

---

---

**Évaluation biologique des dispositifs  
médicaux —**

**Partie 18:  
Caractérisation chimique des matériaux**

*Biological evaluation of medical devices —  
Part 18: Chemical characterization of materials*  
**(standards.iteh.ai)**

ISO 10993-18:2005

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3c3b18be-7455-4c43-ba75-e045c19e731d/iso-10993-18-2005>



**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 10993-18:2005](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3c3b18be-7455-4c43-ba75-e045c19e731d/iso-10993-18-2005)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3c3b18be-7455-4c43-ba75-e045c19e731d/iso-10993-18-2005>

© ISO 2005

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](mailto:copyright@iso.org)  
Web [www.iso.org](http://www.iso.org)

Publié en Suisse

## Sommaire

Page

Avant-propos.....	iv
Introduction .....	vi
1 <b>Domaine d'application</b> .....	1
2 <b>Références normatives</b> .....	1
3 <b>Termes et définitions</b> .....	2
4 <b>Symboles et termes abrégés</b> .....	3
5 <b>Principes généraux</b> .....	3
6 <b>Mode opératoire de caractérisation</b> .....	4
6.1 <b>Généralités</b> .....	4
6.2 <b>Étape 1 — Informations qualitatives</b> .....	5
6.3 <b>Étape 2 — Équivalence de matériau</b> .....	6
6.4 <b>Étape 3 — Informations quantitatives</b> .....	6
6.5 <b>Étape 4 — Évaluation quantitative des risques</b> .....	6
6.6 <b>Étape 5 — Exposition clinique aux substances chimiques présentes, estimée</b> .....	6
7 <b>Paramètres et méthodes de caractérisation chimique</b> .....	6
7.1 <b>Généralités</b> .....	6
7.2 <b>Polymères</b> .....	7
7.3 <b>Métaux et alliages</b> .....	8
7.4 <b>Céramiques</b> .....	8
7.5 <b>Macromolécules naturelles</b> .....	9
8 <b>Rapport relatif aux données recueillies</b> .....	10
<b>Annexe A (normative) Diagramme résumant les étapes de génération des données de caractérisation chimique à utiliser pour l'évaluation toxicologique des risques</b> .....	11
<b>Annexe B (informative) Sources d'information pour la caractérisation chimique</b> .....	13
<b>Annexe C (informative) Principes pour juger de l'équivalence toxicologique</b> .....	16
<b>Bibliographie</b> .....	17

## 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 10993-18 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

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

[ISO 10993-18:2005](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3c3b18be-7455-4c43-ba75-e045c19e731d/iso-10993-18-2005)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3c3b18be-7455-4c43-ba75-e045c19e731d/iso-10993-18-2005>

- *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*
- *Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*

Les parties suivantes sont en cours d'élaboration:

- *Partie 19: Caractéristiques physico-chimiques, mécaniques et morphologiques*
- *Partie 20: Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux*

Des parties ultérieures concerneront d'autres aspects pertinents des essais biologiques.

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, l'annexe CEN concernant la mise en œuvre des Directives du Conseil européen a été supprimée.

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

[ISO 10993-18:2005](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3c3b18be-7455-4c43-ba75-e045c19e731d/iso-10993-18-2005)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3c3b18be-7455-4c43-ba75-e045c19e731d/iso-10993-18-2005>

## Introduction

L'ISO 10993-1 définit le cadre d'un programme structuré d'estimation pour l'évaluation de la sécurité biologique. L'ISO 10993-1:2003, Article 3 indique qu'il convient de privilégier l'adéquation des dispositifs à leur usage prévu pour choisir les matériaux à utiliser dans la fabrication du dispositif. Il convient que ce choix soit en rapport avec les caractéristiques et les propriétés du matériau et notamment en matière de propriétés chimiques, toxicologiques, physiques, électriques, morphologiques et mécaniques. Il faut nécessairement disposer de ces informations avant toute évaluation biologique. L'ISO 10993-1:2003, 7.2 indique que la validité permanente de l'acceptabilité de l'évaluation biologique constitue l'un des aspects fondamentaux d'un système de gestion de la qualité.

De même, l'ISO 14971 stipule qu'il convient de prendre en compte la nature chimique des matériaux dans le cadre d'une analyse toxicologique des risques.

Les exigences spécifiées dans le présent document visent à regrouper les informations utiles pour prédire la réponse biologique des matériaux indiqués ci-après:

- la composition chimique des matériaux utilisés dans les procédés de fabrication et notamment les additifs et les résidus de traitement tels que les résidus d'agents chimiques, de nettoyage, de désinfection et d'essai, les acides et les substances caustiques;
- la caractérisation des matériaux utilisés pendant la production de dispositifs médicaux et présents dans les dispositifs achevés;
- l'identification des matériaux constitutifs du dispositif médical;
- la capacité des matériaux des dispositifs médicaux à libérer des substances ou des produits de dégradation liés au processus de fabrication;
- les modifications au niveau des matériaux constitutifs induites par des modifications des processus de fabrication ou un contrôle insuffisant de ces processus.

