

NORME  
INTERNATIONALE

**ISO**  
**8536-6**

Première édition  
1995-04-01

---

---

**Matériel de perfusion à usage médical —**

**Partie 6:**

Bouchons à lyophilisation pour flacons de  
perfusion

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

*Infusion equipment for medical use —*

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/000b4ba7-7330-4625-8170-f4a42b6498c9/iso-8536-6-1995>  
Part 6: Freeze drying closures for infusion bottles



Numéro de référence  
ISO 8536-6:1995(F)

## Sommaire

	Page
1	1
2	1
3	1
4	2
5	2
6	2
7	2
8	4
9	4
10	4

## Annexes

A	5
B	7
C	9
D	10
E	11
F	14

iTeh STANDARD PREVIEW

(standards.iteh.ai)

ISO 8536-6:1995

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/00064ba7-7e30-4335-8d7a-f4a42b6498c9/iso-8536-6-1995>

© 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 8536-6 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 76, *Appareils de transfusion, de perfusion et d'injection à usage médical*.

L'ISO 8536 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Matériel de perfusion à usage médical*:

- *Partie 1: Flacons en verre pour perfusion*
- *Partie 2: Bouchons pour flacons de perfusion*
- *Partie 3: Capsules en aluminium pour flacons de perfusion*
- *Partie 4: Appareils de perfusion non réutilisables*
- *Partie 5: Appareils de perfusion type burette*
- *Partie 6: Bouchons à lyophilisation pour flacons de perfusion*
- *Partie 7: Capsules en combinaison aluminium-plastique pour flacons de perfusion*

Les annexes A, B, C, D, E et F font partie intégrante de la présente partie de l'ISO 8536.

Page blanche

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

ISO 8536-6:1995

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/000b4ba7-7e30-4335-8d7a-f4a42b6498c9/iso-8536-6-1995>

# Matériel de perfusion à usage médical —

## Partie 6:

## Bouchons à lyophilisation pour flacons de perfusion

### 1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 8536 fixe la conception, les dimensions, le matériau, les performances, les prescriptions et les essais concernant les types de bouchons pour flacons de perfusion, tels que décrits dans l'ISO 8536-1, utilisés pour les médicaments et produits biologiques à lyophiliser.

Les bouchons faisant l'objet de la présente partie de l'ISO 8536 sont à usage unique.

ISO 8536-1:1991, *Matériel de perfusion à usage médical — Partie 1: Flacons en verre pour perfusion.*

ISO 8536-2:1992, *Matériel de perfusion à usage médical — Partie 2: Bouchons pour flacons de perfusion.*

ISO 8536-3:1992, *Matériel de perfusion à usage médical — Partie 3: Capsules en aluminium pour flacons de perfusion.*

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 8536. 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 8536 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 thermoplastique — Détermination de la dureté (dureté comprise entre 10 DIDC et 100 DIDC).*

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

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

### 3 Définitions

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 8536, 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 fonctionnelles 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.

**Tableau 1 — Dimensions des bouchons à lyophilisation**

Dimensions en millimètres

Diamètre nominal	$d_1$ $\pm 0,2$	$d_2$ <sup>1)</sup> $\pm 0,1$	$h_2$ $\pm 0,3$	$h_3$ min.	$h_4$ min.
<b>32</b>	30,8	23,6	4	4	3,7
<b>28</b>	27,1	19,6	3,4	4	2,2

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

**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 0,8 mm. 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 de perfusion doit être désigné par l'expression «bouchon à lyophilisation» et par le numéro de la présente partie de l'ISO 8536, suivi du diamètre nominal du bouchon:

