

---

---

**Évaluation biologique des dispositifs  
médicaux —**

Partie 13:

**Identification et quantification de produits  
de dégradation de dispositifs médicaux à  
base de polymères**

iTeh STANDARD PREVIEW

(standards.iteh.ai)

*Biological evaluation of medical devices —*

*Part 13: Identification and quantification of degradation products from  
polymeric medical devices*

ISO 10993-13:2010

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b65c8f15-b480-4d46-bc11-ffb1c6e383c5/iso-10993-13-2010>



**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 10993-13:2010

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b65c8f15-b480-4d46-bc11-ffb1c6e383c5/iso-10993-13-2010>



**DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT**

© ISO 2010

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>Méthodes d'essai de dégradation</b> .....	2
4.1 <b>Généralités</b> .....	2
4.2 <b>Essai de dégradation accélérée</b> .....	6
4.3 <b>Essai de dégradation en temps réel dans un environnement simulé</b> .....	6
5 <b>Modes opératoires d'essai</b> .....	6
5.1 <b>Généralités</b> .....	6
5.2 <b>Caractérisation du matériau d'origine</b> .....	7
5.3 <b>Essai de dégradation accélérée</b> .....	7
5.4 <b>Essai de dégradation en temps réel dans un environnement simulé</b> .....	9
6 <b>Rapport d'essai</b> .....	11
<b>Annexe A (informative) Méthodes analytiques</b> .....	12
<b>Annexe B (informative) Fissuration sous contrainte dans un environnement donné (FCE) des polymères</b> .....	13
<b>Bibliographie</b> .....	15

## 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 10993-13 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 10993-13:1998), 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 processus 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 10993-13:2010](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b65c8f15-b480-4d46-bc11-ffb1c6e383c5/iso-10993-13-2010)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b65c8f15-b480-4d46-bc11-ffb1c6e383c5/iso-10993-13-2010>

## Introduction

Les produits de dégradation traités dans la présente partie de l'ISO 10993 résultent essentiellement de la rupture de la liaison chimique par hydrolyse et/ou oxydation en milieu aqueux tels que le corps humain. D'autres facteurs biologiques, tels que les enzymes, d'autres protéines et l'activité cellulaire, peuvent également modifier la vitesse et la nature de la dégradation.

Il ne faut pas oublier qu'un dispositif à base de polymères peut contenir des résidus et des substances relargables tels que monomères, oligomères, solvants, catalyseurs, additifs, charges et intermédiaires de fabrication. Il est nécessaire de prendre en compte ces composants qui, s'ils sont présents, peuvent perturber l'identification et la quantification des produits de dégradation. Il convient d'admettre que les monomères résiduels peuvent générer les mêmes produits de dégradation que le polymère lui-même. Si le lecteur est seulement intéressé par l'utilisation des résultats obtenus lors d'un essai de dégradation comme données d'entrée dans des essais ultérieurs d'évaluation biologique, il peut ne pas être intéressé par l'établissement d'une distinction entre produit relargable et produit de dégradation. Dans ce cas, tout le soin mis à séparer le produit relargable du produit de dégradation peut s'avérer inutile.

En raison du caractère général de la présente partie de l'ISO 10993, les normes de produit qui, lorsqu'elles sont disponibles, traitent de la formation de produits de dégradation dans des conditions d'utilisation plus pertinentes, peuvent être considérées comme une alternative. La présente partie de l'ISO 10993 est adaptée au tri de nouveaux polymères et/ou de polymères modifiés ayant un comportement de dégradation inconnu en cas de contact avec le corps. La présente partie de l'ISO 10993 ne reproduit pas la dégradation in vivo. L'utilisateur de la présente partie de l'ISO 10993 peut envisager de réaliser des essais de dégradation supplémentaires concernant les questions de dégradation in vivo.

Les implants à long terme peuvent ne pas se dégrader dans le délai des essais décrits dans la présente partie de l'ISO 10993. Le but de la présente partie de l'ISO 10993 est d'aider à déterminer les risques biologiques associés aux produits de dégradation potentiels des composants polymères des dispositifs médicaux. Comme indiqué ci-dessus, ces produits peuvent être engendrés par divers mécanismes de dégradation. La présente partie de l'ISO 10993 n'est pas destinée à donner une analyse complète de la dégradation du dispositif médical et de l'impact sur ses performances. L'utilisateur intéressé se référera aux normes de produit pertinentes.

