

NORME
INTERNATIONALE

ISO
8362-5

Première édition
1995-12-15

**Réipients et accessoires pour produits
injectables —**

Partie 5:

**Bouchons à lyophilisation pour flacons d'injection
(standards.iteh.ai)**

*Injection containers for injectables and accessories —
Part 5: Freeze drying closures for injection vials*



Numéro de référence
ISO 8362-5:1995(F)

Sommaire

	Page
1 Domaine d'application.....	1
2 Références normatives	1
3 Définitions.....	1
4 Aspects de conception	1
5 Dimensions.....	2
6 Désignation.....	2
7 Prescriptions	2
8 Propriétés biologiques	4
9 Échantillons	4
10 Étiquetage	4
Annexes	
A Méthode d'essai de fragmentation.....	5
B Méthode d'essai de perforation	7
C Méthode d'essai d'étanchéité du bouchon/flacon et d'auto-obturation.....	9
D Détermination de l'humidité résiduelle.....	10

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 8362-5:1995
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/9dda18cc-767c-4ab9-9c92-d043d685f3de/iso-8362-5-1995>

© ISO 1995

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'éditeur.

Organisation internationale de normalisation
Case postale 56 • CH-1211 Genève 20 • Suisse

Imprimé 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 (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

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.

La Norme internationale ISO 8362-5 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 76, *Appareils de transfusion, de perfusion et d'injection à usage médical*.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/9dda18cc-767c-4ab9-9c92->

L'ISO 8362 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Réipients et accessoires pour produits injectables*:

- *Partie 1: Flacons en verre étiré*
- *Partie 2: Bouchons pour flacons*
- *Partie 3: Capsules en aluminium pour flacons*
- *Partie 4: Flacons en verre moulé*
- *Partie 5: Bouchons à lyophilisation pour flacons d'injection*
- *Partie 6: Capsules en combinaison aluminium-plastique pour flacons d'injection*
- *Partie 7: Capsules d'injection en combinaison aluminium-plastique sans élément de recouvrement en matière plastique*

Les annexes A, B, C et D font partie intégrante de la présente partie de l'ISO 8362.

Page blanche

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 8362-5:1995

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/9dda18cc-767c-4ab9-9c92-d043d685f3de/iso-8362-5-1995>

Réipients et accessoires pour produits injectables — Partie 5:

Bouchons à lyophilisation pour flacons d'injection

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 8362 fixe la conception, les dimensions, le matériau, les performances, les prescriptions et les essais concernant les types de bouchons pour flacons d'injection, tels que décrits dans l'ISO 8362-1 et l'ISO 8362-4, utilisés pour les médicaments et les produits biologiques à lyophiliser.

Les bouchons faisant l'objet de la présente partie de l'ISO 8362 sont à usage unique.

ISO 8362-1:1989, *Réipients et accessoires pour produits injectables — Partie 1: Flacons d'injection en verre étiré.*

ISO 8362-2:1988, *Réipients et accessoires pour produits injectables — Partie 2: Bouchons pour flacons d'injection.*

ISO 8362-4:1989, *Réipients et accessoires pour produits injectables — Partie 4: Bouchons pour flacons d'injection.*

ISO 8871:1990, *Éléments en élastomère pour préparations aqueuses parentérales.*

2 Références normatives

Les normes suivantes contiennent des dispositions qui, par suite de la référence qui en est faite, constituent des dispositions valables pour la présente partie de l'ISO 8362. Au moment de la publication, les éditions indiquées étaient en vigueur. Toute norme est sujette à révision et les parties prenantes des accords fondés sur la présente partie de l'ISO 8362 sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer les éditions les plus récentes des normes indiquées ci-après. Les membres de la CEI et de l'ISO possèdent le registre des Normes internationales en vigueur à un moment donné.

