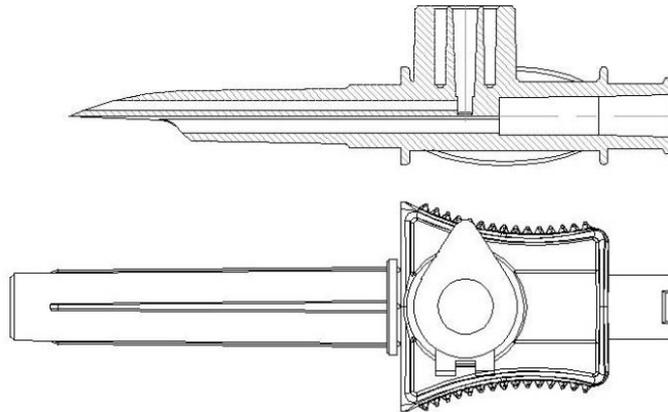


Figura 15: perforatore per sacche con valvola ventilata bidirezionale. Analogo, ma di dimensioni ridotte, nel caso di perforatore per flaconi.



Figura 16: confronto tra il perforatore per sacca, a sinistra, e il perforatore per flacone, a destra. In questo caso i perforatori sono ventilati unidirezionali.

Inoltre nelle versioni utilizzate per il dosaggio dei liquidi nella sacca per infusione, il terminale di collegamento al contenitore finale consiste di un ago da 16 Gauge, il quale inietta nel recipiente i liquidi che scorrono all'interno del dispositivo. L'ago, provvisto di un connettore di tipo Luer femmina, è collegato al resto del dispositivo mediante un connettore di tipo Luer maschio, montato sul tubo. Questo tipo di collegamento, permette una connessione molto stabile dell'ago alla linea di trasferimento, mediante un meccanismo semplice e standardizzato a livello internazionale [37].



Figura 17: ago utilizzato per il dosaggio dei liquidi all'interno della sacca e connettore Luer maschio.

Nel caso della variante del dispositivo necessaria per il dosaggio nella sacca vuota di solvente e farmaco liquido è stato necessario aggiungere un connettore a Y, che permettesse la confluenza dei due canali di ingresso verso l'unico condotto di uscita. È stato molto importante verificare che anche con flussi elevati questo connettore garantisse un collegamento stabile tra i tubi del dispositivo.



Figura 18: connettore a Y, utilizzato nel dispositivo per il dosaggio di farmaco e solvente all'interno di una sacca vuota

Al fine di velocizzare il processo di aspirazione ed iniezione dei liquidi, è stato pensato ad un meccanismo di movimentazione delle estremità del dispositivo connesse ai contenitori da parte del sistema. L'idea nello specifico consisteva in un metodo per far compiere spostamenti verso l'alto e verso il basso ai connettori inseriti all'interno dei contenitori, in modo tale che questo movimento favorisse il trasferimento dei liquidi. Perciò sono stati introdotti dei connettori di tipo Luer, uguali a quello riportato in Figura 17, in tutte le estremità del dispositivo per tutte le varianti, che venivano poi inseriti e bloccati all'interno di appositi alloggiamenti nel sistema automatizzato. Il sistema, una volta in azione, permetteva lo spostamento verso l'alto e verso il basso delle estremità del dispositivo grazie al movimento degli alloggiamenti in cui risiedevano i connettori Luer.

Tuttavia il dispositivo di perforazione utilizzato nelle sacche è stato giudicato inadeguato per questo tipo di manipolazione, in quanto durante le prove in laboratorio si verificava la rottura completa della membrana della porta di accesso della sacca, causando significative perdite di liquido. Per questo motivo è stato deciso che la movimentazione dei connettori avvenisse solamente nel caso dei perforatori per flaconi e dell'ago utilizzato per dosare il liquido in sacca. Perciò i connettori Luer sono stati rimossi dalle sezioni di tubo che presentavano un perforatore per sacche alle estremità.

Un'altra caratteristica comune a tutte le tre versioni del dispositivo è la presenza di una *pinch clamp* sulla parte terminale di uscita del tubo. Tramite questo oggetto, dal funzionamento molto semplice, è possibile evitare perdite di liquidi dalla parte terminale del dispositivo quando viene rimosso il contenitore collegato a quell'estremità. Infatti, questo oggetto consiste in un morsetto che può essere inserito attorno al tubo. In base alla posizione della linguetta, che può essere facilmente spostata dall'operatore tirandola o spingendola verso il tubo, può assumere una conformazione aperta o chiusa. Quando assume quest'ultima conformazione va a comprimere il tubo flessibile, occludendolo e causando un'interruzione del flusso del fluido. Inizialmente non era prevista dal progetto, tuttavia, durante le prove di utilizzo dei prototipi è stato notato che durante la rimozione dell'estremità terminale del dispositivo dal contenitore si verificava una certa perdita di liquido in uscita dal perforatore. Per cui è stato optato per questa soluzione, semplice ed efficace.





Figura 19: pinch clamp in conformazione aperta.

2.7. Modello 3D del Dispositivo

Successivamente alla definizione dei componenti sono stati realizzati, mediante il software Rhinoceros, dei modelli 3D delle tre versioni del dispositivo. Questo lavoro si è reso molto utile per presentare in modo dettagliato il progetto al fornitore addetto all'assemblaggio di questo dispositivo.

Il dispositivo utilizzato per la ricostituzione prevede ad un'estremità un perforatore per sacche, connesso agli altri componenti mediante un sistema di tubi provvisto di un'apposita sezione peristaltica. All'altra estremità è invece presente un perforatore, usato per iniettare il liquido all'interno di un flacone, collegato al tubo mediante un connettore Luer. Vicino a questo componente è presente una *pinch clamp*, che permette all'operatore di interrompere il flusso del liquido per evitare fuoriuscite una volta che il dispositivo viene scollegato dal contenitore finale.

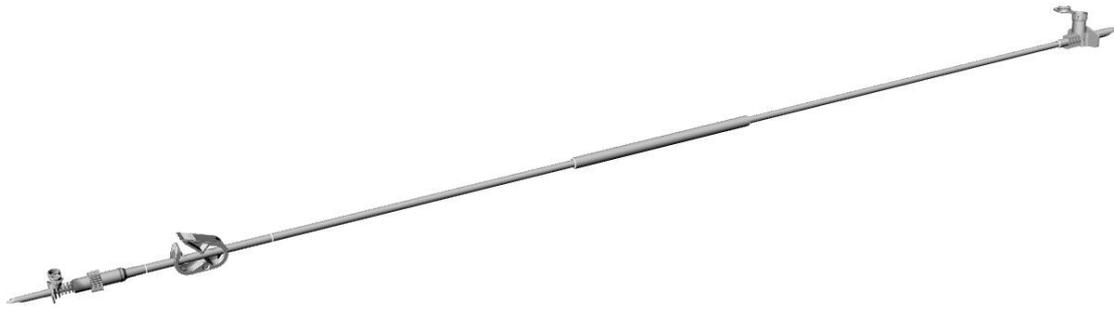


Figura 20: Modello CAD del dispositivo utilizzato per la ricostituzione del farmaco

Il dispositivo a ramo singolo utilizzato per il dosaggio del farmaco all'interno di una sacca finale prevede invece nell'estremità in direzione del flacone un apposito perforatore, che in questo caso lavora in aspirazione. Nell'altra estremità si può invece osservare un ago, che perfora la porta di accesso della sacca finale al fine di iniettare liquido al suo interno. Sia il perforatore che l'ago sono connessi al sistema di tubi mediante un connettore Luer, in modo che anche questi componenti possano essere manipolabili da parte del sistema automatizzato. Anche in questo caso nella parte terminale del condotto è presente una *pinch clamp*.



Figura 21: Modello CAD del dispositivo a ramo singolo utilizzato per il dosaggio di farmaco nella sacca

Il dispositivo per il dosaggio di solvente e farmaco all'interno di una sacca è analogo al precedente per quanto riguarda il ramo di trasferimento del farmaco e il tratto di uscita. Tuttavia questa variante del dispositivo è provvista di un ulteriore ramo, all'interno del quale

scorre solvente prelevato da una sacca. Per questo motivo l'estremità di questo ramo è provvista di un perforatore utilizzato per aspirare liquido dalla porta di accesso di una sacca per infusione. I due rami sono connessi tra loro mediante un connettore a Y.

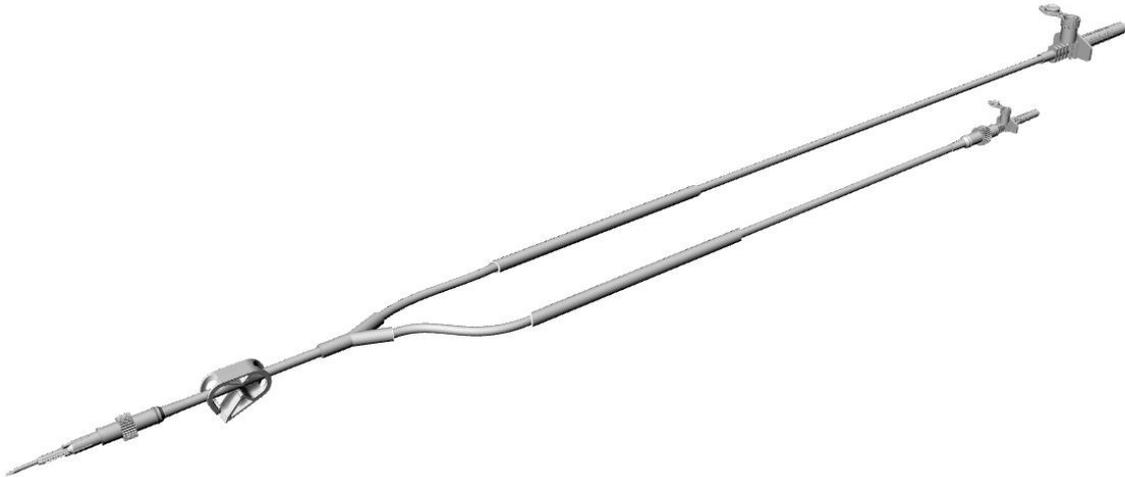


Figura 22: Modello CAD del dispositivo a due rami per il dosaggio di solvente e farmaco nella sacca.

2.8. Selezione del Materiale dei Tubi

I condotti presentano due diversi tipi di sezione, le quali devono avere differenti caratteristiche al fine di ottenere un prodotto finale che soddisfi tutti i requisiti di progetto.

Nello specifico, il tratto che deve essere inserito all'interno della pompa peristaltica deve essere costituito di un materiale sufficientemente elastico, resistente all'usura dovuta alla compressione esercitata dai rotori del sistema di pompaggio e, per via della particolare destinazione d'uso, è necessario che non si alteri a contatto con un farmaco, né tantomeno che causi alterazioni del medicinale stesso. I materiali proposti per questo scopo sono stati un particolare tipo di polipropilene morbido e il silicone. Quest'ultimo è il materiale più utilizzato per tubi da inserire all'interno delle pompe peristaltiche, per via delle ottime caratteristiche meccaniche. Per quanto riguarda il particolare tipo di polipropilene proposto, questo presenta caratteristiche meccaniche simili a quelle del silicone, tuttavia al tempo

stesso garantisce una miglior compatibilità del dispositivo con il farmaco. Infatti, il polipropilene è considerato uno dei polimeri più stabili durante il contatto con i medicinali [38]. Per questo motivo è stato scelto di utilizzare un tratto di tubo peristaltico in polipropilene, decisione supportata anche dal fatto che questo materiale è disponibile sul mercato ad un prezzo inferiore rispetto a quello del silicone.

Invece, per quanto riguarda il resto del condotto è stato optato per l'utilizzo di polivinilcloruro medicale, privo di ftalati. Questa scelta è basata sul fatto che tale materiale garantisce le proprietà meccaniche necessarie per questo impiego ed è facilmente reperibile sul mercato ad un costo contenuto.

Per il polivinilcloruro è stato necessario valutare la stabilità a contatto con i farmaci. A tal fine è stata prima svolta un'indagine per individuare quali farmaci non tossici venissero maggiormente utilizzati per la preparazione di sacche per infusione all'interno di alcuni dei principali ospedali utilizzatori dei sistemi APOTECA®. È stata poi stilata una lista contenente 47 farmaci e, mediante una ricerca in letteratura scientifica, è stata verificata l'eventuale compatibilità. Di questi, l'unico medicinale risultato incompatibile con il polivinilcloruro è stata la nitroglicerina, a causa del fenomeno di sensibile assorbimento del farmaco da parte del polimero [39].

È importante osservare che, sia per il tratto di tubo da inserire nella pompa peristaltica che per il resto del condotto, il basso prezzo del materiale è stato considerato un fattore molto influente nella scelta. Questo è dovuto al fatto che il dispositivo oggetto del presente lavoro di tesi è pensato per non essere riutilizzabile, per cui la riduzione dei costi è un fattore fondamentale

2.9. Dimensionamento dei Condotti

Dopo averne definito il materiale, è stato necessario dimensionare i condotti all'interno dei quali scorre il liquido. Nello specifico è stato necessario stabilire la lunghezza di ciascuna sezione e valutare quale diametro del tratto di tubo da inserire all'interno della pompa peristaltica fosse più adeguato in termini di accuratezza e velocità del dosaggio.



2.9.1. Determinazione della Lunghezza dei Condotti

La determinazione della lunghezza del tubo è stata fatta esaminando le dimensioni del telaio del sistema automatizzato in fase di sviluppo, calcolando la distanza tra il luogo di alloggiamento dei contenitori all'interno del sistema, tenendo in considerazione il fatto che il dispositivo sarà introdotto all'interno di pompe peristaltiche e che alcune sue estremità dovranno essere inserite in appositi alloggiamenti, al fine di consentire il movimento dei perforatori da parte del sistema durante la fase di aspirazione ed iniezione.

Si è deciso di standardizzare la lunghezza del tratto peristaltico di tubo a 120 mm, in quanto è stata valutata come una misura di sicurezza che permette di inserire tutta l'apposita sezione all'interno della pompa peristaltica. È stata anche considerata poco utile una lunghezza maggiore di questo tratto di tubo, in quanto all'interno del sistema pompante entra una sezione di condotto alquanto limitata.

Per calcolare invece la distanza tra i vari alloggiamenti dei contenitori all'interno del sistema automatizzato è stato invece necessario lavorare sul modello CAD del telaio della macchina ed è stato utilizzato lo strumento di calcolo della distanza presente nel software Solid Edge. Questa scelta è stata fatta ancora non si dispone di un modello fisico del sistema. Per un corretto risultato è stata calcolata anche la distanza tra l'alloggiamento dei contenitori e la posizione della pompa peristaltica. Al valore complessivo calcolato è stata aggiunta una lunghezza addizionale, considerata utile per garantire il corretto pompaggio dei fluidi e la corretta movimentazione del dispositivo da parte del sistema automatizzato durante la fase di aspirazione ed iniezione dei liquidi. È stato cercato allo stesso tempo di evitare di sovradimensionare la lunghezza del dispositivo, in quanto avrebbe comportato un maggiore costo di produzione e, soprattutto, la presenza di ingombri evitabili all'interno della camera di lavoro del sistema.

2.9.2. Prova per il Dimensionamento del Diametro dei Condotti

Per quanto riguarda invece il dimensionamento del diametro dei tubi, è stata considerata soltanto la sezione peristaltica, in quanto il diametro dei condotti non inseriti all'interno del



sistema di pompaggio è limitato dalle dimensioni dei componenti scelti, come i connettori Luer e i perforatori.

Al fine di determinare il miglior diametro possibile in termini di accuratezza e velocità del dosaggio, sono stati realizzati 4 prototipi della variante di dispositivo a due rami, uguali tra loro per quanto riguarda i componenti ed i tubi, ad eccezione della sezione peristaltica. Infatti i prototipi presentavano questo specifico tratto del condotto di dimensioni diverse in termini di diametro. Nello specifico, il primo prototipo presentava questa sezione con un diametro di 1,6 mm, il secondo di 2,4 mm, il terzo di 3,2 mm e il quarto di 4,8 mm. È stata poi eseguita una campagna di test, volta a valutare l'accuratezza e velocità del dosaggio mediante l'utilizzo dei differenti prototipi.

In particolare è stato valutato il dosaggio di liquido nella sacca finale, utilizzando per la movimentazione dei fluidi la pompa peristaltica Watson-Marlow 114. Invece per determinare la quantità di liquido iniettato all'interno del contenitore finale è stato optato per l'utilizzo di una bilancia di precisione Mettler-Toledo WMS6002C-L.

La determinazione del volume tramite l'utilizzo di una bilancia richiede la conoscenza della densità del liquido pesato, pertanto è stato scelto di utilizzare una soluzione fisiologica 0,9% NaCl, la cui densità è nota e pari a $1,0052 \text{ kg/m}^3$. Una volta ottenuta la misura della bilancia, è stato dunque possibile ricavare il volume di liquido iniettato tramite la formula:

$$V = \frac{W}{\rho}$$

In cui V è il volume di liquido presente all'interno della sacca, W è il valore corrispondente al peso misurato dalla bilancia e ρ è la densità della soluzione fisiologica utilizzata, pari a $1,0052 \text{ kg/m}^3$.

Tabella 5: Specifiche della bilancia di precisione utilizzata per la prova di dimensionamento dei condotti. [43]

Modello	WMS6002C-L
Portata massima	6.200 g
Ripetibilità	0,01 g
Linearità ±	30 mg
Risoluzione	0,01 g



Figura 23: strumenti utilizzati per le prova di dosaggio del liquido in sacca. A sinistra è raffigurata pompa peristaltica Watson-Marlow 114, mentre a destra è rappresentata la bilancia di precisione Mettler Toledo WMS6002C-L. [40]

Sono stati definiti dei dosaggi obiettivo, mostrati nella Tabella 5, e per ogni prova è stato misurato il tempo necessario per iniettare nel contenitore finale la giusta quantità di liquido. Oltre alla misura del tempo, che rende possibile una valutazione della velocità del processo, è stato misurato l'errore percentuale di dosaggio, utile invece per stimare l'accuratezza del dispositivo. Tale errore è stato ottenuto tramite la seguente formula:

$$e_i = \frac{V_i - V_d}{V_d} * 100$$

Dunque per ricavare l'errore percentuale e_i è stato necessario fare la differenza tra il volume ottenuto durante il dosaggio V_i e il volume desiderato V_d , normalizzandola per il volume desiderato. Infine, per ottenere una percentuale, il risultato ottenuto è stato moltiplicato per un fattore 100. È stato anche ricavato il valore dell'errore medio percentuale associato all'intero processo di lavoro per ogni diverso prototipo, calcolando la media del valore assoluto di ognuno dei singoli errori percentuali.

Tabella 6: dosaggi obiettivo utilizzati durante la prova di dimensionamento dei condotti

Dosaggio obiettivo	Variazione volume
[ml]	[ml]
0	/
0,5	+0,5
0,55	+0,05
2	+1,45
3,4	+1,4
4,4	+1,0
6,8	+2,4
7,5	+0,7
10,8	+3,3
12,5	+1,7
17,5	+5,0
20,8	+3,3
30,5	+9,7
40,8	+10,3
117	+76,2

Per la scelta dei dosaggi obiettivo, è stato considerato un range di volumi di iniezione molto ampio, che varia da +0,05 ml a +76,2 ml. In questo modo è stato possibile valutare il comportamento dei prototipi per diversi volumi di dosaggio.

Durante la prova i vari prototipi dei dispositivi sono stati utilizzati per collegare una sacca di soluzione fisiologica da 1000 ml da cui aspirare il liquido e una sacca vuota da riempire. Quest'ultima sacca è stata posizionata sopra la bilancia di precisione, per cui ogni volta che veniva iniettato liquido al suo interno, era possibile misurare la variazione di peso e conseguentemente ricavare la variazione di volume. Il tubo è stato inserito all'interno della pompa peristaltica, programmata per lavora a 300 RPM. Prima di effettuare la misura è stata effettuata una calibrazione lineare a 3 punti della pompa. Per ogni dosaggio obiettivo è stato misurato il tempo necessario a raggiungerlo e sono stati calcolati il volume di iniezione reale



e l'errore percentuale associato. Sono state effettuate 10 prove per ognuno dei prototipi, poi è stata calcolata la media dei vari risultati ottenuti.

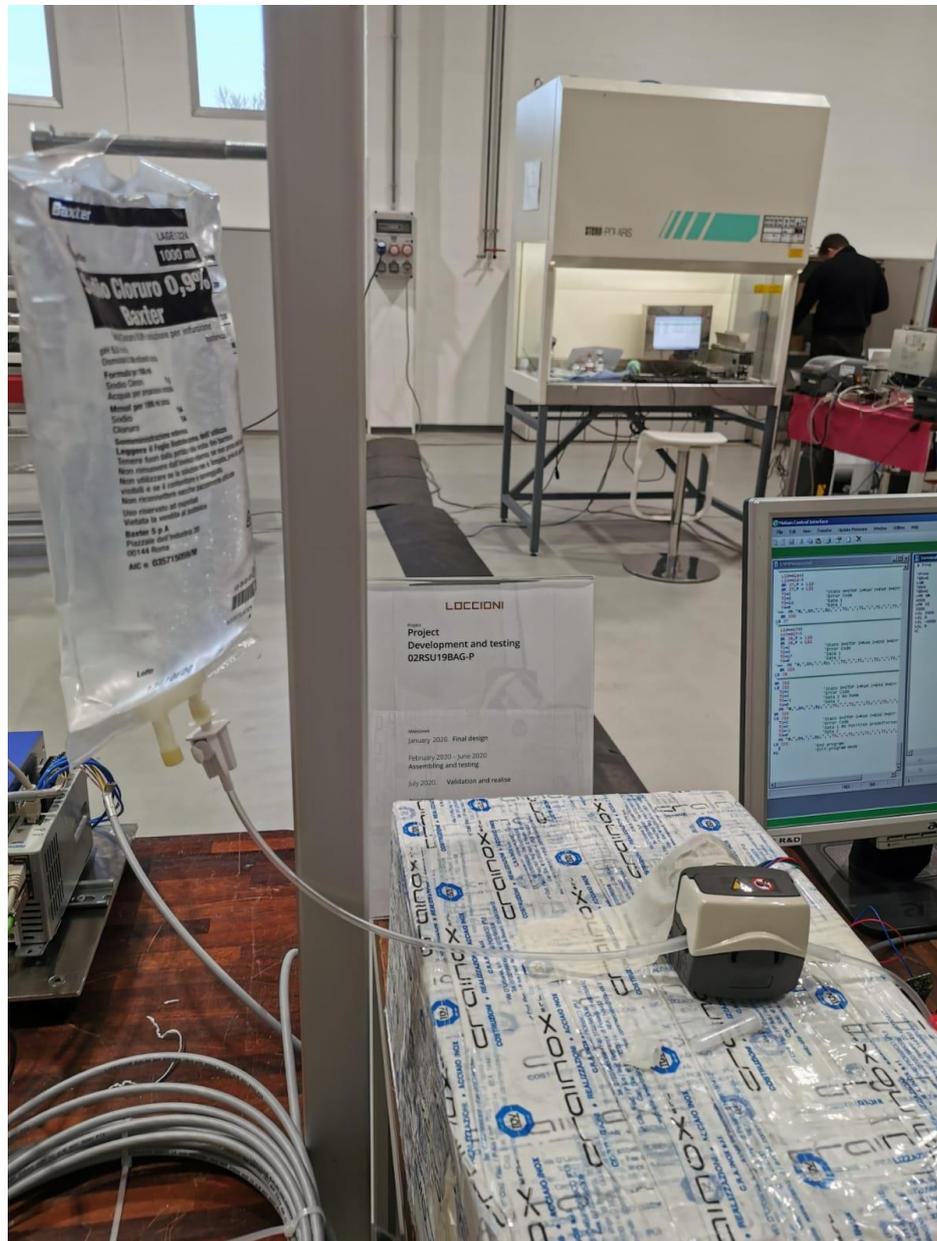


Figura 24: banco di prova per il dimensionamento del condotto nella sezione peristaltica.

