

NORME ISO
INTERNATIONALE 10993-16

Troisième édition
2017-05

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 10993-16:2017
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a4725de3-649d-489f-b7a7-54e4a082cf8a/iso-10993-16-2017>



Numéro de référence
ISO 10993-16:2017(F)

© ISO 2017

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-16:2017

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a4725de3-649d-489f-b7a7-54e4a082cf8a/iso-10993-16-2017>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2017, Publié en Suisse

Droits de reproduction réservés. Sauf indication contraire, 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, l'affichage sur l'internet ou sur un Intranet, sans autorisation écrite préalable. Les demandes d'autorisation peuvent être adressées à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Ch. de Blandonnet 8 • CP 401
CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland
Tel. +41 22 749 01 11
Fax +41 22 749 09 47
copyright@iso.org
www.iso.org

Sommaire

Page

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

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-16:2017](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a4725de3-649d-489f-b7a7-54e4a082cf8a/iso-10993-16-2017)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a4725de3-649d-489f-b7a7-54e4a082cf8a/iso-10993-16-2017>

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 (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

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. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou dans la liste des déclarations de brevets reçues par l'ISO (voir www.iso.org/brevets).

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir le lien suivant: www.iso.org/iso/fr/avant-propos.html.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*.

Cette troisième édition annule et remplace la deuxième édition (ISO 10993-16:2010), qui a fait l'objet d'une révision technique avec les modifications suivantes:

- a) la définition en [3.1](#) a été modifiée à des fins d'éclaircissement;
- b) l'[Article 4](#) a été modifié à des fins d'éclaircissement;
- c) l'[Article 5](#) a été modifié à des fins d'éclaircissement;
- d) des informations concernant les études toxicocinétiques portant sur des nano-objets ont été ajoutées;
- e) l'[Article A.4](#) a été modifié à des fins d'éclaircissement.

Une liste de toutes les parties de la série de normes ISO 10993 est disponible sur le site de l'ISO.

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 médical 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, auquel cas la législation pharmaceutique doit être prise en compte. Il est indispensable d'étudier avec soin la nécessité de développer des études toxicocinétiques, sur la base de la nature et de la durée du contact entre le dispositif et le corps humain (voir [A.2](#)). 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, etc.) 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 du présent document. Des raisons justifiant le recours au présent document sont évoquées à l'[Annexe A](#).

(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-16:2017](#)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a4725de3-649d-489f-b7a7-54e4a082cf8a/iso-10993-16-2017>

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-16:2017](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a4725de3-649d-489f-b7a7-54e4a082cf8a/iso-10993-16-2017)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a4725de3-649d-489f-b7a7-54e4a082cf8a/iso-10993-16-2017>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 16:

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

1 Domaine d'application

Le présent document 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 suivants cités dans le texte constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences 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*

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.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <http://www.electropedia.org/>
- ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <http://www.iso.org/obp>

3.1

absorption

processus d'assimilation biologique d'une substance dans ou à travers un tissu, le sang et/ou le système lymphatique

3.2

biodisponibilité

étendue de l'*absorption* (3.1) systémique d'une substance donnée

3.3

biodégradation

dégradation due à l'environnement biologique

Note 1 à l'article: La biodégradation peut être modélisée par des essais *in vitro*.

3.4

biorésorption

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* (3.14) et/ou par *excrétion* (3.9)

3.6

c_{\max}

concentration maximale d'une substance donnée dans le plasma

Note 1 à l'article: Lorsqu'il est fait référence à la concentration maximale dans un fluide ou un tissu, il convient 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* (3.15) 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 1 à l'article: 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* (3.11), 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 1 à l'article: Les produits de la réaction initiale peuvent subir des modifications ultérieures sous l'effet de réactions enzymatiques ou non enzymatiques, avant leur *excrétion* (3.9).

3.15

substance d'essai

produit de dégradation (3.7) ou *substance relargable* (3.12) utilisé(e) pour une étude toxicocinétique

3.16 t_{\max} instant auquel c_{\max} (3.6) 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* (3.15) 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; voir [Annexe A](#).

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 [4.7](#) et dans [l'Article 5](#).

4.3 Il convient de prendre en compte les résultats des études d'extraction (voir l'ISO 10993-12 et l'ISO 10993-18) 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 dépendent 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 dans des circonstances exceptionnelles 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 [5.1.10](#)). Les méthodes d'analyse quantitative doivent être spécifiques, sensibles et reproductibles (voir l'ISO 10993-18). La limite de détection/quantification doit être définie et justifiée.

Une validation/qualification de la méthode doit être effectuée.

4.6 La conception de l'étude doit définir le liquide physiologique, les tissus ou les excreta à partir desquels les taux relatifs aux produits à analyser seront déterminés. Le niveau de récupération du produit à analyser dans la matrice doit être documenté.

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 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; envisager d'utiliser les mêmes espèces que pour les études de toxicité systémique. Il convient que les conditions de protection des animaux soient conformes aux lignes directrices concernant la protection et l'utilisation des animaux (voir l'ISO 10993-2).

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, il convient que la substance d'essai soit radiomarquée lorsqu'elle est stable du point de vue métabolique, de préférence avec du ^{14}C ou du ^3H , et qu'elle soit d'une pureté radiochimique appropriée (>97 %). Si du ^3H est utilisé, il convient de prendre en compte la possibilité d'un échange du tritium. L'activité spécifique et la pureté radiochimique de la substance d'essai doivent être connues et consignées dans le rapport.

5.1.4 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 de dégradation), en utilisant la voie et la dose d'administration appropriées. La stabilité de la substance d'essai dans le véhicule doit être connue et mentionnée dans le rapport.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a4725de3-649d-489f-b7a7-54e4a082cf8a/iso-10993-16-2017>

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.

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

5.1.6 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 d'un anticoagulant approprié.

5.1.7 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.

5.1.8 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 une période de 24 h répartie 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.

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

5.1.10 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 (s'il s'agit de femelles, indiquer l'état reproducteur), 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/qualification;
- 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 présentation et la discussion des résultats;
- i) l'interprétation des résultats.

5.2 Directives concernant les types d'essais spécifiques

5.2.1 Généralités

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'examens 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.

Dans certains cas, il convient d'envisager une injection par voie intra-artérielle car certains composés sont connus pour être éliminés dans le système pulmonaire.

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.