

PROTOCOLE À L'ACCORD EUROPÉEN
relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine

PREMIÈRE PARTIE
CONDITIONS GÉNÉRALES

A. ÉTIQUETAGE

Chaque récipient ou accessoire sera muni, avant son expédition, d'une étiquette en langues anglaise et française, établie selon le modèle correspondant figurant aux annexes 2 à 10 au présent protocole.

B. EMBALLAGE ET EXPÉDITION

Le sang humain total sera toujours expédié dans un emballage qui maintiendra une température de 4° à 6°C durant toute la période du transport.

Cette condition n'est pas exigée pour les dérivés inclus dans le protocole.

C. PRODUITS ET ACCESSOIRES

Les produits et accessoires mentionnés dans la deuxième partie du présent protocole seront stériles, apyrogènes et non toxiques.

Il est recommandé de joindre aux envois les accessoires nécessaires à l'administration ainsi que les solvants pour les produits secs.

D. INNOCUITÉ DES APPAREILLAGES DE TRANSFUSION SANGUINE EN MATIÈRE PLASTIQUE

Les appareillages doivent être conformes aux dispositions prévues à l'annexe 11 au présent protocole.

DEUXIÈME PARTIE
CONDITIONS SPÉCIALES

1. SANG HUMAIN TOTAL

Le sang humain total est le sang qui a été mélangé à un anticoagulant approprié après son prélèvement à un sujet humain normal.

Le sang n'est pas prélevé à un sujet:

- a) qui est connu comme atteint ou ayant été atteint de syphilis ou d'hépatite ou
- b) dont les tests sanguins d'infection syphilitique n'ont pas été négatifs ou
- c) qui n'est pas indemne d'une maladie transmissible par la transfusion sanguine, autant que cela peut être assuré par son simple examen médical et par l'étude de ses antécédents.

Le sang est prélevé aseptiquement, à travers un dispositif tubulaire clos et stérile, dans un récipient stérile dans lequel la solution anticoagulante a été placée avant sa stérilisation. Le matériel utilisé doit être apyrogène. Lorsque le prélèvement est terminé, le flacon est immédiatement obturé et refroidi à la température de 4° à 6°C. Il ne sera pas ouvert ultérieurement jusqu'au moment de son administration.

Le sang est prélevé sur une solution citratée acide contenant du glucose. Aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée. Le volume de la solution anticoagulante ne doit pas excéder 220 millilitres par litre de sang humain total, et la concentration d'hémoglobine ne doit pas être inférieure à 97 grammes par litre.

Groupe sanguin

Le groupe sanguin du système AB0 doit avoir été déterminé par l'examen des globules et du sérum, et le groupe du système Rhésus (Rh) par l'examen des globules, en utilisant un échantillon séparé du sang du donneur. Lorsqu'il existe une technique nationale, standardisée ou recommandée, pour le groupe sanguin, elle doit être utilisée.

Le terme Rh négatif doit être seulement utilisé quand les épreuves spécifiques ont montré l'absence des antigènes C, D, D^u et E. Tous les autres sangs doivent être étiquetés Rh positif.

Le sang échangé aux termes de cet accord ne sera transfusé qu'à des sujets appartenant au groupe AB0 correspondant.

Conservation

Le sang humain total est maintenu dans le récipient stérile scellé de telle façon qu'il soit à l'abri des micro-organismes, et conservé à la température de 4° à 6°C jusqu'à son administration, excepté pendant les périodes nécessaires à son examen et à son transport à une température plus élevée, de telles périodes n'excédant pas 30 minutes après lesquelles le sang doit être immédiatement refroidi à la température de 4° à 6°C.

Étiquetage

L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (annexe 2). Le groupe Rh doit être écrit «positif» ou «négatif», ou en abrégé «POS» ou «NEG».

1 bis. CONCENTRÉS DE GLOBULES ROUGES HUMAINS

Le concentré de globules rouges humains est une unité de sang humain total dont la plus grande partie du plasma a été soustraite.

Il contient tous les globules rouges de l'unité à partir de laquelle il a été préparé; les autres éléments cellulaires peuvent être présents ou peuvent avoir été partiellement enlevés.

Le contenu liquide du concentré est constitué soit par le plasma résiduel, soit par un soluté artificiel isotonique adéquat ajouté après la soustraction du plasma. Le volume occupé par les globules rouges devrait être compris entre 65 et 75% du volume total du produit mais en ce cas de concentration plus élevée des globules rouges, le pourcentage approximatif d'érythrocytes en volume (hématocrite) doit être mentionné sur l'étiquette.

Les manipulations nécessaires à la préparation doivent être conduites aseptiquement. Les décantations doivent être faites en circuit stérile, et toujours par compression. Aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée.

Groupe sanguin et conservation

sont les mêmes que pour le sang humain total.

Étiquetage

L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (annexe 2 bis). Le groupe Rh doit être écrit «Positif» ou «Négatif», ou en abrégé «POS» ou «NEG». Si un soluté artificiel a été ajouté, l'étiquette doit indiquer en plus son volume et sa composition.

2. PLASMA HUMAIN DESSÉCHÉ

Le plasma humain desséché est préparé par dessiccation du liquide surnageant obtenu par centrifugation ou sédimentation du sang humain total.

Au cours de la préparation, aucune substance antiseptique, bactériostatique ou autre ne doit être ajoutée. Le plasma humain desséché est obtenu par lyophilisation ou par toute autre méthode évitant la dénaturation des protéines. Le produit sec doit être facilement soluble dans une quantité d'eau égale au volume du liquide à partir duquel il a été préparé. La solution ainsi obtenue ne doit pas contenir moins que 45 grammes de protéines par litre, et ne doit montrer aucun signe visible de l'existence de produits d'hémolyse. Le titre des hémagglutinines ne doit pas excéder 1 : 32.

Plasma humain desséché préparé à partir d'un ou de deux prélèvements de sang

Les prélèvements reconnus comme contenant un taux dangereux d'iso-hémolysines (déterminé en utilisant un échantillon de sérum frais) ou une hémagglutinine immune, doivent être exclus. Excepté si le plasma est mélangé et congelé dans les 48 heures qui suivent le prélèvement du sang, la stérilité de chaque unité doit être vérifiée par la culture d'au moins 10 millilitres.

