

# NORME INTERNATIONALE **ISO 10993-18**

Deuxième édition  
2020-01

**AMENDMENT 1**  
2022-05

---

---

## Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

### Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque

#### AMENDMENT 1: Détermination du coefficient d'incertitude

*Biological evaluation of medical devices —*

*Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process*

*AMENDMENT 1: Determination of the uncertainty factor*



Numéro de référence  
ISO 10993-18:2020/Amd.1:2022(F)

© ISO 2022

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-18:2020/Amd 1:2022](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af36c887-d4ea-4a3a-9d27-2d8462bbdc8b/iso-10993-18-2020-amd-1-2022)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af36c887-d4ea-4a3a-9d27-2d8462bbdc8b/iso-10993-18-2020-amd-1-2022>



**DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT**

© ISO 2022

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  
E-mail: [copyright@iso.org](mailto:copyright@iso.org)  
Web: [www.iso.org](http://www.iso.org)

Publié en Suisse

## 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](http://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. 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](http://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/avant-propos.html](http://www.iso.org/iso/avant-propos.html).

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*, en collaboration avec le comité technique CEN/TC 206, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux* du Comité européen de normalisation (CEN), conformément à l'Accord de coopération technique entre l'ISO et le CEN (Accord de Vienne).

Une liste de toutes les parties de la série ISO 10993 peut être consultée 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/members.html](http://www.iso.org/members.html).



# Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

## Partie 18:

### Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque

#### AMENDEMENT 1: Détermination du coefficient d'incertitude

5.6, alinéa se trouvant sous la Figure 3, dernière phrase

Dans la dernière phrase de l'alinéa qui se trouve sous la Figure 3, remplacer « Tableau 3 » par « Tableau 4 ».

6.2, Tableau 3

Dans la colonne « Qualitative » pour l'exemple de méthode « Gravimétrique », insérer « — ».

6.3, Tableau 4

Dans les colonnes « Qualitative » et « Quantitative » pour les exemples de méthodes « HPLC, avec UV, CAD, ELSD et/ou MS\* », insérer « X » dans les deux colonnes.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af36c887-d4ea-4a3a-9d27-2d8462bbdc8b/iso-10993-18-2020-amd-1-2022>  
Article D.1, dernier alinéa

Remplacer la liste après « où » pour la Formule (D.1) par :

$\Phi_A$  est la fraction molaire du solvant A ;

$P_A$  est la polarité du solvant A ;

$\Phi_B$  est la fraction molaire du solvant B ;

$P_B$  est la polarité du solvant B.

Tableau D.2, note de bas de tableau a

Remplacer le texte de la note de bas de tableau « a » par le suivant :

<sup>a</sup> Les abréviations incluent les éléments suivants :

ABS poly(acrylonitrile-butadiène-styrène) ;

ACN acétonitrile ;

EA acétate d'éthyle ;

DCM dichlorométhane ;

DMF	diméthylformamide ;
HFIP	hexafluoroisopropanol ;
PET	poly(téréphtalate d'éthylène) ;
TCB	trichlorobenzène ;
THF	tétrahydrofurane ;
MeOH	méthanol ;
EtOH	éthanol ;
iPrOH	alcool isopropylique.

*Tableau D.2*

Dans la colonne « Non-solvants » des polymères « Polystyrène » et « Styréniques (ABS) », remplacer « can » par « ACN ».

*Article E.3*

Remplacer l'Article E.3 par le suivant :

Lors du profilage des produits extractibles, la quantification est réalisée par différents moyens pour lesquels l'exactitude des concentrations estimées et consignées peut parfois varier de manière substantielle. Par exemple, la quantification peut impliquer l'utilisation d'un étalon de substitution, afin de normaliser les réponses obtenues pour l'ensemble des analytes pertinents. Dans une telle approche, on estime la concentration de chaque analyte à partir de l'hypothèse simplificatrice que tous les analytes répondent de manière similaire, entre eux et par rapport à l'étalon de substitution (c'est-à-dire que toutes les substances ont un facteur de réponse identique). En fonction de la validité de cette hypothèse simplificatrice, les estimations de concentration ainsi obtenues peuvent présenter des incertitudes et des degrés d'exactitude très variables. Si l'hypothèse simplificatrice se vérifie et que les facteurs de réponse sont constants, alors l'exactitude des estimations de concentration obtenues pour tous les analytes est très élevée. Si l'hypothèse simplificatrice est fautive et que les facteurs de réponse varient fortement, alors les estimations de concentration obtenues pour les analytes seront d'une exactitude très variable. L'exactitude varie proportionnellement à la différence entre le facteur de réponse de l'analyte et le facteur de réponse de l'étalon de substitution.

