

# TRACTATENBLAD

VAN HET

KONINKRIJK DER NEDERLANDEN

---

---

JAARGANG 1978 Nr. 92

---

---

A. TITEL

*Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong, met Bijlagen;  
Parijs, 15 december 1958*

B. TEKST

De tekst van Overeenkomst en Bijlagen is geplaatst in *Trb.* 1959, 118. Zie ook *Trb.* 1967, 142, *Trb.* 1969, 109, *Trb.* 1971, 20 en *Trb.* 1974, 25. Het bij de Overeenkomst behorende Protocol benevens de Bijlagen bij het Protocol zijn in overeenstemming met artikel 4, vierde lid, van de Overeenkomst gewijzigd door het Comité van Ministers van de Raad van Europa tijdens de 254e bijeenkomst van de Plaatsvervangers, welke van 9 tot 18 februari 1976 te Straatsburg werd gehouden. De tekst van Protocol en Bijlagen, zoals gewijzigd, luidt blijkens een door de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa opgesteld Proces-verbaal d.d. 7 april 1978 als volgt:

**Protocol to the European Agreement on the exchange of therapeutic substances of human origin**

**PART I**

**General Provisions**

*A. Labelling*

A label printed in English and French, based on the appropriate model to be found in Annexes 2 to 10 to the Protocol, shall be affixed to each container or giving-set.

*B. Packing and dispatch*

Whole human blood shall be dispatched in containers in which a temperature of 4° to 6° C is maintained throughout the period of transport.

This condition is not required for the derivatives mentioned in the Protocol.

*C. Products and apparatus*

The products and apparatus referred to in Part II of this Protocol shall be sterile, non-pyrogenic and non-toxic.

It is recommended that the giving-set, as well as the solvents required for the dried products, be sent with each consignment.

*D. Freedom from toxicity of plastic blood transfusion equipment*

Equipment shall comply with the provisions set out in Annex 11 to this Protocol.

**PART II**

**Specific Provisions**

*1. Whole Human Blood*

Whole Human Blood is blood which has been mixed with a suitable anticoagulant, after collection from a human subject in normal health.

The blood shall not be obtained from a human subject:

(a) who is known to be suffering from or to have suffered from syphilis or hepatitis,

(b) whose blood has not been tested with negative results for evidence of syphilitic infection, or

(c) who is not, as far as can be ascertained after medical examination and the study of his antecedents, free from disease transmissible by blood transfusion.

**Protocole à l'Accord européen relatif à l'échange de substances  
thérapeutiques d'origine humaine**

**PREMIÈRE PARTIE**

**Conditions générales**

**A. *Etiquetage***

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 IIème 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.

**IIème PARTIE**

**Conditions spéciales**

**1. *Sang Humain Total***

Le Sang Humain Total est le sang qui a été mélangé à un anti-coagulant 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.

The blood shall be withdrawn aseptically through a closed system of sterile tubing into a sterile container in which the anticoagulant solution has been placed before the container is sterilised. The equipment used must be pyrogen-free. When withdrawal is complete the container shall be immediately sealed and cooled to 4° to 6° C and not opened until immediately before the blood is to be used.

The blood will be collected into a citrate solution of acid reaction containing dextrose. No antiseptic or bacteriostatic substance shall be added. The volume of the anticoagulant solution must not exceed 220 ml per litre of the Whole Human Blood and the haemoglobin concentration must not be less than 97 gram per litre.

**Blood Group** – The blood group under the ABO system shall have been determined by examination of both corpuscles and serum and that under the Rh system by examination of the corpuscles, using a separate sample of the donor's blood. When there is a national standard, or nationally recommended technique of blood grouping, that technique shall be used.

The term Rh negative is only to be used when specific tests have shown the absence of the antigens C, D, D<sup>u</sup> and E. All other blood must be labelled Rh positive.

Blood exchange under this agreement should only be used for recipients of the corresponding ABO group.

**Storage** – Whole human blood shall be kept in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms and stored at a temperature of 4° to 6° C until required for use, except during any period necessary for examination and transport at higher temperatures, any such period not to exceed thirty minutes after which the blood must immediately be cooled again to 4° to 6° C.

**Labelling** – The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 2). The Rhesus group shall be written as "Positive" or "Negative" or, in abbreviated form, "POS" or "NEG".

## *2. Dried Human Plasma*

Dried Human Plasma is prepared by drying the supernatant fluids which are separated by centrifuging or by sedimentation from quantities of Whole Human Blood.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic or other substance shall be added. Dried Human Plasma shall be obtained by freeze-drying or by any other method which will avoid denaturation of proteins. The dried product shall be readily soluble in a quantity of water equal to the volume of the liquid from which the substance was prepared. The protein concentration of the solution thus obtained must not be less than 45 gram per litre, and must not show

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 ml par litre Sang Humain Total, et la concentration d'hémoglobine ne doit pas être inférieure à 97 grammes par litre.

Groupe sanguin – Le groupe sanguin de système ABO doit avoir été déterminé par l'examen des globules et du sérum, et le groupe du système 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 groupage 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<sup>u</sup> 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 ABO 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”.

