

---

---

**Évaluation biologique des dispositifs  
médicaux —**

**Partie 7:**

**Residus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène  
(standards.iteh.ai)**

*Biological evaluation of medical devices —*

*Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals*  
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6e0ea7b4c8b7/iso-10993-7-1995>



## Sommaire

	Page
<b>1</b> Domaine d'application .....	<b>1</b>
<b>2</b> Références normatives .....	<b>1</b>
<b>3</b> Définitions .....	<b>1</b>
<b>4</b> Prescriptions .....	<b>2</b>
<b>4.1</b> Généralités .....	<b>2</b>
<b>4.2</b> Classification des dispositifs .....	<b>2</b>
<b>4.3</b> Limites admissibles .....	<b>2</b>
<b>4.3.1</b> Dispositifs à contact permanent .....	<b>3</b>
<b>4.3.2</b> Dispositifs à exposition prolongée .....	<b>3</b>
<b>4.3.3</b> Dispositifs à exposition limitée .....	<b>3</b>
<b>4.3.4</b> Situations particulières .....	<b>3</b>
<b>4.4</b> Détermination des taux de résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène .....	<b>3</b>
<b>4.4.1</b> Considérations relatives à la sécurité .....	<b>3</b>
<b>4.4.2</b> Détermination des taux de résidus .....	<b>4</b>
<b>4.4.3</b> Échantillonnage du produit .....	<b>4</b>
<b>4.4.4</b> Rapports échantillon/liquide .....	<b>5</b>
<b>4.4.5</b> Conditions et temps d'extraction .....	<b>5</b>
<b>4.4.6</b> Extraction du produit .....	<b>5</b>
<b>4.4.7</b> Analyse et interprétation des données .....	<b>7</b>
<b>5</b> Commercialisation du produit .....	<b>8</b>
<b>5.1</b> Commercialisation des produits en l'absence de courbes de dissipation .....	<b>8</b>
<b>5.2</b> Commercialisation des produits en présence de courbes de dissipation .....	<b>9</b>

© ISO 1995

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie et les microfilms, sans l'accord écrit de l'éditeur.

Organisation internationale de normalisation  
Case Postale 56 • CH-1211 Genève 20 • Suisse

Imprimé en Suisse

**Annexes**

<b>A</b>	Évaluation des résultats de la chromatographie en phase gazeuse (chromatogrammes) .....	<b>11</b>
<b>B</b>	Détermination des taux d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène par chromatographie en phase gazeuse .....	<b>14</b>
<b>C</b>	Facteurs influençant les résidus de produit .....	<b>24</b>
<b>D</b>	Conditions d'extraction pour la détermination des taux résiduels d'oxyde d'éthylène .....	<b>26</b>
<b>E</b>	Justificatifs .....	<b>27</b>
<b>F</b>	Bibliographie .....	<b>40</b>

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

[ISO 10993-7:1995](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/28e0c6d1-514b-4d78-be91-6e0ea7b4c8b7/iso-10993-7-1995)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/28e0c6d1-514b-4d78-be91-6e0ea7b4c8b7/iso-10993-7-1995>

## Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

La Norme internationale ISO 10993-7 a été élaborée conjointement par les comités techniques ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux* et ISO/TC 198, *Stérilisation des produits de santé*.

L'ISO 10993 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*:

- *Partie 1: Évaluation et essais*
- *Partie 2: Exigences concernant la protection des animaux*
- *Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction*
- *Partie 4: Choix des essais concernant les interactions avec le sang*
- *Partie 5: Essais de cytotoxicité: méthodes in vitro*
- *Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*
- *Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*
- *Partie 9: Dégradation des matériaux relative à l'évaluation biologique [Rapport technique]*
- *Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation*
- *Partie 11: Essais de toxicité systémique*
- *Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*
- *Partie 13: Identification et quantification de produits de dégradation de polymères*

- *Partie 14: Identification et quantification de produits de dégradation de céramiques*
- *Partie 15: Identification et quantification de produits de dégradation de métaux et alliages revêtus et non revêtus*
- *Partie 16: Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables*
- *Partie 17: Résidus de glutaraldéhyde et de formaldéhyde dans des dispositifs médicaux stérilisés industriellement*

Les annexes A et B font partie intégrante de la présente partie de l'ISO 10993. Les annexes C, D, E et F sont données uniquement à titre d'information.

## **iTeh STANDARD PREVIEW** **(standards.iteh.ai)**

[ISO 10993-7:1995](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/28e0c6d1-514b-4d78-be91-6e0ea7b4c8b7/iso-10993-7-1995)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/28e0c6d1-514b-4d78-be91-6e0ea7b4c8b7/iso-10993-7-1995>

## Introduction

Les prescriptions des systèmes qualité pour la validation et la surveillance de routine de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène gazeux des produits médicaux sont spécifiées dans les Normes internationales élaborées par l'ISO/TC 198. Certaines prescriptions relatives aux essais biologiques, à la sélection des essais et à la classification des dispositifs médicaux sont traitées dans les différentes Normes internationales élaborées par l'ISO/TC 194. Les prescriptions spécifiques aux résidus du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène ou à d'autres procédés de stérilisation sont rapportées à l'ISO/TC 194. D'autres Normes internationales sont consacrées aux prescriptions particulières concernant les contrôles biologiques pour des produits spécifiques.

