

II

(Actos cuya publicación no es una condición para su aplicabilidad)

CONSEJO

DECISIÓN DEL CONSEJO

de 26 de enero de 1987

por la que se acepta, en nombre de la Comunidad, el Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

(87/67/CEE)

EL CONSEJO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea y, en particular, su artículo 28,

Vista la propuesta de la Comisión,

Considerando que el Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano, elaborado por iniciativa del Consejo de Europa, dispone en el apartado 1 de su artículo 5 que las Partes Contratantes adoptarán todas las medidas necesarias con vistas a que las sustancias terapéuticas de origen humano puestas a su disposición por las demás Partes están exentas de todos los derechos de importación;

Considerando que cualquier excepción del arancel aduanero común, tanto si es autónoma como convencional, es competencia exclusiva de la Comunidad;

Considerando que la entrada en vigor del Protocolo Adicional al Acuerdo que permite a la Comunidad Económica Europea pasar a ser Parte Contratante del Acuerdo, le permite ejercer dicha competencia; que las excepciones previstas en el Acuerdo ya han sido establecidas por la legislación comunitaria en materia de franquicias aduaneras;

Considerando, por consiguiente, que es conveniente que la Comunidad sea parte contratante en el Acuerdo,

DECIDE:

Artículo 1

Se acepta, en nombre de la Comunidad Económica Europea, el Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano.

El texto del Acuerdo se adjunta a la presente Decisión.

Artículo 2

El Presidente del Consejo estará autorizado para designar a las personas facultadas para firmar el Acuerdo a fin de obligar a la Comunidad.

Hecho en Bruselas, el 26 de enero de 1987.

Por el Consejo
El Presidente
L. TINDEMANS

(TRADUCCIÓN)

ACUERDO EUROPEO**relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano**

LOS GOBIERNOS ABAJO FIRMANTES, MIEMBROS DEL CONSEJO DE EUROPA,

Considerando que las sustancias terapéuticas de origen humano, por su propia naturaleza, proceden de un acto del donante humano y por ello únicamente están disponibles en cantidad limitada;

Estimando que es muy deseable que, dentro de un espíritu de solidaridad europea, los Países miembros se presten asistencia mutua para el abastecimiento de dichas sustancias terapéuticas en caso de necesidad;

Considerando que dicha asistencia mutua únicamente es posible si las propiedades y el empleo de las citadas sustancias terapéuticas se someten a normas establecidas de común acuerdo por los Países miembros y la importación de las mismas se beneficia de las facilidades y exenciones necesarias,

HAN CONVENIDO EN LO SIGUIENTE:

Artículo 1

A los fines de la aplicación del presente Acuerdo, los términos «sustancias terapéuticas de origen humano» designarán la sangre humana y sus derivados.

Lo dispuesto en el presente Acuerdo podrá ampliarse a otras sustancias terapéuticas de origen humano mediante Canje de Notas entre dos o más Partes Contratantes.

Artículo 2

Las Partes Contratantes se comprometen, siempre que dispongan de reservas suficientes para cubrir sus propias necesidades, a poner a disposición de las otras Partes que tengan necesidad urgente de las mismas, sustancias terapéuticas de origen humano, sin otra remuneración que la necesaria para el reembolso de los gastos de recogida, preparación y transporte de las mismas.

Artículo 3

Las sustancias terapéuticas de origen humano se pondrán a disposición de las otras Partes Contratantes con la condición expresa de que no den lugar a ningún beneficio, se utilicen únicamente con fines médicos y sólo se envíen a organismos designados por los Gobiernos interesados.

Artículo 4

Las Partes Contratantes garantizarán la observancia de las especificaciones mínimas relativas a las propiedades de las sustancias terapéuticas y las normas relativas a su etiquetado, envasado y expedición, tal como se definen en el Protocolo del presente Acuerdo.

Se ajustarán además a las normas a las que se hayan adherido en materia de normalización internacional en este campo.

Cada envío de sustancias terapéuticas irá acompañado de un certificado que acredite que ha sido preparado con arreglo a las especificaciones del Protocolo. Dicho certificado se extenderá de acuerdo con el modelo que figura en el Anexo I del Protocolo.

Los Gobiernos de las Partes del presente Acuerdo podrán modificar o completar el Protocolo y sus Anexos.

Artículo 5

Las Partes Contratantes adoptarán todas las medidas necesarias para eximir de todos los derechos de importación a las sustancias terapéuticas que las otras Partes pongan a su disposición.

Adoptarán asimismo todas las medidas necesarias para garantizar, por la vía más directa, la rápida entrega de dichas sustancias a los destinatarios contemplados en el artículo 3 del presente Acuerdo.

Artículo 6

Las Partes Contratantes se comunicarán, por mediación del Secretario General del Consejo de Europa, una lista de los organismos facultados para extender el certificado previsto en el artículo 4 del presente Acuerdo.

Se comunicarán asimismo una lista de los organismos facultados para la distribución de las sustancias terapéuticas de origen humano importadas.

Artículo 7

El presente Acuerdo queda abierto a la firma de los Miembros del Consejo de Europa, que podrán convertirse en Partes mediante:

- a) la firma sin reserva de ratificación, o
- b) la firma a reserva de ratificación, seguida de la ratificación.

Los instrumentos de ratificación se depositarán en poder del Secretario General del Consejo de Europa.

Artículo 8

El presente Acuerdo entrará en vigor el primer día del mes siguiente al de la fecha en la que tres Miembros del Consejo, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 7, hayan firmado el Acuerdo sin reserva de ratificación o lo hayan ratificado.

Respecto de los Miembros que lo firmen con posterioridad sin reserva de ratificación o lo ratifiquen, el Acuerdo entrará en vigor el primer día del mes siguiente al de la firma o el depósito del instrumento de ratificación.

Artículo 9

El Comité de Ministros del Consejo de Europa podrá invitar a cualquier Estado no miembro del Consejo a que se adhiera al presente Acuerdo. La adhesión surtirá efecto el primer día del mes siguiente al del depósito

del instrumento de adhesión en poder del Secretario General del Consejo de Europa.

Artículo 10

El Secretario General del Consejo de Europa notificará a los Miembros del Consejo y a los Estados adheridos:

- a) la fecha de entrada en vigor del presente Acuerdo y los nombres de los Miembros que lo hayan firmado sin reserva de ratificación o lo hayan ratificado;
- b) el depósito de cualquier instrumento de adhesión que se haya efectuado en aplicación de lo dispuesto en el artículo 9;
- c) cualquier notificación recibida en aplicación de lo dispuesto en el artículo 11 y la fecha en que surtirá efecto;
- d) cualquier enmienda efectuada en el Protocolo y en sus Anexos con arreglo al párrafo cuarto del artículo 4.

Artículo 11

El presente Acuerdo permanecerá en vigor por un período indeterminado.

Cualquier Parte Contratante podrá poner fin, en lo que a ella se refiere, a la aplicación del presente Acuerdo, formulando preaviso de un año a tal efecto al Secretario General del Consejo de Europa.

