NORME INTERNATIONALE

ISO 13781

Première édition
1997-02-01

Résines et éléments à base de poly(L-lactide) pour implants chirurgicaux — Essais de dégradation in vitro

Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants — In vitro *degradation testing*

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 13781:1997
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8c9b62a3-2d56-45f0-b7b9-d2d0e6493721/iso-13781-1997

Numéro de référence
ISO 13781:1997(F)

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 13781 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 150, *Implants chirurgicaux*, sous-comité SC 1, *Matériaux*.

Les annexes A et B de la présente Norme internationale sont données uniquement à titre d'information.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 13781:1997
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8c9b62a3-2d56-45f0-b7b9-d2d0e6493721/iso-13781-1997

© ISO 1997

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
Internet central@iso.ch
X.400 c=ch; a=400net; p=iso; o=isocs; s=central

Imprimé en Suisse

Résines et éléments à base de poly(L-lactide) pour implants chirurgicaux — Essais de dégradation in vitro

1 Domaine d'application

La présente Norme internationale décrit des méthodes pour déterminer les variations des propriétés chimiques et mécaniques du poly(L-lactide) lors des essais de dégradation in vitro.

La présente Norme internationale a pour objet de comparer et/ou d'évaluer les matériaux ou les conditions de mise en œuvre.

La présente Norme internationale s'applique au poly(L-lactide) qui, sous diverses formes, est utilisé dans la fabrication des implants chirurgicaux et comprend

a) le matériau en vrac;

b) le matériau mis en œuvre;

c) le produit fini (implants emballés et stérilisés).

Les méthodes d'essai prescrites dans la présente Norme internationale sont destinées à déterminer la vitesse de dégradation et les variations des propriétés du matériau de poly(L-lactide) in vitro. Ces méthodes in vitro ne peuvent pas être utilisées pour prédire avec certitude le comportement du matériau dans des conditions in vitro.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

NOTE — Il est recommandé de soumettre à l'essai des copolymères et/ou des mélanges de poly(L-lactide) et/ou de ses stéréoïsomères, conformément à la présente Norme internationale, en attendant qu'une Norme internationale appropriée soit disponible.

ISO 13781:1997
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8c9b62a3-2d56-45f0-b7b9-d2d0e6493721/iso-13781-1997

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 Norme internationale. 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 Norme internationale 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 178:1993, *Plastiques — Détermination des propriétés en flexion.*

ISO 180:1993, *Plastiques — Détermination de la résistance au choc Izod.*

ISO 527-1:1993, *Plastiques — Détermination des propriétés en traction — Partie 1: Principes généraux.*

ISO 527-2:1993, *Plastiques — Détermination des propriétés en traction — Partie 2: Conditions d'essai des plastiques pour moulage et extrusion.*

ISO 527-3:1995, *Plastiques — Détermination des propriétés en traction — Partie 3: Conditions d'essai pour films et feuilles.*

ISO 604:1993, *Plastiques — Détermination des propriétés en compression.*

ISO 1628-1:1984, *Plastiques — Principes directeurs pour la normalisation des méthodes de détermination de l'indice de viscosité et de l'indice limite de viscosité des polymères en solution diluée — Partie 1: Conditions générales.*

ISO 1805:1973, *Filets de pêche — Détermination de la force de rupture et de la force de rupture au nœud des fils pour filets.*

ISO 2062:1993, *Textile — Fils sur enroulements — Détermination de la force de rupture et de l'allongement à la rupture des fils individuels.*

ISO 5081:1977, *Textiles — Tissus — Détermination de la force de rupture et de l'allongement de rupture (Méthodes sur bande).*

ISO 6721-2:1994, *Plastiques — Détermination des propriétés mécaniques dynamiques — Méthode au pendule de torsion.*

ASTM D 4475:1990, *Test method for apparent horizontal shear strength of pultruded reinforced plastic rods by the short-beam method.*

DIN 53137:1977, *Testing of filter paper, determination of rate filtration on freely suspended filters.*

3 Définitions

Pour les besoins de la présente Norme internationale, les définitions suivantes s'appliquent.

