NORME INTERNATIONALE

ISO 11040-6

Deuxième édition
2019-01

Seringues préremplies —

Partie 6: Cylindres en plastique pour produits injectables et seringues pré-assemblées stérilisées prêtes à remplir

Prefilled syringes —

Part 6: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling

Numéro de référence
ISO 11040-6:2019(F)

© ISO 2019



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2019

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
Fax: +41 22 749 09 47
E-mail: copyright@iso.org
Web: www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos ..... **v**

Introduction ..... **vi**

1 Domaine d'application **1**

2 Références normatives **1**

3 Termes et définitions **2**

4 Exigences générales **3**
4.1 Systèmes qualité 3
4.2 Essais 3
4.3 Documentation 4

5 Dimensions et désignation **4**
5.1 Conception incluant les dimensions 4
5.2 Exigences de conception 7
5.2.1 Configuration de l'embout 7
5.2.2 Volume résiduel 7
5.2.3 Essais fonctionnels des raccords coniques Luer/Luer Lock 7
5.2.4 Résistance à la rupture de la collerette 7
5.2.5 Résistance à la rupture de l'embout de la seringue 7

6 Exigences **7**
6.1 Généralités 7
6.2 Matériau 8
6.2.1 Généralités 8
6.2.2 Devoir de notification concernant les modifications apportées aux polymères 8
6.2.3 Aiguille 8
6.2.4 Système de fermeture 9
6.2.5 Intégrité du système de fermeture 10
6.3 Exigences physiques 10
6.3.1 Stérilisation 10
6.3.2 Clarté et transparence 10
6.3.3 Contamination particulaire 11
6.3.4 Lubrifiants 11
6.4 Exigences chimiques 11
6.5 Endotoxines et exigences biologiques 12

7 Graduation **12**

8 Emballage et étiquetage **12**

Annexe A (informative) **Exemples de types de seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables** **13**

Annexe B (informative) **Exemples de configurations d'embout de seringue** **16**

Annexe C (normative) **Méthodes d'essai des corps de seringue** **18**

Annexe D (informative) **Préparation d'échantillons pour la quantification des endotoxines et des particules** **24**

Annexe E (informative) **Évaluation de la lubrification des seringues par méthode d'essai relative à la force de glissement** **28**

Annexe F (informative) **Essai de pénétration de l'aiguille** **31**

Annexe G (normative) **Méthodes d'essai des systèmes de fermeture des seringues** **34**

Annexe H (informative) **Essai d'étanchéité avec solution colorante** **50**

Annexe I (informative) **Recommandations relatives aux matériaux** **53**

© ISO 2019 – Tous droits réservés

Bibliographie **54**

 © ISO 2019 – Tous droits réservés

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).

L'attention est attirée 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 et averti de leur existence. 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).

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.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 76, *Appareils de transfusion, de perfusion et d'injection et appareils destinés au traitement du sang à usage médical et pharmaceutique*.

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition (ISO 11040-6:2012), qui a fait l'objet d'une révision technique. Les principales modifications par rapport à l'édition précédente sont les suivantes:

— le domaine d'application a été élargi aux seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables. Les exigences et méthodes d'essai appropriées ont été ajoutées;

— des exigences générales concernant les systèmes qualité, les essais et la documentation ont été ajoutées;

— les exigences relatives à l'étiquetage ont été révisées;

— des exigences relatives à l'emballage ont été ajoutées;

— les exigences relatives aux corps de seringue ont été révisées moyennant:

  — l'ajout d'exigences et de méthodes d'essai associées concernant la résistance à la rupture de la collerette et de l'embout (conique ou à aiguille attachée); et

  — l'ajout d'exigences relatives à la lubrification.

Une liste de toutes les parties de la série ISO 11040 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/fr/members.html.

© ISO 2019 – Tous droits réservés

Introduction

Pour l'administration de produits injectables, il est principalement fait usage d'ampoules et de flacons d'injection comme matériaux d'emballage primaire. L'administration des produits pharmaceutiques liquides conservés dans ce type de récipients nécessite toutefois l'utilisation d'une seringue hypodermique associée à une aiguille d'injection appropriée. Cela signifie que le produit pharmaceutique doit d'abord être transféré dans la seringue hypodermique avant d'être injecté. Ce processus est non seulement chronophage, mais peut aussi facilement engendrer un risque de confusion et une éventuelle contamination.

Associées à des éléments d'étanchéité appropriés, les seringues préremplies à usage unique conformes au présent document constituent un dispositif sûr pour le transport, le stockage et l'administration des produits pharmaceutiques. Leur manipulation relativement simple permet l'administration immédiate du produit qu'elles contiennent.

Ces seringues préremplies permettent l'administration immédiate du produit contenu après une manipulation relativement simple. Ces seringues peuvent également être utilisées en association avec des injecteurs automatiques, auquel cas des exigences supplémentaires et particulières s'appliquent.

Au cours des dernières années, de nouveaux développements technologiques ont permis de mettre au point des systèmes de seringues préremplies dont le corps est fabriqué à partir de polymères; ces développements ont pu voir le jour grâce aux progrès accomplis en science des polymères et à l'introduction de nouveaux matériaux.