ISO 48:1994, *Caoutchouc vulcanisé ou thermo-plastique — Détermination de la dureté (dureté comprise entre 10 DIDC et 100 DIDC).*

ISO 3302:1990, *Caoutchouc — Tolérances dimensionnelles à utiliser pour les produits.*

ISO 3696:1987, *Eau pour laboratoire à usage analytique — Spécification et méthodes d'essai.*

ISO 7864:1993, *Aiguilles hypodermiques stériles, non réutilisables.*

ISO 7886-1:1993, *Seringues hypodermiques stériles, non réutilisables — Partie 1: Seringues pour utilisation manuelle.*

3 Définitions

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 8362, les définitions suivantes s'appliquent.

3.1 lyophilisation: Opération par laquelle la dessiccation s'obtient par sublimation du solvant en état congelé.

3.2 bouchon à lyophilisation: Bouchon permettant la dessiccation d'un produit congelé dans une chambre à vide.

Il est placé sur un récipient en verre, après remplissage, en laissant suffisamment d'ouvertures pour le processus de sublimation sous vide. À la fin de la dessiccation, le bouchon peut être introduit complètement dans le récipient en verre, au moyen d'un dispositif hydraulique ou mécanique dans la chambre à vide.

4 Aspects de conception

4.1 Le bouchon doit être muni de fentes, de rainures ou d'autres moyens appropriés, conjointement avec

des éléments saillants ou de positionnement au diamètre extérieur, permettant l'introduction du bouchon (à mi-chemin) pendant le processus de sublimation.

4.2 Les éléments de positionnement qui tiennent le bouchon à lyophilisation en place pendant le processus de sublimation doivent permettre l'introduction complète du bouchon dans le récipient sans trop de résistance.

4.3 Le plateau et le bouchon doivent permettre la reconstitution du produit lyophilisé en ajoutant le solvant approprié et l'élimination du produit dissous au moyen d'un dispositif de perçage, sans force de perçage excessive et sans produire un nombre excessif de fragments de caoutchouc.

4.4 Afin de réduire la quantité résiduelle du produit au minimum, le bouchon à lyophilisation doit être conçu et fabriqué de façon que l'élimination du produit reconstitué au moyen d'une aiguille hypodermique puisse être contrôlée visuellement.

4.5 Le bouchon à lyophilisation doit être fabriqué à partir d'une formulation essayée et approuvée par l'utilisateur final.

Le fabricant du bouchon à lyophilisation doit certifier l'identité et la conformité aux paramètres fonctionnels ou prescriptions consensuelles retenu(e)s préalablement.

4.6 La conception du bouchon à lyophilisation doit permettre un nettoyage facile.

4.7 La figure 1 représente la configuration d'un bouchon à lyophilisation, dont les dimensions sont données à l'article 5.

5 Dimensions

5.1 Les dimensions des bouchons à lyophilisation doivent être telles que données dans le tableau 1.

5.2 Sauf indication contraire, les tolérances dimensionnelles doivent être conformes à celles fixées dans l'ISO 3302.

5.3 En cas de reliefs au sommet du plateau, ceux-ci ne doivent pas prêter à confusion avec les marques pour la perforation. La hauteur des reliefs ne doit pas dépasser 0,3 mm.

La surface sommitale peut comporter des marques ou des avant-trous.

5.4 Si, pour faciliter le processus de fabrication, le plateau du bouchon est légèrement conique, l'écart entre

les diamètres ne doit pas dépasser 0,3 mm pour le diamètre nominal 13 et 0,6 mm pour le diamètre nominal 20, respectivement. Les tolérances sur le diamètre de la découpe doivent être conformes aux tolérances totales prescrites pour le diamètre du plateau.

5.5 Toutes les arêtes du bouchon peuvent être arrondies.

6 Désignation

Un bouchon à lyophilisation pour flacons d'injection doit être désigné par l'expression «bouchon à lyophilisation» et par le numéro de la présente partie de l'ISO 8362, suivi du diamètre nominal du bouchon:

Bouchon à lyophilisation ISO 8362-5 - 13

7 Prescriptions

7.1 Matériaux

Le type d'élastomère utilisé pour la fabrication des bouchons à lyophilisation doit répondre aux prescriptions générales fixées dans l'ISO 8362-2.