En fe de lo cual, los abajo firmantes, debidamente autorizados a tal fin por sus respectivos Gobiernos, suscriben el presente Acuerdo.

Hecho en París, el 15 de diciembre de 1958, en lenguas francesa e inglesa, siendo ambos textos igualmente auténticos, y en un único ejemplar que será depositado en los archivos del Consejo de Europa. El Secretario General enviará una copia certificada conforme del mismo a cada uno de los Gobiernos signatarios y adheridos.

PROTOCOLO DEL ACUERDO EUROPEO
relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

PARTE I

CONDICIONES GENERALES

A. ETIQUETADO

Cada recipiente o accesorio será provisto, antes de su expedición, de una etiqueta en lengua inglesa y francesa, extendida según el modelo correspondiente que figura en los Anexos 2 a 10 de este Protocolo.

B. ENVASADO Y EXPEDICIÓN

La sangre humana total será siempre expedida en un envase que mantenga una temperatura de 4 a 6°C durante todo el período de su transporte.

Esta condición no será exigida para los derivados incluidos en el Protocolo.

C. PRODUCTOS Y ACCESORIOS

Los productos y accesorios mencionados en la Parte II de este Protocolo serán estériles, apirógenos y no tóxicos.

Se recomienda unir a los envíos los accesorios necesarios para su administración, así como los disolventes de los productos secos.

D. INOCUIDAD DE LOS INSTRUMENTOS DE TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA DE MATERIAL PLÁSTICO

Los instrumentos deben cumplir las disposiciones previstas en el Anexo 11 de este Protocolo.

PARTE II

CONDICIONES ESPECIALES

I. SANGRE HUMANA TOTAL

La sangre humana total es la sangre que ha sido mezclada con un anticoagulante tras haber sido extraída de un sujeto humano normal.

La sangre no se extraerá de un sujeto:

- a) del que se sepa que padece o ha padecido sífilis o hepatitis o
- b) en el que las pruebas sanguíneas de infección sífilítica no hayan sido negativas, o
- c) que no se encuentre inmune a una enfermedad transmisible por transfusión, siempre que ello pueda confirmarse por una simple exploración médica o mediante el estudio de sus antecedentes.

La sangre se extraerá asépticamente, mediante un dispositivo tubular cerrado y estéril, en un recipiente estéril en el que la solución anticoagulante haya sido colocada antes de su esterilización. El material empleado debe ser apirógeno. Cuando termine la extracción, el frasco será obturado y enfriado a una temperatura de 4 a 6°C de inmediato. No será abierto con posterioridad hasta el momento de su administración.

La sangre extraída se añadirá a una solución citratada ácida que contenga glucosa. No deberá añadirse ninguna sustancia antiséptica ni bacterios-tática. El volumen de solución anticoagulante no debe ser superior a 220 ml por litro de sangre humana total, y la concentración de hemoglobina no debe ser inferior a 97 gramos por litro.

Grupo sanguíneo

El grupo sanguíneo del sistema AB0 se determinará mediante estudio de los hematíes y del suero, y el grupo sanguíneo del sistema Rh mediante estudio de los hematíes, utilizando una muestra separada de la sangre del donante. Cuando exista una técnica nacional, estandarizada o recomendada, para realizar la tipificación de los grupos sanguíneos, será ésa la que se utilice.

Únicamente se utilizará el término Rh negativo cuando las pruebas específicas hayan demostrado la ausencia de los antígenos C, D, D^u y E. Las demás sangres serán etiquetadas como Rh positivo.

La sangre intercambiada en las condiciones señaladas en este Acuerdo sólo será transfundida a sujetos que pertenezcan al grupo AB0 correspondiente.

Conservación

La sangre humana total se conservará en el recipiente estéril sellado de tal forma que se encuentre protegida de gérmenes y conservada a una temperatura de 4 a 6°C hasta el momento de su administración, excepto durante los períodos necesarios para su estudio y su transporte a una temperatura más elevada, durante intervalos no superiores a 30 minutos, tras los cuales será inmediatamente enfriada a la temperatura de 4 a 6°C.

Etiquetado

La etiqueta del recipiente debe facilitar toda la información solicitada en la etiqueta modelo (Anexo 2). El grupo Rh se expresará como «Positivo» o «Negativo», o en abreviatura «POS» o «NEG».

1 bis. CONCENTRADOS DE HEMATÍES HUMANOS

El concentrado de hematíes humanos es una unidad de sangre humana total de la que se ha extraído la mayor parte del plasma.

Contiene todos los hematíes de la unidad a partir de la cual ha sido preparado; los restantes elementos celulares pueden encontrarse presentes o haber sido parcialmente extraídos.

El contenido líquido del concentrado estará formado o bien por el plasma residual, o bien por una solución artificial isotónica adecuada añadida tras la sustracción del plasma. El volumen ocupado por los hematíes deberá formar entre el 65 y 75 % del volumen total de producto, pero, en caso de concentraciones más elevadas de hematíes, se mencionará en la etiqueta el porcentaje aproximado de eritrocitos en volumen (hematócrito).

Las manipulaciones necesarias para su preparación se realizarán de forma aséptica. La decantación se efectuará en circuito estéril, y siempre por comprensión. No se añadirá ninguna sustancia antiséptica o bacteriostática.

Grupo sanguíneo y conservación

Serán los mismos que se han especificado para la sangre humana total.

Etiquetado

La etiqueta del recipiente debe facilitar toda la información solicitada en la etiqueta modelo (Anexo 2 bis). El grupo Rh se expresará como «Positivo» o «Negativo», o en abreviatura como «POS» o «NEG». Si se ha añadido una solución artificial, la etiqueta indicará además su volumen y composición.

2. PLASMA HUMANO DESECADO

El plasma humano desecado se prepara por desecación del líquido sobrenadante obtenido mediante centrifugación o sedimentación de la sangre humana total.

Durante su preparación no debe añadirse ninguna sustancia antiséptica, bacteriostática ni de otro tipo. El plasma humano desecado se obtendrá por liofilización o por cualquier otro método que evite la desnaturalización de las proteínas. El producto seco debe ser fácilmente soluble en una cantidad de agua igual al volumen de líquido a partir del cual ha sido preparado. La solución así obtenida no debe contener menos de 45 gramos de proteínas por litro, ni mostrar ningún signo visible de existencia de productos de hemólisis. El título de hemaglutininas no debe ser superior a 1 : 32.

Plasma humano desecado preparado a partir de una o dos extracciones de sangre.

Deberán excluirse las extracciones de las que se sepa que contienen una tasa peligrosa de iso-hemolisinas (determinado utilizando una muestra de suero fresco) o una hemaglutinina inmune. Excepto en los casos en que el plasma se mezcle y congele en las 48 horas siguientes a la extracción de sangre, la esterilidad de cada unidad se verificará mediante cultivo por lo menos de 10 ml.