Plasma humain desséché préparé par mélange de plus de deux prélèvements

Les mélanges qui contiennent des taux dangereux d'hémoagglutinines immunes ou d'iso-hémolysines doivent être exclus. Pour éviter les effets nocifs des produits de la croissance bactérienne dans le plasma, aucun prélèvement individuel ne sera utilisé s'il présente des signes de contamination bactérienne, et la stérilité de chaque mélange sera contrôlée au moyen de cultures d'au moins 10 millilitres. Pour réduire le risque de transmission de l'hépatite d'inoculation, le plasma doit être préparé à partir de mélanges ne contenant pas plus de 12 prélèvements ou par toute autre méthode connue comme diminuant ce risque de façon comparable.

Solubilité dans l'eau

Ajouter une quantité d'eau égale au volume liquide à partir duquel l'échantillon a été préparé; la substance se dissout complètement en 10 minutes à la température de 15° à 20°C.

Identification

Dissoudre une quantité donnée du produit dans le volume d'eau égal au volume du liquide à partir duquel elle a été préparée; la solution est soumise aux essais suivants:

- i) les tests de précipitation avec des antisérums spécifiques indiquent qu'elle contient seulement des protéines plasmatiques humaines;
- ii) à 1 millilitre ajouter une quantité convenable de thrombine ou de chlorure de calcium; la coagulation se produit, ce qui peut être accéléré par incubation à 37°C.

Perte de masse par dessiccation

La dessiccation du plasma humain desséché, en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures, ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 0,5%.

Stérilité

Le produit final, après reconstitution, doit être stérile, lorsqu'il est étudié par une méthode bactériologique convenable.

Conservation

Le plasma humain desséché doit être placé dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un flacon stérile scellé de façon à exclure tout micro-organisme et, autant que possible, toute humidité; il est protégé de la lumière et conservé à une température inférieure à 20°C.

Étiquetage

L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (annexe 3).

3. ALBUMINE HUMAINE ET SOLUTIONS STABLES DE PROTÉINES PLASMATIQUES HUMAINES

L'albumine humaine et les solutions stables de protéines plasmatiques humaines sont des préparations de la protéine qui constitue environ 60% de la masse des protéines totales du plasma du sang humain total.

La méthode de préparation est telle que le produit final satisfasse aux conditions décrites plus loin. Que le produit final soit liquide ou sec, la préparation, après addition d'un stabilisateur convenable, doit avoir été chauffée, à l'état liquide et dans le récipient final, à $60^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ pendant 10 heures, afin d'inactiver l'agent causal de l'hépatite d'inoculation. Durant la préparation aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée.

Dans les préparations d'albumine humaine, 95% au moins de la masse des protéines doit être constituée par de l'albumine. Dans les solutions stables de protéines plasmatiques humaines, 85% au moins de la masse des protéines doit être constituée par de l'albumine. Les deux formes de préparations ne doivent pas contenir plus de 10 milligrammes d'immunoglobuline G de gramme de produit.

Si le produit final est lyophilisé, il doit contenir au moins 950 milligrammes de protéines par gramme de produit.

Les solutions stables de protéines plasmatiques humaines doivent avoir une concentration de 45 à 50 grammes en protéines totales par litre. Si l'albumine humaine est préparée en solution, elle doit avoir une concentration d'au moins 45 grammes en protéines totales par litre.

Solubilité du produit sec

Complètement soluble après adjonction de la quantité d'eau indiquée.

Stabilité

Des mesures comparatives de viscosité et de turbidité, ainsi que l'ultracentrifugation et l'électrophorèse, effectuées sur les solutions avant et après le chauffage, ne doivent fournir aucun indice de dénaturation des protéines dissoutes. Après chauffage à 57°C et agitation mécanique pendant 6 heures

à cette température, la solution doit être entièrement libre de particules visibles.

Identification

- i) Les tests de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques indiquent que les deux produits contiennent seulement des protéines plasmatiques humaines.
- ii) L'électrophorèse, pratiquée en migration libre dans des conditions acceptables et appropriées, montre que la fraction des protéines qui ont la mobilité du composant albuminique du plasma humain normal est au moins 95% de la masse pour les préparations d'albumine humaine ou d'au moins 85% pour les solutions stables de protéines plasmatiques humaines.

Teneur et concentration de sodium

La teneur de sodium de l'albumine humaine pauvre en sel ne doit pas excéder 0,61 millimole de sodium par gramme d'albumine. Dans les autres préparations d'albumine humaine et dans les solutions stables de protéines plasmatiques humaines, la concentration en sodium ne doit pas dépasser 0,15 mole par litre de solution ou de produit sec reconstitué.

Concentration de potassium

La concentration de potassium ne doit pas dépasser, dans l'albumine humaine et dans les solutions stables de protéines plasmatiques humaines, 2 millimoles par litre de solution ou de produit desséché reconstitué.

Acidité

Mesurée à la température de 15 à 25°C dans une solution diluée à une concentration de 10 grammes de protéines et 0,15 mole en chlorure de sodium par litre, le pH des deux préparations doit être de $6,8 \pm 0,2$.

Perte de masse par dessiccation

S'il s'agit d'une préparation desséchée, la dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure, pendant 24 heures, ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 0,5%.

Stérilité

Le produit final doit être stérile lorsqu'il est étudié par une technique bactériologique convenable.

Conservation

L'albumine humaine desséchée doit être placée dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un récipient stérile scellé de façon à exclure les micro-organismes et l'humidité. Elle est protégée de la lumière et conservée à une température inférieure à 20°C.

Les solutions d'albumine humaine et les solutions stables de protéines plasmatiques humaines doivent être conservées dans des récipients stériles, scellés de façon à exclure les micro-organismes. Elles sont protégées de la lumière et conservées à la température de 4° à 6°C.

Étiquetage

L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (annexe 4). Pour les solutions, la date de préparation est la date de chauffage dans le récipient final.

4. IMMUNOGLOBULINE HUMAINE NORMALE

L'immunoglobuline humaine normale est une préparation de protéines plasmatiques provenant du sang humain total et contenant les anticorps des adultes normaux. Elle est obtenue à partir du mélange du plasma liquide d'au moins 1 000 donneurs.

Le procédé de préparation doit être tel que le produit satisfasse aux conditions prescrites plus loin, et tel que le produit final ne transmette pas l'hépatite d'inoculation. De plus la méthode de préparation doit être telle que les anticorps contenus dans le produit initial soient concentrés en quantité adéquate dans le produit final. Le procédé utilisé doit être considéré comme satisfaisant à cet égard pour chaque préparation, en titrant les anticorps correspondant au moins à un virus et à une toxine bactérienne, dans le produit initial et dans le produit final. On choisira des anticorps pour lesquels il existe des méthodes de titrage éprouvées.

