

NORME INTERNATIONALE

ISO
8871

Première édition
1988-11-15



INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION
ORGANISATION INTERNATIONALE DE NORMALISATION
МЕЖДУНАРОДНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ

Éléments en élastomère pour préparations aqueuses parentérales

Elastomeric parts for aqueous parenteral preparations

Sommaire

	Page
0 Introduction	1
1 Objet et domaine d'application	1
2 Références	1
3 Classification	1
4 Identification	1
5 Spécifications	2
6 Essais	2
7 Emballage	3
8 Stockage	3
9 Marquage et étiquetage	3
 Annexes	
A Spectrométrie en ultraviolet des extraits	4
B Spectrométrie dans l'infrarouge des pyrolysats	5
C Détermination des substances réductrices extraites (oxydables)	6
D Détermination des métaux lourds extraits	7
E Détermination des ions ammonium extraits	8
F Détermination des ions halogénures extraits	9
G Détermination de l'acidité et de l'alcalinité	10
H Détermination des extraits secs non volatils	11
I Détermination des sulfures volatils	12
J Détermination du zinc extrait	13
K Détermination de la conductivité	14
L Détermination de la turbidité	15

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 approbation, avant leur acceptation comme Normes internationales par le Conseil de l'ISO. Les Normes internationales sont approuvées conformément aux procédures de l'ISO qui requièrent l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

La Norme internationale ISO 8871 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 76, *Appareils de transfusion, de perfusion et d'injection à usage médical*.

L'attention des utilisateurs est attirée sur le fait que toutes les Normes internationales sont de temps en temps soumises à révision et que toute référence faite à une autre Norme internationale dans le présent document implique qu'il s'agit, sauf indication contraire, de la dernière édition.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 8871:1988

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d76a1c70-66e4-4696-8927-24f48119b455/iso-8871-1988>

Éléments en élastomère pour préparations aqueuses parentérales

0 Introduction

Les éléments en élastomère décrits dans la présente Norme internationale sont constitués de classes de matériaux généralement intitulées «caoutchouc». Les éléments sont constitués de divers élastomères soumis à différents systèmes de vulcanisation et leur composition peut différer considérablement en ce qui concerne les charges les constituant, les plastifiants, les pigments et les autres ingrédients accessoires.

L'efficacité, la pureté, la stabilité et l'innocuité d'un médicament pendant les processus de fabrication, de stockage et d'administration peuvent être influencés par la nature et les performances des éléments en élastomère utilisés pour emballer hermétiquement le produit pharmaceutique dans son contenant final.

1 Objet et domaine d'application

1.1 La présente Norme internationale définit les procédures permettant d'identifier et de classer les éléments en élastomère constituant les emballages primaires et les matériels médicaux utilisés au contact direct de préparations aqueuses à usage parentéral, incluant les préparations sous forme sèche qui doivent être dissoutes avant utilisation.

La présente Norme internationale spécifie une série de méthodes d'essai comparatives pour les évaluations chimique et biologique (voir chapitre 6) et décrit les divers domaines d'application des éléments en élastomère. Les dimensions et les caractéristiques fonctionnelles sont spécifiées dans les Normes internationales s'y rapportant. Les propriétés requises spécifiées dans la présente Norme internationale doivent être considérées comme des exigences minimales.

1.2 La présente Norme internationale s'applique aux catégories d'éléments en élastomère données dans le chapitre 3; les exigences spécifiques sont cependant données dans les Normes internationales s'y rapportant.

NOTE — Les éléments en élastomère pour seringues vides non réutilisables sont exclus par définition (voir ISO 7886).

1.3 Des études de compatibilité avec les préparations parentérales prévues doivent être entreprises avant d'approuver ces éléments pour leur emploi final. La présente Norme internationale ne spécifie toutefois pas les procédures à suivre pour étudier cette compatibilité.

2 Références

ISO 48, *Élastomères vulcanisés — Détermination de la dureté (Dureté comprise entre 30 et 85 D.I.D.C.)*.

