

FOIRE AUX QUESTIONS WEBINAR



ISO 13485 & ISO 11607-1

Comment assurer la validation des emballages de vos DM stériles ?

Novembre 2018

Réglementaire

Q	Avez-vous analysé les versions projet ISO 11607-1 et -2 dont la sortie est prévue fin d'année ou début 2019 ? Si oui, quels sont les gaps ?
R	Ce type d'analyses de gap entre différentes versions de norme fait l'objet d'une prestation à la demande du fabricant. Pour toute demande de prestation, vous pouvez contacter notre Service Clients à l'adresse suivante : info@lne.fr

Simulation de transport

Q	Faut-il tester les emballages en brouillard salin pour simuler le transport maritime ?
R	Le brouillard salin n'a pas d'incidence pour les emballages puisque ceux-ci sont transportés dans des conteneurs maritimes. Par contre il convient d'appliquer un conditionnement climatique avec une température chaude et une haute hygrométrie avant les essais mécaniques. <ul style="list-style-type: none"> • Selon les protocoles ISTA : +38°C / 85%HR • Selon la norme ASTM D 4169-16 : +40°C / 90%HR
Q	Comment choisir le programme d'essais dans le cas où les conditions de transport / emballage (palettisation) varient en fonction des destinations ?
R	Il faut déterminer le cas le plus défavorable (worst case) et effectuer le programme d'essai en prenant les pires conditions (maritime, routier et/ou aérien). Le programme d'essai peut-être réalisé sur des caisses unitaires (dans le cas de charge palettisée comprenant plusieurs emballages identiques).
Q	Pour la réalisation d'essais relatifs à des contraintes climatiques, les normes fournissent-elles des exigences claires sur les niveaux à tester : par exemple altitude à tester pour un transport aérien, température et % d'humidité relative et durée de mise à ces niveaux pour simuler un transport par conteneur à température non dirigée? Si les normes ne les fournissent pas, comment les établir ?
R	Concernant les essais en altitude, la norme ASTM D 4169-16 indique la procédure à suivre en termes de pression (kPa), de température (°C) et de durée (h). Il n'y a pas de contrainte en hygrométrie (%HR).

Q	Le référentiel ISTA est-il reconnu par la FDA ?
R	<p>Les procédures d'essais selon le référentiel/protocole ISTA sont reconnus, cependant pour les transports de type aérien seul le protocole 3A fait référence à des essais de transport avec un profil vibratoire couplé à des pressions de type haute altitude, mais uniquement pour des petits conditionnements/emballages.</p> <p>De plus les contraintes de manutention pour un transport maritime comprenant des ruptures de charges n'est pas très complet.</p> <p>Par contre la norme ASTM D 4169-16 est plus complète, celle-ci est de plus en plus appliquée puisqu'en fonction du type de transport (maritime / routier / aérien) les contraintes appliquées sont plus réalistes.</p>
Q	Est-ce obligatoire de coller une étiquette avec les conditions de transport sur le carton d'expédition obligatoire ?
R	<p>Il convient de se référer à la norme ISO 780 (2016) : Emballages de distribution - Symboles graphiques pour la manutention et le stockage des emballages, concernant les symboles à apposer sur les emballages.</p> <p>Cependant il ne semble pas y avoir d'obligation, mais indiquer les conditions de manutention/stockage permet une meilleure prise en compte de la part des opérateurs/transporteurs.</p>
Q	Pour tester en simulation de transport d'un DM stérile emballé dans une première boîte de produit et avec 25 produits dans une boîte carton logistique de dimensions 60 x 40 x 32 cm, faut-il laisser en carton ou palettiser ?
R	<p>Pour les essais de simulation de transport, il convient d'effectuer les essais selon les conditions de transport dans le cas le plus défavorable (worst case).</p> <p>Concernant le stockage, il convient de s'assurer que la boîte carton logistique est à même de supporter la charge correspondant aux nombres de caisses disposées dessus et éventuellement d'un autre charge palettisée disposée dessus (gerbage)</p>
Q	Les tests de transport sont-ils obligatoires ?
R	<p>La norme ISO 13485 indique bien de valider les emballages en transport, manutention, stockage dans le § 7.5.11 et renvoi à la norme ISO 11607-1, qui indique clairement les normes à appliquer (essais de performance).</p>
Q	Peut-on faire une validation de transport uniquement en faisant un transport réel et non en suivant une des normes que vous avez présentées ?
R	<p>Un transport réel ne prend pas en compte les différents aléas (climatiques, manutentions, transports) rencontrés en cours d'année, ils sont réalisés à un instant T.</p> <p>De plus la norme ISO 16485 indique bien de valider les emballages en transport, manutention, stockage dans le § 7.5.11 et renvoi à la norme ISO 11607-1, qui indique clairement les normes à appliquer (essais de performance).</p>