## 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

visible evidence of the products of haemolysis. The haemagglutinin titre shall not be greater than 1 : 32.

*Dried Human Plasma prepared from one or two donations of blood*

Donations shown to contain dangerous levels of iso-haemolysins (determined using a sample of fresh serum) or any immune haemagglutinins shall be excluded. Unless the plasma is pooled and frozen 48 hours of collecting the blood, the sterility of each unit shall be tested by culturing not less than 10 ml.

*Dried Human Plasma prepared from pools of more than two donations*

Pools shown to contain dangerous levels of immune haemagglutinins or of iso-haemolysins shall be excluded. To avoid untoward effects due to the products of bacterial growth in the plasma no individual donation shall be used if there is any evidence of bacterial contamination, and the sterility of each pool shall be tested by culturing not less than 10 ml. To minimize the risk of transmitting serum hepatitis, plasma should be prepared from pools which should contain not more than twelve donations, or by any other method that has been shown to diminish the risk in comparable manner.

Solubility in water – Add a quantity of water equal to the volume of the liquid from which the sample was prepared; the substance dissolves completely within 10 minutes at 15° to 20° C.

Identification – Dissolve a known quantity of the product in a volume of water equal to the volume of the liquid from which it was prepared; the solution passes the following tests:

(i) by precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins;

(ii) to 1 ml add a suitable amount of thrombin or calcium chloride; coagulation occurs, which can be accelerated by incubation at 37° C.

Loss of mass on drying – When dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, Dried Human Plasma must not lose more than 0.5% of its weight.

Sterility – The final product, after reconstitution, shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Storage – Dried Human Plasma must be kept in an atmosphere of nitrogen or in a vacuum in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms and, as far as possible, moisture, protected from light and stored at a temperature below 20° C.

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 ml.

*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 ml. 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 ml 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.

Labelling – The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 3).

### 3. *Human Albumin and Human Plasma Protein Fraction*

Human Albumin and Human Plasma Protein Fraction are preparations of that protein component which forms about 60% of the total protein mass in the plasma of Whole Human Blood.

The method of preparation used shall be one which produces a material meeting the requirements herein described. Regardless of whether the final product is liquid or dried, the preparation, after the addition of a suitable stabilising agent or agents, must have been heated in the liquid state in the final container at  $60^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  for 10 hours, in order to inactivate the agent causing serum hepatitis. During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added.

In preparations of Human Albumin, not less than 95% of the mass of the proteins present shall be albumin. In preparations of Human Plasma Protein Fraction, not less than 85% of the protein mass shall be albumin. In both preparations, more than 10 milligram immunoglobulin G per gram product shall be present.

When the final product is freeze-dried, it must contain not less than 950 milligram of protein per gram product.

When Human Plasma Protein Fraction is prepared as a solution it shall have a total protein concentration between 45 and 50 grams per litre.

When Human Albumin is prepared as a solution it shall have a total protein concentration not less than 45 gram per litre.

Solubility of the dried product – Add water to the recommended volume; the dried preparation must be completely soluble.

Stability – By comparison of the solutions before and after heat treatment no evidence of significant denaturation of the proteins in solution shall have been detected as estimated by viscosity and turbidity measurements, ultracentrifugation and electrophoresis. The solution shall be substantially free from visible particles after heating at  $57^{\circ}\text{C}$  and after agitation in a mechanical shaker for 6 hours at this temperature.

Identification –

- (i) By precipitation tests with specific antisera, both preparations must be shown to contain only human plasma proteins.
- (ii) By electrophoresis, using the moving boundary technique under acceptable and appropriate conditions, it must be shown that the protein fraction having the mobility of the albumin



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  $57^{\circ}\text{C}$  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

component of normal human plasma, is not less than 95% of the protein mass in preparations of Human Albumin, or not less than 85% of the protein mass in preparations of Human Plasma Protein Fraction.

**Sodium content and sodium concentration** – The sodium content of salt-poor Human Albumin must not exceed 0.61 millimole per gram of albumin. In other preparations of Human Albumin and in Human Plasma Protein Fraction, the sodium concentration must not exceed 0.15 mole per litre of solution or reconstituted dried product.

**Potassium concentration** – The potassium concentration of Human Plasma Protein Fraction must not exceed 2 millimole per litre of solution or reconstituted dried product.

**Acidity** – The pH of either preparation shall be  $6.8 \pm 0.2$  when measured at a temperature of 15 to 25° C in a solution diluted to a protein concentration of 10 gram per litre by means of a solution containing 0.15 mole sodium chloride per litre.

**Loss of mass on drying** – Dried preparations, when dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, must not lose more than 0.5% of their weight.

**Sterility** – The final product shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

**Storage** – Dried Human Albumin must be kept in an atmosphere of nitrogen or in a vacuum in a sterile container, sealed so as to exclude micro-organisms and, as far as possible, moisture, protected from light and stored at a temperature below 20° C.

Solutions of Human Albumin and Human Plasma Protein Fraction must be kept in sterile containers, sealed so as to exclude micro-organisms, protected from light and stored at a temperature of 4° to 6° C.

