
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

Partie 7:
**Résidus de stérilisation à l'oxyde
d'éthylène**

iTeh STANDARD PREVIEW —
Biological evaluation of medical devices —
Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-7:2008

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f4548c0-a304-4308-b2f7-a3514aaadb9f/iso-10993-7-2008>



PDF – Exonération de responsabilité

Le présent fichier PDF peut contenir des polices de caractères intégrées. Conformément aux conditions de licence d'Adobe, ce fichier peut être imprimé ou visualisé, mais ne doit pas être modifié à moins que l'ordinateur employé à cet effet ne bénéficie d'une licence autorisant l'utilisation de ces polices et que celles-ci y soient installées. Lors du téléchargement de ce fichier, les parties concernées acceptent de fait la responsabilité de ne pas enfreindre les conditions de licence d'Adobe. Le Secrétariat central de l'ISO décline toute responsabilité en la matière.

Adobe est une marque déposée d'Adobe Systems Incorporated.

Les détails relatifs aux produits logiciels utilisés pour la création du présent fichier PDF sont disponibles dans la rubrique General Info du fichier; les paramètres de création PDF ont été optimisés pour l'impression. Toutes les mesures ont été prises pour garantir l'exploitation de ce fichier par les comités membres de l'ISO. Dans le cas peu probable où surviendrait un problème d'utilisation, veuillez en informer le Secrétariat central à l'adresse donnée ci-dessous.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-7:2008](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f4548c0-a304-4308-b2f7-a3514aaadb9f/iso-10993-7-2008)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f4548c0-a304-4308-b2f7-a3514aaadb9f/iso-10993-7-2008>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2008

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'ISO à l'adresse ci-après ou du comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax. + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.org
Web www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	iv
Introduction	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	2
4 Exigences	2
4.1 Généralités	2
4.2 Classification des dispositifs	3
4.3 Limites admissibles	3
4.4 Détermination des taux de résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène	5
5 Libération du produit	11
5.1 Généralités	11
5.2 Libération des produits en l'absence de courbes de dissipation	11
5.3 Libération des produits en présence de courbes de dissipation	12
Annexe A (normative) Évaluation des chromatogrammes en phase gazeuse	14
Annexe B (informative) Détermination des taux d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène par chromatographie en phase gazeuse	18
Annexe C (informative) Diagramme de flux et directives pour l'application de la série de normes de la présente partie de l'ISO 10993 afin de déterminer les taux de résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène dans les dispositifs médicaux	22
Annexe D (informative) Facteurs influençant les résidus de produit	30
Annexe E (informative) Conditions d'extraction pour la détermination des taux résiduels d'oxyde d'éthylène	32
Annexe F (informative) Justificatifon pour les dispositions de la présente partie de l'ISO 10993	33
Annexe G (informative) Établissement de limites admissibles d'oxyde d'éthylène	38
Annexe H (informative) Établissement de limites admissibles de chlorhydrate d'éthylène	58
Annexe I (informative) Établissement de limites admissibles d'éthylène glycol	68
Annexe J (informative) Préparation d'étalons d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène	73
Annexe K (informative) Méthodes de mesure des résidus d'oxyde d'éthylène	77
Bibliographie	85

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 Normes internationales sont rédigées conformément aux règles données dans les Directives ISO/CEI, Partie 2.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les Normes internationales. 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.

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence.

L'ISO 10993-7 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition (ISO 10993-7:1995), qui a fait l'objet d'une révision technique.

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

- *Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un système de gestion du risque*
- *Partie 2: Exigences relatives à la protection des animaux*
- *Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction*
- *Partie 4: Choix des essais pour les interactions avec le sang*
- *Partie 5: Essais concernant la cytotoxicité in vitro*
- *Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*
- *Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*
- *Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*
- *Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée*
- *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 dispositifs médicaux à base de polymères*

- *Partie 14: Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques*
- *Partie 15: Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages*
- *Partie 16: Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables*
- *Partie 17: Établissement des limites admissibles des substances relargables*
- *Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*
- *Partie 19: Caractérisations physicochimique, morphologique et topographique des matériaux*
[Spécification technique]
- *Partie 20: Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux*
[Spécification technique]

