



UNIVERSITÀ DI PISA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Tesi di Laurea Magistrale in
INGEGNERIA BIOMEDICA

Studio comparativo delle proprietà chimico-fisiche di PICC ex-novo

Relatore
Prof. Francesca Di Puccio

Candidato
Emanuele Maria Calabrò

Co-relatore
Prof. Giuseppe Gallone

Contro-relatore
Prof. Giovanni Vozzi

Anno Accademico 2014/2015



UNIVERSITÀ DI PISA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Tesi di Laurea Magistrale in
INGEGNERIA BIOMEDICA

Studio comparativo delle proprietà chimico-fisiche di PICC ex-novo

Relatore
Prof. Francesca Di Puccio

.....

Co-relatore
Prof. Giuseppe Gallone

.....

Contro-relatore
Prof. Giovanni Vozzi

.....

Candidato
Emanuele Maria Calabrò

.....

Anno Accademico 2014/2015

Dedica

Dedico questo lavoro di tesi ...

Abstract

In questo studio sono stati analizzati otto cateteri venosi centrali ad inserzione periferica (PICC) in poliuretano, provenienti da diversi produttori, aventi medesimo diametro nominale (5 Fr) e tutti monolume. E' possibile distinguere due classi di PICC sulla base della massima pressione di infusione applicabile: i Power Inejctable (PI) e i non Power Injectable (NPI). Tra quelli inclusi si distinguono quindi cinque NPI e tre PI.

Lo scopo di questa tesi è stato quello di caratterizzare la risposta meccano-chimica dei cateteri attraverso opportuni test e misure, al fine di poter confrontare gli otto prodotti e definire dei criteri oggettivi per supportare la fase di scelta dell'operatore sanitario.

Per raggiungere questo obiettivo, è stata pianificata una procedura costituita da una serie di analisi, misurazioni e test che evidenziassero peculiarità geometriche, proprietà fisico-chimiche oltre alla risposta meccanica del PICC e del materiale. Si è innanzitutto descritta accuratamente la geometria di ogni PICC: il diametro esterno ed interno, la lunghezza e la curvatura iniziale dovuta al metodo di conservazione dei cateteri negli imballaggi. Tramite rugosimetria si è quindi estratto il profilo microscopico della superficie integrando i dati con immagini di microscopia ottica e elettronica (SEM). La risposta meccanica è stata analizzata tramite test di trazione uniassiale, analisi dinamica al variare della temperatura (DMTA) e kinking test. Tramite questa procedura è stato possibile distinguere interessanti scelte adottate dalle aziende.

Per quanto riguarda il packaging ogni azienda ha fornito un numero diverso di strumenti, spesso mettendo anche a disposizione materiale che non viene utilizzato, andando quindi a gravare sulla logistica di stoccaggio. Evidenti differenze sono state notate tra i metodi di conservazione del PICC all'interno della confezione, che influisce sulla curvatura iniziale del catetere. I diametri esterni oscillano fra gli 1.64 fino a 1.76 millimetri, alcuni modelli hanno una porzione prossimale conica che raggiunge i 2.3 mm. Non sono state riscontrate significative differenze dal punto di vista della rugosità superficiale e dell'analisi microscopica. Il test di trazione ha evidenziato delle disomogeneità tra campioni nella risposta meccanica, che possono incremen-

tare il rischio clinico se non note a priori al personale ospedaliero. Inoltre ha dato indicazioni sull'utilizzo del medesimo materiale di fabbricazione da parte di tre aziende, peculiarità confermata anche dalle DMTA. Le DMTA hanno inoltre mostrato un ampio range di possibili comportamenti termici tra i vari cateteri.

Complessivamente lo studio ha evidenziato la variabilità fra i modelli in commercio anche se appartenenti alla medesima classe (PI o NPI), fornendo degli strumenti alle aziende ospedaliere per la scelta del PICC.

