

Norme ISO 10993-18:2020 : peut-on être sûr de son facteur d'incertitude ?

Barbara Beauvais,
Responsable du
Département Chimie
Organique chez Filab

La norme ISO 10993-18:2020 définit la limite d'évaluation toxicologique sur un DM. Or, cette définition présente un facteur d'incertitude. Filab nous explique comment le déterminer dans le cadre d'analyses par Chromatographie Liquide Ultra Haute Performance/Spectrométrie de Masse Haute Résolution.



Source : Filab

Barbara Beauvais

Examinons, pour commencer, le principe d'une étude d'extractibles selon la norme ISO 10993-18:2020 avant de décrire de quelles manières le facteur d'incertitude (UF) pourra être calculé à partir d'une base de données quantitatives fiable.

Etude des extractibles

La caractérisation chimique d'un dispositif médical suivant la norme ISO 10993-18 est un processus qui consiste à identifier les composés relargués par le dispositif médical dans des conditions simulant son utilisation.

Généralement, les extractibles sont obtenus par une méthode d'extraction solide - liquide, le solide étant le dispositif médical⁽¹⁾ et le liquide, l'un des solvants d'extraction. Plusieurs solvants sont choisis pour couvrir plusieurs polarités, tout en s'attachant à ce qu'ils ne dégradent pas le dispositif médical. La durée et la température d'extraction (ex : 72h à 37°C) sont choisis en fonction de l'évaluation préalable du risque biologique.

(1) Le dispositif médical peut être également un liquide, ce qui conduit à des méthodes particulières d'extraction qui ne font pas l'objet de cet article.

Dans ce cadre, un seuil d'évaluation toxicologique, AET, est calculé selon la formule ci-après. Tout composé dont la concentration au sein du solvant d'extraction est supérieure à ce seuil doit faire l'objet d'une analyse toxicologique sur la santé humaine. L'analyse doit permettre de quantifier et d'identifier ces composés.

L'AET (limite d'évaluation toxicologique) est calculé de la manière suivante :

$$AET = \frac{DBT \times \frac{A}{BC}}{UF}$$

DBT (Dose-Based Treshold) : seuil de dose ($\mu\text{g}/\text{j}$)

A : nombre de DM soumis à l'extraction

B : volume de l'extrait (mL)

C : exposition clinique au DM

UF : facteur d'incertitude

Variation de l'UF selon les techniques GC/MS ou FID et UPLC/MS

Selon la norme ISO 10993-18:2020, les extractibles doivent être identifiés par différentes techniques analytiques pour couvrir toutes les familles, en particulier :

- UPLC/HRMS pour les molécules non volatiles,
- GC-MS et HS-GC/MS pour les molécules semi-volatiles et volatiles.

Afin d'estimer la quantité d'extractibles pour chacune de ces techniques, l'approche par semi-quantification est communément mise en œuvre. Le principe de cette démarche est de quantifier les extractibles en se basant sur une unique droite de calibration construite à partir d'une molécule de référence, appelée standard de quantification. Les résultats sont alors calculés en équivalent de cette molécule.

Cette méthode engendre un certain niveau d'incertitude car toutes les molécules ne répondent pas de la même manière pour une méthode analytique donnée. Il est donc crucial de pouvoir estimer cette incertitude et d'en tenir compte dans le calcul d'AET. C'est la raison de l'existence du facteur UF. Celui-ci s'apparente à un facteur de sécurité permettant de s'assurer que l'ensemble des molécules ayant une concentration suffisante pour présenter un risque pour la santé humaine soit détecté et identifié.

Le calcul de l'UF n'est pas normalisé. En effet, il doit être établi expérimentalement et varie en fonction des techniques utilisées pour l'analyse. Il est



Source : Filab

La LC-ORBITRAP est une technique HPLC/MS Haute Résolution pour la caractérisation chimique des dispositifs médicaux.

néanmoins connu que les techniques analytiques GC/MS et GC/FID présentent un UF plus faible que la technique UPLC/MS. Cela s'explique par une plus grande variabilité de la réponse analytique des molécules détectées en UPLC/MS qu'en GC/MS et GC/FID.

Ainsi, il est proposé de calculer l'UF de la manière suivante :

$$UF = \frac{\mu}{(1 - (t \times \sigma))}$$

μ : facteur de réponse moyen de la base de données de référence

t : nombre de student

σ : écart-type des facteurs de réponses de la base des données

Cette formule fait appel à la notion de facteur de réponse des molécules analysées. Celui-ci est défini comme le ratio entre l'intensité du signal obtenu pour une molécule et la concentration de celle-ci dans l'extrait analysé.

$$RF = \frac{R_{\text{composé}}}{C_{\text{composé}}}$$

$R_{\text{composé}}$: Réponse du composé

$C_{\text{composé}}$: Concentration du composé

Ainsi, pour le standard de quantification, le facteur de réponse correspond à la pente de la courbe de calibration.