2.9.3. Risultati della Prova di Dosaggio

Il prototipo con tratto di condotto peristaltico con diametro di 1,6 cm garantisce l'intero dosaggio di 117 ml in 192 secondi, per cui non offre buone prestazioni dal punto di vista della velocità del processo. Al contrario garantisce un errore di dosaggio medio pari allo 0,52%, il quale risulta essere un valore ottimo dal punto di vista dell'accuratezza dell'iniezione.

Tabella 7: riassunto delle prestazioni del prototipo con sezione peristaltica da 1,6 mm durante la prova per il dimensionamento del condotto

Dosaggio	Tempo	Errore
	(s)	(%)
0,5	0,8	-0,15917
0,55	0,9	-1,13945
2	3,3	0,348189
3,4	5,6	0,239927
4,4	7,2	0,7529
6,8	11,2	0,806098
7,5	12,3	0,68842
10,8	17,7	0,359248
12,5	20,5	0,904099
17,5	28,7	0,50253
20,8	34	0,511288
30,5	50	0,373137
40,8	67	0,002438
117	192	-0,55982
Media	/	0,524765

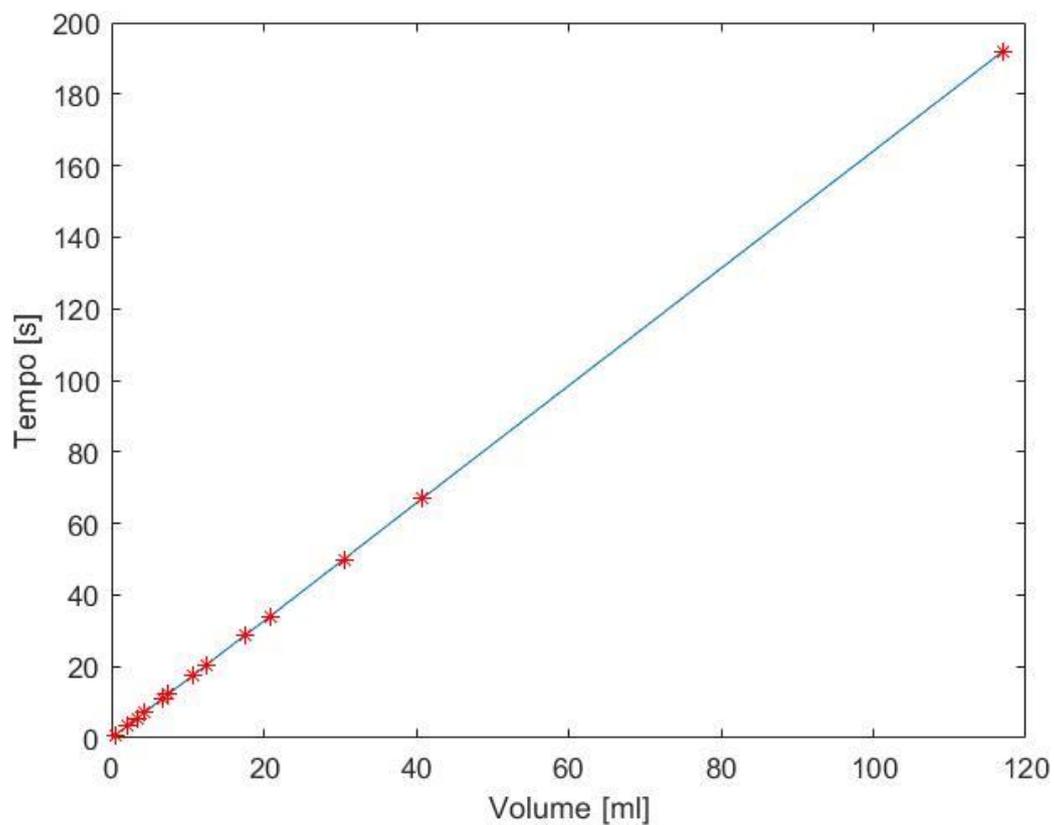


Figura 25: grafico che mostra il tempo necessario per raggiungere i dosaggi obiettivo utilizzando il prototipo con la sezione peristaltica da 1,6 mm

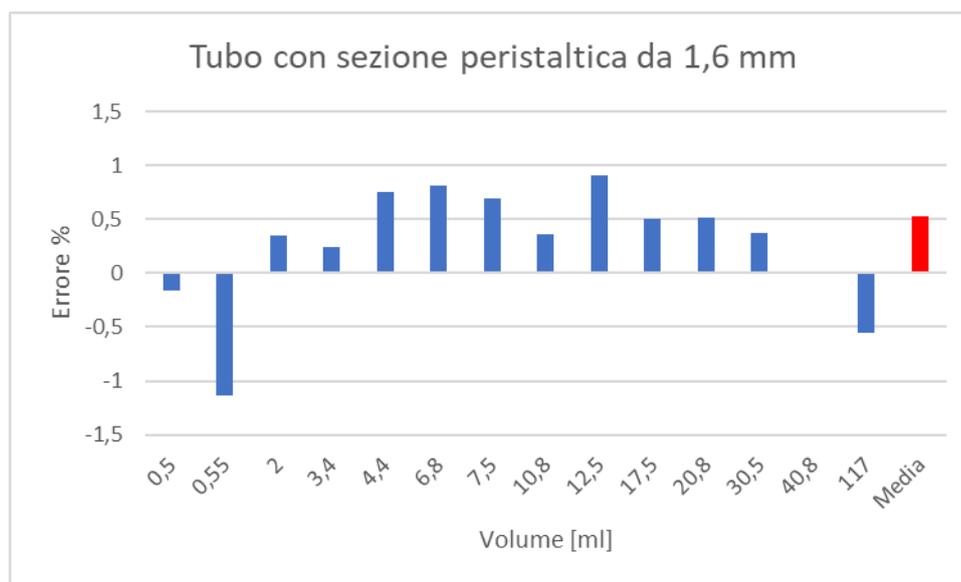


Figura 26: grafico che mostra l'errore percentuale medio per ogni dosaggio con il tubo da 1,6 mm

Invece il prototipo avente la sezione peristaltica con diametro pari a 2,4 mm ha mostrato delle prestazioni inferiori dal punto dell'accuratezza, in quanto l'errore medio percentuale è pari al 1,95%. Tuttavia è possibile individuare una riduzione del tempo di dosaggio, in quanto sono necessari 98,6 secondi per arrivare al dosaggio finale di 117 ml.

Tabella 8: riassunto delle prestazioni del prototipo con sezione peristaltica da 2,4 mm durante la prova per il dimensionamento del condotto

Dosaggio	Tempo (s)	Errore (%)
0,5	0,4	-2,60644
0,55	0,46	-1,22987
2	1,7	-1,14902
3,4	3	-1,22889
4,4	3,7	-2,34461
6,8	5,7	-2,04523
7,5	6,3	-2,01883
10,8	9	-2,07166
12,5	10,5	-2,13927
17,5	14,7	-2,06923
20,8	17,5	-1,70461
30,5	25,7	-2,00727
40,8	34,3	-2,19082
117	98,6	-2,50148
Media	/	1,95052

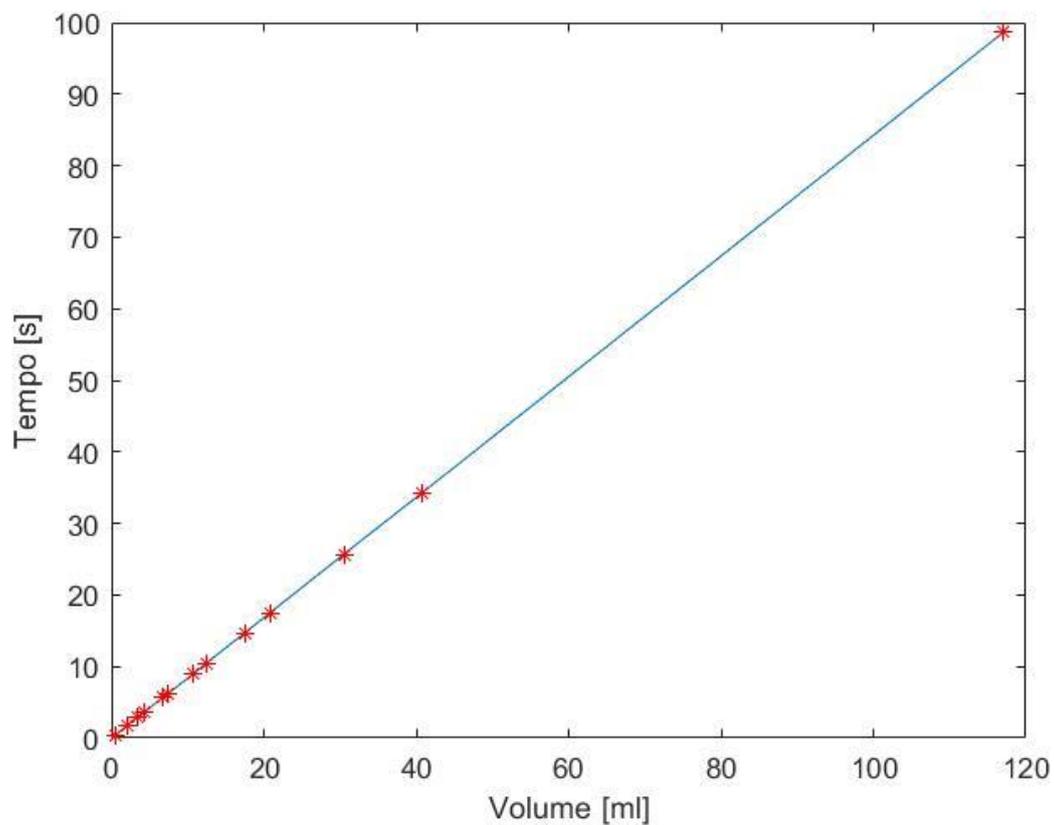


Figura 27: grafico che mostra il tempo necessario per raggiungere i dosaggi obiettivo utilizzando il prototipo con la sezione peristaltica da 2,4 mm.

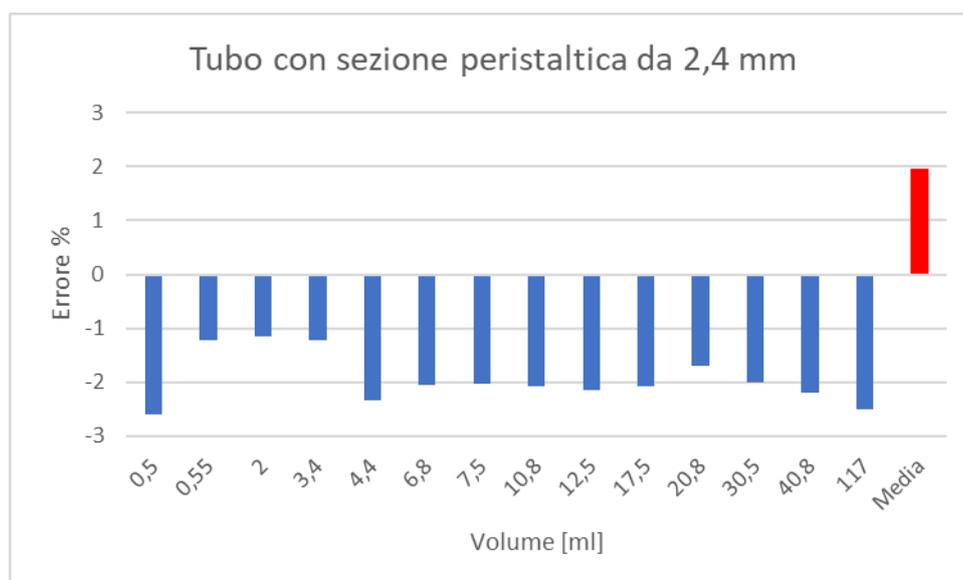


Figura 28: grafico che mostra l'errore percentuale medio per ogni dosaggio con il tubo da 2,4 mm

Per quanto riguarda il prototipo con la sezione peristaltica del condotto avente diametro 3,2 mm è possibile notare una netta riduzione del tempo totale impiegato per iniettare 117 ml di liquido all'interno della sacca. Infatti risultano necessari 46,8 secondi per completare questa operazione. Al tempo stesso è stato possibile notare una riduzione dell'errore percentuale medio, che in questo caso risulta pari allo 0,46 %.

Tabella 9: riassunto delle prestazioni del prototipo con sezione peristaltica da 3,2 mm durante la prova per il dimensionamento del condotto

Dosaggio	Tempo (s)	Errore (%)
0,5	0,2	-1,63151
0,55	0,22	-1,10327
2	0,8	-0,41782
3,4	1,4	-0,59981
4,4	1,8	0,06556
6,8	2,7	0,14922
7,5	3	0,21222
10,8	4,3	0,04053
12,5	5	-0,2514
17,5	7	-0,15632
20,8	8,3	-0,30562
30,5	12,2	0,72246
40,8	16,3	0,35965
117	46,8	0,43618
Media	/	0,46083



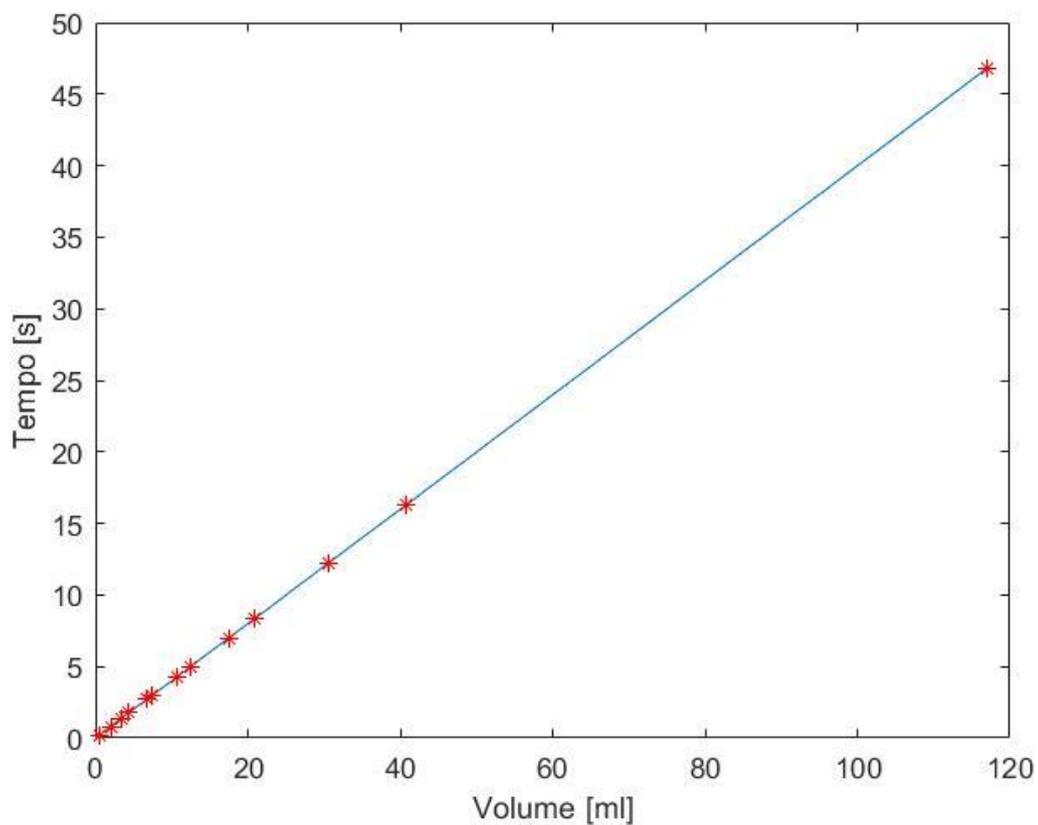


Figura 29: grafico che mostra il tempo necessario per raggiungere i dosaggi obiettivo utilizzando il prototipo con la sezione peristaltica da 3,2 mm.

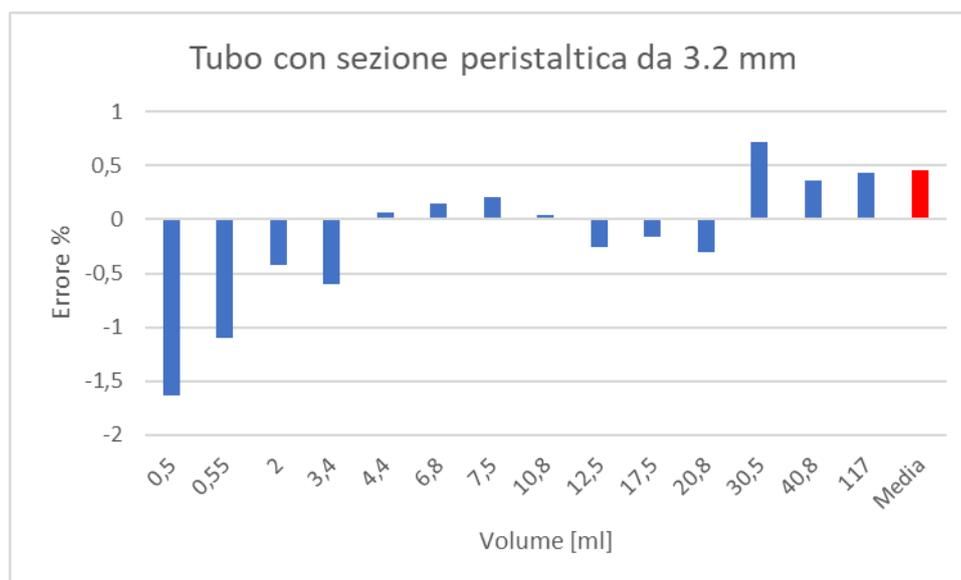


Figura 30: grafico che mostra l'errore percentuale medio per ogni dosaggio con il tubo da 3,2 mm

Infine il campione di dispositivo caratterizzato da una sezione peristaltica di diametro pari a 4,8 mm è stato, come prevedibile, identificato come il prototipo con prestazioni migliori in termini di velocità di dosaggio. Infatti, in questo caso il tempo per il completo dosaggio di 117 ml di soluzione fisiologica all'interno della sacca è stato pari a 25,2 secondi. Tuttavia, l'errore medio di dosaggio è risultato pari allo 0,95%, una quantità maggiore di quanto rilevato con i campioni con sezione da 1,6 e 3,2 mm.

Tabella 10: riassunto delle prestazioni del prototipo con sezione peristaltica da 4,8 mm durante la prova per il dimensionamento del condotto

Dosaggio	Tempo (s)	Errore (%)
0,5	0,11	-3,54158
0,55	0,12	-2,18846
2	0,43	0,01492
3,4	0,73	0,20774
4,4	0,95	-0,19444
6,8	1,5	-0,02194
7,5	1,62	-0,07560
10,8	2,32	-0,12803
12,5	2,7	-0,29208
17,5	3,8	-0,42976
20,8	4,5	-0,86713
30,5	6,5	-1,08875
40,8	8,8	-1,4737
117	25,2	-2,90196
Media	/	0,95901



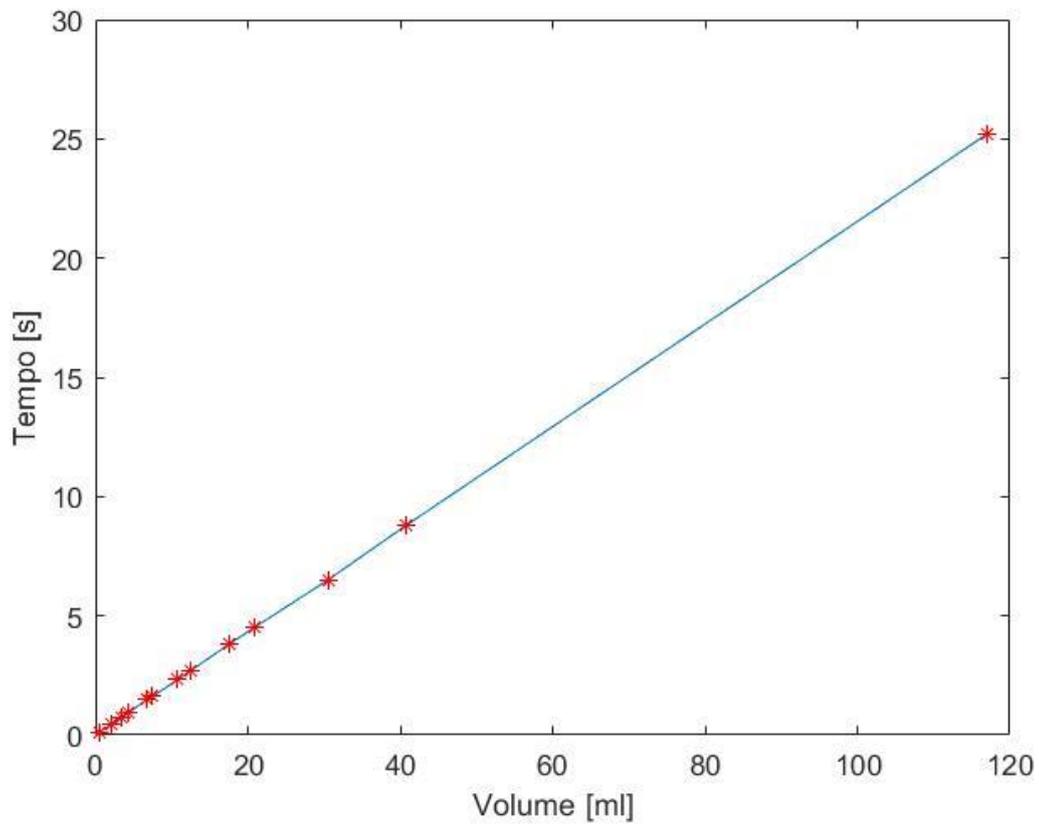


Figura 31: grafico che mostra il tempo necessario per raggiungere i dosaggi obiettivo utilizzando il prototipo con la sezione peristaltica da 4,8 mm.