Q Pouvez-vous indiquer les tarifs des tests pour transport palettisé ?

R Le montant des essais dépend du mode de transport (maritime, routier et ou aérien), ainsi que des conditions de transport (température dirigée, gerbage en stockage et/ou en transport).
Pour obtenir une proposition tarifaire, vous pouvez contacter notre Service Clients : info@lne.fr

Q En général, les tests de transport sont faits sur quelques caisses, voire une seule. Est-ce réellement représentatif d'un point de vue statistique ?

R S'il s'agit de valider un type d'expédition pour une référence, et sous réserve que d'autres essais de type intégrité, pelabilité, fuite,... ne soient pas à réaliser, un seul emballage est représentatif.
Par contre si d'autres essais sont à réaliser sur les produits/emballages unitaires, il convient de déterminer l'échantillonnage nécessaire par statistique (notre service statique peut vous accompagner dans cette démarche) et de réaliser les essais de simulation de transport en fonction du nombre d'échantillon établi, réparti dans les caisses de groupage.

Q La validation de transport doit-elle être forcément réalisée sur 3 unités d'envoi (3 runs) ?

R Il n'y a pas d'obligation de quantité minimale et/ou maximale, cependant le nombre d'unités d'envoi (caisse de groupage, charge palettisée) dépend de l'échantillonnage unitaire (produit seul) à valider avec les essais d'intégrité, pelabilité, fuite,...

Q Les produits sont-ils vendables à l'issue des tests de transport ?

R Généralement les échantillons de test ne sont pas destinés à la vente. Il appartient au demandeur, de juger si les produits peuvent être remis dans un circuit de distribution /vente à l'issue des essais, et ce en fonction des résultats et des contrôles post essais réalisés par ses soins. Cela dépend également du type de produit.

Vieillessement

Q Dans quel(s) cas indiquer une date de péremption à 3 ans ou 3 ans + 1 mois ?

R Si vous fabriquez votre produit le 01/11/2018 et que vous affichez la date d'expiration « 2021-11 » la durée de péremption est de 3 ans + 1 : 3 ans pour la période du 01/11/2018 au 01/11/2021 + 1 mois pour aller jusqu'au 30/11/2021. Dans ce même cas d'affichage de la date au format aaaa-mm, si la durée doit être de 3 ans, alors il faudra indiquer « 2021-10 ».
Si vous fabriquez votre produit le 01/11/2018 et que vous affichez la date d'expiration « 2021-11-01 », la durée de péremption est de 3 ans.

