
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

Partie 12:

Préparation des échantillons et matériaux de
référence

ISO 10993-12:1996

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/67dadc12-da74-4e4e-af38-e155b98f02b/iso-10993-12-1996>

Biological evaluation of medical devices —

Part 12: Sample preparation and reference materials



Sommaire

	Page
1	1
2	1
3	1
4	2
5	2
6	3
7	3
8	5

Annexes

A	6
B	8
C	9
D	11

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/67dadcd2-da74-4e4e-af38-ef550b98f02b/iso-10993-12-1996>

© ISO 1996

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

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 10993-12 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

<https://standards.iteh.ai/ISO/10993-12:1996>

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*

Des parties ultérieures concerneront d'autres aspects des essais biologiques.

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

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

ISO 10993-12:1996

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/67dadcd2-da74-4e4e-af38-e550b98f02b/iso-10993-12-1996>

Introduction

La présente partie de l'ISO 10993 fournit des lignes directrices concernant les méthodes de préparation des échantillons et l'utilisation de matériaux de référence destinés à être utilisés dans le cadre de l'évaluation biologique. En raison du nombre de systèmes d'essais biologiques différents décrits dans l'ISO 10993, il convient de consulter les normes individuelles s'y rapportant pour s'assurer de la pertinence des présentes recommandations pour un système d'essai donné.

Il convient que les méthodes de préparation d'échantillons tiennent compte à la fois des méthodes d'évaluation biologique et des matériaux à évaluer. Par la méthodologie qui lui est propre, chaque essai biologique se limite à une sélection d'échantillons solides et des solvants ou conditions d'extraction.

iTeh STANDARD PREVIEW

(standards.iteh.ai)
La présente partie de l'ISO 10993 se fonde, dans la mesure du possible, sur les prescriptions, réglementations et normes existantes, tant au niveau national qu'international. Elle sera soumise à des révisions régulières en fonction de l'état de la recherche.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/67dadcd2-da74-4e4e-af38-ef550b98f02b/iso-10993-12-1996>

Page blanche

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-12:1996

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/67dadcd2-da74-4e4e-af38-ef550b98f02b/iso-10993-12-1996>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 12:

Préparation des échantillons et matériaux de référence

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 fixe les prescriptions et fournit des lignes directrices sur les modes opératoires à suivre pour la préparation d'échantillons de dispositifs médicaux destinés à des essais dans des systèmes biologiques, conformément à une ou plusieurs parties de l'ISO 10993. Ces modes opératoires comprennent

- a) le choix des matériaux d'essai;
- b) le choix de parties représentatives d'un dispositif;
- c) la préparation des échantillons;
- d) le choix des matériaux de référence pour mettre en évidence la pertinence du système d'essai et/ou pour permettre une comparaison relative de l'activité biologique de l'échantillon;
- e) la préparation des extraits.

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 9000-1:1994, *Normes pour le management de la qualité et l'assurance de la qualité — Partie 1: Lignes directrices pour leur sélection et utilisation.*

ISO 9000-2:1993, *Normes pour le management de la qualité et l'assurance de la qualité — Partie 2: Lignes directrices pour l'application de l'ISO 9001, l'ISO 9002 et l'ISO 9003.*

ISO 9000-3:1991, *Normes pour la gestion de la qualité et l'assurance de la qualité — Partie 3: Lignes directrices pour l'application de l'ISO 9001 au développement, à la mise à disposition et à la maintenance du logiciel.*

ISO 9000-4:1993, *Normes pour la gestion de la qualité et l'assurance de la qualité — Partie 4: Guide de gestion du programme de sûreté de fonctionnement.*

Guide ISO 25:1990, *Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires étalonnage et d'essais.*

Guide ISO 30:1992, *Termes et définitions utilisés en rapport avec les matériaux de référence.*

3 Définitions

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, les définitions données dans le Guide ISO 30 et les définitions suivantes s'appliquent.

3.1 blanc: Liquide préparé de la même manière que le liquide d'extraction, mais sans matériau d'essai, et utilisé à des fins de comparaison avec le liquide d'extraction.

3.2 liquide d'extraction: Liquide résultant de l'extraction du matériau d'essai.

3.3 témoin négatif: Matériau ou substance qui, lors d'essais réalisés selon le mode opératoire décrit, démontre l'aptitude du mode opératoire à fournir une réponse reproductible, négative, une absence de réponse ou un bruit de fond dans le système.

3.4 témoin positif: Matériau ou substance qui, lors d'essais réalisés selon le mode opératoire décrit, démontre l'aptitude du mode opératoire à fournir une réponse reproductible, positive ou réactive dans le système.