Le présent document peut également être utilisé par des ingénieurs comme base pour la mise au point et la commercialisation de matériels normalisés de remplissage et de fabrication, par exemple les présentations dites «tub et nest» nids et barquettes. Les fabricants de matériels de remplissage et de matériels de fabrication auxiliaires peuvent utiliser le présent document afin d'atteindre un certain degré d'unification dans la conception de ces équipements normalisés.

En fonction des dimensions des seringues préremplies, des composants appropriés, tels que des bouchons de pistons en caoutchouc, des capuchons, des protège-aiguilles et d'autres systèmes de fermeture, peuvent également être normalisés. Associés à des éléments d'étanchéité appropriés, ils forment un système qui permet l'administration (parentérale) de produits injectables. Il est conseillé de contacter le fournisseur des composants et du système pour vérifier la compatibilité des composants, notamment pour les systèmes sans huile de silicone ou sans lubrifiant, ou si des correspondances spécifiques entre composants sont requises. Les fabricants de machines de remplissage peuvent appliquer le présent document pour obtenir un certain niveau de normalisation pour les équipements de leurs machines.

En ce qui concerne les seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables, la responsabilité des étapes de processus relatives au produit injectable incombe au fabricant[1)]. Après assemblage du protège-aiguille sur les seringues avec aiguille attachée ou du capuchon sur la version cône Luer, les seringues pré-assemblées sont placées dans ce que l'on appelle des nids, aussi nommés *nests*. Les nids sont à leur tour placés dans un bac en plastique, aussi appelé *tub*. Les seringues placées dans le nid sont protégées par un film séparateur et le bac est scellé par un opercule (qui est actuellement et jusqu'ici principalement composé d'un matériau poreux). Le bac, correctement scellé par l'opercule, constitue donc le «système de barrière stérile». Le bac scellé est ensuite enveloppé dans un sac scellable et, donc, prêt à être stérilisé. Différentes techniques de stérilisation peuvent être appliquées aux seringues polymères, par exemple, rayons gamma, faisceau d'électrons (eBeam), rayons X, chaleur humide (autoclave), oxyde d'éthylène.

Les seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables sont livrées aux entreprises pharmaceutiques à l'état stérile, et sont ensuite traitées par des machines adaptées.

---

1) Il est possible de supprimer l'étape de lavage visant à réduire les endotoxines à l'issue du moulage par injection, à condition que les étapes de moulage, d'assemblage et d'emballage dans le système de barrière stérile scellé («tub et nest» nids et barquettes) aient lieu dans une salle blanche surveillée microbiologiquement (ISO 14644).

 © ISO 2019 – Tous droits réservés

Des essais de compatibilité avec le produit pharmaceutique ciblé sont réalisés sous la responsabilité du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, avant que l'homologation finale ne soit accordée. Ce point est décrit dans la norme 11040-8.

NOTE Les matériaux d'emballage primaire font partie intégrante des produits pharmaceutiques. Par conséquent, les principes des bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFa) s'appliquent à la fabrication de ces éléments (voir, par exemple, ISO 15378).

© ISO 2019 – Tous droits réservés

Seringues préremplies —

Partie 6:
Cylindres en plastique pour produits injectables et seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie les matériaux, les dimensions, la qualité et les exigences de performance ainsi que les méthodes d'essai pour les cylindres en polymère et les seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables à usage unique.

Le présent document décrit également les différents composants de la seringue pré-assemblée stérilisée préremplissable.

Les cylindres en polymère et les seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables conformes au présent document sont à usage unique.

Les composants destinés à compléter la seringue pré-assemblée, tels que le bouchon de piston et la tige, ne sont pas décrits dans le présent document.

Certaines seringues préremplies peuvent être préparées à l'aide d'un équipement dédié et spécialement conçu, tel qu'un équipement de moulage et de remplissage en ligne. Le présent document ne s'applique pas, mais peut néanmoins être également utilisé pour ces seringues préremplies dédiées.

2 Références normatives

Les documents suivants sont cités dans le texte de sorte qu'ils constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 7864:2016, *Aiguilles hypodermiques stériles, non réutilisables — Exigences et méthodes d'essai*

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

ISO 8871-1, *Éléments en élastomère pour administration parentérale et dispositifs à usage pharmaceutique — Partie 1: Substances extractibles par autoclavage en milieu aqueux*

ISO 9626, *Tubes d'aiguilles en acier inoxydable pour la fabrication de matériel médical — Exigences et méthodes d'essai*

ISO 10993-1, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO 14971, *Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*

ISO 80369-1, *Raccords de petite taille pour liquides et gaz utilisés dans le domaine de la santé — Partie 1: Exigences générales*

ISO 80369-7, *Raccords de petite taille pour liquides et gaz utilisés dans le domaine de la santé — Partie 7: Raccords à 6 % (Luer) destinés aux applications intravasculaires ou hypodermiques*

© ISO 2019 – Tous droits réservés

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

— ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse https://www.iso.org/obp