D'autres moyens de quantification peuvent produire des estimations de concentration d'une grande exactitude. Par exemple, si la quantification est réalisée grâce à l'utilisation de courbes d'étalonnage générées par l'analyse d'étalons authentiques utilisés dans des méthodes analytiques qualifiées, les estimations de concentration obtenues pour les analytes qualifiés seront d'une grande exactitude. Comme indiqué ci-dessus, si les facteurs de réponse sont constants, la quantification à l'aide d'un étalon de substitution sera aussi d'une grande exactitude.

D'autres stratégies de quantification peuvent produire des estimations de concentration dont l'exactitude se situerait quelque part entre ces deux extrêmes ; à savoir, plus d'exactitude qu'en utilisant le facteur de réponse d'un étalon de substitution, mais moins d'exactitude qu'en utilisant une courbe d'étalonnage produite avec un étalon de référence authentique. Par exemple, des facteurs de réponse relatifs peuvent être obtenus pour les extractibles, où le facteur de réponse relatif correspond au rapport entre la réponse de l'extractible et celle d'un étalon de substitution, à concentrations égales d'extractible et d'étalon de substitution. L'utilisation de facteurs de réponse relatifs dans la quantification tient compte des différences dans les facteurs de réponse et les ajuste, extractible versus étalon de substitution.

Dans la mesure où les facteurs de réponse des extractibles et des étalons de substitution peuvent varier, le seuil d'évaluation analytique (AET) est réglé pour tenir compte des analytes les moins réactifs. Un tel réglage augmente la probabilité que même un analyte faiblement réactif puisse être reconnu comme étant au-dessus de l'AET, lorsqu'il est présent dans l'échantillon à des concentrations supérieures ou égales à l'AET. Le réglage consiste à ajouter un coefficient d'incertitude (UF) au calcul de l'AET pour tenir compte de la variation des facteurs de réponse. L'utilisation d'un UF suit le même principe que le calcul d'un AET final à partir d'un AET estimé (par exemple, voir Référence [45]). En substance, l'utilisation de l'UF permet de régler l'AET à une valeur inférieure, assurant que les composés peu réactifs sont correctement signalés comme étant égaux ou supérieurs à l'AET et donc à déclarer.

Dans les cas où la variation des facteurs de réponse est connue comme étant suffisamment faible pour être acceptable, une valeur d'UF de 1 peut être justifiée. À titre d'exemple, on peut citer les méthodes présentant des facteurs de réponse comparables entre les extractibles attendus, les étalons de substitution appliqués, les méthodes qualifiées pour les extractibles ciblés et l'utilisation d'un composé peu réactif comme étalon de substitution. La valeur du coefficient d'incertitude est autrement fondée sur l'évaluation de la méthodologie analytique à laquelle l'AET est appliqué. Par exemple, une valeur d'UF de 2 a été proposée [39],[45] comme étant appropriée, dans certaines situations, au criblage des extraits via GC-FID ou GC-MS pour les extractibles organiques, dans la mesure où les facteurs de réponse analytiques FID ou MS pour les produits extractibles sont relativement cohérents, d'un extractible à l'autre. Alternativement, l'UF des autres méthodes analytiques utilisées pour le criblage des extractibles, telles que la chromatographie HPLC-MS, peut être plus élevé étant donné la variation fréquemment importante des facteurs de réponse constatés entre les extractibles, avec cette méthodologie. À l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandations générales qui préconisent une valeur spécifique d'UF pour ces méthodes. Il convient cependant que l'utilisateur justifie les valeurs d'UF choisies.

On peut établir et justifier un UF particulier grâce à une approche qui consiste à analyser statistiquement une base de données de facteurs de réponse spécifiques par rapport à la méthode analytique considérée et à la population de produits extractibles pour laquelle cette méthode est applicable. Dans cette approche, la valeur de l'UF est liée à l'écart-type relatif des facteurs de réponse selon la Formule (E.2) :

$$UF = \frac{1}{(1 - RSD)} \quad (E.2)$$

où RSD est l'écart-type relatif des facteurs de réponse issus de la base de données de référence.

La Formule (E.2) prend pour hypothèse une distribution plus ou moins normale des facteurs de réponse, ce qui n'est pas le cas pour toutes les méthodes de détection chromatographique. Il convient que la base de données de facteurs de réponse utilisée pour calculer un UF selon cette formule soit décrite et examinée afin d'établir si l'UF obtenu est suffisamment prudent pour tenir compte de manière appropriée des analytes à faible facteur de réponse. Dans certaines circonstances, d'autres moyens d'établir l'UF peuvent être envisagés et justifiés s'ils sont adoptés.

La Formule (E.2) est équivalente aux formules proposées par PQRI et Jordi (voir Références [41] et [46]).

