
**Implants cardiovasculaires et systèmes
extracorporels — Produits de
combinaison médicament-dispositif
vasculaire**

*Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular
device-drug combination products*

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO/TS 12417:2011](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011)

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-
56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011)



iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

ISO/TS 12417:2011

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2011

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	v
Introduction.....	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	2
3 Termes et définitions	2
4 Exigences générales	5
4.1 Classification	5
4.2 Emplacement clinique prévu	6
5 Performances prévues	6
6 Caractéristiques de conception	6
6.1 Généralités	6
6.2 Partie contenant le médicament du VDDCP (DCP)	7
6.2.1 Généralités	7
6.2.2 Matrice	7
6.2.3 Ingrédient pharmaceutique actif (IPA)	7
7 Matériaux	8
8 Évaluation de la conception	8
8.1 Généralités	8
8.2 Échantillonnage	9
8.3 Conditionnement des échantillons pour essai	9
8.4 Rapport	10
8.5 Essais de la partie de dispositif (DP) du VDDCP	11
8.6 Essais de la partie contenant le médicament (DCP) du VDDCP	11
8.7 Exigences relatives à la partie contenant le médicament (DCP) du VDDCP	11
8.7.1 Capacité à accéder	11
8.7.2 Capacité de déploiement du VDDCP et de relargage de l'IPA depuis la DCP	12
8.7.3 Capacité de retrait	14
8.7.4 Fonctionnalité	14
8.7.5 Compatibilité avec les fluides opératoires	16
8.7.6 Corrosion	16
8.7.7 Sécurité et compatibilité de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)	16
8.7.8 Biocompatibilité	16
8.8 Évaluation préclinique in vivo	17
8.8.1 Objectif	17
8.8.2 Objectifs spécifiques	17
8.8.3 Protocole	18
8.8.4 Acquisition de données	19
8.8.5 Rapport d'essai et informations supplémentaires	21
8.9 Évaluation clinique	22
8.9.1 Objectif	22
8.9.2 Objectifs spécifiques	22
8.9.3 Plan d'investigation clinique	22
8.9.4 Acquisition de données	23
8.9.5 Rapport final	25
9 Pharmacovigilance	26
10 Fabrication	26
10.1 Généralités	26

10.2	Analyse et rapport des matières premières (IPA)	27
10.3	Analyse et rapport des matières premières (excipients).....	27
10.4	Essais de libération des lots du VDDCP	28
11	Stérilisation	28
11.1	Produits fournis à l'état stérile	28
11.1.1	Étiquetage.....	28
11.2	Produits fournis à l'état non stérile	28
11.3	Résidus de stérilisation	29
12	Emballage	29
12.1	Protection contre les dommages au cours du stockage et du transport	29
12.1.1	Généralités	29
12.1.2	Conteneur unitaire	29
12.1.3	Conteneur de transport.....	29
12.1.4	Maintien de la stérilité pendant le transport	29
12.2	Marquage	30
12.2.1	Étiquette(s) du VDDCP	30
12.2.2	Étiquette de dossier	30
12.3	Informations fournies par le fabricant	30
12.3.1	Généralités	30
12.3.2	Informations et instructions d'utilisation (IFU).....	31
Annexe A (informative) Définitions des événements cliniques potentiels.....		32
Annexe B (informative) Informations sur les aspects médicamenteux et liés au dispositif — Documents applicables aux lignes directrices locales		37
Bibliographie	iTeh STANDARD PREVIEW	44

(standards.iteh.ai)

[ISO/TS 12417:2011](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011>

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.

Dans d'autres circonstances, en particulier lorsqu'il existe une demande urgente du marché, un comité technique peut décider de publier d'autres types de documents normatifs:

- une Spécification publiquement disponible ISO (ISO/PAS) représente un accord entre les experts dans un groupe de travail ISO et est acceptée pour publication si elle est approuvée par plus de 50 % des membres votants du comité dont relève le groupe de travail;
- une Spécification technique ISO (ISO/TS) représente un accord entre les membres d'un comité technique et est acceptée pour publication si elle est approuvée par 2/3 des membres votants du comité.

