

---

---

**Évaluation biologique des dispositifs  
médicaux —**

**Partie 16:**

Conception des études toxicocinétiques des  
produits de dégradation et des substances  
relargables

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

*Biological evaluation of medical devices —*

*Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and  
leachables*

[ISO 10993-16:1997](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997)

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-  
a94e67d75772/iso-10993-16-1997](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997)



## Sommaire

	Page
<b>1</b>	<b>Domaine d'application.....1</b>
<b>2</b>	<b>Référence normative .....1</b>
<b>3</b>	<b>Définitions .....1</b>
<b>4</b>	<b>Principes de conception des études toxicocinétiques .....3</b>
<b>5</b>	<b>Recommandations relatives aux méthodes d'essais.....4</b>
5.1	Considérations générales .....4
5.2	Recommandations concernant les types d'essais spécifiques .....6
<b>Annexes</b>	
<b>A</b>	<b>Circonstances nécessitant d'envisager des études toxicocinétiques.....9</b>
<b>B</b>	<b>Bibliographie.....11</b>

[ISO 10993-16:1997](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997>

© 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

## 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 volants.

La Norme internationale ISO 10993-16 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

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

- *Partie 1: Lignes directrices pour le choix des essais*
- *Partie 2: Prescriptions relatives à la protection des animaux*
- *Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction*
- *Partie 4: Choix d'essais relatifs aux interactions avec le sang*
- *Partie 5: Essais concernant la 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 liée aux essais biologiques [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 des produits de dégradation des polymères*
- *Partie 14: Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques*

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

Des parties ultérieures concerneront les autres aspects des essais biologiques.

L'annexe A fait partie intégrante de la présente partie de l'ISO 10993. L'annexe B est donnée uniquement à titre informatif.

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

[ISO 10993-16:1997](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997>

## Introduction

La présente partie de l'ISO 10993 indique les recommandations et les prescriptions relatives à la conception et à la mise en œuvre des études toxicocinétiques.

La toxicocinétique a pour objet de décrire, en fonction du temps, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des composants étrangers au corps humain. La stabilité du/des matériau(x) *in vivo*, ainsi que l'élimination des substances relargables et des produits de dégradation, sont essentielles pour l'évaluation de l'innocuité d'un dispositif. Les études toxicocinétiques peuvent être intéressantes pour évaluer l'innocuité des matériaux utilisés dans le cadre de la mise au point d'un dispositif, ou pour élucider le mécanisme qui régit les réactions défavorables observées. Il convient d'étudier avec soin la nécessité de développer de telles études, sur la base de la nature et de la durée du contact entre le dispositif et le corps humain.

Les risques éventuels engendrés par un dispositif médical peuvent être associés aux interactions de ses composants, ou de leur métabolites, avec le système biologique. En effet, les dispositifs médicaux peuvent libérer des substances relargables (par ex. des catalyseurs résiduels, des additifs de traitement, des monomères résiduels, des amalgames, des antioxydants, des additifs fluidifiants) et/ou des produits de dégradation, qui s'échappent du matériau et sont potentiellement en mesure de provoquer des effets néfastes à l'intérieur du corps.

Une littérature considérable a déjà été publiée sur l'utilisation des méthodes toxicocinétiques pour étudier l'influence des substances chimiques sur le corps humain (voir annexe B). Les méthodologies et les techniques employées lors de telles études forment la base des recommandations de la présente norme. Les raisons justifiant le recours à la présente partie de l'ISO 10993 sont évoquées à l'annexe A.

Page blanche

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

ISO 10993-16:1997

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997>

# Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

## Partie 16:

### Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables

#### 1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 indique la manière dont il convient de concevoir et de mettre en œuvre les études toxicocinétiques relatives aux dispositifs médicaux. L'annexe A contient une description des considérations relatives à l'inclusion d'études toxicocinétiques dans l'évaluation biologique des dispositifs médicaux.

#### 2 Références normatives

La norme suivante contient 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, l'édition indiquée était 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 l'édition la plus récente de la norme indiquée ci-après. Les membres de la CEI et de l'ISO possèdent le registre des Normes internationales en vigueur à un moment donné.

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997)

[a94e67d75772/iso-10993-16-1997](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997)

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

#### 3 Définitions

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

##### 3.1 produit de dégradation

Produit issu d'un matériau, engendré par la dégradation chimique ou la décomposition du matériau.

##### 3.2 substance relargable

Composant extractible, tel qu'un additif, un monomère ou un composant oligomère du matériau polymère.

##### 3.3 substance d'essai

Produit de dégradation, ou substance relargable, utilisé(e) pour une étude toxicocinétique.

### 3.4 absorption

Processus par lequel une substance pénètre dans le sang et/ou dans le système lymphatique.

### 3.5 distribution

Processus par lequel une substance absorbée et/ou ses métabolites circulent et se répartissent dans le corps.

### 3.6 métabolisme

Processus par lequel la structure d'une substance absorbée se modifie dans le corps sous l'effet de réactions chimiques et/ou enzymatiques.