3.5 matériau de référence: Matériau ou substance dont une ou plusieurs valeurs propres sont suffisamment homogènes et bien établies pour être utilisées pour l'étalonnage d'un appareil, pour l'évaluation d'une méthode de mesure ou pour l'attribution de valeurs aux matériaux. [Guide ISO 30]

NOTE 1 Lors d'essais réalisés conformément au mode opératoire décrit, le matériau de référence montre l'aptitude du mode opératoire à produire une réponse prévisible et reproductible. Cette réponse peut être négative ou positive.

3.6 matériau de référence certifié: Matériau de référence, accompagné d'un certificat, dont une ou plusieurs valeurs de la ou des propriétés sont certifiées par une procédure qui établit son raccordement à une réalisation exacte de l'unité dans laquelle les valeurs de propriété sont exprimées, et pour laquelle chaque valeur certifiée est accompagnée d'une incertitude à un niveau de confiance indiqué. [Guide ISO 30]

3.7 matériau d'essai: Matériau, dispositif, partie ou composant de dispositif échantillonné aux fins d'essais biologiques ou chimiques.

3.8 échantillon pour essai: Extrait ou partie du matériau d'essai soumis à des essais biologiques ou chimiques.

4 Contrôles expérimentaux

4.1 Les contrôles expérimentaux doivent être utilisés dans les évaluations biologiques pour valider un mode opératoire d'essai. Selon les essais biologiques utilisés, des témoins négatifs et/ou positifs, ainsi que des blancs, doivent être utilisés. Un même contrôle est applicable à différents essais pour permettre un renvoi aux matériaux et méthodes d'essai établis. Des lignes directrices complémentaires relatives au choix des contrôles expérimentaux sont exposées dans l'annexe A.

NOTE 2 Un dispositif comparable, acceptable du point de vue clinique, peut répondre à cette prescription.

4.2 Les matériaux de référence utilisés pour les contrôles expérimentaux doivent être conformes aux systèmes d'assurance qualité établis par le fabricant, et les essais de laboratoire réalisés conformément au Guide ISO 25 et à l'ISO 9000-1, l'ISO 9000-2, l'ISO 9000-3 et l'ISO 9000-4. Les matériaux de référence doivent être identifiés par leur source, fabricant, type, qualité et numéro de lot, selon le cas.

4.2.1 Il convient que les matériaux de référence et les matériaux de référence certifiés appartiennent à la même classe de matériaux que l'échantillon, par exemple les polymères, céramiques, métaux, colloïdes.

4.2.2 Les matériaux de référence sont déterminés par des laboratoires individuels. Ces laboratoires définissent leurs caractéristiques chimiques, physiques et biologiques. Il est possible d'utiliser des articles disponibles dans le commerce comme matériaux de référence (voir note 2 en 4.1).

4.2.3 Les matériaux de référence certifiés sont choisis pour leur grande pureté, leurs caractéristiques critiques, leur aptitude à remplir la fonction recherchée et leur disponibilité dans le commerce. Les caractéristiques critiques chimiques, physiques et biologiques doivent être définies au moyen d'essais réalisés en commun par au moins trois laboratoires, et doivent être mises à disposition du responsable des essais par le distributeur.

5 Choix de matériaux d'essai

5.1 Il est préférable de procéder à des essais sur des dispositifs médicaux dans leur forme et leur état finaux; cette solution est prioritaire dans la mesure du possible. La deuxième possibilité est de procéder aux essais sur des parties représentatives du dispositif (voir 5.2). Quand aucune de ces solutions n'est possible ou pratique, il convient de procéder aux essais sur des échantillons représentatifs du matériau concerné, prétraités de la même façon que le produit fini.

5.2 Lorsqu'un dispositif ne peut être soumis à essai en tant que dispositif complet et qu'il comporte plusieurs matériaux, chaque matériau entrant en contact avec les tissus corporels, dans le produit fini, doit être représenté de manière proportionnelle dans l'échantillon soumis à essais, excepté dans les cas exposés en 5.3.

5.2.1 Les échantillons de dispositifs avec revêtement de surface doivent comprendre à la fois le matériau de revêtement et le substrat.

5.2.2 L'échantillon doit comprendre une partie représentative du joint et/ou du système assurant l'étanchéité dans les cas où des adhésifs, des scellements par radiofréquence ou des scellements par solvants sont utilisés.

5.2.3 Les matériaux composites doivent être soumis à essai en tant que matériaux finis.

5.2.4 Les matériaux traitant in situ, comme les ciments, les adhésifs et les monomères, doivent être soumis à essai après le traitement minimal prescrit constaté en usage clinique.

5.3 Il peut exister des exceptions à la règle de la proportionnalité des matériaux dans un échantillon.

5.3.1 Les essais choisis (par exemple, implantation) peuvent demander une évaluation des différents matériaux.

5.3.2 L'échantillon peut être choisi de façon à maximiser l'exposition du système d'essai à tout matériau d'un dispositif connu pour son aptitude à donner une réponse biologique.

