



Impianti protesici di nuova generazione



Giovanni Vozzi
Research Center “E. Piaggio”
Dept. of Ingegneria dell’Informazione
University of Pisa, Italy
giovanni.vozzi@unipi.it

Tecnologie biomediche

Il settore delle tecnologie biomediche, secondo la definizione proposta nel 1978 dall'Office of Technology Assessment del Congresso USA e ripresa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, comprende gli strumenti, le apparecchiature, i farmaci e le procedure utilizzati per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento della malattia e per la riabilitazione, ed i sistemi organizzativi e di supporto alle stesse

Tecnologie biomediche

Il mercato mondiale per i prodotti biomedici, come precedentemente definiti, ammonta a circa 65.000 milioni di dollari ed è concentrato nel Nord America (43%) ed Europa (33,5%). L'Italia, con 3.700 milioni di dollari (5,7%), rappresenta il quinto mercato nazionale nel mondo ed il terzo in Europa (dopo Germania e Francia). Esso è assicurato per oltre il 70% dal settore pubblico; la produzione nazionale, realizzata da oltre 700 aziende, vale circa 2.200 milioni di dollari ed è esportata per oltre il 50%.

Regolamentazione giuridica e tecnica

Come per tutti gli interventi in Sanità, anche quello collegato all'impiego di queste tecnologie, è caratterizzato dal fatto che l'utilizzatore finale (il paziente) è quasi sempre incapace di esprimere o imporre le proprie esigenze, al di là di una generica, anche se insistente, richiesta di impegno al massimo livello, e che egli spesso non coincide con l'erogatore del rimborso, per cui quest'ultimo può e deve cautelarsi sull'utilità e l'opportunità (assoluta e relativa) di certi specifici interventi e della loro corretta esecuzione.

Ciò ha comportato una serie di interventi «regolatori» da parte delle autorità, concernenti le fasi di sviluppo, diffusione, acquisizione e gestione, con effetto sia sul mercato dei prodotti che sull'organizzazione e sui costi del servizio sanitario.

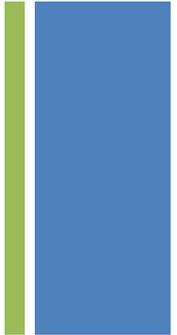
Regolamentazione giuridica e tecnica

Innanzitutto, la complessità e la sofisticazione sempre più spinte dei dispositivi e delle apparecchiature e la necessità di assicurarne l'efficacia oltre che la sicurezza, ha da tempo suggerito agli organi vigilanti dei vari paesi, e agli stessi produttori, sia una certa cautela nell'immissione nel mercato, che l'adozione di procedure valide e trasparenti per una valutazione preliminare di tutte le possibili conseguenze derivanti dal loro impiego.

Sono state, pertanto, introdotte in molte nazioni, come già per i farmaci, precise regolamentazioni per la sperimentazione, la produzione e la vendita di apparecchiature e dispositivi.

+ Regolamentazione europea sui dispositivi medici

La regolamentazione sui dispositivi medici è la legge che regola il mercato dei dispositivi medici all'interno della comunità europea



Directive 90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices
Directive 93/42/EEC on Medical Devices

Regolamentazione sui dispositivi medici: Regulation (EU) 2017/745

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ENG/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=EN>



Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices

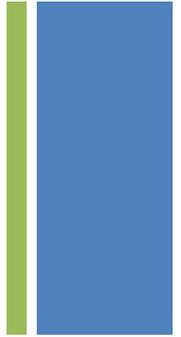
Regolamentazione sui dispositivi medico-diagnostici in vitro : Regulation (EU) 2017/746

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ENG/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=EN>



MDR 2017/745

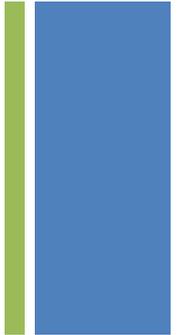
La normative prevede **10 capitoli e XVII Annessi**



- Chapter I – **Scope and Definitions**
- Chapter II – **CE Marking**, Economic Operators, Reprocessing
- Chapter III – Identification and Traceability of Devices
- Chapter IV – **Notified Bodies**
- Chapter V – **Classification and Conformity Assessment**
- Chapter VI – Clinical Evaluation and Investigation
- Chapter VII – Vigilance and Market Surveillance
- Chapter VIII – Cooperation between Member States
- Chapter IX – Confidentiality, Data Protection, Funding, Penalties
- Chapter X – Final Provisions

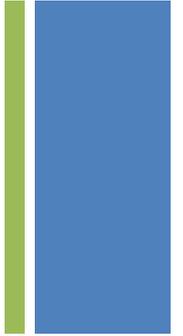


MDR 2017/745



La normative prevede 10 capitoli e XVII Annessi

- Annex I – General safety and performance requirements
- Annex II – Technical Documentation
- Annex III – Technical Documentation on PMS
- Annex IV – EU Declaration of Conformity
- Annex V – CE Marking of Conformity
- Annex VI – European UDI System
- Annex VII – Requirements to be met by Notified Bodies
- **Annex VIII – Classification Criteria**
- Annex IX – Conformity Assessment – QMS and Technical Documentation
- Annex X – Conformity Assessment – Type Examination
- Annex XI – Conformity Assessment – Product Conformity Verification
- Annex XII – Procedure for Custom-made Devices
- Annex XIII – Certificates issued by a Notified Body
- Annex XIV – Clinical Evaluation and Post-market clinical follow-up
- Annex XV – Clinical Investigations
- Annex XVI – Products without an intended medical purpose
- Annex XVII – Correlation Table 90/385, 93/42 and Regulation



MDR 2017/745: OVERVIEW

1. Destinazione d'uso e caratteristiche dei dispositivi medici
2. Classificazione dei dispositivi medici
3. Requisiti normativi
4. Processo di sottomissione dei dispositivi



Definizione di dispositivo medico



Un **dispositivo medico** è un qualunque **strumento, apparato, software, impianto** o reagente o un qualsiasi altro articolo **fabbricato per essere usato**, da solo o insieme ad altri, **sull'essere umano** per uno o più dei seguenti scopi:

Diagnosticare, prevenire, monitorare, trattare e/o alleviare una **malattia**

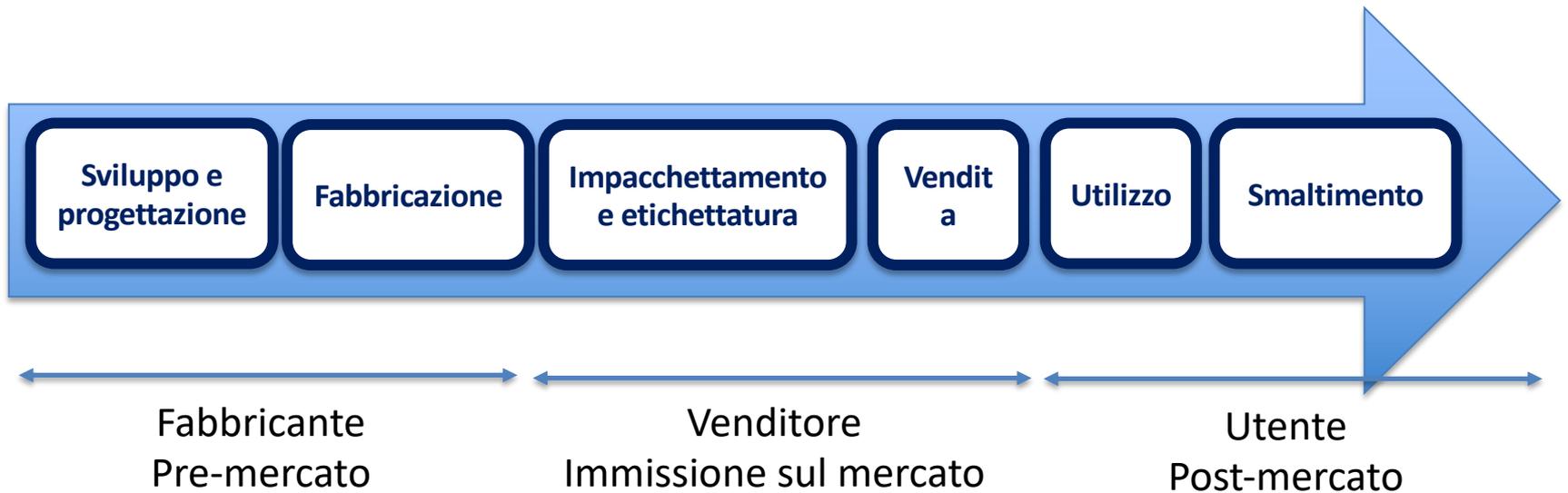
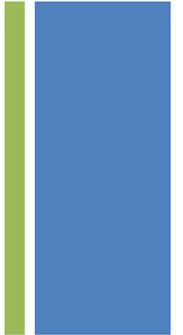
Diagnosticare, monitorare, trattare o alleviare e/o compensare un **danno** o una **disabilità**