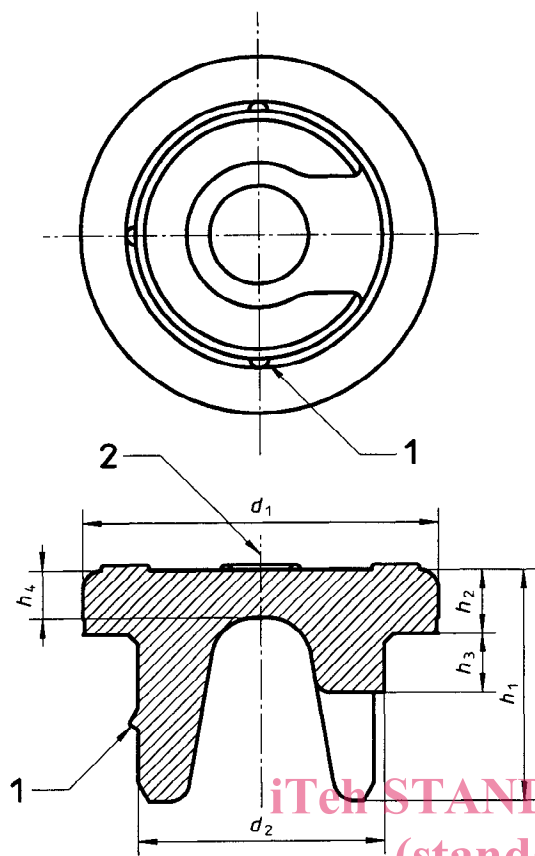
**Bouchon à lyophilisation ISO 8536-6 - 32**

## 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 8536-2.

NOTE 1 Il est courant en pratique d'utiliser de préférence des matériaux élastomères à base de caoutchouc butyl halogéné 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.



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 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  $\pm 5$  DIDC.

### 7.2.2 Fragmentation

Lorsque l'essai de fragmentation est réalisé conformément à l'annexe A, le nombre de fragments pour 10 perçages ne doit pas être supérieur à 20.

### 7.2.3 Force de perforation

Lorsque l'essai de perforation est réalisé conformément à l'annexe B, la force nécessaire pour perforer le bouchon ne doit pas dépasser 80 N, et la valeur moyenne doit être inférieure à 75 N.

### 7.2.4 Étanchéité autour du trocart et tenue du trocart

Lorsque l'essai est réalisé conformément à l'annexe C, la perforation doit dans tous les cas donner un résultat satisfaisant. Aucune fuite ne doit pouvoir être constatée entre le trocart et le bouchon pendant 4 h, durant lesquelles on ne doit pas retirer le trocart du bouchon.

### 7.2.5 Aptitude du bouchon/récipient à l'étanchéité et auto-obturation

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 F.

### 7.2.6 Résistance au vieillissement

La durée limite 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 maintenance. Un guide pour le stockage d'élastomères vulcanisés a été établi dans l'ISO 2230, *Élastomères 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.

### 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 E décrit une méthode de détermination de l'humidité résiduelle.

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 thérapeutique 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 de 32: 200 pièces,
- pour un diamètre nominal de 28: 200 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 8536-2:1992, 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.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/000b4ba7-7e30-4335-8d7a->

Tableau 2 — Limites chimiques relatives aux bouchons à lyophilisation pour flacons de perfusion

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



## Annexe A (normative)

### Détermination des fragments

#### 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, le type de tête de sertissage, le degré d'étanchéité, la conception du trocart, son effilement et la lubrification du trocart.

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.

#### A.2 Principe

Un nombre donné de bouchons est perforé dans des conditions définies au moyen d'un trocart tel que décrit dans l'annexe D. Les fragments de bouchon résultant de cette opération sont ramassés et comptés à l'œil nu sans dispositif de grossissement.

#### A.3 Appareillage

**A.3.1 20 flacons de perfusion**, conformes à l'ISO 8536-2.

**A.3.2 Tête manuelle de sertissage et capsules en aluminium**, à trou central appropriées aux flacons de perfusion utilisés lors de l'essai.