Une ISO/PAS ou ISO/TS fait l'objet d'un examen après trois ans afin de décider si elle est confirmée pour trois nouvelles années, révisée pour devenir une Norme internationale, ou annulée. Lorsqu'une ISO/PAS ou ISO/TS a été confirmée, elle fait l'objet d'un nouvel examen après trois ans qui décidera soit de sa transformation en Norme internationale soit de son annulation.

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/TS 12417 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 150, *Implants chirurgicaux*, sous-comité SC 2, *Implants cardiovasculaires et circuits extra-corporels*.

Introduction

La présente Spécification technique a été élaborée afin de définir des exigences minimales relatives aux produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire (VDDCP).

Seules les questions liées au(x) médicament(s) combiné(s) au dispositif vasculaire utilisant la fonction auxiliaire du VDDCP sont abordées par la présente Spécification technique.

NOTE Pour les questions liées au mode d'action principal du dispositif vasculaire, le lecteur pourra trouver utile de consulter d'autres Normes internationales (voir Bibliographie).

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO/TS 12417:2011](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011>

Implants cardiovasculaires et systèmes extracorporels — Produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire

1 Domaine d'application

1.1 La présente Spécification technique spécifie les exigences relatives aux produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire (VDDCP) sur la base des connaissances techniques et médicales actuelles. Les VDDCP sont des dispositifs médicaux ayant diverses indications cliniques, conçus pour être utilisés dans le système vasculaire sanguin chez l'homme. Un VDDCP comprend une ou plusieurs substances comme partie intégrante qui, si elles sont utilisées séparément, peuvent être considérées comme un produit médicamenteux (médicament), mais l'action de la substance médicamenteuse est auxiliaire à celle du dispositif afin d'appuyer le mode d'action principal du dispositif. En matière de sécurité, la présente Spécification technique définit les exigences relatives aux performances prévues, aux caractéristiques de conception, aux matériaux, à l'évaluation de la conception, à la fabrication, à la stérilisation, à l'emballage et aux informations fournies par le fabricant. Pour les produits implantés, la présente Spécification technique est considérée comme un complément à l'ISO 14630, qui spécifie les exigences générales relatives aux performances des implants chirurgicaux non actifs. Elle est également considérée comme un complément aux normes spécifiques aux dispositifs connexes, notamment la série de l'ISO 25539 qui spécifie les exigences relatives aux dispositifs endovasculaires. Les exigences énumérées dans la présente Spécification technique concernent également les VDDCP qui ne sont pas nécessairement des implants permanents.

NOTE En raison des variantes de conception parmi les produits traités par la présente Spécification technique, et en raison, dans certains cas, du caractère relativement récent de la mise au point de certains de ces produits, des essais in vitro normalisés acceptables et des résultats cliniques ne sont pas toujours disponibles. Lorsque de nouvelles données scientifiques et cliniques seront disponibles, il sera nécessaire de procéder à une révision appropriée de la présente Spécification technique.

1.2 Les dispositifs d'administration ou parties du dispositif d'administration relèvent du domaine d'application de la présente Spécification technique s'ils font partie intégrante du dispositif vasculaire et s'ils sont revêtus de médicament (par exemple cathéters à ballonnet revêtus de médicament ou fils guides revêtus de médicament).

1.3 Les pompes et les cathéters de perfusion qui ne contiennent pas de revêtements médicamenteux, et dans lesquels le mode d'action principal est l'administration d'un médicament, ne sont pas abordés dans la présente Spécification technique.

1.4 Les modes opératoires et les dispositifs utilisés avant et après l'introduction du VDDCP (par exemple les dispositifs d'angioplastie transluminale percutanée) sont exclus du domaine d'application de la présente Spécification technique s'ils n'affectent pas les aspects médicamenteux du dispositif.

1.5 La présente Spécification technique ne détaille pas l'évaluation pharmacologique des VDDCP. Certaines informations relatives aux exigences des différents organismes nationaux et régionaux compétents sont données dans l'Annexe B.

1.6 Les composants bioabsorbables des VDDCP (par exemple les revêtements) sont abordés dans la présente Spécification technique en ce qui concerne leur rapport avec les aspects médicamenteux du dispositif.

1.7 La présente Spécification technique n'aborde pas les questions liées aux tissus viables et aux matériaux biologiques non viables.