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-7:2008](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f4548c0-a304-4308-b2f7-a3514aaadb9f/iso-10993-7-2008)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f4548c0-a304-4308-b2f7-a3514aaadb9f/iso-10993-7-2008>

Introduction

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

Comme indiqué dans l'introduction de l'ISO 11135-1:2007, pour déterminer s'il y a lieu d'utiliser de l'oxyde d'éthylène (OE) pour la stérilisation de dispositifs médicaux, il est important de s'assurer que les niveaux des résidus d'oxyde d'éthylène, de chlorhydrate d'éthylène (ECH) et d'éthylène glycol (EG) présentent un minimum de risque pour le patient lors d'une stérilisation normale du produit. Par conséquent, il est important d'envisager l'utilisation de matériaux et de procédés de stérilisation alternatifs pendant le développement et la conception 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 ont été pris en considération et ils comprennent des irritations, des lésions organiques, une mutagénicité et une carcinogénicité chez l'Homme et l'animal, ainsi que des effets sur la reproduction chez l'animal. 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 définies dans la présente partie de l'ISO 10993.

En outre, si l'on choisit la stérilisation à l'oxyde d'éthylène sans tenir compte des dispositions de la présente partie de l'ISO 10993, il convient de réduire le plus possible l'exposition aux résidus d'oxyde d'éthylène. Les exigences de la présente partie de l'ISO 10993 viennent en complément de celles concernant l'évaluation et les essais biologiques à appliquer pour chaque dispositif médical, telles qu'indiqué dans l'ISO 10993-1. Les exigences relatives à l'évaluation et aux essais biologiques, associées aux valeurs limites résiduelles du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, justifient ainsi la sécurité d'emploi d'un dispositif stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Les taux résiduels maximaux admissibles pour le chlorhydrate d'éthylène (ECH) pouvant être présents dans les dispositifs médicaux stérilisés avec de l'oxyde d'éthylène sont également définis. Les effets locaux (par exemple les irritations) ont été pris en compte et sont intégrés dans la limite de contact tolérable (TCL) comme traité en 4.3.5.2 et dans l'Annexe G pour l'oxyde d'éthylène et en 4.3.5.3 et dans l'Annexe H pour le chlorhydrate 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 spécifie les limites admissibles des résidus d'oxyde d'éthylène (OE) et de chlorhydrate d'éthylène (ECH) pour des dispositifs médicaux individuels stérilisés à l'oxyde d'éthylène, les modes opératoires pour le mesurage de l'oxyde d'éthylène et du chlorhydrate d'éthylène et les méthodes de mesure en vue de déterminer leur conformité et de procéder à leur libération. Une documentation supplémentaire, y compris des directives et un diagramme de flux sont également inclus dans les annexes informatives.

Les dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène ne présentant pas de contact avec le patient (par exemple les dispositifs de diagnostic in vitro) ne sont pas couverts par la présente partie de l'ISO 10993.

NOTE La présente partie de l'ISO 10993 ne spécifie pas les limites pour l'éthylène glycol (EG).

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 10993-1:—¹⁾, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un système de gestion du risque*

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

ISO 10993-10, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 10: Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée*

ISO 10993-12, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*

ISO 10993-17:2002, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 17: Établissement des limites admissibles des substances relargables*

1) À publier. (Révision de l'ISO 10993-1:2003)

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 10993-1, l'ISO 10993-17 ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1 extraction avec simulation d'utilisation
extraction pour démontrer la conformité aux exigences de la présente partie de l'ISO 10993, par évaluation des taux résiduels acceptables pour le patient ou l'utilisateur, lors de l'utilisation de routine d'un dispositif par une méthode d'extraction à l'eau destinée à simuler l'utilisation du produit

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 jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'augmentation analytique significative des taux résiduels cumulés

NOTE 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 Exigences

4.1 Généralités

NOTE Les informations sur la dérivation des limites dans la présente partie de l'ISO 10993 ainsi que d'autres informations et directives importantes en rapport avec l'utilisation de la présente partie de l'ISO 10993 se trouvent dans les annexes informatives.