Fornire informazioni per mezzo di **esami *in vitro*** su un campione derivante dal corpo umano, incluse donazioni di **organi, sangue o tessuti**

Investigare, sostituire e/o modificare l'**anatomia**, la **fisiologia** o un processo patologico

Non rientrano nei dispositivi medici quegli articoli che eseguono il loro compito per mezzo di **farmaci, sostanze immunologiche o metaboliche**

+ Ciclo di vita di un dispositivo medico



+ Definizione d'uso



La destinazione d'uso è l'**utilizzo** a cui il dispositivo è **destinato dal fabbricante** e che viene riportato dal fabbricante nell'etichetta, nelle istruzioni per l'uso e nel materiale pubblicitario.

GARZE STERILI

Definizione d'uso = Utilizzate per la pulizia delle ferite superficialie per eseguire fasciature



DIALIZZATORI

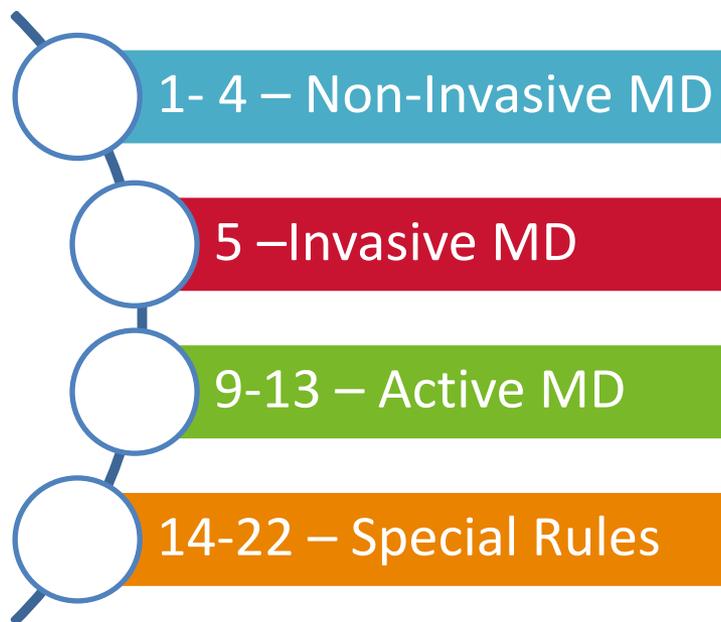
Definizione d'uso = Filtraggio del sangue per pazienti con malattie renali



+ Classificazione dei dispositivi medici



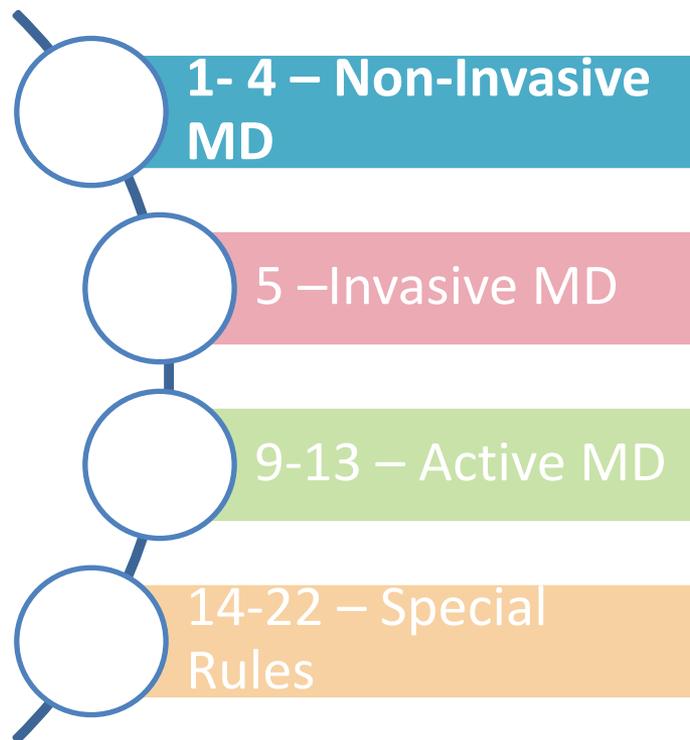
L'annesso VIII della MDR 2017/745 fornisce **22 regole di classificazione** che permettono di classificare un dispositivo medico in base alla classe di rischio.



+ Classificazione dei dispositivi medici



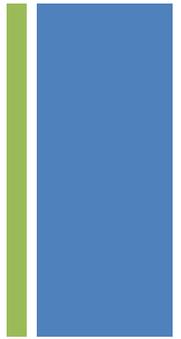
L'annesso VIII della MDR 2017/745 fornisce **22 regole di classificazione** che permettono di classificare un dispositivo medico in base alla classe di rischio.



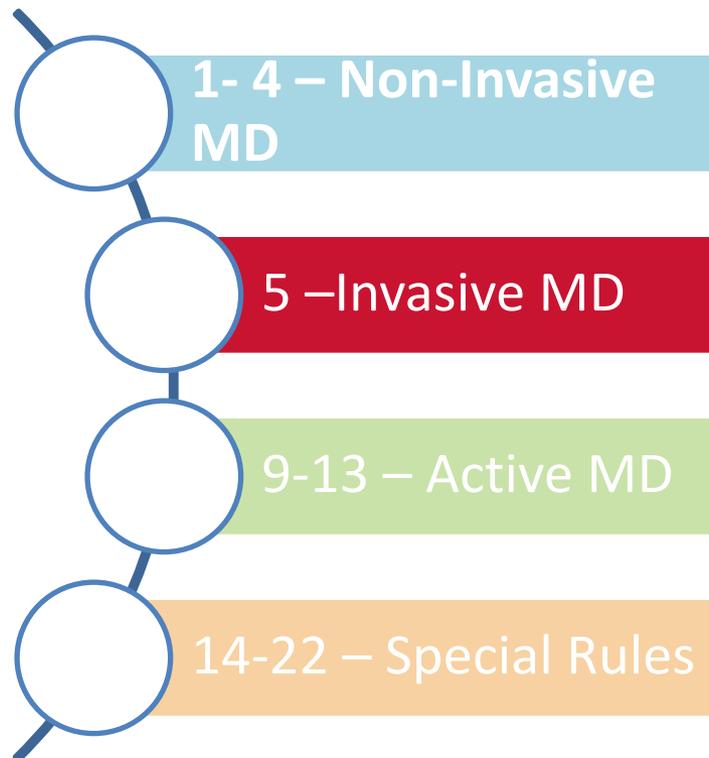
I dispositivi **non invasivi** sono quelli che **non penetrano** in alcuna parte del corpo, né attraverso un orifizio né attraverso la cute.



+ Classificazione dei dispositivi medici



L'annesso VIII della MDR 2017/745 fornisce **22 regole di classificazione** che permettono di classificare un dispositivo medico in base alla classe di rischio.