3.1 dégradation:
Détérioration des propriétés mécaniques et/ou de l'intégrité chimique, se manifestant par une transformation chimique du matériau provoquée par les conditions environnementales, pouvant être suivie d'une perte de masse et d'un changement morphologique.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

3.2 dégradation in vitro:
Dégradation provoquée par un stockage dans les liquides physiologiques ou dans un environnement de simulation.

ISO 13781:1997
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8c9b62a3-2d56-45f0-b7b9-d2d0e6493721/iso-13781-1997

3.3 polymère résorbable:
Polymère conçu délibérément pour être transformé in vivo en produits dérivés non nocifs, qui sont ultérieurement éliminés hors de l'organisme.

3.4 poly(L-lactide):
Matériau composé de motifs de L-lactide.

4 Méthodes de dégradation

4.1 Généralités

Pour tous les essais, les valeurs initiales doivent être déterminées immédiatement avant de commencer l'essai de dégradation (temps zéro). Tous les essais doivent être effectués sur les échantillons dégradés à chaque période d'essai.

4.2 Appareillage et réactifs

4.2.1 Solution d'immersion (Solution tampon au phosphate, tampon de Sörensen), composée d'orthophosphate monopotassique et d'orthophosphate disodique dans de l'eau bidistillée stérile.

Les sels utilisés pour préparer la solution tampon doivent être de qualité analytique et séchés jusqu'à l'obtention d'une masse constante.

Solution a) 1/15 mol/l KH_2PO_4, préparé par dissolution de 9,078 g de Kh_2PO_4 dans 1 l d'eau.

Solution b) 1/15 mol/l NA_2HPO_4, préparé par dissolution de 11,876 g de $NA_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ dans 1 l d'eau.

Le tampon comprend un mélange de 18,2 % du volume de la solution a) et 81,8 % du volume de la solution b).

La solution ne doit comprendre aucun autre additif.

Le pH de la solution tampon doit être de 7,4 ± 0,2.

4.2.2 Récipient en verre ou en plastique inerte (par exemple bouteille, bocal, flacon), pouvant contenir l'échantillon d'essai pour chaque matériau et chaque période d'essai, ainsi que le volume requis de solution d'immersion. Chaque récipient doit pouvoir être scellé, pour empêcher toute perte de solution par évaporation.

4.2.3 Bain à température constante, ou étuve, pouvant maintenir les récipients d'échantillons à la température de dégradation prescrite ± 1 °C en tout point pendant la durée prescrite pour l'essai.

4.2.4 pH-mètre, permettant de contrôler le pH de pH 6 à pH 8 ± 0,2.

4.3 Contrôle de la solution tampon

4.3.1 Variations du pH

Le pH de la solution tampon doit être mesuré dans au moins deux récipients différents à chaque période d'essai. Lors de périodes d'essai prolongées, le pH doit en plus être mesuré dans deux récipients, dans les intervalles de temps suivants :

a) essai de dégradation en temps réel: toutes les six semaines;

b) essai de dégradation accéléré: toutes les semaines.

iTeh STANDARD PREVIEW

Si le pH relevé dans au moins un récipient a dépassé les limites prescrites, mesurer le pH pour tous les récipients et l'ajuster à pH 7,4 ± 0,2, en utilisant une solution c(NaOH) = 0,1 mol/l.

(standards.iteh.ai)

4.3.2 Turbidité de la solution tampon

ISO 13781:1997
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8c9b62a3-2d56-45f0-b7b9-d2d0e6493721/iso-13781-1997

Une turbidité de la solution tampon peut indiquer qu'il y a eu contamination par des micro-organismes. L'échantillon d'essai doit être mis au rebut si un signe de turbidité est visible, sans rapport direct avec le matériau lui-même ou avec ses produits de dégradation.

NOTE – Il est recommandé de stériliser les récipients et la solution d'immersion, afin d'éviter toute contamination par des micro-organismes.

4.4 Dégradation en temps réel

Placer l'échantillon d'essai dans un récipient (4.2.2), couvrir avec la solution d'immersion (4.2.1) et sceller le récipient. Le volume minimal de solution tampon utilisée doit être de 10 ml. Le rapport du volume, en millilitres, de la solution tampon à la masse, en grammes, de l'échantillon d'essai doit être supérieur à 30/1. L'échantillon d'essai doit être complètement recouvert par la solution d'immersion.

En utilisant le bain à température constante ou l'étuve (4.2.3), maintenir l'échantillon d'essai à la température physiologique de (37 ± 1) °C.