Pour déterminer l'aptitude de l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation de dispositifs médicaux, il est important de s'assurer que les niveaux des résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène présentent un minimum de risque pour le patient lors d'une stérilisation normale du produit. L'oxyde d'éthylène est connu pour présenter de nombreux effets biologiques. Lors de la mise au point de la présente partie de l'ISO 10993, ces effets, qui se caractérisent par des irritations, des lésions organiques et une mutagénicité rencontrés chez l'homme et l'animal, ainsi que des effets sur la reproduction et une carcinogénicité chez l'animal ont donc été pris en considération. Les effets nocifs du chlorhydrate d'éthylène et de l'éthylène glycol ont fait l'objet du même type de considérations. En pratique, pour la plupart des dispositifs, l'exposition à l'oxyde d'éthylène et au chlorhydrate d'éthylène est considérablement plus faible que les valeurs maximales prescrites dans la présente partie de l'ISO 10993.

Lors du développement et de la conception du produit, d'autres types de matériaux et de procédés de stérilisation ont dû être envisagés pour minimiser l'exposition aux résidus. Les prescriptions de la présente partie de l'ISO 10993 s'ajoutent aux prescriptions concernant les essais biologiques à instaurer individuellement pour chaque dispositif médical, telles quelles sont indiquées dans l'ISO 10993-1. Les prescriptions relatives aux essais biologiques, associées aux valeurs limites résiduelles du procédé de stérilisation, justifient ainsi la sécurité d'emploi d'un dispositif stérilisé à l'oxyde d'éthylène.

# Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

## Partie 7:

## Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

### 1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 prescrit les limites admissibles des résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène pour des dispositifs médicaux individuels stérilisés à l'oxyde d'éthylène, les modes opératoires de mesure de l'oxyde d'éthylène et du chlorhydrate d'éthylène et les méthodes de détermination de la conformité des dispositifs en vue de leur commercialisation. Une documentation supplémentaire et les lignes directrices sont également incluses dans les annexes informatives.

Les dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène et ne présentant pas de contact avec le patient (dispositif de diagnostic in vitro) ne sont pas couverts par la présente Norme internationale.

### 2 Références normatives

Les normes suivantes contiennent des dispositions qui, par suite de la référence qui en est faite, constituent des dispositions valables pour la présente partie de l'ISO 10993. Au moment de la publication, les éditions indiquées étaient en vigueur. Toute norme est sujette à révision et les parties prenantes des accords fondés sur la présente partie de l'ISO 10993 sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer les éditions les plus récentes des normes indiquées ci-après. Les membres de la CEI et de l'ISO possèdent le registre des Normes internationales en vigueur à un moment donné.

ISO 10993-1:1992, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Lignes directrices pour le choix des essais.*

ISO 10993-3:1992, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction.*

ISO 10993-10:1995, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation.*

### 3 Définitions

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, les définitions données dans l'ISO 10993-1 et les définitions suivantes s'appliquent.

**3.1 extraction avec simulation d'utilisation:** Extraction pour démontrer la conformité aux prescriptions de la présente partie de l'ISO 10993 par évaluation des taux résiduels acceptables pour le patient ou l'utilisateur, lors d'une utilisation de routine d'un dispositif, par une méthode d'extraction à l'eau qui simule l'utilisation du produit.

NOTE 1 La charge de validation, reposant sur le laboratoire chargé de l'analyse, est de démontrer que l'extraction avec simulation d'utilisation est réalisée dans des conditions les plus exigeantes par rapport à l'utilisation prévue. Il convient de recourir à la simulation d'utilisation en supposant que le dispositif appartient à la classe la plus exigeante probable pour la durée d'exposition, et en prenant en considération les tissus exposés et la température d'exposition.

**3.2 extraction exhaustive:** Extraction nécessaire pour que la quantité d'oxyde d'éthylène ou de chlorhydrate d'éthylène retrouvée dans une extraction ultérieure représente moins de 10 % de celle détectée lors de la première extraction, ou pour qu'il n'y ait plus

d'augmentation significative de l'accumulation des taux résiduels détectés.

NOTE 2 Comme il n'est pas possible de démontrer la nature exhaustive de la récupération des résidus, la définition de l'extraction exhaustive est celle adoptée ci-dessus.

## 4 Prescriptions

NOTE 3 Les informations sur l'estimation des limites dans la présente partie de l'ISO 10993, ainsi que d'autres informations et indications fondamentales et les lignes directrices ayant rapport à l'utilisation de la présente partie de l'ISO 10993 se trouvent dans les annexes informatives.

### 4.1 Généralités

Le présent article prescrit les taux résiduels maximums admissibles d'oxyde d'éthylène présent individuellement dans chaque dispositif médical stérilisé avec de l'oxyde d'éthylène, ainsi que les taux résiduels maximums admissibles de chlorhydrate d'éthylène pouvant être présents dans les dispositifs médicaux stérilisés avec de l'oxyde d'éthylène.

Aucune limite d'exposition n'est définie pour l'éthylèneglycol, parce qu'une estimation du risque indique que lorsque l'oxyde d'éthylène résiduel est contrôlé comme prescrit dans la présente partie de l'ISO 10993, il est peu probable que des résidus d'éthylèneglycol biologiquement significatifs soient présents (voir E.1).

Les prescriptions de la présente partie de l'ISO 10993 viennent s'ajouter aux prescriptions des essais biologiques définis dans l'ISO 10993-1. Pour les dispositifs stérilisés avec de l'oxyde d'éthylène, on doit prêter une attention particulière à l'ISO 10993-3 et à l'ISO 10993-10. Toutes les prescriptions applicables de l'ISO 10993-1 doivent prendre en compte le taux résiduel d'oxyde d'éthylène au moment de la libération de chaque dispositif médical individuel.

