
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

Partie 12:
**Préparation des échantillons et matériaux
de référence**

iTeh STANDARD PREVIEW —
Biological evaluation of medical devices —
Part 12: Sample preparation and reference materials
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-12:2002

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/887cfc86-bb86-4c23-98f0-af863debf286/iso-10993-12-2002>



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 10993-12:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/887cfc86-bb86-4c23-98f0-af863debf286/iso-10993-12-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/887cfc86-bb86-4c23-98f0-af863debf286/iso-10993-12-2002>

© ISO 2002

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

Version française parue en 2003

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	iv
Introduction	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
4 Contrôles expérimentaux	3
5 Matériaux de référence	4
5.1 Généralités	4
5.2 Certification des matériaux de référence pour les essais de sécurité biologique	4
6 Utilisation des matériaux de référence comme contrôles expérimentaux	4
7 Choix du matériau d'essai	5
8 Préparation des échantillons et des matériaux de référence	5
9 Choix des parties représentatives d'un dispositif	5
10 Préparation d'extraits de matériaux d'essai	6
10.1 Généralités	6
10.2 Récipients utilisés pour l'extraction	6
10.3 Conditions et méthodes d'extraction	6
10.4 Conditions d'extraction pour l'identification et l'estimation des risques dans des conditions d'utilisation exagérées	8
11 Rapport d'essai	9
Annexe A (informative) Contrôles expérimentaux	10
Annexe B (informative) Principes généraux et informations pratiques sur la préparation des matériaux d'essai et sur le choix des échantillons	12
Annexe C (informative) Principes d'extraction de l'échantillon	14
Bibliographie	16

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 10993-12 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 10993-12:1996), 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*
- *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 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 8: Sélection et qualification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques*
- *Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*
- *Partie 10: Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée*
- *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*

Des parties ultérieures concerneront d'autres aspects relatifs aux essais biologiques.

La présente version française de l'ISO 10993-12:2002 correspond à la version anglaise publiée le 2002-12-15 et corrigée le 2003-06-01.

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-12:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/887cfc86-bb86-4c23-98f0-af863debf286/iso-10993-12-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/887cfc86-bb86-4c23-98f0-af863debf286/iso-10993-12-2002>

Introduction

La présente partie de l'ISO 10993 spécifie des méthodes de préparation des échantillons et de sélection des matériaux de références destinés à être utilisés dans le cadre d'une évaluation biologique des dispositifs médicaux. En raison du nombre de dispositifs biologiques expérimentaux 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 dispositif expérimental 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. Chaque essai biologique exige une sélection de matériaux, de solvants et de conditions d'extraction.

La présente partie de l'ISO 10993 se fonde, dans la mesure du possible, sur les spécifications, les réglementations et les normes existantes au niveau international. Elle est régulièrement revue et soumise à révisions.

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-12:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/887cfc86-bb86-4c23-98f0-af863debf286/iso-10993-12-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/887cfc86-bb86-4c23-98f0-af863debf286/iso-10993-12-2002>

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 spécifie les exigences et fournit les lignes directrices sur les modes opératoires à suivre pour la préparation des échantillons et le choix des matériaux de référence destinés à être utilisés dans le cadre des essais relatifs aux dispositifs médicaux dans des systèmes biologiques, conformément à une ou plusieurs parties de l'ISO 10993.

La présente partie de l'ISO 10993 traite plus particulièrement les points suivants:

- le choix des matériaux d'essai;
- le choix des parties représentatives d'un dispositif;
- la préparation des échantillons;
- les contrôles expérimentaux;
- le choix des matériaux de référence et les exigences qui s'y rapportent;
- la préparation des extraits.

Il convient d'évaluer avec soin l'applicabilité de la présente partie de l'ISO 10993 aux matériaux résorbables, aux matériaux qui polymérisent in situ, aux dispositifs médicaux d'origine tissulaires et aux matériaux d'origine biologique.