Indice

Introduzione	9
0.1 Struttura della tesi	12
1 I PICC	13
1.1 Campo Applicativo	13
1.2 La procedura di inserzione	17
1.2.1 Rischi Correlati	19
1.3 Il Poliuretano	21
2 Il Protocollo di studio	25
2.1 <i>Packaging</i>	27
2.2 Analisi Preliminari	28
2.2.1 Forma Iniziale	28
2.2.2 Dati Geometrici	32
2.2.3 Rugosimetria	35
2.3 Test Meccano-Chimici	38
2.3.1 Test di Trazione e Compressione	38
2.3.2 Kinking Test e Rigidità Flessionale	40
2.3.3 DMTA	42
3 Risultati	45
3.1 <i>Packaging</i>	46
3.2 Analisi Preliminari	48
3.2.1 Forma Iniziale	48
3.2.2 Dati Geometrici	49
3.2.3 Rugosimetria	50
3.3 Test Meccano-Chimici	53
3.3.1 Test di Trazione e Compressione	53
3.3.2 Kinking Test e Rigidità Flessionale	57
3.3.3 DMTA	58
4 Conclusioni	63
Appendice A	69

Introduzione

Gli accessi venosi centrali sono spesso utilizzati all'interno di terapie intensive, unità oncologiche ed ematologiche al fine di somministrare farmaci, infondere liquidi e per la nutrizione parenterale¹. Tradizionalmente vengono utilizzati Cateteri Venosi Centrali (CVC) tunnellizzati² o meno e i *Port*³ inseriti nella vena cava superiore attraverso la succlavia o all'interno delle vene giugulari a seconda delle indicazioni mediche e relativamente al tempo necessario previsto. L'impianto di questi dispositivi presenta importanti rischi sia nella procedura che durante il loro utilizzo.

Introdotti intorno al 1970, i *Peripherally Inserted Central Catheter* (PICC) sono ad oggi un *gold standard* nella pratica clinica come possibile alternativa ai tradizionali CVC e *Port*. A differenza dei predecessori, questi dispositivi vengono introdotti tramite vene periferiche per poi raggiungere i vasi centrali. Si distinguono principalmente due tipi di PICC: quelli convenzionali e i *Power-Injectable*⁴, che si caratterizzano per l'elevata resistenza alle alte pressioni di infusione.

Nel 2011 i PICC avevano approssimativamente un mercato di 413 milioni di dollari con un numero di impianti solo negli USA pari a 3.2 milioni[1] ad oggi si è verificato un incremento del 4% e stime economiche suggeriscono che questo mercato continuerà a crescere almeno fino al 2020[2].

Al fine di ottenere un criterio per differenziare e quindi poter scegliere tra le attuali offerte sul mercato è stato effettuato uno studio doppio cieco⁵.

Si è scelto di focalizzare l'attenzione sugli aspetti relativi alla caratterizzazione meccanica e chimica ed è stato pertanto definito un protocollo di studio.

¹La **nutrizione parentale** è un tipo di nutrizione che prevede la somministrazione di nutrimenti attraverso un accesso venoso, senza quindi coinvolgere l'apparato digerente

²**CVC tunnellizzati**: il dispositivo prima di accedere all'interno del vaso viene fatto scorrere nel sottocute (tunnellizzazione)

³**Portacath**: utilizzato principalmente a scopi oncologici fornisce un accesso venoso centrale, si costituisce di due parti: un catetere, solitamente in silicone e un *reservoir* impiantabile nel sottocute.

⁴Con **Power-Injectable** si intende un tipo di PICC in grado di sopportare pressioni di infusione fino a $5 \left[\frac{ml}{s} \right]$

⁵**Doppio cieco**: in questo studio sono stati anonimizzati i prodotti da parte dei committenti, così da rendere impossibile a coloro che eseguono i test l'associare i risultati ai relativi produttori. Al termine dello studio i dati sono stati ricollegati alle ditte produttrici

Il protocollo è costituito da due macrogruppi di prove e valutazioni: un primo gruppo relativo a tutte le analisi preliminari utili a valutare aspetti di *packaging*, di forma, geometrici e rugosità superficiale.

Un secondo gruppo, invece, rivolto a caratterizzare i principali aspetti meccanici e chimici dei device tramite test di trazione, compressione, *Kinking test* e *Dynamic Mechanical Thermal Analysis* (DMTA). A seguito di alcuni *output* si è inoltre ritenuto opportuno indagare tramite microscopia elettronica (SEM) e *Energy-dispersive X-ray Spectroscopy* (EDS)⁶ alcune peculiarità inattese evidenziate a seguito delle prove eseguite. Di seguito si introducono brevemente le analisi effettuate.