NOTE 1. Il est courant en pratique d'utiliser de préférence des matériaux élastomères à base de caoutchouc butyllogène ou à chaîne linéaire, comme polymère de base, car ils présentent des propriétés excellentes susceptibles d'empêcher la transmission de gaz et de vapeur d'eau.

7.2 Prescriptions physiques et performances

NOTE 2. Les prescriptions dimensionnelles sont fixées à l'article 5.

7.2.1 Dureté

Lorsque des essais sont effectués conformément à l'ISO 48 sur des éprouvettes fournies par le fabricant, la dureté ne doit pas différer de la valeur indiquée par le fabricant de ± 5 DIDC.

7.2.2 Fragmentation

Lorsque l'essai de fragmentation est réalisé conformément à l'annexe A, le nombre de fragments pour 100 perçages ne doit pas être supérieur à cinq.

7.2.3 Force de perforation

Lorsque l'essai de perforation est conduit conformément à l'annexe B, la force nécessaire pour perforer le bouchon ne doit pas dépasser 10 N.

7.2.4 Auto-obturation

Le bouchon doit redevenir étanche lorsqu'il doit être perforé au moins une fois mais pas plus de trois fois. On ne doit observer aucune pénétration de solution de bleu de méthylène à l'intérieur du flacon, dans les conditions d'essais données dans l'annexe C.

7.2.5 Aptitude du bouchon/récipient à l'étanchéité

On ne doit observer aucune pénétration de solution de bleu de méthylène à l'intérieur du flacon, dans les conditions d'essais données dans l'annexe C.

7.2.6 Résistance au vieillissement

La durée limitée de stockage des bouchons doit faire l'objet d'un accord entre le fabricant et l'utilisateur.

NOTES

3 La résistance au vieillissement dépend des conditions réelles de stockage et de manutention. Un guide pour le stockage d'élastomères vulcanisés a été établi dans l'ISO 2230, *Elastomères vulcanisés — Guide pour le stockage*.

4 La durée utile de stockage du bouchon au contact du produit pharmaceutique fait partie des essais de compatibilité à réaliser par l'utilisateur.

Tableau 1 — Dimensions des bouchons à lyophilisation

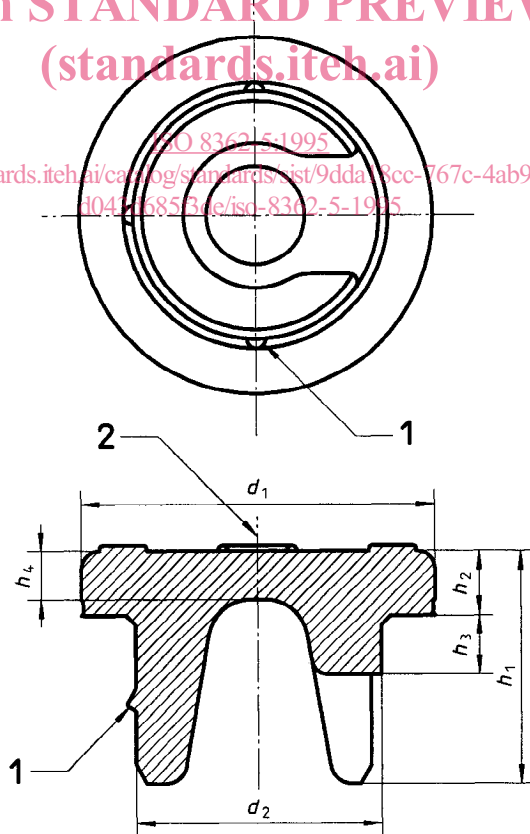
Dimensions en millimètres

Diamètre nominal	d_1 ± 0,2	$d_2^{1)}$ ± 0,1	h_2 ± 0,25	h_3 min.	h_4 min.
13	12,5	7,5	2,0	2,5	1,8
20	18,8	13,2	3,3	2,5	3,0

1) La valeur d_2 est appliquée dans la zone définie par h_3 .