**Labelling** – The label on the container shall give all the information shown on the appropriate model label (Annex 4). For solutions, the date of preparation is the date of heat treatment in the final container.

#### 4. *Human Normal Immunoglobulin*

Human Normal Immunoglobulin is a preparation of the plasma proteins prepared from Whole Human Blood, containing the antibodies of normal adults. It is obtained from pooled liquid human plasma from not less than 1000 donors.

The method of preparation used should be one which produces a material meeting the requirements herein prescribed and which

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 1000 donneurs.

Le procédé de préparation doit être tel que le produit satisfasse aux conditions prescrites plus loin, et tel que le produit final ne

prevents the transmission of serum hepatitis by the final product. In addition the method of preparation shall be such that the antibodies contained in the starting material shall be concentrated in an adequate amount in the final product. The procedure shall be shown, for each final preparation, to be satisfactory in this respect by titrating in the starting material and in the final product antibodies to at least one virus and one bacterial toxin. The antibodies chosen shall be those for which there are recognised methods of titration.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added; a suitable preservative and a stabilising agent may be added to the final preparation to maintain bacterial sterility and stability of the final product.

The final product is issued as a solution in which the immunoglobulin concentration shall be between 100 and 170 gram per litre.

Identification –

(i) By precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins.

(ii) By electrophoresis, using the moving boundary technique under acceptable and appropriate conditions, not less than 90% of the mass of the proteins have the mobility of the gamma component of the globulins of normal human plasma.

Stability – Both before and after heating the final solution at 37° C for 7 days there should be no visible evidence of precipitation or turbidity. It is advisable also to carry out tests using an ultracentrifugation method to determine the extent of degradation of the product to smaller molecular weight components. The method used should be one approved by the national control authority.

Acidity – The pH of the final solution shall be  $6.8 \pm 0.4$  when measured at a temperature of 15° to 25° C in a solution diluted to a protein concentration of 10 gram per litre by means of a solution containing 0.15 mole sodium chloride per litre.

Sterility – The final product shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Storage – Human Immunoglobulin solution must be kept in a sterile container, sealed so as to exclude micro-organisms, protected from light and stored at a temperature of 4° to 6° C.

Labelling – The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 5). The date of preparation is the date of filling the final container.

##### 5. *Human Specific Immunoglobulins*

Human Specific Immunoglobulins contain antibodies against

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-centrifugation 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 anti-

designated viral or bacterial agents. Therefore they may be prepared from pools of a limited number of donations.

The following human specific immunoglobulins are included in these requirements:

Human Immunoglobulin Anti-Tetanus.

Human Immunoglobulin Anti-Vaccinia.

Other specific immunoglobulins may be developed and when the appropriate international standard is in existence, they should be assayed in relation to that standard and their potency expressed in international units.

Human Immunoglobulin Anti-Vaccinia shall contain not less than 500 IU per ml of vaccinia antibody as determined by a neutralisation test on chorio-allantoic membranes or in tissue culture. Human Immunoglobulin Anti-Tetanus shall contain not less than 50 IU per ml of tetanus antitoxin as determined by a neutralisation test in animals.

Human Specific Immunoglobulins must further meet the requirements as described in section 4, Human Normal Immunoglobulin.

Depending on the antibody content, the immunoglobulin concentration of the final solution may vary between 100 and 170 gram per litre.

Labelling – The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 5). In addition the label shall state the potency in international units in terms of the appropriate International Standard or International Reference Preparation.

#### 6. *Dried Human Fibrinogen*

Dried Human Fibrinogen is a dried preparation which contains the soluble constituent of liquid human plasma which, on the addition of thrombin, is transformed to fibrin. The method of preparation used should be one which produces a material meeting the requirements herein prescribed and which minimises the risk of transmitting serum hepatitis. Plasma pools used in the preparation of fibrinogen should contain as few donations as possible.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added. The final product shall be freeze-dried.

Solubility – Add water to the recommended volume; the dried preparation must be completely soluble. No precipitation shall occur within 60 minutes of reconstitution.

Identification –

- (i) By precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins.

corps 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:

Immuno-globuline Humaine Anti-Tétanus.

Immuno-globuline Humaine Anti-Vaccine.

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 Anti-Vaccine doit contenir au moins 500 UI par ml d'anticorps anti-vaccine, tels qu'ils sont déterminés par une épreuve de neutralisation sur membrane chorio-allantoïde ou sur culture de tissus. L'Immunoglobuline Humaine Anti-Tétanique 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. *Fibrinogène 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) The freshly reconstituted product has the property of clotting on the addition of thrombin. When thrombin is added to a solution of Human Fibrinogen of the same concentration as that in fresh normal plasma, clotting shall occur in not more than twice the time taken for clotting to occur in fresh normal plasma after the addition of thrombin.

(iii) Clottable protein. Not less than 50% of the total protein shall be clottable by thrombin.

Loss of mass on drying – Preparations, when dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, must not lose more than 0.5% of their weight.

