

Troisième édition
2007-11-15

Version corrigée
2008-02-15

**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 10993-12:2007

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/042a4a47-ed1f-4b90-bda3-858a9835ef0a/iso-10993-12-2007>



Numéro de référence
ISO 10993-12:2007(F)

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 10993-12:2007](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/042a4a47-ed1f-4b90-bda3-858a9835ef0a/iso-10993-12-2007)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/042a4a47-ed1f-4b90-bda3-858a9835ef0a/iso-10993-12-2007>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2007

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	1
4 Exigences générales	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	5
7 Choix des échantillons	5
8 Préparation des échantillons et des matériaux de référence	5
9 Choix des parties représentatives d'un dispositif	6
10 Préparation d'extraits d'échantillons d'essai	6
10.1 Généralités	6
10.2 Réipients utilisés pour l'extraction	6
10.3 Conditions et méthodes d'extraction	7
10.4 Conditions d'extraction pour l'identification et l'estimation des risques dans des conditions d'utilisation exagérées	9
11 Rapport d'essai	10
Annexe A (informative) Contrôles expérimentaux	11
Annexe B (informative) Principes généraux et informations pratiques sur la préparation et le choix des échantillons	13
Annexe C (informative) Principes d'extraction de l'échantillon	15
Bibliographie	18

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 troisième édition annule et remplace la deuxième édition (ISO 10993-12:2002), 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 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 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*
- *Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*
- *Partie 19: Caractérisations physicochimique, morphologique et topographique des matériaux [TS]*
- *Partie 20: Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux [TS]*

Les futures parties traiteront d'autres aspects importants des essais biologiques.

La présente version corrigée de l'ISO 10993-12:2007 inclut les corrections suivantes:

- page 3, modification de la définition 3.10;
- page 12, A.3: modification des numéros des notes de bas de page donnés en référence ainsi que correction du terme «organostanneux» en «organostannique».

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

[ISO 10993-12:2007](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/042a4a47-ed1f-4b90-bda3-858a9835ef0a/iso-10993-12-2007)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/042a4a47-ed1f-4b90-bda3-858a9835ef0a/iso-10993-12-2007>

Introduction

La présente partie de l'ISO 10993 spécifie des méthodes de préparation des échantillons et le choix des matériaux de référence dans le cadre d'une évaluation biologique des dispositifs médicaux.

Il est conseillé 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 des révisions.

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-12:2007](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/042a4a47-ed1f-4b90-bda3-858a9835ef0a/iso-10993-12-2007)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/042a4a47-ed1f-4b90-bda3-858a9835ef0a/iso-10993-12-2007>

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 des directives relatives aux modes opératoires à suivre pour la préparation des échantillons et le choix des matériaux de référence dans le cadre d'essais relatifs aux dispositifs médicaux dans des systèmes biologiques, conformément à une ou à plusieurs parties de l'ISO 10993. La présente partie traite spécifiquement les points suivants:

- le choix des échantillons;
- 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.

La présente partie de l'ISO 10993 n'est pas applicable aux matériaux ou aux dispositifs contenant des cellules vivantes.

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 10993-1:2003, *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

blanc

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

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

3.2
matériau de référence certifié (MRC)
matériau de référence, accompagné d'un certificat, dont une (ou plusieurs) valeur(s) de la (des) propriété(s) est (sont) certifiée(s) par une procédure qui établit son raccordement à une réalisation exacte de l'unité dans laquelle les valeurs de propriété sont exprimées, et pour laquelle chaque valeur certifiée est accompagnée d'une incertitude à un niveau de confiance indiqué

[ISO Guide 30, définition 2.2]

3.3
contrôle expérimental
substance possédant des réponses bien caractérisées, utilisée au cours d'un essai spécifique afin d'évaluer si le dispositif d'essai a répondu de manière reproductible et adéquate

3.4
extrait
liquide résultant de l'extraction de l'échantillon ou du témoin soumis à essai

3.5
homogène
propriété d'un matériau de structure et de composition uniformes, telles qu'il induise ou non une réponse biologique spécifique de façon consistante

NOTE Un 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, indépendante du lot de matériau dont l'échantillon est extrait.

3.6
témoin négatif
matériau et/ou substance bien caractérisés qui, lors d'essais réalisés selon un mode opératoire spécifique, démontrent l'aptitude du mode opératoire à fournir une réponse négative reproductible, non réactive ou minimale lors de l'expérimentation

NOTE En pratique, les témoins négatifs sont des matériaux de référence qui peuvent inclure les blancs et les véhicules/les solvants d'extraction.

3.7
témoin positif
matériau et/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

3.8
matériau de référence (MR)
matériau ou substance dont une (ou plusieurs) valeur(s) de la (des) propriété(s) est (sont) suffisamment homogène(s) et bien définie(s) pour permettre de l'utiliser pour l'étalonnage d'un appareil, l'évaluation d'une méthode de mesure ou pour l'attribution de valeurs aux matériaux

[ISO Guide 30, définition 2.1]

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.