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 8362-5:1995
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/9dda18cc-767c-4ab9-9c92-d042168533e/iso-8362-5-1995>



- 1 Élément de positionnement
- 2 Reliefs

NOTE — La hauteur totale du bouchon à lyophilisation, h_1 , peut varier et doit donc faire l'objet d'un accord mutuel entre le fabricant et l'utilisateur.

Figure 1 — Exemple de bouchon

7.2.7 Stabilité mécanique des bouchons à lyophilisation mis en place pour l'évaporation

Après mise en place des bouchons pour le processus de lyophilisation, le récipient est exposé durant le transport, et il convient que les bouchons soient suffisamment résistants aux chocs et vibrations afin de ne pas tomber ni changer de position.

7.2.8 Humidité résiduelle

Le fabricant d'élastomères doit recommander à quel moment et à quelle température (profil temps/température) l'utilisateur peut réduire l'humidité résiduelle des bouchons à lyophilisation à un niveau convenant à l'application prévue.

L'annexe D décrit une méthode de détermination de l'humidité.

NOTE 5 Les bouchons à lyophilisation sont susceptibles d'absorber l'eau pendant le transport, le stockage, le nettoyage et les cycles de stérilisation à la vapeur, eau difficile à éliminer lors d'un processus de dessiccation ultérieur. En conséquence, les bouchons à lyophilisation contiennent en général de l'humidité résiduelle. L'humidité résiduelle dans le caoutchouc peut donc, en fonction de la masse du produit lyophilisé et de son degré de sensibilité à l'eau, contaminer la préparation lyophilisée pendant le stockage.

7.3 Prescriptions chimiques

Les limites chimiques prescrites dans le tableau 2 doivent être satisfaites.

8 Propriétés biologiques

Le bouchon à lyophilisation ne doit pas dégager de substances susceptibles d'entraver l'efficacité théra-

peutiques des produits injectables, ni aucune substance toxique, pyrogène ou hémolytique.

Il doit être fait référence aux essais biologiques, décrits par exemple dans la pharmacopée des États-Unis, dans la pharmacopée européenne ou dans d'autres pharmacopées, ou dans des réglementations connexes édictées par les Services de santé.

9 Échantillons

9.1 Taille des échantillons

Les bouchons soumis aux essais doivent être issus d'un lot d'échantillons prélevés de la manière prescrite dans l'ISO 8871.

Sauf indication contraire, le nombre d'échantillons suivant est nécessaire:

- pour un diamètre nominal: 13: 570 pièces
- pour un diamètre nominal de 20: 395 pièces

9.2 Préparation des échantillons

Pour les besoins des essais décrits dans les annexes A, B et C, les échantillons doivent être préconditionnés de la manière prescrite dans l'ISO 8362-2:1988, paragraphe 6.2, et refroidis à température ambiante pendant au moins 2 h.

10 Étiquetage

Un étiquetage de la désignation prescrite à l'article 6 doit être apposé sur les emballages des bouchons à lyophilisation.

Tableau 2 — Limites chimiques relatives aux bouchons à lyophilisation pour flacons d'injection

Essai	Prescription	Méthode d'essai conforme à l'ISO 8871:1990, annexe
Substances réductrices (oxydables)	≤ 7 ml de $c(\text{KMnO}_4) = 2$ mmol/l par 20 ml	C
Métaux lourds (en équivalent de Pb^{2+})	≤ 10 μg $\text{Pb}^{2+}/10$ ml	D
Ammonium (en équivalent de NH_4^+)	≤ 20 μg $\text{NH}_4^+/10$ ml	E
Acidité/alcalinité	≤ 1 ml de $c(\text{HCl})$ ou $c(\text{NaOH}) = 5$ mmol/l par 20 ml	G
Résidu d'évaporation (masse totale des solides)	≤ 4 mg/100 ml	H
Sulfures volatils (à $\text{pH} \approx 2$)	Coloration du papier à l'acétate de plomb ≤ 50 μg $\text{Na}_2\text{S}/20$ cm^2 de surface de caoutchouc	J
Zinc (en équivalent de Zn^{2+})	$\text{Zn}^{2+} \leq 30$ $\mu\text{g}/10$ ml	K
Conductivité	≤ 40 $\mu\text{S}/\text{cm}$	L
Turbidité	Ne dépassant pas l'opalescence, indice de suspension numéro 3	M