Sterility – The final product after reconstitution shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Storage – Human Fibrinogen shall be kept in an atmosphere of nitrogen or in a vacuum in a sterile container, sealed so as to exclude micro-organisms and, as far as possible, moisture, protected from light and stored at the temperature recommended.

Labelling – The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 6). The date of preparation is the date of placing into final solution before freeze-drying.

## 7. *Dried or frozen human coagulation factor VIII*

### I. *Requirements applying to donors*

Donors must be in good health and, in particular, free of any communicable disease, in accordance with the criteria adopted for dried human plasma.

### II. *Requirements applying to preparations*

Sterility and atoxicity – The final product must be sterile and pyrogen-free. Where cryoprecipitation is performed in plastic bags, the product must not contain organic solvent or other foreign substances present in the freezing mixture. The passage of such products through the walls of the plastic bag can be prevented by placing the bag in a second impermeable bag during the whole period of immersion. The risk of the plastic bag tearing during storage in the frozen state can be reduced by keeping each bag in a protective box.

Erythrocytes, leukocytes and platelets – Centrifuging should be such as to eliminate the formed elements of the blood as soon and as completely as possible after its collection.

Solubility – The addition of the indicated quantity of appropriate solvent must result in the complete solution of the dry product in



- (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%.

Stérilité - 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

Stérilité 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

less than 30 minutes at 37° C. Small and easily separable aggregates of fibrinogen may persist.

**Stability** – The preparation conserved at 20° C, must not show any sign of precipitation within three hours after it has been dissolved.

**Potency** – The reconstituted preparation should contain the indicated minimum quantity of factor VIII, one unit corresponding to the potency of 1 ml of average normal fresh plasma, the potency being determined by a method approved by the competent national authority.

Absence of irregular antibodies and, if the preparation is intended for patients of any ABO group, a titre of anti-A and anti-B antibodies not exceeding 32.

**Identification** – Precipitation tests with specific antisera shall show that the product contains only human plasma proteins.

**Loss of mass on drying** – Freeze-dried preparations, when dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours must not lose more than 1.5 per cent of their weight.

**Storage** – Human factor VIII shall be stored in the deep frozen state at a temperature under -30° C, and in the freeze-dried state below 5° C, and protected from light. The dried preparation shall be kept in an atmosphere of nitrogen or in vacuo, in a sterile vial, stoppered so as to exclude all micro-organisms and, as far as possible, all humidity. Storage in the frozen state shall not exceed six months, in the dried state one year, unless the preparation has been retested for minimum required potency.

### III. *Labelling*

The label on the preparation shall give all the information shown on the model label (Annex 7).

#### 8. *Dried human coagulation factor IX*

##### I. *Requirements applying to donors*

Donors must be in good health and, in particular, free from any communicable disease in accordance with the criteria adopted for dried human plasma.

##### II. *Requirements applying to the concentrate*

**Sterility and atoxicity** – The final product, tested by appropriate methods must be sterile, pyrogen-free and free from undesirable vaso-depressor or respiratory effects. The test for absence of vaso-depressor effects, should be performed on a dog or cat.

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 ml 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 ABO, 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 microorganisme 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 minimum 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 le 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.

**Solubility** – The addition of the indicated quantity of the solvent must result in complete solution in 10 minutes at 37° C.

**Thromboplastin activity and absence of free thrombin** – The recalcification time of a normal plasma measured at 37° C in the presence of an equal volume of various dilutions of the reconstituted product, must not be less than 40 seconds. The reconstituted product, with an equal volume of fibrinogen (3 g/l) added to it, must not coagulate within six hours at 37° C.

**Potency** – The reconstituted preparation must contain the indicated minimum quantity of factor IX, 1 unit corresponding to the potency of 1 ml of average normal fresh plasma, the potency being determined by a method approved by the competent national authority.

**Yield and stability in vivo** – The method of preparation must be such that the injection of a dose of 50 units per kg body weight, rapidly administered intravenously, using several batches of material given to several patients, shall cause, in 15 minutes, in the absence of a specific inhibitor and in basal conditions, an average rise of not less than 300 units per litre plasma, and of the persistence, after 24 hours of an average rise of not less than 60 units per litre plasma.

**Identification** – Precipitation tests with specific antisera shall show that the product contains solely human plasma proteins.

**Loss of mass on drying** – When dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, the product must not lose more than 1.5 per cent of its weight.

**Storage** – The preparations must be stored dry at a temperature below 5° C. The period of storage must not exceed two years, unless the potency of the preparation has been re-tested.

### III. *Labelling*

The label on the preparation shall give all the information shown on the model label (Annex 8).

---

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, l'unité correspondant à l'activité de 1 ml 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 humains.