Q	Quels sont les paramètres de vieillissement accéléré de l'ASTM F1980-16 ?
R	Les paramètres de vieillissement accéléré ne sont pas indiqués dans l'ASTM F1980. Cette norme indique notamment des éléments pour calculer la correspondance entre le temps réel et le temps accéléré en fonction des conditions climatiques. Ces conditions doivent être définies par le fabricant (voir §7.4 de la norme). L'ASTM F 1980-16 indique que l'accélération du temps est fonction de la température, la valeur de la température de vieillissement doit être définie par le fabricant.
Q	Doit-on soumettre les produits à différentes amplitudes d'hygrométrie pendant les vieillissements réels ?
R	Il faut reproduire les mêmes conditions de stockage que pour un produit sur étagère. Si le produit est soumis à des variations d'humidité il convient de le reproduire. Le LNE utilise souvent des conditions ambiantes de 23°C + 50% HR car il s'agit d'une moyenne représentative la plus utilisée dans la plupart des cas.
Q	Lors du lancement de l'essai, pouvons-nous prendre les produits d'1 lot pour le vieillissement accéléré et pour le réel prendre un autre lot déjà en stock depuis plusieurs mois pour gagner du temps, avec les mêmes conditions de production ?
R	Si les processus de fabrication sont maîtrisés par le fabricant, les échantillons destinés au vieillissement naturel et au vieillissement accéléré peuvent provenir de lots différents. Il faut s'assurer que le ou les lots choisis sont représentatifs de la production. Le fabricant peut utiliser des produits déjà vieillis naturellement pour gagner du temps, dans les 2 cas de figure.
Q	Quelle durée de péremption maximale peut-on revendiquer ?
R	C'est au fabricant de déterminer la durée de péremption en fonction du produit, des matériaux, de la résistance mécanique, du maintien des performances, du vieillissement des matériaux, de l'emballage, etc. D'une manière générale, la durée maximale que l'on nous demande est de 5 ans, de manière plus occasionnelle 10 ans dans certains cas particuliers.
Q	L'ICH Q1A R2 est-elle recevable par les Organismes Notifiés pour justifier la fréquence des points de stabilité ? Si non, quelle serait la norme alternative ?
R	Ce référentiel est recevable par les ON s'il est adapté au produit. Tout choix doit être justifié, argumenté et documenté par le fabricant. Il faut travailler selon l'état de l'art et voir ce qui est le plus applicable à chaque produit.

Comment assurer la validation des emballages de vos DM stériles ?

Q	Quels sont les référentiels concernant les méthodes de tests de vieillissement accélérés hormis ASTM F 1980-16 ?
R	La norme ASTM F1980-16 concerne le vieillissement des systèmes de barrière stérile. Les autres référentiels qui peuvent exister étant liés à la typologie de produits, il appartient au fabricant de les identifier et de justifier ces choix, il peut s'agir de protocoles ICH par exemple. Des recherches bibliographiques peuvent être menées en complément, et des protocoles sur mesure peuvent aussi être acceptés du moment que vos choix sont justifiés.
Q	Que faire en stabilité réelle et accélérée : utiliser un produit réel, simulé ou sans produit à l'intérieur de l'emballage ?
R	Pour la stabilité, le produit doit être testé dans sa version finale, la plus proche possible de la réalité, donc avec produit réel dans l'emballage. Le dispositif médical correspond au produit final emballé et étiqueté.
Q	La norme ASTM F1980-16 est-elle obligatoire ? Et si des tests sont déjà réalisés selon l'ICH ?
R	L'obligation du fabricant repose sur le fait de prouver que les emballages assurent leur rôle de maintien de la stérilité jusqu'à la date d'utilisation, le choix des référentiels et des modes de preuve dépendent de la nature des produits et appartiennent au fabricant, du moment que les choix sont justifiés dans le dossier technique.
Q	Pourquoi avoir pris 23°C comme température ambiante pour le vieillissement naturel ?
R	La température ambiante est définie entre 21 et 25°C, il est ouvertement admis de prendre une température ambiante de 23°C +/-2°C dans la plupart des cas, correspondant à un stockage standard en pharmacie ou en milieu hospitalier par exemple. Pour des produits stockés en température contrôlée réfrigérée, il faudra adapter la température de vieillissement naturel.
Q	Lors d'un vieillissement accéléré sans maîtriser l'humidité relative, on aura une humidité relative ambiante énorme dans la chambre ce qui fait un contenu très important en eau dans la chambre, non ?
R	Cela dépend de quelle chambre on utilise, si c'est une chambre thermostatique par exemple on obtiendra une chaleur sèche. On peut tout à fait adapter le moyen d'essai à la contrainte recherchée.