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 10993-7, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*

ISO 11135-1, *Stérilisation des produits de santé — Oxyde d'éthylène — Partie 1: Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux*

ISO 11137-1, *Stérilisation des produits de santé — Irradiation — Partie 1: Exigences relatives à la mise au point, à la validation et au contrôle de routine d'un procédé de stérilisation pour les dispositifs médicaux*

ISO 11607-1, *Emballages des dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal — Partie 1: Exigences relatives aux matériaux, aux systèmes de barrière stérile et aux systèmes d'emballage*

ISO 14155, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonnes pratiques cliniques*

ISO 14160, *Stérilisation des produits de santé — Agents stérilisants chimiques liquides pour dispositifs médicaux non réutilisables utilisant des tissus animaux et leurs dérivés — Exigences pour la caractérisation, le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation de dispositifs médicaux*

ISO 14630, *Implants chirurgicaux non actifs — Exigences générales*

ISO 14937, *Stérilisation des produits de santé — Exigences générales pour la caractérisation d'un agent stérilisant et pour la mise au point, la validation et la vérification de routine d'un processus de stérilisation pour dispositifs médicaux*

ISO/TS 12417:2011

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

ISO 17665-1, *Stérilisation des produits de santé — Chaleur humide — Partie 1: Exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des dispositifs médicaux*

NOTE Voir la Bibliographie pour plus d'informations régionales et spécifiques aux dispositifs concernant les normes et les documents d'orientation.

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 14630 ainsi que les suivants s'appliquent.

NOTE Les événements cliniques potentiels sont définis dans l'Annexe A.

3.1 ingrédient pharmaceutique actif
IPA
médicament
substance pharmacologiquement active (médicament ou produit médicamenteux) utilisée comme matière première, qui est enduite sur, fixée à ou incorporée dans le dispositif pour atteindre une fonction auxiliaire, notamment une réduction maximale de la resténose vasculaire

3.2**lot**

nombre de VDDCP, lors de l'étape de fabrication finale ou de l'étape pré-finale, qui ont subi les mêmes cycles de fabrication, utilisent les mêmes composants (par exemple même solution de revêtement, taille du dispositif) et sont conformes aux mêmes spécifications

NOTE Des essais de validation peuvent être réalisés pour démontrer que les variables de fabrication n'ont pas d'impact sur des spécifications telles que la teneur en médicament ou la libération du médicament et que ces variables de fabrication peuvent ainsi être utilisées dans un lot.

3.3**événements cliniques**

complications, défaillances ou observations relatives au dispositif lors de l'utilisation clinique du VDDCP

NOTE Ces événements peuvent ne pas avoir de signification clinique et peuvent ne pas être attribuables au VDDCP.

3.4**partie de dispositif du VDDCP****DP**

partie du VDDCP, conçue pour traiter une maladie vasculaire par le biais d'une intervention ou d'une implantation temporaire ou à long terme, qui n'exécute pas sa principale action prévue sur le corps humain par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, mais qui peut être assistée dans sa fonction par de tels moyens

3.5**médicament****produit médicamenteux**

IPA dans sa formulation finale, destiné à être administré au patient, qui est principalement conçu pour traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie et qui exécute sa principale action prévue dans ou sur le corps humain par des moyens pharmacologiques

[ISO/TS 12417:2011](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-5f69e/iso-ts-12417-2011)

3.6**partie contenant le médicament du VDDCP****DCP**

partie du VDDCP qui comprend la matrice ou l'ingrédient pharmaceutique actif, et interfaces du dispositif associé destinées à assister le mode d'action principal du dispositif et/ou diminuer ou améliorer un effet involontaire que le placement de la partie de dispositif peut stimuler

3.7**interface DCP**

limite ou interconnexion commune entre les différents constituants de la(des) partie(s) de dispositif et de la(des) partie(s) contenant le médicament d'un VDDCP

EXEMPLES

- a) interface entre la matrice avec IPA et les matériaux d'emballage en contact direct avec la DCP;
- b) surface(s) du dispositif;
- c) interface entre la matrice et l'IPA.

3.8**teneur en médicament**

quantité totale marquée d'IPA dans le VDDCP

NOTE La teneur en médicament peut être exprimée en µg/DCP d'une certaine taille.