Le facteur de réponse est très variable et dépend des propriétés physico-chimiques de chaque molécule. Dans le cas de l'UPLC-MS, le facteur de réponse est lié au nombre de sites protonables ou déprotonables présents de la molécule et à l'énergie nécessaire pour protoner ou déprotoner ces sites.

De ce fait, plus les facteurs de réponse d'une base de données sont dispersés, plus l'UF sera élevé. De même, plus les facteurs de réponse seront regroupés, plus l'UF sera faible. Néanmoins, il va de soi qu'on ne choisit pas la base de données pour obtenir un UF donné, mais que l'on doit choisir la base de données pour être représentative du panel de molécules que l'on est susceptible d'identifier dans les extractibles et de là, calculer l'UF correspondant à ce panel de molécules.

Par conséquent, la définition d'un plan de tests pour estimer la variabilité de ces facteurs de réponse (RF) des extractibles les plus connus par matériau est clé. Pour cela, l'approche peut être la suivante :

DeviceMed

INFO

Filab propose des méthodes validées et accréditées ISO 17025 par le COFRAC (portées détaillées disponibles sur www.cofrac.fr - N° d'accréditation : 1-1793) pour la caractérisation chimique des matériaux selon l'ISO 10993-18:2020, ou encore l'analyse de résidus de nettoyage selon l'ISO 19227.



MAFAC FRANCE
Lavage. Sablage. Ebavurage.

TROUVEZ LA SOLUTION POUR ASSURER UN LAVAGE ET UN TRAITEMENT OPTIMAL DES IMPLANTS ET DISPOSITIFS MÉDICAUX.

Cuves de lavage individuelles, lignes de lavage manuelles, lignes de lavage automatiques, machines à chambre fermée, lavage sous vide pour les capillaires.

L'ÉQUIPEMENT ET LA CHIMIE ADAPTÉS POUR RESPECTER VOS EXIGENCES ET LA CERTIFICATION DE VOS PROCESS



Les lignes modulaires et sur mesure ELMA pour les applications de lavage et de traitement de surface, des pièces les plus fragiles aux plus exigeantes.

Portes-pièces modulaires Fries pour un positionnement parfait sans risques d'endommager les pièces.

www.mafacfrance.fr



- Dans un premier temps, il faut lister les extractibles connus des matériaux des dispositifs médicaux concernés par l'étude (silicone, PEEK, métallique...).
- Dans un second temps, il faut rechercher leurs propriétés physico-chimiques, telles que, par exemple, leur polarité relative à celle de l'eau.
- Ensuite, cette liste sera triée pour en extraire un panel représentatif et mesurer le facteur de réponse de cette short-list.
- A partir de ce panel de facteurs de réponse, il sera possible de calculer les deux valeurs nécessaires à l'estimation de l'UF :
 - μ : facteur de réponse moyen de la base de données de référence
 - σ : écart-type des facteurs de réponse de la base des données

Pour conclure, le facteur UF n'est jamais une valeur certaine et figée. Il dépend de l'environnement du laboratoire et de la nature du dispositif médical analysé.

Perspective

Comme rappelé ci-dessus, il n'est pas recevable de choisir un panel de molécules dans le but de réduire l'UF. Néanmoins, celui-ci peut être diminué par des moyens techniques visant à resserrer les

facteurs de réponse pour un même panel de molécules.

Or, les détecteurs dits universels tels que l'ELSD, le CAD et l'UV (sous couvert de présence de groupements chromophores) sont moins spécifiques et auront des facteurs de réponses (RF) moins variables que les spectromètres de masse. L'utilisation de ces détecteurs dans l'analyse des extractibles permet ainsi de réduire la valeur de l'UF et donc d'augmenter l'AET.

En chromatographie liquide (HPLC), la Triple détection par HRMS/CAD/UV (Haute Résolution Mass Spectrométrie - Charged Aerosol Detector - Ultra-Violet détecteur) est donc une option de choix pour améliorer son facteur d'incertitude UF.

En effet, la combinaison des détecteurs permet :

- d'un côté de réduire les variabilités des facteurs de réponse via l'utilisation de détecteurs universels,

- de l'autre, de conserver la détection par spectrométrie de masse haute résolution indispensable à l'identification des molécules.

Cependant, la sensibilité des détecteurs universels peut être insatisfaisante dans le cas d'AET très faible. Aussi, l'amélioration de la sensibilité de ces détecteurs reste un enjeu clé pour l'analyse d'extractibles.

eg

www.filab.fr



ATESSIA

Life Science Advisors

Cabinet de Conseil et d'Expertise qui vous propose un accompagnement sur-mesure selon votre projet dans vos activités réglementaires liées à votre portefeuille de dispositifs médicaux.