Plasma humano desecado preparado por mezcla de más de dos extracciones

Deberá excluirse las mezclas que contengan tasas peligrosas de hemaglutininas inmunes o de iso-hemolisinas. Para evitar los efectos nocivos de los productos del crecimiento bacteriano en el plasma, no se utilizará ninguna extracción individual que presente signos de contaminación bacteriana, y la esterilidad de cada mezcla se controlará mediante cultivos por lo menos de 10 ml. Para reducir el riesgo de transmisión de hepatitis por inoculación, el plasma se preparará a partir de mezclas que no contengan más de 12 extracciones o por cualquier otro método conocido capaz de reducir dicho riesgo de forma semejante.

Solubilidad en agua

Añadir una cantidad de agua igual al volumen líquido a partir del cual se ha preparado la muestra; la sustancia se disuelve por completo en 10 minutos a una temperatura de 15 a 20 °C.

Identificación

Disolver una cantidad dada de producto en el volumen de agua igual al volumen de líquido a partir del cual ha sido preparado aquél; la solución debe ser sometida a las pruebas siguientes:

- i) pruebas de precipitación con antiseros específicos que indiquen que contiene únicamente proteínas plasmáticas humanas;
- ii) adición a 1 ml de una cantidad adecuada de trombina o de cloruro de calcio; entonces se produce la coagulación, que puede acelerarse mediante incubación a 37 °C.

Pérdida de masa por desecación

La desecación del plasma humano desecado, en presencia de anhídrido fosfórico sometido a una presión no superior a 0,02 mm de mercurio durante 24 horas, no debe provocar una pérdida superior al 0,5 %.

Esterilidad

El producto final, tras su reconstrucción, debe ser estéril al ser estudiado mediante un método bacteriológico adecuado.

Conservación

El plasma humano desecado debe mantenerse en una atmósfera de nitrógeno o en el vacío, en un frasco estéril sellado de forma que se excluya cualquier germen y, en la medida de lo posible, toda humedad; debe protegerse de la luz y conservarse a una temperatura inferior a 20°C.

Etiquetado

La etiqueta del recipiente debe facilitar toda la información solicitada en la etiqueta modelo (Anexo 3).

3. ALBÚMINA HUMANA Y SOLUCIONES ESTABLES DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS HUMANAS

La albúmina humana y las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas son preparados de la proteína que constituye aproximadamente el 60 % de la masa de proteínas totales del plasma de la sangre humana total.

El método de preparación será tal que el producto final cumpla las condiciones descritas más adelante. Tanto si el producto final es líquido como si es seco, tras la adición de un estabilizador adecuado, deberá haber sido calentado, en estado líquido y en su recipiente definitivo, a $60^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ durante 10 horas, a fin de inactivar al agente productor de la hepatitis por inoculación. Durante la preparación no se añadirá ninguna sustancia antiséptica ni bacterios-tática.

En los preparados de albúmina humana, por lo menos un 95 % de la masa de proteínas estará constituida por albúmina. En las soluciones estables de proteínas plasmáticas, por lo menos un 85 % de la masa de proteínas estará constituida por albúmina. Ninguna de las dos formas de preparado contendrá más de 10 miligramos de inmunoglobulina G por gramo de producto.

Si el producto final está liofilizado, deberá contener por lo menos 950 miligramos de proteínas por gramo de producto.

Las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas deben tener una concentración de 45 a 50 gramos de proteínas totales por litro. Si la albúmina humana se prepara en solución, debe tener una concentración por lo menos de 45 gramos de proteínas totales por litro.

Solubilidad del producto seco

Debe ser completamente soluble tras la adición de la cantidad indicada de agua.

Estabilidad

Las medidas comparativas de viscosidad y turbidez, así como la ultracentrifugación y la electroforesis, efectuadas en las soluciones antes y después de su calentamiento, no deben dar ningún indicio de desnaturalización de las proteínas disueltas. Tras calentamiento a 57°C y agitación mecánica durante

6 horas a dicha temperatura, la solución debe encontrarse completamente libre de partículas visibles.

Identificación

- i) Las pruebas de precipitación mediante antiseros específicos debe indicar que los dos productos contienen únicamente proteínas plasmáticas humanas.
- ii) La electroforesis, realizada en emigración libre en condiciones adecuadas y aceptables, debe mostrar que la fracción de proteínas que presenten la movilidad del componente albuminoso del plasma humano normal forma por lo menos un 95 % de la masa de los preparados de albúmina humana y por lo menos un 85 % de las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas.

Contenido y concentración de sodio

El contenido de sodio de la albúmina humana pobre en sal no debe ser superior a 0,61 milimoles de sodio por gramo de albúmina. En los otros preparados de albúmina humana y en las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas, el contenido de sodio no debe ser superior a 0,15 moles por litro de solución o de producto seco reconstituido.

Concentración de potasio

La concentración de potasio no debe ser superior, en la albúmina humana y en las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas, a 2 milimoles por litro de solución o de producto desecado reconstituido.

Acidez

Medido a una temperatura de 15 a 25°C en una solución diluida a una concentración de 10 gramos de proteínas y 0,15 moles de cloruro de sodio por litro, el Ph de ambos preparados debe ser de $6,8 \pm 0,2$.

Pérdida de masa por desecación

Si se trata de un preparado desecado, la desecación en presencia de anhídrido fosfórico a una presión no superior a 0,02 mm de mercurio durante 24 horas no debe provocar una pérdida de peso superior al 0,5 %.

Esterilidad

El producto final debe ser estéril al ser estudiado mediante una técnica bacteriológica adecuada.

Conservación

La albúmina humana desecada debe mantenerse en una atmósfera de nitrógeno o en el vacío, en un recipiente estéril de forma que se excluya cualquier germen y toda humedad. Se protegerá de la luz y se conservará a una temperatura inferior a 20°C .

Las soluciones de albúmina humana y las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas deben conservarse en recipientes estériles, sellados de forma que se excluya cualquier germen. Se protegerán de la luz y se conservarán a una temperatura de 4 a 6 °C.

Etiquetado

La etiqueta del recipiente debe facilitar toda la información solicitada en la etiqueta modelo (Anexo 4). En las soluciones, la fecha de preparación será la de calentamiento en su recipiente definitivo.

4. INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL

La inmunoglobulina humana normal es un preparado de proteínas plasmáticas extraídas de la sangre humana normal y que contiene los anticuerpos de los adultos normales. Se obtiene a partir de una mezcla de plasma líquido de por lo menos 1 000 donantes.

El procedimiento de preparación debe ser tal que el producto cumpla las condiciones prescritas más adelante y que el producto final no transmita la hepatitis por inoculación. Además, el método de preparación debe ser tal que los anticuerpos contenidos en el producto inicial se hallen concentrados a la cantidad adecuada en el producto final. El método utilizado deberá considerarse satisfactorio a este respecto, para cada preparado, mediante titulación de los anticuerpos correspondientes, por lo menos, a un virus y a una toxina bacteriana, en el producto inicial y en el producto final. Se elegirán aquellos anticuerpos para los que existan métodos de titulación comprobados.

Durante la preparación, no se añadirá ninguna sustancia antiséptica ni bacteriostática; para mantener la esterilidad bacteriana y la estabilidad del producto final, podrá añadirse un agente conservante y un estabilizador adecuados.