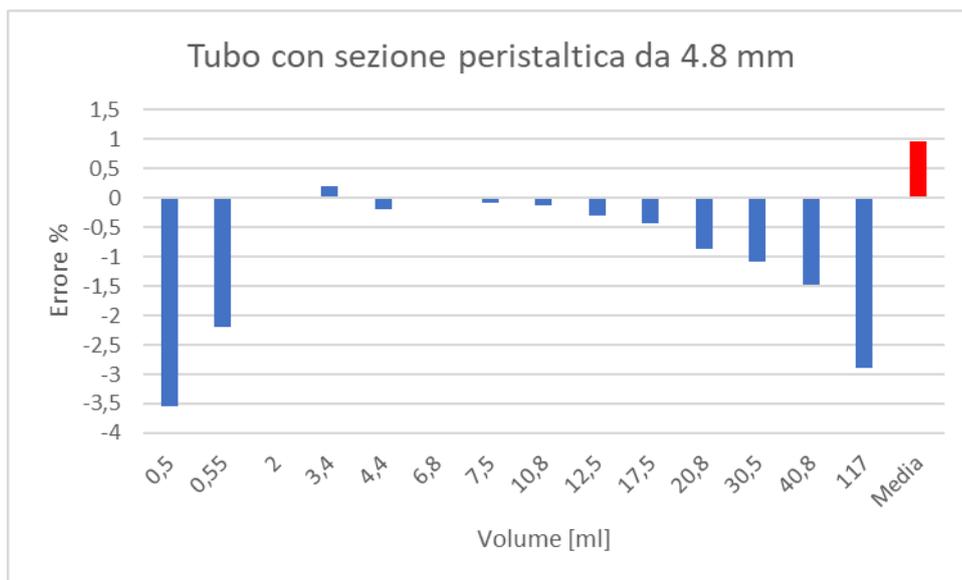


Figura 32: grafico che mostra l'errore percentuale medio per ogni dosaggio con il tubo da 4,8 mm

2.9.4. Determinazione del Diametro del Condotto

A seguito di questa prova di laboratorio è stato effettuato un confronto tra le prestazioni dei vari prototipi, per decidere quale tra le misure di diametro utilizzate fosse la migliore per i vari tipi di linea di trasferimento. È stato dunque valutato il comportamento tra i vari modelli in termini di velocità di dosaggio e di accuratezza.

Nello specifico, prendendo in considerazione la figura 33, è possibile notare che all'aumentare del diametro della sezione di tubo da inserire nella pompa peristaltica si verifica una diminuzione del tempo impiegato per dosare il liquido all'interno del contenitore. Pertanto il campione con le prestazioni di velocità del dosaggio migliori è risultato essere quello avente la sezione di diametro pari a 4,8 mm.

Invece, per quanto riguarda l'accuratezza del dosaggio di liquido, rappresentata in figura 34, è stato notato che il dispositivo avente la sezione da 3,2 mm presenta l'errore medio calcolato minore, pari allo 0,46%. Il prototipo con tratto peristaltico avente diametro di 1,6 mm presenta al tempo stesso un errore medio molto simile. Risultano invece meno accurati il dispositivo con sezione da 4,8 mm e 2,4 mm. È possibile notare che all'inizio del funzionamento della pompa peristaltica tutti e quattro i prototipi presentano un errore medio percentuale abbastanza elevato, dovuto probabilmente al flusso transitorio che caratterizza tutti i tipi di pompe alla loro accensione.

Utilizzando i dati ricavati da questa prova sono quindi stati determinati i diametri delle sezioni di tubo da inserire all'interno della pompa peristaltica. È stato stabilito nel caso del dispositivo utilizzato per la ricostituzione che tale tratto di condotto avrebbe avuto un diametro pari a 3,2 mm. Infatti durante questa fase il sistema automatizzato può lavorare contemporaneamente con più flaconi da ricostituire e, per via delle procedure di agitazione del farmaco, non è necessario un tempo di dosaggio inferiore a 60 secondi. Si è quindi optato per la soluzione maggiormente accurata, che al contempo riesce a garantire un processo di dosaggio del liquido sufficientemente veloce.

Anche nel caso del dispositivo a singolo condotto utilizzato per il dosaggio di farmaco all'interno della sacca è stato scelto di utilizzare un tubo con sezione da 3,2 mm. In questo caso il valore è stato giudicato opportuno in quanto è necessario un dosaggio particolarmente



accurato del medicinale e deve essere garantita una velocità sufficiente per l'iniezione del liquido all'interno della sacca.

Invece nel caso del dispositivo a due rami per il dosaggio di farmaco e solvente all'interno della sacca finale, per la branca connessa al flacone di farmaco è stata fatta una scelta analoga al precedente caso, mentre per il tratto peristaltico del ramo collegato con la sacca di solvente è stata scelta un diametro pari a 4,8 mm. Il motivo di tale decisione deriva dal fatto che il solvente è un liquido inerte e non pericoloso per il paziente, dunque un piccolo errore di dosaggio di questo non pregiudica la buona riuscita della preparazione farmaceutica. In questo caso è stato dunque preferito utilizzare il modello che permette di garantire un trasferimento dei liquidi il più veloce possibile.

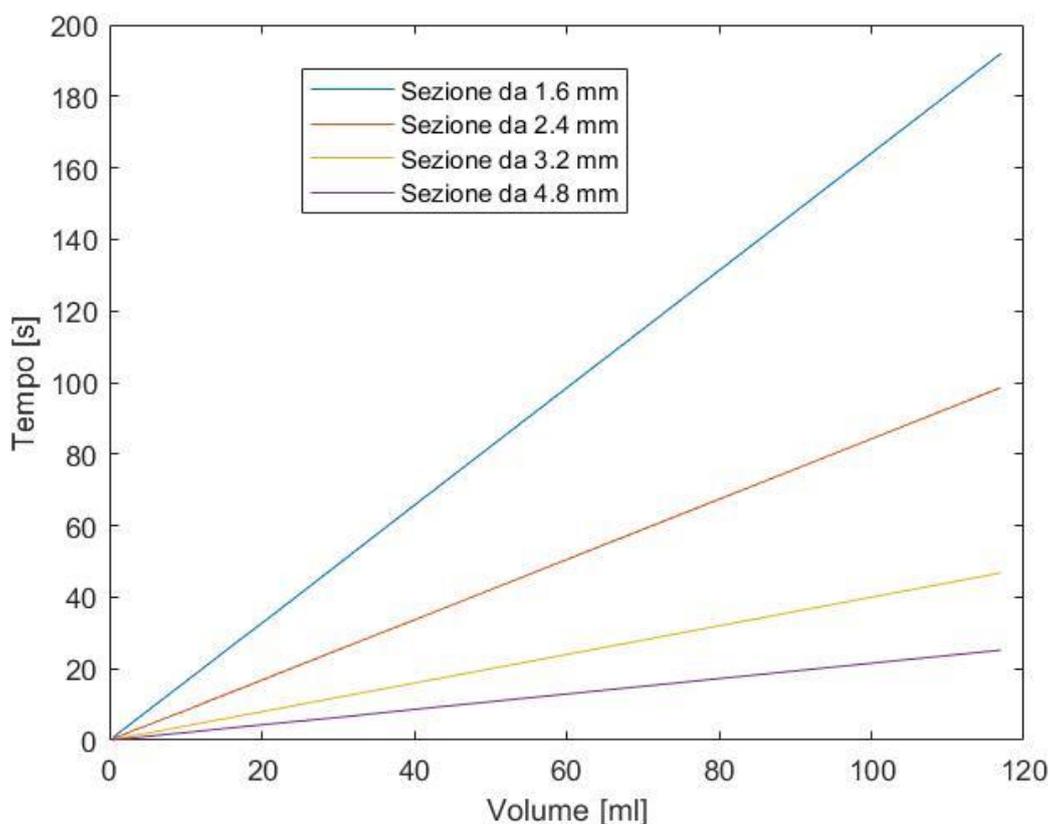


Figura 33: grafico che confronta i vari prototipi dal punto di vista del tempo necessario a iniettare un volume di liquido pari ai dosaggi obiettivo.

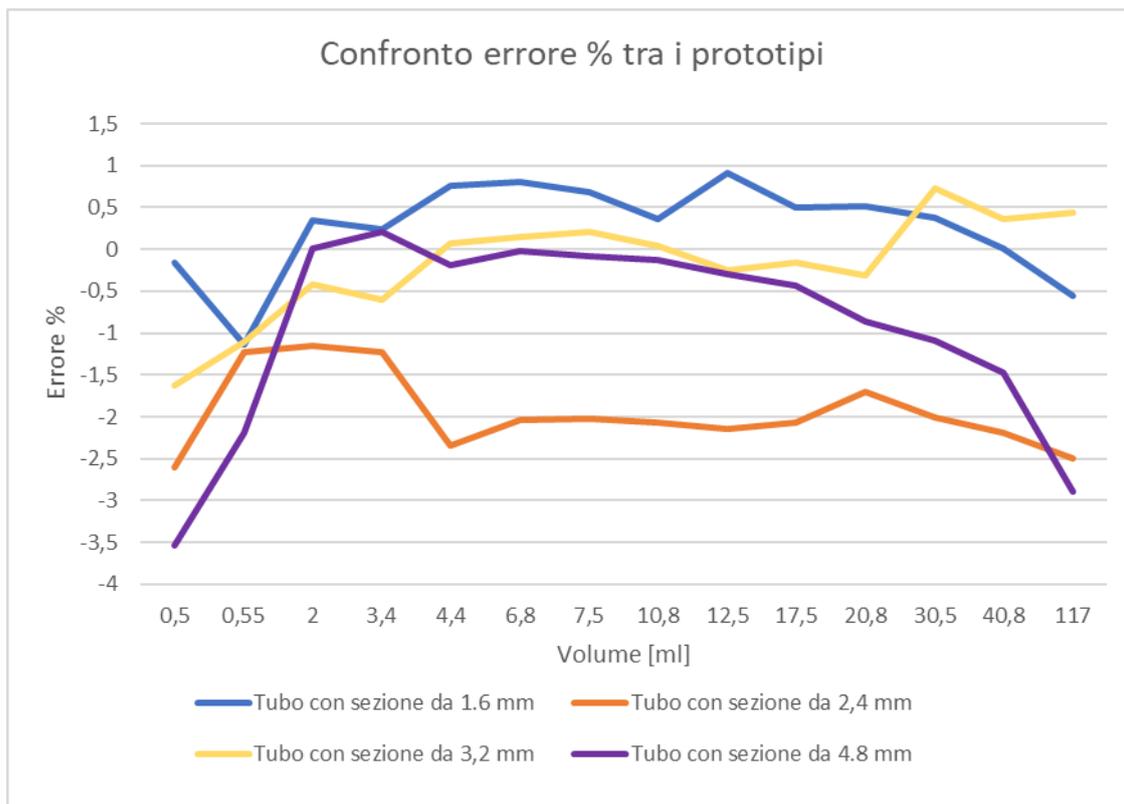


Figura 34: grafico che confronta i vari prototipi dal punto di vista dell'errore percentuale per i vari dosaggi obiettivo.

2.10. Versioni Definitive del Dispositivo

Una volta determinati i componenti, le dimensioni dei condotti e dopo l'esecuzione di alcuni test di validazione interna, è stata individuata la conformazione definitiva dei tre modelli di dispositivo.

La linea di trasferimento utilizzata per la ricostituzione dei farmaci è dunque stata progettata con i componenti già specificati nella sezione 2.7, e con le seguenti sezioni di condotto:

- Tratto iniziale in polivinilcloruro, compreso tra il perforatore per sacche e la sezione peristaltica, di diametro pari a 1,6 mm e lunghezza di 270 mm;
- Sezione in polipropilene morbido da inserire all'interno della pompa peristaltica con diametro pari a 3,2 mm e lunghezza pari a 120 mm;

- Sezione terminale in polivinilcloruro, compresa tra il tratto peristaltico e il perforatore per flaconi, avente diametro pari a 1,6 mm e lunghezza di 230 mm.

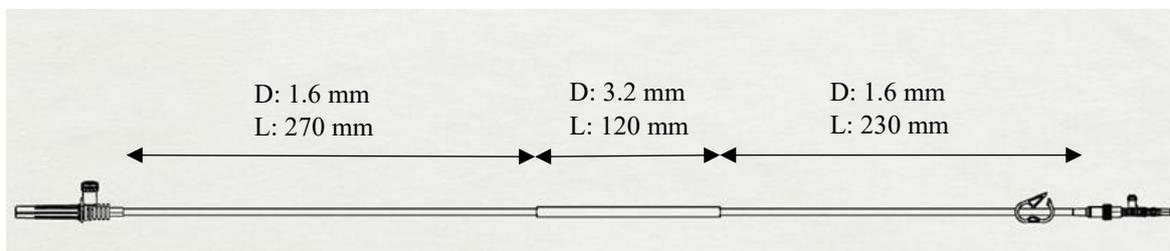


Figura 35: dimensioni dei condotti del dispositivo utilizzato per la ricostituzione dei farmaci solidi

Invece la linea di trasferimento per il dosaggio di farmaci liquidi all'interno della sacca presenta le seguenti sezioni di condotto:

- Sezione iniziale in polivinilcloruro, compresa tra il perforatore per flaconi e la sezione peristaltica, di diametro pari a 1,6 mm e lunghezza di 130 mm;
- Tratto in polipropilene morbido da inserire all'interno della pompa peristaltica con diametro pari a 3,2 mm e lunghezza pari a 120 mm;
- Sezione terminale in polivinilcloruro, compresa tra il tratto peristaltico e l'ago terminale, avente diametro pari a 1,6 mm e lunghezza pari a 140 mm.

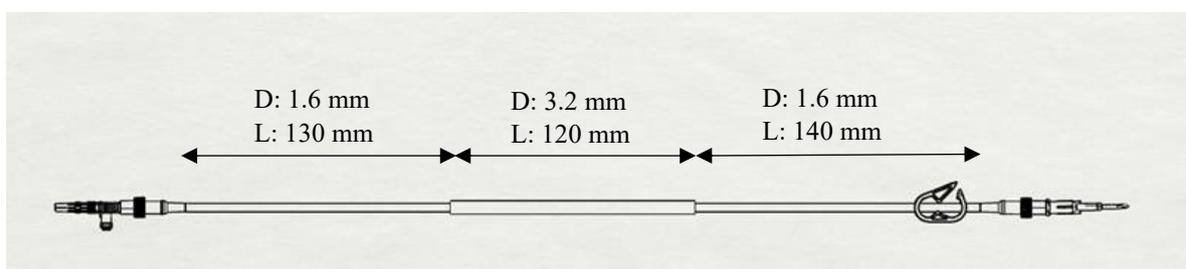


Figura 36: dimensioni dei condotti del dispositivo utilizzato per il dosaggio dei farmaci all'interno della sacca.

Infine il dispositivo utilizzato per il dosaggio di solvente e farmaco all'interno di una sacca finale presenta due rami diversi. Quello collegato in ingresso con la sacca di solvente è caratterizzato da:

- Una sezione di tubo in polivinilcloruro, compresa tra il perforatore per sacche e il corrispondente tratto di tubo peristaltico, di diametro pari a 1,6 mm e lunghezza pari a 270 mm;
- Un tratto di tubo in polipropilene morbido da inserire all'interno della pompa peristaltica avente diametro pari a 4,8 mm e lunghezza di 120 mm;
- Un tratto di tubo in polivinilcloruro tra la sezione peristaltica e il connettore a Y, con diametro di 1,6 mm e lunghezza pari a 80 mm.

Invece il ramo collegato al flacone è molto simile alla conformazione assunta dal dispositivo per il solo dosaggio di farmaco all'interno della sacca. Infatti l'unica differenza è sulla parte terminale del condotto, in quanto nel caso precedente è collegato al connettore luer che precede l'ago terminale, mentre in questo caso è collegato ad un connettore a Y. Inoltre la lunghezza di questo tratto in questo ramo è pari a 80 mm. Inoltre, il tratto collegato con la parte finale della connessione a Y è sempre il polivinilcloruro e presenta un diametro di 1,6 mm e una lunghezza pari a 60 mm.

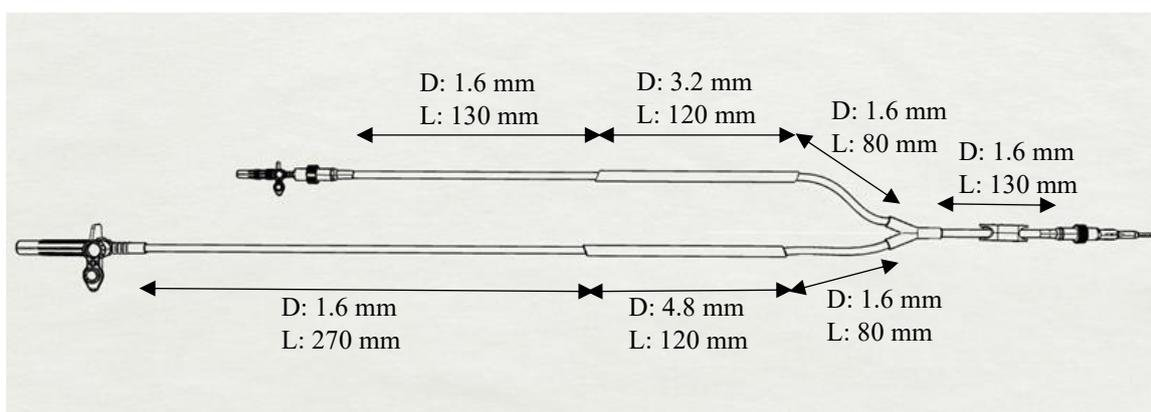


Figura 37: dimensioni dei condotti del dispositivo utilizzato per il dosaggio dei farmaci e del solvente all'interno della sacca.

3. Prove di Validazione

In questa sezione sono presentati i protocolli e i rapporti finali riguardanti le prove di validazione che sono state effettuate sul dispositivo. Questo lavoro è stato molto importante, in quanto i risultati ottenuti hanno consentito di verificare che la fase di progettazione avesse dato vita a un dispositivo che garantisse le prestazioni desiderate in termini di efficacia e sicurezza.

Per stabilire le prove da effettuare si è tenuta in considerazione la norma ISO 8536-9:2015, che indica i requisiti che dovrebbero essere rispettati da una linea monouso e sterile per il trasporto di fluidi, utilizzata con attrezzature per infusione a pressione. Infatti questa normativa suggerisce delle prove da effettuare su tali dispositivi, indicandone possibili modalità di svolgimento e la soglia di accettabilità dei risultati. Tali prove sono indicate nella tabella 1, assieme agli esami aggiuntivi svolti per la verifica delle prestazioni del dispositivo.

Tutte le prove di validazione riportate in questa sezione sono state effettuate nel laboratorio dell'impresa Loccioni, in quanto il loro svolgimento è relativamente semplice e la strumentazione necessaria non è di difficile reperibilità. I risultati hanno dimostrato che tutte le varianti del dispositivo garantiscono le prestazioni desiderate in termini di efficacia e sicurezza.

In questa sezione non sono state descritte le prove svolte per verificare le prestazioni del dispositivo e del sistema di barriera sterile in seguito al processo di invecchiamento. Infatti i campioni di dispositivo selezionati per queste valutazioni sono attualmente trattati in modo da ottenere un invecchiamento accelerato. Al termine di questo trattamento, i campioni invecchiati verranno valutati tramite le stesse prove che sono state già svolte su dispositivi di recente produzione. Nello specifico il dispositivo verrà sottoposto al trattamento di invecchiamento accelerato per intervalli di tempo necessari ad ottenere un dispositivo invecchiato rispettivamente di 1 anno, 3 anni e 5 anni. L'esito di queste prove sarà in seguito molto utile per determinare la durata di conservazione del prodotto in fase di sviluppo.



Tabella 11: prove di validazione dal punto di vista delle prestazioni effettuate su B Dispensing Line

Tipo di prova	In conformità con ISO 8536:2015?
Prova di riempimento	X
Prova di resistenza all'usura meccanica	X
Prova per le perdite	✓
Prova di trazione	✓
Prova di perforazione	X
Prova di trasparenza	✓
Determinazione della contaminazione da particolato	✓

3.1. Prova di Riempimento

La linea di trasferimento per farmaci trattata in questa tesi è un dispositivo composto da un sistema di tubi, all'interno dei quali scorrono fluidi che verranno successivamente utilizzati durante le terapie per infusione. In virtù delle sue caratteristiche, è necessario conoscere precisamente il volume di liquidi che può essere contenuto in ognuna delle sue varianti. Per questo motivo per prima cosa è stata effettuata su questo dispositivo la cosiddetta prova di riempimento.

Questa prova è stata divisa in due parti, in quanto prima si è determinato il volume di riempimento di ognuna delle tre varianti di dispositivo e, in seguito, sono stati individuati i giri che deve compiere il rotore della pompa peristaltica per riempire completamente i tubi del dispositivo.

Per lo svolgimento di questa prova sono stati utilizzati una pompa peristaltica Watson Marlow 114 e una bilancia di precisione Mettler Toledo WMS6002C-L, oltre che sacche e flaconi, sia vuoti che pieni di soluzione fisiologica. Sono stati utilizzati in totale 30 campioni di dispositivo, 10 per ognuna delle tre varianti, in modo tale da poter avere dei risultati meno influenzati dalle caratteristiche del singolo dispositivo.



3.1.1. Determinazione del Volume di Riempimento

Per prima cosa è stato determinato il volume di riempimento delle tre versioni di dispositivo. Per fare questo è stato necessario innanzitutto pesare il campione ancora vuoto, in modo da tarare la bilancia. Successivamente il dispositivo è stato connesso con gli opportuni contenitori. Nello specifico, nel caso della linea per ricostituzione il collegamento è stato effettuato con una sacca contenente soluzione fisiologica in ingresso e un flacone vuoto in uscita. Invece, nella linea per il dosaggio del solo farmaco il recipiente iniziale è stato un flacone contenente soluzione fisiologica, mentre il contenitore finale è stata una sacca per infusione vuota. Gli stessi recipienti sono stati utilizzati per il dispositivo per il dosaggio di farmaco e solvente, con la differenza che questa versione ha un ramo di ingresso aggiuntivo, collegato con una sacca piena di soluzione fisiologica.

Dopo aver collegato il dispositivo con gli opportuni contenitori è stata inserita l'apposita sezione di tubo all'interno della pompa peristaltica, che è stata poi azionata al fine di riempire completamente il tubo. Una volta che il tubo era completamente pieno di liquido, è stato rapidamente scollegato dai contenitori e sono stati inseriti gli appositi tappi protettivi per coprire le estremità appuntite dei perforatori e dell'ago, al fine di prevenire eventuali perdite. Il dispositivo pieno è stato dunque nuovamente pesato sulla bilancia precedentemente tarata e, conoscendo la densità della soluzione fisiologica, pari a $1,0052 \text{ kg/m}^3$, dal peso è stato possibile risalire al volume di liquido contenuto al suo interno, utilizzando la formula utilizzata in precedenza durante la prova per la determinazione del diametro della sezione di tubo peristaltico.

Questa prova è stata ripetuta su 10 campioni per ognuna delle varianti del dispositivo, per cui è stata fatta una media dei risultati ottenuti. Come prevedibile la linea con due rami è risultata il dispositivo che può contenere al suo interno più liquido, pari a 4,57 ml circa. La linea per ricostituzione possiede un volume di riempimento di circa 2,12 ml, mentre quello della variante per il dosaggio del solo farmaco è pari a circa 1,60 ml. È possibile osservare una certa variabilità nella misura del volume di riempimento in tutte le tre versioni del dispositivo. Ciò è principalmente dovuto ai processi di fabbricazione del prodotto, ma non rappresenta un problema in quanto la differenza di volume tra i vari campioni è di pochi centesimi di millilitri.