3.9
relargage du médicament

interaction locale entre le médicament du VDDCP et l'environnement in vivo, que le médicament soit libéré du VDDCP, élué à partir du VDDCP ou qu'il reste fixé au VDDCP

3.10
impureté liée au médicament

toute substance dans la partie contenant le médicament qui n'est pas l'IPA ou un excipient, notamment les produits de dégradation involontaire du médicament, les impuretés liées à la synthèse du médicament, les isomères du médicament ou les solvants résiduels du médicament

NOTE Il peut exister d'autres impuretés évaluées séparément des impuretés liées au médicament qui sont liées à la fabrication de la matrice ou d'autres composants du VDDCP, ou séparément des adjuvants de fabrication tels que les monomères, catalyseurs, solvants résiduels liés à la matrice ou solvants résiduels de traitement.

3.11
profil de libération du médicament

caractérisation in vitro de l'IPA libéré par la DCP dans le temps

NOTE Par exemple, le profil de libération peut être déterminé à l'aide d'un essai d'éluion du médicament.

3.12
durabilité

capacité du VDDCP à conserver une robustesse adéquate du produit pendant l'utilisation opératoire (c'est-à-dire accès, déploiement, retrait), postopératoire et à long terme (c'est-à-dire dans le temps) conformément aux spécifications de conception

3.13
évaluer

estimer ou analyser qualitativement

ITEh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

3.14
excipient

matériau(x) supplémentaire(s) utilisé(s) pour fabriquer la partie contenant le médicament du VDDCP

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011>

EXEMPLES Polymères et adhésifs.

3.15
matrice

tout matériau organique ou inorganique, autre que les cellules vivantes, intentionnellement appliqué par un fabricant sur un dispositif vasculaire et conçu pour le stockage du médicament, l'activité locale du médicament à la surface et/ou l'activation, le retardement, le décalage ou la modification de la libération du médicament

NOTE Cette matrice peut être permanente ou temporaire (dissolvable ou dégradable) et peut inclure des traitements de surface tels que des amorces, et peut être un revêtement avec ou sans IPA. Elle peut comprendre plusieurs excipients et/ou IPA.

3.16
pharmacocinétique

absorption, distribution, métabolisme et élimination d'un médicament in vivo

3.17
fluides opératoires

sang, sérum, solution saline, milieux de contraste, anticoagulants et médicaments antiplaquettaires qui entrent en contact avec le VDDCP

3.18**étalon de référence**

terme général couvrant les substances de référence, les préparations de référence et les spectres de référence

NOTE Les étalons de référence sont utilisés pour identifier les substances, évaluer leur pureté et les analyser.

3.19**études de stabilité**

études réalisées selon un protocole de stabilité spécifié pour établir, étayer ou confirmer la durée de conservation d'un VDDCP

NOTE La ligne directrice ICH Q1A de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) fournit des recommandations supplémentaires relatives aux aspects médicamenteux de la DCP.

3.20**uniformité de la teneur en médicament**

comparaison de l'uniformité de la teneur en médicament parmi plusieurs DCP dans chaque lot par rapport au libellé de l'étiquette

3.21**produit de combinaison médicament-dispositif vasculaire VDDCP**

dispositif médical (mode d'action principal) comprenant un ou des IPA comme partie intégrante (mode d'action auxiliaire)

3.22**relargage du VDDCP**

positionnement physique ou mécanique d'un VDDCP au niveau d'un emplacement anatomique prévu par un dispositif de transport tel qu'un cathéter

3.23**déploiement du VDDCP**

libération physique ou mécanique de la DCP d'un VDDCP depuis un dispositif de transport tel qu'un cathéter

NOTE Le VDDCP peut être déployé de façon permanente (par exemple un implant tel qu'un stent à élution de médicaments) ou temporaire (par exemple un ballonnet à élution de médicaments).

3.24**spécifications du VDDCP**

liste de modes opératoires et de critères d'acceptation appropriés, notamment les limites numériques, les plages numériques ou d'autres critères relatifs aux essais décrits

NOTE 1 Les spécifications sont des normes qualitatives essentielles. Elles établissent l'ensemble des critères auxquels un VDDCP doit se conformer.

