

Première édition
2000-12-01

Corrigée et réimprimée
2001-04-01

**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

**Partie 15:
Identification et quantification des produits
de dégradation issus des métaux et alliages**

iTeh STANDARD PREVIEW

Biological evaluation of medical devices —

*Part 15: Identification and quantification of degradation products from
metals and alloys*

ISO 10993-15:2000

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a342d9aa-4d09-4e42-a2a5-b53c23f805de/iso-10993-15-2000>



Numéro de référence
ISO 10993-15:2000(F)

© ISO 2000

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 10993-15:2000

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a342d9aa-4d09-4e42-a2a5-b53c23f805de/iso-10993-15-2000>

© ISO 2000

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.ch
Web www.iso.ch

Imprimé en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos.....	iv
Introduction.....	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	2
4 Méthodes d'essai de dégradation	3
4.1 Généralités	3
4.2 Conditions préalables	3
5 Réactif et préparation des échantillons	3
5.1 Documentation relative aux échantillons	3
5.2 Solution d'essai (électrolyte)	3
5.3 Préparation des échantillons pour essai	4
6 Essais électrochimiques	4
6.1 Appareillage	4
6.2 Préparation de l'échantillon pour l'essai électrochimique	5
6.3 Conditions d'essai	5
6.4 Mesurages potentiodynamiques	5
6.5 Mesures potentiostatiques	7
7 Essai d'immersion	7
7.1 Appareillage	7
7.2 Préparation des échantillons	8
7.3 Essai d'immersion	8
8 Analyse	8
9 Rapport d'essai	8
Annexe A (informative) Schéma du circuit de mesurage électrochimique	10
Annexe B (informative) Schéma d'une cellule électrolytique	11
Annexe C (informative) Exemples d'électrolytes alternatifs pour les essais électrochimiques	12
Bibliographie	13

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 3.

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 de la présente partie de l'ISO 10993 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.

La Norme internationale ISO 10993-15 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

L'ISO 10993 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*:

- *Partie 1: Évaluations et essais*
- *Partie 2: Exigences concernant la protection des animaux*
- *Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction*
- *Partie 4: Choix des essais concernant 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 8: Sélection et qualification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques*
- *Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*
- *Partie 10: Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée*
- *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 utilisant l'évaluation des risques relatifs à la santé*
- *Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*

Les parties ultérieures traiteront d'autres aspects significatifs des essais biologiques.

Les annexes A, B et C de la présente partie de l'ISO 10993 sont données uniquement à titre d'information.

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-15:2000](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a342d9aa-4d09-4e42-a2a5-b53c23f805de/iso-10993-15-2000)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a342d9aa-4d09-4e42-a2a5-b53c23f805de/iso-10993-15-2000>

Introduction

Un des risques potentiels pour la santé, posé par les dispositifs médicaux, peut être dû aux interactions des produits de dégradation induits par une réaction électrochimique avec le système biologique. Par conséquent, l'évaluation de produits de dégradation potentiels issus de matériaux métalliques, à l'aide de méthodes convenant à l'essai de comportement électrochimique de ces matériaux, est une phase nécessaire à l'essai de qualité biologique des matériaux.

Le milieu corporel contient toujours des cations de sodium, de potassium, de calcium et de magnésium, des anions de chlorure, de bicarbonate et de phosphate, ainsi que des acides organiques, à des concentrations généralement comprises entre 2×10^{-3} mol et 150×10^{-3} mol. Une variété de molécules organiques telles que les protéines, les enzymes et les lipoprotéines sont également présentes, mais leurs concentrations peuvent être très variables. Des études antérieures ont conclu que les molécules organiques n'avaient pas d'influence significative sur la dégradation des implants métalliques. Cependant, des études plus récentes ont indiqué qu'il y a lieu de prendre en compte les interactions entre implants et protéines. En fonction d'un produit particulier ou d'une application particulière, il peut également être nécessaire de prendre en compte une modification du pH du milieu d'essai.

Dans ces milieux biologiques, les matériaux métalliques peuvent subir une certaine dégradation et les différents produits de dégradation peuvent interagir avec le système biologique de différentes façons. Par conséquent, l'identification et la quantification de ces produits de dégradation constituent une phase importante dans l'évaluation de la qualité biologique des dispositifs médicaux.