Le contrôle des caractéristiques de composition des matériaux de fabrication est principalement détenu par les fournisseurs de ces matériaux. Cependant, d'autres caractéristiques sont grandement influencées par les exigences auxquelles le dispositif médical fini doit être conforme ainsi que les procédés employés par le fabricant du dispositif médical.

# Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

## Partie 18:

## Caractérisation chimique des matériaux

### 1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 décrit un cadre servant à l'identification d'un matériau et à la détermination et la quantification de ses composés chimiques. Les informations relatives à la caractérisation chimique obtenues peuvent servir à une large gamme d'applications importantes, par exemple:

- prendre part à l'évaluation de la sécurité biologique globale d'un dispositif médical (ISO 10993-1 et ISO 14971);
- mesurer le niveau de substances relargables dans un dispositif médical afin d'évaluer la conformité avec les limites admissibles pour cette substance dérivées d'une évaluation des risques relatifs à la santé (ISO 10993-17);
- juger de l'équivalence entre un matériau proposé et un matériau cliniquement établi;
- juger de l'équivalence d'un dispositif final à un prototype pour vérifier la pertinence des données relatives au prototype utilisées pour l'évaluation dudit dispositif;
- sélectionner les nouveaux matériaux potentiels afin de déterminer le caractère adéquat de ceux-ci au sein d'un dispositif médical pour une application clinique proposée.

La présente partie de l'ISO 10993 ne traite pas de l'identification ou de la quantification des produits de dégradation qui sont abordés dans l'ISO 10993-9, l'ISO 10993-13, l'ISO 10993-14 et l'ISO 10993-15.

Les normes de la série ISO 10993 s'appliquent en cas de contact direct ou indirect entre le matériau ou le dispositif et le corps (voir l'ISO 10993-1:2003, 4.2.1).

La présente partie de l'ISO 10993 s'adresse aux fournisseurs de matériaux et aux fabricants de dispositifs médicaux pour la conduite d'une évaluation de la sécurité 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 10993-1:2003, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais*

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

ISO 14971:2000, *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 donnés dans ISO 10993-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

**3.1 fournisseur**  
personne ou entreprise qui fabrique et/ou fournit les matériaux constitutifs servant à la fabrication d'un dispositif médical

**3.2 fabricant**  
personne physique ou morale en charge de la conception, de la fabrication, de l'emballage et de l'étiquetage d'un dispositif avant sa mise sur le marché sous son nom, que ces opérations soient réalisées par cette personne ou par une tierce personne pour son compte

**3.3 composant**  
article fabriqué à partir d'un matériau de base n'étant pas un dispositif médical dans la mesure où il ne constitue qu'une partie du dispositif médical

**3.4 convertisseur**  
personne ou entreprise qui transforme ou fabrique un matériau brut de départ en un produit semi-fini (par exemple des tiges, des tubes ou une couche laminée)

**3.5 caractérisation chimique**  
identification d'un matériau ainsi que l'identification et la quantification des substances chimiques présentes dans les matériaux ou les dispositifs médicaux finis

**3.6 extraction exhaustive**  
extraction jusqu'à obtention d'une quantité de résidus au niveau de l'extraction suivante inférieure à 10 % de la quantité détectée dans la première extraction

NOTE L'extraction est un procédé complexe influencé par la durée, la température, le rapport surface sur volume, le milieu d'extraction et l'équilibre des phases du matériau. L'équilibre des phases d'un matériau contrôle les quantités relatives de phases amorphes et cristallines présentes. Dans la phase amorphe, la température de transition vitreuse,  $T_g$ , régit la mobilité de la chaîne de polymères et le taux de diffusion dans la phase. En règle générale, la vitesse de diffusion est nettement plus élevée au-dessus de  $T_g$  qu'en dessous. La vitesse de diffusion est plus lente dans la phase cristalline.

Il convient que les conditions d'extraction ne modifient pas l'équilibre des phases du matériau. La modification de la phase a une incidence sur la quantité et le type de substances relargables. En cas d'extraction accentuée, il convient de tenir scrupuleusement compte de l'effet de températures plus élevées ou d'autres conditions sur la cinétique de l'extraction ainsi que de l'identité des agents d'extraction. Par exemple, en présence de températures élevées, deux problèmes se posent:

- a) l'énergie de l'augmentation en température peut induire une augmentation de la réticulation des polymères et par conséquent, réduire la quantité de monomère libre disponible pour la migration en provenance du polymère;
- b) l'augmentation en température est susceptible d'induire la formation de matériaux de dégradation qui ne se rencontrent pas habituellement dans le dispositif fini dans les conditions d'utilisation;
- c) l'augmentation en température peut provoquer la disparition du matériau relargable qui se rencontre habituellement dans le dispositif fini.