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**

**A NE PAS DETACHER DE L'ENVOI  
NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT**

	..... 19..
	(lieu) (date)
	(place)
Nombre de colis	Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge
Number of packages	The undersigned certifies that the shipment in the margin .....
.....	.....
.....	préparé sous la responsabilité de .....
Désignation	prepared under the responsibility of .....
Marked	.....
.....	organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme
.....	one of the bodies referred to in Article 6 of the
No des lots	aux spécifications du Protocole à l'Accord et qu'il
Batch No.	Agreement, is in conformity with the specifications
.....	peut être délivré immédiatement au destinataire (nom
.....	et lieu) .....
.....	of the Protocol to the Agreement and can be delivered
.....	immediately to the consignee (name and place) ....
	.....
	(cachet) (signature) (titre)
	(stamps) (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 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. A 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 ..... g  
Stabilisateur nature ....., .... g/l en solution reconstituée  
Stabilizer ..... g/l 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. A 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 :
6. Protéger de la lumière et conserver de 4° à 6° C.  
Store, protected from light, at 4° to 6° C.
  7. A 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"> <li>6. Protéger de la lumière et conserver de 4° à 6° C.<br/> Store, protected from light, at 4° to 6° C.</li> <li>7. A injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôt.<br/> Not to be used unless clear and free from deposits.</li> </ol> |
|--|

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 :

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Protéger de la lumière et conserver de 4° à 6° C.<br/>Store, protected from light, at 4° to 6° C.</li> <li>7. Ne pas injecter par voie intraveineuse.<br/>Not for intravenous injection.</li> </ol> |
|---|

**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  
Autres substances ajoutées ..... g/l  
Other material nature ..... g/l  
introduced  
de la solution reconstituée  
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. A 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 ou:  
 Frozen human coagulation factor VIII  
 Dried human coagulation factor VIII or:  
 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"> <li>7. Titre des hémagglutinines non supérieur à I : 32<br/>           Groupe sanguin ABO<br/>           Haemagglutinin titer not greater than I : 32<br/>           ABO blood group</li> </ol> | ou<br><br><br><br>or |
|--|----------------------|
8. Date de préparation  
 Date of preparation :
  9. Date de péremption  
 Date of expiry :

10. Protéger de la lumière et conserver congelé à une température inférieure à  $-30^{\circ}\text{C}$  ou desséché à une température inférieure à  $5^{\circ}\text{C}$ .

Store, protected from light and frozen at a temperature below  $-30^{\circ}\text{C}$  or in the dry state at a temperature below  $5^{\circ}\text{C}$ .

11. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse ou au plus tard après 3 heures de conservation à  $20^{\circ}\text{C}$ .

After reconstitution of the product, inject intravenously, immediately or at the latest after 3 hours of storage at  $20^{\circ}\text{C}$ .

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  
Dried Human Albumin  
Dried Human Fibrinogen  
or Dried Human coagulation Factors VIII  
and IX
  
  3. Quantité ..... ml  
Quantity ..... ml
-

**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 humaine congelé ou desséché ou du Facteur IX de coagulation humaine 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.
-

**Annex 11 to the Protocol**  
**COUNCIL OF EUROPE**

*European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances  
of Human Origin*

**Freedom from toxicity of plastic blood transfusion equipment**

I. *Chemical tests*

The tests are intended to be applied to plastics blood transfusion equipment. This equipment consists of two main categories:

- (1) plastics containers for the collection, separation and storage of blood and blood products;
- (2) plastics sets for taking and giving blood.

The tests shall be carried out on the materials after they have been sterilised by the method to be used in the final sterilisation of the equipment. These materials shall include:

- 1) the plastics used to make the containers,
- 2) the tubing used in the containers and
- 3) the blood-taking and giving sets.

The tests on containers shall be carried out before the containers are filled with anticoagulant solution. However, if the tests are carried out on containers which have been filled with anticoagulant solution, the limit tests in Section III on the anticoagulant solution itself shall be taken into account when evaluating the results of the tests on the container.

The manufacturer of the transfusion equipment is required to disclose to the appropriate health authority the detailed formulations of the plastics material or materials and other materials used in the manufacture of the equipment, the source of the components of the material or materials and their methods of manufacture (or alternatively, the compound reference numbers), details of manufacture of the equipment, the nature of any processing additives and adhesives and the method of sterilisation. No change shall be permitted in any of the foregoing without prior submission to and approval of the appropriate health authority.

Each batch of raw material used in the manufacture of the equipment shall be identified by a batch number, which shall be recorded

**Annexe 11 au Protocole**  
**CONSEIL DE L'EUROPE**

*Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques  
d'origine humaine*

**Innocuité 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

by the manufacturer of the equipment together with the identification number of all batches of transfusion equipment made from it and the results of all tests relevant to these batches.

Every practicable precaution must be taken to reduce the risk of adventitious contamination at each stage of the manufacturing process.

#### A. Preparation of extract and blank

(a) A total test as described below requires 1250 cm<sup>2</sup> plastics (total surface area, both sides, of a plastics sample in sheet form with surface area of 625 cm<sup>2</sup>). The sample – without any printing or label on it – should be cut into pieces of not more than 10 cm<sup>2</sup>.

For tubing the length (L) in cm is calculated as follows:

$$L = \frac{1250}{3.14 (D_1 + D_2)}$$

D<sub>1</sub> = inner diameter in cm

D<sub>2</sub> = outer diameter in cm

The tubing should be cut lengthwise into sections measuring approximately 10 cm. For the extraction 10 ml of water is used per surface area of 50 cm<sup>2</sup>.