Tabella 12: risultati ottenuti durante la prova di riempimento

	Linea per la ricostituzione	Linea per il dosaggio di farmaco e solvente	Linea per il dosaggio di farmaco
#1	2,16 ml	4,58 ml	1,60 ml
#2	2,08 ml	4,50 ml	1,58 ml
#3	2,22 ml	4,49 ml	1,61 ml
#4	2,12 ml	4,56 ml	1,52 ml
#5	2,34 ml	4,40 ml	1,59 ml
#6	2,14 ml	4,54 ml	1,60 ml
#7	1,92 ml	4,69 ml	1,62 ml
#8	2,09 ml	4,87 ml	1,78 ml
#9	2,13 ml	4,60 ml	1,49 ml
#10	2,08 ml	4,49 ml	1,61 ml
Media	2,12 ml	4,57 ml	1,60 ml

3.1.2. Definizione dei Parametri per il Ciclo di Riempimento

Successivamente è stato necessario calcolare il numero minimo di giri necessari alla pompa peristaltica per eseguire un ciclo di riempimento, o *priming*, del dispositivo. Infatti prima dell'utilizzo di un nuovo prodotto, il sistema automatizzato eseguirà un ciclo di priming, necessario per rimuovere dai tubi l'aria contenuta al loro interno, sostituendola completamente con i liquidi da trasferire. Ciò è necessario in quanto la presenza di aria in linea riduce la precisione del processo di dosaggio dei liquidi.

Allo stesso modo di come descritto precedentemente, il dispositivo è stato collegato con i contenitori opportuni e inserito all'interno della pompa peristaltica, in cui è stato impostato un numero pari a 300 giri al minuto del rotore, parametro uguale a quello che è stato deciso di utilizzare all'interno del sistema automatizzato. Successivamente è stata messa in azione la pompa peristaltica ed è stato misurato il tempo necessario per riempire completamente il tubo. La verifica del completo riempimento del dispositivo è stata eseguita visivamente.



È stato dunque prima misurato il tempo T_P necessario per espellere completamente l'aria dall'interno del dispositivo, poi è stato ricavato il numero di giri al secondo effettuati dal rotore della pompa peristaltica, N_T , pari a 5 giri/secondo. È stato possibile ricavare il numero di giri totali N per effettuare il completo riempimento del dispositivo tramite la formula:

$$N = T_P * N_T$$

Anche in questo caso sono state effettuate 10 prove per ogni variante del dispositivo, che hanno dimostrato che per la linea di ricostituzione sono necessari circa 23 giri del rotore della pompa peristaltica per essere completamente riempito di liquido. Per raggiungere questo scopo alla variante per il dosaggio del solo farmaco servono invece 18 giri del rotore, mentre per riempire di liquidi quella utilizzata per il trasferimento di farmaco e solvente è importante compiere almeno 37 giri totali, considerando entrambe le pompe in cui sono inserite le due sezioni peristaltiche.

3.2. Prova di Resistenza all'Usura Meccanica

In seguito è stata svolta la prova di resistenza all'usura meccanica, che ha permesso di verificare che il dispositivo non si deteriorasse significativamente a seguito delle ripetute sollecitazioni dovute all'azione della pompa peristaltica.

La resistenza del tubo all'usura è stata verificata mediante un'osservazione visiva della sezione sottoposta a sollecitazioni e mediante una prova di accuratezza del dosaggio. In questo caso non è stato necessario utilizzare tutte e tre le varianti, in quanto il materiale della sezione peristaltica è sempre lo stesso. Inoltre utilizzando i due rami della variante per il dosaggio di farmaco e solvente è stato possibile valutare il comportamento sia della sezione con diametro pari a 4,8 mm, che di quella avente diametro di 3,2 mm. Perciò utilizzando 10 campioni della versione di dispositivo a due rami è stato possibile verificare la resistenza all'usura di tutte le varianti del dispositivo.

Per effettuare questa prova è stato prima fatta una dosatura del liquido all'interno della sacca tramite un campione di dispositivo nuovo, utilizzando volumi di dosaggio obiettivo uguali a quelli utilizzati per le prove di determinazione del diametro della sezione peristaltica. In



questo modo sono state osservate le prestazioni del dispositivo prima dell'utilizzo. Successivamente entrambi i rami del dispositivo sono stati inseriti all'interno di due pompe peristaltiche, le quali sono rimaste in funzione per 60 minuti, tempo stimato di massimo utilizzo del prodotto. Essendo le pompe impostate per far compiere al rotore 300 giri al minuto, il tubo ha subito una sollecitazione meccanica dovuta a un totale di 18000 giri.

Al termine dei 60 minuti, estraendo i tubi dalla pompa peristaltica è stata effettuata un'ispezione visiva. In tutti e 10 i campioni non sono risultati evidenti fenomeni di usura, eccetto che per un leggero restringimento della sezione del tubo nella parte maggiormente sollecitata dalla pompa. Successivamente è stata ripetuta una prova di dosaggio, impostata allo stesso modo di quella effettuata sul prodotto nuovo, in modo da verificare se si fosse manifestato un deterioramento delle prestazioni del dispositivo.

Come mostrato dalla Tabella 13 e dalle figure 38 e 39, è stato possibile osservare un lieve peggioramento delle prestazioni del dispositivo dal punto di vista del tempo impiegato per il dosaggio. Tuttavia questo è stato giudicato non inficiare in modo sensibile sulle prestazioni del sistema automatizzato, per cui il risultato è stato considerato accettabile.

Tabella 13: confronto tra le prestazioni di un dispositivo nuovo ed uno dopo 1 ora di utilizzo continuo.

Dosaggio (ml)	Tubo con sezione peristaltica da 3.2 mm		Tubo con sezione peristaltica da 4.8 mm	
	Tubo nuovo: Tempo di dosaggio (s)	Tubo usato: Tempo di dosaggio (s)	Tubo nuovo: Tempo di dosaggio (s)	Tubo usato: Tempo di dosaggio (s)
0,5	0,19	0,24	0,10	0,12
0,55	0,21	0,26	0,11	0,13
2	0,78	0,95	0,43	0,51
3,4	1,39	1,66	0,71	0,85
4,4	1,77	2,11	0,92	1,09
6,8	2,69	3,16	1,43	1,64
7,5	2,96	3,51	1,60	1,84
10,8	4,27	4,95	2,31	2,66
12,5	4,94	5,73	2,59	2,98
17,5	6,93	7,98	3,77	4,26
20,8	8,27	9,38	4,42	4,99
30,5	12,12	13,66	6,40	7,17
40,8	16,23	18,09	8,60	9,55
117	46,68	51,95	24,90	27,41



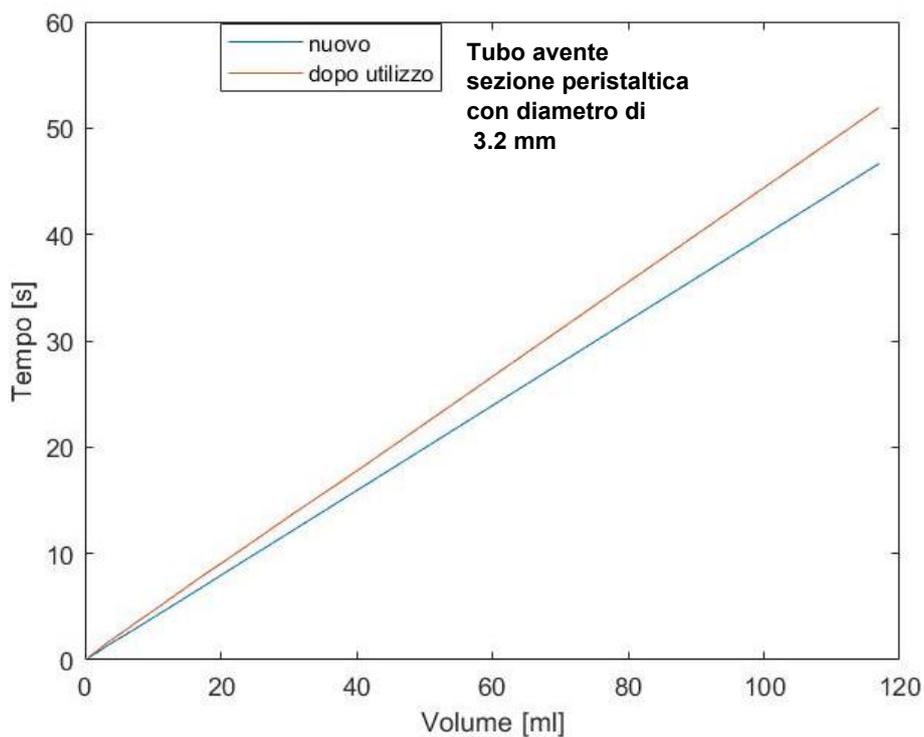


Figura 38: confronto tra le prestazioni del dispositivo con tubo peristaltico con diametro di 3,2 mm nuovo e usato.

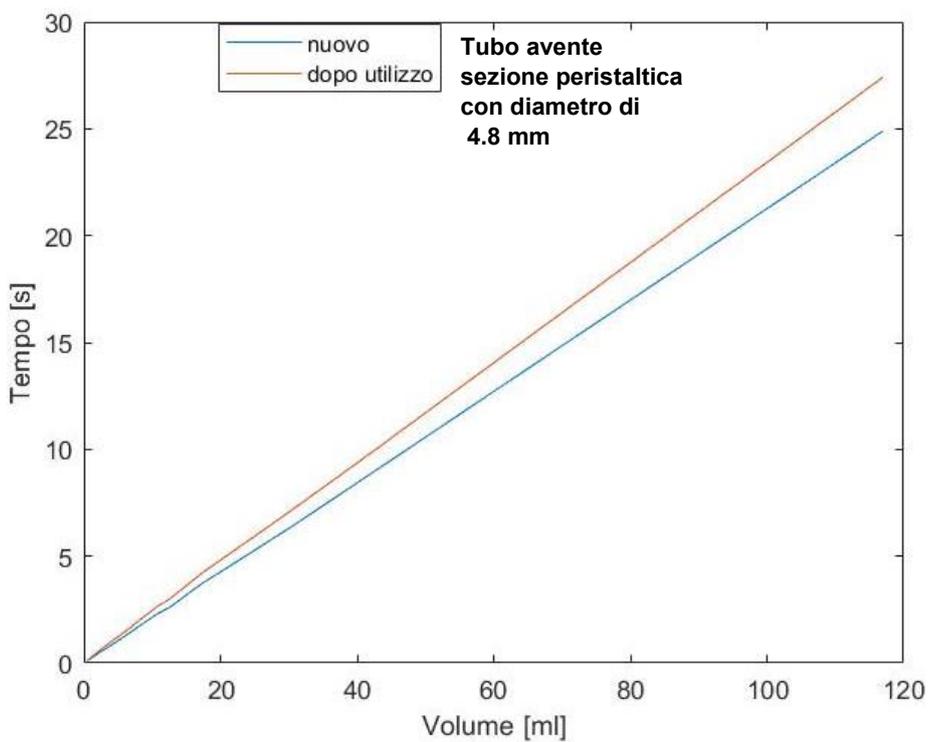


Figura 39: confronto tra le prestazioni del dispositivo con tubo peristaltico con diametro di 4,8 mm nuovo e usato.

3.3. Prova per le Perdite

Questa prova è molto importante per verificare l'assenza di perdite che potrebbero comportare un malfunzionamento del dispositivo. In questo caso l'esame è stato effettuato come prescritto dalla norma ISO 8536-9:2015, applicando una pressione interna al dispositivo.

Per lo svolgimento di questa prova è stata utilizzata la pompa manuale per catetere a palloncino BASIXCOMPAK™ della Merit, in quanto è provvista di un connettore luer compatibile con quello presente nell'estremità terminale del dispositivo. Per cui la pompa è stata connessa con il dispositivo e le estremità libere sono state chiuse applicando i tappi di protezione sui perforatori. Anche in questo caso sono stati utilizzati 10 campione per ognuna delle tre varianti progettate.



Figura 40: pompa manuale per catetere a palloncino BASIXCOMPAK™, Merit [41].

Come richiesto dalla norma ISO 8536-9:2015, la prova è stata divisa in due parti. Nella prima è stata applicata aria all'interno del dispositivo tramite la pompa, fino ad arrivare ad una pressione in eccesso di 50 kPa. Il campione testato è stato immerso all'interno di una bacinella d'acqua in modo da verificare eventuali perdite di aria, poi la pressione è stata mantenuta per 15 secondi. Al termine di questo periodo di tempo, se non fosse stata evidente alcuna perdita manifestata tramite formazione di bolle sott'acqua, il dispositivo sarebbe stato giudicato conforme alla prima parte della prova.

Durante la seconda parte di prova invece il tubo è stato riempito di acqua e tramite la pompa è stata applicata una pressione in eccesso pari a 200 kPa per 15 secondi. In questo caso la prova è stata considerata passata se non si verificavano perdite di liquidi durante l'intervallo di tempo in cui è stata applicata la pressione.

Tutti i campioni valutati sono stati giudicati conforme a questa prova, per cui è stato possibile dimostrare che il dispositivo garantisce una buona resistenza alle perdite di liquidi e di aria.

3.4. Prova di Trazione

Successivamente il dispositivo è stato sottoposto a una prova di resistenza alla trazione, come richiesto dalla norma ISO 8536-9:2015. Secondo tale normativa il prodotto deve infatti essere in grado di resistere ad una forza di trazione statica pari ad almeno 15 N. Per questo motivo l'estremità di ingresso del dispositivo è stata fissata con una morsa da tavolo, mentre nella parte opposta è stato applicato un peso di 1,939 kg, in modo da generare una forza statica di trazione in direzione longitudinale al tubo pari a 19 N circa.



Figura 41: peso utilizzato per la prova di trazione

Anche per questa prova sono stati utilizzati 10 campioni per ogni variante del dispositivo. Nel caso della variante per il dosaggio nella sacca vuota di solvente e farmaco è stata prima eseguita la prova fissando con la morsa l'estremità di ingresso collegata alla sacca e lasciando libera quella connessa al flacone e poi è stato fatto il contrario.

Per ogni campione prima cosa è stata verificata l'assenza di rotture durante i 15 secondi di applicazione della forza peso. Successivamente è stata effettuata una prima verifica visiva per valutare la buona connessione di tutti i componenti. Poi sono stati inseriti i tappi di protezione sui perforatori e sugli aghi per chiudere le vie di uscita dei fluidi dal dispositivo, che è stato poi immerso in una bacinella d'acqua. L'eventuale presenza di bolle in questo caso è stata giudicata come un indicatore di danneggiamento del dispositivo.

Nessuno dei dispositivi valutati ha riportato rotture durante la prova e l'assenza di bolle durante l'immersione in acqua ha assicurato che i prodotti non erano stati danneggiati.



Figura 42: svolgimento della prova di trazione sul dispositivo utilizzato per la ricostituzione del farmaco.

3.5. Prova di Perforazione

Al fine di verificare il corretto funzionamento dei connettori presenti alle estremità del dispositivo, è stata effettuata una prova di perforazione. Sono state utilizzate in totale 40 sacche e 20 flaconi di diversi formati, mostrati nelle figure 43 e 44, in modo da poter valutare il comportamento dei diversi perforatori con diversi tipi di contenitori. Nello specifico è stata esaminata la facilità di inserimento dei perforatori e l'eventuale formazione di detriti dovuti all'ingresso dei connettori nell'apposita sezione dei recipienti.



Figura 43: formati di sacche utilizzati durante la prova di perforazione.



Figura 44: formati di flaconi utilizzati durante la prova di perforazione.

I dispositivi sono stati dunque connessi ai contenitori tramite gli appositi perforatori, inseriti all'interno della porta di accesso nel caso delle sacche e attraverso la membrana dei tappi nel caso dei flaconi. Successivamente a questa operazione, il contenuto dei recipienti è stato svuotato, facendo passare i liquidi attraverso una membrana con pori di dimensioni pari a $0,2\ \mu\text{m}$. È stata dunque valutata visivamente l'eventuale presenza di detriti formati a seguito dell'operazione di perforazione delle apposite sezioni dei contenitori.

Questa prova ha dimostrato la facilità di connessione del dispositivo con le porte di accesso di sacche di varie dimensioni e con le membrane dei tappi di diversi tipi di flaconi. Inoltre è stato provato che se utilizzato in maniera corretta, il dispositivo non genera detriti dovuti alla perforazione delle sezioni di accesso dei contenitori.



Figura 45: perforatore del dispositivo inserito all'interno della porta di accesso di una sacca contenente soluzione fisiologica

3.6. Prova per la Trasparenza

Un requisito molto importante richiesto dalla norma ISO 8536-9:2015 riguarda la trasparenza dei tubi. Per questo motivo è stata fatta una prova per dimostrare la conformità della linea di trasferimento per farmaci in fase di sviluppo. Sono dunque stati utilizzati tre dispositivi per ognuna delle tre varianti, i quali sono stati riempiti per metà con acqua.

In tutti i campioni esaminati è risultata distinguibile l'interfaccia aria – acqua, per cui l'esito della prova è stato giudicato positivo e le proprietà ottiche del dispositivo sono state considerate conformi a quanto richiesto dalla norma ISO 8536-9:2015.



Figura 46: tubo del dispositivo durante la prova di trasparenza. È possibile notare chiaramente l'interfaccia aria-acqua.

3.7. Determinazione della Contaminazione da Particolato

Infine, seguendo la norma ISO 8536-9, è stata valutata la contaminazione del dispositivo dovuta al particolato. Per eseguire questa prova sono stati utilizzati 10 campioni del dispositivo utilizzato per il dosaggio in sacca di farmaco e solvente, in quanto è quello avente

una superficie maggiore, per cui può essere considerato il caso peggiore tra le tre versioni del prodotto.

Sono stati fatti scorrere 500 ml di acqua distillata attraverso i campioni utilizzati per la prova, avendo cura di mantenere un flusso laminare. Il volume totale è stato poi fatto passare tramite un filtro aspiratore, provvisto di una membrana con pori aventi diametro pari a 0,45 µm. Questa membrana è stata poi esaminata tramite un microscopio ingrandendo l'immagine cinquanta volte, in modo tale da poter classificare i residui di particolato in base alle dimensioni, in conformità alla tabella fornita dalla ISO 8536-4:2010. Allo stesso modo sono stati analizzati il numero e le dimensioni delle particelle ricavati da un campione bianco, cioè da 500 ml di acqua distillata non passata attraverso i dispositivi analizzati.

Ad ognuna delle tre categorie in cui è stato diviso il particolato è stato assegnato un valore pari a:

- 0,1 nel caso di particelle di dimensioni comprese tra 25 e 50 µm di diametro;
- 0,2 se le particelle hanno diametro di una taglia compresa tra i 51 e 100 µm;
- 5 nel caso in cui il diametro delle particelle avesse una dimensione superiore a quello delle due precedenti categorie.

Dopo aver conteggiato le particelle presenti nella membrana e averle assegnate ad una delle categorie precedentemente menzionate, si è passati a calcolare l'indice del limite di contaminazione. Per fare ciò è stato per prima cosa ricavato l'indice del numero di particelle nei campioni di dispositivo esaminati, N_a , e nel campione bianco, N_b , pari a:

$$N_a = N_{a_1} * 0.1 + N_{a_2} * 0.2 + N_{a_3} * 5$$

$$N_b = N_{b_1} * 0.1 + N_{b_2} * 0.2 + N_{b_3} * 5$$

Nello specifico, N_{a_1} e N_{b_1} indicano il numero di particelle aventi diametro compreso tra i 25 e 50 µm, N_{a_2} e N_{b_2} quelle con diametro di taglia tra i 51 e 100 µm, mentre N_{a_3} e N_{b_3} comprendono tutte le particelle di dimensioni superiori.

I requisiti di accettabilità della prova richiedono che:

- $N_b < 9$;
- $N = N_a - N_b \leq 90$, con N indicante l'indice del limite di contaminazione.



La tabella 14 mostra i risultati ottenuti durante la prova, che hanno indicato un indice del limite di contaminazione N pari a 34,6, dunque notevolmente inferiore alla soglia di accettabilità indicata dalla norma ISO 8536-9. Per questo motivo il dispositivo è stato giudicato conforme dal punto di vista della contaminazione da particolato.

Tabella 14: conteggio delle particelle presenti durante la prova di contaminazione da particolato.

Parametri delle particelle	Size category		
	1	2	3
Dimensione delle particelle in μm	25 to 50	51 to 100	Over 100
Numero di particelle ottenute a seguito dell'infusione di 10 dispositivi	17	21	7
Numero di particelle ottenute dal campione bianco	5	4	1
Coefficiente di valutazione	0,1	0,2	5

4. Certificazione del Dispositivo

Il presente capitolo tratta del processo di certificazione necessario per la commercializzazione del dispositivo all'interno degli stati appartenenti all'Unione Europea e negli Stati Uniti.

Per quanto riguarda l'immissione sul mercato europeo del dispositivo è stato necessario redigere un fascicolo tecnico. Questo documento, ai sensi del MDR 2017/745, è obbligatorio per ottenere la certificazione CE e contiene tutte le informazioni necessarie per l'identificazione e comprensione del dispositivo, comprese indicazioni riguardanti le fasi di progettazione, sviluppo, validazione e sorveglianza post-commercializzazione.

Invece per ottenere l'autorizzazione da parte della *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) per l'immissione del dispositivo sul mercato americano è stato necessario prima identificare la classe a cui appartiene il dispositivo. Questo passaggio è fondamentale in quanto negli USA, al contrario dell'Europa, sono presenti diversi tipi di moduli di richiesta per l'immissione sul mercato di un dispositivo medico, che variano proprio in base alla classificazione. Perciò la strada da percorrere in questo caso è collegata alle caratteristiche del dispositivo e al livello di innovazione che apporta sul mercato. La linea di trasferimento per farmaci è considerata dalla FDA in classe II, ma non risulta essere un dispositivo innovativo nel mercato americano, per cui è stato necessario presentare il modulo di richiesta 510(k) per l'immissione sul mercato USA.

Entrambi i documenti, necessari per la certificazione europea e americana, sono stati redatti in contemporanea alle fasi di sviluppo e validazione del dispositivo. Infatti per ottenere il permesso per l'ingresso nel mercato europeo e americano è necessario soddisfare dei requisiti in termini di prestazioni e sicurezza del dispositivo. È dunque di fondamentale importanza rispettare tali richieste già durante la fase di sviluppo, documentando le scelte effettuate in modo da dimostrare la conformità del dispositivo al MDR 2017/745 e ai requisiti imposti dalla FDA.



Nelle sezioni seguenti verranno dapprima presentate le parti comuni ad entrambi i documenti, come ad esempio l'identificazione del dispositivo e l'analisi dei rischi, e, in seguito, saranno esposti in modo separato il fascicolo tecnico e il modulo di richiesta 510(k).