Durant la préparation, aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée; afin de maintenir la stérilité bactérienne et la stabilité du produit final, on peut lui ajouter un agent conservateur et un stabilisant appropriés.

Le produit final est délivré sous forme de solution dont la concentration en immunoglobuline doit être de 100 à 170 grammes par litre.

Identification

- i) Les tests de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques indiquent que le produit contient seulement des protéines plasmatiques humaines.
- ii) L'électrophorèse, utilisée en migration libre dans des conditions acceptables et appropriées doit montrer qu'au moins 90% de la masse des protéines ont la mobilité du composant gamma des globulines du plasma humain normal.

Stabilité

Aucun signe visible de précipitation ou de turbidité ne doit exister dans la solution finale, avant et après chauffage à 37°C pendant 7 jours. Il est recommandé aussi de faire des contrôles d'ultra-centrifuga-

tion pour déterminer l'importance de la dégradation du produit en composants de poids moléculaire plus petit. La méthode utilisée doit être choisie parmi celles qui ont l'approbation de l'autorité nationale de contrôle.

Acidité

Le pH de la solution finale, mesuré à une température de 15 à 25°C après dilution à une concentration de 10 grammes en protéines par litre dans une solution de 0,15 mole chlorure de sodium par litre, doit être de $6,8 \pm 0,4$.

Stérilité

Le produit final doit être stérile lorsqu'il est examiné selon une méthode bactériologique convenable.

Conservation

Les solutions d'immunoglobuline humaine seront conservées dans un récipient stérile scellé de façon à exclure les micro-organismes, à l'abri de la lumière et à une température de 4° à 6°C.

Étiquetage

L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (annexe 5). La date de préparation correspond à celle de l'introduction dans le récipient final.

5. IMMUNOGLOBULINES HUMAINES SPÉCIFIQUES

Les immunoglobulines humaines spécifiques renferment des anticorps correspondant à des agents viraux ou bactériens déterminés. C'est pourquoi ces produits seront préparés à partir de mélanges d'un nombre limité de prélèvements.

Les exigences ci-incluses s'appliquent aux immunoglobulines humaines spécifiques suivantes:

- immunoglobuline humaine antitétanos,
- immunoglobuline humaine antivaccine.

D'autres immunoglobulines humaines spécifiques pourront être préparées; si une norme internationale existe, elles devront être contrôlées en fonction de cette norme, et leur activité devra être exprimée en unités internationales.

L'immunoglobuline humaine antivaccine doit contenir au moins 500 UI par ml d'anticorps antivaccine, tels qu'ils sont déterminés par une épreuve de neutralisation sur membrane chorio-allantoïde ou sur culture de tissus. L'immunoglobuline humaine antitétanique doit contenir au moins 50 UI par ml d'antitoxine tétanique telle qu'elle est déterminée par une épreuve de neutralisation chez l'animal.

Les immunoglobulines humaines spécifiques doivent en outre satisfaire aux exigences décrites au paragraphe 4, immunoglobuline humaine normale.

Suivant le taux d'anticorps, la concentration en immunoglobuline de la solution finale variera entre 100 et 170 grammes par litre.

Étiquetage

L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (annexe 5). En outre, l'étiquette devra indiquer l'activité exprimée en unités internationales dans les mêmes termes que pour l'étalon international ou préparation internationale de référence appropriés.

6. FIBRINOGENE HUMAIN DESSÉCHÉ

Le fibrinogène humain desséché est une préparation sèche renfermant le constituant soluble du plasma humain liquide qui, après addition de thrombine, est transformé en fibrine. La méthode de préparation utilisée doit être telle que le produit final satisfasse aux conditions prescrites plus loin, et telle qu'elle réduise le risque de transmission de l'hépatite d'inoculation. Les mélanges de plasma utilisés dans la préparation du fibrinogène doivent provenir d'aussi peu de prélèvements que possible.

Durant la préparation aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée. Le produit final doit être lyophilisé.

Solubilité

Le produit sec doit être complètement soluble après addition de la quantité d'eau prescrite. Aucun précipité ne doit apparaître dans les 60 minutes qui suivent la reconstitution.

Identification

- i) Les essais de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques doivent indiquer que le produit contient seulement des protéines plasmatiques humaines.
- ii) Le produit qui vient d'être reconstitué a la propriété de coaguler par addition de thrombine. Après addition de thrombine à une solution de fibrinogène humain dont la concentration a été ramenée à celle du plasma normal frais, la coagulation doit apparaître en un temps n'excédant pas le double du temps de coagulation du plasma normal frais après addition de thrombine.
- iii) Protéine coagulable. Pas moins de 50% de la masse des protéines totales doit être coagulable par la thrombine.

Perte de masse par dessiccation

La dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures, ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 0,5%.

Stériorité

Le produit final après reconstitution doit être stérile lorsqu'il est étudié par une méthode bactériologique appropriée.

Conservation

Le fibrinogène humain est placé dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un récipient stérile, scellé de façon à exclure les micro-organismes et autant que possible l'humidité; il est protégé de la lumière et conservé à la température recommandée.

Étiquetage

L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (annexe 6). La date de préparation est la date de la dissolution finale avant la lyophilisation.

7. FACTEUR VIII DE COAGULATION HUMAIN CONGELÉ OU DESSÉCHÉ

I. Qualifications requises des donneurs

Le donneur doit être en bonne santé et en particulier exempt de toute maladie transmissible selon les critères adoptés pour le plasma humain sec.

II. Exigences requises des préparations

Stériorité et atoxité

Le produit final doit être stérile et apyrogène. En cas de cryoprécipitation en sac plastique, le produit ne peut contenir de solvants organiques ou d'autres substances étrangères présentes dans le mélange réfrigérant; on préviendra le passage de tels produits à travers la paroi du sac plastique en plaçant celui-ci dans une seconde enveloppe imperméable durant la durée de l'immersion. Les risques de déchirures au cours de la conservation à l'état congelé en sac plastique seront réduits en disposant chaque sac dans une boîte protectrice.

Erythrocytes, leucocytes et plaquettes

Les conditions de centrifugation seront telles que les éléments figurés du sang soient éliminés aussi précocement et complètement que possible après le prélèvement.

Solubilité

L'addition de la quantité indiquée du solvant approprié doit entraîner la dissolution complète du produit desséché en moins de 30 minutes à

37°C. Il peut persister de petits agrégats de fibrinogène aisément dissociables.

Stabilité

La préparation conservée à 20°C ne peut présenter aucun signe de précipitation durant les trois heures qui suivent la dissolution.

