NORME INTERNATIONALE

**ISO 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

*Biological evaluation of medical devices —*

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

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

© ISO 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**

© ISO 2017 – Tous droits réservés

# 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.

 © ISO 2017 – Tous droits réservés

# 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. II 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.

© ISO 2017 – Tous droits réservés

# 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)

© ISO 2017 – Tous droits réservés

**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


© ISO 2017 – Tous droits réservés

**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. II 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** II 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,

© ISO 2017 – Tous droits réservés