Les résultats de l'estimation biologique du dispositif peuvent imposer des limites plus restrictives que celles prescrites en 4.3, qui sont élaborées pour la protection contre des effets systémiques. Par exemple, les irritations doivent être prise en considération pour tous les dispositifs, en particulier pour les petits dispositifs (voir E.2). La présente partie de l'ISO 10993 ne tient pas compte des effets aigus localisés, pour lesquels les données disponibles sont insuffisantes. Particulièrement pour les petits dispositifs, l'attention doit être portée sur le potentiel de ces effets et la concentration d'oxyde d'éthylène par unité de surface.

### 4.2 Classification des dispositifs

En établissant les doses maximums journalières d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène qu'un dispositif médical est autorisé à délivrer aux patients, les dispositifs doivent être classés en fonction de la durée du contact.

Les dispositifs doivent être classés dans une des trois catégories d'exposition conformément à l'ISO 10993-1:1992, paragraphe 5.2:

- exposition limitée: dispositifs dont l'utilisation ou le contact unique ou multiple probable est susceptible d'atteindre 24 h;
- exposition prolongée: dispositifs dont l'utilisation ou le contact unique, multiple, ou à long terme est susceptible de dépasser 24 h mais reste en dessous de 30 jours;
- contact permanent: dispositifs dont l'utilisation ou le contact unique, multiple, ou à long terme dépasse 30 jours.

#### NOTES

4 Si un matériau ou dispositif peut être classé dans plus d'une catégorie d'exposition, il convient d'appliquer les prescriptions d'essai les plus rigoureuses. Avec des expositions multiples, il convient que la décision conduisant au choix de la catégorie dans laquelle un dispositif est classé prenne en compte l'effet cumulatif potentiel, sans négliger le temps durant lequel ces expositions auront lieu.

5 Dans la présente partie de l'ISO 10993, «utilisation multiple» signifie l'utilisation répétée d'un même dispositif tel que présenté par le fabricant pour utilisation.

### 4.3 Limites admissibles

Pour chaque dispositif médical, les doses maximales admissibles d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène délivrées aux patients ne doivent pas dépasser les valeurs données ci-après pour la catégorie d'exposition dans laquelle le dispositif a été classé conformément à 4.2.

NOTE 6 Les limites concernant les dispositifs à contact permanent ou à contact prolongé sont exprimées comme des doses moyennes maximales journalières. Ces limites comportent également des contraintes supplémentaires concernant les premières 24 h d'une période d'exposition et, dans le cas des dispositifs à contact permanent, pour les premiers 30 jours. Ces contraintes établissent les limites quantitatives d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène qui peuvent être délivrées au patient pendant ces premières périodes. Le procédé utilisé pour l'établissement des limites admissibles est décrit en E.2.

#### 4.3.1 Dispositifs à contact permanent

La dose moyenne journalière d'oxyde d'éthylène administrée au patient ne doit pas dépasser 0,1 mg par jour. En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser

- 20 mg dans les premières 24 h;
- 60 mg dans les premiers 30 jours;
- 2,5 g sur toute une vie.

La dose moyenne journalière de chlorhydrate d'éthylène administrée au patient ne doit pas dépasser 2 mg par jour. En outre, la dose maximale de chlorhydrate d'éthylène ne doit pas dépasser

- 12 mg dans les premières 24 h;
- 60 mg dans les premiers 30 jours;
- 50 g sur toute une vie.

#### 4.3.2 Dispositifs à exposition prolongée

La dose moyenne journalière d'oxyde d'éthylène administrée au patient ne doit pas dépasser 2 mg par jour. En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser

- 20 mg dans les premières 24 h;
- 60 mg dans les premiers 30 jours.

La dose moyenne journalière de chlorhydrate d'éthylène administrée au patient ne doit pas dépasser 2 mg par jour. En outre, la dose maximale de chlorhydrate d'éthylène ne doit pas dépasser

- 12 mg dans les premières 24 h;
- 60 mg dans les premiers 30 jours.

#### 4.3.3 Dispositifs à exposition limitée

La dose moyenne journalière d'oxyde d'éthylène administrée au patient ne doit pas dépasser 20 mg.

La dose moyenne journalière de chlorhydrate d'éthylène administrée au patient ne doit pas dépasser 12 mg.

NOTE 7 L'utilisation simultanée de plus d'un dispositif ou l'utilisation de dispositifs dans le traitement des nouveau-nés peut avoir comme conséquence une exposition supplémentaire, comme décrit en E.2.1.1.

#### 4.3.4 Situations particulières

Pour les systèmes à dispositifs multiples, les limites doivent s'appliquer individuellement pour chaque dispositif.

Les résidus d'oxyde d'éthylène sur les lentilles intraoculaires ne doivent pas dépasser 0,5 µg d'oxyde d'éthylène par lentille et par jour, ni 1,25 µg par lentille.

Pour les oxygénateurs et séparatrices de cellules, la dose moyenne journalière d'oxyde d'éthylène administrée au patient ne doit pas dépasser 60 mg.

Pour les appareils de dialyse extracorporelle, les limites des taux d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène spécifiées précédemment pour les catégories d'exposition prolongée et limitée s'appliquent, mais la dose admissible d'oxygène d'éthylène pour toute une vie peut être supérieure.

NOTE 8 La justification concernant la spécification des limites du taux d'oxyde d'éthylène pour certains dispositifs qui ne sont pas en accord avec les prescriptions générales est décrite en E.2.1.3.

### 4.4 Détermination des taux de résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène

Le mode opératoire, pour déterminer la conformité à 4.3, consiste à extraire les résidus d'un échantillon, à déterminer la quantité de résidus, à analyser et à interpréter les données.