3.9**stabilité**

capacité d'un matériau, lorsqu'il est entreposé dans des conditions spécifiées, à conserver une capacité à induire une réponse biologique spécifiquement définie, dans des limites spécifiées, pour une période de temps spécifiée

NOTE Adapté de l'ISO Guide 30, définition 2.7.

3.10**échantillon d'essai**

dispositif médical composant ou matériau (ou échantillon représentatif de celui-ci, fabriqué et traité par des méthodes équivalentes) ou un extrait ou une portion de celui-ci qui est soumis à des essais ou à une évaluation biologiques et chimiques

3.11**extraction avec simulation d'utilisation**

extraction pour démontrer la conformité aux exigences de la présente partie de l'ISO 10993 par évaluation des taux de matériau relargable acceptables pour le patient ou l'utilisateur, lors d'une utilisation de routine d'un dispositif, par une méthode d'extraction qui simule l'utilisation du produit

NOTE La charge de validation, incombant au laboratoire d'analyse, est destinée à démontrer que la simulation d'extraction est effectuée dans des conditions créant la plus grande sollicitation par rapport à l'utilisation prévue. Il convient de procéder à la simulation d'utilisation du produit en supposant que le dispositif est affecté à la catégorie la plus rigoureuse pendant la durée d'exposition et qu'il faut prendre en considération tant le ou les tissus exposés que la température d'exposition.

iTeh STANDARD PREVIEW

3.12**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 pourrait provoquer une modification chimique du matériau ou des substances extraites.

3.13**extraction dans des conditions accélérées**

extraction destinée à permettre le mesurage des matériaux relargables du dispositif ou du matériau réalisée dans des conditions destinées à raccourcir le temps de relargage des substances vers le solvant d'extraction, mais qui ne doit pas provoquer de modification chimique des substances extraites

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

3.14**extraction exhaustive**

extraction nécessaire pour que la quantité de matériau relargable retrouvée dans une extraction ultérieure représente moins de 10 % de celle détectée lors de l'extraction initiale, ou pour qu'il n'y ait plus d'augmentation analytiquement significative des taux cumulés de matériau relargué

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. Voir également Annexe C.

4 Exigences générales

4.1 Comme décrit dans l'ISO 14971, lors de l'identification et de l'estimation des risques liés aux dispositifs médicaux, on doit tenir compte des risques dus aux modifications ou à un contrôle insuffisant du processus de fabrication, au cours de la conception et de la préparation des échantillons d'essai, ainsi que de la préparation des extraits de ces dispositifs. Une attention particulière doit être accordée aux résidus de ces processus de fabrication, par exemple aux éléments traces et aux agents de désinfection et de nettoyage.

4.2 En raison du nombre de systèmes biologiques expérimentaux différents, décrits dans l'ISO 10993, les normes particulières s'y rapportant doivent être consultées pour s'assurer de la pertinence des présentes recommandations pour un système expérimental donné.

4.3 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 recommandations supplémentaires 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 des caractérisations chimique, physique et biologique. Des articles disponibles dans le commerce peuvent être utilisés comme matériaux de référence.

NOTE 1 Voir également l'ISO Guide 35.

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.

ISO 10993-12:2007

NOTE 2 Il est souhaitable que les fournisseurs s'engagent à mettre à disposition des utilisateurs les matériaux de référence et les matériaux de référence certifiés pendant au moins cinq 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 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, garantissant ainsi la reproductibilité de la réponse intralaboratoire et/ou interlaboratoires. La gamme de réponses biologiques associées au matériau doit être établie à l'aide d'essais interlaboratoires.

NOTE Voir également l'ISO Guide 34.

5.2.2 Les fournisseurs doivent certifier les matériaux de référence. Le fournisseur détermine l'étendue des caractérisations physique et chimique effectuées. Les laboratoires individuels qui utilisent les matériaux de référence doivent identifier 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, 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, 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.

NOTE 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 Lorsque les matériaux de référence sont utilisés pour des contrôles expérimentaux, ils 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 la génotoxicité et les essais de réaction d'hypersensibilité à immunité retardée.

iTeh STANDARD PREVIEW

7 Choix des échantillons(standards.iteh.ai)

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) ou sur des extraits appropriés de l'un de ces éléments. Le choix de l'échantillon doit être justifié.

NOTE Dans le cas de matériaux qui réticulent in situ, différents échantillons représentatifs du matériau réticulé par rapport à l'état non réticulé du matériau pourraient être nécessaires.

7.2 Le même mode opératoire de choix d'échantillons 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 directives supplémentaires concernant la préparation sont données à l'Annexe B.

- a) Les échantillons prélevés sur des dispositifs stérilisés et des matériaux de référence doivent être manipulés de manière aseptique lorsque le mode opératoire d'essai le permet.
- b) 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 mode opératoire d'essai le permet.
- c) 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.