Sortir les échantillons d'essai de la solution d'immersion et les soumettre à l'essai à des intervalles de temps prédéterminés.

Pour un essai de dégradation en temps réel, au moins six essais sont requis, à des périodes comprenant 4 semaines, 26 semaines et 104 semaines d'immersion.

4.5 Dégradation accélérée

4.5.1 Principe

Un essai après dégradation accélérée est un essai de tri effectué dans le cadre du contrôle de la qualité du matériau mis en œuvre, sans corrélation avec le comportement in vivo. Cet essai ne peut être utilisé que pour obtenir des informations relatives à la dégradation du matériau sur une courte durée.

4.5.2 Mode opératoire

Placer l'échantillon d'essai dans un récipient (4.2.2), couvrir avec la solution d'immersion (4.2.1) et sceller le récipient. Le volume minimal de solution tampon utilisée doit être de 10 ml. Le rapport du volume, en millilitres, de la solution tampon à la masse, en grammes, de l'échantillon d'essai doit être supérieur à 30/1. L'échantillon d'essai doit être complètement recouvert par la solution d'immersion.

En utilisant le bain à température constante ou l'étuve (4.2.3), maintenir l'échantillon d'essai à une température de (70 ± 1) °C.

Sortir les échantillons d'essai de la solution d'immersion et les soumettre à l'essai à des intervalles de temps prédéterminés.

Pour un essai de dégradation accélérée, deux essais au moins sont requis, par exemple après des périodes de 24 h et une semaine.

5 Essais physico-chimiques

NOTE — Les méthodes d'analyse suivantes sont proposées, selon le cas:

— calorimétrie par analyse différentielle, conformément à l'ISO 3146;

— spectrométrie d'absorption atomique, pour la teneur en catalyseur;

— chromatographie par exclusion selon la taille et chromatographie par perméation de gel, pour la variation de la distribution du poids moléculaire;

— chromatographie en phase gazeuse, pour la teneur en monomères;

— spectrographie à rayons X, pour l'analyse de la cristallinité et de la structure;

— examen au microscope électronique à balayage, pour analyse de la structure morphologique, propagation de la résorption, validation du mécanisme de rupture, en particulier pour les matériaux renforcés.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
ISO 13781:1997
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8c9b62a3-2d56-45f0-97b9-d2d0e0493721/iso-13781-1997

Pour ces analyses, il est possible d'utiliser les échantillons secs, qui ont été obtenus lors des essais de perte de masse.

5.1 Perte de masse des échantillons dégradés

5.1.1 Appareillage

5.1.1.1 Balance, un dispositif de pesage étalonné permettant de mesurer la masse de l'échantillon d'essai avec une précision de 1 % de la masse totale de l'échantillon.

5.1.1.2 Dessiccateur, contenant un siccatif, billes en gel de silice par exemple, destiné à absorber l'humidité afin de sécher les échantillons d'essai.

5.1.1.3 Pompe à vide, permettant de faire le vide dans le dessiccateur.

5.1.1.4 Filtre, pour analyse qualitative et quantitative, ayant une durée de filtration, mesurée selon Herzberg (voir la norme DIN 53137), de 160 s.

NOTE — Les filtres 589/4 jaunes, conformes à la norme DIN 12448, se sont révélés appropriés.

5.1.2 Préparation des échantillons d'essai

Au moins trois échantillons doivent être soumis à l'essai à chaque période. De plus, un récipient par échantillon doit être utilisé.

NOTE — Pour l'analyse statistique, plus de trois échantillons sont requis à chaque période d'essai.

La forme et la structure de l'échantillon d'essai pouvant avoir une grande influence sur la cinétique de la dégradation, il convient que la forme et la structure de l'échantillon d'essai initial, s'il y a lieu, soient comparables à celles des produits considérés, c'est-à-dire que l'échantillon d'essai peut être fibreux, se présenter sous la forme d'une feuille ou d'un produit en vrac, selon le cas.

5.1.3 Mode opératoire

Sécher l'échantillon d'essai non dégradé dans le dessiccateur (5.1.1.2) sous vide (5.1.1.3) à la température ambiante, jusqu'à l'obtention d'une masse constante. Déterminer la masse de l'échantillon d'essai, au moyen de la balance (5.1.1.1), avec une précision de 1,0 % de la masse totale.