Performance des emballages

- | | |
|----------|--|
| Q | Quels essais est-il possible de réaliser pour démontrer l'absence de dégradation de sachet, gaine ou blister (PE/PA/TYVEK/PETG) dans le cadre de la démonstration de la péremption ? |
| R | Tout dépend de la nature de la dégradation recherchée et de l'emballage concerné. Le laboratoire peut si nécessaire apporter son support et son expertise mais le choix final revient au fabricant. |
| Q | Quels sont les essais (essais sur conditionnement, essais mécaniques, essais de caractérisation chimique du DM et sur consommables) à réaliser post-vieillessement accéléré et naturel ? |
| R | Le choix des essais dépend des caractéristiques que l'on souhaite tester, ils sont à déterminer au cas par cas par le fabricant. Le laboratoire peut, si nécessaire, apporter son support et son expertise mais le choix final revient au fabricant. |
| Q | Faut-il comparer les résultats obtenus en « real time » aux résultats vieillis, ou juste s'assurer que les deux conditions rencontrent les critères d'acceptation ? |
| R | Si les résultats obtenus en accéléré sont bons, cela permet au fabricant d'avoir des données plus rapidement.
Si les résultats obtenus en réel sont également conformes aux critères d'acceptation, cela confirme la validité de l'emballage, sans qu'il soit nécessaire de comparer les résultats. |
| Q | Y a t-il une force maximum (valeur maxi) à ne pas dépasser lors de la réalisation de l'essai de "force de scellage" ? |
| R | A priori, cet essai est plutôt réalisé dans le but de vérifier que la soudure est suffisamment résistante, donc on vise plutôt à vérifier un minimum.
Maintenant il ne faudrait pas qu'une résistance trop élevée gêne la bonne ouverture de l'emballage.
Le maximum ne peut être défini qu'en fonction de chaque emballage et des instructions d'ouverture. |
| Q | Dans quel(s) cas s'applique(nt) la largeur de soudure de 6mm ?
Les 6mm sont-ils applicables à tous les emballages (blister, sachet) ou spécifiques aux sachets ?
La norme indique une largeur de scellage de 6 mm minimum. Or, nous voyons sur le marché beaucoup de DM avec des emballages scellés sur 3 mm de chaque côté. Est-ce conforme ? |
| R | La largeur de 6mm minimum est indiquée dans la norme NF EN 868-5 dont le domaine d'application est « sachets et gaines thermoscellés ». |

Q	Si le papier utilisé présente un traitement grillé laqué avec un transfert de scellage en maillage, comment doit-on mesurer la largeur de scellage ? Les espaces sans colle entre deux maillages sont-ils comptabilisés dans les 6 mm ?
R	La norme donne des indications dans le cas de nervures, mais ne parle pas de ce cas de figure. pour étudier ce cas particulier, vous pouvez prendre contact avec nos équipes : info@lne.fr
Q	Pourquoi le test de pénétration de colorant ne peut pas s'appliquer à des soudures des deux plastiques non poreux ?
R	Le test de pénétration de colorant s'applique également aux soudures d'emballage non poreux, cependant ce n'est pas la même norme : c'est la norme ASTM F3039 qui s'applique. La composition de la solution colorée est également différente.
Q	Le test visuel selon la norme ASTM 1886 doit-il être réalisé avant ou après ouverture de l'emballage pelable ?
R	Suivant le protocole de la norme, l'essai est réalisé sur emballage non ouvert.
Q	L'ASTM F 1929 implique l'utilisation de Triton qui va rentrer dans la liste REACH des produits interdits. Savez-vous ce qui est prévu pour son remplacement ?
R	Pour l'instant nous n'avons pas l'information. La société Merck (fabricant du produit) travaille sur la mise au point d'un détergent de substitution et a priori n'a pas encore indiqué qu'il était disponible.
Q	Sachant que les thermo-scelleuses comportent des moules multi-cavités, quel échantillonnage est-il bon de suivre pour les différents tests ? Les tests doivent-ils être faits avant ou après stérilisation ou les deux ? Quels tests faut-il faire après vieillissement ?
R	Pour les questions relatives à l'échantillonnage il faut se reporter au paragraphe 4.3 de la norme ISO 11607-1. (notre service statistique peut vous accompagner dans cette démarche).
Q	Qu'entendez-vous par réaliser une échéance pour le vieillissement avant et après le transport ?
R	Cela signifie de faire des contrôles de performance des emballages à différents stades des essais pour pouvoir comparer les résultats en fonction des contraintes subies par les emballages. L'échéance initiale avant les essais de simulation de transport servira de référence. Les autres échéances devront être définies par le fabricant (vérification des performances des emballages après simulation de transport, après 1 an de vieillissement simulé, après 2 ans de vieillissement accéléré, etc.).