Le présent article spécifie les taux résiduels ~~maximaux admissibles~~ d'oxyde d'éthylène (OE) présents individuellement dans chaque dispositif médical stérilisé avec de l'oxyde d'éthylène. Comme indiqué dans l'introduction de l'ISO 11135-1, pour déterminer s'il y a lieu d'utiliser de l'oxyde d'éthylène (OE) pour la stérilisation de dispositifs médicaux, il est important de s'assurer que les niveaux des résidus d'oxyde d'éthylène, de chlorhydrate d'éthylène (ECH) et d'éthylène glycol (EG) présentent un risque minimal pour le patient lors d'une utilisation normale du produit. En outre, si l'on choisit l'oxyde d'éthylène sans tenir compte des dispositions de la présente Norme internationale, il convient de réduire le plus possible l'exposition aux résidus d'oxyde d'éthylène. Les taux résiduels maximaux admissibles pour le chlorhydrate d'éthylène (ECH) pouvant être présents dans les dispositifs médicaux stérilisés avec de l'oxyde d'éthylène sont également spécifiés. Les effets locaux (par exemple irritation) ont été pris en compte et sont intégrés dans la limite de contact tolérable (TCL) comme discuté en 4.3.5.2 et dans l'Annexe G pour l'oxyde d'éthylène et en 4.3.5.3 et dans l'Annexe H pour le chlorhydrate d'éthylène. Aucune limite d'exposition n'est définie pour l'éthylène glycol (EG) car l'estimation du risque (Annexe I) indique que les niveaux admissibles calculés sont supérieurs à ceux susceptibles d'être trouvés dans un dispositif médical. Toutefois, il existe un risque d'effets hémodynamique et hémolytique aigus après une administration par voie intraveineuse rapide de composés hyperosmolaires comme l'éthylène glycol. La stérilisation à l'oxyde d'éthylène de dispositifs médicaux ne génère en principe pas de solutions hyperosmolaires. Les méthodes permettant de déterminer l'oxyde d'éthylène et l'éthylène glycol sont donnés en 4.4.

Les exigences de la présente partie de l'ISO 10993 viennent s'ajouter aux exigences des essais biologiques définis dans l'ISO 10993-1. Pour les dispositifs stérilisés avec l'oxyde d'éthylène, on doit prêter une attention particulière à l'ISO 10993-3 et à l'ISO 10993-10. Toutes les exigences 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 définies en 4.3, qui sont élaborées pour la protection contre des effets systémiques.

4.2 Classification des dispositifs

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

Les dispositifs doivent être classés dans l'une des trois catégories d'exposition suivantes conformément à l'ISO 10993-1:—, 5.3:

- a) exposition limitée (A): dispositif dont l'utilisation ou le contact unique ou multiple est généralement inférieur ou égal à 24 h;
- b) exposition prolongée (B): dispositif dont l'utilisation ou le contact unique, multiple ou à long terme est susceptible de dépasser 24 h mais reste au-dessous de 30 jours;
- c) contact permanent (C): dispositif dont l'utilisation ou le contact unique, multiple ou à long terme dépasse 30 jours.

Si un matériau ou un dispositif peut être classé dans plus d'une catégorie d'exposition, il convient d'appliquer les exigences 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.

NOTE Dans la présente partie de l'ISO 10993, «utilisation multiple» signifie l'utilisation répétée d'un même type de dispositif, par exemple des cartouches de dialyse.

ITeH STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

4.3 Limites admissibles

4.3.1 Généralités

ISO 10993-7:2008

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.

Les limites concernant les dispositifs à contact permanent ou à contact prolongé sont exprimées en 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 de dispositifs à contact permanent, pour les 30 premiers 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. Si des informations sont disponibles, il convient de tenir compte d'une adaptation des limites à la baisse en cas d'utilisation simultanée de multiples dispositifs avec d'importants résidus ou d'une adaptation des limites à la hausse quand le dispositif n'est utilisé que pour une partie de la période d'exposition concernée. Ces facteurs d'exposition concomitants (CEF) et les facteurs d'exposition proportionnels (PEF) sont traités dans l'ISO 10993-17. Le mode opératoire utilisé pour établir les limites autorisées est décrit dans l'Annexe G pour l'oxyde d'éthylène et dans l'Annexe H pour le chlorhydrate d'éthylène et les justifications pour établir les limites admissibles pour l'éthylène glycol sont décrites dans l'Annexe I.