Annexe A (normative)

Méthode d'essai de fragmentation

A.1 Généralités

Le but de l'essai est de mesurer la tendance à la fragmentation de différents types de bouchons en caoutchouc. Les résultats obtenus peuvent être influencés de manière significative par plusieurs facteurs, tels que le conditionnement initial des bouchons, la conception de la pression de la tête de sertissage, la conception de la pointe de l'aiguille hypodermique, son effilement et sa lubrification, le diamètre de l'aiguille et, enfin, l'acuité visuelle de l'opérateur.

Il est donc nécessaire de contrôler ces paramètres pour obtenir des résultats comparables. C'est pourquoi les bouchons d'essai doivent être comparés à des échantillons présentant des caractéristiques connues.

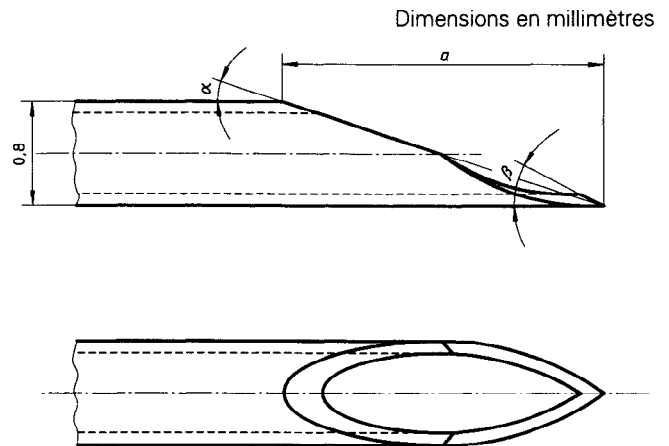


Figure A.1— Pointe d'aiguille

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

Tableau A.1 — Dimensions de biseau

Type de biseau	a mm		α nom.	β
	min.	max.		
L (long)	3,21	3,78	13°	22° ± 1°
M (moyen)	2,70	3,09	15° 30'	26° ± 1°

A.2 Principe

Un nombre donné de bouchons est perforé dans des conditions définies au moyen d'une aiguille hypodermique. Les fragments résultant de cette opération sont ramassés et comptés à l'œil nu sans dispositif de grossissement.

A.3 Appareillage

A.3.1 100 flacons d'injection, conformes à l'ISO 8362-1 ou à l'ISO 8362-4.

A.3.2 Tête manuelle de sertissage et capsule en aluminium à trou central appropriées aux flacons d'injection utilisés lors de l'essai.

A.3.3 Jeu de membranes filtrantes.

A.3.4 Seringue à usage unique (par exemple conforme à l'ISO 7886), de capacité 1 ml, munie de son raccord pour aiguille d'injection.

A.3.5 10 aiguilles d'injection, de diamètre extérieur 0,8 mm et conformes à l'ISO 7864. Les dimensions et types de biseaux doivent être tels que donnés à la figure A.1 et dans le tableau A.1; les biseaux longs et moyens sont permis.

A.4 Mode opératoire

A.4.1 Dégraisser 10 aiguilles d'injection neuves (A.3.5) avec de l'acétone ou du méthyl-isobutyl-cétone.

A.4.2 Sélectionner 100 flacons (A.3.1) de la taille correspondant au bouchon préparé selon 9.2.

Verser *n* ml d'eau dans chacun de ces flacons, *n* étant égal à 50 % du volume nominal des flacons.

Placer un bouchon du type à essayer sur chacun des 50 flacons et des bouchons présentant un comportement à la fragmentation connu sur les 50 flacons restants.

Sceller tous les flacons au moyen d'une capsule en aluminium (A.3.2), en utilisant la tête manuelle de sertissage.

Disposer les flacons en deux colonnes, suivant la représentation donnée à la figure A.2