Q	L'essai de fuite sous vide est-il obligatoire ?
R	Non cet essai n'est pas obligatoire. Pour déterminer l'intégrité de la barrière stérile la norme ISO 11607-1 propose plusieurs méthodes possibles.
Q	La norme ASTM F1929 inclut une variante par plongée des bords dans la solution de test qui peut s'avérer plus pertinent avec certains types de matériaux poreux.
R	La norme effectivement propose plusieurs modes opératoires à choisir par rapport au produit à tester.
Q	Quelle est la pertinence de prendre la force maximale pour la résistance du scellage ?
R	Dans le principe tant que la force exercée sur la soudure ne dépasse pas le maximum, la soudure ne rompt pas, donc la barrière stérile est toujours effective. D'autre part selon la norme EN 868-5 la résistance correspond à la force maximale obtenue lors de l'essai. Pour la norme ASTM F88 la force maximale de scellage est une information importante, mais pour certaines applications la force moyenne peut-être également utile (sans apporter plus de précision).
Q	Concernant les normes EN 868-5 et ASTM F88 pour une éprouvette de 15mm, quelle est la tolérance applicable sur cette dimension d'éprouvette ?
R	Selon L'ASTM F88 la tolérance est de $\pm 0,5 \%$, pour la norme NF EN 868-5 elle est de $\pm 0,1$ mm.
Q	Vous avez parlé d'une largeur minimale de soudure de 6mm. Cette exigence n'est-elle pas applicable uniquement aux gaines thermoscellées ?
R	Les 6 mm évoqués sont issus de la norme NF EN 868-5 dont le domaine d'application et «Sachets et gaines thermoscellables constitués d'une face matière poreuse et d'une face matière film plastique ».
Q	Les essais doivent-ils être réalisés sur des soudures aux paramètres « worst-case » ?
R	Nous vous invitons à vous reporter à l'ISO/TS 16775 qui donne des indications sur les conditions à appliquer.
Q	Quel est le test préconisé pour vérifier la stérilité du SBS ?
R	La norme ISO 11607-1 liste des normes pour vérifier la barrière microbienne.

- | | |
|----------|---|
| Q | Concernant les différents tests d'étanchéité.
Si plusieurs sont mis en œuvre, doivent-ils être tous conformes ?
Ou bien faut-il regarder la globalité des résultats pour statuer de l'intégrité de la barrière stérile ? |
| R | L'annexe S de la spécification technique ISO/TS 16775 (guide d'application des normes ISO 11607-1 et ISO 11607-2), peut vous aider à répondre à la question. |
| Q | Comment justifier l'échantillonnage lors des essais de stabilité pour valider le maintien des performances de l'emballage ? |
| R | Il existe des normes statistiques pour l'échantillonnage telles que la série de norme ISO 2859 (par exemple la partie 1 définit les règles d'échantillonnage). |
| Q | La norme EN 868-5 est-elle reconnue aux US ou doit-on absolument utiliser la norme ASTM F88-15 ? |
| R | Pour les USA, il est, en général, recommandé d'utiliser le standard américain ASTM F88-15, certains fabricants ont dû refaire les essais selon ce référentiel pour être accepté par la FDA. |
| Q | Quelle taille d'échantillons recommandez-vous pour les tests de stérilité, intégrité, résistance traction, pelabilité ? |
| R | Pour ce qui concerne l'échantillonnage il faut se rapprocher des normes statistiques telles que celles de la série de normes SO 2859 (par exemple la partie 1 définit les règles d'échantillonnage). |
| Q | Comment définir un critère maximal pour la résistance à l'arrachement ? |
| R | Si par test d'arrachement on sous-entend ouverture du sachet ou du blister, pour déterminer cette force d'ouverture on peut se rapprocher de la norme ASTM F2824.
Pour définir un critère la norme NF EN ISO 17480 (Titre : Emballages - Conception accessible - Facilité d'ouverture) pourrait être un guide. |
| Q | Vous ne faites pas référence au test de Burst ASTM F 1140. Y a-t-il une raison particulière de ne pas effectuer ce test ? |
| R | Nous n'y avons pas fait référence car, comme nous l'avons dit dans notre présentation, nous n'avons cité que les essais qui, à ce jour, nous étaient le plus demandés et ce n'est pas le cas pour celui-ci aujourd'hui, mais nous sommes en mesure de le réaliser. |

Q Pour les tests sur les bandes de scellage, sommes-nous obligés de mettre des produits dans l'emballage ?