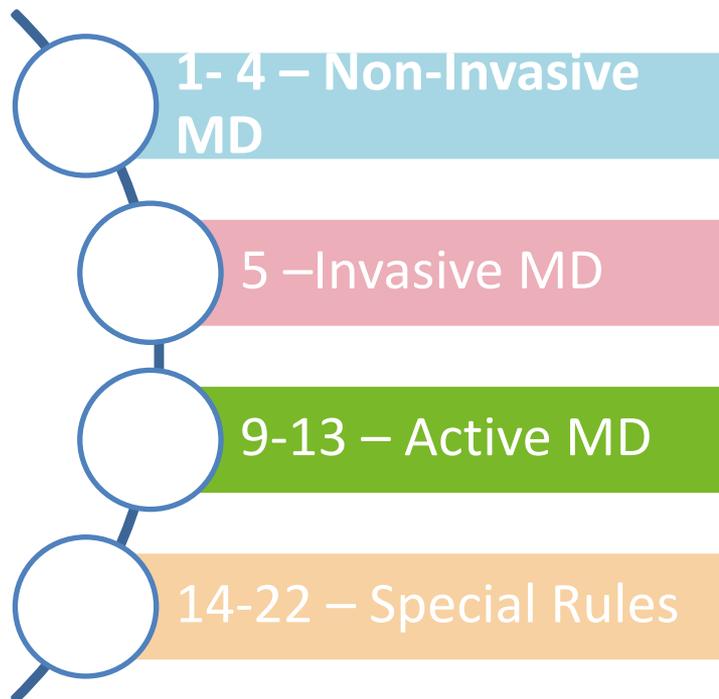
I dispositivi **invasivi** sono invece quelli destinati a **penetrare** anche solo **parzialmente** nel corpo, tramite un **orifizio** o una **superficie corporea**.



+ Classificazione dei dispositivi medici



L'annesso VIII della MDR 2017/745 fornisce **22 regole di classificazione** che permettono di classificare un dispositivo medico in base alla classe di rischio.

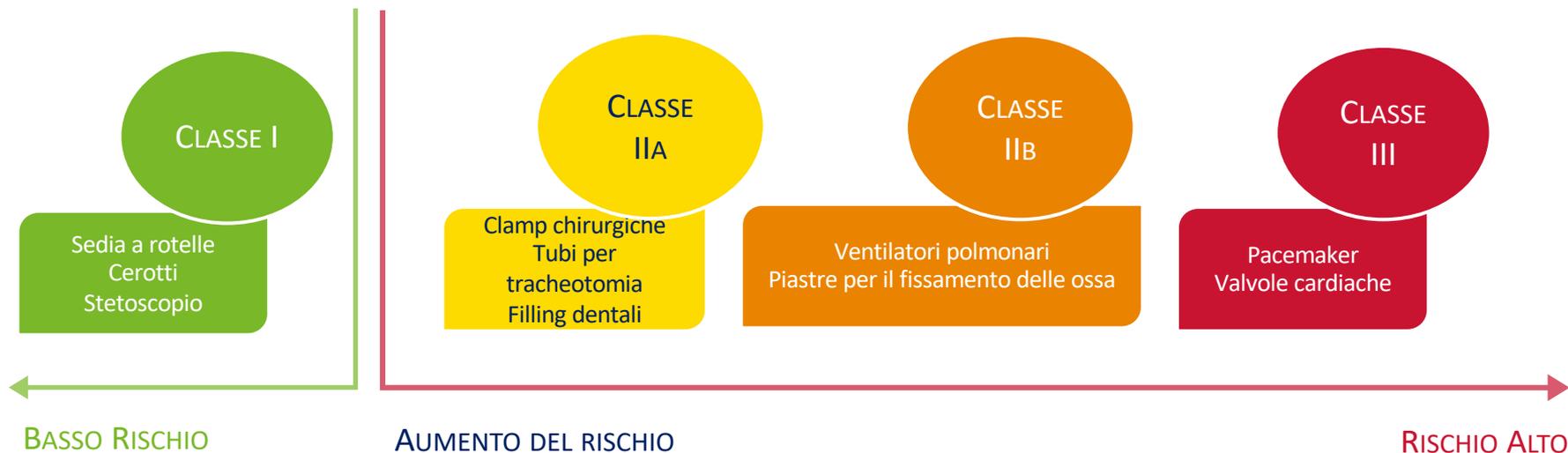


I dispositivi **attivi** sono quei dispositivi che per funzionare **necessitano di una qualche forma di energia**, diversa da quella generata direttamente dal corpo umano o dalla gravità, e che agiscono convertendo tale energia.

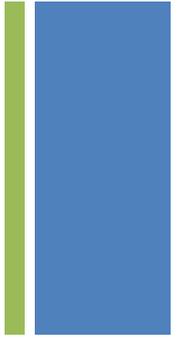


+ Classificazione dei dispositivi medici

L'annesso VIII della MDR 2017/745 fornisce **22 regole di classificazione** che permettono di classificare un dispositivo medico in base alla **classe di rischio**.



+ Classificazione dei dispositivi medici

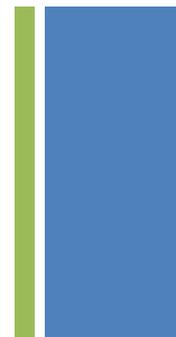


La classificazione in base al **rischio** tiene conto di:

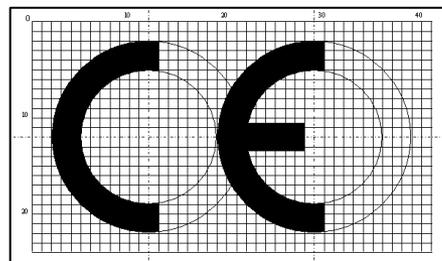
- **tipo di utilizzo** (e.g. se il dispositivo interagisce con il sistema nervoso o con il sistema circolatorio)
- la **durata** dell'utilizzo → **transiente** < 60 min, **breve termine** tra 60 min e 30 giorni, a **lungo termine** per più di 30 giorni
- **tipo di contatto** → invasivo, non invasivo, impiantabile
- **energia di alimentazione** → attivo o non attivo



+ Marchiatura CE



- I **dispositivi medici** devono presentare il **marchio CE** per **essere venduti** all'interno della **comunità europea**. Il marchio CE prova che il dispositivo è stato valutato e soddisfa i requisiti di sicurezza dell'UE.
- La marchiatura CE viene rilasciata da un **ente notificante** che **in base alla classe di rischio** del dispositivo esegue certe verifiche sul progetto, sul prodotto, sullo stabilimento di produzione e sull'impacchettamento
- **L'ente notificante** per rilasciare la marchiatura CE valuta la conformità del dispositivo rispetto alla MDR 2017/745 e **rispetto agli standard armonizzati**



+ Valutazione di conformità

Classe I



Viene eseguita una **auto-dichiarazione** di conformità da parte del **fabbricante**. Il **coinvolgimento** dell'**ente notificante** è limitato a dispositivi **sterili**, strumenti **chirurgici riutilizzabili** e strumenti di **misura**. L'ente notificante ha accesso alla documentazione tecnica e campione rappresentativo del dispositivo





Valutazione di conformità



- **Classe IIa:** il **fabbricante** redige la **documentazione tecnica** e la **dichiarazione di conformità EU**. Dopodichè **l'ente notificante** accede alla documentazione tecnica ed **esegue test** per valutare la conformità del dispositivo.
- **Classe IIb:** **l'ente notificante** esamina e certifica il un campione esemplificativo del lotto di produzione del dispositivo esaminando sia la **documentazione tecnica** del dispositivo medico che il **ciclo di produzione** del dispositivo stesso.

+ Valutazione di conformità



- **Classe III** : : l'ente notificante esamina e certifica **ogni** singolo **dispositivo fabbricato** esaminando sia la **documentazione tecnica** del dispositivo medico che il **ciclo di produzione** del dispositivo stesso.