El producto final se entregará en forma de solución en la que la concentración de inmunoglobulina sea de 100 a 170 gramos por litro.

Identificación

- i) Las pruebas de precipitación por medio de antiseros específicos deben indicar que el producto contiene únicamente proteínas plasmáticas humanas.
- ii) La electroforesis, utilizada en emigración libre en condiciones aceptables y adecuadas, debe mostrar por lo menos un 90 % de la masa de proteínas tiene la movilidad del componente gamma de las globulinas del plasma humano normal.

Estabilidad

No debe existir ningún signo visible de precipitación o turbidez en la solución final, antes y después de su calentamiento a 37 °C durante 7 días. Se recomienda también hacer controles de ultracentrifugación a fin de determinar la importancia de la

degradación del producto en lo que se refiere a sus componentes de menos peso molecular. El método utilizado debe elegirse entre los que hayan sido aprobados por la autoridad nacional de control.

Acidez

El Ph de la solución final, medido a una temperatura de 15 a 25 °C tras su dilución a una concentración de 10 gramos de proteínas por litro en una solución de 0,15 moles de cloruro de sodio por litro, debe ser $6,8 \pm 0,4$.

Esterilidad

El producto final debe ser estéril al ser estudiado mediante un método bacteriológico adecuado.

Conservación

Las soluciones de inmunoglobulina humana deben conservarse en un recipiente estéril sellado de forma que se excluya cualquier germen, al abrigo de la luz y a una temperatura de 4 a 6 °C.

Etiquetado

La etiqueta del recipiente debe facilitar toda la información solicitada en la etiqueta modelo (Anexo 5). La fecha de preparación será la de introducción en el recipiente definitivo.

5. INMUNOGLOBULINAS HUMANAS ESPECÍFICAS

Las inmunoglobulinas humanas específicas contienen anticuerpos correspondientes a determinados agentes víricos o bacterianos. Por ello, estos productos se preparan a partir de mezclas de un número limitado de extracciones.

Los requisitos aquí establecidos se aplican a las siguientes inmunoglobulinas humanas:

- inmunoglobulina humana antitetánica
- inmunoglobulina humana antivacuna.

Pueden prepararse otras inmunoglobulinas humanas específicas si existe una norma internacional, deberán controlarse en función de dicha norma, y su actividad se expresará en unidades internacionales.

La inmunoglobulina humana antivacuna debe contener por lo menos 500 UI por ml de anticuerpos antivacuna, determinados mediante una prueba de neutralización sobre membrana corioalantoides o en cultivo de tejidos. La inmunoglobulina humana antitetánica debe contener por lo menos 50 UI por ml de antitoxina tetánica, determinada mediante prueba de neutralización en animales.

Las inmunoglobulinas humanas específicas deben cumplir, además, los requisitos descritos en el apartado 4, Inmunoglobulina Humana Normal.

Según la tasa de anticuerpos, la concentración de inmunoglobulina de la solución definitiva variará entre 100 y 170 gramos por litro.

Etiquetado

La etiqueta del recipiente debe facilitar toda la información solicitada en la etiqueta modelo (Anexo 5). Además, la etiqueta deberá indicar la actividad expresada en unidades internacionales, en los mismos términos que para el estándar internacional o el preparado internacional de referencia adecuados.

6. FIBRINÓGENO HUMANO DESECADO

El fibrinógeno humano desecado es un preparado seco que contiene el componente soluble del plasma humano líquido que, tras la adición de trombina, se transforma en fibrina. El método de preparación debe ser tal que el producto final cumpla las condiciones establecidas más adelante y reduzca el riesgo de transmisión de la hepatitis por inoculación. Las mezclas de plasma empleadas en la preparación de fibrinógeno deben proceder del menor número de extracciones posible.

En su preparación, no se añadirá ninguna sustancia antiséptica ni bacteriostática. El producto final debe ser liofilizado.

Solubilidad

El producto seco debe ser completamente soluble tras la adición de la cantidad de agua prescrita. No debe formar ningún precipitado en los 60 minutos siguientes a la reconstrucción.

Identificación

- i) Las pruebas de precipitación mediante anti-sueros específicos deben indicar que el producto contiene únicamente proteínas plasmáticas humanas.
- ii) El producto, una vez reconstruido, debe tener la propiedad de coagularse mediante la adición de trombina. Tras la adición de trombina a una solución de fibrinógeno humano en la que la concentración sea próxima a la del plasma fresco normal, la coagulación debe producirse en un tiempo que no exceda al doble del tiempo de coagulación del plasma fresco normal tras la adición de trombina.
- iii) Proteína coagulable. Debe ser coagulable por la trombina no menos del 50 % de la masa de proteínas totales.

Pérdida de masa por desecación

La desecación en presencia de anhídrido fosfórico a una presión no superior a 0,02 mm de mercurio durante 24 horas no debe provocar una pérdida de peso superior al 0,5 %.

Esterilidad

El producto final, tras la reconstrucción, debe ser estéril al ser estudiado mediante un método bacteriológico adecuado.

Conservación

El fibrinógeno humano se deja en una atmósfera de nitrógeno en el vacío, en un recipiente estéril sellado de forma que se excluyan los microorganismos y si es posible la humedad; se protege de la luz y se conserva a la temperatura recomendada.

Etiquetado

La etiqueta del recipiente debe facilitar toda la información solicitada en la etiqueta modelo (Anexo 6).

La fecha de preparación será la de disolución final previa a la liofilización.

7. FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO CONGELADO O DESECADO

I. Condiciones indispensables de los donantes

El donante debe encontrarse sano y, en especial, libre de cualquier enfermedad transmisible de acuerdo con los criterios adoptados para el plasma humano seco.

II. Condiciones indispensables de los preparados

Esterilidad y atoxicidad

El producto final debe ser estéril y apirógeno. En caso de crioprecipitación en saco de plástico, el producto no podrá contener disolventes orgánicos ni otras sustancias extrañas en la mezcla refrigeradora; se evitará el paso de estos productos a través de la pared del saco de plástico colocando éste en un segundo envoltorio impermeable durante toda la inmersión. Los riesgos de desgarro durante la conservación en congelación en saco de plástico se reducirán colocando cada saco en una caja protectora.

Eritrocitos, leucocitos y plaquetas

Las condiciones de la centrifugación serán tales que los elementos formes de la sangre se eliminen tan precoz y completamente como sea posible tras la extracción.

Solubilidad

La adición de la cantidad indicada del disolvente adecuado debe implicar la disolución completa del producto desecado en menos de 30 minutos a 37°C. Se admite la persistencia

de agregados pequeños de fibrinógeno fácilmente disociables.

Estabilidad

El preparado conservado a 20°C no debe presentar ningún signo de precipitación durante las tres horas siguientes a la disolución.

Actividad

El preparado reconstruido aportará la cantidad mínima de factor VIII indicada, correspondiendo una unidad a la actividad de 1 ml de plasma fresco normal medio, medida mediante un método aprobado por la autoridad nacional competente.