**3.7****extraction simulée**

extraction servant à évaluer le risque potentiel pour le patient ou l'utilisateur pendant une utilisation de routine d'un dispositif, cette extraction est conduite selon une méthode d'extraction utilisant un milieu approprié servant à simuler les conditions d'utilisation du produit

NOTE Voir la NOTE en 3.6.

**4 Symboles et termes abrégés**

Les termes abrégés suivants sont utilisés dans l'Article 7.

**Tableau 1 — Abréviations des méthodologies**

Abréviation	Méthode d'analyse
DMTA	Analyse thermomécanique dynamique
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage
EDX-SEM	Analyse de EDX – Microscopie électronique à balayage
FTIR	Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier
GC	Chromatographie en phase gazeuse
MS	Spectroscopie de masse <sup>a</sup>
GPC	Chromatographie par perméation de gel
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
ICP	Plasma inductif
IR	Spectroscopie Infrarouge
RMN	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire
UV	Spectroscopie Ultraviolet
XPS	Spectroscopie photoélectronique-X
XRF	Fluorescence X
Base de données 2D PAGE	Électrophorèse sur gel de polyacrylamide
<sup>a</sup> La spectroscopie de masse est souvent associée aux techniques de chromatographie, telles que GC-MS, LC-MS et MS-MS.	

**5 Principes généraux**

Pour évaluer la sécurité biologique du dispositif, tenir compte de la caractérisation chimique des matériaux utilisés dans un dispositif médical constitue un prérequis incontournable. Ce prérequis a également son importance pour juger de l'équivalence

- d'un matériau proposé et un matériau cliniquement établi, et
- d'un prototype et un dispositif achevé.

Un aperçu du mode opératoire de caractérisation chimique traité dans la présente partie de l'ISO 10993 et sa relation avec l'évaluation des risques sont présentés à l'Annexe A.

Pour décrire la composition chimique d'un matériau, des données qualitatives doivent être recueillies. Des données quantitatives doivent également être recueillies lorsque cela est pertinent dans le cadre de la sécurité biologique. Pour certains matériaux, des informations relatives à la composition peuvent être

obtenues grâce aux spécifications du matériau. Pour les matériaux tels que les polymères susceptibles d'avoir des formulations plus complexes, il convient de demander les informations relatives à leur composition au fournisseur du matériau. En l'absence de ce type d'informations, il convient d'analyser le matériau selon des techniques appropriées permettant de récolter des données relatives à sa composition.

L'identification des éléments constitutifs d'un matériau devant entrer dans la fabrication d'un dispositif médical permet de rechercher la toxicité intrinsèque de chaque constituant. Les données ainsi obtenues le sont dans le but d'une utilisation par le fabricant du dispositif médical dans le cadre de l'évaluation globale de la sécurité biologique dudit dispositif médical. Il est par conséquent primordial d'instaurer des contrôles afin d'empêcher le fournisseur du matériau de modifier la composition du matériau fourni sous une marque commerciale ou un agrément de fourniture sans en aviser le fabricant du dispositif médical au préalable. Il convient que le fabricant évalue les conséquences du moindre changement notifié sur la sécurité biologique du produit.

Tout constituant d'un matériau ou tout additif utilisé dans le procédé de fabrication d'un dispositif médical est potentiellement biodisponible. Pour évaluer les risques émanant des éléments constitutifs du produit, il est cependant nécessaire de recueillir les informations permettant de démontrer l'étendue de la disponibilité des éléments constitutifs dans les conditions d'utilisation réelles du produit fini. L'estimation peut être effectuée grâce à la conduite d'essais d'extraction sur le matériau. Pour garantir que le tout constituant susceptible d'être libéré en cours d'utilisation du produit fini est bien libéré dans le milieu d'extraction, mettre en œuvre des conditions d'extraction appropriées. Il est possible de conduire une analyse qualitative et/ou quantitative de l'extrait obtenu pour obtenir des données utilisables pour l'évaluation de la sécurité biologique du dispositif médical.

Il convient que la portée de la caractérisation chimique requise reflète la nature et la durée de l'exposition clinique et celle-ci doit être déterminée par une évaluation des risques toxicologiques fondée sur les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité biologique du dispositif. La caractérisation chimique reflète également la forme physique du matériau utilisé, par exemple liquides, gels, polymères, métaux, céramiques, composites ou matériaux d'origine biologique.