ISO 247, *Caoutchouc — Détermination des cendres*.¹⁾

ISO 2781, *Caoutchouc vulcanisé — Détermination de la masse volumique*.²⁾

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

3 Classification

Les éléments en élastomère se présentent sous différents aspects et différentes tailles selon l'utilisation finale prévue. En raison des différentes utilisations possibles pour ces éléments, ils sont répartis dans les catégories suivantes en fonction du produit dans lequel ils sont incorporés :

- éléments en élastomère pour flacons de produits injectables (voir ISO 8362-2);
- éléments en élastomère pour flacons pour perfusion (voir ISO 8536-2);
- éléments en élastomère pour seringues préremplies;
- éléments en élastomère pour matériel médical à usage pharmaceutique (à l'exclusion des gants et des sondes);
- éléments en élastomère pour produits lyophilisés.

4 Identification

4.1 Généralités

Le caoutchouc est un matériau complexe et n'est généralement pas définissable. La seule propriété que tous les matériaux en

1) La référence à la Méthode A de l'ISO 247 s'applique à la première édition publiée en 1978.

2) La référence aux méthodes spécifiques d'essai de l'ISO 2781 s'applique à la deuxième édition publiée en 1981.

élastomère ont en commun est une aptitude spéciale à la résilience ou à l'élasticité. Quand une bande de caoutchouc est étirée, elle pourra allonger d'un grand nombre de fois sa longueur initiale sans se casser. Si l'on relâche cette force, cette bande revient à sa taille d'origine et sa forme est virtuellement non modifiée. De la même façon, on peut la serrer, la tordre, la distordre en toutes directions relativement facilement et la bande reprendra sa forme initiale.

En raison de son réseau tridimensionnel obtenu par réticulation chimique des chaînes de polymères pendant la vulcanisation, le caoutchouc est pratiquement insoluble dans les solvants tels que le tétrahydrofurane, bien qu'un gonflement considérable et réversible puisse apparaître. Ces critères différencient le caoutchouc des matériaux pseudo-élastiques tels que les polychlorures de vinyle et certains élastomères thermoplastiques.

Un ensemble d'essais est nécessaire pour une identification sûre en raison de la complexité du caoutchouc, et l'identité d'un matériau donné en élastomère ne peut pas être vérifiée par un simple essai physique ou chimique. Les essais recommandés pour cela sont parmi d'autres les suivants :

- détermination de la masse volumique;
- détermination des cendres;
- spectrométrie en ultraviolet de l'extrait;
- spectrométrie en infrarouge des pyrolysats.

Le fabricant doit garantir que tous les éléments en élastomère de sa fabrication proviennent de la même formulation et qu'ils présentent les mêmes caractéristiques que les échantillons qui ont été donnés à l'utilisateur initialement et qui ont été acceptés.

Les essais spécifiés du 4.2 au 4.5 doivent servir à l'identification, spécialement dans des essais effectués par l'utilisateur final.

4.2 Détermination de la masse volumique

La masse volumique doit être mesurée conformément à la méthode donnée dans l'ISO 2781, Méthode A.

4.3 Détermination des cendres

Le résidu de combustion des produits non organiques doit être déterminé selon l'ISO 247, Méthode B ou, si nécessaire, Méthode C.

4.4 Spectrométrie dans l'ultraviolet

Le spectre ultraviolet doit être obtenu à partir d'un extrait aqueux selon les spécifications de l'annexe A; il doit être comparé à un spectre de référence.

4.5 Spectrométrie dans l'infrarouge

Le spectre infrarouge doit être obtenu à partir d'un pyrolysats selon les spécifications de l'annexe B; il doit être comparé à un spectre de référence.

5 Spécifications

5.1 Spécifications biologiques

La présente Norme internationale ne comprend pas de spécifications biologiques, cependant les essais biologiques sont généralement obligatoires pour les fabricants et utilisateurs dans les pays où existe une pharmacopée nationale ou une législation appropriée des autorités de santé. Dans le cas contraire, il faudra donner des essais biologiques comme par exemple ceux décrits dans la Pharmacopée des USA, la Pharmacopée européenne ou d'autres pharmacopées.

5.2 Spécifications chimiques

Les éléments en élastomère doivent être conformes aux spécifications chimiques données dans les Normes internationales s'y rapportant (voir chapitre 3). Une série de procédures analytiques pour comparer et évaluer les caractéristiques chimiques des éléments en élastomère est décrite dans les annexes A à L incluses.

