

---

---

**Évaluation biologique des dispositifs  
médicaux —**

Partie 16:  
**Conception des études toxicocinétiques  
des produits de dégradation et des  
substances relargables**

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

*Biological evaluation of medical devices —*

*Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and  
leachables*

[ISO 10993-16:2010](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d79a9429-355b-4a12-a045-798bb69f75a4/iso-10993-16:2010)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d79a9429-355b-4a12-a045-798bb69f75a4/iso-10993-16:2010>



**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 10993-16:2010

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d79a9429-355b-4a12-a045-798bb69f75a4/iso-10993-16-2010>



**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

<b>Avant-propos</b> .....	<b>iv</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>vi</b>
<b>1</b> <b>Domaine d'application</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b> <b>Références normatives</b> .....	<b>1</b>
<b>3</b> <b>Termes et définitions</b> .....	<b>1</b>
<b>4</b> <b>Principes de conception des études toxicocinétiques</b> .....	<b>3</b>
<b>5</b> <b>Directives relatives aux méthodes d'essai</b> .....	<b>4</b>
<b>5.1</b> <b>Considérations générales</b> .....	<b>4</b>
<b>5.2</b> <b>Directives concernant les types d'essais spécifiques</b> .....	<b>5</b>
<b>5.2.1</b> <b>Généralités</b> .....	<b>5</b>
<b>5.2.2</b> <b>Absorption</b> .....	<b>6</b>
<b>5.2.3</b> <b>Distribution</b> .....	<b>6</b>
<b>5.2.4</b> <b>Métabolisme et excrétion</b> .....	<b>6</b>
<b>Annexe A (normative) Circonstances nécessitant d'envisager des études toxicocinétiques</b> .....	<b>8</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>10</b>

iTeh STANDARD PREVIEW

(standards.iteh.ai)

ISO 10993-16:2010

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d79a9429-355b-4a12-a045-798bb69f75a4/iso-10993-16-2010>

## 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 10993-16 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 10993-16:1997), 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 10993-16:2010](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d79a9429-355b-4a12-a045-798bb69f75a4/iso-10993-16-2010)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d79a9429-355b-4a12-a045-798bb69f75a4/iso-10993-16-2010>

## Introduction

La toxicocinétique a pour objet de décrire, en fonction du temps, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des composants étrangers au corps humain. La stabilité du (des) matériau(x) in vivo et l'élimination des substances relargables et des produits de dégradation prévus et intempestifs sont essentielles pour l'évaluation de l'innocuité d'un dispositif médical. Les études toxicocinétiques peuvent être fondamentales pour évaluer l'innocuité des matériaux utilisés dans le cadre de la mise au point d'un dispositif ou pour élucider le mécanisme qui régit les réactions défavorables observées. Les études toxicocinétiques peuvent également s'appliquer aux dispositifs médicaux contenant des ingrédients actifs. Il est indispensable d'étudier avec soin la nécessité de développer de telles études, sur la base de la nature et de la durée du contact entre le dispositif et le corps humain (voir Annexe A). À cet égard, la littérature toxicologique et les données toxicocinétiques existantes peuvent suffire.

Les risques éventuels engendrés par un dispositif médical peuvent être associés aux interactions de ses composants ou de leurs métabolites, avec le système biologique. En effet, les dispositifs médicaux peuvent libérer des substances relargables (par exemple des catalyseurs résiduels, des additifs de traitement, des monomères résiduels, des amalgames, des antioxydants, des plastifiants) et/ou des produits de dégradation, qui s'échappent du matériau et sont potentiellement en mesure de provoquer des effets néfastes à l'intérieur du corps.

Une littérature considérable a déjà été publiée sur l'utilisation des méthodes toxicocinétiques pour étudier l'influence des substances chimiques sur le corps humain (voir Bibliographie). Les méthodologies et les techniques employées lors de telles études forment la base des recommandations de la présente partie de l'ISO 10993. Des raisons justifiant le recours à la présente partie de l'ISO 10993 sont évoquées dans l'Annexe A.

[ISO 10993-16:2010](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d79a9429-355b-4a12-a045-798bb69f75a4/iso-10993-16-2010)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d79a9429-355b-4a12-a045-798bb69f75a4/iso-10993-16-2010>

# Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

## Partie 16:

# Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables

## 1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 énonce les principes de conception et de mise en œuvre des études toxicocinétiques relatives aux dispositifs médicaux. L'Annexe A décrit les considérations relatives à l'inclusion d'études toxicocinétiques dans l'évaluation biologique des dispositifs médicaux.