— IEC Electropedia: disponible à l'adresse http://www.electropedia.org/

3.1
client
entité commerciale qui achète des *corps de seringue* (3.6) ou des *seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables* (3.7), et qui procède ensuite à leur traitement ou à leur remplissage selon le cas

3.2
fabricant
entité commerciale qui fabrique ou est responsable de la fabrication des *corps de seringue* (3.6) (cylindres en plastique pour produits injectables) ou des seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables (3.7) par le *client* (3.1)

3.3
protège-aiguille
capuchon de seringue utilisé avec les seringues pré-assemblées à aiguille attachée, qui est conçu pour protéger la pointe/le biseau de l'aiguille des dommages, permettre la stérilisation de l'aiguille, et préserver la stérilité du contenu de la seringue et de l'aiguille jusqu'au moment de l'administration

3.4
seringue préremplie
contenant rempli du produit injectable, prêt pour l'administration

Note 1 à l'article: Les composants d'une seringue préremplie sont le corps (cylindre), l'aiguille, le système de fermeture, le bouchon de piston et la tige. Des exemples de seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables incluant des composants sont représentés en Annexe A.

3.5
seringue avec aiguille attachée
seringue ayant une aiguille intégrée au cylindre

Note 1 à l'article: La fixation peut se faire par surmoulage d'un insert, collage ou autres méthodes d'assemblage.

3.6
corps de seringue, cylindre
corps en polymère de forme cylindrique doté d'une extrémité avant et d'une collerette

Note 1 à l'article: Voir Figure 1.

Note 2 à l'article: Le corps de seringue peut être pourvu d'une aiguille attachée.

3.7
seringue pré-assemblée stérilisée préremplissable
sous-ensemble ayant subi un prétraitement, composé d'un *corps de seringue* (3.6) et d'un système de fermeture

Note 1 à l'article: Le sous-ensemble a été pré-traité par l'application des procédés ci-dessous, selon le cas:

— moulage par injection;

— assemblage/lubrification d'une aiguille;

— application d'un lubrifiant sur la surface interne du corps de seringue;

© ISO 2019 – Tous droits réservés

— obturation de la seringue avec un système de fermeture;

— emballage (voir ISO 11040-7);

— stérilisation.

Note 2 à l'article: Des exemples de seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables incluant des composants sont donnés à l'Annexe A.

3.8
système de fermeture de seringue
composant ou système multi-composants conçu pour fermer l'extrémité avant du système de seringue, permettre la stérilisation de l'embout de la seringue et préserver la stérilité du contenu de la seringue jusqu'au moment de l'administration

EXEMPLE capuchon, *protège-aiguille* (3.3), système de fermeture inviolable.

4 Exigences générales

4.1 Systèmes qualité

Les activités décrites dans le présent document doivent être menées dans le cadre d'un système qualité formalisé.

NOTE 1 L'ISO 15378 présente les exigences relatives à un système de management de la qualité adapté, destiné aux matériaux d'emballage primaire pour produits pharmaceutiques.

NOTE 2 L'ISO 14971 peut servir d'outil pour mener une évaluation des risques.

NOTE 3 L'ISO 13485 peut servir d'outil de contrôle de conception lors de la phase de développement et contient les exigences applicables à un système de management de la qualité adapté.

4.2 Essais

4.2.1 Tout système d'essai adapté peut être utilisé du moment que l'exactitude (étalonnage) et la fidélité (indicateur de répétabilité et reproductibilité) exigées peuvent être obtenues. La répétabilité et la reproductibilité (Gage R&R) de l'appareillage d'essai ne doivent pas être supérieures à 20 % de la plage de tolérance autorisée pour une mesure donnée. Pour les mesures d'essais destructifs, l'indicateur de répétabilité et reproductibilité ne doit pas être supérieur à 30 % de la plage de tolérance autorisée. Il convient que l'indicateur de répétabilité et reproductibilité couvre, au minimum, ± 2 écarts-types (et couvre ainsi environ 95 % de la variabilité).

EXEMPLE Un système de mesure ayant une limite de spécification de mesure de ± 0,01 ml (plage de 0,02 ml) se trouve hors de la plage de répétabilité et reproductibilité, avec un rapport plage de répétabilité et reproductibilité/plage de tolérance de 20 %, ce qui signifie que l'indicateur de répétabilité et reproductibilité (quatre incertitudes types) équivaut à 0,02 ml/5 = 0,004 ml. L'incertitude de la mesure est de ± 2 écarts-types (voir le Guide ISO/IEC 98-3), ce qui équivaut à 0,002 ml.

4.2.2 Les plans d'échantillonnage utilisés pour sélectionner et soumettre à essai les seringues pré-assemblées stérilisées préremplissables ou leurs composants doivent s'appuyer sur des justifications statistiquement valides.

NOTE L'ISO 2859-1 et l'ISO 3951 (toutes les parties) donnent des exemples de plans d'échantillonnage adaptés.

4.2.3 Sauf accord contraire, les essais doivent être réalisés dans des conditions ambiantes de laboratoire.

© ISO 2019 – Tous droits réservés