(b) The pieces of plastics film or tubing should be placed in a container of borosilicate glass with 250 ml pyrogen-free distilled water obtained from an efficient still having glass condensation surfaces and collecting tubes.<sup>1)</sup> The opening of the container is covered with an inverted beaker and the container is then heated in saturated steam at 110° C for 30 minutes (autoclaving) and then quickly cooled to room temperature and the volume adjusted to 250 ml with pyrogen-free distilled water. It is of no significance if the plastics specimens tend to stick together slightly.

Heat-sensitive plastics material, instead of being heated in an autoclave, may be heated at 70° C for 72 hours.

A blank preparation is made in a corresponding manner omitting the plastics.

---

<sup>1)</sup> If the plastics have been in contact with an anticoagulant solution, the pieces should first be placed in a similar container with cold distilled water (100 ml) and shaken several times. This should be repeated once.

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 cm<sup>2</sup> de matière plastique (surface totale des deux faces d'un échantillon constitué par une feuille de matière plastique dont chaque face mesure 625 cm<sup>2</sup>). L'échantillon qui ne porte aucune indication écrite ou étiquette doit être découpé en morceaux de 10 cm<sup>2</sup> au maximum.

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

$$L = \frac{1250}{3,14 (D_1 + D_2)}$$

D<sub>1</sub> = diamètre intérieur en cm

D<sub>2</sub> = 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 cm<sup>2</sup>.

(b) Les morceaux de pellicule ou de tuyau en matière plastique doivent être introduits dans un récipient de verre borosilicaté avec 250 ml d'eau distillée apyrogène provenant d'un alambic efficace muni de surfaces de condensation et de tubes de captage en verre<sup>1)</sup>. 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 ml 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.

<sup>1)</sup> 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. Tests on the extract

1. *Oxidisable matter*

To 20 ml of the extract in an Erlenmeyer flask of borosilicate glass add 20 ml of 2 millimole potassium permanganate solution per litre and 1.0 ml of 1 mole sulphuric acid per litre and boil the mixture for 3 minutes. Cool the solution rapidly and add 0.1 g of potassium iodide and 5 drops of starch solution. Titrate with a solution containing 10 millimole sodium thiosulphate per litre. At the same time carry out a blank titration. The difference in the volume of thiosulphate used in the two titrations does not exceed 2.00 ml a solution containing 10 millimole sodium thiosulphate per litre.

2. *Chloride*

The extract complies with a suitable limit test for chloride equivalent to not more than 11.2  $\mu$ mole chloride per litre.

3. *Ammonia*

The extract complies with a suitable limit test for ammonia equivalent to not more than 120  $\mu$ mole  $\text{NH}_3$  per litre.

4. *Phosphoric Acid – Phosphate*

The extract complies with the limit test for phosphate.

*Limit test for phosphate*

Evaporate 25 ml of the extract almost to dryness in a Kjeldahl flask, cool the residue, add 2 drops sulphuric acid and 1 ml nitric acid, heat the mixture until white fumes appear, then cool. Add 1 drop of perchloric acid and heat gently for half an hour. Cool the residue and add water to 25 ml. Transfer 10 ml of the solution to a 25 ml titration flask, add 8 ml ammonium molybdate-sulphuric acid solution and 2 ml of freshly prepared solution of ascorbic acid, having a concentration of 100 g/l. Heat on a water bath at 50° C for thirty minutes, cool and dilute the mixture to 25 ml. The green or blue colour of the solution is not more intense than that obtained by treating 25 ml of the blank solution in the same manner.

5. *Acidity or alkalinity*

10 ml of the extract is not coloured red on the addition of 2 drops of phenolphthalein solution and requires not more than 0.4 ml solution containing 10 millimole sodium hydroxide per litre to produce a red colour. After removal of the colour by the addition of 0.08 ml solution containing 10 millimole hydrochloric acid per litre, the

## B. Essais sur l'extrait

1. *Matières oxydables*

A 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. Titrez 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  $\mu$ moles de chlorure par litre.

3. *Ammoniaque*

L'extrait satisfait à un essai-limite approprié pour l'ammoniaque correspondant à un maximum de 120  $\mu$ mole de  $\text{NH}_3$  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, ajoutez 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 phénolphthaléine 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



addition of 5 drops of methyl red solution produces a red or orange-red colour.

6. *Residue on evaporation*

Evaporate 100 ml of the extract to dryness on a water bath and dry at 105° C to constant weight. The residue weighs not more than 5.0 mg.

7. *Clarity and colour*

The extract when viewed through a thickness of 5 cm is clear and colourless when compared with the blank.

8. *Taste and smell*

The extract compared with the blank is odourless and tasteless.

9. *Special elements*

The extract complies with suitable limit tests for

- (i) any of the following elements: arsenic, chromium, copper, lead, silicon, silver and tin, equivalent to 1  $\mu\text{g/g}$
- (ii) cadmium, equivalent to 0.1  $\mu\text{g/g}$

10. *Residue on ignition*

1.0 g of the plastics material when ignited to constant weight leaves not more than 1 mg of residue.