#### 4.4.1 Considérations relatives à la sécurité

**DANGER — Il importe que les analystes et autres personnes travaillant sur les échantillons effectuent tout travail demandant l'emploi de produits chimiques et de solvants nécessaires à ces méthodes sous une hotte aspirante et avec des vêtements protecteurs adaptés. Ces personnes sont invitées à consulter les fiches de données de sécurité (FDS) de chaque substance chimique avant toute utilisation.**

##### 4.4.1.1 Oxyde d'éthylène

L'oxyde d'éthylène est un gaz inflammable, irritant pour les surfaces corporelles et très explosif. Il est mutagène dans de nombreux cas, possède des propriétés fœtotoxiques et tératogènes; il peut altérer la fonction testiculaire et produire des lésions dans de nombreux organes de l'organisme. Dans les études

de carcinogénèse réalisées chez l'animal, l'exposition par inhalation a produit plusieurs types de modifications néoplasiques (leucémie, tumeur cérébrale et tumeur de la glande mammaire), alors que l'ingestion ou l'administration sous-cutanée n'ont produit de tumeurs qu'au niveau du site de contact. Un auteur a montré que la fréquence des cancers et de la mortalité est plus élevée chez les personnes exposées. Cependant, les données de plusieurs études récentes réalisées chez les personnes exposées ne corroborent pas ce résultat.

#### 4.4.1.2 Chlorhydrate d'éthylène

Le chlorhydrate d'éthylène est un liquide inflammable, irritant pour les surfaces corporelles, présentant une toxicité aiguë et rapidement absorbé à travers la peau en quantité toxique. Il présente un faible potentiel mutagène, et semble produire quelques effets fœtotoxiques et tératogènes; il peut produire des lésions dans différents organes tels que les poumons, les reins, le système nerveux central et le système cardio-vasculaire. Il ne présente pas d'effets dans les études de carcinogénèse réalisées chez l'animal.

#### 4.4.2 Détermination des taux de résidus

Une méthode validée d'extraction et de mesure doit être utilisée pour déterminer la quantité d'oxyde d'éthylène et, le cas échéant, la quantité de chlorhydrate d'éthylène délivrée au patient.

NOTE 9 S'il n'est pas détecté de chlorhydrate d'éthylène sur la base des résultats des analyses réalisées en utilisant les méthodes données en B.5.2 et B.5.7, il n'est pas nécessaire d'effectuer un contrôle supplémentaire de présence de chlorhydrate d'éthylène.

Les méthodes validées conformes à cette prescription sont décrites dans l'annexe B. Cependant, toute méthode dont on a démontré qu'elle est analytiquement bonne peut être utilisée, à condition qu'elle ait été validée en démontrant que le système se conforme aux prescriptions définies dans l'annexe A et qu'elle ait été évaluée par comparaison aux méthodes de référence contenues dans l'annexe B.

Le principe directeur pour sélectionner la méthode d'extraction appropriée (4.4.6) pour la détermination quantitative de l'oxyde d'éthylène et, si nécessaire, du chlorhydrate d'éthylène est l'évaluation de la dose délivrée au patient, de manière à démontrer la conformité aux exigences de 4.3.

Lorsque toutes les limites applicables exposées en 4.3 sont respectées et que les résidus se révèlent suivre les prescriptions relatives au produit soumis à l'essai par une extraction exhaustive, il n'est pas né-

cessaire d'éprouver davantage le dispositif médical par une extraction avec simulation d'utilisation. Lorsqu'une extraction exhaustive est utilisée, il convient de prêter une attention particulière aux limites prescrites en 4.3 pour les premières 24 h et les premiers 30 jours.

Plusieurs méthodes analytiques pour ces taux de résidus dans la stérilisation à l'oxyde d'éthylène ont été décrites et critiquées dans la littérature (voir l'annexe F). Ces méthodes, qui ont été comparées et évaluées par des études entre laboratoires, conduites par des personnes bien informées et travaillant dans des laboratoires bien équipés, sont décrites dans l'annexe B. Cependant, l'énorme diversité des matériels et des méthodes de construction des dispositifs médicaux stériles peut, dans certains cas, encore présenter des problèmes dans la détermination des taux de résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène en utilisant les méthodes décrites dans l'annexe B.

Par conséquent, toute méthode validée dont on a démontré qu'elle est valable (c'est-à-dire avec une exactitude, une précision, une linéarité, une sensibilité et une sélectivité démontrées) peut être utilisée. L'annexe A contient les prescriptions générales de validation, et l'annexe B les méthodes pouvant être utilisées comme méthodes de référence pour évaluer d'autres méthodes par comparaison.

#### 4.4.3 Échantillonnage du produit

##### 4.4.3.1 Échantillons représentatifs

Les échantillons destinés à être analysés pour déterminer la présence de résidus doivent être sélectionnés de façon à être réellement représentatifs du produit. Au moment de la sélection des échantillons, il convient de prêter une attention particulière aux nombreux facteurs décrits dans l'annexe C. Dans la mesure où plusieurs de ces facteurs influencent non seulement les taux initiaux de résidus présents dans les composants du dispositif, mais également la vitesse de dissipation des résidus, ils doivent également être pris en considération lorsque les échantillons à essayer sont recueillis sur la charge traitée et envoyés au laboratoire pour être analysés.

L'enlèvement des échantillons de produit sur la charge traitée immédiatement après l'achèvement d'un cycle de stérilisation, et l'envoi à un laboratoire situé loin du site de stérilisation, ou le stockage dans le laboratoire pour une analyse ultérieure, peuvent compromettre les corrélations entre les niveaux résiduels retrouvés sur les échantillons et ceux du reste de la charge. En outre, si les échantillons ne peuvent

être recueillis sur la charge et manipulés de façon à ce que l'effet sur les conditions d'aération de l'échantillon soit négligeable, une expérience permettant d'établir les relations entre l'aération de l'échantillon et celle de la charge à diverses saisons de l'année doit être réalisée.