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

ISO 10993-2, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 2: Exigences relatives à la protection des animaux*

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*

ISO 10993-18, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*

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 donnés dans l'ISO 10993-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

### 3.1

#### **absorption**

processus par lequel une substance pénètre dans le sang et/ou dans le système lymphatique

### 3.2

#### **biodisponibilité**

étendue de l'absorption systémique d'une substance donnée

**3.3**

**biodégradation**

dégradation due à l'environnement biologique

NOTE La biodégradation peut être modélisée par des essais in vitro.

**3.4**

**biorsorption**

processus de dégradation d'un biomatériau dans l'environnement physiologique et d'élimination et/ou d'absorption du (des) produit(s) dérivé(s)

**3.5**

**clearance**

vitesse à laquelle une substance donnée est évacuée du corps ou de parties du corps par métabolisme et/ou par excrétion

**3.6**

$c_{max}$

concentration maximale d'une substance donnée dans le plasma, exprimée en masse par unité de volume

NOTE Lorsqu'il est fait référence à la concentration maximale dans un fluide ou dans un tissu, il est préférable de lui ajouter une identification appropriée, par exemple  $c_{max}$ , foie, exprimée en masse par unité de volume ou de masse.

**3.7**

**produit de dégradation**

produit issu d'un matériau résultant de la dégradation chimique du matériau d'origine

**3.8**

**distribution**

processus par lequel une substance absorbée et/ou ses métabolites circulent et se répartissent dans le corps

**3.9**

**excrétion**

processus par lequel une substance absorbée et/ou ses métabolites sont éliminés du corps

**3.10**

**extrait**

liquide résultant de l'extraction de la substance d'essai ou du témoin

**3.11**

**demi-vie**

$t_{1/2}$

temps nécessaire pour que la concentration d'une substance donnée diminue de 50 % par rapport à sa valeur initiale dans le même liquide corporel ou tissu

**3.12**

**substance relargable**

substance chimique qui migre à partir du dispositif ou du composant dans des conditions de stockage ou d'utilisation

NOTE Une substance relargable (telle que des additifs, un composant monomère ou un composant oligomère d'un matériau polymère) peut être extraite dans des conditions de laboratoire simulant les conditions normales d'exposition.

**3.13**

**durée moyenne de séjour**

moment statistique lié à la demi-vie, fournissant une estimation quantitative de la persistance d'une substance donnée à l'intérieur du corps

**3.14****métabolisme**

processus par lequel la structure d'une substance absorbée se modifie dans le corps sous l'effet de réactions enzymatiques et/ou non enzymatiques

NOTE Les produits de la réaction initiale peuvent subir des modifications ultérieures sous l'effet de réactions enzymatiques ou non enzymatiques, avant leur excrétion.

**3.15****substance d'essai**

produit de dégradation ou substance relargable utilisé(e) pour une étude toxicocinétique

**3.16**

$t_{\max}$   
instant auquel  $c_{\max}$  est observée

**3.17****volume de distribution**

$V_d$   
paramètre d'un modèle à compartiment unique décrivant le volume apparent qui contiendrait la quantité de substance d'essai présente dans le corps si celle-ci était uniformément répartie

**4 Principes de conception des études toxicocinétiques**

**4.1** Il convient de concevoir les études toxicocinétiques au cas par cas.

**4.2** Un protocole d'étude doit être rédigé avant le commencement des études. Ce dernier doit définir la conception des études, ainsi que les méthodes à employer. Les détails des domaines à définir sont indiqués de 4.3 à 4.8 et dans l'Article 5.

**4.3** Il convient de prendre en compte les résultats des études réalisées sur les substances relargables afin de déterminer les méthodes à utiliser pour les études toxicocinétiques. Il convient également de prendre en compte les informations relatives aux propriétés chimiques et physicochimiques, à la morphologie de la surface du matériau et aux propriétés biochimiques de toute substance relargable.

NOTE L'importance et le taux de libération des substances relargables dépend de leur concentration en surface, de leur migration vers la surface à l'intérieur du matériau, de leur solubilité et de leur débit dans le milieu physiologique.

**4.4** Il est recommandé d'entreprendre des études toxicocinétiques lorsqu'une substance relargable ou un produit de dégradation caractérisé(e) présente un potentiel toxique. Toutefois, il est possible, dans certaines conditions, de réaliser des études toxicocinétiques portant sur des mélanges. L'utilisation d'un liquide d'extraction (voir l'ISO 10993-12) ou d'un matériau, ou dispositif écrasé ou réduit en poudre, est également possible et doit être justifiée lors de la conception de l'étude.