Lorsque la variation des facteurs de réponse est importante par rapport au facteur de réponse moyen (par exemple, écart-type = 0,9 X moyenne), la variation des facteurs de réponse est si importante que même si un UF peut être calculé, sa validité scientifique peut être discutable. En effet, bien qu'il soit possible de calculer un UF > 10, lorsque l'UF atteint 10 (ou plus), il s'avère que la méthode de quantification utilisée est fondamentalement inappropriée et peut donc ne pas s'appliquer à une production de données sur lesquelles repose une évaluation des risques toxicologiques. De plus, l'utilisation d'une valeur élevée pour l'UF peut produire un AET ajusté si faible qu'il ne peut pas être obtenu par la méthode analytique spécifiée, la limite de détection (LOD) de la méthode étant supérieure à l'AET. Dans ce cas, bien qu'il soit possible d'établir un AET ajusté, il n'est pas approprié de le faire. Il est donc recommandé de ne pas appliquer le concept d'AET dans

ce cas. Il convient d'envisager d'améliorer encore la méthode avant de l'appliquer à la quantification concernant l'évaluation des risques toxicologiques.

Lorsque l'écart-type est supérieur ou égal à la moyenne (c'est-à-dire  $RSD \geq 1$ ), un UF ne peut pas être calculé par la Formule (E.2), car le résultat obtenu est soit l'infini soit un nombre négatif. Il est clair qu'une méthode analytique avec une telle variation des facteurs de réponse n'est pas optimale pour la génération de données sur lesquelles repose une évaluation des risques toxicologiques. Il convient d'envisager l'optimisation de la méthode pour réduire la variation des facteurs de réponse.

Lorsque la variation des facteurs de réponse entre les extractibles ne peut être établie ou qu'il est admis que la variation est importante, la valeur de l'UF peut être si élevée (par exemple, valeurs d'UF égales ou supérieures à 10) que les valeurs de l'AET ajusté sont si basses et que le concept même d'AET ne présente plus un grand intérêt pratique (notamment, lorsque la limite de détection (LOD) ou la limite de quantification (LOQ) de la méthode analytique sont supérieures à l'AET). Dans de tels cas, il est nécessaire que tous les composés associés à toutes les réponses analytiques observées obtenues par les analyses par criblage soient identifiés et quantifiés, étant donné que toutes les réponses analytiques observées peuvent être supérieures à l'AET. Il convient alors d'envisager l'optimisation de la méthode pour réduire la variation des facteurs de réponse.

À noter que le criblage des extractibles est généralement accompli par l'utilisation de méthodes analytiques orthogonales et complémentaires, par exemple GC-MS et LC-MS. L'utilisation de plusieurs méthodes analytiques peut réduire la variation des facteurs de réponse et être prise en compte dans la détermination de l'UF nécessaire qui est ensuite appliqué à toutes les méthodes complémentaires. Voir Références [56] et [57].

Dans tous les cas et en toutes circonstances, il convient que l'utilisation du coefficient d'incertitude, la valeur du coefficient d'incertitude utilisé et les moyens par lesquels le coefficient d'incertitude est établi soient toujours justifiés.

Article E.4, Exemple C.2, alinéa après le quatrième tiret

Remplacer l'alinéa par ce qui suit :

On peut noter que 20 µg/jour pendant 31 jours correspond à une exposition de 620 µg, 10 µg/jour pendant 365 jours, ce qui correspond à une exposition de 3 650 µg et 1,5 µg/jour pendant 3 650 jours, qui correspond donc à une exposition de 5 475 µg. Chacune de ces approches théoriques extrêmes est donc moins prudente.

#### Bibliographie

Ajouter les références suivantes :

- [56] JENKE D., CHRISTIAENS P., BEUSEN J.M., VERLINDE P., BAETEN J., A practical derivation of the uncertainty factor applied to adjust the extractables/leachables analytical evaluation threshold (AET) for response factor variation. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2021 [Online ahead of print] Available from <https://journal.pda.org/content/early/2021/11/15/pdajpst.2021.012692>
- [57] JORDI M.A., ROWLAND K., LIU W., CAO X., ZONG J., REN Y., LIANG Z., ZHOU X., LOUIS M., LERNER K., Reducing relative response factor variation using a multidetector system for extractables and leachables (E&L) analysis to mitigate the need for uncertainty factors. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020; **186**:1-14 Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708520304283?via%3Dihub>



iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-18:2020/Amd 1:2022](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af36c887-d4ea-4a3a-9d27-2d8462bbdc8b/iso-10993-18-2020-amd-1-2022)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af36c887-d4ea-4a3a-9d27-2d8462bbdc8b/iso-10993-18-2020-amd-1-2022>