Effectuer la procédure de dégradation désirée.

Sécher le filtre (5.1.1.4) sous vide à la température ambiante, jusqu'à l'obtention d'une masse constante. Déterminer la masse du filtre avec une précision de 1,0 % de la masse totale. Rincer à trois reprises dans de l'eau déminéralisée l'échantillon d'essai dégradé, en utilisant un filtre (5.1.1.4) pour retenir les fragments éventuels. Pour la filtration, il est possible d'utiliser une trompe soufflante.

Sécher l'échantillon d'essai dégradé et le filtre sous vide à la température ambiante, jusqu'à l'obtention d'une masse constante. Déterminer la masse totale de l'échantillon d'essai et du filtre, avec une précision de 1,0 % de la masse totale.

5.1.4 Réutilisation des échantillons d'essai

iTeh STANDARD PREVIEW

Une fois secs, les échantillons ayant été soumis au mesurage de la perte de masse ne doivent pas être utilisés pour les essais mécaniques.

(standards.iteh.ai)

NOTE — Il convient de soumettre les échantillons d'essai dont on a déterminé la perte de masse, à d'autres essais physico-chimiques (par exemple perte de masse moléculaire, par variations des courbes de calorimétrie par analyse différentielle, variations de la distribution de la masse moléculaire, par chromatographie par perméation de gel, analyse de la structure, par microscopie électronique à balayage).

ISO 13781:1997
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8c9b62a1-2d56-45f0-b7b9-42d0e6493721/iso-13781-1997

5.2 Détermination de la viscosité inhérente

La viscosité inhérente du matériau non dégradé et du matériau dégradé doit être déterminée conformément à l'ISO 1628-1, avec un viscosimètre à capillaire d'Ubbelohde Oc.

Les échantillons doivent être séchés jusqu'à l'obtention d'une masse constante avant l'essai.

Utiliser du chloroforme comme solvant. La concentration de la solution de polymère doit être de 0,1 % avec une masse de (50 ± 2) mg de polymère pour 50 ml de solvant.

6 Essais mécaniques

6.1 Généralités

Les essais mécaniques doivent être effectués sur des échantillons d'essai n'ayant pas été altérés par des essais précédents.

Pendant toute la période de l'essai, la solution ne doit pas être agitée.

Les échantillons d'essai doivent être maintenus humides après leur retrait hors de la solution d'immersion et pendant l'essai.

NOTE — Il est préférable d'effectuer les essais dans un bain d'eau. Il convient de placer les échantillons d'essai pour chaque période d'essai dans un récipient, si cela est souhaitable.

6.2 Conditionnement des échantillons d'essai

Les propriétés mécaniques varient avec la température. La transition vitreuse des polymères amorphes ou semicristallins est fonction de la teneur en eau du matériau. De plus, le séchage des échantillons, en particulier celui des matériaux renforcés par des fibres et/ou dégradés, peut affecter leurs propriétés.

En conséquence, les essais mécaniques doivent être réalisés sur des échantillons d'essai conditionnés à une température de 37 °C ± 1 °C, dans de l'eau distillée.

6.2.1 Avant le mesurage des valeurs initiales

Pour le mesurage de la valeur initiale, les échantillons doivent être conditionnés dans de l'eau distillée pendant 60 min ± 15 min à une température de (37 ± 1) °C. Chaque échantillon doit être soumis à l'essai immédiatement après avoir été retiré de l'eau. Pour empêcher tout glissement de l'échantillon dans les mâchoires, la surface doit être séchée soigneusement aux extrémités, à l'aide d'une serviette en papier par exemple.

6.2.2 Pendant l'essai de dégradation en temps réel

Chaque échantillon d'essai doit être soumis à l'essentiel immédiatement après son retrait de la solution d'immersion, aux intervalles appropriés de dégradation. Pour empêcher tout glissement de l'échantillon dans les mâchoires, la surface doit être séchée soigneusement aux extrémités, à l'aide d'une serviette en papier par exemple.

6.2.3 Pendant l'essai de dégradation accéléré

iTeh STANDARD PREVIEW

Chaque échantillon doit être retiré du récipient et conditionné dans de l'eau distillée pendant 1 h, à une température de (37 ± 1) °C, aux intervalles respectifs de dégradation.