5.3 Spécifications physiques

5.3.1 Dureté

Pendant la durée de vie, la dureté doit rester dans des limites fixées, garantie par le fabricant. La dureté doit être déterminée conformément à l'ISO 48.

NOTE — La durée de vie doit être comprise comme la période de stockage, en dehors de toute interférence de facteurs externes tels que médicaments, etc.

5.3.2 Résistance à la stérilisation à la vapeur d'eau

Les éléments en élastomère ne doivent pas perdre leurs performances liées aux spécifications biologiques, chimiques et physiques après une deuxième stérilisation à la vapeur d'eau saturée à $121\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$, pendant 30 min.

6 Essais

6.1 Généralités

Les méthodes d'essai données dans les annexes A à L doivent être considérées comme un moyen d'examiner différentes formulations d'élastomère de façon à choisir la formulation de caoutchouc appropriée pour l'usage prévu. Une sélection de ces méthodes peut être utilisée comme vérification de la conformité du produit d'un lot à l'autre.

De façon à se prémunir contre une mauvaise interprétation dans le cas de résultats erronés, tous les essais doivent être effectués en double, sauf indication contraire.

6.2 Échantillonnage

Un échantillonnage statistique pris au hasard des éléments en élastomère à examiner doit être représentatif de chaque approvisionnement et doit être fourni dans son état d'origine. Le nombre nécessaire d'éléments en élastomère doit être spécifié dans les Normes internationales s'y rapportant (voir chapitre 3).

6.3 Appareillage et réactifs

6.3.1 Seuls des réactifs de qualité analytique reconnue doivent être utilisés. De l'eau purifiée doit être préparée par distillation en utilisant un échangeur d'ions, ou toute autre méthode convenable doit être utilisée.

Sa conductivité devrait être inférieure à 3 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

De l'eau purifiée telle que spécifiée dans les différentes pharmacopées nationales correspond à de l'eau de qualités 1 et 2, telle que spécifiée dans l'ISO 3696.

6.3.2 La verrerie doit être en verre borosilicaté.

6.4 Préparation des solutions d'essai

6.4.1 Utiliser un nombre d'éléments en élastomère entier correspondant à une surface d'au moins 150 cm^2 de façon à avoir un rapport de 1 cm^2 de surface d'éléments en élastomère pour 2 ml de solution d'essai.

Laver ces échantillons : les placer dans un récipient en verre convenable, couvrir avec 300 ml d'eau purifiée, bouillir pendant 5 min et rincer cinq fois avec des fractions d'eau froide purifiée de 300 ml.

Placer les éléments en élastomère lavés dans une fiole à large col et ajouter 300 ml d'eau purifiée pour 150 cm^2 de surface d'échantillons. Couvrir la fiole avec une feuille d'aluminium ou par un béccher en verre borosilicaté. Chauffer dans un stérilisateur de façon qu'une température de $121\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ soit atteinte dans la fiole en 30 min max. et maintenir à cette température pendant 30 min. Ramener à température ambiante en 20 à 30 min.

Secouer et, immédiatement, séparer cette solution S_1 des éléments en élastomère par décantation. Compléter les volumes d'origine avec de l'eau purifiée. Secouer la solution S_1 avant chaque essai.

6.4.2 La solution S_0 est préparée comme la solution S_1 en utilisant 300 ml sans élément en élastomère.

6.4.3 Les solutions S_1 et S_0 préparées comme décrit en 6.4.1 et 6.4.2 doivent être utilisées pour effectuer les essais chimiques et biologiques.

7 Emballage

Les éléments en élastomère doivent être emballés de façon appropriée afin de résister aux contaminations et à la lumière.

8 Stockage

Les éléments en élastomère doivent être stockés à une température comprise entre 0 $^\circ\text{C}$ et 30 $^\circ\text{C}$ et protégés contre la lumière visible et ultraviolette.

9 Marquage et étiquetage

Les emballages extérieurs doivent porter les informations suivantes :

- a) une description du contenu;
- b) le mois et l'année de fabrication;
- c) le numéro de lot;
- d) le nom ou la marque du fabricant.

Annexe A

Spectrométrie en ultraviolet des extraits

(Cette annexe fait partie intégrante de la norme.)