#### 4.4.3.2 Manipulation des échantillons

Des précautions doivent être prises pour minimiser ou contrôler les effets des conditions de laboratoire sur la vitesse d'aération des échantillons à soumettre à l'essai, ayant été retirés d'une charge traitée (voir également C.1.5). En outre, la sécurité de l'opérateur et de l'analyste doit être assurée.

Il convient que les échantillons soient maintenus avec la charge de produit jusqu'au jour de l'analyse et que l'intervalle de temps entre le retrait des échantillons d'une zone d'aération contrôlée et le début de l'extraction soit réduit au maximum.

Lorsque l'analyse est différée, les échantillons doivent être scellés, envoyés, et stockés congelés. Les échantillons doivent être envoyés dans de la carboglace par un service de livraison de nuit. La carboglace doit être maintenue dans le conteneur de livraison pendant toute la livraison et être présente lorsque l'emballage est ouvert au laboratoire. Il est également possible de prélever directement sur la charge de produit les échantillons à soumettre à l'essai, avec l'intervalle de temps désiré par rapport à l'aération, et de les placer immédiatement dans un liquide d'extraction approprié ou dans un flacon à volume mort, scellé puis envoyé au laboratoire pour analyse.

Les échantillons doivent être préparés en suivant les instructions spécifiées dans le mode d'emploi du produit.

Il convient que les échantillons à analyser soient placés sous une hotte aspirante et retirés de leur emballage. Il convient que les extractions débutent le plus vite possible après l'ouverture de l'emballage ou la fin des préparations préliminaires des solutions utilisées pour l'analyse.

#### 4.4.3.3 Échantillons à blanc

Pour s'assurer qu'aucun autre composant formant la matrice de l'échantillon et comportant le même temps de rétention que les résidus à déterminer soit présent, il convient d'évaluer la possible présence de ce type d'interférence par un blanc d'échantillon, en procédant à une extraction d'un échantillon non stérilisé avec la même méthode que celle mise en œuvre pour des échantillons stérilisés à l'oxyde d'éthylène. Si des

matériaux sont extraits de ce «blanc» et qu'ils présentent des temps de rétention contradictoires ou se chevauchant mis en évidence dans les résultats de la chromatographie en phase gazeuse, les paramètres de la chromatographie doivent être modifiés de façon à séparer le pic d'interférence du pic correspondant au produit analysé, sinon une autre méthode d'analyse doit être utilisée.

#### 4.4.4 Rapports échantillon/liquide

Le volume de liquide utilisé pour extraire les résidus des dispositifs médicaux ou des parties représentatives de ces dispositifs doit être suffisant pour maximaliser l'efficacité d'extraction tout en maintenant la sensibilité de la détection. La nature et la taille de l'échantillon détermine donc ce qui constitue le volume optimal de liquide pour l'extraction. Les rapports échantillon/liquide d'extraction pour divers dispositifs médicaux sont généralement compris entre 1:2 et 1:10 (c'est-à-dire entre 1 g dans 2 ml et 1 g dans 10 ml). Les dispositifs composés de matériaux très absorbants ou ceux nécessitant un remplissage pour mener à bien l'extraction des résidus sont susceptibles de nécessiter des rapports d'échantillon/liquide d'extraction reflétant une augmentation du volume de liquide. Dans tous les cas, les rapports échantillon/liquide d'extraction ne doivent pas altérer la sensibilité de la détection.

#### 4.4.5 Conditions et temps d'extraction

L'objectif de l'extraction d'un produit est d'indiquer la quantité délivrée au patient dans le pire des cas lors d'une utilisation réelle du dispositif. En cas d'exposition limitée, la dose considérée est quotidienne. Pour une exposition prolongée, elle est quotidienne ou mensuelle; pour un contact permanent, elle est quotidienne, mensuelle ou correspond à la totalité de la vie. Comme cela est indiqué dans l'annexe E, une extraction exhaustive réalisée de la façon décrite ci-dessous peut constituer une alternative utile quand il s'agit de dispositifs à contact permanent, étant donné que les contraintes à plus court terme sont assurées.

#### 4.4.6 Extraction du produit

Il existe deux méthodes d'extraction fondamentales employées pour déterminer les taux résiduels de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène dans les dispositifs médicaux: l'extraction avec simulation d'utilisation, qui est la méthode de référence, et l'extraction exhaustive, qui représente une alternative acceptable dans certaines situations. Le choix de la méthode d'extraction

tion doit être basé sur l'utilisation prévue du dispositif. Des exemples de méthodes d'extraction proposées sont décrits dans l'annexe D.

La méthode d'extraction choisie doit représenter l'utilisation prévue du produit avec les conditions les plus éprouvantes pour le patient et pas seulement une analyse expéditive ou une minimisation de la concentration apparente des résidus.

Les durées et les températures d'extraction doivent être basées sur la nature et la période d'exposition du patient au dispositif comme décrit en 4.2 et 4.3.

#### 4.4.6.1 Extraction avec simulation d'utilisation (méthode de référence)

**4.4.6.1.1** L'extraction aqueuse avec simulation d'utilisation est la méthode de référence qui est la seule à produire des résultats directement comparables aux limites prescrites en 4.3. Ces limites sont exprimées en terme de dose d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène délivrée aux patients.

Puisqu'il s'avère nécessaire d'évaluer les taux résiduels délivrés au patient ou à tout autre utilisateur au cours de l'utilisation de routine des dispositifs médicaux, il est nécessaire de recourir à des méthodes d'extraction avec simulation d'utilisation. Celle-ci doit être réalisée dans les conditions les plus éprouvantes par rapport à l'utilisation prévue.