NOTE — Les produits de la réaction initiale peuvent subir des modifications ultérieures sous l'effet de réactions enzymatiques ou non enzymatiques, avant leur excrétion.

### 3.7 excrétion

Processus par lequel une substance absorbée et/ou ses métabolites sont évacués du corps.

### 3.8 biodisponibilité

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

Étendue de l'absorption systémique d'une substance intacte.

[ISO 10993-16:1997](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0fe4895e-d528-4d47-a110-a94e67d75772/iso-10993-16-1997>

### 3.9 élimination

Vitesse à laquelle une substance est évacuée du corps par métabolisme ou/et par excrétion.

### 3.10 demi-vie ( $t_{1/2}$ )

Temps nécessaire pour que la concentration d'un type particulier de molécule diminue de 50 % par rapport à sa valeur initiale dans le même liquide ou tissu.

### 3.11 temps moyen de séjour

Moment statistique lié à la demi-vie, fournissant une estimation quantitative de la persistance d'une substance à l'intérieur du corps.

### 3.12 $c_{\max}$

Concentration maximale d'une substance dans le plasma, exprimée en masse par unité de volume.

NOTE — Lorsqu'il est fait référence à la concentration maximale dans un fluide ou un tissu, il convient de lui ajouter une identification appropriée, par exemple  $c_{\max}$ , foie, exprimée en masse par unité de volume ou de masse.



**3.13  $t_{\max}$** 

Instant auquel  $c_{\max}$  est observée.

**3.14  $AUC_{0-t}$** 

Zone située sous la courbe représentant la concentration plasmatique en fonction du temps, de l'instant zéro à l'instant  $t$ , après administration d'une dose unique.

NOTE — En règle générale,  $t$  est extrapolé à l'infini.

**3.15  $AUMC_{0-t}$** 

Zone située sous la partie initiale de la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps, de l'instant zéro à l'instant  $t$ , après administration d'une dose unique.

NOTE — En règle générale,  $t$  est extrapolé à l'infini.

**3.16 volume de distribution ( $V_d$ )**

Paramètre d'un modèle à compartiment unique décrivant le volume apparent qui contiendrait la quantité de substance d'essai présente dans le corps si celle-ci était uniformément répartie.

**3.17 liquide d'extraction**

Liquide résultant du processus d'extraction réalisé sur le matériau d'essai.

**3.18 biodégradation**

Dégradation d'un dispositif médical ou d'un matériau biologique, impliquant une baisse de l'intégrité et/ou des performances lors de leur exposition à un environnement physiologique ou simulé.

**3.19 biorésorption**

Processus de dégradation d'un matériau biologique dans l'environnement physiologique et d'élimination et/ou d'absorption du/des produit(s) dérivé(s).

**4 Principes de conception des études toxicocinétiques**

**4.1** Il convient de concevoir les études toxicocinétiques au cas par cas.

**4.2** Un protocole d'étude doit être rédigé avant le commencement des études. Ce dernier doit définir la conception des études, ainsi que les méthodes à employer. Les détails des domaines à définir sont indiqués ci-dessous et à l'article 5.

**4.3** Il convient de prendre en compte les résultats des études réalisées sur les substances relargables afin de déterminer les méthodes à utiliser pour les études toxicocinétiques. Il convient également de prendre en compte les informations relatives aux propriétés chimiques et physico-chimiques, à la morphologie de la surface du matériau et aux propriétés biochimiques de toute substance relargable.

NOTE — L'importance et le taux de libération des substances relargables dépend de leur concentration en surface, de leur migration vers la surface à l'intérieur du matériau, de leur solubilité et de leur débit dans le milieu physiologique.

**4.4** Il est recommandé d'entreprendre des études toxicocinétiques lorsqu'une substance relargable ou un produit de dégradation caractérisé(e) présente un potentiel toxique. Toutefois, il est possible, dans certaines conditions, de réaliser des études toxicocinétiques portant sur des mélanges. L'utilisation d'un liquide d'extraction (voir l'ISO 10993-12), ou d'un matériau ou dispositif écrasé ou réduit en poudre, est également possible et doit être justifiée lors de la conception de l'étude.

**4.5** Les méthodes d'analyse doivent permettre de détecter et caractériser les produits de dégradation, substances relargables et métabolites à l'intérieur des fluides et tissus biologiques. Leur description complète doit être présente dans le rapport d'étude (voir 5.1.11). Les méthodes d'analyse quantitatives doivent être spécifiques, sensibles et reproductibles, et donner des résultats présentant une linéarité sur toute la gamme de concentration présumée des analytes. La validation de la méthode d'évaluation doit être présentée dans le rapport.

**4.6** La conception de l'étude doit définir le liquide physiologique, les tissus ou les excréments à partir desquels les taux relatifs aux produits à analyser seront déterminés.