A.1 Principe

Le spectre ultraviolet (UV) obtenu pour des extraits de matériaux en élastomère est, en premier, une fonction du type d'accélérateur ou d'antioxydant présent dans chaque formulation d'élastomère. Le fait d'enregistrer l'absorption de l'ultraviolet avec un spectromètre UV à balayage est extrêmement utile pour distinguer les formulations ayant des vulcanisations et des systèmes de stabilisation différents. Ce type d'essai s'applique à tous les produits en caoutchouc vulcanisé et est obtenu en général avec des extraits aqueux.

A.2 Procédure

Filtrer la solution d'essai S_1 à travers une membrane (0,45 μm) pour éviter les interférences de lumière parasite. Dans les 5 h,

placer la solution dans une cellule en quartz de 1 cm, dans un spectromètre UV à balayage. La solution témoin est placée dans la cellule de référence, relever le spectre pour une gamme de longueurs d'onde comprise entre 220 et 360 nm.

S'il faut procéder à une dilution le facteur doit être noté.

Comparer le spectre de l'échantillon, obtenu dans les conditions normales, au spectre de référence approuvé pour le matériau en élastomère obtenu dans les mêmes conditions.

A.3 Expression des résultats

Enregistrer les résultats sous la forme d'un diagramme montrant l'absorbance (extinction) en fonction de la longueur d'onde.

Annexe B

Spectrométrie dans l'infrarouge des pyrolysats

(Cette annexe fait partie intégrante de la norme.)

B.1 Principe

La spectrométrie infrarouge (IR) des matériaux en élastomère pyrolysés (pyrolysats) est considéré comme un essai d'identification qualitative pour les élastomères et les ingrédients des élastomères et de certains caoutchoucs. Il peut être appliqué à toute formulation d'élastomère à l'exception des caoutchoucs au silicone.

Un échantillon d'élastomères est chauffé, les vapeurs du pyrolysats sont condensées et le condensat résultant est analysé par spectrométrie IR.

B.2 Procédure

Placer 1 à 2 g de l'échantillon d'élastomère dans un tube Pyrex (160 mm × 16 mm de préférence). Chauffer modérément en

tenant le tube horizontalement sur un bec Bunsen. Passer la flamme sur le fond et les parois du tube jusqu'à ce que l'eau de l'échantillon soit évaporée. Quand le condensat s'est formé près du rebord supérieur du tube, déposer plusieurs gouttes sur un cristal de bromure de sodium de la cellule de transmission. Placer la cellule complète dans le spectromètre infrarouge et balayer entre 4 000 et 600 cm^{-1} .

B.3 Expression des résultats

Enregistrer les résultats sous la forme d'un diagramme montrant l'absorbance (transmittance) en fonction du nombre d'onde.

Annexe C

Détermination des substances réductrices extraites (oxydables)

(Cette annexe fait partie intégrante de la norme.)

C.1 Principe

Selon sa composition propre, un matériau donné en élastomère peut rejeter des substances oxydables lorsqu'il est soumis à un processus d'extraction en milieu aqueux. L'origine d'un tel rejet n'est pas clairement comprise et la signification de cette classe de contaminant est encore en cours de discussion. Toutefois, il semble probable que les substances les plus communément rejetées à partir des éléments en élastomère soient les agents de vulcanisation, les accélérateurs ainsi que les produits de réactions. Cette catégorie de produits peut inclure une ou plusieurs combinaisons des constituants suivants : sulfures, thiurames, sulfenamides, thiazoles, dithiocarbamates, amines complexes organiques, des résines phénoliques et/ou des peroxydes organiques.

L'extraction des matières réductrices est effectuée dans les conditions semblables aux contraintes auxquelles les éléments en élastomère sont habituellement soumis pendant une stérilisation à la vapeur d'eau.

C.2 Réactifs

C.2.1 Acide sulfurique, solution titrée $c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 1 \text{ mol/l}$.

C.2.2 Permanganate de potassium, solution titrée, $c(\text{KMnO}_4) = 2 \text{ mmol/l}$.

C.2.3 Thiosulfate de sodium, solution titrée, $c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 10 \text{ mmol/l}$.

C.2.4 Empois d'amidon, solution à 5 g/l.