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 10993-1:1997, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais*

ISO 14971, *Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

3.1 extraction dans des conditions accélérées
extraction destinée à permettre de mesurer le danger potentiel du dispositif ou du matériau, réalisée dans des conditions destinées à raccourcir le temps de relargage des substances vers le milieu

NOTE 1 Des exemples de conditions d'extraction accélérée sont une température élevée, une agitation, un milieu différent, etc.

NOTE 2 L'extraction accélérée ne provoquera pas de modification chimique des substances extraites.

3.2 blanc
milieu d'extraction ne contenant pas le matériau d'essai, retenu dans un récipient identique à celui dans lequel le matériau d'essai est maintenu, et soumis à des conditions identiques à celles auxquelles le matériau d'essai est soumis pendant l'extraction

NOTE Le but du blanc est d'évaluer les interférences possibles liées au récipient d'extraction, au véhicule et au processus d'extraction.

3.3 matériau de référence certifié MRC
matériau de référence, accompagné d'un certificat, dont une ou plusieurs valeurs de la ou des propriétés sont certifiées par une procédure qui établit sa traçabilité à l'établissement précis de l'unité dans laquelle les valeurs liées à ses caractéristiques sont exprimées, et pour laquelle chaque valeur certifiée est accompagnée d'une incertitude à un niveau de confiance indiqué

ITEH STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[Guide ISO 30]

NOTE «Matériau de référence standard (SRM)» est une marque déposée par le National Institute for Standards and Technology, Gaithersburg MD, États-Unis.

[ISO 10993-12:2002
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/887cfc86-bb86-4c23-98f0-af863debf286/iso-10993-12-2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/887cfc86-bb86-4c23-98f0-af863debf286/iso-10993-12-2002)

3.4 extraction dans des conditions exagérées
toute extraction destinée à aboutir à la libération de quantités de composants chimiques plus importantes que celles générées dans des conditions simulées

NOTE L'extraction exagérée ne doit pas provoquer de modification chimique du matériau ou des substances extraites (voir 10.3).

3.5 contrôle expérimental
substance ou matériau, possédant des réponses bien caractérisées, utilisé(e) au cours d'un essai spécifique afin d'évaluer si le dispositif d'essai a répondu de manière reproductible et adéquate

3.6 extrait
liquide résultant de l'extraction du matériau ou du témoin soumis à essai

3.7 homogène
propriété d'un matériau ayant une activité biologique spécifique ou non de donner de façon consistante une réponse biologique ou non, en tout point de sa structure ou de sa composition

NOTE Le matériau de référence est dit homogène si la réponse biologique à un essai spécifique se trouve être dans les limites d'incertitude spécifiées de l'essai, indépendamment du lot de matériau dont l'échantillon est extrait.

3.8**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 négative reproductible, une absence de réactivité ou un bruit de fond

NOTE En pratique, les témoins négatifs incluent les blancs, les véhicules/solvants et matériaux de référence.

3.9**témoin positif**

matériau ou substance qui, lors d'essais réalisés selon le mode opératoire décrit, démontre l'aptitude du système à fournir une réponse positive reproductible ou réactive lors de l'expérimentation

3.10**matériau de référence****MR**

matériau ou substance dont une ou plusieurs valeurs propres sont suffisamment reproductibles 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 Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, est considéré comme matériau de référence, toute substance ou matériau qui, lors d'essais réalisés selon le mode opératoire décrit, démontre l'aptitude du mode opératoire à fournir une réponse prévisible et reproductible. La réponse peut être négative ou positive.