5.3.3 Pour les essais spécifiques, il est possible que l'influence de la forme géométrique de l'échantillon soit supérieure à l'influence du type de matériau utilisé. Par conséquent, lors du choix d'une partie de dispositif devant servir d'échantillon pour ces essais, il convient d'accorder plus d'importance à la forme géométrique de l'échantillon qu'à la proportion des différents matériaux utilisés.

5.3.4 Lorsqu'un dispositif est composé de plusieurs matériaux, la possibilité de synergies ou d'interactions entre ces matériaux doit être prise en compte lors du choix de l'échantillon.

5.4 Les modes opératoires relatifs au choix du matériau devant être soumis à essai sont les mêmes lorsqu'il s'agit d'extraits de ce matériau.

6 Préparation des échantillons et matériaux de référence

6.1 Les échantillons et matériaux de référence doivent être manipulés de manière à éviter la contamination. Les résidus provenant des processus de production, de fabrication, de nettoyage, de stérilisation, etc., doivent être considérés comme faisant

partie intégrante du dispositif, de la partie ou du composant de dispositif. Des lignes directrices complémentaires concernant la préparation sont données dans l'annexe B.

6.1.1 Les échantillons prélevés sur des dispositifs stérilisés et des matériaux de référence doivent être manipulés en milieu aseptique lorsque le mode opératoire d'essai le permet.

6.1.2 Les échantillons prélevés sur des dispositifs qui sont habituellement fournis non stérilisés, mais qui demandent une stérilisation avant utilisation, doivent être stérilisés par la méthode recommandée par le fabricant, et manipulés en milieu aseptique lorsque le mode opératoire d'essai le permet.

6.2 Lorsque des échantillons stérilisés sont préparés pour l'essai, l'effet de la stérilisation et de toute restérilisation sur l'échantillon et les matériaux de référence doit être pris en compte, y compris l'effet des stérilisations multiples autorisées du produit fini.

6.3 Lorsque les échantillons et matériaux de référence doivent être divisés en plusieurs morceaux, l'influence des surfaces qui auparavant n'étaient pas exposées, par exemple les lumières, ou des surfaces coupées doit être prise en compte. Il convient que les techniques utilisées pour couper les dispositifs médicaux, en parties représentatives soient aussi propres que possible, afin d'éviter la contamination.

7 Préparation d'extraits de matériaux d'essai

7.1 Généralités

Lorsque des extraits de dispositif sont requis pour un protocole d'essai, le liquide d'extraction et les conditions d'extraction doivent être adaptés à la nature et à l'utilisation du produit fini. Des lignes directrices complémentaires sur l'extraction d'échantillons sont données dans l'annexe C. Certains essais biologiques, décrits dans d'autres parties de l'ISO 10993, requièrent des prescriptions particulières pour la préparation d'extraits d'échantillons. Dans ce cas, les prescriptions décrites dans les parties correspondantes de l'ISO 10993 prévalent sur celles de la présente partie.

7.2 Récipients utilisés pour l'extraction

L'extraction doit être réalisée dans des récipients fermés, propres, chimiquement inertes et dotés d'un minimum d'espace libre pour des raisons de sécurité. Les extractions doivent être réalisées dans des

conditions empêchant toute contamination de l'échantillon.

7.3 Conditions d'extraction

L'extraction est un processus complexe influencé par la durée, la température, le rapport aire/volume, le milieu de l'extraction et l'équilibre des phases¹⁾ du matériau. Lors de l'utilisation d'une extraction accélérée ou accentuée, tenir compte scrupuleusement de l'effet de températures plus élevées ou d'autres conditions sur la cinétique de l'extraction, ainsi que de l'identité du solvant d'extraction. Les conditions normales utilisées pour fournir une évaluation des risques potentiels que représente le dispositif ou le matériau, fondées sur les pratiques habituelles, sont décrites ci-après. D'autres conditions qui simulent les conditions d'extraction en utilisation clinique ou qui fournissent une évaluation des risques potentiels peuvent être utilisées; si c'est le cas, elles doivent être décrites, justification à l'appui.

7.3.1 Les températures et durées normales de l'extraction sont données ci-après:

- 37 °C ± 1 °C pendant 24 h ± 2 h;
- 37 °C ± 1 °C pendant 72 h ± 2 h;
- 50 °C ± 2 °C pendant 72 h ± 2 h;
- 70 °C ± 2 °C pendant 24 h ± 2 h;
- 121 °C ± 2 °C pendant 1 h ± 0,2 h.

Les conditions d'extractions simulant les conditions cliniques sont conseillées.

7.3.2 Les aires normales, c'est-à-dire les aires projetées moins les irrégularités de surface, par millilitre de volume de solvant d'extraction, sont données dans le tableau 1.