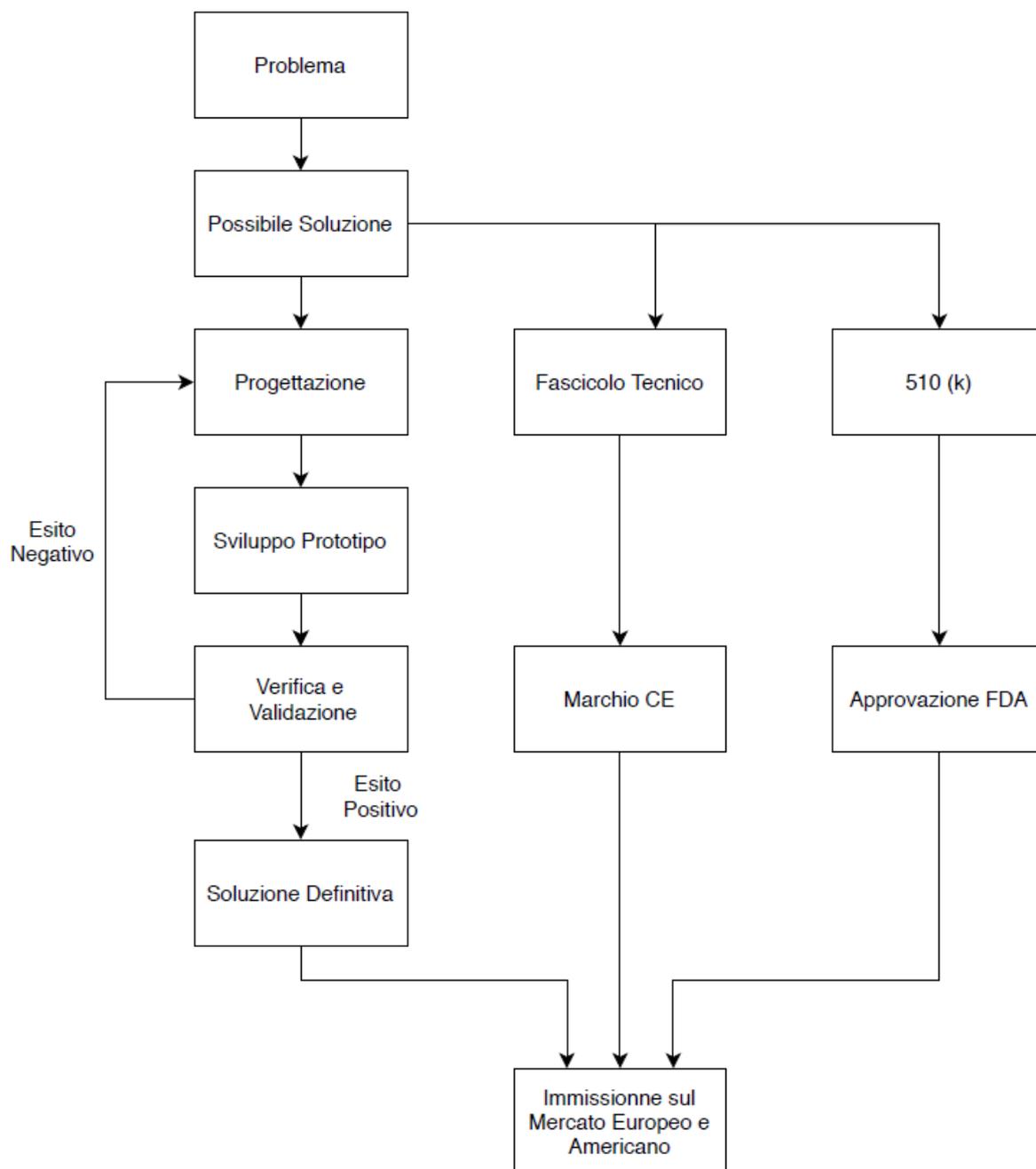


Figura 47: processo di sviluppo e certificazione del dispositivo medico

4.1. Identificazione del Dispositivo

Per prima cosa, sia per quanto riguarda il fascicolo tecnico che per il modulo 510(k), è stato necessario identificare il dispositivo medico trattato. Dunque è stato necessario innanzitutto definire un nome commerciale, per cui la linea di trasferimento per farmaci liquidi è stata denominata *B Dispensing Line*. Successivamente è stato fornito un nome anche alle tre varianti, al fine di poter identificare facilmente ciascuna di esse. La denominazione è stata fatta partendo dal nome generale del dispositivo e dalle caratteristiche di ciascuna delle tre versioni. Per questo motivo la linea di trasferimento utilizzata per ricostituzione del farmaco è stata denominata *B Recon Line*, mentre quella a singolo canale per il dosaggio del liquido all'interno della sacca è stata identificata con il nome di *B Filling Line*. Infine, la versione del dispositivo avente due rami di ingresso per i liquidi è stata chiamata *B Double Filling Line*.

Oltre al nome commerciale del dispositivo e delle sue varianti è stato necessario fornire ad ognuna delle tre versioni un codice identificativo ed un codice UDI-DI. L'obbligo di utilizzare in Europa quest'ultimo per identificare un dispositivo risulta essere una delle novità introdotte dal MDR 2017/745. Invece negli USA il codice UDI era già richiesto dalla FDA. I codici UDI-DI che caratterizzano le tre diverse varianti sono stati forniti dall'associazione GS1, mentre i codici identificativi del prodotto sono stati generati utilizzando una sigla identificativa del dispositivo, BDL, seguita da un numero di due cifre.

Infine, oltre alle codifiche univoche per il prodotto, è stato necessario assegnare al prodotto un codice, seguendo la Classificazione Nazionale Dispositivi, che raggruppa i dispositivi medici in categorie omogenee di prodotti destinati ad effettuare un intervento diagnostico terapeutico simile [42]. Alla linea di trasferimento per farmaci oggetto di questo lavoro di tesi è stato assegnato il codice A0399. La lettera A deriva dall'appartenenza di B Dispensing alla categoria dei *Dispositivi da somministrazione, raccolta e prelievo*, mentre il numero 0399 è stato assegnato in quanto è un apparato tubolare destinato ad altri usi rispetto a quelli elencati nelle precedenti categorie.



Tabella 15: Varianti del dispositivo B Dispensing Line con i relativi codici identificativi e UDI-DI

PRODOTTO	CODICE IDENTIFICATIVO	CODICE UDI-DI
B Recon Line	BDL-01	5060304050830
B Double Filling Line	BDL-02	5060304050847
B Filling Line	BDL-03	5060304050854

4.2. Descrizione del Dispositivo

In generale, il dispositivo è stato descritto come una linea di trasferimento monouso per farmaci e solvente, che deve essere inserita all'interno di una o più pompe peristaltiche al fine di garantire il trasferimento dei liquidi da un contenitore iniziale ad uno finale. In questa fase è stato molto importante anche specificare la destinazione d'uso, necessaria per la corretta identificazione del dispositivo. In questo caso è stato indicato che B Dispensing Line deve essere utilizzato per il trasferimento di farmaci liquidi e solvente in un sistema automatizzato e che può essere utilizzato solamente da operatori specificatamente istruiti per l'uso di sistemi automatizzati per la preparazione di farmaci iniettabili. È inoltre stato necessario specificare che tale dispositivo è destinato a lavorare solamente con farmaci non tossici.

In tutte e tre le versioni di dispositivo la modalità di trasferimento del farmaco si basa sull'azione meccanica di una pompa peristaltica, che forza il liquido contenuto nel contenitore iniziale ad andare verso il recipiente finale. Inoltre il sistema, per velocizzare l'operazione di trasferimento del liquido, muove verso l'alto e il basso le estremità provviste dei connettori luer, inserite all'interno di appositi alloggiamenti mobili.

Infine per ognuna delle tre varianti è stata redatta una scheda tecnica, contenente informazioni generali del dispositivo unite a vari dati specifici per la versione considerata. Sono state infatti riportate in ognuna delle tre schede tecniche preparate una descrizione del modello di dispositivo considerato, la destinazione d'uso specifica, i componenti ed i materiali, il volume di riempimento, la lunghezza dei tubi ed il diametro della sezione peristaltica.





INTENDED USE	
The B Dispensing Line is a single-use transfer set intended to be used by pharmacists in automated drug compounding systems for the transfer of liquid drug and solvent. In particular, B-Double Filling Line is intended to transfer solvent from a IV bag and liquid drug from a vial to a final IV Bag in automated way by means of a peristaltic pump	
CLASSIFICATIONS	
Annex VIII of Regulation (EU) 2017/745	Is
FDA Classification	II
CND	A0399
UNSPSC	421424
MANUFACTURER	
NAME, ADDRESS, TELEPHONE, FAX, E-MAIL	AEA srl, Via Fiume 16, 60030 Angeli di Rosora, AN (Italy), Tel: +39 0731 816888, Fax: +39 0731 814700, e-mail: info@locconioni.com
PRODUCT CODE	BDL-02
UDI-DI	5060304050847
MAIN TECHNICAL CHARACTERISTICS	
SET LENGTH	860 mm (33.9 in)
PRIMING VOLUME	19 ml
TUBE DIAMETER	1.6 mm (Non-Peristaltic section) 3.2 mm (Peristaltic section of the drug vial connected branch) 4.8 mm (Peristaltic section of the IV bag connected branch)
B-Double Filling Line is a vented transfer set used for connecting an inlet IV Bag and an inlet drug vial to an outlet IV Bag	
B-Double Filling Line is provided of two inlet branches, each of these for connecting to a specific container. It is intended to be used in combination with a peristaltic pump for the transfer of liquids. For this reason the tube of the device is provided of a specific section of larger diameter and different material with respect to rest of the tubing system. This section is intended to be inserted inside the peristaltic pump	
STERILIZATION	
The device is sterilized by using Ethylene Oxide	
PACKAGING	
PRIMARY PACKAGING	Individual packaging with Heat seal paper-film pouches
SECONDARY PACKAGING	50 pcs. carton box, with colour-changing chemical indicator
MAIN COMPONENTS	
Protective cap of the spike	HDPE
Vented Spike	ABS
Air filter with cap (Spike)	PE + Membrane
Non-Peristaltic tubing section	Medical Grade PVC
Peristaltic tubing section	Medical Grade PP
Luer Connector	Methyl Methacrylate ABS
Y Connector	Methyl Methacrylate ABS
Cannula (Needle)	AISI 304 Medical Use Inox Steel + Silicone (Coating of cannula)
Hub (Needle)	PP
Protective cap of the needle	PE
"Medical Grade" plastics are used, according to UNI EN ISO 10993-1 standards. Latex-free materials are used.	
STORAGE ISTRUCTIONS	
Store the products using standard Medical Device indications, particularly store only using its original package and at standard humidity and temperature, avoid direct exposition to light sources. WARNING: Sterility is guaranteed only if the storage instructions listed here and on the label are followed.	
DISPOSAL ISTRUCTIONS	
NOT USED DEVICE	Dispose as "Not Dangerous Hospital Waste" following all applicable Laws.
USED DEVICE	Dispose as "Danqerous Hospital Waste" following all applicable Laws.

Figura 48: scheda tecnica di B Double Filling Line

4.3. Norme Applicabili

Un metodo molto importante utilizzato dai fabbricanti per provare la conformità del dispositivo ai requisiti essenziali del regolamento MDR 2017/745 e alle richieste imposte dalla FDA è la dimostrazione di aver applicato delle norme riconosciute. Per tale motivo in un fascicolo tecnico e in una richiesta di FDA Premarket Approval è necessario stilare un elenco delle norme che sono state seguite durante lo sviluppo del dispositivo medico.



Nel caso del dispositivo medico oggetto di questo lavoro di tesi, le norme che sono state applicate possono essere divise in diverse categorie:

- Norme generali;
- Norme inerenti l'etichettatura con cui è distribuito il prodotto;
- Norme riguardanti la biocompatibilità del prodotto;
- Norme relative alla sterilizzazione del dispositivo;
- Norme riguardanti l'imballaggio del prodotto;
- Norme tecniche.

Nei paragrafi successivi sono descritte le norme riportate all'interno del fascicolo tecnico, che comprendono norme armonizzate e norme che, nonostante non siano riconosciute ufficialmente a livello europeo, rappresentano lo stato dell'arte. Le normative riportate nella richiesta di 510(k) non sono invece state riportate, in quanto sono fondamentalmente le stesse utilizzate per il fascicolo tecnico.

4.3.1. Norme Generali

Tra le norme generali possono essere identificate le normative che possono essere applicate a tutti i tipi di dispositivi medici.

L'impresa Loccioni, fabbricante del dispositivo, ha impiantato un sistema di qualità certificato relativo alla produzione, per cui si applica la normativa EN ISO 13485:2016. Questa norma tratta infatti la gestione della qualità per il settore dei dispositivi medici, dettando al fabbricante delle linee guida da seguire per garantire elevati standard qualitativi durante l'intero ciclo di vita dei prodotti.

Un'altra norma molto importante che è stata applicata è la EN ISO 14971:2019, riguardante l'applicazione di una procedura di gestione del rischio per i dispositivi medici. Questa normativa fornisce un'utile guida per analizzare e valutare i rischi connessi con l'uso del



dispositivo e le misure di controllo del rischio adottate dal fabbricante. L'applicazione di questa norma è richiesta dalla normativa EN ISO 13485:2016, in quanto permette di determinare la sicurezza del dispositivo medico durante il suo intero ciclo di vita.

Invece le norme IEC 62366-1 e IEC 62366-2 specificano i requisiti relativi all'usabilità del dispositivo medico. Infatti queste indicano come identificare gli errori causati da inadeguata usabilità dei dispositivi medici, dunque sono state molto utili per la stesura di un protocollo di verifica della facilità di uso di B Dispensing Line.

Tabella 16: norme generali applicate durante lo sviluppo del dispositivo B Dispensing Line.

Norma generale	Titolo	Ultima revisione
EN ISO 13485	Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes (<i>ISO 13485:2016</i>)	2016
EN ISO 14971	Medical devices - Application of risk management to medical devices	2019
IEC 62366-1	Medical devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices	2015
IEC 62366-2	Guidance on the application of usability engineering to medical devices	2016

4.3.2. Norme relative all'Etichettatura

Le norme EN 1041:2008 e EN ISO 15223-1:2016 sono relative alle informazioni che devono essere fornite assieme al dispositivo. Nello specifico la prima tratta il tema delle informazioni contenute nell'etichettatura e nelle istruzioni per l'uso. Invece la seconda indica quali simboli devono essere utilizzati nell'etichettatura per identificare il prodotto. Entrambe sono molto importanti, in quanto le informazioni fornite all'utilizzatore sono considerate parte integrante delle procedure di gestione del rischio.



Tabella 17: norme relative all'etichettatura applicate durante lo sviluppo del dispositivo B Dispensing Line.

Norma generale	Titolo	Ultima revisione
EN 1041	Information supplied by the manufacturer of medical devices	2008+A1:2013
EN ISO 15223-1	Medical devices - Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements (<i>ISO 15223-1:2016, Corrected version 2017-03</i>)	2016

4.3.3. Norme relative alla Biocompatibilità

Le norme riguardanti la biocompatibilità del prodotto sono di fondamentale importanza in dispositivi a contatto con liquidi destinati all'infusione all'interno del corpo umano.

In questo caso è stata seguita la ISO 10993-1:2009 che indica come provare la sicurezza del dispositivo dal punto di vista biologico tramite una procedura di gestione del rischio. È stata dunque molto importante per stilare un piano di valutazione biologica ed individuare le prove di biocompatibilità da eseguire.

Le altre norme riportate nella tabella 18 sono relative a determinati requisiti di biocompatibilità a cui deve essere conforme il dispositivo e indicano le prove da eseguire per provare la conformità a tali requisiti.

Tabella 18: norme relative alla biocompatibilità applicate durante lo sviluppo del dispositivo B Dispensing Line.

Norma generale	Titolo	Ultima revisione
EN ISO 10993-1	Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process	2009+AC:2010
ISO 10993-4	Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood	2017
EN ISO 10993-5	Biological Evaluation of Medical Devices, Part5: Tests for Cytotoxicity; in vitro methods (<i>ISO 10993-5:2009</i>)	2009



EN ISO 10993-7	Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals (<i>ISO 10993-7: :2008/Cor 1:2009</i>)	2008/AC:2009
ISO 10993-10	Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization	2010
ISO 10993-11	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity	2017

4.3.4. Norme relative alla Sterilizzazione del Prodotto

Questo genere di norme sono molto importanti per B Dispensing Line, in quanto questo prodotto è sottoposto a un ciclo di sterilizzazione ad ossido di etilene e deve essere garantita la sua sterilità quando viene fornito ad un utilizzatore.

Per questo motivo è stato necessario seguire la norma EN 556-1:2006 che specifica i requisiti che deve soddisfare un prodotto fornito sterile sul mercato. Invece per quanto riguarda il processo di sterilizzazione sono state seguite le norme ISO 11737-1:2018, EN ISO 11737-2:2019 e ISO 11135:2014. Quest’ultima specifica i requisiti che deve soddisfare il processo di sterilizzazione ad ossido di etilene, mentre le altre due sono relative alle prove che devono essere effettuate per la convalida del processo di sterilizzazione.

Tabella 19: norme relative alla sterilizzazione del prodotto applicate durante lo sviluppo del dispositivo B Dispensing Line.

Norma generale	Titolo	Ultima revisione
EN 556-1	Sterilization of medical devices – Requirements for medical devices to be designated “STERILE” – Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices	2006
ISO 11135:2014	Sterilization of health-care products -- Ethylene oxide -- Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices	2014
ISO 11737-1	Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 1: Determination of a population of microorganisms on products	2018



EN ISO 11737-2	Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process (ISO 11737-2:2009)	2009
-----------------------	--	-------------

4.3.5. Norme relative all’Imballaggio e Confezionamento

L’imballaggio e il confezionamento in un dispositivo che deve essere fornito sterile sono di fondamentale importanza, per cui in questo caso è stato necessario seguire norme relative a questa tematica. In particolare è stata applicata la norma ISO 11607-1, la quale indica i requisiti necessari per l’imballaggio al fine di garantire la sterilità del contenuto.

Tabella 20: norme relative all’imballaggio e confezionamento applicate durante lo sviluppo del dispositivo B Dispensing Line.

Norma generale	Titolo	Ultima revisione
ISO 11607-1	Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems	2019

4.3.6. Norme Tecniche

Le norme tecniche sono di notevole importanza per identificare i requisiti particolari a cui deve rispondere il dispositivo medico oggetto della trattazione.

B Dispensing Line è un prodotto utilizzato per l’infusione di liquidi all’interno di un contenitore e, nello specifico, il trasferimento dei liquidi è garantito dall’azione di almeno una pompa peristaltica. Per questo motivo è stata applicata la norma ISO 8536-9:2015, riguardante i tubi sterilizzati monouso per il trasferimento di fluidi, utilizzati con attrezzature di infusione a pressione.



Tabella 21: : norme tecniche applicate durante lo sviluppo del dispositivo B Dispensing Line.

Norma generale	Titolo	Ultima revisione
ISO 8536-9	Infusion equipment for medical use - Fluid lines for single use with pressure infusion equipment	2015

4.4. Biocompatibilità

Per valutare la biocompatibilità del dispositivo B Dispensing Line è stato necessario stilare un piano di valutazione biologica, come raccomandato dalla norma ISO 10993-1:2009. Tramite questo documento è stato esaminato in modo approfondito il prodotto, soprattutto dal punto di vista del contatto con il corpo umano e dei suoi possibili effetti dal punto di vista biologico.

All'interno di B Dispensing Line scorrono dei liquidi che vengono poi trasferiti al corpo umano tramite infusione, per cui questo prodotto è risultato essere un dispositivo in comunicazione esterna con il corpo, in particolare con il flusso del sangue. In particolare il contatto risulta essere indiretto, in quanto il dispositivo non viene mai a contatto con il corpo del paziente, tuttavia il fluido che scorre al suo interno viene somministrato all'interno del sistema circolatorio del paziente. Inoltre la durata di questo contatto è inferiore alle 24 ore, per cui secondo la EN ISO 10993-1:2009 il corpo umano ha un'esposizione limitata al contatto con B Dispensing Line.

Tabella 22: classificazione del contatto di B Dispensing Line con il corpo umano secondo la norma ISO 10993-1:2009.

Tipo di contatto con il corpo	Durata del contatto
<i>Dispositivo comunicante con l'esterno, con sito di applicazione: circolo ematico, indiretto.</i>	<i>Esposizione limitata (A), il dispositivo è destinato ad essere in contatto con il corpo per un periodo inferiore alle 24 ore.</i>



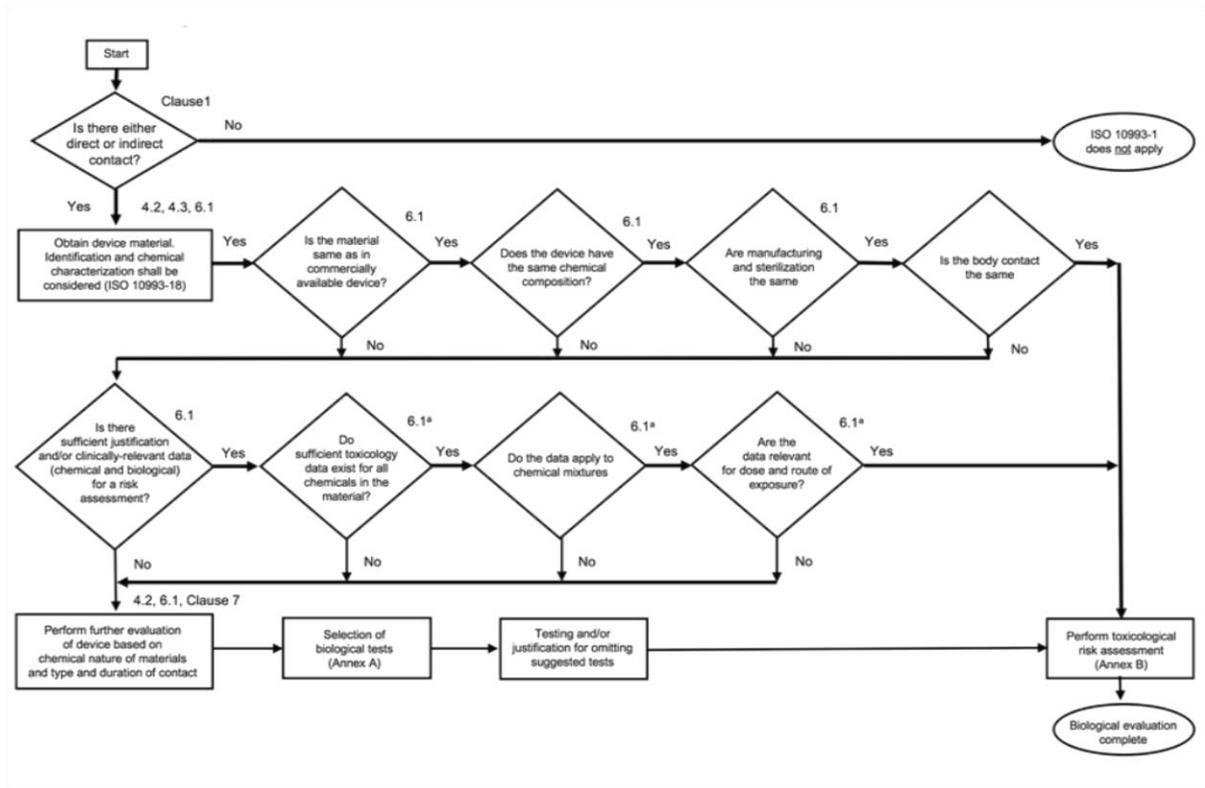


Figura 49: riepilogo dell'approccio sistematico ad una valutazione biologica dei dispositivi medici nell'ambito del processo di gestione del rischio. [43]

Successivamente, seguendo lo schema a blocchi fornito dalla EN ISO 10993-1:2009 e rappresentato in figura 49, è stato identificato il percorso da seguire per il dispositivo medico oggetto di questo lavoro di tesi. Sono stati individuati altri dispositivi, prodotti da Loccioni, che hanno in comune con B Dispensing Line i materiali utilizzati, la composizione chimica, i processi di produzione e sterilizzazione e lo stesso tipo di contatto con il corpo. Dunque è stato possibile proseguire con un processo di valutazione del rischio tossicologico, tenendo in considerazione i suddetti dispositivi. Questo ha permesso di individuare quali potessero essere i rischi connessi all'uso dispositivo per quanto riguarda l'aspetto della biocompatibilità e, soprattutto, individuare quali prove biologiche effettuare su B Dispensing Line. La norma ISO 10993-1:2009 a tal fine presenta una tabella contenente gli esami di biocompatibilità suggeriti in base al tipo e alla durata del contatto tra corpo e dispositivo. È stato deciso di eseguire prove per dimostrare la conformità del prodotto ai requisiti biologici secondo le indicazioni fornite dalla normativa per i dispositivi comunicanti con l'esterno e applicati nel circolo sanguigno per una durata di tempo limitata. Dunque è stato ritenuto

opportuno eseguire sul dispositivo esami di citotossicità, di sensibilizzazione, di reattività intracutanea, di tossicità sistemica e di emocompatibilità. A queste si aggiungono le prove di valutazione della pirogenicità, raccomandate dalla FDA per dispositivi aventi lo stesso tipo di contatto con il corpo di B Dispensing Line [44]. Tutte le prove di biocompatibilità sono state eseguite in un laboratorio esterno ed il campionamento dei dispositivi valutati è stato fatto applicando la normativa ISO 10993-12:2012. I dispositivi su cui sono state eseguite le prove di biocompatibilità erano dei prodotti equivalenti a quelli che verranno messi in commercio, aventi le stesse caratteristiche, materiali e lo stesso confezionamento.