Par exemple, de nombreux dispositifs en contact avec le sang ou parentéraux peuvent être extraits à l'eau, ou avec d'autres liquides aqueux, en remplissant ou en purgeant la tubulure selon le cas. Les échantillons doivent être extraits pendant un temps supérieur ou égal à la durée maximale d'une utilisation unique (ou celle assurant une extraction totale), et à des températures reflétant de façon la plus réelle qui soit les conditions d'une simulation d'utilisation. Une autre possibilité consiste à préparer une série d'extraits (au moins trois) représentant diverses périodes de temps plus courtes, à partir desquelles les taux d'extraction peuvent être utilisés pour calculer les effets d'une exposition plus longue ou répétée quotidiennement.

Pour déterminer la dose d'oxyde d'éthylène et, le cas échéant, la dose de chlorhydrate d'éthylène délivrée au patient ou à l'utilisateur au cours de l'utilisation normale du produit, des méthodes d'extraction aqueuse avec simulation d'utilisation sont employées. Un mode opératoire d'extraction avec simulation d'utilisation doit être validé pour montrer le niveau réel d'exposition des patients.

NOTE 10 Les quantités d'oxyde d'éthylène (ou de chlorhydrate d'éthylène) extraites en simulant une utilisation

normale du produit ne sont pas nécessairement semblables au taux résiduel total du produit.

L'eau et d'autres systèmes aqueux (Kroes *et al.*, 1985) constituent les liquides d'extraction les plus couramment utilisés pour recueillir les résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène dans les extractions avec simulation d'utilisation. Ces liquides aqueux sont utilisés pour l'élution des résidus d'oxyde d'éthylène de l'échantillon plutôt que pour dissoudre l'échantillon lui-même. Si l'objectif est de simuler l'utilisation du produit en remplissant le dispositif médical, il convient que cette opération soit effectuée de façon à éliminer toute poche d'air. Si l'analyse n'est pas réalisée immédiatement, il convient que l'extrait soit décanté de l'échantillon et scellé dans un flacon en poly(tétrafluoroéthylène) (PTFE) muni d'un bouchon à septum.

Le volume mort du flacon contenant une solution étalon ou un extrait doit représenter moins de 10 % du volume total. L'extrait peut être stocké au réfrigérateur pendant plusieurs jours (voir l'annexe E) mais, lorsqu'on a recours à l'extraction à l'eau, il convient d'être prudent, puisque l'oxyde d'éthylène peut se transformer en éthylèneglycol ou en chlorhydrate d'éthylène au cours du stockage de l'extrait (Chesler *et al.*, 1985). Il incombe à l'analyste d'évaluer cette possibilité de transformation lors du stockage sur le lieu de l'analyse.

**4.4.6.1.2** L'extraction exhaustive représente une alternative acceptable et peut fournir des informations utiles. Elle produit des résultats qui tendent à représenter une dose égale ou supérieure à celle que le patient peut recevoir. Parce qu'une telle extraction exclut le mesurage d'une dose en fonction de la durée, cela ne garantit pas que la masse des résidus n'a pas été délivrée au premier jour ou durant le premier mois d'exposition. Cependant, lorsque toutes les limites applicables exposées en 4.3 sont respectées et que les résidus se révèlent respecter les prescriptions relatives au produit soumis à l'essai par une extraction exhaustive, il n'est pas nécessaire d'éprouver d'avantage le dispositif médical par une extraction avec simulation d'utilisation. Lorsqu'une extraction exhaustive est utilisée, il convient de prêter une attention particulière aux limites exprimées en 4.3 pour les premières 24 h et les premiers 30 jours.

#### 4.4.6.2 Extraction exhaustive (autre méthode acceptable)

**4.4.6.2.1** Les méthodes d'extraction exhaustive sont destinées à récupérer la totalité des résidus présents dans un dispositif médical. Pour déterminer les taux d'oxyde d'éthylène, les méthodes d'extraction utili-

sées comprennent une extraction thermique suivie de l'analyse des gaz présents dans le volume mort, des extractions avec solvants, suivies soit d'une analyse des gaz de l'extrait, présents dans le volume mort, soit d'une chromatographie de l'extrait, soit enfin de la préparation d'un dérivé bromhydraté d'oxyde d'éthylène, déterminé avec un détecteur à chromatographie gazeuse plus sensible.

#### a) Oxyde d'éthylène résiduel

Plusieurs liquides d'extraction ont été utilisés pour l'extraction exhaustive de l'oxyde d'éthylène résiduel. La désorption thermique, suivie de l'analyse des gaz présents dans le volume mort, comme décrit en B.5.3, constitue un exemple de méthode n'ayant pas recours à un liquide d'extraction. Lorsqu'elles sont réalisées de la manière spécifiée, les méthodes du «volume mort» sont considérées comme exhaustives puisqu'elles sont conçues pour récupérer la totalité de l'oxyde d'éthylène résiduel de l'échantillon. Cependant, ces méthodes peuvent n'être pas réalisables ou envisagées lorsqu'il s'agit d'analyser un ensemble intact de dispositifs médicaux de taille importante ou de configuration complexe. L'analyste doit prêter une attention particulière à l'exécution des méthodes du «volume mort» lorsqu'il faut évaluer les taux résiduels d'oxyde d'éthylène dans des matériaux polymères tels que le poly(méthylmétacrylate), afin d'assurer la récupération totale de l'oxyde d'éthylène.