Activité

La préparation reconstituée apportera la quantité minimale de facteur VIII indiquée, une unité correspondant à l'activité de 1 millilitre de plasma frais normal moyen, activité mesurée par une méthode approuvée par l'autorité nationale compétente.

Absence d'anticorps irréguliers et, si la préparation est destinée à des patients de n'importe quel groupe AB0, titre d'anticorps anti-A et anti-B non supérieur à 32.

Identification

Les tests de précipitation avec des antisérums spécifiques indiquent que le produit contient seulement des protéines plasmatiques humaines.

Perte de masse par dessiccation

Si le produit final est lyophilisé, la dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 1,5%.

Conservation

Le facteur VIII humain doit être conservé à une température inférieure à -30°C pour la préparation congelée, inférieure à 5°C pour la préparation lyophilisée et à l'abri de la lumière. La préparation desséchée doit être conservée dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un flacon stérile, obturé de façon à exclure tout micro-organisme et, autant que possible toute humidité. La période de conservation ne doit pas excéder six mois à l'état congelé, un an à l'état desséché, à moins d'avoir fait à nouveau la preuve de l'activité minimale requise.

III. Présentation

L'étiquette de la préparation doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (annexe 7).

8. FACTEUR IX DE COAGULATION HUMAIN DESSÉCHÉ

I. Qualifications requises des donneurs

Le donneur doit être en bonne santé et en particulier exempt de toute maladie transmissible selon les critères adoptés pour la plasma humain sec.

II. Exigences requises du concentré

Stérilité et atoxité

Le produit final éprouvé selon des méthodes appropriées doit être stérile, apyrogène, dépourvu d'effet respiratoire indésirable. L'absence d'effet vaso-dépressif est à tester chez le chien ou le chat.

Solubilité

L'addition de la quantité indiquée du solvant doit entraîner la dissolution complète en 10 minutes à 37°C.

Activité thromboplastinique et absence de thrombine libre

Le temps de recalcification d'un plasma normal mesuré à 37°C en présence d'un volume égal de diverses dilutions du produit reconstitué ne peut être inférieur à 40 secondes. Le produit reconstitué et additionné d'un volume égal de fibrinogène (3 g/l), ne peut pas coaguler durant 6 heures à 37°C.

Activité

La préparation reconstituée apportera la quantité minimale indiquée de facteur IX, 1 unité correspondant à l'activité de 1 millilitre de plasma frais normal moyen, activité mesurée par une méthode approuvée par l'autorité nationale compétente.

Rendement et stabilité in vivo

La méthode de préparation doit être telle que l'administration intraveineuse rapide d'une dose de 50 unités par kilogramme de poids corporel, de plusieurs lots de produit chez plusieurs sujets, déterminé en l'absence d'inhibiteur spécifique et dans des conditions basales, causera une élévation moyenne après 15 minutes d'au moins 300 unités par litre de plasma, et la persistance après 24 heures d'une élévation moyenne d'au moins 60 unités par litre de plasma.

Identification

Les tests de précipitation sur des antisérums spécifiques indiquent que le produit contient uniquement des protéines plasmatiques humaines.

Perte de masse par dessiccation

La dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 1,5%.

Conservation

Les préparations doivent être conservées desséchées à une température en dessous de 5°C. La

période de conservation ne doit pas excéder 2 ans, à moins d'avoir fait une nouvelle fois la preuve de l'activité de la préparation.

III. Présentation

L'étiquette de la préparation doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (annexe 8).

ANNEXE 1 AU PROTOCOLE
ANNEX 1 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
 COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
 THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
 SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

CERTIFICAT

(Article 4)

CERTIFICATE

À NE PAS DÉTACHER DE L'ENVOI
 NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT

			19
	(lieu)		(date)
	(place)		
Nombre de colis Number of packages	Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge The undersigned certifies that the shipment in the margin		
.....			
.....			
Désignation Marked	préparé sous la responsabilité de		
	prepared under the responsibility of		
.....			
.....			
N° des lots Batch No	organisme visé à l'article 6 de l'accord, est conforme aux spécifications du protocole à l'accord et qu'il peut être délivré immédiatement au destinataire		
.....	(nom et lieu)		
.....	one of the bodies referred to in Article 6 of the Agreement, is in conformity with the specifications of the Protocol to the Agreement and can be delivered imme- diately to the consignee		
	(name and place)		
			
			
	(cachet)	(signature)	(titre)
	(stamp)	(signature)	(title)

ANNEXE 2 AU PROTOCOLE
ANNEX 2 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:
Name and address of the producer:
 2. Sang humain total:
Whole human blood:
 3. Numéro de référence:
Reference number:
 4. Groupe sanguin:
Blood group:
 5. Groupe Rh:
Rh group:
 6. ml solution anticoagulante
anti-coagulant solution
..... g (glucose/l)
..... mole citrate disodique/l
disodium citrate/l
..... ml de sang
blood
 7. Titre d'iso-hémolysines (déterminé)
Iso-haemolysin titre (determined)
(non déterminé)
(not determined)
 8. Date de prélèvement:
Date of collection:
Date de péremption:
Date of expiry:
9. Conserver de 4 à 6°C.
Store at 4 to 6°C.
 10. Ne pas utiliser en cas de signe visible quelconque d'altération.
Not to be used if there is any visible evidence of deterioration.

ANNEXE 2 bis AU PROTOCOLE
ANNEX 2a TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
 COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
 THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE
 EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
 SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:
 Name and address of the producer:
2. Concentré de globules rouges humains
 Human red cell concentrate
3. Numéro de référence:
 Reference number:
4. Groupe sanguin:
 Blood group:
5. Groupe Rh:
 Rhgroup:
6. ml préparé à partir de ml de sang.
 ml prepared from ml of blood.
7. Volume et composition de l'anticoagulant utilisé:
 Volume and composition of anti-coagulant used:
8. Date de prélèvement:
 Date of collection:
 Date de préparation:
 Date of preparation:
 Date de péremption:
 Date of expiry:
9. Conserver de 2 à 6°C.
 Store at 2 to 6°C.
10. Soluté artificiel ajouté volume:
 Artificial aqueous solution added composition:

ANNEXE 3 AU PROTOCOLE
ANNEX 3 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:
Name and address of the producer:
 2. Plasma humain desséché:
Dried human plasma:
 3. Numéro de référence:
Reference number:
 4. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.
Reconstitute with ml sterile, pyrogen-free, distilled water.
 5. Le plasma reconstitué contient:
The reconstituted plasma contains:
..... g (glucose/l)
..... mole (citrate disodique/l)
(disodium citrate/l)
..... g/l (concentration de protéines (au moins))
(protein concentration (at least))
 6. Nombre de prélèvements individuels dans le mélange:
Number of individual donations in pool:
 7. Date de préparation:
Date of preparation:
Date de péremption:
Date of expiry:
8. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20°C.
Store, protected from light, below 20°C.
 9. À utiliser immédiatement après la reconstitution.
To be used immediately after reconstitution.