Tutte le prove di biocompatibilità hanno fornito esiti positivi, per cui allegando i documenti relativi a queste analisi, compresi i protocolli e i rapporti finali, è stato possibile provare che il dispositivo è pienamente conforme alle richieste relative alla compatibilità biologica.

Tabella 23: prove di tipo biologico eseguite su B Dispensing Line.

Prova di biocompatibilità	Normativa seguita	Esito
Test di citotossicità per eluizione	ISO 10993-5	Positivo
Test di Magnusson Kligman per la valutazione della sensibilizzazione allergica	ISO 10993-10	Positivo
Test di reattività intracutanea nei conigli	ISO 10993-10	Positivo
Test di tossicità sistemica acuta	ISO 10993-11	Positivo
Test di pirogenicità sui conigli	USP 151 Pyrogen Test Material Mediated	Positivo
LAL test per la valutazione della pirogenicità	USP 85 Pyrogen Test Bacterial Endotoxin Mediated	Positivo
Test di emolisi per contatto indiretto	ISO 10993-4	Positivo



4.4.1. Prova di Citotossicità

Per la prova di citotossicità, eseguita secondo la norma ISO 10993-5:2009, i campioni del dispositivo sono stati riempiti con 10 ml di medium di coltura alla temperatura di 37°C per 72 ore, in modo da ottenere una soluzione contenente un estratto del campione. Questa soluzione è stata poi utilizzata come liquido per la coltura di fibroblasti murini. Sono poi stati valutati i cambiamenti morfologici che subiscono queste cellule di tessuto connettivo nel tempo, precisamente dopo 24 ore e dopo 48 ore. In ognuno di questi momenti è stato assegnato un punteggio all'aspetto morfologico delle cellule, che va da 0, nel caso in cui non fossero stati presenti cambiamenti, a 4, in caso di completa distruzione dello strato cellulare. Tutti i campioni testati hanno ottenuto il punteggio di 0, per cui è stata provata l'assenza di citotossicità del dispositivo. Per confrontare i risultati ottenuti sono state utilizzate tre colture per il controllo positivo, immerse in una soluzione altamente citotossica, e tre colture per il controllo negativo, immerse dunque in un liquido inerte per le cellule. È stato infine valutato il colore del terreno di coltura delle cellule immerse nella soluzione di eluizione, che è risultato simile a quello del controllo negativo, risultato che ha confermato ancora una volta la non tossicità di B Dispensing Line.

4.4.2. Prova di Sensibilizzazione Allergica

La prova di valutazione della sensibilizzazione allergica ha previsto l'esposizione di cavie da laboratorio ad un estratto del materiale del campione. È stata dunque prima preparata una soluzione contenente l'estratto del dispositivo B Dispensing Line. Successivamente una pezza è stata imbevuta con tale soluzione con l'aggiunta di un adiuvante e messa a diretto contatto con la pelle di 10 cavie. Sono stati valutate con un punteggio eventuali presenze di eritemi ed edemi dopo 24 e 48 ore. Il punteggio 0 indicava l'assenza totale di reazioni, mentre un risultato pari a 4 era indicativo di gravi reazioni avverse. I responsi sono stati molto positivi, essendo stato assegnato un punteggio pari a 0 a tutte le cavie sia dopo 24 che dopo 48 ore. Anche in questo caso sono stati utilizzati 5 soggetti come campione positivo e 10 come campione negativo.



4.4.3. Prova di Reattività Intracutanea

Per la prova di reattività intracutanea è stato necessario prima preparare un estratto del dispositivo. Successivamente questa soluzione è stata iniettata per via intracutanea in tre conigli. Sono state fatte iniezioni del liquido di estrazione in 5 diversi punti del corpo del coniglio e, al contempo, in altri 5 punti simmetrici del corpo di questi conigli sono state fatte iniezioni di liquido inerte. In questo modo è stato possibile eseguire il controllo negativo sullo stesso soggetto esaminato. In questo caso sono state valutate eventuali reazioni dopo 24, 48 e 72 ore. A seguito di ogni valutazione è stato un punteggio che poteva andare da 0, il quale era indice di assenza totale di reazioni, a 4, indicante la presenza di forti reazioni avverse. Tutte le ispezioni sono state valutate con un punteggio pari a 0, indice di assenza di materiali reattivi contenuti nel dispositivo B Dispensing Line.

4.4.4. Prova di Tossicità Sistemica Acuta

La prova per la valutazione della tossicità sistemica acuta, eseguita secondo la norma ISO 10993-11:2017, ha richiesto per prima cosa due tipi di estrazione di materiale dai campioni di dispositivo. Una estrazione è stata fatta immergendo il campione in 15 ml di soluzione contenente 9g/l di cloruro di sodio (soluzione fisiologica 0.9% NaCl) per 72 ore a 37°C. L'altra invece è stata fatta immergendo il campione in una soluzione di olio di sesamo con le stesse tempistiche e condizioni ambientale del caso precedente. Successivamente i due tipi di estrazione sono stati iniettati in due diversi gruppi di cinque topi. Un terzo gruppo con stesso numero di popolazione è stato utilizzato come controllo negativo. È stata osservata l'eventuale presenza di reazioni avverse dopo 24, 48 e 72 ore. Dopo questi periodi di osservazione è stata data una valutazione che varia da 0, in caso di assenza di reazioni, a 4, in caso di effetti collaterali gravi. Tutti e tre i diversi gruppi hanno ottenuto un punteggio pari a 0 in ognuna delle finestre di osservazione, motivo per cui è stata esclusa la possibilità che il dispositivo possa causare gravi reazioni avverse a livello sistemico.



4.4.5. Prove per la Pirogenicità

Le prove per valutare la pirogenicità del dispositivo sono state divise in due diversi tipi. Una è stata effettuata, secondo l'articolo 151 della farmacopea statunitense, per provare l'assenza di materiali pirogeni. La seconda invece è stata eseguita seguendo l'articolo 85 della farmacopea statunitense per valutare l'assenza di batteri endogeni che potrebbero causare effetti pirogenici.

Per la prima prova è stata necessaria per prima cosa un'estrazione di materiale da 5 dispositivi tramite un flusso inferiore a 10 ml/min di 250 ml di soluzione fisiologica. Questo estratto è stato poi convogliato in un contenitore privo di elementi pirogeni. È stata successivamente fatta un'iniezione di tale liquido nel corpo di 3 conigli, a cui è stata misurata la temperatura corporea ogni 30 minuti per un totale di 3 ore. Non sono stati osservati innalzamenti della temperatura corporea degli animali a seguito della somministrazione dell'estratto, per cui è stata esclusa la presenza di materiali pirogenici all'interno di B Dispensing Line.

Per il secondo tipo di prova, denominata *LAL Test*, è stato innanzitutto necessario estrarre del materiale dal dispositivo, immerso in una soluzione per un'ora sotto agitazione meccanica. Durante la prova questo estratto viene messo a contatto con lisato di amebociti di *Limulus*, una soluzione acquosa capace di reagire con le endotossine presenti nelle membrane di batteri Gram-negativi, coagulando. La soluzione contenente l'estratto è stata messa in una provetta contenente lisato di amebociti di *Limulus* e, dopo un'ora di incubazione, è stata capovolta la provetta. In caso di presenza di endotossine la soluzione non si sarebbe staccata dal fondo del contenitore, in quanto sarebbe stato presente un coagulo. Il test ha mostrato l'assenza di endotossine pirogeniche ed è stato fatto un confronto con campioni a controllo sia positivo che negativo.

L'esito dei due test è stato utile dunque per provare l'assenza di elementi pirogeni in B Dispensing Line, considerando sia l'effetto dei materiali che l'eventuale presenza di batteri Gram-negativi.



4.4.6. Prova di Emolisi per Contatto Indiretto

Considerata la destinazione d'uso del dispositivo e il tipo di contatto con il corpo umano, questa prova è molto importante, in quanto volta a verificare l'assenza nel dispositivo di elementi emolitici. A tale scopo è stato estratto del materiale dal dispositivo B Dispensing Line tramite una soluzione salina. La soluzione risultante è stata messa a contatto con sangue di coniglio per 3 ore e, successivamente, a seguito di una centrifugazione è stato misurato l'incremento di emoglobina nel plasma, determinato tramite l'Indice Emolitico. Questo particolare indice viene ottenuto dividendo la percentuale di emoglobina libera nel plasma per il totale dell'emoglobina presente nel sangue. Per individuare il grado di emolisi è necessario confrontare i valori ottenuti durante la prova con quelli ottenuti tramite il controllo negativo. A seguito di questo confronto, un valore di Indice Emolitico compreso tra 0 e 2 indica che il prodotto ha un grado di emolisi basso, mentre un valore superiore individua una certa emoliticità del dispositivo. Questa viene considerata grave quando l'Indice Emolitico supera un valore di soglia pari a 5.

Il dispositivo è risultato avere un grado di emolisi quasi totalmente nullo, avendo ottenuto un valore di Indice Emolitico pari a 0,19 rispetto al controllo negativo.

4.5. Confezionamento del Prodotto

Un fabbricante di dispositivi medici che sono messi sul mercato già sterilizzati deve prestare notevole attenzione al confezionamento e all'imballaggio del prodotto. Infatti per questo tipo di dispositivi è fondamentale avere un confezionamento che garantisce l'isolamento dell'ambiente in cui viene alloggiato il dispositivo, in quanto si evita in questo modo la contaminazione del prodotto.

Dunque all'interno del fascicolo tecnico e della richiesta di 510(k) relativi al dispositivo B Dispensing Line è risultato molto importante descrivere il piano di confezionamento del prodotto.



È stato dunque spiegato che il dispositivo è provvisto di un confezionamento primario, che consiste in un blister con un film in plastica da un lato e carta di tipo medico dall'altro, compatibile con la sterilizzazione ad ossido di etilene.

Il confezionamento secondario è invece provvisto di due diversi tipi di imballaggio:

- Una scatola bianca contenente 50 dispositivi confezionati all'interno del blister;
- Una scatola di cartone utilizzata per il trasporto del dispositivo, al cui interno si trovano due contenitori come quello descritto precedentemente. Dunque al suo interno sono presenti in totale 100 B Dispensing Line.

All'interno del confezionamento più esterno, i 100 prodotti contenuti sono tutti della stessa variante del dispositivo.

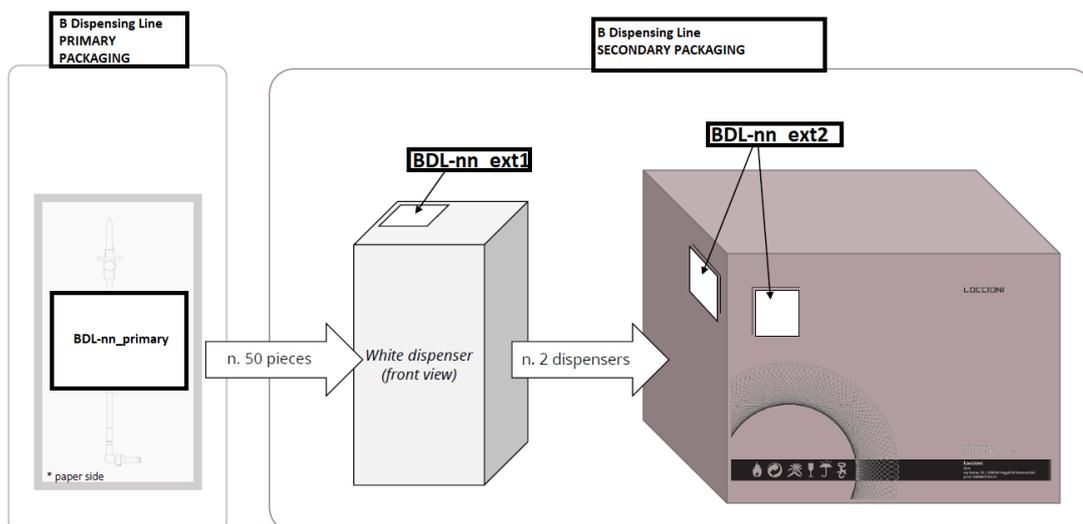


Figura 50: piano di confezionamento del dispositivo B Dispensing Line

È molto importante, ai fini dell'approvazione del dispositivo, documentare il processo di convalida del confezionamento. Per questo motivo sono state riportate prove di invecchiamento effettuate su una pompa elastomerica avente lo stesso tipo di confezionamento primario di B Dispensing Line. Tuttavia, è in fase di svolgimento un processo di invecchiamento anche per il dispositivo oggetto di questa tesi, al seguito delle quali verranno effettuate delle prove per valutare come le prestazioni del prodotto variano

nel tempo, anche dal punto di vista del mantenimento del sistema di barriera sterile offerto dal confezionamento.

4.6. Sterilizzazione del Prodotto

Il prodotto, considerata la sua destinazione d'uso, deve essere distribuito sterilizzato, per cui, deve essere sottoposto a un ciclo di sterilizzazione mediante ossido di etilene. Per provare la buona riuscita di tale processo è necessario descrivere accuratamente nel fascicolo tecnico e nella richiesta di 510(k) come viene eseguita la sterilizzazione ed i risultati della convalida.

Il dispositivo viene inserito già provvisto del confezionamento primario all'interno di una camera di sterilizzazione in acciaio inox e il processo ha una durata di 8 ore e 53 minuti, comprendenti anche il periodo di riposo per la dispersione dei gas e il risciacquo. Il trattamento mediante ossido di etilene ha una durata effettiva di 5 ore. Durante l'intera durata del processo i parametri all'interno della camera variano molto, come evidenziato dai grafici riportati in figura 51.

Oltre a riportare i parametri di processo è stato necessario fornire documenti riguardo la convalida della sterilizzazione ed il rispetto dei requisiti normativi da parte della sterilizzatrice. Sono dunque state riportate informazioni riguardo la disposizione degli indicatori biologici all'interno della camera e la composizione del carico durante il processo di convalida della sterilizzazione. Assieme a questi dati sono stati forniti gli esiti delle prove effettuate su un prodotto di proprietà dell'azienda sterilizzatrice, che risulta essere più critico rispetto a B Dispensing Line. Infatti questo dispositivo consiste in una pompa elastomerica, avente lunghezza del tubo pari a 900 mm e diametro massimo pari a 1 mm. Dunque, vista la lunghezza maggiore rispetto a tutte e tre le versioni di B Dispensing Line e il diametro invece inferiore, questa pompa elastomerica è stata utilizzata per indicare un caso peggiore su cui convalidare la sterilizzazione. Sono state fornite prove per la determinazione della carica microbica prima e dopo il processo e prove per verificare che il livello dei residui tossici di sterilizzazione, come ad esempio l'ossido di etilene, fossero sotto una soglia di sicurezza definita dalla norma ISO 11135:2014.



Nonostante sia stata documentata la convalida della sterilizzazione di un dispositivo considerato un caso peggiore rispetto a B Dispensing Line, è stato concordato con l'azienda fornitrice del servizio che durante il prossimo processo di convalida del ciclo di sterilizzazione verrà inserito all'interno della sterilizzatrice anche B Double Filling Line, su cui verranno eseguite le stesse prove già effettuate per la pompa elastomerica.

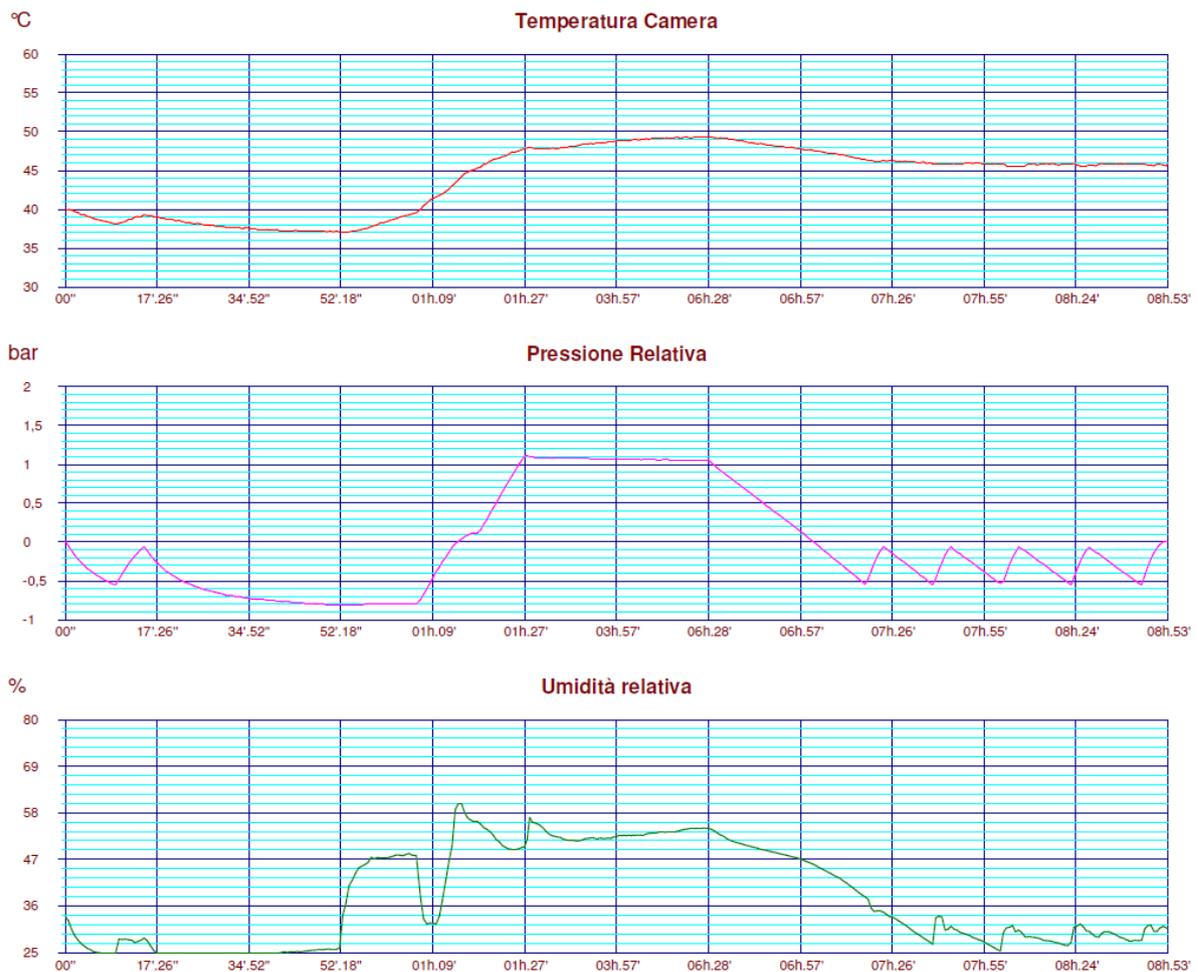


Figura 51: variazione dei parametri durante il processo di sterilizzazione ad ossido di etilene del dispositivo B Dispensing Line.

4.7. Etichettatura e Istruzioni per l'Uso

La presenza di un piano adeguato di etichettatura dei dispositivi è un requisito molto importante per ottenere un prodotto conforme ai requisiti del MDR 2017/745 e a quelli imposti dalla FDA. Infatti le informazioni fornite al cliente sono considerate fondamentali nel processo di gestione del rischio, in quanto, oltre ad identificare il prodotto, permettono di evitare rischi derivanti dall'uso scorretto del dispositivo e avvisano l'utente riguardo eventuali rischi residui. È importante osservare che le etichette e le istruzioni per l'uso sono state scritte nella lingua ufficiale utilizzata nei paesi in cui verrà commercializzato il dispositivo.

Ognuno dei tre confezionamenti presenta un'etichetta identificativa del prodotto, tuttavia nei due tipi di confezioni secondarie sono uguali eccetto che per le informazioni riguardanti il numero di dispositivi contenuti. Invece l'etichetta del confezionamento primario presenta un maggior numero di informazioni. Infatti sono presenti, oltre alle informazioni riguardanti il fabbricante, indicazioni utili sul dispositivo come i simboli necessari per identificare il prodotto. Questi simboli sono molto importanti per evitare che l'utente conservi ed utilizzi il dispositivo in modo scorretto. Anche il vettore UDI, composto dal codice UDI-DI già introdotto in precedenza e dal codice UDI-PI, contenente informazioni riguardanti la specifica unità di produzione, è indicato sulla confezione primaria in formato Data Matrix e sulle confezioni secondarie sotto forma di codice a barre.

All'interno di ogni scatola è invece presente un foglio contenente le istruzioni per l'uso del dispositivo contenuto, specifica per la variante di dispositivo considerata. Sono quindi stati preparati tre diversi tipi di istruzioni per l'uso. All'interno di queste sono presenti informazioni riguardanti il fabbricante e il dispositivo, una guida per il corretto utilizzo e smaltimento del prodotto e sono elencate le controindicazioni e avvertenze.