C.3 Procédure

Effectuer l'essai dans les 5 h suivant la préparation de la solution S_1 . Ajouter 2 ml d'acide sulfurique (C.2.1) et 20 ml de solution de permanganate de potassium (C.2.2) à 20 ml de solution S_1 . Faire bouillir pendant 3 min. Refroidir rapidement. Ajouter 1 g d'iodure de potassium et effectuer immédiatement le dosage avec la solution de thiosulfate de sodium (C.2.3) en utilisant 0,25 ml de solution d'empois d'amidon (C.2.4) comme indicateur.

Dans les mêmes conditions, traiter 20 ml de solution S_0 .

C.3 Expression des résultats

Noter le résultat comme étant la différence entre le volume de solution de permanganate de potassium consommé par les 20 ml de solution S_1 et celui consommé pour le même volume de solution S_0 .

Annexe D

Détermination des métaux lourds extraits

(Cette annexe fait partie intégrante de la norme.)

D.1 Principe

L'extraction d'oxydes métalliques dus à la présence de charges minérales et de certains oxydes métalliques utilisés comme initiateur de vulcanisation est commune. Des métaux qui peuvent être détectés à faible concentration mais qui provoquent, néanmoins, une contamination à faible niveau dans d'autres ingrédients en caoutchouc sont par exemple le plomb. Ils peuvent être éliminés ou contrôlés par le fabricant de caoutchouc en choisissant avec soin le matériau et par l'intermédiaire de contrôles complets des approvisionnements.

L'extraction des métaux lourds est effectuée dans des conditions simulant les contraintes auxquelles sont soumis les éléments en élastomère lorsqu'ils sont stérilisés à la vapeur d'eau.

D.2 Réactifs

D.2.1 Acétate d'ammonium, solution tampon, pH = 3,5.

Dissoudre 25,0 g d'acétate d'ammonium dans 25 ml d'eau. Ajouter 38,0 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 250 g/l. Déterminer le pH par une méthode potentiométrique. Ajuster, si nécessaire, par addition d'acide chlorhydrique, $c(\text{HCl}) = 2 \text{ mol/l}$, ou d'ammoniaque, $c(\text{NH}_3) = 6 \text{ mol/l}$. Diluer jusqu'à 100 ml avec de l'eau.

D.2.2 Réactif de thioacétamide.

Préparer la solution A en mélangeant 15 ml d'une solution titrée d'hydroxyde de sodium, $c(\text{NaOH}) = 1 \text{ mol/l}$, avec 5 ml d'eau et 30 ml de glycérol.

Immédiatement avant l'emploi, mélanger 0,20 ml de solution de thioacétamide à 40 g/l et 1,00 ml de solution A. Chauffer l'ensemble dans un bain d'eau bouillante pendant 20 s.

D.2.3 Nitrate de plomb(II), solution à 1,00 ml de Pb^{2+} par millilitre.

Immédiatement avant l'emploi, dissoudre 0,160 g de nitrate de plomb(II) dans de l'eau récemment bouillie et refroidie pour obtenir un volume de 100 ml.

D.2.4 Nitrate de plomb(II), solution à 1,0 μg de Pb^{2+} par millilitre.

Diluer 1,0 ml de solution de nitrate de plomb(II) (D.2.3) avec de l'eau pour obtenir 1 000 ml.

D.3 Procédure

D.3.1 Mélanger 12,0 ml de solution d'essai S_1 avec 2 ml de solution tampon d'acétate d'ammonium (D.2.1).

Ajouter à ce mélange 1,0 ml de thioacétamide (D.2.2) et remuer.

D.3.2 Préparer une solution pour comparaison, comme spécifié ci-dessus, dans laquelle V est le volume, en millilitres, contenant la quantité maximale autorisée de métaux lourds, exprimée en microgrammes de Pb^{2+} par 12 millilitres, comme stipulé dans la spécification appropriée.

Mélanger V ml de solution de nitrate de plomb(II) (D.2.4), avec $(12 - V)$ ml d'eau, 2 ml de solution tampon d'acétate d'ammonium (D.2.1) et 2 ml de la solution d'essai S_1 .

Ajouter à ce mélange 1,0 ml de réactif de thioacétamide (D.2.2) et remuer.

D.3.3 Après 2 min, comparer l'intensité colorimétrique des deux préparations.

D.4 Expression des résultats

Noter les résultats de la comparaison.