NOTE 2 L'ICH Q6A fournit des lignes directrices supplémentaires concernant les aspects médicamenteux relatifs à la DCP.

4 Exigences générales**4.1 Classification**

Un VDDCP est un produit qui est considéré comme étant un dispositif médical mais qui comprend des substances comme partie intégrante qui, si elles sont utilisées séparément, peuvent être considérées comme étant un produit médicamenteux. Il est classé dans la catégorie des dispositifs médicaux, à condition que l'action de la substance médicamenteuse soit auxiliaire à celle du dispositif, comme énoncé dans le libellé du produit et comme étayé par les données scientifiques fournies par le fabricant des dispositifs.

4.2 Emplacement clinique prévu

L'emplacement clinique prévu doit être identifié comme étant un ou plusieurs des emplacements suivants:

- a) aorte abdominale;
- b) fistule artério-veineuse pour accès vasculaire;
- c) carotide;
- d) artère/veine coronaire;
- e) artère/veine fémorale;
- f) iliaque;
- g) poplitée;
- h) artère/veine intracérébrale;
- i) artère/veine rénale;
- j) aorte thoracique;
- k) aorte thoraco-abdominale;
- l) artère/veine tibiale;
- m) autres vaisseaux artériels ou veineux à spécifier.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO/TS 12417:2011](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/619ce334-a334-4a49-9bb3-56a0b7c7e69e/iso-ts-12417-2011>

5 Performances prévues

Les exigences de l'ISO 14630 s'appliquent.

6 Caractéristiques de conception

6.1 Généralités

Les exigences de l'ISO 14630 s'appliquent.

Les caractéristiques de conception permettant de répondre aux performances prévues du VDDCP doivent également tenir compte au moins des éléments suivants:

- a) la capacité de la partie de dispositif (DP) du VDDCP (c'est-à-dire, dispositif sans IPA, matrice) à satisfaire à toutes les exigences spécifiques du produit pour le mode d'action principal (par exemple la fonction mécanique) qui sont définies dans les normes relatives au dispositif;
- b) la capacité de la partie contenant le médicament (DCP) du VDDCP à satisfaire les fonctions spécifiques du produit et à respecter les exigences du VDDCP telles que définies en 6.2.

6.2 Partie contenant le médicament du VDDCP (DCP)

6.2.1 Généralités

Les caractéristiques de conception permettant de répondre aux performances prévues de la DCP doivent également tenir compte au moins des éléments suivants:

- a) la capacité de la DCP à être déployée de façon fiable, précise et sûre;
- b) la compatibilité physique et chimique appropriée des interfaces de la DCP, c'est-à-dire le dispositif, le médicament, la matrice et l'emballage en contact direct avec la DCP;
- c) la conformité de la DCP aux exigences de l'ISO 10993-1 et à d'autres parties appropriées de la série de l'ISO 10993 (biocompatibilité);
- d) la conformité de la DCP aux spécifications du VDDCP pendant la fabrication et le stockage;
- e) la capacité d'administrer en toute sécurité la quantité prévue de médicament sur le site cible conformément aux spécifications du VDDCP lors de la libération du produit et pendant toute la durée de conservation déclarée;

NOTE Le respect des exigences de la spécification (voir 6.2.3) dépend de l'interaction de toutes les interfaces.

- f) l'interaction appropriée entre le VDDCP et les fluides opératoires.

6.2.2 Matrice

Les caractéristiques de conception permettant de répondre aux performances prévues de la matrice utilisée pour stocker et/ou libérer le médicament doivent également tenir compte au moins des points suivants:

- a) la capacité de la matrice à conserver une intégrité adéquate pendant l'utilisation opératoire et dans le temps conformément aux spécifications de conception (par exemple pas de délitage, décollements et points non couverts significatifs);
- b) la capacité de la matrice à conserver une résistance adéquate à la production involontaire de particules;
- c) la conformité de la matrice aux spécifications du VDDCP pendant la fabrication et le stockage;
- d) la conformité des dimensions, des propriétés physiques et chimiques et d'autres paramètres de la matrice (par exemple porosité, masse, densité, distribution, température de transition du verre, température de fusion, point de fragmentation) aux exigences de conception;
- e) si elle est soluble ou dégradable, la capacité de la matrice à contrôler le comportement de solubilité ou de dégradation et l'interaction des produits solubilisés ou de dégradation avec le corps (mécanisme de solubilité ou de dégradation, biocompatibilité de la matrice ainsi que des produits de dégradation);
- f) l'effet de l'imagerie [par exemple imagerie par résonance magnétique (échauffement provoqué par l'IRM) sur la matrice].