	Non sterilizzare nuovamente		Non utilizzare nuovamente
	Consultare le istruzioni per l'uso		Non utilizzare se la confezione è danneggiata
	Codice dispositivo		Mantenere asciutto
	Privo di lattice		Conservare al riparo dalla luce solare
	Fabbricante		Data produzione (YYYY-MM-DD)
	Data di scadenza (YYYY-MM-DD)		Codice lotto
	Sterilizzato utilizzando ossido di etilene		Codice UDI
	Il dispositivo è considerato <i>dispositivo medico</i> in conformità al Regolamento Europeo 2017/745		

Figura 52: simboli indicati dalla norma ISO 15223-1 e riportati sull'etichetta e sulle istruzioni per l'uso di B Dispensing Line

4.8. Gestione del Rischio

La gestione del rischio è un processo utilizzato per identificare e stimare i rischi associati al dispositivo e valutare eventuali strategie per governarli. Tale processo è svolto applicando la normativa ISO 14971:2019 e il fabbricante deve documentarlo al fine di dimostrare di aver considerato i possibili rischi connessi all'uso, conservazione e smaltimento del dispositivo.

Il documento relativo alla gestione del rischio è stato diviso in tre parti principali:

- Piano di gestione del rischio, in cui si identifica il dispositivo ed i criteri per cui un rischio può essere considerato accettabile;
- Analisi e controllo del rischio, all'interno della quale vengono prima identificati e poi analizzati i rischi associati al dispositivo e le relative misure di controllo;
- Rapporto finale sulla gestione del rischio, in cui si riportano e analizzano i risultati ottenuti durante l'analisi del rischio e viene stabilita l'accettabilità o meno dei rischi residui associati al dispositivo.

4.8.1. Piano di Gestione del Rischio

Il piano di gestione del rischio è un documento molto importante per garantire un approccio sistematico durante l'intero processo e per questo motivo è richiesto dalla norma ISO 14971:2019.

È stato necessario per prima cosa identificare il dispositivo, descrivendolo in modo accurato ed individuando i responsabili del progetto all'interno dell'impresa. È stata seguita la norma ISO 14971:2019, che fornisce al fabbricante un lista contenente domande utili all'identificazione dei potenziali rischi connessi con il dispositivo.

Sono state in seguito individuate le fasi del ciclo di vita del prodotto per cui è stato programmato lo svolgimento dell'analisi dei rischi. In particolare queste corrispondono alle fasi di progettazione, produzione, utilizzo, trasporto e conservazione.

Successivamente è stato spiegato nel particolare in che modo sono stati valutati i rischi. È stato dunque evidenziato come il rischio R viene ottenuto come il prodotto tra la gravità del danno D e la probabilità P per cui si può verificare l'evento. Si utilizza perciò la formula:

$$R = P * D$$

È stato pertanto necessario definire dei criteri per definire dei valori sia per la severità dell'evento e la frequenza per cui si stima che questo possa avvenire. In particolare, la probabilità di avvenimento dell'evento avverso può assumere un valore che va da 2, nel caso in cui l'evento è estremamente raro, a 11, se il danno può occorrere frequentemente. Invece



alla severità del danno viene assegnato un valore di 2 se la gravità dell'evento avverso è giudicata estremamente lieve, mentre può assumere un valore pari a 10 nel caso di danni ritenuti catastrofici.

Tabella 24: determinazione del valore numerico di probabilità P

PROBABILITA' DI AVVENIMENTO DELL'EVENTO AVVERSO		
Valutazione qualitativa	Valutazione quantitativa	Valore (P)
Estremamente raro	Probabilità di avvenimento del danno: 1/1,000,000	2
Improbabile	Probabilità di avvenimento del danno: 1/100,000	3
Remoto	Probabilità di avvenimento del danno: 1/10,000	5
Occasionale	Probabilità di avvenimento del danno: 1/1,000	7
Probabile	Probabilità di avvenimento del danno: 1/100	9
Frequente	Probabilità di avvenimento del danno: 1/10	11

Tabella 25: determinazione del valore numerico di gravità del danno D

GRAVITA' DELL'EVENTO AVVERSO		
Valutazione qualitativa	Valutazione quantitativa	Valore (D)
Trascurabile	Pericolo o difetto che comporta un lieve disturbo soggettivo per il paziente, l'utente finale o per le persone e oggetti circostanti	2
Minore	Pericolo o difetto che comporta un lieve disturbo soggettivo per il paziente, l'utente finale o per le persone e oggetti circostanti	4
Serio	Pericolo o difetto che comporta un lieve/temporaneo danno o indebolimento per il paziente, l'utente finale o per le persone e oggetti circostanti	6
Critico	Pericolo o difetto che comporta un grave/permanente danno o indebolimento per il paziente, l'utente finale o per le persone e oggetti circostanti	8
Catastrofico	Pericolo o difetto che comporta la morte del paziente, dell'utente finale o delle persone e oggetti circostanti	10

La norma ISO 14971:2019 non fornisce dei valori di soglia per valutare l'accettabilità o inaccettabilità del rischio connesso al dispositivo, motivo per cui è stato necessario



identificare dei criteri per cui un rischio risultava essere tollerabile o meno. Sono stati dunque valutati accettabili i rischi che presentassero un valore risultante R inferiore o uguale a 16, mentre per valori compresi tra 18 e 42 è stato necessario dimostrare che si è cercato di contenere il rischio il più possibile. Questa condizione viene definita *AFAP*. Il rischio è stato giudicato invece totalmente inaccettabile per valori di R uguali o superiori a 44.

È stata fatta poi una valutazione dell'accettabilità del rapporto tra i benefici e i rischi ed è stato stabilito che un rischio valutato AFAP è ammesso solamente nel caso in cui il dispositivo apporti un considerevole miglioramento del benessere e della salute del paziente. Al contrario un rischio giudicato inaccettabile non viene mai tollerato, mentre quando risulta accettabile il rapporto tra benefici e rischi è sempre considerato favorevole.

Tabella 26: criterio per la valutazione dell'accettabilità del rischio

Valutazione del rischio	Valore del rischio (R)
Accettabile	$R \leq 16$
AFAP (As Far As Possible)	$18 \leq R \leq 42$
Inaccettabile	$R \geq 44$

Infine è stato stabilito che in futuro sarà necessario revisionare la corrente gestione del rischio nel caso in cui si manifestino nuovi rischi precedentemente non riconosciuti come tali e nel caso in cui le valutazioni svolte risultino non più accettabili.

4.8.2. Analisi e Controllo del Rischio

Dopo aver pianificato la gestione del rischio si è passati all'analisi del rischio. Per prima cosa sono stati identificati i possibili pericoli che potrebbero occorrere durante le fasi del ciclo di vita del dispositivo. Nello specifico i pericoli sono stati divisi in:

- Pericoli dovuti ad energie di diverso tipo, in questo caso derivanti dalla pressione interna a cui è sottoposto il dispositivo durante l'infusione;



- Pericoli biologici e chimici, relativi in questo caso alla presenza di possibili contaminanti e di sostanze non biocompatibili;
- Pericoli di utilizzo, dovuti ad uno scorretto impiego del dispositivo;
- Pericoli operativi, cioè dovuti a errato trasporto, conservazione e a errate connessioni con altri dispositivi;
- Pericoli correlati a scorrette informazioni fornite dal fabbricante.

Successivamente sono state valutate le misure adottate dal fabbricante al fine di contenere i rischi rilevati. Sono state individuate 18 soluzioni preventive, le quali comprendono:

1. Prove di validazione eseguite sul confezionamento;
2. Caratteristiche del prodotto finito conformi a norme tecniche specifiche;
3. Determinazione delle corrette condizioni di trasporto e conservazione;
4. Determinazione della durata di vita massima del prodotto;
5. Verifica e validazione dell'usabilità;
6. Piano di etichettatura conforme alle norme applicabili;
7. Utilizzo di un ciclo di sterilizzazione a ossido di etilene convalidato secondo la norma ISO 11135:2014;
8. Verifica della biocompatibilità tramite apposite prove;
9. Verifica della compatibilità con farmaci non tossici;
10. Valutazione dei dati clinici;
11. Prodotto assemblato e confezionato in una camera bianca di classe ISO 5;
12. Sistema di gestione della qualità sulla produzione;
13. Validazione del processo di produzione del dispositivo;
14. Dispositivo fornito sterile e non riutilizzabile;
15. Istruzioni riguardo provvedimenti da adottare nel caso in cui venga riscontrato un confezionamento danneggiato;
16. Avvertenze riguardo l'obbligo di utilizzo del dispositivo solo da parte di personale autorizzato ed esperto;
17. Informazioni fornite all'utente riguardanti possibili eventi avversi e controindicazioni;
18. Utilizzo di sensori ed allarmi all'interno del sistema automatizzato per rilevare eventuali malfunzionamenti del dispositivo.



Sono poi stati valutati nel dettaglio tutti i possibili eventi avversi che potrebbero avvenire, fornendo per ognuno di essi il valore corrispondente in termini di probabilità e gravità del danno. Questo lavoro è stato fatto prima e dopo l'applicazione delle misure di controllo del rischio, in modo tale da poter valutare la loro efficacia.

Nello specifico sono stati identificati 83 possibili eventi avversi, dei quali i più significativi sono risultati essere quelli relativi alla biocompatibilità del dispositivo o all'errata sterilizzazione. Infatti eventi avversi gravi in una linea di trasferimento per farmaci come B Dispensing Line possono avvenire solo in caso di reazioni biologiche in risposta ad incompatibilità del dispositivo con il corpo umano o in caso di sterilizzazione non efficace o addirittura assente. Tuttavia sono stati giudicati di notevole importanza anche tutti gli errori che possono causare un errato dosaggio del farmaco all'interno dei contenitori, in quanto è possibile che un sovradosaggio del medicinale possa causare reazioni gravi, così come un minore dosaggio sia inefficace per il trattamento del paziente.

Per ognuno dei possibili eventi avversi identificati sono state individuate le misure di controllo corrispondenti, fornendo una giustificazione sulla loro applicabilità. Si è dunque poi valutata la probabilità di occorrenza del pericolo a seguito dell'adozione della misura di controllo. Ciò ha permesso di mitigare il valore del rischio per tutti gli eventi avversi considerati.

4.8.3. Rapporto Finale sulla Gestione del Rischio

Al termine dell'analisi del rischio è stato redatto il rapporto di gestione del rischio, un documento utilizzato per riassumere tutti i risultati ottenuti durante le precedenti fasi. Nello specifico, sono stati riportati i dati ottenuti durante l'analisi del rischio prima e dopo l'applicazione delle misure di controllo.

Analizzando i dati ottenuti è possibile osservare che sono stati evidenziati 18 eventi avversi potenzialmente trascurabili, 2 di entità minore, 3 seri, 54 critici e 6 catastrofici. In queste ultime categorie, come già precedentemente rientrano principalmente problemi legati alla



biocompatibilità, alla sterilizzazione, ma anche errori derivanti da un utilizzo scorretto e che forniscono un dosaggio diverso da quello desiderato.

Tabella 27: eventi avversi correlati con B Dispensing Line raggruppati per gravità del danno causato.

Gravità	
Trascurabile	18
Minore	2
Serio	3
Critico	54
Catastrofico	6

Considerando invece gli eventi avversi precedentemente all'applicazione delle misure di mitigazione del rischio, è possibile osservare che ne sono stati individuati 18 cui l'occorrenza è improbabile, 26 remota e 20 solamente occasionale. Tuttavia sono stati identificati 6 pericoli probabili e 13 che sono stati considerati addirittura frequenti. Tra questi sono stati identificati principalmente problemi di biocompatibilità e di utilizzo, come errata connessione di B Dispensing Line con altri dispositivi come le sacche per infusione.

Tabella 28: eventi avversi correlati con B Dispensing Line raggruppati per probabilità di occorrenza, prima dell'applicazione delle misure di controllo del rischio.

Probabilità (Prima dell'applicazione delle misure di controllo del rischio)	
Estremamente raro	0
Improbabile	18
Remoto	26
Occasionale	20
Probabile	6
Frequente	13



Grazie all'applicazione delle misure di controllo del rischio è stato possibile osservare una diminuzione della probabilità per cui possono avvenire eventi avversi. Infatti, a seguito dell'adozione di tali soluzioni, è stato possibile identificare rischi al massimo con una probabilità di occorrenza remota.

Tabella 29: eventi avversi correlati con B Dispensing Line raggruppati per probabilità di occorrenza, dopo l'applicazione delle misure di controllo del rischio.

Probabilità (Dopo l'applicazione delle misure di controllo del rischio)	
Estremamente raro	67
Improbabile	1
Remoto	15
Occasionale	0
Probabile	0
Frequente	0

Confrontando i risultati prima e dopo le misure di mitigazione è possibile osservare una notevole riduzione del rischio. Infatti prima 21 rischi erano stati giudicati inaccettabili, mentre a seguito dell'applicazione delle misure di controllo del rischi non è più presente alcun rischio considerato non ammissibile. Infatti dopo la mitigazione rientrano nei parametri di accettabilità 77 degli 83 rischi. Solamente 6 rischi sono considerati *AFAP* e risultano essere relativi ad incompatibilità biologica del dispositivo. Tuttavia non è risultato possibile ridurre ulteriormente il valore di suddetti rischi, in quanto la gravità del danno comportato da questi eventi avversi è massima, cioè ha un valore di D pari a 10. Pur avendo ridotto la probabilità dell'occorrenza di tali eventi al minimo, cioè ad un valore di P pari a 2, è evidente che non è possibile scendere sotto la soglia di rischio R uguale a 20. Per cui il valore di questi rischi, a seguito delle misure di mitigazione, risulta ridotta al valore minore possibile.

Tabella 30: confronto tra i rischi connessi al dispositivo B Dispensing Line prima e dopo l'applicazione delle misure di controllo del rischio.

Valutazione del rischio	Prima della mitigazione	Dopo la mitigazione
Accettabile	3	77
AFAP	59	6
Inaccettabile	21	0

Questi dati sono stati poi utilizzati per valutare l'accettabilità del rapporto tra i benefici e rischi, facendo riferimento a quanto stabilito nel piano di gestione del rischio. È stato giudicato che B Dispensing Line è in grado di apportare un notevole beneficio alla pratica della preparazione di soluzioni iniettabili, in quanto, usato in combinazione del sistema automatizzato per cui è stato progettato, è in grado di evitare errori umani durante tale processo e di minimizzare l'esposizione dell'operatore alle sostanze con cui sta lavorando. Per questo motivo B Dispensing Line ha mostrato un rapporto benefici rischi accettabile tenendo in considerazione ognuno dei possibili eventi avversi.

4.9. Fascicolo Tecnico

Il fascicolo tecnico del dispositivo B Dispensing Line è stato redatto in modo da poter individuare facilmente qualunque informazione contenuta al suo interno, per cui è stato diviso in due parti e ad ogni documento è stato assegnato un codice univoco.

Nella prima parte del fascicolo tecnico, denominata *Part A*, sono stati inseriti tutti i documenti richiesti dal MDR 2017/745 per ottenere il marchio CE. Questa prima parte del fascicolo contiene l'identificazione del fabbricante e delle parti terze che hanno preso parte allo sviluppo e certificazione del prodotto, la descrizione accurata di B Dispensing Line, la qualifica a dispositivo medico e l'assegnazione della corrispondente classe di rischio ai sensi del MDR 2017/745. Inoltre all'interno della *Part A* sono presenti la valutazione clinica e le



procedure di *Post Market Clinical Follow up* (PMCF), la lista delle norme applicabili per dimostrare la conformità ai requisiti essenziali del MDR 2017/745 e la checklist per la verifica del rispetto di tali requisiti. Per quest'ultimo documento è stato necessario prima giustificare l'applicabilità di ciascuna delle richieste di conformità presentate nell'allegato I del regolamento, poi dimostrare che modo il dispositivo risulta concorde a tali requisiti. Infine è in questa parte del fascicolo tecnico che verrà inserita la dichiarazione di conformità avallata dall'ente notificato.

Invece la seconda parte del fascicolo, denominata *Part B*, è dedicata alle informazioni prettamente di carattere tecnico riguardanti il dispositivo. È infatti qua contenuta la documentazione riguardante ad esempio il processo di gestione del rischio e le specifiche richieste di progetto. Sono inoltre riportati in questa parte i disegni riguardanti il progetto e le varie componenti, le specifiche riguardanti il confezionamento del dispositivo e sono qua descritti i processi di lavorazione subiti dal materiale. Altre informazioni molto preziose contenute in questa sezione del fascicolo tecnico sono quelle relative al processo di sterilizzazione e alla convalida dei macchinari utilizzati. Sono infine riportati i protocolli delle prove di validazione effettuate sul dispositivo e i relativi rapporti finali.

4.9.1. Classificazione del Dispositivo

Una procedura molto importante per l'approvazione del fascicolo tecnico e, dunque, per l'ottenimento del marchio CE è la qualifica del prodotto a dispositivo medico e la conseguente assegnazione di tale dispositivo alla classe di rischio corrispondente ai sensi dell'allegato I del MDR 2017/745.

Inizialmente è stato dunque esaminato l'articolo 2 di suddetto regolamento, il quale fornisce la definizione di dispositivo medico. B Dispensing Line è considerato tale in quanto, essendo impiegato per il trasferimento di liquidi al fine di ottenere una preparazione farmaceutica iniettabile, contribuisce al trattamento di condizioni patologiche.

Successivamente il prodotto è stato catalogato come un dispositivo *Non attivo* e *Non invasivo*. Infatti non penetra nel corpo umano attraverso un orifizio o la superficie del corpo



e, al contempo, non necessita di alimentazione di energia per il suo funzionamento. Per tali ragioni ai fini dell'assegnazione di una classe di rischio a B Dispensing Line si è fatto riferimento alle regole di classificazione comprese tra la 1 e la 4. Non è risultata al tempo stesso applicabile nessuna delle regole speciali riportate nell'allegato VIII del MDR 2017/745.

Al termine del processo di classificazione è risultata applicabile solamente la regola di classificazione numero 2, che colloca il dispositivo in classe I. Infatti B Dispensing Line risulta essere un dispositivo utilizzato per la canalizzazione di liquidi destinati alla somministrazione all'interno del corpo umano. Tuttavia non essendo connesso a dispositivi medici attivi, né essendo destinato alla canalizzazione di sangue o altri liquidi corporei, si applica solo il punto finale della regola, che assegna il dispositivo in classe I. Inoltre, essendo un dispositivo sterile, B Dispensing Line appartiene alla classe Is.

4.9.2. Valutazione Clinica

Un altro documento molto importante ai fini dell'approvazione del dispositivo è la fase di valutazione clinica del prodotto. È stato per prima cosa redatto un piano di valutazione clinica, come prescritto dal MDR 2017/745, poi, a seguito dello svolgimento dell'esame, è stato compilato un rapporto contenente i risultati ottenuti.

La pianificazione dell'attività ha permesso, previa identificazione del dispositivo e delle sue caratteristiche, l'individuazione della strategia da utilizzare per effettuare la valutazione clinica. È stato quindi stabilito che per questa attività fossero utilizzati due tipi di informazioni:

- Dati in possesso del fabbricante, derivanti dal processo di gestione del rischio, dall'attività di sorveglianza post-vendita, dalle prove di validazione del dispositivo e dalle istruzioni per l'uso.
- Dati ottenuti in seguito a una ricerca sulla letteratura scientifica. In particolare queste informazioni sono basate sull'attuale stato dell'arte nel campo delle preparazioni farmaceutiche e su dati ottenuti da dispositivi equivalenti attualmente sul mercato.



Al termine del piano di valutazione clinica è stato deciso che questa pratica verrà ripetuta ogni 5 anni, considerando il basso rischio connesso con l'utilizzo del dispositivo e l'assenza di contatto diretto con il paziente. Tuttavia, in caso di modifiche effettuate sul dispositivo o di manifestazione di un possibile evento avverso precedentemente non considerato durante l'analisi dei rischi, è stato stabilito che questa attività sarà ripetuta anticipatamente rispetto al termine previsto.

Inoltre è stata ritenuta non necessaria l'attività di indagine clinica svolta prima dell'immissione sul mercato di B Dispensing Line, vista la presenza di vari dispositivi simili in commercio sul mercato europeo e il basso rischio connesso con il dispositivo. La stessa considerazione è stata fatta per il PMCF, mentre l'attività di sorveglianza post-vendita sarà fonte di informazioni per le prossime valutazioni cliniche.

Successivamente è stata svolta l'attività di valutazione clinica vera e propria. Dunque è stato per prima cosa analizzato lo stato dell'arte, partendo dalla norma ISO 8536:2015, ed è stato valutato se il dispositivo rispondesse ai requisiti richiesti. Successivamente sono stati indagati i materiali utilizzati per il sistema di tubi. Mentre per il polipropilene non sono emersi particolari problemi, in quanto è considerato il materiale plastico comune più stabile a contatto con i farmaci, per il polivinilcloruro è stato necessario fare riferimento alla lista di farmaci con cui era stata provata la compatibilità del materiale, redatta durante la fase di progettazione. Sono state valutate anche le possibili alternative all'utilizzo di questo dispositivo, come ad esempio l'impiego di siringhe o di linee di trasferimento alimentate dalla forza di gravità anziché dall'azione delle pompe peristaltiche. Tuttavia, considerata la destinazione d'uso, B Dispensing Line è stata considerata la migliore soluzione tra le possibilità individuate.

In seguito è stata fatta una ricerca riguardante dispositivi simili a B Dispensing Line, indicati nella tabella 31. Nello specifico sono state fatte ricerche su eventuali eventi avversi che hanno coinvolto questi prodotti. I database utilizzati sono stati il *MAUDE*, gestito dalla FDA, *Warnings alerts and recalls*, contenente segnalazioni su prodotti immessi nel mercato britannico, e il sito *AVVISI (salute.gov)*, banca dati gestita dal Ministero della Salute. Non sono stati individuati eventi avversi significativi, in quanto gli unici trovati erano dovuti a segnalazioni di errato confezionamento di REPEATER Pump Tube Set.



Tabella 31: dispositivi simili a B Dispensing Line utilizzati per la ricerca di eventi avversi

Dispositivo	Fabbricante
APOTECA® I.V. Transfer Set	Loccioni
S Dispensing Line	Loccioni
Exacta-Mix Administration Set	Baxter
REPEATER Pump Tube Set	Baxter
PharmAssist™ Pump Tubing	ICU Medical
Gri-fill Peristaltic Set	Grifols
KIRO Set	Grifols

Per quanto riguarda invece la ricerca di articoli scientifici riguardanti dispositivi simili è stata impostata una ricerca su PubMed utilizzando le seguenti combinazioni di parole:

- “Transfer set” AND “Drug preparation”
- “Peristaltic” AND “Transfer set”
- “Transfer set” AND “Sterilization”
- “Peristaltic” AND “Tubing” AND “Compounding”

Sono stati trovati in totale 7 articoli tramite queste ricerche. Tuttavia nessuno di questi ha individuato pericoli precedentemente non considerati, né nuove conoscenze sullo stato dell’arte. Perciò questa ricerca bibliografica sulla letteratura scientifica non ha portato informazioni rilevanti.

Considerando i risultati ottenuti dalla ricerca e dalle prove di validazione del dispositivo, è stato dichiarato che B Dispensing Line soddisfa pienamente i requisiti di prestazione e sicurezza che sono stati richiesti, per cui, al netto di un’analisi dei rischi favorevole, il prodotto ha superato la valutazione clinica.