**A.3.3 Jeu de membranes filtrantes.**

**A.3.4 Un trocart en acier**, tel que prescrit dans l'annexe D.

#### A.4 Mode opératoire

**A.4.1** Dégraisser le trocart d'essai (A.3.4) avec de l'acétone ou du méthyl-isobutyl-cétone, puis le plonger dans l'eau distillée. Examiner le trocart avant de l'utiliser et pendant l'utilisation: il doit avoir conservé son tranchant initial et ne pas être endommagé.

**A.4.2** Sélectionner 20 flacons de perfusion (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 10 flacons, et des bouchons présentant un comportement à la fragmentation connu sur les 10 flacons restants.

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

Disposition des flacons en deux colonnes, suivant la représentation donnée à la figure A.1.

**A.4.3** Tenir à la main le trocart verticalement et percer le bouchon numéro 1 dans la zone marquée, en laissant le flacon numéro 1 en position verticale. Agiter le flacon quelques secondes et retirer le trocart.

Après chaque perçage, répéter le mode opératoire décrit en A.4.1.

**A.4.4** Répéter le mode opératoire décrit en A.4.3, en utilisant le bouchon numéro 11 sur le flacon numéro 11 (c'est-à-dire la première combinaison bouchon/flacon dans la deuxième colonne).

**A.4.5** Répéter la totalité des modes opératoires décrits en A.4.3 et A.4.4, en utilisant alternativement un flacon de chaque colonne, jusqu'à ce que les bouchons aient été percés une fois chacun.

**A.4.6** Retirer les bouchons à essayer des flacons (première colonne). En faire passer le contenu des flacons sur la même membrane filtrante. Veiller à ce qu'aucun fragment ne subsiste dans les flacons. Compter sur le filtre et noter le nombre de fragments de caoutchouc visibles à l'œil nu dans des conditions normales à une distance entre l'œil et le filtre de 25 cm.

On part du principe que les fragments de diamètre supérieur à 50 µm sont visibles à l'œil nu.

Il est possible de procéder à une identification complémentaire en examinant les fragments au microscope, afin d'en déterminer la taille et la nature.

**A.4.7** Répéter le mode opératoire décrit en A.4.6, en utilisant cette fois les flacons dont les bouchons présentent un comportement à la fragmentation connu.

### A.5 Expression des résultats

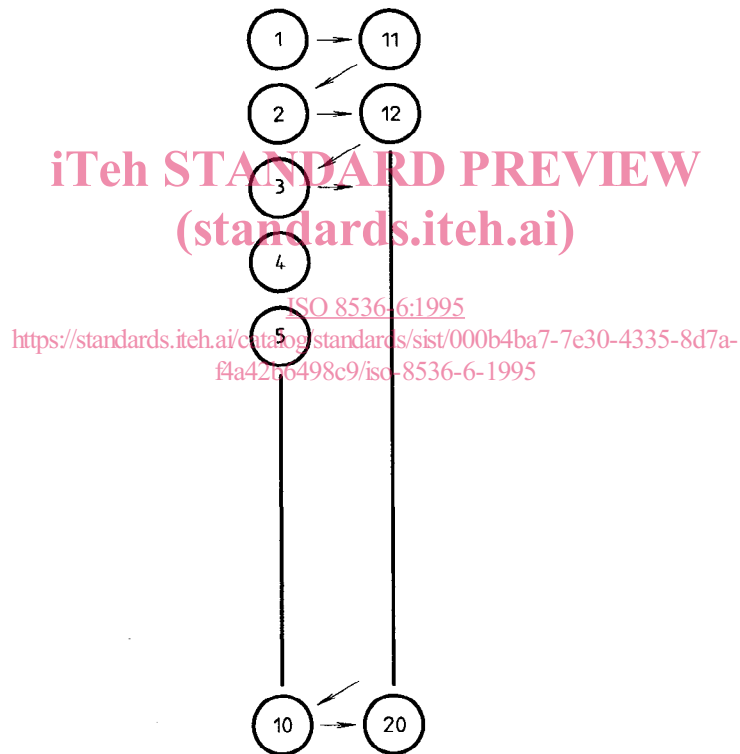
Noter le nombre de fragments obtenus lors de 10 perçages pour les deux séries.