**4.5** Les méthodes d'analyse doivent permettre de détecter et de caractériser les produits de dégradation, les substances relargables et les métabolites à l'intérieur des fluides biologiques et des tissus. En ce qui concerne les méthodes d'analyse, les autres parties de l'ISO 10993 doivent être utilisées si elles sont pertinentes. Leur description complète doit être présente dans le rapport d'étude (voir 5.1.11). Les méthodes d'analyse quantitative doivent être spécifiques, sensibles et reproductibles, et donner des résultats présentant une linéarité sur toute la gamme de concentration présumée des analytes. La validation de la méthode d'évaluation doit être présentée dans le rapport.

**4.6** La conception de l'étude doit définir le liquide physiologique, les tissus ou les excréta à partir desquels les taux relatifs aux produits à analyser seront déterminés.

NOTE Le sang étant facile à échantillonner, on le choisit souvent pour mener à bien l'étude des paramètres cinétiques et de l'absorption. Il est nécessaire de spécifier si l'analyse est réalisée sur le sang, sur le sérum ou sur le plasma, et de présenter la validation de ce choix. La liaison à des protéines circulantes ou des globules rouges peut être déterminée in vitro.

**4.7** Il convient que le rapport d'étude contienne des informations relatives aux liaisons de l'analyte dans l'échantillon (par exemple quantité et affinité) et qu'il démontre que ces liaisons ne tendent pas à faire sous-estimer la concentration de l'analyte.

**4.8** Il convient que des points de données soient présents en nombre suffisant et que des intervalles de temps adéquats soient choisis, afin de permettre la détermination des paramètres cinétiques. Il convient, en théorie, que ces points couvrent plusieurs demi-vies; en pratique, les contraintes imposées par la méthode d'analyse peuvent obliger à trouver un compromis.

## 5 Directives relatives aux méthodes d'essai

### 5.1 Considérations générales

**5.1.1** Il convient de réaliser l'étude sur des sujets dont l'espèce et le sexe sont appropriés. Il convient d'acclimater les animaux jeunes et en bonne santé aux conditions du laboratoire pendant au moins sept jours. Il convient, après l'examen, de les placer dans des cages à métabolisme individuelles, pendant une période d'acclimatation d'au moins 24 h. Il convient que les conditions environnantes soient conformes aux lignes directrices concernant la protection et l'utilisation des animaux (voir l'ISO 10993-2). Sauf spécification contraire du protocole, il convient, durant l'étude, de disposer à volonté d'un régime alimentaire traditionnel et d'eau potable. Il convient de répartir les animaux en groupes de manière aléatoire, pour chaque période étudiée; il convient de former des groupes d'au moins trois individus lorsque les animaux sont de taille réduite, et d'au moins deux individus pour les espèces plus grandes. Il convient de tuer les animaux sans cruauté, au moment approprié spécifié.

**5.1.2** Une substance d'essai sans marquage radioactif peut être utilisée, sous réserve qu'il existe des méthodes d'évaluation adéquates de la substance d'essai dans les échantillons appropriés, et que le métabolisme de la substance d'essai soit bien caractérisé.

**5.1.3** Si nécessaire, la substance d'essai peut être radiomarquée lorsqu'elle est stable du point de vue métabolique, de préférence avec du  $^{14}\text{C}$  ou du  $^3\text{H}$ , et qu'elle est d'une pureté radiochimique appropriée (> 97 %). Si du  $^3\text{H}$  est utilisé, il convient de prendre en compte la possibilité d'un échange du tritium. Il convient de diluer le composant radiomarqué, le cas échéant, avec une substance exempte de marquage.

**5.1.4** En cas d'utilisation d'un composant radiomarqué, l'activité spécifique et la pureté radiochimique de la substance d'essai doivent être connues.

**5.1.5** Il convient d'administrer la substance d'essai par une voie appropriée. Il convient que cette dernière soit adaptée à l'usage du dispositif médical. Il convient de préparer la substance d'essai dans un véhicule approprié en tenant compte des propriétés physicochimiques de la substance d'essai (substances relargables ou produits résiduels), en utilisant la voie et la dose d'administration appropriées. Il convient que la stabilité de l'échantillon, dans les conditions d'administration proposées, soit connue et mentionnée dans le rapport d'étude.

**NOTE** La conception de l'étude peut nécessiter le recours à une ou à plusieurs autres voies, à des fins de comparaison du pourcentage d'absorption.

**5.1.6** En cas d'études d'équilibrage de la dose, il convient que les animaux soient logés uniquement dans des cages à métabolisme.