Les produits de dégradation identifiés et quantifiés constituent la base de l'évaluation biologique en conformité avec l'ISO 10993-1, de l'évaluation des risques en conformité avec l'ISO 10993-17 et, le cas échéant, des études toxicocinétiques en conformité avec l'ISO 10993-16.

# Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

## Partie 13:

# Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères

## 1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 fournit des exigences générales pour la conception des essais dans un environnement simulé permettant d'identifier et de quantifier les produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères destinés à un usage médical.

La présente partie de l'ISO 10993 décrit deux méthodes d'essai permettant de générer des produits de dégradation, un essai de dégradation accélérée utilisée comme méthode à effet éliminatoire et un essai de dégradation en temps réel dans un environnement simulé. Pour les matériaux destinés à polymériser in situ, le polymère durci ou cuit doit être utilisé pour les essais. Les données obtenues doivent être utilisées lors de l'évaluation biologique du polymère. La présente partie de l'ISO 10993 ne prend en considération que les polymères non résorbables. Des modes opératoires similaires, mais auxquels ont été apportées les modifications appropriées, peuvent s'appliquer aux polymères résorbables.

La présente partie de l'ISO 10993 ne traite que des produits de dégradation résultant d'une altération chimique du dispositif médical à base de polymères dans son état final. Elle ne s'applique pas à la dégradation consécutive à une contrainte mécanique, à l'usure, à des rayonnements électromagnétiques ou à des facteurs biologiques tels que les enzymes, d'autres protéines et l'activité cellulaire, au cours de la durée d'utilisation prévue.

**NOTE** Un texte informatif débattant de la fissuration sous contrainte dans un environnement donné (FCE) des polymères est inclus comme aide potentielle à la conception d'études sur la dégradation (voir Annexe B).

La présente partie de l'ISO 10993 ne traite pas de l'activité biologique des débris et produits de dégradation solubles, mais il convient de l'évaluer selon les principes de l'ISO 10993-1, de l'ISO 10993-16 et de l'ISO 10993-17.

Étant donné la grande diversité des polymères utilisés dans les dispositifs médicaux, aucune technique analytique spécifique n'est identifiée ou imposée. La présente partie de l'ISO 10993 ne donne aucune exigence spécifique relative aux niveaux acceptables des produits de dégradation.

## 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 3696, *Eau pour laboratoire à usage analytique — Spécification et méthodes d'essai*

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

ISO 10993-9, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*

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

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

### 3 Termes et définitions

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

**3.1 monomère résiduel**  
composé(s) chimique(s) n'ayant pas réagi, utilisé(s) pour constituer les chaînes polymériques et se retrouvant dans le polymère final

**3.2 produit de dégradation**  
composé chimique résultant de la rupture du polymère, y compris tout composé produit par des réactions chimiques en chaîne

**3.3 polymères**  
matériaux constitués de molécules à chaîne longue et/ou réticulées composées de motifs appelés monomères

**3.4 dégradation hydrolytique**  
rupture des liaisons chimiques d'un polymère sous l'action de l'eau

NOTE L'eau peut avoir un pH neutre, acide ou alcalin et contenir des composés chimiques ou des ions supplémentaires.

**3.5 dégradation oxydative**  
rupture des liaisons chimiques d'un polymère sous l'action d'un ou plusieurs agents oxydants

**3.6 débris**  
matériau particulaire résultant de la dégradation d'un polymère

### 4 Méthodes d'essai de dégradation

#### 4.1 Généralités

##### 4.1.1 Conception de l'essai

Conformément à l'ISO 10993-9, des essais de dégradation doivent être réalisés pour générer, identifier et/ou quantifier des produits de dégradation. Si la dégradation est observée lors d'un essai accéléré, il est possible que l'identification et la quantification des produits de dégradation fournissent assez d'informations pour l'analyse du risque. Si ces informations sont insuffisantes pour l'analyse du risque, des essais en temps réel doivent être réalisés. La suite d'étapes devant être suivie est décrite en détail dans la présente partie de l'ISO 10993.

NOTE L'essai de dégradation accélérée peut être utilisé comme un essai éliminatoire. L'essai de dégradation en temps réel n'est pas nécessaire si aucune dégradation n'est observée lors de l'essai accéléré.



#### 4.1.2 Préparation des échantillons

S'ils ne sont pas spécifiquement traités par la (les) méthode(s) sélectionnée(s), les aspects généraux de la préparation de l'échantillon doivent être conformes à l'ISO 10993-12.

#### 4.1.3 Caractérisation du matériau d'origine

Les méthodes d'analyse permettant de caractériser le matériau d'origine doivent être choisies en fonction du polymère étudié. Le choix des techniques utilisées doit être consigné dans le rapport et justifié.