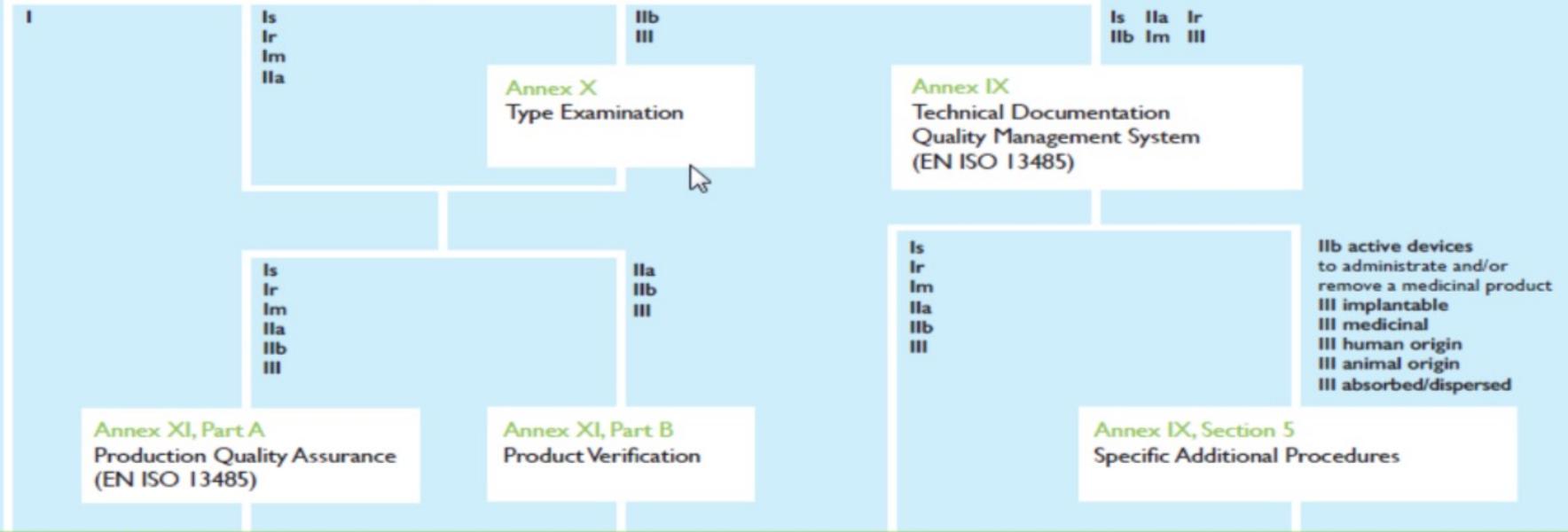




MDR Conformity Assessment Procedure **OVERVIEW**



- Annex I General Safety and Performance Requirements
- Annex II Technical Documentation
- Annex III Technical Documentation on Post Market Surveillance
- Annex IV EU Declaration of Conformity
- Annex VI UDI – Unique Device Identification
- Annex VIII Classification Rules



CE

CE 0482

+ Standard armonizzati

L'articolo 8 della MDR 2017/745 definisce che si deve presumere che i **dispositivi medici che sono in conformità con gli standard armonizzati (ISO o IEC)** sono in conformità anche con i requisiti della regolamentazione stessa.

International Standards Organization



International
Organization for
Standardization

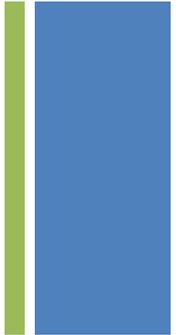


INTERNATIONAL
ELECTROTECHNICAL
COMMISSION

European Standards Organization



+ Standard armonizzati



- Uno standard armonizzato è uno **standard europeo** sviluppato da un'**organizzazione di standardizzazione europea riconosciuta**.
- Uno standard armonizzato viene creato seguendo le richieste dalla comunità europea.
- I **produttori** di dispositivi **possono usare gli standard armonizzati** per dimostrare che il loro prodotto/processo/servizio è in accord con la legislazione europea



+ Standard armonizzati



Regolamentazioni

- Sono leggi e come tali sono obbligatorie
- Sono disponibili gratuitamente per l'utente
- Sono sviluppate dalle autorità sotto l'osservazione del pubblico



**Supposizione di
Conformità**
MDR 2017/745, Article 8



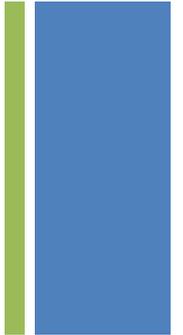
Standard armonizzati

- Sono raccomandazioni e come tali il loro utilizzo è volontario
- Si basano su risultati scientifici consolidate
- Sono approvati e pubblicati da un **ente di standardizzazione** riconosciuto
- La loro consultazione è a pagamento.

+ Standard armonizzati

Gli **enti di standardizzazione** sono istituzioni **no-profit**, nazionali o internazionali, che **redigono gli standard armonizzati** con lo scopo di **facilitare il mercato mondiale** attraverso la standardizzazione

- **UNI** – Ente Nazionale Italiano di Unificazione
 - **CEN** – Comité Européen de Normalisation
- **ISO** – International Organization of Standardization
 - **IEC** – International Electrotechnical Commission
- **CENLEC** – Comité Européen de Normalisation Électrotechnique
 - **CEI** – Comitato Elettrotecnico Italiano



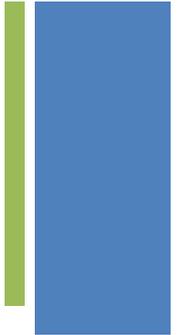
+ Standard armonizzati

- L'ente più importante di standardizzazione è l'ISO (International Organization for Standardization).
- È un'organizzazione non governativa di cui fanno parte 165 paesi nel mondo
- Esso redige gli standard ISO

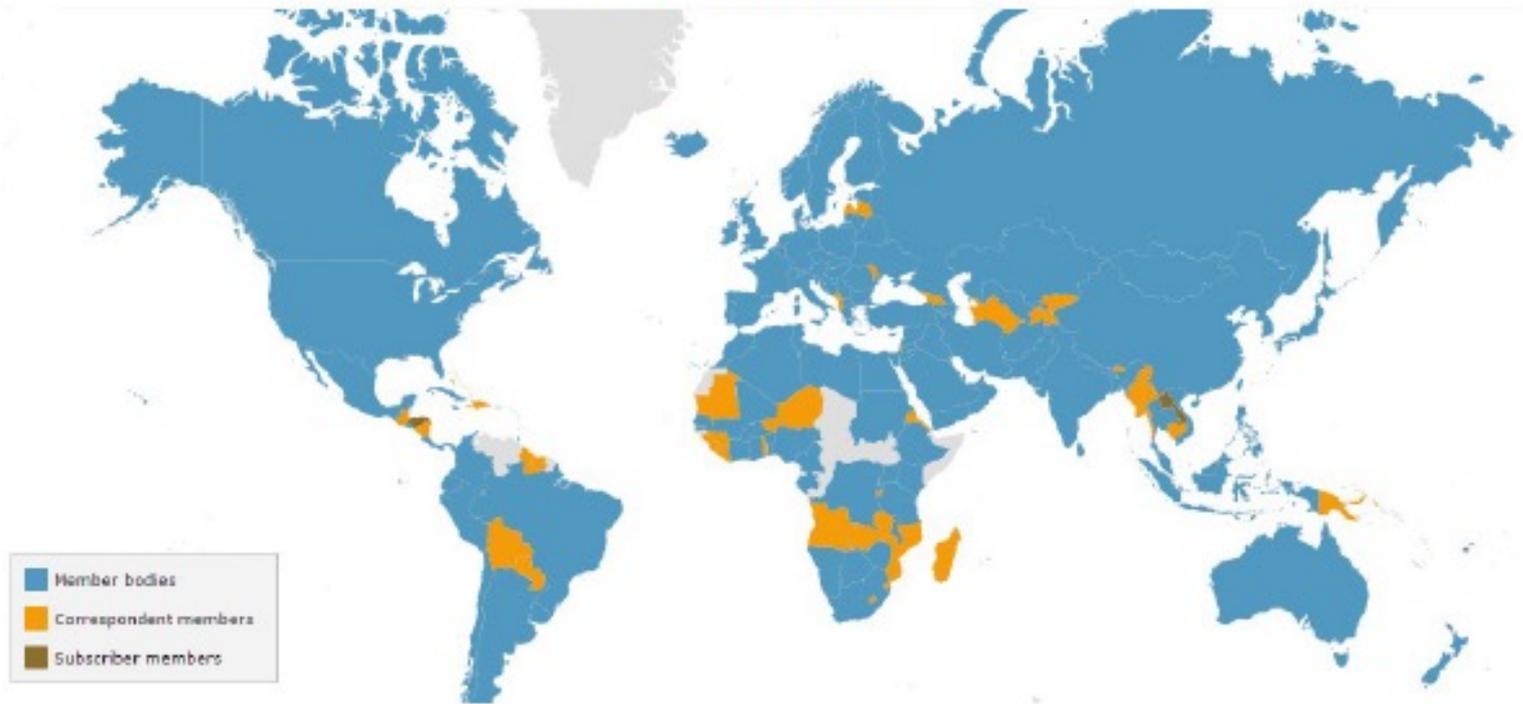


International
Organization for
Standardization

+ Standard armonizzati



ISO Members



+ Standard armonizzati



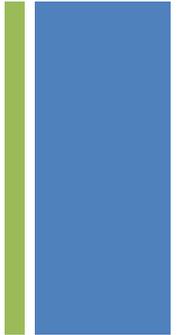
La struttura tipica di uno standard ISO prevede:

