

NORME ISO
INTERNATIONALE 10993-15

Deuxième édition
2019-11

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

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

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

Biological evaluation of medical devices —

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

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a523e534-968c-41c9-b9e4-ef7c655f04d3/iso-10993-15-2019>



Numéro de référence
ISO 10993-15:2019(F)

© ISO 2019

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-15:2019

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a523e534-968c-41c9-b9e4-ef7c655f04d3/iso-10993-15-2019>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2019

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, 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, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Genève
Tél.: +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	iv
Introduction	v
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	4
5.1 Documentation relative aux échantillons.....	4
5.2 Solution d'essai (électrolyte).....	4
5.3 Préparation des échantillons pour essai.....	4
5.3.1 Échantillons pour essai.....	4
5.3.2 Échantillonnage.....	4
5.3.3 Forme des échantillons.....	4
5.3.4 État de surface de l'échantillon.....	5
6 Essais électrochimiques	5
6.1 Appareillage.....	5
6.2 Préparation de l'échantillon.....	5
6.3 Conditions d'essai.....	6
6.4 Mesurages potentiodynamiques.....	6
6.5 Mesures potentiostatiques.....	8
7 Essai d'immersion	9
7.1 Appareillage.....	9
7.2 Préparation de l'échantillon.....	9
7.3 Mode opératoire de l'essai d'immersion.....	9
8 Analyse	10
9 Rapport d'essai	10
Annexe A (informative) Électrolytes pour les essais électrochimiques	12
Annexe B (informative) Schéma du circuit de mesurage électrochimique	14
Annexe C (informative) Schéma d'une cellule électrolytique	15
Bibliographie	16

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 attirée 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.

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

Cette seconde édition annule et remplace la première édition (ISO 10993-15:2000), qui a fait l'objet d'une révision technique.

Les principales modifications par rapport à l'édition précédente sont les suivantes:

- a) le document prend désormais en considération les matériaux conçus pour se dégrader dans le corps, ainsi que les matériaux qui ne sont pas conçus pour se dégrader;
- b) les informations ayant trait aux méthodes d'essai ont été modifiées pour prendre en considération les nanomatériaux et les normes pertinentes spécifiques aux matériaux;
- c) les spécifications relatives à la solution d'essai (électrolyte) ont été précisées;
- d) les spécifications relatives à la forme des échantillons ont été précisées;
- e) le mode opératoire de l'essai d'immersion a été complété;
- f) le statut de l'[Annexe C](#) dans l'édition précédente a été modifié et cette annexe figure désormais dans l'[Annexe A](#).

Une liste de toutes les parties de la série ISO 10993 se trouve sur le site web de l'ISO.

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse www.iso.org/fr/members.html.

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/l et 150×10^{-3} mol/l. 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 convient de prendre en compte les interactions entre implants et tissus. 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 10993-15:2019](#)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a523e534-968c-41c9-b9e4-ef7c655f04d3/iso-10993-15-2019>

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-15:2019

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a523e534-968c-41c9-b9e4-ef7c655f04d3/iso-10993-15-2019>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 15:

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

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie les exigences générales pour la conception des essais d'identification et de quantification des produits de dégradation issus de dispositifs médicaux métalliques finaux ou d'échantillons des matériaux correspondants prêts pour une utilisation clinique.

Le présent document ne s'applique qu'aux produits de dégradation créés par une modification chimique du dispositif métallique final et au moyen d'un essai de dégradation *in vitro*. En raison de la nature des essais *in vitro*, les résultats d'essai donnent une approximation du comportement *in vivo* de l'implant ou du matériau. 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.

Le présent document s'applique aux matériaux conçus pour se dégrader dans le corps, ainsi qu'aux matériaux qui ne sont pas conçus pour se dégrader.

Le présent document n'est pas applicable à l'évaluation de la dégradation qui se produit uniquement suite à des processus mécaniques; les méthodologies de génération de ce type de produit de dégradation sont décrites, le cas échéant, dans les normes des produits.

NOTE La dégradation purement mécanique donne principalement de la matière sous forme de particules. Bien qu'ils n'entrent pas dans le domaine d'application du présent document, de tels produits de dégradation peuvent entraîner une réponse biologique et peuvent subir une évaluation biologique telle que celle décrite dans les autres parties de l'ISO 10993.

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. Le présent document ne traite pas de l'identification d'éléments à l'état de trace ($< 10^{-6}$ w/w) contenus dans le métal ou l'alliage analysé. Il ne fournit aucune exigence spécifique relative aux niveaux admissibles de produits de dégradation.

Le présent document ne couvre pas l'activité biologique des produits de dégradation (pour cela, voir les articles correspondants de l'ISO 10993-1 et de l'ISO 10993-17).

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 3585, *Verre borosilicaté 3.3 — Propriétés*

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

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

ISO 10993-1, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

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 du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 8044, l'ISO 10993-1, l'ISO 10993-9 et l'ISO 10993-12 et les termes 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:

— ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <https://www.iso.org/obp>

— IEC Electropedia: disponible à l'adresse <http://www.electropedia.org/>

3.1 alliage
matériau composé d'un élément métallique auquel sont ajoutés un ou plusieurs autres éléments métalliques ou non métalliques

3.2 électrolyte
milieu dans lequel le courant électrique est transporté par des ions

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

Note 1 à l'article: 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

Note 1 à l'article: Voir [Figure 1](#).