ITEH STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-15:2000](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a342d9aa-4d09-4e42-a2a5-b53c23f805de/iso-10993-15-2000)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a342d9aa-4d09-4e42-a2a5-b53c23f805de/iso-10993-15-2000>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 15:

Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 fournit les lignes directrices relatives aux exigences générales pour la conception des essais d'identification et de quantification des produits de dégradation issus de dispositifs médicaux métalliques finis ou d'échantillons des matériaux correspondants prêts pour une utilisation clinique. Elle ne s'applique qu'aux produits de dégradation créés par une modification chimique du dispositif métallique fini et au moyen d'un essai de dégradation in vitro accéléré. Il est possible que les résultats d'essai ne reflètent pas le comportement de l'implant ou du matériau dans le corps. En raison du caractère accéléré de ces essais, la méthodologie chimique décrite est un moyen de générer des produits de dégradation en vue d'analyses ultérieures.

La présente partie de l'ISO 10993 ne s'applique pas aux produits de dégradation induite par l'application d'une contrainte mécanique.

NOTE La dégradation induite par une action mécanique, telle que l'usure, peut être couverte par une norme de produit spécifique appropriée. Si les normes de produit proposent des méthodologies applicables spécifiques au produit pour l'identification et la quantification des produits de dégradation, il convient de prendre en compte ces normes.

En raison de la grande variété des matériaux métalliques utilisés dans la fabrication des dispositifs médicaux, la présente partie de l'ISO 10993 n'indique aucune technique d'analyse spécifique pour la quantification des produits de dégradation. La présente partie de l'ISO 10993 ne traite pas de l'identification d'éléments à l'état de trace ($< 10^{-6}$) contenus dans le métal ou l'alliage analysé. Elle ne fournit aucune exigence spécifique relative aux niveaux admissibles de produits de dégradation.

L'activité biologique des produits de dégradation n'est pas couverte par la présente partie de l'ISO 10993, mais il convient qu'elle soit évaluée conformément aux principes contenus dans les articles correspondants de l'ISO 10993-1 et de l'ISO 10993-17.

2 Références normatives

Les documents normatifs suivants contiennent des dispositions qui, par suite de la référence qui y est faite, constituent des dispositions valables pour la présente partie de l'ISO 10993. Pour les références datées, les amendements ultérieurs ou les révisions de ces publications ne s'appliquent pas. Toutefois, les parties prenantes aux accords fondés sur la présente partie de l'ISO 10993 sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer les éditions les plus récentes des documents normatifs indiqués ci-après. Pour les références non datées, la dernière édition du document normatif en référence s'applique. Les membres de l'ISO et de la CEI possèdent le registre des Normes internationales en vigueur.

ISO 3585, *Verre borosilicaté 3.3 — Propriétés.*

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

ISO 10993-15:2000(F)

ISO 8044, *Corrosion des métaux et alliages — Termes principaux et définitions.*

ISO 10993-1, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais.*

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

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

ISO 10993-13, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 13: Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères.*

ISO 10993-14, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 14: Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques.*

ISO 10993-16, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 16: Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables.*

3 Termes et définitions

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, les termes et définitions donnés dans l'ISO 8044, l'ISO 10993-1, l'ISO 10993-9, l'ISO 10993-12 ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1 alliage

matériau composé d'un élément métallique auquel est ajouté un ou plusieurs autres éléments métalliques ou non métalliques

3.2 électrolyte

solution contenant des ions et permettant le passage d'un courant électrique

3.3 potentiel en circuit ouvert

potentiel d'une électrode mesuré par rapport à une électrode de référence ou à une autre électrode, sans passage de courant vers ou en provenance de cette électrode

3.4 potentiel de limite passive

E_a
potentiel de la limite positive de la plage passive de l'électrode

Voir Figure 1.

3.5 potentiel de rupture

E_p
potentiel critique de l'électrode au-dessus duquel se produit de la corrosion transpassive ou localisée

Voir Figure 1.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-15:2000](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a342d9aa-4d09-4e42-a2a5-b53c23f805de/iso-10993-15-2000)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a342d9aa-4d09-4e42-a2a5-b53c23f805de/iso-10993-15-2000>

4 Méthodes d'essai de dégradation

4.1 Généralités

Pour identifier et quantifier les produits de dégradation issus des métaux et des alliages utilisés dans les dispositifs médicaux, une combinaison de deux modes opératoires est décrite. Le choix du mode opératoire d'essai doit être justifié selon la fonction du dispositif médical.

Le premier mode opératoire décrit est une combinaison d'un essai potentiodynamique et d'un essai potentiostatique. Le second mode opératoire décrit un essai d'immersion.

L'essai potentiodynamique sert à déterminer le comportement électrochimique général du matériau analysé et certains points spécifiques (E_a et E_p) de la courbe potentiel/densité de courant.

L'essai d'immersion sert à la dégradation chimique du matériau d'essai afin de générer des produits de dégradation à analyser.