Ausencia de anticuerpos irregulares y, si la preparación se ha de aplicar a pacientes de cualquier grupo ABO, título de anticuerpos anti-A y anti-B no superior a 32.

Identificación

Las pruebas de precipitación con antisueros específicos deben indicar que el producto contiene únicamente proteínas plasmáticas humanas.

Pérdida de masa por desecación

Si el producto final está liofilizado, la desecación en presencia de anhídrido fosfórico a una presión no superior a 0,02 mm de mercurio durante 24 horas no debe producir una pérdida de peso superior al 1,5 %.

Conservación

El Factor VIII humano debe conservarse a una temperatura inferior a -30°C para el preparado congelado, inferior a 5°C para el preparado liofilizado, y al abrigo de la luz. El preparado desecado se conservará en una atmósfera de nitrógeno o en el vacío, en un frasco estéril, cerrado de forma que se excluya cualquier germen y, en la medida de lo posible, toda humedad. El período de conservación no debe exceder de seis meses en estado de congelación ni de un año en estado de desecación, a menos que se haya repetido la prueba de actividad mínima requerida.

III. Presentación

La etiqueta del preparado debe facilitar toda la información solicitada en la etiqueta modelo (Anexo 7).

8. FACTOR IX DE LA COAGULACIÓN HUMANO DESECADO

I. Condiciones indispensables de los donantes

El donante debe encontrarse sano y, en especial, libre de toda enfermedad transmisible de acuerdo con los criterios adoptados para el plasma humano seco.

II. Condiciones indispensables del concentrado

Esterilidad y atoxicidad

El producto final, probado mediante los métodos adecuados, debe ser estéril, apirógeno y carente de efectos respiratorios indeseables. La ausencia de efecto vasodepresor debe comprobarse en el perro o en el gato.

Solubilidad

La adición de la cantidad indicada de disolvente debe implicar la disolución completa en los minutos a 37°C.

Actividad trombolastina y ausencia de trombina libre

El tiempo de recalcificación de un plasma normal, medido a 37°C en presencia de un volumen igual de distintas diluciones del producto reconstruido, no debe ser inferior a 40 segundos. El producto reconstruido al que se haya añadido un volumen igual de fibrinógeno (3 g/l) no puede coagular durante un período de 6 horas a 37°C.

Actividad

El preparado reconstruido aportará la cantidad mínima indicada de factor IX, correspondiendo una unidad a la actividad de 1 ml de plasma fresco normal medio, medida mediante un método aprobado por la autoridad nacional competente.

Rendimiento y estabilidad in vivo

El método de preparación debe ser tal que la administración intravenosa rápida de una dosis de 50 unidades por kilogramo de peso corporal, de varios lotes del producto en distintos sujetos, determinada en ausencia de inhibidor específico y en condiciones basales, produzca una elevación media, al cabo de 15 minutos, por lo menos de 300 unidades por litro de plasma, y la persistencia, al cabo de 24 horas, de una elevación media por lo menos de 60 unidades por litro de plasma.

Identificación

Las pruebas de precipitación con antisueros específicos deben indicar que el producto contiene únicamente proteínas plasmáticas humanas.

Pérdida de masa por desecación

La desecación, en presencia de anhídrido fosfórico a una presión no superior a 0,02 mm de mercurio durante 24 horas, no debe producir una pérdida de peso superior al 1,5 %.

Conservación

Los preparados deben conservarse desecados a una temperatura inferior a 5°C. El período de

conservación no excederá de dos años, a menos que se haya repetido la prueba de actividad del preparado.

III. Presentación

La etiqueta del preparado debe facilitar toda la información solicitada en la etiqueta modelo (Anexo 8).

ANEXO I AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

CERTIFICADO

(Artículo 4)

NO SEPARAR DEL ENVÍO

..... 19
(lugar) (fecha)

Número de bultos El abajo firmante declara que el envío señalado al margen

.....

Designación preparado bajo la responsabilidad de

.....

.....

N° de lotes organismo al que se refiere el artículo 6 del Acuerdo, reúne las especificaciones del Protocolo del Acuerdo y puede ser suministrado inmediatamente al destinatario

.....

(nombre y lugar)

.....
(sello) (firma) (título)



ANEXO 2 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

1. Nombre y dirección del fabricante:
.....
2. Sangre humana total.
3. Número de referencia:
4. Grupo sanguíneo:
5. Grupo Rh:
6. ml de solución anticoagulante
..... g de glucosa/l
..... moles de citrato disódico/l
..... ml de sangre
7. Título de iso-hemolisinas determinado
no determinado
8. Fecha de extracción:
Fecha de caducidad:

<p>9. Conservar a temperatura de 4 a 6 °C.</p> <p>10. No utilizar si existe algún signo visible de alteración.</p>
--

ANEXO 2 bis AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

1. Nombre y dirección del fabricante:
.....
2. Concentrado de hematies humano.
3. Número de referencia:
4. Grupo sanguíneo:
5. Grupo Rh:
6. ml preparados a partir de ml de sangre.
7. Volumen y composición del anticoagulante empleado:
8. Fecha de extracción:
Fecha de preparación:
Fecha de caducidad:
9. Conservar a temperatura de 2°C a 6°C.
10. Solución artificial acuosa añadida volumen:
composición:

ANEXO 3 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

1. Nombre y dirección del fabricante:
 2. Plasma humano desecado.
 3. Número de referencia:
 4. Reconstruir con ml de agua destilada estéril y apirógena.
 5. El plasma reconstruido contiene:
..... g de glucosa/l,
..... moles de citrato disódico/l,
..... g/l de concentración de proteínas (por lo menos).
 6. Número de extracciones individuales en la mezcla:
 7. Fecha de preparación:
Fecha de caducidad:
8. Proteger de la luz y conservar a temperatura inferior a 20°C.
 9. Utilizar inmediatamente después de la reconstrucción.

ANEXO 4 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

1. Nombre y dirección del fabricante:
2. Albúmina humana desecada.
3. Número de lote:
4. Albúmina: g.
Estabilizador naturaleza, g/l en solución reconstruida.
5. Fecha de preparación:
- Fecha de caducidad:
6. Reconstruir con ml de agua destilada, estéril y apirógena.
7. Proteger de la luz y conservar a una temperatura inferior a 20°C.
8. Inyectar inmediatamente después de su reconstrucción.

ANEXO 4 (continuación 1)

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

- 1. Nombre y dirección del fabricante:
- 2. Solución de albúmina humana: ml.
- 3. Número del lote:
- 4. Albúmina g/l.
Estabilizador, naturaleza, g/l.
Sodio: mmol/g de albúmina.
- 5. Fecha de preparación:
- Fecha de caducidad:

- 6. Proteger de la luz y conservar a temperatura de 4 a 6 °C.
- 7. Inyectar únicamente si el líquido presenta aspecto claro y está libre de depósitos.