3.6 absorber
action d'un matériau ou d'une substance exogène (étrangère) qui traverse des cellules et/ou un tissu, ou est assimilé(e) par ces derniers au cours du temps

3.7**essai potentiodynamique**

essai dans lequel le potentiel d'électrode varie à une vitesse préprogrammée, et la relation entre la densité de courant et le potentiel d'électrode est enregistrée

3.8**essai potentiostatique**

essai dans lequel le potentiel d'électrode est maintenu constant, et le courant enregistré en fonction du temps

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, deux modes opératoires sont décrits. 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 potentiostatique sert à la dégradation électrochimique du matériau d'essai, à un potentiel constant au-dessus du potentiel de rupture, afin de générer des produits de dégradation à analyser.

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

ISO 10993-15:2019

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 essai, les exigences de l'ISO 10993-13 et/ou de l'ISO 10993-14 doivent être utilisées afin de déterminer les produits de dégradation potentiels du revêtement.

Les produits de dégradation identifiés et quantifiés constituent la base d'évaluation de la réponse biologique. Si nécessaire, des études toxicocinétiques conformément à l'ISO 10993-16 doivent être utilisées.

Pour les dispositifs médicaux composés de matériaux à l'échelle nanométrique ou en contenant, et dans les cas où les produits de dégradation métalliques sont dans la plage nanométrique (approximativement 1 nm à 100 nm), l'utilisateur est renvoyé à l'ISO/TR 10993-22 pour la création des documents d'appréciation du risque.

Si le dispositif médical est en métal ou alliage métallique conçu pour être absorbé par le corps, l'utilisateur est renvoyé aux normes pertinentes spécifiques aux matériaux (voir Bibliographie) en ce qui concerne les méthodes et les considérations particulières (par exemple: électrolyte, atmosphère, etc.) adaptées à la classe des matériaux.

4.2 Conditions préalables

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.

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 à 0,9 % de chlorure de sodium.

En fonction de la composition et du mécanisme de corrosion du métal ou de l'alliage soumis à essai, d'autres électrolytes comme la salive artificielle ou le plasma artificiel peuvent être utilisés. Des exemples de compositions d'électrolyte sont donnés à l'[Annexe A](#), mais d'autres solutions électrolytiques mieux adaptées aux matériaux et à la physiologie, ainsi que d'autres conditions d'essai, peuvent être utilisées. Il convient de prendre en compte les effets potentiels des interactions entre implants et protéines associées.

NOTE Des formulations pour sueur, fluides gastro-intestinaux et fluides pulmonaires artificiels ont été utilisées (voir Bibliographie).

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. En outre, les espaces confinés dans ou autour de l'article d'essai peuvent entraîner des fissures de corrosion et les défauts dans les revêtements peuvent être à l'origine de piqûres. Ces deux phénomènes doivent donc être pris en considération. Les échantillons doivent être représentatifs des dispositifs finaux.

5.3.2 Échantillonnage

Pour chaque essai chimique, plusieurs échantillons doivent être préparés comme spécifié dans l'ISO 10993-12. Si les résultats d'essai présentent des différences importantes, les raisons de ces différences doivent être déterminées, et d'autres échantillons doivent être soumis à essai. Le nombre d'échantillons doit être justifié.

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 normalisés (par exemple: des barres à section circulaire ou rectangulaire, des éprouvettes plates ou présentant une seule surface libre) s'ils sont préparés d'une façon comparable au dispositif médical final. 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 à $\pm 10\%$ de la surface géométrique totale afin de garantir l'exactitude et la répétabilité de la détermination des taux de dégradation.

Si des échantillons représentatifs sont utilisés, il faut considérer si les différences entre les échantillons représentatifs et le dispositif médical final ou le composant sont susceptibles d'affecter les résultats de l'essai. Les essais réalisés sur des échantillons représentatifs à la place du dispositif médical final doivent être accompagnés d'une description de toutes les différences entre l'échantillon représentatif et le dispositif final. Le rapport doit contenir une justification détaillée expliquant pourquoi chaque différence ne devrait pas avoir d'incidence sur la biocompatibilité du dispositif final.

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 final et doit être décrit dans le rapport d'essai.

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 $\pm 1^\circ\text{C}$.

6.1.2 Potentiostat permettant un balayage, avec une plage de potentiel de $\pm 2\text{ V}$ 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 $\pm 2\text{ V}$.

6.1.4 Ampèremètre, capable de mesurer une intensité à $\pm 1\%$ 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 (échantillon 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 avec un potentiel d'électrode connu et stable.

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

La [Figure B.1](#) de l'[Annexe B](#) fournit une représentation schématique d'un circuit de mesurage électrochimique pouvant être utilisé comme système à potentiel variable.

L'[Annexe C](#) fournit une représentation schématique d'une cellule électrolytique.

6.2 Préparation de l'échantillon

Monter l'échantillon 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 l'échantillon