6.2.3 Ingrédient pharmaceutique actif (IPA)

Les caractéristiques de conception définies en vue de satisfaire aux performances prévues de l'IPA doivent également tenir compte au moins des points suivants:

- a) la conformité de la teneur en médicament, des impuretés et des dégradants aux spécifications de l'IPA au moment de la réception et pendant le stockage et la manipulation de l'IPA lors du processus de fabrication du VDDCP;
- b) la capacité à incorporer de manière reproductible, comme démontré par l'uniformité de la teneur et le médicament et la quantité souhaités dans le VDDCP;

- c) la capacité à appliquer le médicament sur le site cible conformément aux spécifications du VDDCP;
- d) la conformité de la teneur en médicament, des impuretés et des dégradants aux spécifications du VDDCP pendant la fabrication et le stockage;
- e) l'interaction appropriée entre le(s) médicament(s) et la matrice et/ou le dispositif auquel le(s) médicament(s) est(sont) appliqué(s);
- f) l'interaction appropriée entre le(s) médicament(s) et le tissu auquel le(s) médicament(s) est/sont appliqué(s);
- g) l'effet de l'imagerie (par exemple IRM) sur le médicament d'un VDDCP (par exemple échauffement).

NOTE Des lignes directrices supplémentaires concernant les aspects médicamenteux sont données dans l'ICH Q6A ainsi que dans les monographies générales et individuelles de pharmacopées des différentes régions [par exemple la pharmacopée américaine (USP), la pharmacopée japonaise (JP) et la pharmacopée européenne (EP)].

7 Matériaux

Les exigences de l'ISO 14630 doivent s'appliquer. Des essais supplémentaires spécifiques de certains matériaux (par exemple métaux, polymères, médicaments) doivent être réalisés pour déterminer l'applicabilité du matériau destiné à être utilisé lors de la conception.

8 Évaluation de la conception

STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

8.1 Généralités

Les exigences de l'ISO 14630 doivent s'appliquer. Une analyse des risques doit être effectuée et les exigences de l'ISO 14971 doivent s'appliquer.

Pour les propriétés énoncées dans l'article relatif à l'évaluation de la conception de la présente Spécification technique, une justification doit être fournie en cas de décision de ne pas évaluer des propriétés.

À l'heure où la présente Spécification technique est rédigée, il est impossible de prendre en considération toutes les technologies futures et émergentes. Ces VDDCP devront être évalués d'après les exigences de base de la présente Spécification technique. Il peut également être nécessaire d'effectuer des essais qui ne font pas partie du domaine d'application de la présente Spécification technique pour caractériser ces systèmes. Prendre en considération les modes de défaillance du dispositif et leurs effets sur les performances de l'implant lors de l'identification des essais appropriés.

Quelles que soient les modifications apportées aux matériaux, à la construction, à la configuration, à l'application ou aux méthodes de traitement, une analyse appropriée de l'impact potentiel de la modification sur les modes de défaillance et sur les performances du système VDDCP doit être effectuée. Des essais appropriés doivent être réalisés dès que cela s'avère nécessaire.

Lors de l'évaluation des caractéristiques de conception ayant trait aux performances du VDDCP, il convient d'envisager d'utiliser un dispositif témoin à des fins de comparaison.

Des essais visant à établir la durée de conservation déclarée doivent être effectués en répétant les essais de dispositif et de médicament appropriés sur le VDDCP vieilli final. La sélection des essais doit être justifiée.

En cas d'utilisation de différents sites de fabrication de produits finis, il convient de considérer la production de données de libération/stabilité du lot appropriées visant à garantir la fiabilité et l'équivalence du produit fini sur les sites de fabrication. Certains organismes de réglementation l'exigent (par exemple les organismes américains; voir également l'Annexe B).