- Definizione del campo di applicazione
- Definizione dei termini tecnici usati nel documento
- Riferimenti alle normative
- Norme tecniche
- Tabelle tecniche ed appendici

+ Standard armonizzati

Alcuni standard armonizzati fondamentali:

- **EN ISO 13485:2016** – Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
- **EN ISO 14971:2016** – Medical devices – Application of risk management to medical devices
- **EN ISO 15223-1:2016** Medical devices -- Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied -- Part 1: General requirements
- **EN ISO 10993-1:2009** Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- **IEC 60601-1:2018** Medical Electrical Equipment -- Part 1: General requirements for basic safety and essential performance



+ Standard armonizzati



+ Analisi del rischio

L'**assoluta** **sicurezza** di un dispositivo medico **non può essere garantita**. Il fabbricante deve eseguire la **valutazione dei rischi** e prendere **misure** tali da rendere tali rischi **accettabili**, inserire **sistemi di protezione** (e.g. luci di emergenza allarmi) ed **informare l'utente** dei rischi residui

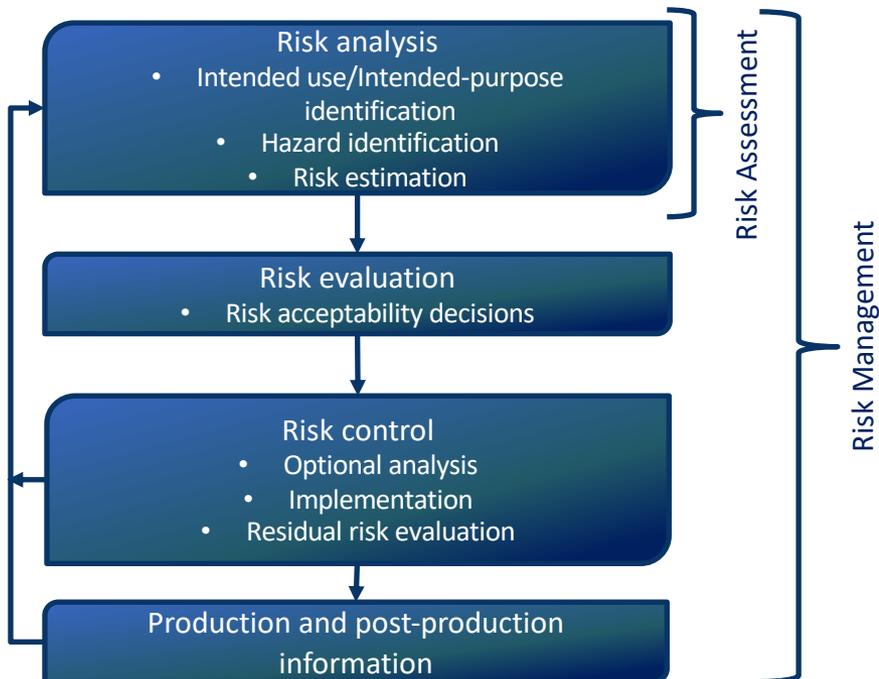


+ Analisi del rischio

- La **procedura** che il produttore deve seguire **per effettuare una corretta analisi del rischio** è standardizzata e riportata nella **ISO 14971:2007**
- Tale standard permette di **individuare i rischi** associate a un dispositivo, di **controllare** tali rischi e di **monitorarli**.
- I requisiti di tale standard sono **applicabili** a tutti i passaggi del **ciclo di vita** del dispositivo



+ Analisi del rischio



+ Analisi del rischio



Il **rischio** si definisce come la combinazione della **frequenza di occorrenza** di un certo danno e la **severità di tale danno**

$$\text{Rischio (Ri)} = \text{Occorrenza} \times \text{Severità}$$

Occorrenza	Indice
Frequente	5
Probabile	4
Occasionale	3
Remoto	2
Improbabile	1

Severità	Indice
Catastrofica	5
Critica	4
Seria	3
Minore	2
Trascurabile	1

Il rischio è **accettabile** se $Ri \leq 4$ e **non accettabile** se $Ri \geq 13$.

I casi intermedi necessitano di ulteriori investigazioni

APPLICAZIONI

Hand mit Ringel 18. 11. 19.



Eigenthum von Prof. Zehender
Freiburg 7/3





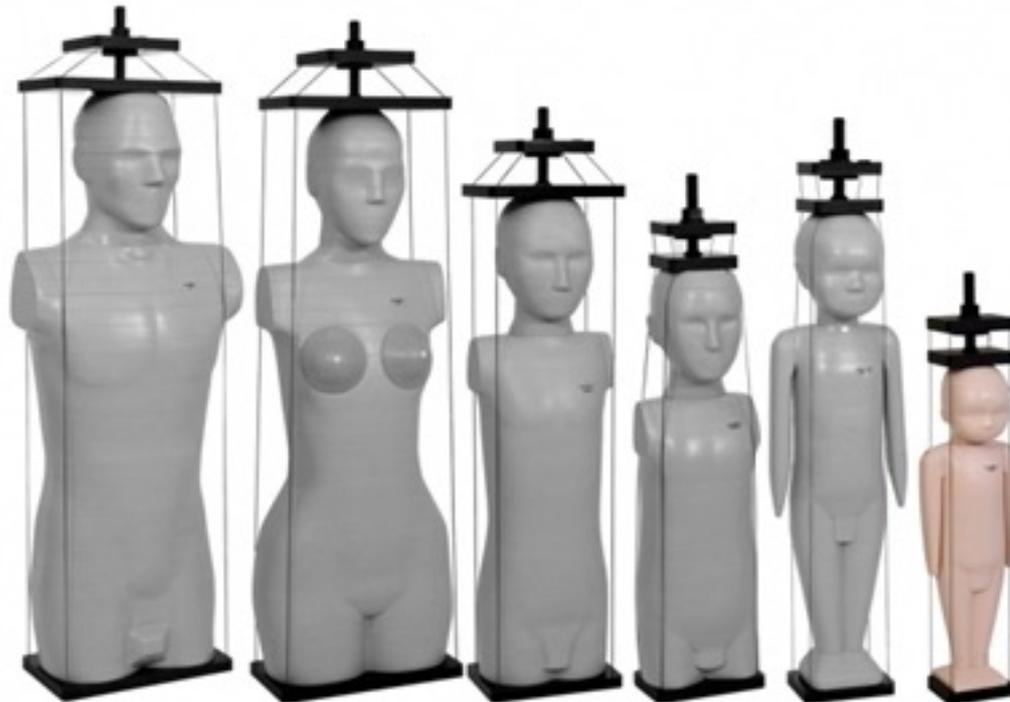
+ Phantom

oggetto fatto ad **imitazione della figura umana**, o di una sua parte, utilizzando **materiali non viventi** per simulare una sua particolare proprietà fisica e o chimica, per lo sviluppo, la verifica di sicurezza, la calibrazione, e la formazione all'uso di dispositivi, diagnostici, terapeutici o con altro scopo, che entrano in contatto con l'essere umano.