4.3.2 Dispositifs à contact permanent

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

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

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

- 9 mg dans les premières 24 h,
- 60 mg dans les 30 premiers jours, et
- 10 g sur toute une vie.

4.3.3 Dispositifs à exposition prolongée

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

- 4 mg dans les premières 24 h, et
- 60 mg dans les 30 premiers jours.

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

- 9 mg dans les premières 24 h, et
- 60 mg dans les 30 premiers jours.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

4.3.4 Dispositifs à exposition limitée

La dose moyenne journalière d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser 4 mg.

La dose moyenne journalière de chlorhydrate d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser 9 mg.

4.3.5 Limites de contact tolérables pour les dispositifs et les implants à contact superficiel

4.3.5.1 Généralités

La limite de contact tolérable (TCL) est exprimée en microgrammes par centimètre carré pour l'oxyde d'éthylène et en microgrammes par centimètre carré pour le chlorhydrate d'éthylène. Les centimètres carrés représentent l'aire de surface de l'interface patient-dispositif.

NOTE L'objet du présent paragraphe est d'éviter une irritation localisée due à l'oxyde d'éthylène ou au chlorhydrate d'éthylène libéré par le dispositif.

4.3.5.2 Limite de contact tolérable de l'oxyde d'éthylène

La limite de contact tolérable de l'oxyde d'éthylène pour les dispositifs et les implants à contact superficiel ne doit pas dépasser 10 µg/cm² ou elle doit présenter une irritation négligeable conformément à l'ISO 10993-10.

4.3.5.3 Limite de contact tolérable du chlorhydrate d'éthylène pour les dispositifs à contact superficiel

La limite de contact tolérable du chlorhydrate d'éthylène pour les dispositifs et implants à contact superficiel ne doit pas dépasser 5 mg/cm² ou elle doit présenter une irritation négligeable conformément à l'ISO 10993-10.

4.3.6 Situations particulières

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

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. Les limites pour d'autres dispositifs intraoculaires sont calculées au prorata de la masse du dispositif considéré, la masse d'une lentille intraoculaire étant considérée comme égale à 20 mg. Il peut s'avérer nécessaire d'évaluer le niveau acceptable de chlorhydrate d'éthylène dans les dispositifs intraoculaires réalisés en matériaux visco-élastiques qui contiennent du chlore, car le niveau de chlorhydrate d'éthylène qui provoque une toxicité oculaire est d'environ quatre fois supérieur à celui de l'oxyde d'éthylène.

Pour les séparateurs de cellules sanguines utilisés pour la collecte de sang chez les donneurs et les patients, la dose maximale journalière d'oxyde d'éthylène est de 10 mg et la dose maximale admissible de chlorhydrate d'éthylène ne devra pas dépasser 22 mg.

Pour les oxygénateurs et les séparateurs sanguins, la dose maximale admissible d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne devra pas dépasser 60 mg et la dose maximale admissible de chlorhydrate d'éthylène est de 45 mg.

Pour les dispositifs utilisés dans les modes opératoires de circulation extracorporelle, la limite maximale admissible doit être de 20 mg pour l'oxyde d'éthylène et de 9 mg pour le chlorhydrate d'éthylène.

Pour les dispositifs de dialyse extracorporelle, les limites des taux d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène spécifiées doivent être 4,6 mg/dispositif, mais la dose d'oxyde d'éthylène admissible pour toute une vie peut être supérieure.

Dans le cas de champs prévus pour être mis au contact de la peau intacte, la limite maximale admissible doit être la limite de contact tolérable de 10 µg/cm² pour l'oxyde d'éthylène et 5 mg/cm² pour le chlorhydrate d'éthylène ou bien les champs doivent présenter une irritation négligeable conformément à l'ISO 10993-10.