S'il existe une possibilité de perte de revêtement d'un substrat métallique due à la dégradation, il faut prendre en considération les produits de dégradation potentiels issus de matériaux métalliques ainsi que le revêtement même. De plus, si un substrat métallique revêtu de matériau non métallique doit être soumis à l'essai, les exigences de l'ISO 10993-13 et/ou de l'ISO 10993-14 doivent être prises en considération afin de déterminer les produits de dégradation potentiels du revêtement.

Les produits de dégradation identifiés et quantifiés constitue la base d'évaluation de la réponse biologique et, si nécessaire, des études toxicocinétiques conformément à l'ISO 10993-16.

4.2 Conditions préalables

(standards.iteh.ai)

Les vitesses des réactions de dégradation électrochimique sont sensibles aux faibles variations des conditions d'essai, à l'instrumentation, à la préparation et à l'état de l'échantillon. Par conséquent, l'essai de dégradation électrochimique doit être réalisé dans un laboratoire disposant des équipements appropriés, par du personnel expérimenté et compétent. Il implique la maintenance et l'étalonnage corrects de l'équipement d'essai. Les méthodes et les conditions de fonctionnement des équipements doivent également être validées.

NOTE Pour l'essai de dégradation électrochimique, les conditions de stabilité, de temps de préchauffage, etc., peuvent être vérifiées par conformité à la référence [1].

5 Réactif et préparation des échantillons

5.1 Documentation relative aux échantillons

La composition générale du (des) matériau(x) soumis à essai doit être documentée.

5.2 Solution d'essai (électrolyte)

La solution d'essai (électrolyte) à utiliser doit être appropriée à l'utilisation prévue du dispositif médical. Tous les produits chimiques doivent être de qualité analytique et dissous dans de l'eau de qualité 2 conformément à l'ISO 3696.

Le premier choix pour l'électrolyte doit être une solution aqueuse isotonique à 0,9 % de chlorure de sodium. D'autres électrolytes comme la salive artificielle ou le plasma artificiel peuvent être utilisés. Des exemples de compositions alternatives sont donnés à l'annexe C.

Dans le rapport d'essai, le choix de l'électrolyte doit être justifié. Si une autre solution que la solution aqueuse à 0,9 % de chlorure de sodium est utilisée, le pH de l'électrolyte doit être spécifié.

5.3 Préparation des échantillons pour essai

5.3.1 Échantillons pour essai

La sensibilité des essais de dégradation chimique dépend des variations de la composition du matériau, de la méthode de fabrication du matériau et des procédés de traitement de surface. Le mode d'échantillonnage, la forme des échantillons et la préparation de la surface sont, par conséquent, primordiaux. Les échantillons doivent être représentatifs des dispositifs finis.

5.3.2 Échantillonnage

Pour chaque essai chimique, au moins deux échantillons doivent être préparés comme spécifié dans l'ISO 10993-12. Si les résultats d'essai présentent des divergences importantes, les raisons de ces divergences doivent être déterminées, et d'autres échantillons doivent être soumis à essai.

Si l'échantillon métallique présente des propriétés anisotropiques résultant des conditions de fabrication, il convient que les essais prévoyant l'exposition d'une seule surface incluent des échantillons découpés parallèlement au sens transversal et au sens longitudinal de fabrication.

5.3.3 Forme des échantillons

Pour l'essai de dégradation, il est possible d'utiliser des échantillons standards de forme circulaire ou rectangulaire ou plate présentant une seule surface libre, s'ils sont préparés d'une façon comparable au dispositif médical représentatif. Les échantillons des éléments du dispositif réel peuvent avoir une forme et un état de surface quelconques. Néanmoins, l'essai doit être réalisé dans des conditions bien contrôlées qui doivent être consignées.

La surface exposée à l'électrolyte de l'échantillon doit être déterminée avec une exactitude de 10 %, ou meilleure, de la surface géométrique totale afin de garantir l'exactitude et la répétabilité de la détermination des taux de dégradation.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a342d9aa-4d09-4e42-a2a5-b53c23f805de/iso-10993-15-2000>

5.3.4 État de surface de l'échantillon

Étant donné que l'état de surface d'un matériau peut influencer sur son comportement électrochimique, l'état de surface des échantillons pour essai doit être identique à celui du dispositif médical fini et doit être décrit dans le rapport d'essai. Pour comparer les résultats d'essai des différents matériaux, l'état de surface des échantillons pour essai doit être le même.

6 Essais électrochimiques

6.1 Appareillage

6.1.1 Cellules d'essai, de taille appropriée en verre borosilicaté en conformité avec l'ISO 3585, équipées d'un moyen de contrôle de la température du bain avec une précision de ± 1 °C.