+ Applicazioni

- Banco di prova per una tecnologia
 - Ripetitività (stesse condizioni, breve periodo)
 - Riproducibilità



+ Applicazioni

- Formazione in chirurgia
 - no problemi etici,
 - sicurezza del paziente,
 - la gestione delle sale operatorie
 - la gestione del training



CLASSIFICAZIONE

+ Classificazione 1

Anatomia

- Distretto anatomico di interesse
 - Tessuto, organo o parte del corpo



+ Classificazione 2

Geometria

- Phantom **non-antropomorfi**:
 - Riproducono solo le proprietà fisiche e chimiche del tessuto di interesse, e le sue dimensioni di massima
- Phantom **antropomorfi**:
 - riproducono sia le proprietà che la forma di organi e tessuti.



+ Classificazione 2

Geometria

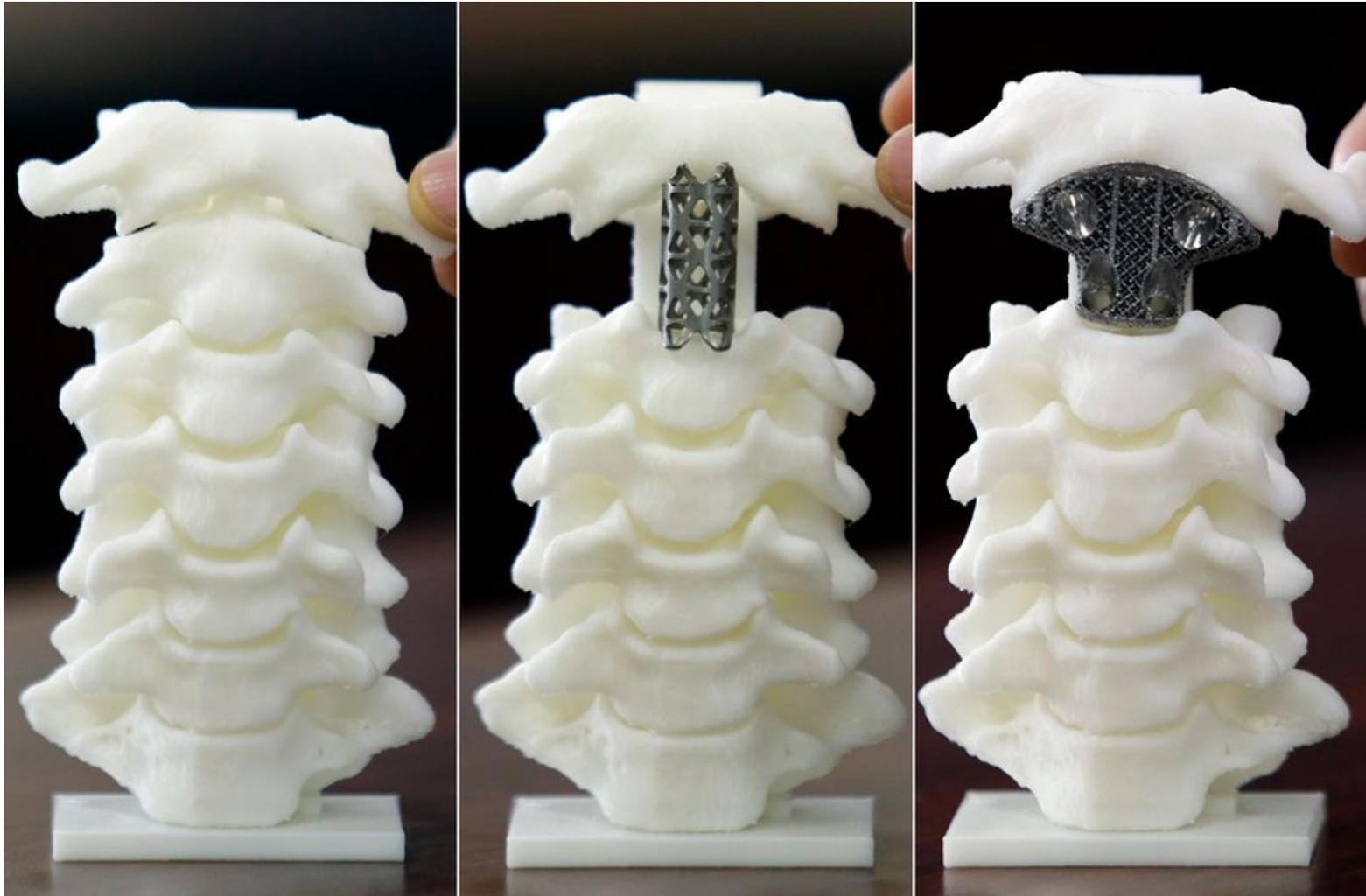


Standard Grade Solid Water, Gammex 457



+ Classificazione 2

Geometria – 3D printed Phantom



+ Classificazione 3

Stato fisico

- Phantom **fisici**,
 - modelli del corpo umano su cui effettuare test e misure utilizzando direttamente la strumentazione medica.
- Phantom **virtuali (o in silico)**,
 - modelli al computer del corpo umano, su cui è possibile agire attraverso le periferiche del computer stesso.



+ Phantom Fisici

- Suddivisibile sulla base dello stato dei materiali utilizzati in:
 - Phantom solidi
 - Phantom liquidi



+ Phantom virtuali

- Suddivisibile in:
 - Phantom interattivi
 - Phantom per il calcolo
 - probabilistici,
 - deterministici



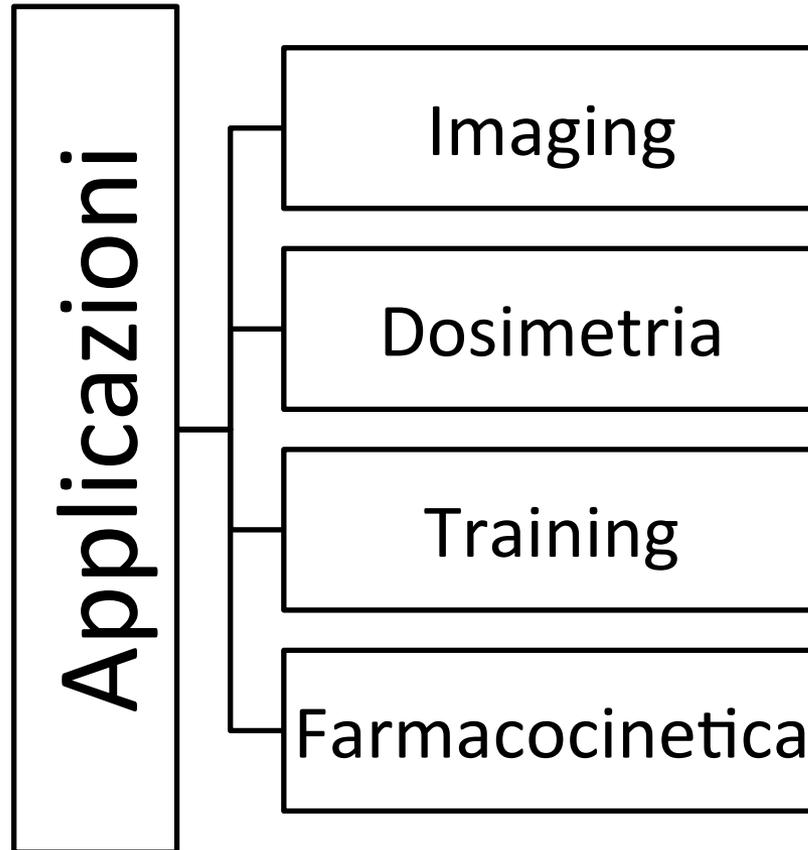
+ Classificazione 2+3

Caratteristiche costruttive

	Non-antropomorfi	Antropomorfi
Fisici	Cilindri per misure dosimetriche	Manichini per cateterizzazione e per la chirurgia laparoscopica
Virtuali	Modelli a geometria sferica, usati per validare la soluzione numerica con una soluzione analitica	Simulatori di chirurgia computer assistita