**5.1.7** Il convient de prélever l'urine et les excréments et de les entreposer dans des récipients à basse température (ou dans des récipients contenant des conservateurs n'interférant pas avec l'analyse), afin d'éviter toute modification microbienne post-élimination ou spontanée. Il convient d'effectuer des prélèvements sanguins, destinés aux analyses de sang ou de plasma, en présence de l'anticoagulant approprié.

**5.1.8** Dans la mesure du possible, il convient de prélever les échantillons témoins avant d'effectuer le dosage. Certaines études ne permettent pas le prélèvement d'échantillons témoins (par exemple des tissus) sur les animaux d'essai et il convient, dans ce cas, d'effectuer ces prélèvements à partir d'un groupe témoin.

**5.1.9** Il convient que le moment des prélèvements soit choisi en fonction du type d'étude en cours, la durée oscillant entre quelques minutes et quelques heures, jours, semaines, voire quelques mois. Dans le cas d'études portant sur des excréta, cette durée est en général constituée de périodes de 24 h réparties sur au moins 96 h. Lorsque des échantillons sanguins sont nécessaires, le sang est prélevé selon un programme établi, qui s'étend de quelques minutes à une durée allant jusqu'à 72 h.

**5.1.10** Il convient de réaliser les études toxicocinétiques conformément aux bonnes pratiques de laboratoire.

**5.1.11** Le rapport d'étude doit, le cas échéant, comprendre les informations suivantes:

- a) la race et l'origine des animaux, l'âge et le sexe, les conditions environnantes, le régime alimentaire;
- b) la substance et l'échantillon d'essai, la pureté, la stabilité, la formule et la quantité administrée;
- c) les conditions d'essai, y compris le mode d'administration;
- d) les méthodes d'évaluation, d'extraction, de détection et de validation;
- e) le niveau global de récupération du matériau;
- f) un tableau des résultats individuels pour chaque temps étudié;
- g) le certificat de conformité à la norme de qualité ou aux bonnes pratiques de laboratoire;
- h) la discussion des résultats;
- i) l'interprétation des résultats.

iTech STANDARD PREVIEW  
(standards.itech.ai)

## 5.2 Directives concernant les types d'essais spécifiques

[ISO 10993-16:2010](https://standards.itech.ai/catalog/standards/sist/d79a9429-355b-4a12-a045-798bb69f75a4/iso-10993-16-2010)

**5.2.1 Généralités** <https://standards.itech.ai/catalog/standards/sist/d79a9429-355b-4a12-a045-798bb69f75a4/iso-10993-16-2010>

**5.2.1.1** Il convient de concevoir l'étude de manière à fournir les informations nécessaires pour l'évaluation des risques, il n'est donc généralement pas nécessaire d'examiner tous les aspects.

**5.2.1.2** Les études relatives à l'absorption, à la distribution, au métabolisme et à l'excrétion sont constituées d'une série d'examen pouvant être réalisés soit individuellement, auquel cas on examine un seul de ces aspects, soit collectivement, l'examen portant alors sur l'ensemble des aspects.

**5.2.1.3** Suivant la conception de l'étude, un certain nombre de paramètres cinétiques peut être défini, incluant le taux d'absorption, l'aire de la zone située sous la courbe représentant la concentration plasmatique en fonction du temps, l'aire de la zone située sous la partie initiale de la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps, le volume de distribution,  $c_{\max}$ ,  $t_{\max}$ , la demi-vie, la durée moyenne de séjour, le taux d'élimination et la clearance.

**5.2.1.4** Les paramètres cinétiques ne peuvent être déterminés que pour une espèce moléculaire précise; par conséquent, la spécificité et la sensibilité de l'évaluation doivent être adaptées à celle-ci. Les vrais paramètres cinétiques d'un composant donné ne peuvent être déterminés qu'à la suite d'une injection par voie intraveineuse. Il peut donc s'avérer nécessaire d'inclure une étude limitée d'injection par voie intraveineuse lors de la conception des études relatives aux paramètres cinétiques. Il est alors possible de calculer la fraction de dose absorbée, afin d'apporter des corrections à l'estimation des paramètres lors d'autres études.

**5.2.1.5** Pour déterminer les paramètres cinétiques, il convient d'utiliser le modèle cinétique approprié. Il existe un certain nombre de programmes informatiques permettant d'évaluer les paramètres cinétiques. Il convient que le logiciel fasse l'objet d'une validation avant son utilisation et que cette validation soit documentée. Il convient également que les hypothèses entrées dans le programme, ainsi que les choix en matière de modèles, fassent l'objet d'une documentation.