Tramite lo studio del *Packaging* si vuole mettere in risalto il numero di oggetti che costituiscono ogni confezione, il peso e la dimensione. Queste caratteristiche si ripercuotono sul prezzo del prodotto e anche sugli aspetti logistici quali trasporto e stoccaggio.

La forma iniziale è stata investigata in quanto potenzialmente legata ad una maggiore o minore facilità di inserzione del device durante la procedura, inoltre, confrontando la differenza di forma del PICC con e senza lo stiletto inserito, è possibile ottenere informazioni relative alla rigidità⁷, che gioca anch'essa un ruolo chiave durante l'introduzione del catetere.

Sono stati registrati i valori del diametro interno ed esterno, in particolare il diametro interno e lo spessore delle pareti nella parte distale, mentre il diametro esterno è stato valutato lungo tutto il decorso del catetere. I dati ottenuti sono stati poi confrontati con quelli nominali forniti da ogni produttore.

Al fine di caratterizzare la superficie del polimero sono state effettuate prove di rugosità registrando alcuni dei più caratteristici parametri, tra cui la rugosità superficiale media R_a e la massima altezza dei picchi R_r . Queste misure sono state rilevate su campioni di lunghezza 30[mm] ottenuti da una porzione distale del PICC.

Per la caratterizzazione meccanica, sia del materiale sia del catetere, il test per eccellenza è il test di trazione. In questo test una deformazione è tipicamente applicata da una parte del provino, mentre l'altra è fissata su un supporto, la forza agente sulla cella di carico viene registrata durante l'elongazione.

Analogamente è stato effettuato il test di compressione: la prova viene eseguita comprimendo la sezione circolare di un provino fra due superfici piane e parallele.

⁶L'EDS è una tecnica usata per l'analisi degli elementi o per la caratterizzazione chimica di un campione. Si basa sul principio che ogni elemento ha una struttura atomica unica. A differenza della Wavelength Dispersive X-ray Spectroscopy (WDS) che sfrutta la diffrazione dei raggi X, la EDS determina gli elementi presenti sul campione studiando l'emissione di X-caratteristici a seguito di una stimolazione.

⁷**Rigidità:** capacità di un corpo di opporsi ad una deformazione elastica. È definita dal rapporto tra lo sforzo e la deformazione.

Tramite il *Kinking Test* è possibile misurare il raggio minimo di curvatura al quale il PICC può essere sottoposto senza arrivare ad un collasso lungo la sezione trasversale.

Le proprietà meccaniche durante stimoli tempovarianti in funzione della temperatura sono state estratte tramite la DMTA. La temperatura e il carico dinamico possono portare a variazioni di viscosità evidenziando quindi componenti dissipative ed elastiche nella risposta meccanica.

0.1 Struttura della tesi

Capitolo 1 In questo capitolo vengono innanzitutto descritti i PICC, il loro campo applicativo, perché sia necessario trasportare il farmaco direttamente nei vasi centrali, la procedura di inserzione ed i rischi correlati, focalizzando l'attenzione su tutti quegli aspetti che potranno essere evidenziati tramite questo lavoro di tesi. Il Poliuretano: caratteristiche e applicazioni tipiche in campo biomedico.

Capitolo 2 Il protocollo nello specifico: tutte le analisi, valutazioni ed i test vengono dettagliati descrivendo l'obiettivo del test, fornendo informazioni sul metodo utilizzato e sui macchinari coinvolti.

Capitolo 3 In questo capitolo si presentano e commentano i risultati ottenuti tramite confronto tra i diversi PICC analizzati e, dove possibile, rispetto a standard reperiti in letteratura.

Capitolo 4 Alla luce dei risultati ottenuti si analizzano possibili criteri per la scelta ottimale. Valutazioni sulle soluzioni ingegneristiche intraprese dai produttori. Ripercussioni di questo studio in ambito extra-universitario. Futuri sviluppi.

Appendice A All'interno di questa appendice sono inserite le procedure usate nell'esecuzione dei test fornendo quindi i mezzi necessari a poterle replicare.