NOTE — Le sang étant un matériau facile à échantillonner, on le retient souvent comme liquide destiné à mener à bien l'étude des paramètres cinétiques et de l'absorption. Il est nécessaire de spécifier si l'analyse est réalisée sur le sang, sur le sérum ou sur le plasma, et de présenter la validation de ce choix. La liaison avec des protéines circulantes ou des globules rouges peut être déterminée in vitro.

ISO 10993-16:1997

**4.7** Il convient que le rapport d'étude contienne des informations relatives aux liaisons de l'analyte dans l'échantillon (par exemple quantité et affinité), et qu'il démontre que ces liaisons ne tendent pas à faire sous-estimer la concentration de l'analyte.

**4.8** Il convient que des points de données soient présents en nombre suffisant et espacés de façon adéquate, afin de permettre la détermination des paramètres cinétiques. Il convient, en théorie, que ces points couvrent plusieurs demi-vies; en pratique, les contraintes imposées par la méthode d'analyse peuvent obliger à trouver un compromis.

## **5 Recommandations relatives aux méthodes d'essais**

### **5.1 Considérations générales**

**5.1.1** Il convient de réaliser l'étude sur des sujets dont l'espèce et le sexe sont appropriés. Il convient d'acclimater les animaux jeunes et en bonne santé aux conditions du laboratoire pendant au moins sept jours. Il convient, après l'examen, de les placer dans des cages à métabolisme individuelles, pendant une période d'acclimatation d'au moins 24 h. Il convient que les conditions environnantes soient conformes aux recommandations concernant la protection et l'utilisation des animaux (voir l'ISO 10993-2). Sauf spécification contraire du protocole, il convient, durant l'étude, de disposer à volonté d'un régime alimentaire traditionnel et d'eau potable. Il convient de répartir les animaux en groupes de manière aléatoire, pour chaque période étudiée; il convient de former des groupes d'au moins trois individus lorsque les animaux sont de taille réduite, et d'au moins deux individus pour les espèces plus grandes. Il convient de tuer les animaux sans cruauté, au moment approprié spécifié.

**5.1.2** Une substance d'essai sans marquage radioactif peut être utilisée, sous réserve qu'il existe des méthodes d'évaluation adéquates de la substance d'essai dans les échantillons appropriés, et que le métabolisme de la substance d'essai soit bien caractérisé.

**5.1.3** Si nécessaire, il convient que la substance d'essai soit pourvue d'un marquage radioactif lorsqu'elle est stable du point de vue métabolique, de préférence avec du  $^{14}\text{C}$  ou  $^3\text{H}$ , et qu'elle soit d'une pureté radiochimique appropriée (> 97 %). Si du  $^3\text{H}$  est utilisé, il convient de prendre en compte la possibilité d'un échange du tritium. Il convient de diluer le composant à marquage radioactif, le cas échéant, avec une substance exempte de marquage.

**5.1.4** En cas d'utilisation d'un composant à marquage radioactif, l'activité spécifique et la pureté radiochimique de la substance d'essai doivent être connues.

**5.1.5** Il convient d'administrer la substance d'essai par une voie appropriée. Il convient que cette dernière soit adaptée à l'usage du dispositif médical. Il convient de préparer la substance d'essai dans un échantillon approprié, adapté au mode d'administration de la dose. Il convient que la stabilité de l'échantillon, dans les conditions d'administration proposées, soit connue et mentionnée dans le rapport d'étude.

NOTE — La conception de l'étude peut nécessiter le recours à une ou plusieurs autres voies, à des fins de comparaison.

## iTeh STANDARD PREVIEW

**5.1.6** En cas d'études d'équilibrage de la dose, il convient que les animaux soient logés uniquement dans des cages à métabolisme.

ISO 10993-16:1997

**5.1.7** Il convient de prélever l'urine et les excréments et de les entreposer dans des récipients à basse température (ou dans des récipients contenant des conservateurs n'interférant pas avec l'analyse), afin d'éviter toute modification microbienne post-éliminatoire ou spontanée. Il convient d'effectuer des prélèvements sanguins, destinés aux analyses de sang ou de plasma, en présence d'un anticoagulant approprié.

**5.1.8** Dans la mesure du possible, il convient de prélever les échantillons témoins avant d'effectuer le dosage. Certaines études ne permettent pas le prélèvement d'échantillons témoins (par exemple, des tissus) sur les animaux d'essai et il convient, dans ce cas, d'effectuer ces prélèvements à partir d'un groupe témoin.

**5.1.9** Il convient que le moment des prélèvements soit choisi en fonction du type d'étude en cours, la durée oscillant entre quelques minutes et quelques heures, jours, semaines, voire quelques mois. Dans le cas d'études portant sur des excréments, cette durée est en général constituée de périodes de 24 h réparties sur au moins 96 h. Lorsque des échantillons sanguins sont nécessaires, le sang est prélevé selon un programme établi, qui s'étend de quelques minutes à une durée allant jusqu'à 72 h.

**5.1.10** Il convient de réaliser les études toxicocinétiques conformément aux bonnes pratiques de laboratoire.