ANNEXE 4 AU PROTOCOLE
ANNEX 4 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
 COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
 THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
 SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:

Name and address of the producer:

2. Albumine humaine desséchée
 Dried human albumin

3. Numéro du lot:

Batch number:

4. Albumine: g
 Albumin:

Stabilisateur: nature, g/l (en solution reconstituée)
 Stabilizer: (in reconstituted solution)

Sodium mmol/g (d'albumine)
 (albumin)

5. Date de préparation:

Date of preparation:

Date de péremption:

Date of expiry:

6. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.

Reconstituted with ml sterile, pyrogen-free, distilled water.

7. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20°C.
 Store, protected from light, below 20°C.

8. À injecter immédiatement après reconstitution.
 To be used immediately after reconstitution.

ANNEXE 4 (suite 1)
ANNEX 4 (continued 1)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:
Name and address of the producer:
2. Solution d'albumine humaine ml
Human albumin solution
3. Numéro du lot:
Batch number:
4. Albumine: g/l
Albumin:

Stabilisateur: nature, g/l
Stabilizer:

Sodium: mmol/g (d'albumine)
(albumin)
5. Date de préparation:
Date of preparation:

Date de péremption:
Date of expiry:

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">6. Protéger de la lumière et conserver de 4 à 6°C.
Store, protected from light, at 4 to 6°C.7. À injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôt.
Not to be used unless clear and free from deposits. |
|---|

ANNEXE 4 (suite 2)
ANNEX 4 (continued 2)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:
Name and address of the producer:
2. Solution stable de protéines plasmatiques humaines: ml
Plasma protein fraction:
3. Numéro du lot:
Batch number:
4. Albumine: g/l
Albumin:
Stabilisateur: nature g/l
Stabilizer:
Sodium: mmol/l
5. Date de préparation:
Date of preparation:
Date de péremption:
Date of expiry:

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">6. Protéger de la lumière et conserver de 4 à 6 °C.
Store, protected from light, at 4 to 6 °C.7. À injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôt.
Not to be used unless clear and free from deposits. |
|---|

ANNEXE 5 AU PROTOCOLE
ANNEX 5 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:
Name and address of the producer:
2. Immunoglobuline humaine normale
Human normal immunoglobulin
3. Numéro du lot:
Batch number:
4. Protéines totales: g/l
Total protein:

Autres substances ajoutées: nature, g/l
Other material introduced:

Volume total: ml
Total volume:
5. Date de préparation:
Date of preparation:

Date de péremption:
Date of expiry:

6. Protéger de la lumière et conserver de 4 à 6 °C.
Store, protected from light, at 4 to 6 °C.

7. Ne pas injecter par voie intraveineuse.
Not for intravenous injection.

ANNEXE 6 AU PROTOCOLE
ANNEX 6 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
 COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
 THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
 SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:
 Name and address of the producer:
2. Fibrinogène humain desséché
 Dried human fibrinogen
3. Numéro du lot:
 Batch number:
4. Protéine coagulable: g
 Clottable protein: g
 Autres substances ajoutées: nature g/l de la solution reconstituée.
 Other material introduced: g/l reconstituted solution.
5. Date de préparation:
 Date of preparation:
 Date de péremption:
 Date of expiry:
6. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.
 Reconstitute with ml sterile, pyrogen-free, distilled water.
7. Nombre de prélèvements individuels dans le mélange:
 Number of individual donations in pool:

8. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20°C.
 Store, protected from light, below 20°C.

9. À injecter immédiatement après la reconstitution.
 To be used immediately after reconstitution.

ANNEXE 7 AU PROTOCOLE
ANNEX 7 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
 COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
 THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
 SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:
 Name and address of the producer:
2. Facteur VIII de coagulation humain congelé ou
 Facteur VIII de coagulation humain desséché
 Frozen human coagulation factor VIII or
 Dried human coagulation factor VIII
 Méthode de préparation:
 Method of preparation:
3. Numéro du lot:
 Batch number:
4. Quantité minimale de facteur VIII, quantité de protéines totales, nature et quantité de toute
 substance ajoutée:
 Minimum quantity of factor VIII, quantity of total proteins, nature and quantity of any added
 substance:
5. Nature et volume du solvant:
 Nature and volume of solvent:
6. Nombre de donneurs par lot:
 Number of donors per batch:

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 7. Titre des hémagglutinines non supérieur à 1 : 32 ou Groupe sanguin AB0
 Haemagglutinin titre not greater than 1 : 32 or AB0 blood group |
|--|

8. Date de préparation:
 Date of preparation:
9. Date de péremption:
 Date of expiry:

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 10. Protéger de la lumière et conserver congelé à une température inférieure à -30°C ou desséché à une température inférieure à 5°C.
 Store, protected from light and frozen at a temperature below -30°C or in the dry state at a temperature below 5°C. 11. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse ou au plus tard après 3 heures de conservation à 20°C.
 After reconstitution of the product, inject intravenously, immediately or at the latest after three hours of storage at 20°C. |
|---|

ANNEXE 8 AU PROTOCOLE
ANNEX 8 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:
.....
Name and address of the producer:
.....
 2. Facteur IX de coagulation humain desséché:
Autres facteurs de coagulation présents:
Dried human coagulation factor IX:
Other blood coagulation factors present:
Méthode de préparation:
Method of preparation:
 3. Numéro du lot:
Batch number:
 4. Quantité minimale de facteur IX, quantité de protéines totales, nature et quantité de toute substance ajoutée:
Minimum quantity of factor IX, quantity of total proteins, nature and quantity of any added substance:
 5. Nature et volume du solvant:
Nature and volume of solvent:
 6. Nombre de donneurs par lot:
Number of donors per batch:
 7. Date de préparation:
Date of preparation:
 8. Date de péremption:
Date of expiry:
9. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 5°C.
Store, protected from light, at a temperature below 5°C.
 10. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse.
After reconstitution of the product, inject immediately by the intravenous route.