(standards.iteh.ai)

6.3 Préparation des échantillons d'essai

ISO 13781:1997
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8c9b62a3-2d56-45f0-b7b9-d2d0e84953f21/iso-13781-1997

Au moins trois échantillons d'essai doivent être soumis à l'essai pendant chaque période.

NOTE — Pour l'analyse statique, plus de trois échantillons d'essai sont requis à chaque période d'essai.

La forme et la structure de l'échantillon d'essai pouvant avoir une grande influence sur la cinétique de la dégradation, il convient que la forme et la structure de l'échantillon d'essai, s'il y a lieu, soient comparables à celles des produits finis, c'est-à-dire que l'échantillon d'essai peut être fibreux, se présenter sous la forme d'une feuille ou d'un matériau en vrac, selon le cas.

6.4 Méthodes d'essai

Les méthodes d'essai sont fonction des conditions de chargement du dispositif d'essai mécanique considéré, le cas échéant, et de la forme de l'échantillon d'essai. Les résultats d'essai doivent comprendre des données sur la résistance, l'allongement et le module d'élasticité. L'essai de traction doit être effectué.

Les propriétés mécaniques doivent être contrôlées par les méthodes d'essai indiquées dans le tableau 1.

Si nécessaire, les paramètres de l'essai mécanique, prescrits dans les méthodes données dans le tableau 1, peuvent être changés, mais tout changement doit être justifié et noté.

NOTE — Il convient de soumettre les échantillons d'essai, dont on a déterminé les propriétés mécaniques, à d'autres essais physico-chimiques (par exemple perte de masse moléculaire, par variations des courbes de calorimétrie par analyse différentielle, variations de la distribution de la masse moléculaire, par chromatographie par perméation de gel, analyse de la structure, par microscopie électronique à balayage). Toutefois, quand les propriétés mécaniques sont mesurées, l'énergie est concentrée dans les échantillons et les charges directionnelles sont appliquées. Ces deux aspects peuvent altérer les propriétés physico-chimiques du matériau, et ainsi influencer les résultats des investigations entreprises après l'essai mécanique.

Tableau 1 — Méthodes d'essai mécanique

Forme	Méthode d'essai de référence
Matériau rigide	ISO 178 ISO 180 ISO 527-1 et ISO 527-2 ISO 6721-2 ISO 604 ASTM D 4475
Film, feuille	ISO 527-3
Fibre, textile	ISO 2062 ISO 1805 ISO 5081
NOTE — D'autres méthodes d'essai applicables aux structures particulières (par exemple les plastiques alvéolaires) ou relatives à des prescriptions spécifiques (fluage en traction, par exemple) peuvent être utilisées, s'il y a lieu.	

7 Fin de l'essai

Les essais sur les échantillons dégradés doivent être terminés lorsqu'il se produit au moins l'un des phénomènes suivants:

a) la durée prédéterminée a été atteinte;

b) une perte de 100 % en masse a été atteinte, ou la dégradation est si avancée que l'essai mécanique devient insignifiant ou techniquement impossible;

c) une viscosité inhérente $\leq$ 0,1 dl/g a été obtenue.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
ISO 13781:1997
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8c9b62a3-2d56-45f0-b7b9-d2d0e6493721/iso-13781-1997

8 Rapport d'essai

Le rapport d'essai doit comprendre les informations suivantes:

a) une description du matériau d'essai, le lot ou le numéro du lot et les dimensions;

b) une description de l'environnement d'essai;

c) le cas échéant, tout écart par rapport à la température prescrite et au pH en fonction du temps;

d) les masses de l'échantillon d'essai, exprimées sous la forme d'une perte moyenne de masse en pourcentage, initiale et ultérieure, par période de temps;

e) la viscosité inhérente, initiale et ultérieure, par période de temps;

f) les propriétés mécaniques, si elles ont été mesurées, initiales et par période de temps, y compris les paramères d'essai tels que la vitesse de déformation ou la distance des dispositifs de fixation;

g) l'apparence des échantillons après les différentes périodes d'exposition, par inspection visuelle (et par microscope électronique à balayage, si nécessaire);

h) la raison pour laquelle il a été mis fin à l'essai.