4.10. US FDA Premarket Notification

Al fine di immettere sul mercato statunitense il prodotto B Dispensing Line è stato necessario per prima cosa classificare il dispositivo. FDA fornisce un codice per ogni diverso tipo di dispositivo medico e, immettendo tale codice all’interno di un database denominato *Product Classification*, è stato possibile risalire alla classe di appartenenza. Il prodotto è stato assegnato alla classe II e, considerando il fatto che tale dispositivo non risulta essere



innovativo, la richiesta di *510(k) traditional* è risultata l'opzione migliore tra le varie proposte dalla FDA.

Sono dunque stati individuati tre predicate device, cioè dispositivi simili a B Dispensing Line, e, basandosi sul confronto tra questi e il prodotto considerato, è stato possibile procedere con la richiesta di 510(k). Il dispositivo IV Transfer Set è stato scelto in quanto è costituito dagli stessi materiali di B Dispensing Line. Inoltre i processi di lavorazione e sterilizzazione subiti dal dispositivo sono pressoché gli stessi, per cui questo predicate device è risultato molto utile per la verifica della biocompatibilità. Invece i dispositivi REPEATER Pump Tube Set e Gri-Fill Peristaltic Set sono stati scelti in quanto sono molto simili al dispositivo dal punto di vista della conformazione e della destinazione d'uso. Per questo motivo sono stati molto utili per identificare possibili eventi avversi collegati con l'uso del dispositivo.

Tabella 32: dispositivi utilizzati come predicate device durante la richiesta di 510(k)

Predicate device	510(k) Clearance
APOTECA® I.V. Transfer Set	K132011
REPEATER Pump Tube Set	K900585
Gri-fill Peristaltic Set	K162216
KIRO Set	K152441

La struttura della richiesta di 510(k) risulta avere un formato standardizzato, al contrario del fascicolo tecnico che è invece redatto nella forma ritenuta più consona dal fabbricante. Infatti la FDA fornisce una linea guida per la stesura del documento, indicando precisamente quali capitoli redigere e il loro ordine. I documenti riportati in questa richiesta risultano essere molto simili a quelli utilizzati per il fascicolo tecnico. Trattandosi di una richiesta di 510(k) traditional, è stato necessario riportare oltre che i risultati delle prove di validazione, anche i protocolli e i rapporti dettagliati. Attualmente anche la richiesta di 510(k) è in attesa di essere completata, in quanto mancano ancora i risultati delle prove di invecchiamento e di convalida della sterilizzazione svolte sul dispositivo.



5. Conclusioni

La linea utilizzata per il trasferimento di liquidi trattata in questa tesi è stata sviluppata per essere utilizzata all'interno di un sistema automatizzato per la preparazione di sacche contenenti farmaci destinati ad essere somministrati tramite infusione.

Dunque prima di procedere alla fase di progettazione vera e propria è stato necessario identificare i requisiti di progetto del sistema automatizzato, in particolare quelli riguardanti le fasi di dosaggio dei liquidi. È stata in seguito effettuata una valutazione delle due possibili soluzioni per il trasferimento dei liquidi all'interno del sistema automatizzato considerato, cioè l'utilizzo di siringhe come contenitori intermedi e l'utilizzo di una linea per il trasferimento di liquidi. Tale confronto ha confermato che quest'ultima risulta essere la scelta migliore in termini di prestazioni, soprattutto per la maggiore velocità di dosaggio.

Successivamente, dopo aver definito le specifiche di progetto del dispositivo, è stato deciso di svilupparne tre diverse varianti. Nello specifico una di queste è destinata al dosaggio del solvente durante la fase di ricostituzione del farmaco, mentre le altre due sono adibite al dosaggio dei liquidi all'interno di una sacca per infusione. Sono stati selezionati i componenti per ognuna delle tre versioni del dispositivo e definiti i materiali e le lunghezze delle varie sezioni del tubo. Inoltre, tramite una prova di valutazione dell'accuratezza e velocità del dosaggio, è stato scelto il diametro delle sezioni di tubo da inserire all'interno della pompa peristaltica. Nello specifico sono state selezionati diametri pari a 3,2 mm e 4,8 mm, in quanto hanno permesso di velocizzare notevolmente il processo di trasferimento dei liquidi rispetto a tubi con sezioni peristaltiche di diametro minore, senza comprometterne in modo significativo l'accuratezza. È inoltre stabilito che il prodotto deve essere fornito sul mercato sterile a seguito di un trattamento con ossido di etilene.

Una volta che la fase di progettazione ha dato vita ad un prodotto finito, è cominciata la fase di validazione del dispositivo. Sono stati eseguite diverse prove di laboratorio, necessarie a determinare le caratteristiche del dispositivo e a dimostrare la sua conformità alla norma ISO 8536-9:2015. È stato per prima cosa determinato il volume di riempimento del dispositivo per ognuna delle sue varianti e il numero di giri del rotore della pompa peristaltica necessari per fare il priming dei tubi. È stato possibile osservare che il processo di lavorazione del



dispositivo influenza il volume di riempimento del dispositivo, per cui è possibile riscontrare una certa variabilità di questi valori. È stato poi dimostrato tramite una prova di laboratorio che il dispositivo è in grado di non deteriorare significativamente le sue prestazioni in seguito a sforzi meccanici ciclici dovuti all'azione della pompa peristaltica per una durata totale di 60 minuti. Infine, seguendo la norma tecnica ISO 8536-9:2015, sono state eseguite diverse prove, volte a valutare la resistenza del dispositivo alla trazione, l'assenza di perdite, l'eventuale presenza di particolato e il corretto funzionamento dei perforatori. Queste prove hanno fornito dei risultati positivi, dimostrando che il dispositivo è conforme ai requisiti della normativa citata.

In parallelo al processo di progettazione e validazione del dispositivo sono stati redatti il fascicolo tecnico e la domanda di 510(k) da sottoporre all'ente governativo FDA, documenti necessari rispettivamente per la futura immissione sul mercato europeo e americano del prodotto. È stato quindi per prima cosa descritto nel dettaglio il dispositivo e definita la sua destinazione d'uso. Sono state applicate diverse norme per dimostrare la conformità del dispositivo ai requisiti del MDR 2017/745 e alle richieste della FDA. In seguito è stata dimostrata la sicurezza del dispositivo dal punto di vista biologico, in quanto sono stati effettuati degli esami di biocompatibilità che hanno fornito dei risultati positivi. Un altro tema molto importante affrontato durante il processo di certificazione del dispositivo è stato quello riguardante la fase di sterilizzazione. Questa è molto importante per dispositivi che devono essere immessi sterili sul mercato, per cui è stato necessario descrivere accuratamente il processo e dimostrare la sua efficacia. Allo stesso modo è stata dimostrata la conformità del dispositivo ai requisiti del MDR 2017/745, della FDA e delle normative dal punto di vista del confezionamento e delle informazioni fornite dal fabbricante, cioè etichette ed istruzioni per l'uso. Successivamente è stato riportato l'intero processo di analisi del rischio, al seguito del quale è stato giudicato che il rapporto tra i rischi e i benefici del dispositivo risulta essere accettabile dopo aver adottato delle misure di prevenzione per alcuni possibili problemi rilevati.

Analizzando le regole di classificazione del MDR 2017/745 è stato possibile assegnare la classe di rischio Is al dispositivo, per cui durante la fase di revisione del fascicolo tecnico da parte dell'ente notificato sarà prestata notevole attenzione al processo di sterilizzazione e confezionamento del prodotto. Sono infine stati riportati i dati riguardanti la valutazione clinica, che non ha evidenziato alcun rischio al di fuori di quelli già considerati.



Attualmente sia il fascicolo tecnico che la domanda di 510(k) non sono ancora completi, in quanto sono necessari gli esiti delle prove di efficacia che saranno svolte dopo che sarà completato il trattamento di invecchiamento accelerato su campioni di prodotto. Tuttavia per avere i dispositivi invecchiati sono necessari diversi mesi di trattamento, per cui è ancora impossibile determinare con certezza la durata di conservazione del prodotto. Inoltre in futuro saranno svolte prove di convalida della sterilizzazione su campioni del prodotto, in quanto attualmente per dimostrare l'efficacia di questo processo sono stati riportati esiti di esami effettuati su una pompa elastomerica sottoposta allo stesso ciclo di sterilizzazione di B Dispensing Line.

Pertanto è necessario svolgere le prove di validazione non ancora effettuate e riportarle all'interno del fascicolo tecnico e della richiesta di 510(k), prima di sottoporre questi documenti ad un ente notificato e alla FDA. Solo in seguito, se non saranno necessarie ulteriori revisioni del fascicolo e della domanda di 510(k), B Dispensing Line potrà essere immesso sul mercato europeo ed americano.



6. Bibliografia

- [1] Myers, C. (2013). *History of sterile compounding in U.S. hospitals: Learning from the tragic lessons of the past*. American Journal of Health-System Pharmacy, 70(16), pp.1414-1427.
- [2] *Sterile Compounding Hospital Administration Discussion Guide*, American Society of Health-System Pharmacists, 6 Nov. 2012
- [3] McElhiney, L. (2005). *Compounding for a Pediatric Hospital*. International Journal of Pharmaceutical Compounding, Edmond Vol. 9, Fasc. 6, (Nov/Dec 2005), pp.423-431.
- [4] Pharmacopoeia Europaea (2016), Monograph of Parenteral preparations, in *European Pharmacopoeia 8th edition 2016 (8.7)*, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare of the Council of Europe
- [5] Gray, A., Wright, J., Goodey, V. and Bruce, L. (2011). *Injectable drugs guide*. London: Pharmaceutical Press.
- [6] Cousins, D. (2005). *Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France*. Quality and Safety in Health Care, 14(3), pp.190-195.
- [7] Palma, E. and Bufarini, C. (2014). *Robotized Compounding of Oncology Drugs in a Hospital Pharmacy*. Int J Pharm Compd, 2014 Sep-Oct 18(5), pp.358-64.
- [8] Ferrara, M. and De Bartolomeis, L. (2017). *Ospedale 4.0: il ruolo del design nel progetto Apoteca*. MD Journal, [4] 2017, pp.132-149.



- [9] National Institute for Occupational Safety and Health (2004), *NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings*, Department of Health and Human Services: Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Publication Number 2004-165, September 2004
- [10] Masini, C., Nanni, O., Antaridi, S., Gallegati, D., Marri, M., Paolucci, D., Minguzzi, M. and Altini, M. (2014). *Automated preparation of chemotherapy: Quality improvement and economic sustainability*. American Journal of Health-System Pharmacy, 71(7), pp.579-585.
- [11] IHD. (2009). *Apoteca Chemo*. [online] Available at: <http://ihd.it/it/portfolio/apoteca-chemo/> [Accessed 14 Dec. 2019].
- [12] Sabatini, L., Paolucci, D., Marinelli, F., Pianetti, A., Sbaffo, M., Bufarini, C. and Sisti, M. (2019). *Microbiological validation of a robot for the sterile compounding of injectable non-hazardous medications in a hospital environment*. European Journal of Hospital Pharmacy, pp.ejhpharm-2018-001757.
- [13] Lisboa, C., Silva, L. and Matos, G. (2013). *Research on preparation techniques for drugs administered through catheters by intensive care nursing*. Rev. esc. enferm. USP, 47(1), pp.53-60.
- [14] von Woedtke, T. and Kramer, A. (2008). *The limits of sterility assurance*. GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär 2008, 3(3).
- [15] Connor, T., Anderson, R., Sessink, P. and Spivey, S. (2002). *Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area*. American Journal of Health-System Pharmacy, 59(1), pp.68-72.



- [16] Sessink, P., Connor, T., Jorgenson, J. and Tyler, T. (2010). *Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device*. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 17(1), pp.39-48.
- [17] Berg, J. and Dallas, T. (2013). *Peristaltic Pumps*. In: D. Li, ed. 2013, *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics*. Boston, MA: Springer Science+Business Media New York.
- [18] Wireandtubeneews.com. (2018). *New Medical-Grade TPE's Provide Elasticity and Durability for Tubing in a Wide Range of Peristaltic Pump Applications – Wire and Tube News*. [online] Available at: <http://wireandtubeneews.com/new-medical-grade-tpes-provide-elasticity-and-durability-for-tubing-in-a-wide-range-of-peristaltic-pump-applications/> [Accessed 2 Jan. 2020].
- [19] UNI EN ISO 8536-9:2015, Attrezzatura di infusione per uso medico - Parte 9: Tubi per fluidi monouso con attrezzature di infusione a pressione
- [20] Siderov, J. (2019). *Utility of PhaSeal, a closed-system drug transfer device, in facilitating vial sharing to reduce waste and assist in medication cost savings*. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 49(5), pp.421-425.
- [21] Accessgudid.nlm.nih.gov. (n.d.). AccessGUDID - DEVICE: EXACTAMIX (00085412475783). [online] Available at: <https://accessgudid.nlm.nih.gov/devices/00085412475783> [Accessed 3 Jan. 2020].
- [22] Bd.com. (n.d.). *BD PhaSeal™ IV bag/line access devices*. [online] Available at: <https://www.bd.com/en-ca/offerings/capabilities/hazardous-drug-safety/bd-phaseal-system/bd-phaseal-iv-bag-and-line-access-devices> [Accessed 3 Jan. 2020].



- [23] Ecatalog.baxter.com. (2019). *Product Catalog*. [online] Available at: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadproduct.html?pid=822846&lid=10001&cid=20016&hid=20001> [Accessed 3 Jan. 2020].
- [24] *Regolamento (UE) 2017/745* del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio
- [25] *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (2019), As Amended Through P.L. 116–22, Enacted June 24, 2019.
- [26] Melvin, T. and Torre, M. (2019). *New medical device regulations: the regulator’s view*. EFORT Open Reviews, 4(6), pp.351-356.
- [27] French-Mowat, E. and Burnett, J. (2012). *How are medical devices regulated in the European Union?*. Journal of the Royal Society of Medicine, 105(1_suppl), pp.22-28.
- [28] Medical Device Coordination Group Document (2019), *MDCG-2019-9 Summary of safety and clinical performance: A guide for manufacturers and notified bodies*, Agosto 2019.
- [29] Schlauderaff, A. and Boyer, K. (2019). *An Overview of Food and Drug Administration Medical Device Legislation and Interplay with Current Medical Practices*. Cureus, 2019 May, 11(5), p.e4627.
- [30] Maisel, W. (2004). *Medical Device Regulation: An Introduction for the Practicing Physician*. Annals of Internal Medicine, 140(4), p.296.
- [31] Munsey, R. (1995). *Trends and events in FDA regulation of medical devices over the last fifty years*. Food Drug Law J, 50(Spec), pp.163-77.



- [32] Smith, J. (2000). *Defining “least burdensome means” under the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*. Food Drug Law J, 55(3), pp.435-47.
- [33] Monsein, L. (1997). *Primer on medical device regulation. Part II. Regulation of medical devices by the U.S. Food and Drug Administration*. Radiology, 205(1), pp.10-18.
- [34] Pritchard, W. and Carey, R. (1997). *U.S. Food and Drug Administration and regulation of medical devices in radiology*. Radiology, 205(1), pp.27-36.
- [35] Grifols.com. (n.d.). [online] Available at:
<https://www.grifols.com/documents/10192/75027/gri-fill-en-us-grifols-brochure/c4a2d0df-871b-4b42-a1ee-c250c1b14671> [Accessed 5 Feb. 2020].
- [36] Liu, Y., Faria, M. and Leonard, E. (2016). *Spallation of Small Particles From Peristaltic Pump Tube Segments*. Artificial Organs, 41(7), pp.672-677.
- [37] Brown, J. (2012). *The Life and Death of the Luer*. [online] MDDI Online. Available at: <https://www.mddionline.com/life-and-death-luer> [Accessed 6 Feb. 2020].
- [38] Renfrew, C., Murray, J. and Fee, J. (2000). *A qualitative investigation into the physical stability of polypropylene and polyethylene in liquid isoflurane and sevoflurane*. Anaesthesia, 55(8), pp.793-797.
- [39] Treleano, A., Wolz, G., Brandsch, R. and Welle, F. (2009). *Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application*. International Journal of Pharmaceutics, 369(1-2), pp.30-37.
- [40] Mt.com. (n.d.). *Weigh Module WMS6002C-L*. [online] Available at:
https://www.mt.com/it/it/home/products/Industrial_Weighing_Solutions/AutomPrecision/High_Precision_Weigh_Modules/WMS/WMS6002C-L.html [Accessed 13 Feb. 2020].



- [41] Medicaexpo.com. (n.d.). *BasixCOMPAK™ - Manual balloon catheter pump by Merit Medical Systems* | *MedicalExpo*. [online] Available at: <https://www.medicaexpo.com/prod/merit-medical-systems/product-81470-762797.html> [Accessed 13 Feb. 2020].
- [42] Salute, M. (n.d.). *Classificazione nazionale (CND) e internazionali*. [online] Salute.gov.it. Available at: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=dispositivi-medici&menu=classificazione [Accessed 12 Feb. 2020].
- [43] UNI EN ISO 10993-1:2010, Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 1: Valutazione e prove all'interno di un processo di gestione del rischio
- [44] US FDA (2018). *Use of International Standard ISO 10993-1, "Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process"*.



Indice delle Figure

Figura 1: il sistema APOTECAchemo durante una preparazione farmaceutica [11].	10
Figura 2: il sistema automatizzato APOTECAunit [12].	11
Figura 3: schema di funzionamento di una pompa peristaltica rotativa [18].	15
Figura 4: linee di trasferimento per farmaci liquidi, accessori del sistema BD Phaseal™ [22].	17
Figura 5: linea per il trasferimento di farmaci liquidi, Exactamix inlet [23].	17
Figura 6: Marchio CE.	21
Figura 7: processo di approvazione di un dispositivo medico negli USA [30].	24
Figura 8: Schema a blocchi che illustra il processo di progettazione e sviluppo del dispositivo.	25
Figura 9: manipolazione della siringa da parte del sistema APOTECAchemo [7].	29
Figura 10: sistema semi-automatizzato che utilizza una linea di trasferimento di farmaci [35].	29
Figura 11: Processo di sviluppo del progetto riguardante il dispositivo.	35
Figura 12: schema concettuale del dispositivo utilizzato per la ricostituzione del farmaco.	37
Figura 13: schema concettuale del dispositivo utilizzato per il dosaggio di farmaco all'interno di una sacca contenente solvente.	37
Figura 14: schema concettuale del dispositivo utilizzato per il dosaggio di farmaco e solvente all'interno di una sacca vuota.	38
Figura 15: perforatore per sacche con valvola ventilata bidirezionale. Analogo, ma di dimensioni ridotte, nel caso di perforatore per flaconi.	40
Figura 16: confronto tra il perforatore per sacca, a sinistra, e il perforatore per flacone, a destra. In questo caso i perforatori sono ventilati unidirezionali.	40
Figura 17: ago utilizzato per il dosaggio dei liquidi all'interno della sacca e connettore Luer maschio.	41
Figura 18: connettore a Y, utilizzato nel dispositivo per il dosaggio di farmaco e solvente all'interno di una sacca vuota.	41



Figura 19: pinch clamp in conformazione aperta.....	43
Figura 20: Modello CAD del dispositivo utilizzato per la ricostituzione del farmaco	44
Figura 21: Modello CAD del dispositivo a ramo singolo utilizzato per il dosaggio di farmaco nella sacca.....	44
Figura 22: Modello CAD del dispositivo a due rami per il dosaggio di solvente e farmaco nella sacca.....	45
Figura 23: strumenti utilizzati per le prova di dosaggio del liquido in sacca. A sinistra è raffigurata pompa peristaltica Watson-Marlow 114, mentre a destra è rappresentata la bilancia di precisione Mettler Toledo WMS6002C-L. [40]	49
Figura 24: banco di prova per il dimensionamento del condotto nella sezione peristaltica.	51
Figura 25: grafico che mostra il tempo necessario per raggiungere i dosaggi obiettivo utilizzando il prototipo con la sezione peristaltica da 1,6 mm	53
Figura 26: grafico che mostra l'errore percentuale medio per ogni dosaggio con il tubo da 1,6 mm.....	53
Figura 27: grafico che mostra il tempo necessario per raggiungere i dosaggi obiettivo utilizzando il prototipo con la sezione peristaltica da 2,4 mm.	55
Figura 28: grafico che mostra l'errore percentuale medio per ogni dosaggio con il tubo da 2,4 mm.....	55
Figura 29: grafico che mostra il tempo necessario per raggiungere i dosaggi obiettivo utilizzando il prototipo con la sezione peristaltica da 3,2 mm.	57
Figura 30: grafico che mostra l'errore percentuale medio per ogni dosaggio con il tubo da 3,2 mm.....	57
Figura 31: grafico che mostra il tempo necessario per raggiungere i dosaggi obiettivo utilizzando il prototipo con la sezione peristaltica da 4,8 mm.	59
Figura 32: grafico che mostra l'errore percentuale medio per ogni dosaggio con il tubo da 4,8 mm.....	59
Figura 33: grafico che confronta i vari prototipi dal punto di vista del tempo necessario a iniettare un volume di liquido pari ai dosaggi obiettivo.....	61
Figura 34: grafico che confronta i vari prototipi dal punto di vista dell'errore percentuale per i vari dosaggi obiettivo.	62



Figura 35: dimensioni dei condotti del dispositivo utilizzato per la ricostituzione dei farmaci solidi	63
Figura 36: dimensioni dei condotti del dispositivo utilizzato per il dosaggio dei farmaci all'interno della sacca.	63
Figura 37: dimensioni dei condotti del dispositivo utilizzato per il dosaggio dei farmaci e del solvente all'interno della sacca.	64
Figura 38: confronto tra le prestazioni del dispositivo con tubo peristaltico con diametro di 3,2 mm nuovo e usato.	71
Figura 39: confronto tra le prestazioni del dispositivo con tubo peristaltico con diametro di 4,8 mm nuovo e usato.	71
Figura 40: pompa manuale per catetere a palloncino BASIXCOMPAK™, Merit [41]. ...	72
Figura 41: peso utilizzato per la prova di trazione	73
Figura 42: svolgimento della prova di trazione sul dispositivo utilizzato per la ricostituzione del farmaco.	74
Figura 43: formati di sacche utilizzati durante la prova di perforazione.	75
Figura 44: formati di flaconi utilizzati durante la prova di perforazione.	75
Figura 45: perforatore del dispositivo inserito all'interno della porta di accesso di una sacca contenente soluzione fisiologica.	76
Figura 46: tubo del dispositivo durante la prova di trasparenza. È possibile notare chiaramente l'interfaccia aria-acqua.	77
Figura 47: processo di sviluppo e certificazione del dispositivo medico.	81
Figura 48: scheda tecnica di B Double Filling Line.	84
Figura 49: riepilogo dell'approccio sistematico ad una valutazione biologica dei dispositivi medici nell'ambito del processo di gestione del rischio. [43].	91
Figura 50: piano di confezionamento del dispositivo B Dispensing Line	97
Figura 51: variazione dei parametri durante il processo di sterilizzazione ad ossido di etilene del dispositivo B Dispensing Line.	99
Figura 52: simboli indicati dalla norma ISO 15223-1 e riportati sull'etichetta e sulle istruzioni per l'uso di B Dispensing Line	101