*ANNEXE 9 AU PROTOCOLE
ANNEX 9 TO THE PROTOCOL*

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:

Name and address of the producer:

2. Eau distillée, stérile et apyrogène
Sterile, pyrogen-free distilled water

Pour la reconstitution du plasma humain desséché
de l'albumine humaine desséchée
du fibrinogène humain desséché
ou des facteurs VIII et IX humains de coagulation desséchés

For the reconstitution of dried human plasma
of dried human albumin
of dried human fibrinogen
or dried human coagulation factors VIII and IX

3. Quantité: ml
Quantity:

—

*ANNEXE 10 AU PROTOCOLE
ANNEX 10 TO THE PROTOCOL*

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES
THÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

1. Nom et adresse du producteur:

Name and address of the producer:

2. Dispositif à injection
Giving-set

Dispositif pour l'administration du sang humain total, du plasma humain desséché reconstitué, de l'albumine humaine, des solutions stables de protéines plasmatiques humaines, du fibrinogène humain ou du facteur VIII de coagulation humain congelé ou desséché ou du facteur IX de coagulation humain desséché.

Giving-set for the administration of whole human blood, reconstituted dried human plasma, human albumin, human plasma protein fraction, human fibrinogen or of dried or frozen human coagulation factor VIII or dried human coagulation factor IX.

ANNEXE II AU PROTOCOLE

CONSEIL DE L'EUROPE

ACCORD EUROPÉEN RELATIF À L'ÉCHANGE DE SUBSTANCES THÉRAPEUTIQUES
D'ORIGINE HUMAINEINNOCUITÉ DES APPAREILLAGES DE TRANSFUSION SANGUINE
EN MATIÈRE PLASTIQUE

I. ESSAIS CHIMIQUES

Les essais sont à effectuer sur les appareillages de transfusion sanguine en matière plastique. Ces appareillages se composent de deux catégories principales d'éléments:

1. des récipients en matière plastique destinés à la collecte, à la séparation et à la conservation du sang et des produits sanguins;
2. un équipement en matière plastique pour le prélèvement et l'administration du sang.

Le matériel sera soumis aux essais après avoir été stérilisé selon la méthode qui sera employée pour la stérilisation définitive de l'appareillage. Ce matériel comprendra:

1. la matière plastique employée pour fabriquer les récipients;
2. les tuyaux se trouvant dans les récipients;
3. l'équipement de prélèvement et d'administration du sang.

Les récipients doivent être soumis aux essais avant leur remplissage avec la solution anticoagulante. Cependant, si les essais sont effectués sur des récipients qui ont été remplis avec la solution anticoagulante, les essais limite sur la solution anticoagulante elle-même, prescrits au chapitre III doivent être pris en considération lors de l'évaluation des résultats des essais auxquels le récipient a été soumis.

Le fabricant d'appareillage de transfusion est tenu de dévoiler aux autorités sanitaires compétentes la formulation détaillée de la ou des matières plastiques et de toute autre substance utilisée pour la fabrication de l'appareillage, ainsi que d'indiquer l'origine des composés entrant dans la fabrication de la ou des matières, leur méthode de fabrication (ou, à défaut, les numéros de référence composés), les méthodes détaillées de fabrication de l'appareillage, la nature de tout additif et adhésif employés en cours de production, ainsi que le mode de stérilisation. Aucune modification ne peut être apportée aux données ci-dessus si elle n'a pas été communiquée au préalable à l'autorité sanitaire compétente et approuvée par elle.

Chaque lot de matière première utilisée pour la fabrication de l'appareillage est identifié par un numéro qui est consigné par le fabricant, en même temps que les numéros d'identification de tous les lots d'appareillages de transfusion fabriqués à partir de cette matière première et les résultats de toutes les analyses auxquelles ils ont été soumis.

Toutes les précautions possibles doivent être prises pour diminuer les risques de contamination accidentelle à chaque stade de fabrication.

A. Préparation de l'extrait et de la substance témoin

- a) Pour effectuer un essai complet tel qu'il est décrit ci-dessous, on utilise 1 250 cm² de matière plastique (surface totale des deux faces d'un échantillon constitué par une feuille de matière plastique dont chaque face mesure 625 cm²). L'échantillon qui ne porte aucune indication écrite ou étiquette doit être découpé en morceaux de 10 cm² au maximum.

La longueur (L) en cm des tuyaux est calculée comme suit:

$$L = \frac{1\,250}{3,14 (D_1 + D_2)}$$

D₁ = diamètre intérieur en cm,

D₂ = diamètre extérieur en cm.

Les tuyaux doivent être découpés dans le sens de la longueur, en tronçons de 10 cm environ. Pour l'extraction on utilise 10 ml d'eau par 50 cm².

- b) Les morceaux de pellicule ou de tuyau en matière plastique doivent être introduits dans un récipient de verre borosilicaté avec 250 millilitres d'eau distillée apyrogène provenant d'un alambic efficace muni de surfaces de condensation et de tubes de captage en verre (1). L'ouverture du récipient est recouverte d'un becher renversé et le récipient est ensuite réchauffé dans la vapeur saturée à 110 °C pendant 30 minutes (dans l'autoclave) et rapidement refroidi à la température de la pièce, puis le volume est porté à 250 millilitres par addition d'eau distillée apyrogène. Il n'est pas nécessaire de tenir compte d'une éventuelle légère adhérence entre les échantillons de matière plastique. Au lieu d'être chauffées dans un autoclave, les matières plastiques sensibles à la chaleur peuvent être chauffées à 70° pendant 72 heures.

Une solution témoin correspondante est préparée sans les matières plastiques.

(1) Dans le cas de matières plastiques qui ont été en contact avec une solution anticoagulante, les morceaux devraient être introduits d'abord dans un récipient semblable contenant de l'eau distillée froide (100 ml), qui est agité plusieurs fois. Cette opération doit être répétée une fois encore.

B. Essais sur l'extrait**1. Matières oxydables**

À 20 ml de l'extrait contenus dans une fiole Erlenmeyer de verre borosilicaté, ajoutez 20 ml de solution de 2 millimoles de permanganate de potassium par litre et 1,0 ml d'acide sulfurique de 1 mole par litre, et faites bouillir le mélange pendant 3 minutes. Refroidissez la solution rapidement et ajoutez 100 mg d'iodure de potassium et 5 gouttes de solution d'amidon. Titrer par une solution de 10 millimoles de thiosulfate de sodium par litre en effectuant un titrage parallèle avec la solution témoin. La différence entre la quantité de thiosulfate utilisée dans les deux titrages ne dépasse pas 2,00 ml d'une solution de 10 millimoles thiosulfate de sodium par litre.

2. Chlorure

L'extrait satisfait à un essai limite approprié pour les chlorures correspondant à un maximum de 11,2 µmoles de chlorure par litre.