En ce qui concerne les méthodes d'extraction avec solvant, le choix du liquide d'extraction approprié dépend de la composition des matériaux constituant le dispositif médical, et de ses composants. Pour faciliter la récupération totale de l'oxyde d'éthylène de l'échantillon, on préfère généralement, pour une méthode d'extraction exhaustive, les liquides dissolvant les matériaux constituant l'échantillon, à condition que des substances interférentes ne se retrouvent pas dans la solution en raison de la méthode choisie. Les méthodes d'extraction avec solvant, qui sont associées avec les analyses des gaz du volume mort, sont décrites en B.5.4; ce type de méthode peut permettre de séparer l'oxyde d'éthylène et les produits chimiques coextraits et interférants provenant de la matrice de l'échantillon. Les liquides d'extraction décrits en B.3.2 ont été soumis à une évaluation par un essai de comparaison entre laboratoires (Marlowe, 1983; Marlowe *et al.*, 1986a; Marlowe *et al.*, 1986b). L'efficacité d'une extraction réalisée avec un autre liquide doit être confrontée à l'une ou à plusieurs des méthodes décrites dans la présente partie de l'ISO 10993, de façon à établir leur convenance à des méthodes d'extraction exhaustive.

Pour plus de prudence, chaque fois qu'une extraction exhaustive doit être réalisée, plusieurs méthodes doi-

vent être utilisées pour procéder à l'analyse initiale d'un matériau donné, afin de valider le caractère quantitatif de la récupération. En ce qui concerne les dispositifs médicaux contenant une relativement faible quantité d'oxyde d'éthylène résiduel, les méthodes habituelles peuvent s'avérer insuffisantes pour extraire de si faibles quantités, même après des temps d'extraction assez longs.

#### b) Chlorhydrate d'éthylène résiduel

L'eau est généralement le liquide d'extraction préconisé pour extraire le chlorhydrate d'éthylène résiduel des dispositifs médicaux.

**4.4.6.2.2** Les petits dispositifs doivent être placés dans un flacon et être soumis à l'extraction dans leur intégralité, tandis que, pour des dispositifs plus grands, seules des portions représentatives des matériaux des composants peuvent être sélectionnés lorsqu'il est nécessaire de déterminer l'oxyde d'éthylène résiduel d'une partie du dispositif. Il convient de prêter une grande attention au dernier cas cité. Il peut être nécessaire de prendre plusieurs portions du dispositif dans le but d'obtenir une fiabilité accrue des données provenant de petits échantillons de dispositifs plus grands.

Ces portions représentatives peuvent être sélectionnées de deux façons. Si plusieurs matériaux sont employés, la proportion de chaque composant, comparée à la masse totale de l'échantillon, doit être la même que la proportion de chaque composant dans la masse totale du dispositif soumis à l'essai. Une autre méthode consiste à sélectionner un des composants pour l'essai, consécutivement à une évaluation démontrant qu'il représente le pire des cas en regard des résidus présents. La méthode choisie doit être validée.

### 4.4.7 Analyse et interprétation des données

#### 4.4.7.1 Calcul de la quantité de résidus extraits

La concentration de résidus observée dans les extraits est convertie en une quantité, exprimée en milligrammes, comme suit:

$$m_{OE} = \sum_0^n C_{OE} V_{ext}$$

La quantité de résidus extraits au cours d'une extraction avec simulation d'utilisation peut être calculée de la manière suivante:

$$m'_{OE} = \frac{C_{OE} \times m_{ext}}{\rho}$$

La quantité de résidus extraits au cours d'une extraction exhaustive peut être calculée de la manière suivante:

$$m_{OE} = \frac{m''_{OE} \times m_D}{m_{éch}}$$

où

$m_{OE}$  est la quantité, en milligrammes, d'oxyde d'éthylène extrait de l'échantillon analysé par extraction exhaustive;

$n$  est le nombre d'extractions;

$C_{OE}$  est la concentration, en milligrammes, d'oxyde d'éthylène par millilitre d'extrait, déterminée d'après la courbe d'étalonnage;

$V_{ext}$  est le volume de l'extrait, en millilitres;

$m'_{OE}$  est la quantité, en milligrammes, d'oxyde d'éthylène trouvée par extraction simulée;

$m_{ext}$  est la masse, en grammes, de l'extrait;

$\rho$  est la densité de l'eau, en grammes par millilitre;

$m''_{OE}$  est la quantité, en milligrammes, d'oxyde d'éthylène résiduel trouvé par extraction exhaustive;

$m_D$  est la masse du dispositif entier, en grammes;

$m_{éch}$  est la masse, en grammes, de l'échantillon essayé.

#### 4.4.7.2 Calcul de la dose moyenne journallement délivrée, à des fins de comparaison avec les taux limites admissibles prescrits en 4.3

Pour des dispositifs dont l'exposition est permanente, la dose moyenne journallement délivrée, DMJD, en milligrammes par jour, est la suivante:

$$DMJD = \frac{m_{OE}}{25\ 000}$$

où

25 000 est la durée de vie, en jours;

$m_{OE}$  est la quantité, en milligrammes, d'oxyde d'éthylène extrait de l'échantillon analysé par extraction exhaustive.

Les dispositifs en contact permanent doivent aussi répondre aux limites d'exposition prolongée et d'exposition limitée calculées ci-dessous.

Pour des dispositifs dont l'exposition est prolongée,

$$DMJD = \frac{m_{OE}}{30}$$

où

30 est le nombre de jours par mois;

$m_{OE}$  est telle que définie ci-dessus.

Les dispositifs dont l'exposition est prolongée doivent également satisfaire aux limites prescrites pour une exposition limitée, telles qu'elles sont calculées ci-dessous:

$$DMJD = m_{OE}$$

où  $m_{OE}$  est telle que définie ci-dessus.