+ Classificazione 4

Applicazioni



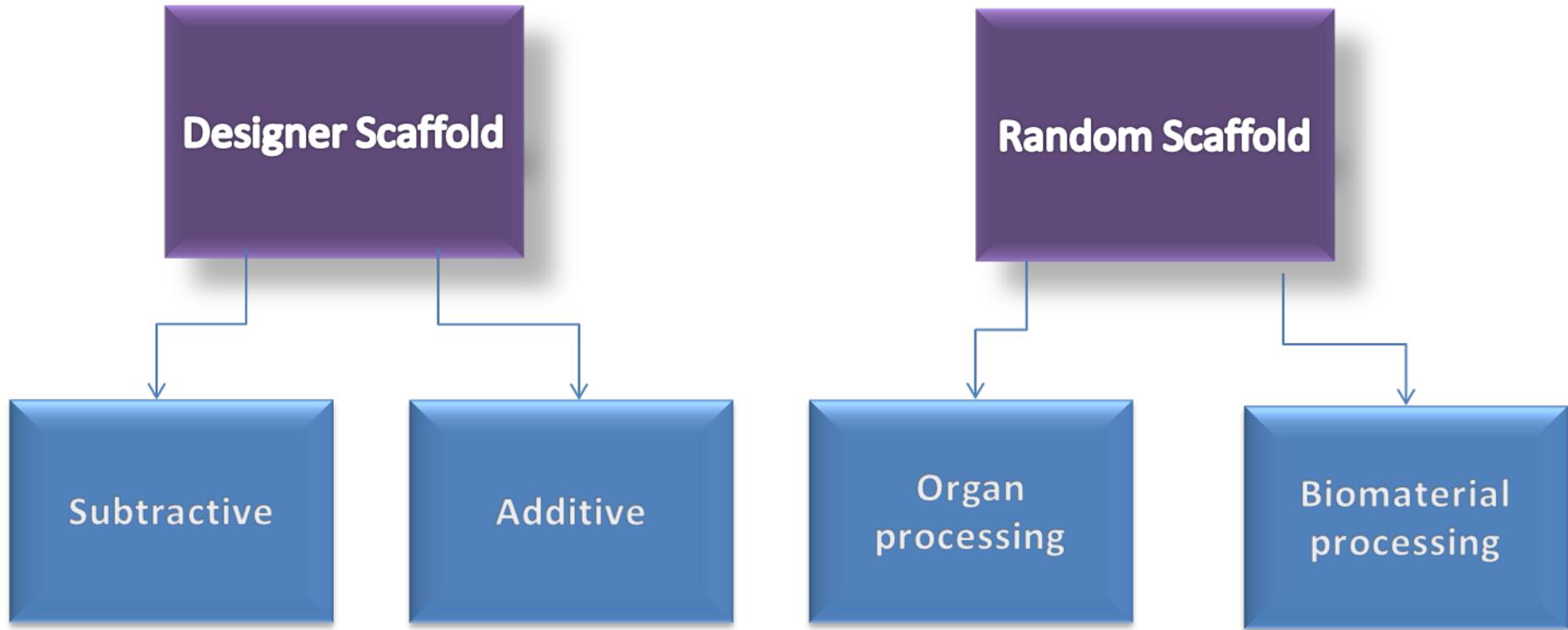
3D fabrication

```
graph TD; A[3D fabrication] --> B[Additive]; A --> C[Subtractive]
```

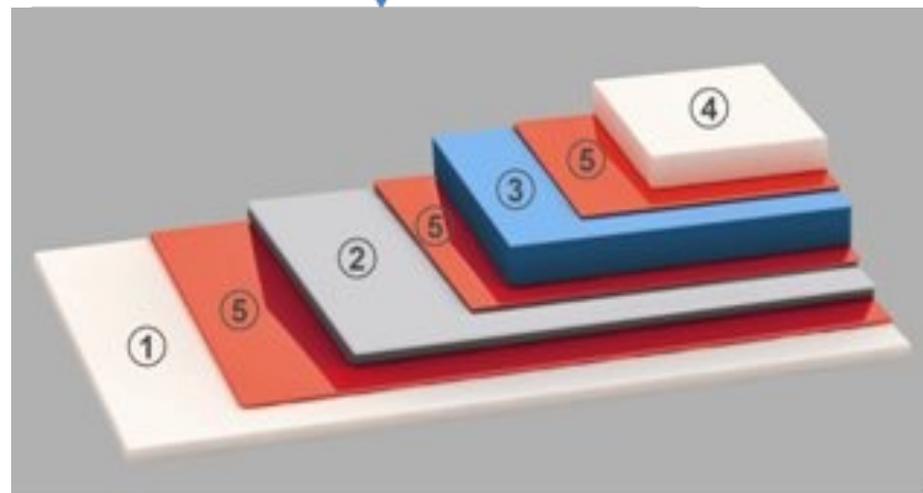
Additive

Subtractive

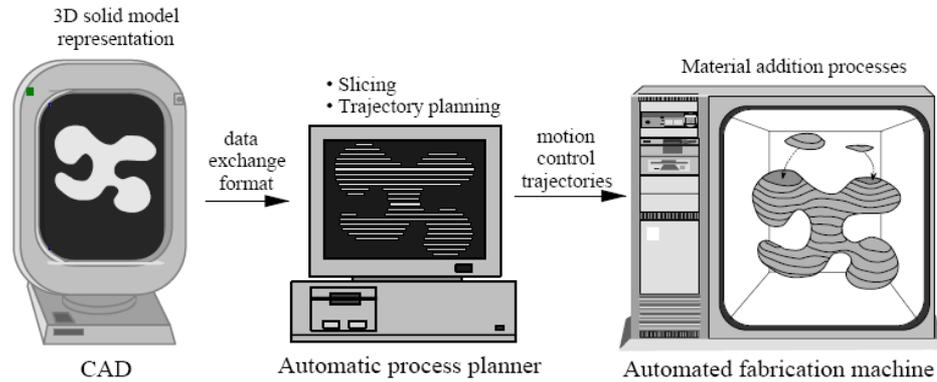
Methods for generating MS stimuli in scaffolds



Designer Scaffold



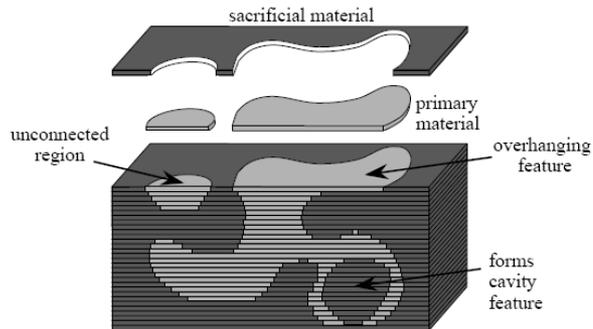
Additive = rapid prototyping



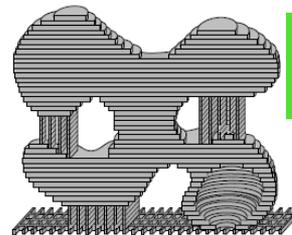
CAD FILE

STL FILE

GCODE



a. Complementary support.



b. Explicit support.

FreeCAD

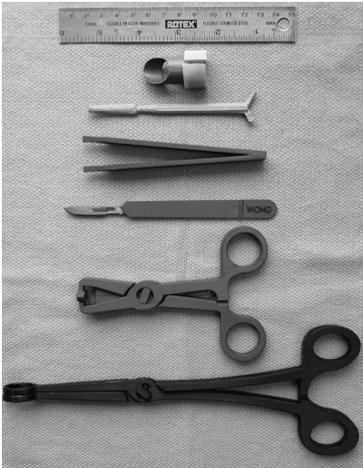
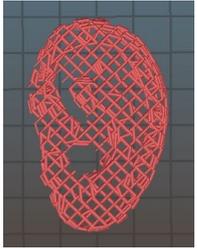
FreeCAD
(MeshLab)