3. Ammoniaque

L'extrait satisfait à un essai limite approprié pour l'ammoniaque correspondant à un maximum de 120 µmole de NH_3 par litre.

4. Acide phosphorique — phosphate

L'extrait satisfait à l'essai limite des phosphates.

Essai limite des phosphates

Faites évaporer 25 ml de l'extrait presque à sec dans une fiole Kjeldahl, refroidissez le résidu, ajouter 2 gouttes d'acide sulfurique et 1 ml d'acide nitrique, chauffez le mélange jusqu'à dégagement de vapeurs blanches et refroidissez. Ajoutez une goutte d'acide perchlorique et chauffez doucement pendant une demi-heure. Refroidissez le résidu et ajoutez de l'eau pour obtenir 25 ml. Transvasez 10 ml de la solution dans une fiole de titrage de 25 ml, ajoutez 8 ml de solution de molybdate d'ammonium — acide sulfurique et 2 ml d'une solution d'une concentration de 100 grammes d'acide ascorbique par litre récemment préparée. Chauffez au bain-marie à 50 °C pendant 30 minutes, refroidissez le mélange à 25 ml. La coloration verte ou bleue de la solution n'est pas plus intense que celle obtenue en traitant 25 ml de la solution témoin de la même façon.

5. Réaction

10 ml de l'extrait ne prennent pas une coloration rouge par addition de deux gouttes de solution de phénolphthaleïne et n'exigent pas plus de 0,4 ml de solution de 10 millimoles d'hydroxyde de sodium par litre pour donner une coloration rouge.

Après élimination de cette coloration par addition de 0,8 ml de solution de 10 millimoles d'acide chlorhydrique par litre, l'addition de 5 gouttes de solution de rouge de méthyle donne une coloration rouge ou rouge-orangée.

6. Résidu à l'évaporation

Faites évaporer 100 ml de l'extrait à sec au bain-marie et séchez à 105 °C jusqu'à poids constant. Le résidu ne pèse pas plus de 5,0 mg.

7. Limpidité et couleur

L'extrait, observé à travers une épaisseur de 5 cm, est limpide et incolore lorsqu'il est comparé à la solution témoin.

8. Saveur et odeur

Comparé à la solution témoin, l'extrait est inodore et sans saveur.

9. Éléments spéciaux

L'extrait satisfait aux essais-limite appropriés pour

(i) l'un quelconque des éléments suivant: arsenic, chrome, cuivre, plomb, silicium, argent et étain, correspondant à 1,0 µg/g;

(ii) le cadmium correspondant à 0,1 µg/g.

10. Résidu à l'incinération

1,0 g des matières plastiques, incinéré à poids constant, ne doit pas laisser de résidu dépassant 1 mg.

11. Métaux lourds

Dissolvez le résidu à l'incinération dans une quantité minimum de solution de 2 moles d'acide chlorhydrique par litre en chauffant, le cas échéant. Effectuez un essai limite approprié pour les métaux lourds. La matière plastique satisfait à une limite ne dépassant pas 5 microgrammes par gramme, calculée comme Pb.

II. ANALYSES BIOLOGIQUES

1. La recherche d'un excès de toxicité sera effectué lors de l'analyse initiale des formulations des matières plastiques destinées à la fabrication des flacons et des dispositifs de prélèvement et d'injection, à l'aide de l'extrait A, et pour chaque nouveau lot de matières de la formulation approuvée, à l'aide de l'extrait B, selon la procédure prescrite dans la pharmacopée nationale ou toute autre méthode approuvée par l'autorité nationale chargée du contrôle (la composition des extraits A et B est indiquée dans la note ci-dessous).

2. Le contrôle d'apyrogénéité sera effectué lors de l'analyse initiale des formulations des matières plastiques destinées à la fabrication des flacons et des dispositifs de prélèvement et d'injection, à l'aide de l'extrait A, et pour chaque nouveau lot de matières de la formulation approuvée, à l'aide de l'extrait C, et lors du contrôle courant des flacons et des dispositifs de prélèvement et d'injection, à l'aide de l'extrait C, selon la procédure prescrite dans la pharmacopée nationale ou toute autre méthode approuvée par l'autorité nationale chargée du contrôle.

L'incidence des contrôles d'apyrogénéité, à l'aide de l'extrait C, sera déterminée par l'autorité nationale chargée du contrôle. (La composition des extraits A et C est indiquée dans la note ci-dessous).

3. L'analyse des effets hémolytiques dans un système tamponné sera effectuée lors de l'analyse initiale des formulations des matières plastiques destinées à la fabrication des récipients et de l'équipement pour le prélèvement et l'administration du sang et portera sur chaque nouveau lot de matière répondant aux formulations approuvées, à

l'aide de l'extrait exposé sous I. A ci-dessus. (Pour la méthode et les limites acceptables, voir appendice à la présente annexe).

4. Un test de survie *in vivo* des globules rouges sera effectué lors de l'analyse initiale des formulations des matières plastiques destinées à la fabrication des flacons de sang. Si quelque modification est apportée à la formulation convenue, le test est répété. (Voir les méthodes proposées et les limites acceptables figurant à l'appendice de la présente annexe).

Note

Extrait A:

Ajouter à l'extrait décrit sous I. A ci-dessus du chlorure de sodium apyrogène jusqu'à obtention finale d'une concentration de 9 grammes de chlorure de sodium par litre.

Extrait B:

Appareil de transfusion: remplir un appareil de transfusion, aussi complètement que possible, d'une solution stérile et apyrogène de 9 grammes de chlorure de sodium par litre, en fixer les extrémités et immerger complètement l'appareil ainsi rempli pendant une heure dans de l'eau maintenue à 85 °C. Recueillir le contenu de l'appareil.

Récipient en matière plastique: si le récipient est rempli d'une solution anticoagulante, il convient de le vider et de le rincer deux fois avec 250 ml d'eau distillée stérile et apyrogène à une température de 20 °C. Remplir le récipient de 100 ml de solution stérile et apyrogène de 9,0 grammes de chlorure de sodium par litre, le boucher soigneusement et l'immerger pendant une heure en position horizontale dans de l'eau maintenue à 85 °C. Recueillir le contenu du récipient.

Extrait C:

Appareil de transfusion: passer 40 ml de solution de chlorure de sodium stérile et apyrogène d'une concentration de 9,0 grammes par litre, à température ambiante, à travers 10 appareils de transfusion au moins, à raison de 10 ml environ par minute et recueillir l'effluent. Analyser la solution ainsi obtenue.