## 5 Commercialisation du produit

Le produit est en conformité avec la présente partie de l'ISO 10993 lorsqu'il respecte les prescriptions relatives à l'oxyde d'éthylène et, le cas échéant, au chlorhydrate d'éthylène. Si l'on dispose de suffisamment de données expérimentales sur les cinétiques de diffusions des résidus, il est envisageable de regrouper les dispositifs pour un contrôle d'assurance de la qualité reposant sur la similarité des matériaux, des procédés de fabrication et la similarité d'utilisation (voir l'annexe C).

Lors de la commercialisation de lots de produits stérilisés, il convient de recourir à l'une des deux méthodes décrites ci-dessous.

### 5.1 Commercialisation des produits en l'absence de courbes de dissipation

Lorsque aucune courbe de dissipation n'est disponible pour un produit, le produit peut être commercialisé s'il est en conformité avec la présente partie de l'ISO 10993 et si les données, obtenues par les essais réalisés conformément aux modes opératoires appropriés décrits dans l'annexe B, respectent les prescriptions relatives à l'oxyde d'éthylène et, le cas échéant, au chlorhydrate d'éthylène, telles qu'elles sont définies en 4.3.

## 5.2 Commercialisation des produits en présence de courbes de dissipation

Les courbes de dissipation permettent d'estimer le temps requis après stérilisation pour que des produits ou des familles de produits semblables atteignent leurs limites résiduelles, en particulier en ce qui concerne l'oxyde d'éthylène, en conformité avec 4.3. Les produits doivent être mis sur le marché en fonction de temps après stérilisation prédéterminés et de conditions définies par les courbes de dissipation expérimentales, de façon à respecter les taux résiduels d'oxyde d'éthylène à atteindre, tels qu'ils sont définis en 4.3. Les problèmes d'aération du produit, exposés dans l'annexe C, doivent être pris en considération, en rassemblant les données de charges de stérilisation recueillies lors de stockage en milieu aéré, ou en quarantaine à différents moments de l'année si les températures d'aération diffèrent. La présence d'autres dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène dans des zones adjacentes doit également être prise en considération lors du recueil des données expérimentales permettant de construire ces courbes de dissipation.

La commercialisation de produits fabriqués et stérilisés en conditions contrôlées, telles qu'elles sont décrites dans l'ISO 11135 ou l'EN 550 ([1] et [2]), peut être réalisée si l'on dispose des données provenant d'un minimum de trois lots de stérilisation traités à des temps différents. Pour la plupart des matériaux et dispositifs, la dissipation de l'oxyde d'éthylène suit une cinétique de premier ordre, c'est-à-dire le produit du logarithme népérien de la concentration en oxyde d'éthylène par le temps après stérilisation. La courbe mettant en relation le logarithme népérien de la concentration d'oxyde d'éthylène déterminée expérimentalement, et le temps après stérilisation, est linéaire. La commercialisation doit alors reposer sur le temps après stérilisation au moment où la droite de régression moyenne croise la valeur résiduelle maximale admissible. Cette approche peut être utilisée pour des produits qui ne sont pas stérilisés en quantités suffisantes (nombre de stérilisations) pour que la procédure décrite ci-dessous puisse être appliquée; elle peut également être utilisée alors que les données concernant la courbe de dissipation sont en train d'être recueillies.

À partir de toutes les données provenant d'un nombre suffisant de points de mesure, pour au moins trois lots du même produit, permettant d'établir la courbe de dissipation, une analyse de régression permettra d'assurer la commercialisation du produit avec une limite résiduelle autorisée satisfaisant à plus de 95 % la limite prévisible,  $L_p$  calculée. Les courbes, mettant en relation temps et concentration, réalisées pour des

dispositifs fabriqués à partir d'associations de matériaux dissemblables, sont susceptibles de ne pas suivre complètement ce profil simple et peuvent nécessiter d'être traitées différemment.

Les formules permettant de calculer la limite prévisible,  $L_p$ , sont les suivantes:

$$x_0 = \frac{y_0 - a}{b}$$

$$L_p = x_0 + t_\alpha \times \sqrt{\frac{(s_\alpha)^2}{b^2} \times \left[ 1 + \frac{1}{n} + \frac{(y_0 - y_\mu)^2}{b^2 \times \sum (x_i - x_\mu)^2} \right]}$$

où

- $x_0$  est la valeur moyenne calculée du temps de libération correspondant au taux limite d'oxyde d'éthylène;
- $y_0$  est la valeur du logarithme du taux limite d'oxyde d'éthylène;
- $a$  est l'ordonnée à l'origine de la droite de régression linéaire;
- $b$  est la pente de la droite de régression;
- $L_p$  est le taux limite prévisionnel pour un produit seul;
- $t_\alpha$  est la valeur de Student à un degré de signification  $\alpha$ , avec  $n - 2$  degrés de liberté;
- $(s_\alpha)^2$  est la variance résiduelle de la droite de régression;
- $y_\mu$  est la moyenne des logarithmes des taux d'oxyde d'éthylène;
- $n$  est le nombre de valeurs;
- $x_i$  est le temps individuel après stérilisation au moment où les mesurages sont réalisés;
- $x_\mu$  est la moyenne des temps après stérilisation;
- $\sum (x_i - x_\mu)^2$  est la somme des carrés pour  $x$  (temps).

Toutes les données recueillies pour la commercialisation des dispositifs médicaux en conformité avec la présente partie de l'ISO 10993 doivent être obtenues à partir d'expériences et d'analyses de données réalisées suivant des méthodes opérationnelles normalisées en vigueur.