L'Annexe A propose une liste de méthodes analytiques et leur champ d'application pour la caractérisation des polymères.

#### 4.1.4 Solutions d'essai et matériel

##### 4.1.4.1 Solutions d'essai

###### 4.1.4.1.1 Généralités

Toute solution d'essai utilisée doit être décrite et justifiée dans le rapport d'essai.

La solution d'essai doit être choisie aussi proche que possible de l'environnement dans lequel il est prévu d'utiliser le dispositif médical à base de polymères.

Si l'environnement d'utilisation ne peut pas être simulé, les solutions d'essai données en 4.1.4.1.2 et en 4.1.4.1.3 peuvent être utilisées comme premier tri pour la dégradation. Ces solutions d'essai peuvent être plus sévères ou moins sévères que les polymères en termes de mécanismes de dégradation prévus, que l'environnement in vivo.

D'autres solutions d'essai peuvent être choisies pour un polymère ou un environnement d'utilisation spécifique.

NOTE S'il est prévu d'effectuer un essai biologique sur les débris ou sur la solution de dégradation, l'utilisation d'additifs antibactériens ou fongicides perturbera ces essais. Il pourrait donc s'avérer nécessaire de conserver un milieu stérile pendant toute la durée de l'essai de dégradation en temps réel.

###### 4.1.4.1.2 Solutions d'essai pour la dégradation par hydrolyse

Pour la dégradation par hydrolyse, les solutions d'essai suivantes sont suggérées:

- a) eau pour laboratoire à usage analytique, de qualité 2, conformément à l'ISO 3696;
- b) tampon.

NOTE Voir l'ISO 13781 pour des exemples de tampons utilisés dans les études de dégradation par hydrolyse.

###### 4.1.4.1.3 Solutions d'essai pour la dégradation par oxydation

Pour la dégradation par oxydation, les solutions d'essai suivantes sont suggérées:

- a) eau et peroxyde d'hydrogène, par exemple solution de peroxyde d'hydrogène à 3 %, conforme à la pharmacopée;
- b) réactif de Fenton [mélange de peroxyde d'hydrogène dilué et de sels ferreux, par exemple 100  $\mu\text{mol}$  de  $\text{Fe}^{2+}$  et 1 mmol de  $\text{H}_2\text{O}_2$ ].

Ces solutions oxydantes pourraient ne pas être stables à températures élevées ou à long terme. Le potentiel d'oxydation doit donc être vérifié et maintenu dans une plage appropriée.

Cette plage de stabilité doit être spécifiée, justifiée et doit figurer dans le rapport d'essai.

#### 4.1.4.2 Récipient

Selon la solution d'essai, utiliser de la verrerie de qualité chimique, des récipients en polytétrafluoréthylène ou en polypropylène, en système clos. Effectuer des contrôles pour évaluer la présence de contaminants provenant du récipient et apporter la preuve que les récipients utilisés n'auront pas d'incidence sur l'analyse.

#### 4.1.4.3 Balance

La balance utilisée pour déterminer la perte de masse doit pouvoir peser l'échantillon d'origine avec l'exactitude requise. Une exactitude de 1 % convient pour les matériaux résorbables, une exactitude d'au moins 0,1 % étant nécessaire pour des matériaux destinés à résister à la dégradation. Pour déterminer la masse de l'échantillon final, l'exactitude de la balance doit être de 0,1 % de la masse totale de l'échantillon pour les polymères résorbables et de 0,01 % pour les polymères stables.

L'exactitude et l'écart-type de la méthode de détermination de la perte de masse doivent être consignés dans le rapport d'essai.

#### 4.1.4.4 Appareil de séchage

Utiliser tout appareil pouvant sécher les échantillons d'essai jusqu'à masse constante, sans contamination ni perte de produits de dégradation volatils.

L'appareil doit être décrit et défini dans le rapport d'essai.

#### 4.1.4.5 Source de vide

iTeh STANDARD PREVIEW

Tout appareil d'aspiration pouvant créer un vide suffisant ( $< 0,5$  kPa) dans l'appareil de séchage est approprié.

L'appareil doit être décrit et défini dans le rapport d'essai.

ISO 10993-13:2010

#### 4.1.4.6 Appareillage pour la séparation des débris

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b65c8f15-b480-4d46-bc11-1b166c363c9/iso-10993-13-2010>

Tout appareil en mesure de séparer les débris produits au cours de l'étude de la dégradation peut être utilisé. Cela peut impliquer l'utilisation d'un filtre inerte, d'une centrifugeuse à température contrôlée ou des deux.