ANEXO 4 (continuación 2)

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

1. Nombre y dirección del fabricante:
-
2. Solución estable de proteínas plasmáticas humanas ml.
3. Número del lote:
4. Albúmina g/l.
- Estabilizador, naturaleza, g/l.
- Sodio: mmol/l.
5. Fecha de preparación:
- Fecha de caducidad:

6. Proteger de la luz y conservar a temperatura de 4 a 6 °C.

7. Inyectar únicamente si el líquido presenta aspecto claro y se encuentra libre de depósitos.

ANEXO 5 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

- 1. Nombre y dirección del fabricante:
- 2. Inmunoglobulina humana normal.
- 3. Número del lote:
- 4. Proteínas totales g/l.
Otras sustancias añadidas, naturaleza, g/l.
Volumen total ml.
- 5. Fecha de preparación:
- Fecha de caducidad:

6. Proteger de la luz y conservar a temperatura de 4 a 6 °C.

7. No inyectar por vía intravenosa.

ANEXO 6 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

1. Nombre y dirección del fabricante:
2. Fibrinógeno humano desecado.
3. Número del lote:
4. Proteína coagulable: g.
Otras sustancias añadidas, naturaleza, g/l de la solución reconstruida.
5. Fecha de preparación:
- Fecha de caducidad:
6. Reconstruir con ml de agua destilada, estéril y apirógena.
7. Número de extracciones individuales en la mezcla:

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">8. Proteger de la luz y conservar a una temperatura inferior a 20°C.9. Inyectar inmediatamente después de su reconstrucción. |
|---|

ANEXO 7 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

1. Nombre y dirección del fabricante:
.....
2. Factor VIII de la coagulación humano congelado
Factor VIII de la coagulación humano desecado
Método de preparación:
3. Número del lote:
4. Cantidad mínima de factor VIII, cantidad de proteínas totales, naturaleza y cantidad de cualquier
sustancia añadida:
.....
5. Naturaleza y volumen del disolvente:
6. Número de donantes por lote:
7. Título de hemaglutininas no superior a 1 : 32
Grupo sanguíneo ABO
8. Fecha de preparación:
9. Fecha de caducidad:
10. Proteger de la luz y conservar congelado a una temperatura inferior a -30°C o desecado a una
temperatura inferior a 5°C .
11. Tras la reconstrucción del producto, inyectar por vía intravenosa, inmediatamente o, como
máximo, tras 3 horas de conservación a 20°C .

ANEXO 8 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

- 1. Nombre y dirección del fabricante:
-
- 2. Factor IX de la coagulación humano desecado:
- Otros factores de la coagulación presentes:
- Método de preparación:
- 3. Número del lote:
- 4. Cantidad mínima de factor IX, cantidad de proteínas totales, naturaleza y cantidad de cualquier sustancia añadida:
-
- 5. Naturaleza y volumen del disolvente:
- 6. Número de donantes por lote:
- 7. Fecha de preparación:
- 8. Fecha de caducidad:

<p>9. Proteger de la luz y conservar a temperatura inferior a 5°C.</p> <p>10. Inyectar inmediatamente por vía intravenosa tras la reconstrucción del producto.</p>
--

ANEXO 9 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

1. Nombre y dirección del fabricante:

2. Agua destilada, estéril y apirógena

Para reconstrucción de plasma humano desecado
de albúmina humana desecada
de fibrinógeno humano desecado o
de factores VIII y IX humanos de la coagulación desecados.

3. Cantidad: ml.

ANEXO 10 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO
DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANO

1. Nombre y dirección del fabricante:

.....

2. Dispositivo para inyección

Dispositivo para la administración de sangre humana total, plasma humano desecado reconstruido, albúmina humana, soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas, fibrinógeno humano, o Factor VIII de la coagulación humano congelado o desecado o Factor IX de la coagulación humano desecado.

ANEXO 11 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO DE SUSTANCIAS
TERAPÉUTICAS DE ORIGEN HUMANOINOCUIDAD DE LOS INSTRUMENTOS DE TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA
DE MATERIAL PLÁSTICO

I. ENSAYOS QUÍMICOS

Los ensayos se efectuarán en instrumentos de transfusión sanguínea de material plástico. Estos instrumentos están formados por dos categorías principales de elementos:

1. Recipientes de material plástico para la recogida, separación y conservación de la sangre y de los productos sanguíneos;
2. Un equipo de material plástico para la extracción y administración de sangre.

El material será sometido a las pruebas una vez esterilizado por el mismo método de esterilización definitiva del instrumental. Este material estará formado por:

1. El material plástico empleado en la fabricación de los recipientes,
2. Los tubos situados en los recipientes,
3. El equipo de extracción y administración de sangre.

Los recipientes serán sometidos a los ensayos antes de ser llenados con solución anticoagulante. Sin embargo, si los ensayos se efectúan en recipientes que han sido ya llenados de solución anticoagulante, las pruebas límite que deben efectuarse en la propia solución anticoagulante, descritas en el capítulo III, serán tenidas en cuenta en el momento de la evaluación de los resultados de los ensayos a que se ha sometido el recipiente.

El fabricante del instrumental de transfusión está obligado a revelar a las autoridades sanitarias competentes la fórmula detallada del material o materiales plásticos y de cualquier otra sustancia utilizada en la fabricación del instrumental, así como a indicar el origen de los compuestos que formen parte de la fabricación del material o materiales, el método de fabricación de los mismos (o, en su defecto, los números de referencia compuestos), los métodos detallados de fabricación del instrumental, la naturaleza de cualquier aditivo y adhesivo empleados durante la producción, así como el modo de esterilización. No podrán modificarse dichos datos sin la previa comunicación a la autoridad sanitaria competente y aprobadas por ésta.

Todos los lotes de materia prima utilizados para la fabricación del instrumental se identificarán mediante un número, que registrará el fabricante junto con los números de identificación de todos los lotes de instrumental de transfusión fabricados a partir de dicha materia prima y los resultados de todos los análisis a las que hayan sido sometidos.

Se tomarán todas las precauciones posibles para reducir los riesgos de contaminación accidental en los distintos estadios de fabricación.

A. Preparación del extracto y de la sustancia testigo

- a) Para efectuar un ensayo completo, tal como se describe a continuación, se utilizan 1 250 cm² de material plástico (superficie total de las dos caras de una muestra constituida por una hoja de material plástico en la que cada cara mide 625 cm²). La muestra que no llevará ninguna indicación escrita ni etiqueta se corta en trozos de 10 cm² como máximo.

La longitud (L) en cm de los tubos se calcula como sigue:

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

D_1 = diámetro interior en cm,

D_2 = diámetro exterior en cm.

Los tubos se cortarán en sentido longitudinal, en trozos de aproximadamente 10 cm. Para la extracción se utilizan 10 ml de agua por 50 cm².

- b) Los trozos de película o de tubo de material plástico se introducen en un recipiente de vidrio borosilicatado con 250 ml de agua destilada apirógena tomada de un alambique eficaz provisto de superficies de condensación y de tubos de recogida de vidrio⁽¹⁾. La boca del recipiente se cierra con un vaso de precipitado invertido. A continuación, se calienta al vapor saturado a 110°C durante 30 minutos (en autoclave), se enfría rápidamente a temperatura ambiente, y después se completa el volumen hasta 250 ml mediante la adición de agua destilada apirógena. No es necesario prestar atención a una posible adherencia ligera formada entre las muestras de material plástico.