11. *Heavy metals*

Dissolve the residue on ignition in the minimum quantity of a solution of 2 mole hydrochloric acid per litre, heating if necessary. Carry out a suitable limit test for heavy metals. The plastics material complies with a limit not exceeding 5 microgrammes per gramme as calculated as Pb.

## II. *Biological tests*

(1) A test for undue toxicity shall be carried out in the initial evaluation of plastics formulations intended for the fabrication of containers and taking and giving sets, using extract A, and on each new batch of materials of the approved formulations, using extract B, by the procedure specified in the national pharmacopoeia or some other method approved by the national control authority. (Extracts A and B are defined in the note below.)

(2) A test for freedom from pyrogens shall be carried on in the initial evaluation of plastics formulations intended for the fabrication of containers and taking and giving sets, using extract A, and on each new batch of materials of the approved formulation, using extract C,

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  $\mu\text{g/g}$
- (ii) le cadmium correspondant à 0,1  $\mu\text{g/g}$

#### 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

and in the routine control of containers and taking and giving sets, using extract C, by the procedure specified in the national pharmacopoeia or some other method approved by the national control authority.

The incidence of pyrogen testing, using extract C, shall be decided by the national control authority.

(Extracts A and C are defined in the note below.)

(3) A test for haemolytic effects in buffered systems shall be performed in the initial evaluation of plastics formulations intended for the fabrication of containers and taking and giving sets and on each new batch of materials of the approved formulations using the extract described in paragraphs I. A above. (For method and acceptable limit, see Appendix to the present Annex.)

(4) A test for the *in vivo* survival of red cells shall be carried out in the initial evaluation of plastics formulations intended for the fabrication of containers for blood. If any change is made in the agreed formulation, the test shall be repeated. (For suggested methods and acceptable limit, see Appendix to the present Annex.)

#### *Note*

*Extract A* is prepared by adding to the extract described in I.A above pyrogen-free sodium chloride to a final concentration of 9 gram per litre.

#### *Extract B:*

*Transfusion Set.* Fill a transfusion set as completely as possible with sterile pyrogen-free solution containing 9 gram sodium chloride per litre, clamp the ends securely and immerse the filled set completely for 1 hour in water maintained at 85° C. Collect the contents on the set.

*Plastics Container.* If the container is filled with anti-coagulant solution it should be emptied and rinsed twice with 250 ml portions of sterile pyrogen-free distilled water at a temperature of 20° C. Fill the container with 100 ml sterile pyrogen-free solution containing 9 gram sodium chloride per litre, close it securely and immerse it for 1 hour in a horizontal position in water maintained at 85° C. Collect the contents of the container.

#### *Extract C:*

*Transfusion Set.* Pass 40 ml portions of sterile pyrogen-free so-

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'apyrogénité, 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 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 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

dium chloride solution of a concentration of 9 gram per litre, at room temperature through not less than ten transfusion sets at a flow rate of approximately 10 ml per minute and pool the effluents. Test the solution obtained.

*Plastics Container. Empty.* Pass 100 ml portions of sterile pyrogen-free solution containing 9.0 gram sodium chloride per litre, at room temperature through the collecting tubes of not less than four plastic containers, allow to remain in the containers for ten minutes and pool the effluent by discharging through the transfer tubes. Test the solution obtained.

*Plastics Container with anticoagulant* (See paragraph III).

## Appendix

### Biological test: limits and methods

#### A. Test for undue toxicity

(See Item II, 1 of Annex above): limit as specified in national pharmacopoeia.

#### B. Test for freedom from pyrogens

(See Item II, 2 of Annex above): limit as specified in national pharmacopoeia.

#### C. Test for haemolytic effects in buffered systems

(See Item II, 3 of Annex above):

##### (a) Limit:

A salt solution equivalent to a solution containing 5.0 gram NaCl per litre, in so far as electrolyte osmotic action is concerned, shall not produce a haemolysis value higher than 10% and a salt solution of 4.0 gram per litre shall not differ by more than 10% in haemolysis value from that caused by the corresponding control solution.

##### (b) Method:

From the primary buffer stock solution for haemolysis three solutions are prepared: 30 ml buffer stock solution and 10 ml water (solution  $a_0$ ), 30 ml buffer stock solution and 20 ml water (solution  $b_0$ ) and 15 ml buffer stock solution and 85 ml water (solution  $c_0$ ).

To each of three centrifuge tubes (1, 2 and 3), 1.40 ml extract are added. To tube 1 is added 0.10 ml  $a_0$ , to tube 2, 0.10 ml  $b_0$  and to tube 3, 0.10 ml  $c_0$ , thus obtaining salt solutions equivalent to solutions containing 5.0 (tube 1), 4.0 (tube 2) and 1.0 gram NaCl per litre (tube 3) insofar as electrolyte osmotic action is concerned. To each

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.