NOTE La justification concernant la spécification des limites du taux d'oxyde d'éthylène pour certains dispositifs qui ne sont pas en accord avec les exigences générales est décrite dans l'Annexe F.

Un diagramme de flux présentant des directives pour l'application de la présente partie de l'ISO 10993 dans le cadre de la détermination des résidus d'oxyde d'éthylène dans les dispositifs médicaux est présenté dans l'Annexe C.

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

4.4.1 Généralités

4.4.1.1 Mode opératoire

Le mode opératoires pour déterminer la conformité à 4.3 consiste à extraire les résidus des échantillons, à déterminer la quantité de résidus, à déterminer la surface de contact du dispositif et à analyser et interpréter les données.

DANGER — Il importe que les analystes et les 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. Il convient que ces personnes consultent les fiches de données de sécurité (FDS) de chaque substance chimique avant toute utilisation. Le personnel de santé utilisant des dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène doit prendre des précautions appropriées pour se protéger de l'exposition aux résidus. Ces précautions peuvent être imposées par les réglementations locales en matière de sécurité et de santé sur le lieu de travail.

4.4.1.2 Oxyde d'éthylène

C'est un gaz inflammable, irritant pour les surfaces du corps 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 néoplastiques (leucémie, tumeurs cérébrales et tumeurs de la glande mammaire), tandis 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 certaines sous-populations de travailleurs exposés. Cependant, les données de plusieurs études récentes réalisées chez les personnes exposées ne corroborent pas ce résultat. Voir Références [177], [178] et [181]. En 1994, l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a reclassé l'oxyde d'éthylène dans la catégorie des carcinogènes humains (Classe 1) en raison principalement de son mécanisme d'action. Voir Référence [75].

4.4.1.3 Chlorhydrate d'éthylène

C'est un liquide inflammable, irritant pour les surfaces du corps, présentant une toxicité aiguë et rapidement absorbé par 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.

Si le chlorhydrate d'éthylène n'est pas détecté sur la base des résultats des analyses réalisées en utilisant les méthodes données en K.4.2 ou K.4.7, il n'est pas nécessaire d'effectuer un contrôle supplémentaire de présence de chlorhydrate d'éthylène.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/44548c0-a304-4308-b2f7-339393939393>

NOTE Les méthodes de chromatographie en phase gazeuse (GC) qui utilisent une colonne capillaire au lieu d'une colonne à garnissage traditionnelle permettent de séparer l'oxyde d'éthylène, le chlorhydrate d'éthylène et l'éthylène glycol avec une seule injection.

Le principe directeur pour sélectionner les méthodes d'extraction appropriées (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 exigences relatives aux produits soumis à essai par une extraction exhaustive, il n'est pas nécessaire de soumettre à essai davantage le dispositif par une extraction avec simulation d'utilisation. Lorsqu'une extraction exhaustive est utilisée, il convient de prêter une attention particulière aux limites définies en 4.3 pour les premières 24 h et les 30 premiers jours.

Plusieurs méthodes analytiques pour déterminer les taux de résidus après stérilisation à l'oxyde d'éthylène ont été décrites et critiquées dans la Bibliographie. Cependant, l'énorme diversité des matériaux 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 la Bibliographie. Par conséquent, toute méthode validée (exactitude, fidélité, linéarité, sensibilité et sélectivité démontrées) peut être utilisée. L'Annexe A contient les exigences générales de validation pouvant être utilisées pour les méthodes de chromatographie en phase gazeuse.

4.4.3 Échantillonnage du produit et échantillons à blanc

4.4.3.1 Échantillonnage du produit

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, une attention

particulière doit être prêtée aux nombreux facteurs décrits dans l'Annexe D. 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 soumettre à essai 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 un 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 pas être recueillis sur la charge et manipulés de façon que l'effet sur les conditions d'aération de l'échantillon soit négligeable, une expérience destinée à établir la relation entre l'aération de l'échantillon et celle de la charge à diverses saisons de l'année doit être réalisée.