Slic3r

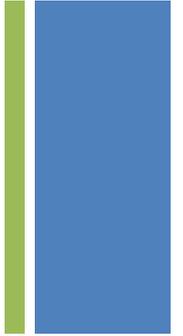
Printrun to
3DP

+

Stampa 3D in ambito biomedicale



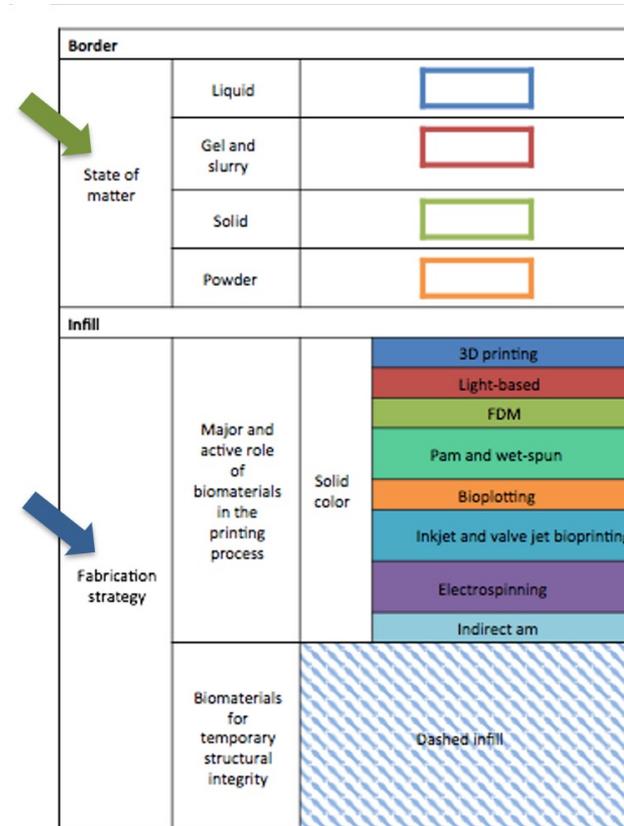
+ Vantaggi stampa 3D



- Complessità funzionale e geometrica
- Possibilità di fabbricare parti multi-materiale in un unico processo
- Velocità nel cambiare il design dell'oggetto
- Elevata personalizzazione
- ...

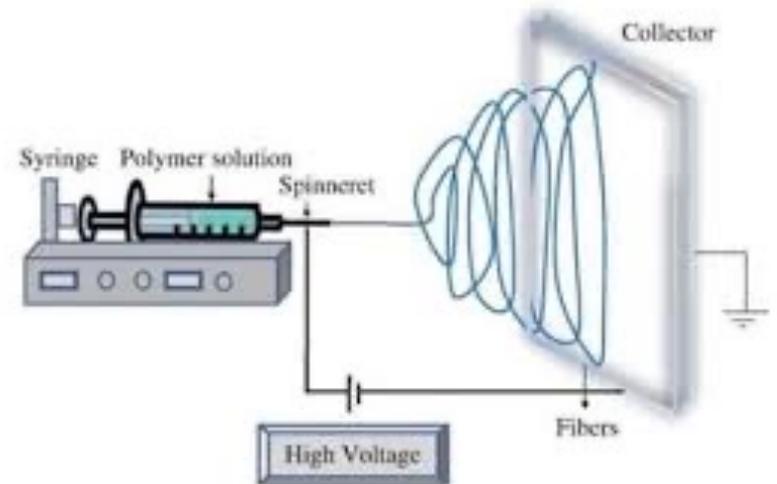
+ Tecnologie di stampa 3D

- Fused deposition modelling
- Tecnologie light-based
 - Stereolitografia
 - Fotopolimerizzazione a due fotoni
 - Liquid Induced Transfer Forward
 - Laser sintering
- Tecnologie inkjet
 - Inkjet 2D
 - Tecnologia Polyket
 - Tecnologia Binder Jetting (3D printing™)
- Stampa 3D ad estrusione
- Electrospinning
- Stampa 3D indiretta



+ Electrospinning

- L'electrospinning utilizza un elevato **campo elettrico** (generatore di alta tensione 5-50 kV) per fabbricare **fibre micrometriche e nanometriche** a partire da una soluzione polimerica.
- Il materiale è inserito all'interno di una siringa collegata a una pompa



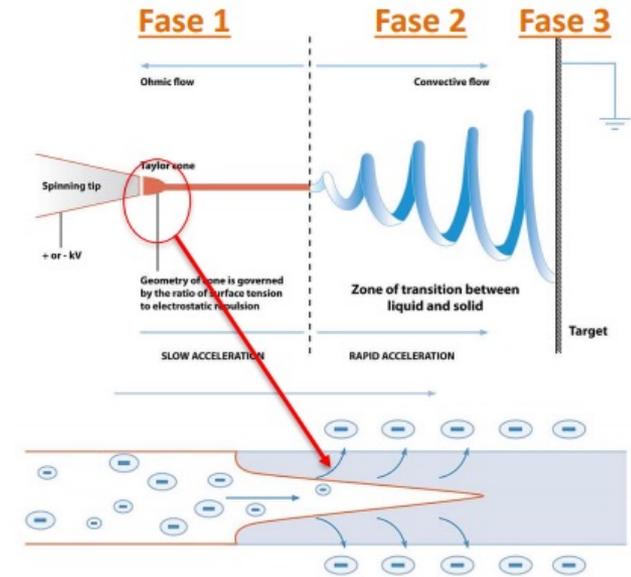
- Li, Wan-Ju, et al. "Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering." *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials* 60.4 (2002): 613-621.
- Liang, Dehai, Benjamin S. Hsiao, and Benjamin Chu. "Functional electrospun nanofibrous scaffolds for biomedical applications." *Advanced drug delivery reviews* 59.14 (2007): 1392-1412.



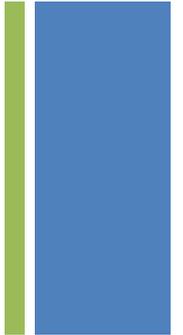
Electrospinning

Il processo di **electrospinning** può essere suddiviso in **3 fasi principali**:

1. Formazione di una **goccia** di materiale sull'ago ed **allungamento del getto** in direzione assiale grazie all'elevato campo elettrico
2. Ulteriore **allungamento del getto**, accompagnato da una **diramazione e/o suddivisione** del getto
3. **Evaporazione del solvente** contenuto nella soluzione evapora lasciando la **fibra polimerica carica** che si **solidificano sul collettore**



+ Electrospinning

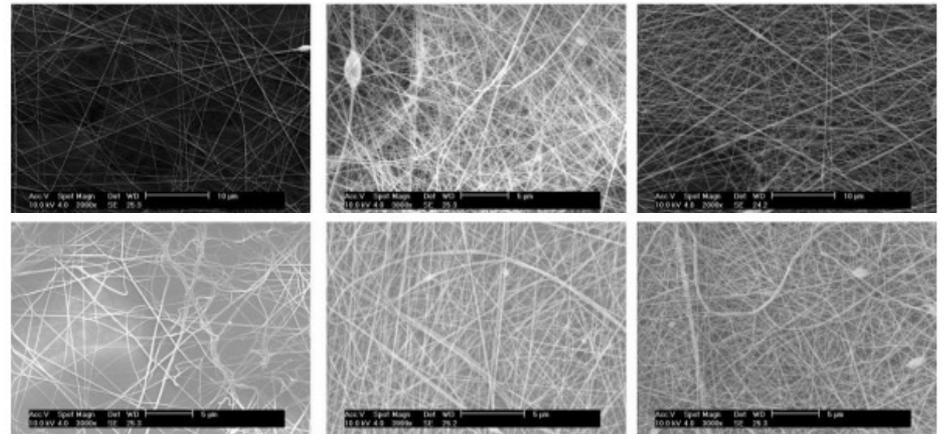


La morfologia della fibra dipende da

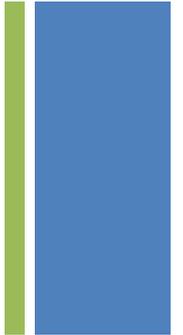
- **Proprietà della soluzione** (peso molecolare, concentrazione, viscosità, densità superficiale di carica, ...)
- **Parametri di processo** (voltage, flusso, tipo di collettore, diametro dell'ago, ...)
- **Parametri ambientali** (Temperatura, umidità, ...)



Membrane con spessore 10-100 μm
Diametro delle fibre 0.1-10 μm



+ Elettrospinning



Materiali utilizzabili:

- **Polimeri naturali** (gelatina, chitosano, fibroina di seta, ...)
- **Polimeri sintetici** (PGA, PLA, PCL, PMMA, ...)
- **Materiali ceramici**

Questi materiali devono essere sciolti in un **solventi**:

- Acido acetico
- Acido formico
- Cloroformio