Récipient en matière plastique: vider le récipient: passer 100 ml de solution stérile et apyrogène de 9,0 grammes de chlorure de sodium par litre à température ambiante, à travers les tuyaux de captage de quatre récipients en matière plastique au moins, laisser reposer dans les récipients pendant 10 minutes et recueillir l'effluent par évacuation à travers les tuyaux de transfert.

Récipient en matière plastique contenant un anticoagulant (Voir paragraphe III).

III. PRESCRIPTIONS RELATIVES À LA SOLUTION ANTICOAGULANTE CONTENUE DANS LES RÉCIPIENTS EN MATIÈRE PLASTIQUE

Chaque récipient doit contenir la quantité de solution anticoagulante spécifiée sur l'étiquette pour le volume de sang à prélever; la formulation de cette solution doit être celle qui est indiquée sur l'étiquette pour ledit volume de sang.

La solution anticoagulante et/ou les produits qui entrent dans sa préparation doivent satisfaire aux exigences de la pharmacopée nationale du pays intéressé.

La solution anticoagulante doit satisfaire aux exigences de la pharmacopée nationale du pays intéressé relatives aux limites pour les métaux lourds, à l'absence de matières solides, à l'innocuité et à l'apyrogénéité.

Appendice

ANALYSE BIOLOGIQUE: LIMITES ET MÉTHODES

A. Analyse concernant la recherche d'un excès de toxicité

(Voir II point 1 de l'annexe ci-dessus): limite prescrite dans la pharmacopée nationale.

B. Analyse concernant le contrôle d'apyrogénéité

(Voir II point 2 de l'annexe ci-dessus): limite prescrite dans la pharmacopée nationale.

C. Analyse des effets hémolytiques dans un système tamponné

(Voir II point 3 de l'annexe ci-dessus):

a) Limite:

Une solution de 5,0 grammes de chlorure de sodium par litre ne doit pas donner de valeur d'hémolyse supérieure à 10% et la valeur d'hémolyse d'une solution salée de 4,0 grammes de chlorure de sodium par litre ne doit pas différer de plus de 10% de la valeur obtenue avec la solution témoin correspondante.

b) Méthode:

À partir de la solution tamponmère pour hémolyse, on prépare trois solutions: 30 ml de la solution mère et 10 ml d'eau (solution a_0), 30 ml de la solution mère et 20 ml d'eau (solution b_0) et 15 ml de la solution mère et 85 ml d'eau (solution c_0).

Dans trois tubes à centrifugation (1, 2 et 3), on ajoute 1,40 ml d'extrait. Dans le tube 1, on ajoute 0,10 ml de solution a_0 , dans le tube 2, 0,10 ml de solution b_0 et dans le tube 3, 0,10 ml de solution c_0 ; on obtient donc des solutions salées correspondant à une concentration de 5,0 (tube 1), de 4,0 (tube 2) et de 1,0 gramme de chlorure de sodium par litre (tube 3), en ce qui concerne l'action osmotique de l'électrolyte on ajoute dans chaque tube 20 µl de sang humain épariné, frais et bien homogénéisé. Les tubes sont placés dans un bain-marie à 30°C (± 1°C) pendant 40 minutes.

Puis on prépare trois solutions contenant 3,0 ml de a_0 et 12,0 ml d'eau (solution a_1); 4,0 ml de b_0 et 11,0 ml d'eau (solution b_1) et 4,75 ml de b_0 et 10,25 ml d'eau (solution c_1).

Dans le tube 1, on met 1,50 ml de a_1 , dans le tube 2, 1,50 ml de b_1 et dans le tube 3, 1,50 ml de c_1 . Les tubes sont alors centrifugés 5 minutes entre 2 000 et 2 500 tours par minute dans une centrifugeuse *swing-out*. En même temps, des solutions témoins dans lesquelles l'extrait est remplacé par de l'eau sont préparées pour chaque concentration.

L'extinction à 540 nm due à la couche liquide est mesurée. Comme référence, on utilise la solution

tampon mère pure. La valeur de l'hémolyse en % est calculée par la formule suivante:

$$\frac{E_{\text{exp}} \times 100}{E_{100\%}}$$

ou:

$E_{100\%}$ = extinction pour une solution d'une concentration de 1,0 gramme de chlorure de sodium par litre

E_{exp} = extinction pour respectivement des solutions d'une concentration de 4,0 grammes et 5,0 grammes de chlorure de sodium par litre

Solution tampon mère pour mesurer le taux d'hémolyse

90,0 g de chlorure de sodium, 13,7 g de phosphate disodique anhydre et 1,90 g de phosphate monosodique anhydre sont dissous dans de l'eau distillée, dont on ajuste le volume à 1000,0 ml.

D. Test de survie *in vivo* des globules rouges

(Voir II point 4 de l'annexe ci-dessus):

a) Limite:

Au moins 70% des globules rouges dans le sang humain complet en présence d'une solution anticoagulante ACD, après une conservation de 21 jours à 4-6°C, doit avoir survécu 24 heures après la transfusion. Ceci peut être déterminé selon une des méthodes proposées sous b) ci-après.

b) Méthodes proposées:

1. Méthode de ISO/TC/76/WGD/3, App. E.

2. Ashby Technique — Ashby, W. The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man.

J. Exp. Med. 29: 267-82, 1919.

Young, L. E., Platzer, R. F., and Rafferty, J. A. Differential agglutination of human erythrocytes.

J. Lab. Clin. Med. 32: 489-501, 1947.

3. The Gibson-Scheitlin method — Gibson, J. G. and Scheitlin, W. A. A method employing radio-active chromium for assaying the viability of human erythrocytes returned to the circulation after refrigerated storage.

J. Lab. Clin. Med. 46: 679-88, 1955.

4. The Strumia method — Strumia, M. M., Taylor, L., Sample A. B., Colwell, L. S. and Dugan, A. Uses and

limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr 51.

Blood 10: 429-40, 1955.

5. Cr⁵¹-I¹²⁵ technique — Button, L. N., Gibson, J. G. and Walter, C. W. Simultaneous determination of

the volume of red cells and plasma for survival studies of stored blood.

Transfusion 5: 143-148, 1965.

6. Recommended Method for Radioisotope Red Cell Survival Studies Brit. J. Haemat. 21: 241, 1971.

Fait à Strasbourg, le 19 avril 1982.

Franz ARASEK
Secrétaire général

Copie certifiée conforme à l'exemplaire original unique en langues française et anglaise,
déposé dans les archives du Conseil de l'Europe.

Erik HARREMOES
Directeur des affaires juridiques du Conseil de l'Europe