Pour les produits VDDCP, des essais de stabilité à long terme, complétés par des essais de stabilité accélérée tels que définis par les lignes directrices ICH, doivent être utilisés pour définir les caractéristiques du médicament relatives à la durée de conservation du produit. Des lignes directrices supplémentaires relatives aux essais de stabilité des produits VDDCP sont données dans l'ICH Q1A(R2), l'ICH Q1B(R2), l'ICH Q1D et l'ICH Q1E. De plus, l'ICH Q3B(R2) et l'ISO 10993 fournissent des lignes directrices sur la manière de procéder aux essais d'identification des impuretés et/ou produits de dégradation. Les lignes directrices ICH incluent des périodes d'essai et des conditions environnementales spécifiques qui peuvent ne pas être appropriées à toutes les conceptions de produit, conditions de stockage ou régions climatiques. Les intervalles d'essai pour l'identification des produits de dégradation dépendront des caractéristiques de dégradation potentielles de l'IPA et/ou de la matrice, ainsi que de la durée de conservation du dispositif médical.

Il convient également d'envisager d'effectuer des essais appropriés aux zones climatiques pour définir le lieu de mise sur le marché du produit. L'Annexe 2 du rapport technique 953 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) inclut les zones climatiques dont les conditions peuvent être appropriées aux essais de stabilité. Il convient également de consulter les définitions des zones climatiques données dans les normes et les lignes directrices locales (par exemple ASEAN, USP).

8.2 Échantillonnage

Il convient d'utiliser un plan d'échantillonnage garantissant qu'une représentation adéquate des données a été obtenue pour chaque paramètre mesuré. Les caractéristiques de conception liées au médicament et/ou à la matrice du système VDDCP doivent se révéler représentatives des produits destinés à être commercialisés, notamment toutes les tailles, toutes les configurations et tous les composants. Il convient que l'échantillonnage soit représentatif de la gamme de conceptions de dispositifs; il n'est pas indispensable de procéder à des essais de stabilité pour chaque taille (par exemple méthodes des extrêmes et de la matrice pour incorporer l'analyse du pire des cas). Les tailles de VDDCP sélectionnées pour les essais doivent correspondre, pour chaque essai, à la ou les combinaisons les plus défavorables des dimensions pertinentes du VDDCP. Il convient de justifier la sélection de l'échantillon. Il peut être nécessaire d'effectuer une analyse pour identifier la ou les tailles de VDDCP qui présentent le plus fort potentiel de défaillance.

L'ICH Q1D donne des lignes directrices supplémentaires relatives à l'analyse mixte utilisant les méthodes des extrêmes/de la matrice [par exemple tailles minimale, intermédiaire (par exemple analyse du pire des cas) et maximale du VDDCP]. Il convient d'analyser des échantillons des extrêmes de certains facteurs de conception (par exemple résistance) à tout moment.

Il convient que l'échantillonnage garantisse une représentation adéquate de la variabilité prévue lors de la fabrication des dispositifs. Pour les aspects médicamenteux du VDDCP, il convient d'analyser au moins trois lots des échantillons représentatifs de la partie contenant le médicament du VDDCP pendant la durée de conservation.

NOTE 1 Le plan d'échantillonnage peut varier selon les essais de caractérisation, de libération et de stabilité.

NOTE 2 Si l'on ne prévoit pas d'apporter des modifications pendant la durée de conservation, il peut être approprié d'évaluer certaines propriétés seulement au moment de la fabrication.

Pour les essais dont les paramètres de confiance et de fiabilité sont spécifiés, la taille de l'échantillon doit avoir une base statistique. Pour tous les essais, le nombre d'échantillons doit être justifié.

8.3 Conditionnement des échantillons pour essai

Il convient de soumettre tous les échantillons à une stérilisation, notamment à des stérilisations multiples, le cas échéant, à moins que l'utilisation de produits non stérilisés soit justifiée.

Des tolérances maximale et minimale pour le paramètre du procédé de conditionnement dans un cycle peuvent produire différentes propriétés pour le VDDCP. De plus, toute modification apportée aux cycles de stérilisation ou aux paramètres du procédé dans un cycle peut avoir un impact sur les propriétés du VDDCP. Il convient donc d'en tenir compte.