Los materiales plásticos sensibles al calor pueden calentarse a 70°C durante 72 horas en lugar de ser sometidos a calentamiento en autoclave.

Se prepara una solución testigo correspondiente sin materiales plásticos.

⁽¹⁾ Si se trata de materias plásticas que hayan entrado en contacto con una solución anticoagulante, los trozos deben introducirse primero en un recipiente similar que contenga agua destilada fría (100 ml); este recipiente se agita varias veces. Esta operación debe ser repetida una vez más.

B. Ensayos en el extracto**1. Materias oxidables**

A 20 ml del extracto, contenidos en un matraz Erlenmeyer de vidrio borosilicatado, se les añaden 20 ml de solución de 2 milimoles de permanganato potásico por litro y 1,0 ml de ácido sulfúrico a 1 mol por litro, y se hace hervir la mezcla durante 3 minutos. Se enfría rápidamente la solución y se añaden 100 mg de yoduro potásico y 5 gotas de solución de almidón. Se titula mediante una solución de 10 milimoles de tiosulfato de sodio por litro, efectuando una titulación paralela con la solución testigo. La diferencia entre las cantidades de tiosulfato utilizadas en las dos titulaciones no debe ser superior a 2,00 ml de una solución de 10 milimoles de tiosulfato de sodio por litro.

2. Cloruro

El extracto satisfará un ensayo límite adecuado para los cloruros correspondiente a un máximo de 11,2 μ moles de cloruros por litro.

3. Amoniac

El extracto satisfará un ensayo límite para el amoniac correspondiente a un máximo de 120 moles de NH_3 por litro.

4. Ácido fosfórico — fosfato

El extracto satisfará el ensayo límite de los fosfatos.

Ensayo límite de los fosfatos

Hacer evaporar 25 ml del extracto casi en seco en un matraz Kjeldahl, enfriar el residuo, añadir 2 gotas de ácido sulfúrico y 1 ml de ácido nítrico, calentar la mezcla hasta la aparición de vapores blancos y enfriar. Añadir una gota de ácido perclórico y calentar suavemente durante media hora. Enfriar el residuo y añadir agua para obtener 25 ml. Trasvasar 10 ml de la solución a un matraz de titulación de 25 ml, y añadir 8 ml de solución de molibdato de amonio — ácido sulfúrico y 2 ml de una solución de una concentración de 100 gramos de ácido ascórbico recién preparada. Calentar al baño maría a 50 °C durante 30 minutos y enfriar la mezcla a 25 ml. El color azul o verde de la solución no debe ser más intenso que el obtenido al tratar de la misma forma 25 ml de la solución testigo.

5. Reacción

Tras la adición de dos gotas de solución de fenoltaleína 10 ml del extracto no deben tomar un color rojo ni precisarán más de 0,4 ml de solución de 10 milimoles de hidróxido sódico por litro para dar un color rojo.

Tras la eliminación de este color mediante la adición de 0,8 ml de solución de 10 milimoles de ácido clorhídrico por litro, la adición de 5 gotas de solución de rojo de metilo dará un color rojo o rojo-anaranjado.

6. Residuo de evaporación

Hacer evaporar 100 ml del extracto seco al baño maría y desecar a 105 °C hasta obtener un peso constante. El residuo no pesará más de 5,0 mg.

7. Claridad y color

El extracto, observado a través de un espesor de 5 cm, debe ser claro e incoloro cuando se compara con la solución testigo.

8. Sabor y olor

Comparado con la solución testigo, el extracto debe ser inodoro e insípido.

9. Elementos especiales

El extracto satisfará los ensayos límites adecuados para:

- i) uno cualquiera de los siguientes elementos: arsénico, cromo, cobre, plomo, silicio, plata y estaño, correspondiente a 1,0 g/g.
- ii) el cadmio, correspondiente a 0,1 g/g.

10. Residuo de incineración

1,0 g de materiales plásticos, incinerado a peso constante, no deben dejar un residuo superior a 1 mg.

11. Metales pesados

Disolver el residuo de incineración en una cantidad mínima de solución de 2 moles de ácido clorhídrico por litro, calentando si es preciso. Efectuar el ensayo límite adecuado para metales pesados. El material plástico debe satisfacer un límite no superior a 5 microgramos por gramo, calculado como Pb.

II. ANÁLISIS BIOLÓGICOS

1. La prueba de detección de una toxicidad excesiva se llevará a cabo en el momento del análisis inicial de las fórmulas de materiales plásticos destinados a la fabricación de frascos y dispositivos de extracción e inyección, con ayuda del extracto A y, para cada nuevo lote de materiales con la fórmula aprobada, con ayuda del extracto B, según el procedimiento establecido en la farmacopea nacional o por cualquier otro método aprobado por la autoridad nacional encargada del control (la composición de los extractos A y B se indican en una nota más adelante).

2. El control de ausencia de pirógenos se efectuará en el momento del análisis inicial de las fórmulas de los materiales plásticos destinados a la fabricación de frascos y de dispositivos de extracción e inyección, con ayuda del extracto A y, para cada nuevo lote de materiales con la fórmula aprobada, con ayuda del extracto C, y en el momento del control corriente de los frascos y dispositivos de extracción e inyección, con ayuda del extracto C, según el procedimiento establecido en la farmacopea nacional o por cualquier otro método aprobado por la autoridad nacional encargada del control.

La incidencia de controles de ausencia de pirógenos con ayuda del extracto C será determinada por la autoridad nacional encargada del control.

(La composición de los extractos A y C se indica en nota más adelante).

3. El análisis de los efectos hemolíticos en un sistema tamporado se efectuará en el momento del análisis inicial de las fórmulas de materiales plásticos destinados a la fabricación de recipientes y del instrumental de extracción y administración de sangre y en cada nuevo lote de material corres-

pondiente a las fórmulas aprobadas, con ayuda del extracto expuesto en el epígrafe I. A. anterior. (Para el método y los límites aceptables, véase apéndice del presente Anexo).

4. Se llevará a cabo una prueba de supervivencia de eritrocitos en el momento del análisis inicial de las fórmulas de materiales plásticos destinados a la fabricación de frascos de sangre. Si se efectúa alguna modificación a la fórmula convenida, se deberá repetir la prueba (Véanse los métodos propuestos y los límites aceptables en el apéndice del presente Anexo).

Nota

Extracto A:

Añadir al extracto descrito en el epígrafe I. A. anterior cloruro de sodio apirógeno hasta la obtención final de una concentración de 9 gramos de cloruro sódico por litro.

Extracto B:

Aparato de transfusión: Llenar un aparato de transfusión hasta donde sea posible con una solución estéril y apirógena de 9 gramos de cloruro de sodio por litro, ligar los extremos y sumergir por completo el aparato así lleno durante una hora en agua mantenida a 85°C. Recoger el contenido del aparato.