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

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

## Appendice

### Analyse biologique: limites et méthodes

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

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

#### B. Analyse concernant le contrôle d'apyrogénéité

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

#### C. Analyse des effets hémolytiques dans un système tamponné

(Voir II, 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:

A partir de la solution tampon-mère 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

tube is added 20  $\mu$ l fresh, well mixed heparinised human blood. The tubes are put into a water bath at 30° C ( $\pm$  1° C) for 40 minutes. Then three solutions containing 3.0 ml  $a_0$  and 12.0 ml water (solution  $a_1$ ) 4.0 ml  $b_0$  and 11.0 ml water (solution  $b_1$ ), and 4.75 ml  $b_0$  and 10.25 ml water (solution  $c_1$ ) are prepared.

To the first tube is added 1.50 ml of  $a_1$ , to the second 1.50 ml of  $b_1$  and to the third 1.50 ml of  $c_1$ . The tubes are centrifuged for 5 minutes at 2,000 to 2,500 rpm in a swing-out centrifuge. Concurrently, control solutions, in which the extract is replaced with water, are prepared for each of the concentrations.

The extinction at 540 nm of the liquid layer is measured. Buffer stock solution for haemolysis is used as blank. The haemolysis value in per cent is calculated according to the following formula:

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

where  $E_{100\%}$  = extinction for the solution containing an equivalent of 1.0 gram salt per litre

and  $E_{\text{exp}}$  = extinction for the solutions containing an equivalent of 4.0 and 5.0 gram salt per litre respectively

#### *Buffer stock solution for haemolysis*

90.0 g sodium chloride, 13.7 g anhydrous disodium phosphate and 1.90 g anhydrous monosodium phosphate are dissolved in distilled water and made up to 1000.0 ml.

#### D. Test for the in vivo survival of red cells

(See Item II, 4 of Annex above):

##### (a) *Limit:*

Of the erythrocytes on whole human blood with ACD anticoagulant, which has been stored for 21 days at 4–6° C, at least 70% shall have a post-transfusion survival time of 24 hours. This can be determined according to one of the methods proposed in (b) below.

##### (b) *Suggested methods:*

1. Method of 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., Platzner, R. F. and Rafferty, J. A. Differential agglutination of human erythrocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 32 : 489 – 501, 1947.

de sodium par litre (tube 3), en ce qui concerne l'action osmotique de l'électrolyte on ajoute dans chaque tube 20  $\mu$ l de sang humain épariné, frais et bien homogénéisé. Les tubes sont placés dans un bain-marie à 30° C ( $\pm$  1° C) pendant 40 minutes. Puis on prépare trois solutions contenant 3 ml de 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 t.p.m. 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:

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

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

$E_{\text{exp}}$  = extinction pour respectivement des solutions d'une concentration de 4,0 grammes et 5,0 grammes 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, 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. Cr<sup>51</sup> – I<sup>125</sup> 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.

### III. *Requirements for anticoagulant solution in plastics containers*

Each container shall contain the quantity and formulation of anti-coagulant solution indicated on the label for the volume of blood to be collected.

The anticoagulant solution and/or the ingredients used in its preparation shall satisfy the requirements of the national pharmacopoeia of the country concerned.

The anticoagulant solution shall satisfy the requirements of the national pharmacopoeia of the country concerned with regards to limits for heavy metals, the absence of particulate matter, freedom from toxicity and pyrogenicity.

---

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 Cr51.  
Blood 10 : 429–40, 1955.
5. Cr<sup>51</sup> – I<sup>125</sup> 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.

### 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.

---

C. VERTALING

Zie *Trb.* 1959, 118, *Trb.* 1967, 142, *Trb.* 1969, 109, *Trb.* 1971, 20 en *Trb.* 1974, 25.

D. PARLEMENT

Zie *Trb.* 1961, 98, de rubrieken J van *Trb.* 1961, 98 en van *Trb.* 1971, 20 en *Trb.* 1974, 25.

Bij brieven van 22 maart 1974 (Kamerstuk II 1973/74 – 12 869, nr. 1) is in overeenstemming met artikel 60, tweede lid, van de Grondwet het Protocol bij de onderhavige Overeenkomst, met Bijlagen, zoals gewijzigd op 27 juli 1973, medegedeeld aan de Eerste en de Tweede Kamer der Staten-Generaal.

De wijziging van Protocol en Bijlagen d.d. 7 april 1978 behoeft ingevolge artikel 62, eerste lid, letter b, van de Grondwet niet de goedkeuring der Staten-Generaal.

E. BEKRACHTIGING

Zie *Trb.* 1961, 98, *Trb.* 1967, 142 en *Trb.* 1971, 20.

F. TOETREDING

Zie *Trb.* 1971, 20.

G. INWERKINGTREDING

Zie *Trb.* 1959, 118, *Trb.* 1961, 98, *Trb.* 1967, 142, *Trb.* 1969, 109 en *Trb.* 1971, 20.

J. GEGEVENS

Zie *Trb.* 1959, 118, *Trb.* 1961, 98, *Trb.* 1967, 142, *Trb.* 1969, 109, *Trb.* 1971, 20 en *Trb.* 1974, 25.

Voor het op 5 mei 1949 te Straatsburg totstandgekomen Statuut van de Raad van Europa zie ook, laatstelijk, *Trb.* 1978, 44.

Uitgegeven de twintigste juli 1978.

De Minister van Buitenlandse Zaken,  
C. A. VAN DER KLAUW.