Le succès de la caractérisation chimique abordée dans le présent document requiert une étroite collaboration entre les spécialistes des matériaux, les chimistes et les spécialistes de l'évaluation des risques toxicologiques. Dans le cadre de cette collaboration, les spécialistes des matériaux et les chimistes fournissent les données qualitatives et quantitatives permettant au spécialiste de l'évaluation des risques de déterminer la sécurité du dispositif.

## 6 Mode opératoire de caractérisation

### 6.1 Généralités

Les données relatives à la caractérisation chimique sont obtenues selon un processus par étapes lié à l'évaluation des risques et un diagramme en cinq parties est représenté dans l'Annexe A. Les exigences relatives à la caractérisation chimique et les lignes directrices pour chaque étape sont indiquées de 6.2 à 6.6. Les méthodes analytiques doivent être sélectionnées afin d'obtenir les informations nécessaires à l'évaluation toxicologique. S'il est impossible de trouver des méthodes appropriées, de nouvelles méthodes adéquates doivent être mises au point. Avant la mise au point de nouvelles méthodes, il convient de consulter les normes, les monographies, les articles scientifiques ou les autres documents scientifiques pertinents existants pour vérifier l'existence de méthodes d'essai appropriées. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter et de valider les méthodes extraites de la littérature avant de les utiliser.

Les méthodes analytiques utilisées doivent être validées, motivées et faire l'objet d'un rapport (voir Article 8). La validation d'une méthode analytique est le processus qui consiste à vérifier la conformité des caractéristiques de performance de la méthode avec les exigences des applications d'analyse prévues. Les méthodes analytiques doivent être validées, le cas échéant, par rapport aux caractéristiques d'analyse justifiées indiquées ci-dessous:

- exactitude;
- fidélité;

- spécificité;
- limite de détection;
- limite de quantification;
- linéarité;
- plage;
- rugosité;
- robustesse;
- adéquation du système.

À chaque étape du mode opératoire de caractérisation, il doit être statué sur la pertinence des données récoltées pour servir de base à l'analyse des risques. En plus des exigences relatives à la caractérisation chimique du dispositif achevé, il convient que ce mode opératoire prenne en compte tous les matériaux utilisés dans un dispositif médical.

NOTE 1 Les étapes 2 et 4, 6.3 et 6.5 respectivement, font partie du processus d'évaluation des risques mais ne sont pas couvertes par la présente partie de l'ISO 10993. Elles sont mentionnées à titre d'information afin de relever l'importance de l'interaction entre la caractérisation chimique et l'évaluation des risques.

NOTE 2 Le fournisseur peut être à l'origine de méthodes analytiques appropriées. En l'absence de données de départ relatives à la composition, il est recommandé de procéder à une étude scientifique pour déterminer la nature probable du matériau de base et des additifs éventuels afin de disposer d'éléments pour la sélection des méthodes analytiques les plus appropriées au matériau concerné.

Si le matériau ou le dispositif est en contact direct ou indirect avec le corps, la présente partie de l'ISO 10993 est applicable (voir l'ISO 10993-1:2003, 4.2.1).

## 6.2 Étape 1 — Informations qualitatives

Décrire le matériau ou le dispositif et son utilisation prévue. Une description qualitative documentée de la composition du dispositif achevé comprenant les additifs et les résidus de traitement de chaque matériau utilisés dans le dispositif est requise (voir l'ISO 10993-1:2003, 3.3, Article 4 et Annexe B). Le niveau de données qualitatives fourni/requis doit refléter la catégorie du dispositif médical en termes de degré d'invasivité et de durée de l'exposition clinique ainsi que la nature des matériaux, ce niveau de données doit être justifié.

La description qualitative doit, le cas échéant, comprendre des informations détaillées relatives au lot, au fournisseur et aux spécifications de chaque matériau. Un matériau normalisé, comme l'ISO 5932-1, utilisé conformément à son utilisation prévue est considéré conforme à la présente exigence.

Il convient que les fabricants de dispositifs médicaux obtiennent, de préférence, les informations qualitatives et quantitatives relatives à la composition auprès du fournisseur du matériau de base. Il convient également que les informations qualitatives relatives à tout additif de traitement supplémentaire, par exemple des agents de démoulage, soient obtenues auprès des intervenants appropriés au sein de la chaîne de fabrication, de transformation et fabricants de composants y compris. La composition des matériaux doit, soit être conforme aux normes relatives aux matériaux applicables, soit être spécifiée par le fabricant. À ce stade, des informations qualitatives doivent être recueillies en nombre suffisant pour permettre d'identifier tous les risques de toxicité émanant des composants chimiques du matériau et être transmises à des fins d'évaluation des risques (voir l'ISO 14971:2000, 4.3).