L'appareil doit être décrit et défini dans le rapport d'essai.

#### 4.1.5 Nombre d'échantillons d'essai

Trois échantillons d'essai au moins doivent être utilisés par période d'essai. Il peut s'agir du produit fini lui-même ou d'échantillons représentatifs de ce produit. Utiliser un récipient différent pour chaque échantillon. Effectuer un essai à blanc par période d'essai.

Le cas échéant, il convient d'utiliser un plus grand nombre d'échantillons pour chaque période d'essai si une analyse statistique valable est nécessaire.

#### 4.1.6 Forme et dimensions des échantillons d'essai

Les dimensions et la forme de l'éprouvette sont déterminantes pour créer des produits de dégradation en quantité suffisante. Si seule une partie du dispositif fini constitue l'échantillon, il convient d'éviter ou de réduire au strict minimum les surfaces qui ne sont pas destinées à se trouver en contact avec le milieu biologique.

Il convient de choisir les dimensions, la forme et la surface de l'échantillon de façon à pouvoir atteindre, dans un laps de temps acceptable, un équilibre avec la solution de dégradation et une masse constante pour déterminer l'équilibre des masses.

Si le dispositif médical comporte plus d'un matériau, il convient de prendre en considération les effets de synergie. Il est recommandé d'ajouter à la solution d'essai des parties représentatives des autres matériaux du dispositif qui ne sont pas censés être soumis à essai selon la présente partie de l'ISO 10993.

NOTE 1 Dans certaines circonstances, il peut s'avérer nécessaire de fabriquer un échantillon d'essai selon des méthodes de production, de nettoyage et de stérilisation identiques à celles utilisées pour la fabrication du dispositif.

NOTE 2 L'équilibre avec la solution de dégradation peut être impossible à atteindre dans le cas de polymères résorbables.

#### 4.1.7 Rapport masse/volume

Il convient que le rapport entre la masse de l'échantillon d'essai et le volume de la solution d'essai soit au moins de 1 g:10 ml. Les échantillons doivent être entièrement immergés dans la solution d'essai.

Le choix du rapport utilisé doit être noté et justifié dans le rapport d'essai.

Le rapport de 1 g:10 ml a été choisi pour des raisons pratiques. En utilisant ce rapport, il faut toutefois tenir compte du fait que la libération de produits de dégradation peut perturber le processus de dégradation lui-même et influencer sur le taux de dégradation et l'équilibre de la (des) réaction(s) de dégradation.

#### 4.1.8 Prétraitement de l'échantillon

L'échantillon doit être séché à masse constante pour établir les masses à l'équilibre. Si le dispositif contient des composants volatils, la méthode de séchage doit être choisie en conséquence.

Dans ce cas, la méthode et les conditions de séchage choisies doivent être indiquées et justifiées dans le rapport d'essai.

#### 4.1.9 Gamme de pH

ISO 10993-13:2010

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b65c8f15-b480-4d46-bc11->

Si le pH de la solution d'essai est un facteur important, il doit être maintenu dans une plage appropriée. Le pH doit être choisi en fonction de l'endroit où il est prévu d'utiliser le dispositif (par exemple estomac acide). Toute variation du pH consécutive à des phénomènes physiologiques, par exemple au cours d'une réaction inflammatoire, doit être prise en compte.

Le pH doit être noté et justifié dans le rapport d'essai.

NOTE Des températures élevées peuvent modifier la valeur du pH.

Il convient de se rendre compte que, si la valeur du pH ne se trouve pas dans la plage appropriée, les produits de dégradation générés pourraient (ou non) être les mêmes que ceux obtenus dans les conditions biologiques.

#### 4.1.10 Détermination des masses à l'équilibre

Une fois retiré de la solution d'essai, l'échantillon doit être rincé dans une quantité suffisante d'eau de qualité analytique. L'eau de rinçage doit être ajoutée à la solution d'essai avec tous les débris qu'elle contient. L'échantillon et les débris éventuellement recueillis sur le filtre ou dans la centrifugeuse doivent être séchés à masse constante. Déterminer ensuite les masses à l'équilibre.

NOTE Une grande quantité d'eau de rinçage peut exclure l'analyse de la phase fluide pour la recherche de substances relargables en raison de la dilution.

#### 4.1.11 Caractérisation du matériau à la fin de l'essai

La caractérisation du matériau doit se faire selon les mêmes méthodes que pour le matériau d'origine (voir 4.1.3).