R Tout dépend de ce que l'on cherche à vérifier et de l'influence éventuelle de l'objet sur la soudure.

Séquencement des essais / échantillonnage / autres

Q Pourriez-vous développer pourquoi vous parlez d'inclure les tests de transport dans les essais de stabilité?

R Parce qu'ils vont de pair, le fabricant doit s'assurer que le transport n'altère pas les performances du produit.
Peut-être qu'il faut faire les essais de performances sur emballages sur des échantillons différents pour voir l'impact de chaque contrainte (transport/vieillessement) à confirmer.

Q Est-il mieux de faire le vieillissement accéléré avant les tests de transport ou le contraire ? Faut-il faire les essais sur des échantillons avec stérilisation mini ou maxi ?

R Tout dépend du circuit logistique, il faut être représentatif de la réalité.
Si le stockage est fait chez le fabricant, on fera le vieillissement accéléré avant le transport.
Si les produits sont envoyés à l'issue de la production chez le client, on fera d'abord la simulation de transports avant le vieillissement accéléré.
Pour la stérilisation, il convient d'utiliser les échantillons worst case.

Q Un conditionnement stérile est-il un DM en tant que tel ?
Je pense à un conditionnement fabriqué par un tiers et approvisionné par le fabricant ?
Dans ce cas, le marquage CE affranchit-il le fabricant de la validation du conditionnement?

R Un conditionnement stérile peut être considéré comme DM en tant que tel si et seulement si il répond à la définition du DM décrite dans l'article 1 de la directive 93/42 CEE et aux règles de classification de l'annexe 9 (exemple : conteneurs de stockage d'organe, Règle 2 tiret 2).

Q Comment justifier la taille de l'échantillonnage ?

R Il existe des normes telles que la série de norme ISO 2859 (par exemple la partie 1 définit les règles d'échantillonnage).

Q	Quel(s) test(s) recommandez-vous pour des emballages pour un export aux US ?
R	<p>Concernant les essais de simulation de transport pour l'Amérique du Nord (USA, Canada, Québec), ainsi que pour le Brésil, il convient d'appliquer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit les procédures d'essais selon le référentiel/protocole ISTA, cependant pour les transports de type aérien seul le protocole 3A fait référence à des essais de transport avec un profil vibratoire couplé à des pressions de type haute altitude, mais uniquement pour des petits conditionnements/emballages. De plus les contraintes de manutention pour un transport maritime comprenant des ruptures de charges n'est pas très complet. - Soit la norme ASTM D 4169-16, qui est plus complète, et selon le type de transport (maritime / routier / aérien) les contraintes appliquées sont plus réalistes. <p>Concernant les essais de performances sur les emballages, la zone de commercialisation des échantillons n'a pas d'influence sur le choix des tests pertinents, dans la mesure où les référentiels choisis sont reconnus par la FDA. Par exemple pour la force de scellage il faudra privilégier le test selon la norme ASTM F88 plutôt que selon la norme EN 868-5.</p>
Q	Est-ce que vous faites des formations sur la méthodologie MDSAP ?
R	Pour toute demande de formation, nous vous invitons à contacter notre Centre de Formation : formation@lne.fr
Q	Peut-on considérer que les essais de transports / vieillissement / performance des emballages permettent de valider le thermoformage des blisters rigides au sens de la norme 11607 ?
R	Le thermoformage est un procédé, c'est le maintien des performances de l'emballage que l'on valide, pas un procédé de fabrication.

LNE
Service clients
 29, avenue Roger Hennequin
 78197 TRAPPES CEDEX
 +33 (0)1 30 69 10 00
info@lne.fr
lne.fr