6.1.2 Potentiostat permettant un balayage, avec une plage de potentiel de ± 2 V et une gamme d'intensité de sortie allant de 10^{-9} A à 10^{-1} A.

6.1.3 Voltmètre, ayant une impédance d'entrée élevée ($> 10^{11}\Omega$) ainsi qu'une sensibilité et une exactitude permettant de détecter une variation de 1 mV sur une plage de ± 2 V.

6.1.4 Ampèremètre, capable de mesurer une intensité à 1 % près de la valeur absolue dans une plage d'intensité comprise entre 10^{-9} A et 10^{-1} A.

6.1.5 Électrode de travail (éprouvette pour essai).

6.1.6 Contre-électrode(s) en platine (grille, plaque ou fil) ou en carbone vitreux, d'une surface au moins 10 fois supérieure à la surface de l'électrode de travail.

6.1.7 Électrode de référence.

6.1.8 pH-mètre d'une sensibilité de $\pm 0,1$.

L'annexe A fournit une représentation schématique d'un circuit de mesurage électrochimique pouvant être utilisé comme système à potentiel variable.

L'annexe B fournit une représentation schématique d'une cellule électrolytique.

6.2 Préparation de l'échantillon pour l'essai électrochimique

Monter l'éprouvette pour essai dans un support d'électrode étanche, de manière que seule la surface d'essai soit en contact avec l'électrolyte. Prendre soin d'éviter de créer des conditions favorables à l'apparition de fissures de corrosion entre le montage et l'échantillon. Avant l'essai, nettoyer la surface aux ultrasons pendant 10 min à 15 min dans l'éthanol, puis la rincer soigneusement avec une eau très pure de qualité 2 conformément à l'ISO 3696 et la transférer immédiatement dans la cellule d'essai.

6.3 Conditions d'essai

Remplir la cellule d'essai avec le réactif d'essai (électrolyte). Si le comportement électrochimique est sensible à la température dans une plage de 10 °C à 50 °C, maintenir la cellule d'essai à (37 ± 1) °C. Réduire le niveau d'oxygène dans l'électrolyte à l'aide d'azote exempt d'oxygène ou d'argon à un taux d'environ 100 cm³/min⁻¹ pendant au moins 30 min avant le début de l'essai. Agiter l'électrolyte soit avec le gaz, soit par des moyens mécaniques, afin d'éviter des gradients de concentration. Si une agitation par le gaz est utilisée, prendre soin qu'aucune bulle de gaz n'adhère à la surface d'essai active.

Les agitateurs magnétiques ont souvent des interférences avec les cellules d'essai électrochimiques. Lors de leur utilisation, leur effet sur la cellule d'essai doit être déterminé comme faisant partie de la validation de l'équipement d'essai, voir en 4.2.

6.4 Mesurages potentiodynamiques

Au moins 2 h après l'immersion de l'électrode de travail, mesurer le potentiel en circuit ouvert. Ce potentiel sera le potentiel de départ pour les mesurages potentiodynamiques. La vitesse de balayage doit être de 1,0 mV·s⁻¹. Pour les essais où la vitesse de balayage a peu d'effet, ces essais peuvent être accélérés en augmentant la vitesse de balayage à 10 mV·s⁻¹. Enregistrer la courbe potentiel/densité de courant jusqu'à un potentiel maximal de 2000 mV ou jusqu'à une densité de courant de 1,0 mA·cm⁻², la première de ces deux valeurs atteinte, pour évaluer la plage transpassive de l'échantillon (voir Figure 1). Pour s'assurer de la reproductibilité, inverser le balayage et le poursuivre au moins jusqu'au potentiel en circuit ouvert. Poursuivre alors de nouveau l'essai jusqu'à 2000 mV ou 1,0 mA·cm⁻². Si les courbes ne sont pas reproductibles, répéter le cycle de 5 à 10 fois. Si des courbes potentiel/densité de courant constantes ne sont pas obtenues au bout de 5 à 10 cycles, rechercher les causes possibles comme la préparation de l'essai, la fonction de l'électrode, les propriétés inhérentes au matériau, etc. Il convient que les courbes log potentiel/densité de courant soient aussi enregistrées (voir Figure 2). Déterminer le potentiel de rupture (E_p) à partir du dernier cycle enregistré (voir Figure 1).

Lors d'un essai électrochimique, les métaux nobles peuvent réagir différemment des métaux passifs. Cependant, le potentiel de rupture (E_p) doit être déterminé avec le plus grand soin pour les différents systèmes de métaux.