3.11**extraction dans des conditions simulées**

extraction d'un matériau d'essai ou d'un échantillon à l'aide d'un milieu approprié et dans des conditions qui reproduisent l'utilisation du produit, et dont le but est d'évaluer le risque potentiel pour le patient ou l'utilisateur pendant son utilisation clinique normale

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/887cfc86-bb86-4c23-98f0-b62446786iso-10993-12-2002>

3.12**stabilité des valeurs intrinsèques du matériau**

capacité d'un matériau, lorsqu'il est stocké dans des conditions particulières, à conserver une réponse biologique donnée spécifique, dans des limites spécifiées, pendant une période de temps spécifique

[Guide ISO 30]

3.13**matériau d'essai**

matériau, dispositif, partie ou composant de dispositif échantillonné à des fins d'essais biologiques

3.14**échantillon pour essai**

extrait ou matériau d'essai soumis à des essais biologiques

4 Contrôles expérimentaux

Les contrôles expérimentaux doivent être utilisés lors d'évaluations biologiques pour valider un mode opératoire d'essai et/ou pour comparer les résultats entre matériaux. Selon les essais biologiques utilisés, des témoins négatifs et/ou positifs, ainsi que des blancs, doivent être utilisés.

NOTE Un même type de contrôle peut être applicable à différents essais et permettre une référence croisée à d'autres matériaux et méthodes d'essai établis. Des lignes directrices complémentaires relatives au choix des contrôles expérimentaux sont données dans l'Annexe A. L'utilisation de témoins positifs pour les essais in vivo peut être affectée par les exigences concernant la protection des animaux.

5 Matériaux de référence

5.1 Généralités

Les matériaux de référence sont établis par des laboratoires individuels. Le laboratoire individuel détermine l'étendue de la caractérisation chimique, physique et biologique. Des articles disponibles dans le commerce peuvent être utilisés comme matériaux de référence.

Le choix des matériaux de référence certifiés se fait en fonction de leur extrême pureté, de leurs caractéristiques critiques, de leur aptitude à l'emploi prévu et en général, de leur disponibilité. Les caractéristiques critiques chimiques, physiques et biologiques doivent être déterminées à l'aide d'essais interlaboratoires réalisés dans au moins trois laboratoires, et mises à la disposition du conducteur des essais par le distributeur.

NOTE Il est souhaitable que les fournisseurs s'engagent à mettre à la disposition des utilisateurs les matériaux de référence et matériaux de référence certifiés pendant au moins 5 ans. Il peut être également souhaitable que la source du matériau de référence ou du matériau de référence certifié publie une «formulation ouverte» du matériau, c'est-à-dire qu'elle publie la source des matériaux et les détails du processus nécessaire pour garantir l'uniformité des lots de matériau de référence.

5.2 Certification des matériaux de référence pour les essais de sécurité biologique

5.2.1 La qualification des matériaux de référence est une procédure qui permet d'établir la valeur qualitative ou numérique de la réponse biologique du matériau soumis à des conditions d'essai spécifiées, garantissant ainsi la reproductibilité de la réponse intra et/ou interlaboratoires. La gamme de réponses biologiques associées au matériau doit être établie à l'aide d'essais interlaboratoires.

5.2.2 La certification des matériaux de référence incombe aux fournisseurs. Le fournisseur détermine l'étendue de la caractérisation physique et chimique effectuée. Les laboratoires individuels qui utilisent les matériaux de référence identifient la caractérisation biologique nécessaire pour qualifier un matériau de référence destiné à être utilisé pour un essai ou un mode opératoire spécifique. Il est possible d'utiliser des articles disponibles dans le commerce comme matériaux de référence à condition qu'ils soient certifiés et qualifiés.

5.2.3 La certification des matériaux de référence est un mode opératoire qui permet d'établir la valeur qualitative ou numérique de la réponse biologique du matériau soumis à des conditions d'essai spécifiées. Ce processus sert à valider l'évaluation du matériau pour cette réponse particulière et aboutit à la délivrance d'un certificat. La réponse biologique du matériau doit être établie à l'aide d'essais interlaboratoires.