Recipiente de material plástico: Si el recipiente contiene una solución anticoagulante, conviene vaciarlo y lavarlo dos veces con 250 ml de agua destilada estéril y apirógena a una temperatura de 20°C. Llenar el recipiente con 100 ml de solución salina y apirógena de 9,0 gramos de cloruro sódico por litro, cerrarlo con cuidado y sumergirlo durante una hora en posición horizontal en agua mantenida a 85°C. Recoger el contenido del aparato.

Extracto C:

Aparato de transfusión: Hacer pasar 40 ml de una solución de cloruro sódico estéril y apirógena con una concentración de 9,0 gramos por litro, a temperatura ambiente, a través de 10 aparatos de transfusión por lo menos, a razón de 10 ml por minuto aproximadamente, y recoger el líquido de salida. Analizar la solución así obtenida.

Recipiente de material plástico: Vaciar el recipiente, hacer pasar 100 ml de solución estéril y apirógena de 9,0 gramos de cloruro sódico por litro a temperatura ambiente, a través de los tubos de captación de al menos cuatro recipientes de material plástico, dejar reposar en los recipientes durante 10 minutos y recoger el líquido de salida mediante evacuación a través de los tubos de transferencia.

Recipiente de material plástico con contenido anticoagulante (Véase el apartado III).

III. PRESCRIPCIONES RELATIVAS A LA SOLUCIÓN ANTICOAGULANTE EN LOS RECIPIENTES DE MATERIAL PLÁSTICO

Cada recipiente debe contener la cantidad de solución anti-congelante especificada en la etiqueta para el volumen de sangre a extraer; la fórmula de esta solución debe ser la indicada en la etiqueta para dicho volumen de sangre.

La solución anticoagulante y/o los productos que entran en su preparación deben cumplir los requisitos de la farmacopea nacional del país interesado.

La solución anticoagulante debe cumplir los requisitos de la farmacopea nacional del país interesado relativas a los límites para metales pesados, a la ausencia de materias sólidas, a la inocuidad y a la ausencia de pirógenos.

Apéndice

ANÁLISIS BIOLÓGICO: LÍMITES Y MÉTODOS

A. Análisis para detección de un exceso de toxicidad

(Véase II, 1 del Anexo anterior): Límite establecido en la farmacopea nacional.

B. Análisis para control de ausencia de pirógenos

(Véase II, 2 del Anexo anterior): Límite establecido en la farmacopea nacional.

C. Análisis de efectos hemolíticos en un sistema tamponado

(Véase II, 3 del Anexo anterior):

a) Límite:

Una solución de 5,0 gramos de cloruro sódico por litro no debe dar un valor de hemólisis superior al 10%, y el valor de hemólisis de una solución salina de 4,0 gramos de cloruro sódico por litro no debe mostrar una diferencia de más del 10% respecto del valor obtenido con la solución testigo correspondiente.

b) Método:

A partir de la solución tampón madre para hemólisis, se preparan tres soluciones: 30 ml de la solución madre y 10 ml de agua (solución a_0), 30 ml de la solución madre y 20 ml de agua (solución b_0), y 15 ml de la solución madre y 85 ml de agua (solución c_0).

En tres tubos de centrifuga (1, 2 y 3) se colocan 1,40 ml del extracto. En el tubo 1, se añaden 0,10 ml de la solución a_0 , en el tubo 2, 0,10 ml de la solución b_0 , y en el tubo 3, 0,10 ml de la solución c_0 ; se obtienen, por tanto, soluciones salinas correspondientes a concentraciones de 5,0 (tubo 1), 4,0 (tubo 2) y 1,0 gramos de cloruro sódico por litro (tubo 3); en lo que se refiere a la acción osmótica del electrólito, se añaden a cada tubo 20 μ l de sangre humana heparinizada, fresca y bien homogeneizada. Los tubos se colocan al baño maría a 30°C ($\pm 1^\circ$ C) durante 40 minutos. A continuación se preparan tres soluciones que contienen 3,0 ml de a_0 y 12,0 ml de agua (solución a_1); 4,0 ml de b_0 y 11,0 ml de agua (solución b_1) y 4,75 ml de b_0 y 10,25 ml de agua (solución c_1).

En el tubo 1 se colocan 1,50 ml de a_1 , en el tubo 2, 1,50 ml de b_1 y en el tubo 3, 1,50 ml de c_1 . Los tubos se centrifugan a continuación durante 5 minutos entre 2 000 y 2 500 rpm en una centrifuga «swing-out». Al mismo tiempo, se preparan para cada concentración soluciones testigos en las que el extracto se sustituye por agua.

Se mide la extinción a 450 nm debida a la capa líquida. Como referencia, se emplea la solución tampón madre

pura. El valor de la hemólisis en % se calcula mediante la fórmula siguiente:

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

donde

$E_{100\%}$ = extinción de una solución de una concentración de 1,0 gramos de cloruro sódico por litro

E_{exp} = extinción respectiva de las soluciones de 4,0 gramos y 5,0 gramos de cloruro sódico por litro

Solución tampón madre para medir la tasa de hemólisis

Se disuelven en agua destilada 90,0 g de cloruro sódico, 13,7 g de fosfato disódico anhidro y 1,90 g de fosfato monosódico anhidro, ajustando el volumen a 1 000,0 ml.

D. Prueba de supervivencia in vivo de los eritrocitos

(Véase II, 4 del Anexo anterior):

a) Límite:

Por lo menos el 70% de los hematíes contenidos en la sangre humana completa en presencia de una solución anticoagulante ACD tras una conservación de 21 días a 4-6°C, deben sobrevivir durante 24 horas después de una transfusión. Ello puede determinarse mediante uno de los métodos propuestos en b) a continuación:

b) Métodos propuestos:

- Método de ISO/TC/76/WGD/3, App. E.
- Técnica de Ashby: 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., y Rafferty, J.A. Differential agglutination of human erythrocytes.
J. Lab. Clin. Med. 32: 489—501, 1947
- Método de Gibson-Scheitlin: Gibson, J.G. y 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.
- Método de Strumia: Strumia M.M., Taylor, L., Sample A.B., Colwell L.S. y Dugan A. Uses and limi-

- | | |
|---|---|
| tations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr 51.
Blood 10: 429—40, 1955. | volume of red cells and plasma for survival studies of stored blood.
Transfusion 5: 143—148, 1965. |
| 5. Técnica de Cr ⁵¹ —I ¹²⁵ : Button, L.N, Gibson, J.G. y Walter, C.W. simultaneous determination of the | 6. Recommended method for Radioisotope Red Cell Survival Studies. Brit. J. Haemat. 21:241, 1971. |

Hecho en Estrasburgo, el 19 de abril de 1982.

Franz ARASEK
Secretario General

Copia certificada conforme al ejemplar original único en lengua francesa e inglesa, depositado en los archivos del Consejo de Europa.

Erik HARREMOES
El Director de Asuntos Jurídicos del Consejo de Europa