### A.6 Validité

Les résultats obtenus avec les bouchons soumis à l'essai doivent être considérés comme non valables si les résultats obtenus avec les bouchons dont le comportement à la fragmentation est connu ne correspondent pas aux résultats obtenus précédemment; les raisons de cette absence de concordance doivent être identifiées.

Première colonne:  
Bouchons à essayer

Deuxième colonne:  
Bouchons à essayer dont le comportement à la fragmentation est connu



**Figure A.1 — Séquence d'essai de fragmentation**

## Annexe B (normative)

### Détermination de la force de perforation

#### B.1 Principe

Mesure de la force nécessaire pour percer le bouchon au moyen d'un trocart tel que prescrit dans l'annexe D.

#### B.2 Appareillage

**B.2.1 Dispositif de perforation** satisfaisant aux prescriptions suivantes.

Les trocars, montés sur ce dispositif, peuvent être enfoncés perpendiculairement, à une vitesse de 200 mm/min. Indiquer ou enregistrer la valeur de la force exercée à l'arrière du trocart au cours de cette opération, avec une précision de  $\pm 2$  N.

Le flacon de perfusion peut être aligné dans l'axe du dispositif, de manière à permettre le perçage central du bouchon.

**B.2.2 Deux trocars en acier** conformes à l'annexe D.

NOTE 6 Les trocars d'essai sont désignés par S1 et S2.

#### B.3 Préparation

**B.3.1** Sélectionner un échantillon de 10 bouchons du type ou lot devant être soumis à l'essai. Sélectionner un échantillon de 10 autres bouchons d'un lot ou type permettant d'obtenir en pratique des résultats satisfaisants.

**B.3.2** Préparer 20 flacons de perfusion conformément à l'ISO 8536-1, de taille quelconque, et les remplir d'eau jusqu'à la moitié de leur capacité. Boucher 10 flacons, préconditionnés selon 9.2, avec les bouchons (T) et les 10 autres avec les bouchons de qualité connue (C).

**B.3.3** Recouvrir les bouchons de capsules en aluminium conformes à l'ISO 8536-3.

#### B.4 Mode opératoire

**B.4.1** Dégraisser le trocart S1 avec de l'acétone, en veillant soigneusement à ne pas endommager sa pointe et le fixer dans le dispositif de perçage.

Prendre un flacon de type T. Enlever la capsule pour pouvoir accéder au bouchon. Placer le flacon dans le dispositif d'essai de façon à perforer le bouchon en son centre et perpendiculairement.

Mettre le dispositif en marche à la vitesse prescrite et enregistrer la force exercée juste avant que la perforation ne se produise.

Replacer le dispositif de perçage dans sa position initiale et retirer le flacon.

**B.4.2** Répéter les opérations décrites en B.4.1 en utilisant un flacon de type C.

**B.4.3** Répéter les opérations décrites en B.4.1 et B.4.2, en utilisant alternativement des flacons de type T et de type C, jusqu'à ce que cinq flacons de chaque type aient été soumis à l'essai.

**B.4.4** Répéter les opérations décrites de B.4.1 à B.4.3, en utilisant, cette fois, le trocart d'essai S2.

#### B.5 Expression des résultats

**B.5.1** Calculer les valeurs moyennes, AT et AC, pour la totalité des flacons de types T et C respectivement.

**B.5.2** Calculer la différence entre la valeur la plus élevée et la valeur la plus basse de chaque série (RT et RC respectivement).

**B.5.3** Si les valeurs RT et/ou RC sont supérieures à 50 N et si la seconde partie des bouchons prélevés est encore disponible, répéter la totalité du mode opératoire, en utilisant cette fois la seconde partie des bouchons prélevés.