Des précautions doivent être prises pour réduire le plus possible ou contrôler les effets des conditions de laboratoire sur la vitesse d'aération pour les échantillons à soumettre à essai ayant été retirés d'une charge de produit (voir D.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 ou jusqu'au prélèvement des échantillons à soumettre à essai et à leur congélation immédiate. Il convient 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 minimum. 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 essai avec l'intervalle de temps désiré par rapport à l'aération, et de les placer immédiatement dans un flacon à espace de tête, scellé puis envoyé au laboratoire pour analyse. En alternative, les échantillons peuvent être extraits et le fluide d'extraction expédié au laboratoire analytique pour analyse. Si le liquide d'extraction est l'eau, le transport doit être réalisé de telle sorte que le liquide soit maintenu à la température de la glace (< 10 °C) jusqu'à l'arrivée. Il convient de réaliser les essais pour mesurer l'hydrolyse de l'oxyde d'éthylène en éthylène glycol.

Il convient que les échantillons à analyser soient placés sous une hotte aspirante et retirés de leur emballage. Les échantillons doivent être préparés selon les instructions préalables à l'utilisation du produit comme défini dans la notice du produit. 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.

4.4.3.2 Échantillon 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 n'est présent, il convient d'évaluer la présence possible 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 optimiser l'efficacité d'extraction tout en maintenant la sensibilité de la détection. La nature et la taille de l'échantillon déterminent donc ce qui constitue le volume optimal de liquide pour l'extraction. Par conséquent, pour optimiser la sensibilité analytique, il convient d'utiliser une quantité minimale de liquide d'extraction en fonction du procédé d'extraction requis et de la taille de l'échantillon. 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.

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.

NOTE 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 (voir la Référence [92]) constitue le liquide d'extraction le plus couramment utilisé pour recueillir les résidus d'oxyde d'éthylène, de chlorhydrate d'éthylène (et d'éthylène glycol en cas de problème concernant l'hydrolyse d'oxyde d'éthylène) dans les extractions avec simulation d'utilisation. De l'eau est utilisée pour l'élution des résidus d'oxyde d'éthylène 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: dispositifs d'extraction qui sont totalement ou partiellement en contact avec l'organisme pendant une utilisation à 37 °C (température corporelle), dispositifs d'extraction n'ayant pas de contact immédiat avec l'organisme pendant l'utilisation (par exemple seringues hypodermiques) à 25 °C (température ambiante), voir également l'ISO 10993-12. 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. L'espace de tête 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 Annexe F), 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 éthylène glycol (EG) ou en chlorhydrate d'éthylène (ECH) (ou les deux) au cours de la période d'extraction ainsi que pendant le stockage de l'extrait (voir la Référence [35]). Il incombe à l'analyste d'évaluer la possibilité de cette conversion en EG et/ou ECH lors de l'extraction de l'échantillon à l'eau, sur le lieu de l'analyse.

4.4.6.3 Extraction exhaustive (autre méthode acceptable)

4.4.6.3.1 Généralités

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 patient 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 exigences relatives au produit soumis à essai par une extraction exhaustive, il n'est pas nécessaire de soumettre à essai davantage le dispositif 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 30 premiers jours.

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 utilisées comprennent une extraction thermique suivie de l'analyse des gaz présents dans l'espace de tête, des extractions avec solvants, suivies soit d'une analyse des gaz de l'extrait, présents dans l'espace de tête, soit d'une chromatographie de l'extrait, soit enfin de la préparation d'un dérivé bromhydraté d'oxyde d'éthylène, déterminé avec un détecteur de chromatographie en phase gazeuse plus sensible, comme un détecteur à capture d'électrons.

4.4.6.3.2 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 l'espace de tête, comme décrit en K.4.3, constitue un exemple de méthode n'ayant pas recours à un liquide d'extraction. Lorsqu'elles sont réalisées de la manière spécifiée, les méthodes avec espace de tête 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 ne pas être 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 avec espace de tête lorsqu'il faut évaluer les taux résiduels d'oxyde d'éthylène dans des matériaux polymères tel que le poly-(méthylméthacrylate) afin d'assurer la récupération totale de l'oxyde d'éthylène.