D'autres rapports d'extraction masse/volume et aire/volume, par exemple liés à l'évaluation des poudres, mousses, surfaces poreuses, différents de ceux donnés dans le tableau 1, peuvent être utilisés, à condition qu'ils simulent les conditions constatées en

usage clinique ou permettent de mesurer les risques potentiels.

7.3.3 Dans la mesure du possible, il convient de soumettre à essai les élastomères, les matériaux enduits ou à surface traitée, les matériaux composites, les stratifiés, etc. alors qu'ils sont intacts. Il convient de couper en petits morceaux les autres matériaux, avant extraction, pour améliorer la submersion dans le liquide d'extrait.

7.3.4 Des exemples de milieux d'extraction sont donnés ci-après:

- liquide polaire: eau; solution saline physiologique; milieux de culture liquides sans sérum;
- liquide non polaire: huile végétale fraîchement raffinée (par exemple, huile de graine de coton ou de sésame, huile naturelle);
- autres liquides d'extraction: éthanol/eau (5 % V/V); éthanol/solution saline physiologique (5 % V/V); polyéthylène-glycol 400 (dilué à une pression osmotique physiologique); oxyde sulfonique diméthylque; milieu liquide de culture avec sérum;
- autres liquides adaptés à la nature et à l'utilisation du dispositif, si leurs effets sont connus.

7.3.5 Il est possible de procéder à des extractions dans des conditions statiques ou non. Dans les cas où l'état agité semble approprié, il convient de prescrire et de rendre compte de la méthode utilisée.

7.3.6 Les extraits liquides doivent, dans la mesure du possible, être utilisés immédiatement après leur préparation, afin d'empêcher la sorption dans le récipient d'extraction, ou d'autres altérations de leur composition. Lorsqu'un extrait est conservé plus de 24 h, il convient de vérifier sa stabilité aux conditions de stockage.

7.3.7 L'extrait ne doit normalement pas être soumis à une filtration, à une centrifugation ou à toute autre méthode destinée à éliminer les particules en suspension. Toutefois, si un tel traitement s'avère nécessaire, un rapport doit être présenté.

1) L'équilibre des phases d'un matériau solide à une température donnée régit la proportion de phases amorphe et cristalline du matériau. Pour la phase amorphe, la température de transition vitreuse, T_g , affecte la mobilité de la chaîne de polymère et le taux de diffusion dans la phase. Le taux de diffusion est habituellement largement supérieur, aux températures supérieures à T_g , à celui constaté en dessous de ces températures. Le taux de diffusion est plus faible dans la phase cristalline. Il convient de choisir les conditions d'extraction de manière à minimiser l'altération de l'équilibre des phases du matériau au-delà de celui transmis par le milieu physiologique. L'altération de phase peut affecter la quantité et le type des substances extractibles. Il est possible de s'assurer de l'altération de l'équilibre des phases par une analyse différentielle de calorimétrie.

Tableau 1

Épaisseur mm	Rapport d'extraction ¹⁾ ± 10 %	Exemple de matériau
≤ 0,5	6 cm ² /ml	Métaux; polymères de synthèse; céramiques; films, feuilles et parois de tubes composites
> 0,5	3 cm ² /ml	Métaux; polymères de synthèse; céramiques; parois de tube, plaques et articles moulés composites
≤ 1,0	3 cm ² /ml	Élastomères naturels
> 1,0	1,25 cm ² /ml	Élastomères naturels
Irrégulière	0,1 g/ml à 0,2 g/ml; 6 cm ² /ml	Granules
NOTE — En l'absence de méthodes normalisées pour les essais portant sur les absorbants et les hydrocolloïdes, le protocole suivant est suggéré: déterminer la «capacité d'absorption» du matériau, c'est-à-dire la quantité de solvant d'extraction absorbée par un gramme de matériau. Il convient que l'échantillon représente 2 g de matériau. Il est recommandé que le volume d'extraction soit supérieur de 20 ml à la «capacité d'absorption» de l'échantillon de 2 g.		
1) Exprimé par le rapport aire de l'échantillon/volume de solvant d'extraction ou bien masse de l'échantillon/volume de solvant d'extraction.		

ISO 10993-12:1996

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/67dadcd2-da74-4e4e-af38-](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/67dadcd2-da74-4e4e-af38-ef550b98f02b/iso-10993-12-1996)[ef550b98f02b/iso-10993-12-1996](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/67dadcd2-da74-4e4e-af38-ef550b98f02b/iso-10993-12-1996)

8 Rapport d'essai

Le rapport d'essai doit inclure la documentation suivante relative à la préparation des échantillons:

- a) source du matériau, du dispositif, de la partie ou du composant du dispositif;
- b) numéro de lot, le cas échéant;
- c) description du traitement, du nettoyage ou de la stérilisation, le cas échéant;
- d) techniques d'extraction, s'il y a lieu, y compris la documentation relative aux conditions d'extraction.