6 Utilisation des matériaux de référence comme contrôles expérimentaux

6.1 Les matériaux de référence ou les matériaux de référence certifiés doivent être utilisés lors d'essais biologiques comme matériaux de contrôle afin de démontrer l'aptitude d'un mode opératoire à fournir une réponse reproductible, comme par exemple positive et/ou négative. Tout matériau utilisé à cette fin doit être caractérisé à l'aide de chaque mode opératoire d'essai biologique pour lequel le matériau est souhaité. Un matériau caractérisé, puis certifié pour une réponse ou une méthode d'essai de référence, comme par exemple pour la réaction d'hypersensibilité retardée, ne doit pas être utilisé comme matériau de référence pour une autre méthode, par exemple, la cytotoxicité, sans une validation supplémentaire.

L'utilisation d'un matériau de référence rendra la comparaison entre les réponses obtenues dans les laboratoires plus aisée et contribuera à évaluer la reproductibilité de la performance de l'essai au niveau de chaque laboratoire. Pour comparer la réponse biologique, il est souhaitable d'utiliser des matériaux de référence présentant une gamme de réponses, par exemple minimales, intermédiaires ou élevées.

6.2 Les matériaux de référence utilisés comme contrôles expérimentaux doivent être conformes aux systèmes d'assurance qualité du fabricant et du laboratoire d'essai. Ils doivent être identifiés quant à leur source, leur fabricant, leur qualité et leur type. Les matériaux de référence sont préparés comme décrit à l'Article 8.

6.3 Les matériaux de référence utilisés pour des contrôles expérimentaux doivent appartenir à la même classe de matériau que l'échantillon, c'est-à-dire les polymères, les céramiques, les métaux, les colloïdes, etc. Toutefois, des produits chimiques purs peuvent être utilisés comme contrôles expérimentaux lors de protocoles mécanistiques, comme par exemple la génotoxicité et les tests de réaction d'hypersensibilité à immunité retardée.

7 Choix du matériau d'essai

7.1 L'essai doit être réalisé sur le produit fini ou sur des échantillons représentatifs des produits finis ou encore sur des matériaux préparés comme le produit fini (voir l'ISO 10993-1).

7.2 La même procédure de choix de matériaux d'essai s'applique lorsqu'un extrait est requis.

8 Préparation des échantillons et des matériaux de référence

8.1 Les échantillons et les matériaux de référence doivent être manipulés avec précaution de manière à éviter toute contamination. Tout résidu présent provenant du processus de fabrication doit être considéré comme faisant partie intégrante du dispositif, de la partie ou du composant de dispositif.

NOTE Des lignes directrices complémentaires concernant la préparation sont données à l'Annexe B.

8.1.1 Les échantillons prélevés sur des dispositifs stérilisés et des matériaux de référence doivent être manipulés de manière aseptique lorsque le protocole d'essai le permet.

8.1.2 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 de manière aseptique lorsque le protocole d'essai le permet.

8.1.3 Si les échantillons sont nettoyés avant d'être stérilisés, l'influence du processus de nettoyage et de l'agent nettoyant doit être prise en compte lors de la sélection et de la manipulation de l'échantillon.

8.2 Lorsque des échantillons stérilisés sont exigés pour l'essai, l'influence de la stérilisation ou du procédé de re-stérilisation sur l'échantillon et les matériaux de référence doit être pris en compte.

8.3 Lorsque les échantillons et matériaux de référence doivent être coupés en plusieurs morceaux comme il est décrit en 10.3.2.2, l'influence des surfaces qui, auparavant, n'étaient pas exposées, par exemple les lumières ou des surfaces incisées, doit être prise en compte. Les outils utilisés pour couper les dispositifs médicaux en parties représentatives doivent être aussi propres que possible afin d'éviter toute contamination.

9 Choix des parties représentatives d'un dispositif

9.1 Si un dispositif ne peut pas être soumis à essai en tant que dispositif complet, chaque matériau individuel présent dans le produit fini doit être représenté de manière proportionnelle dans l'échantillon soumis à essai.

9.1.1 Les échantillons de dispositifs ayant des revêtements de surface doivent comprendre à la fois le matériau de revêtement et le substrat.

9.1.2 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 lors de la fabrication d'une partie du dispositif et sont en contact avec les patients.

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