

Bundesgesetzblatt ⁹⁸⁵

Teil II

Z 1998 A

1989

Ausgegeben zu Bonn am 13. Dezember 1989

Nr. 42

Tag	Inhalt	Seite
7. 12. 89	Gesetz zu dem Dritten Zusatzprotokoll vom 20. April 1989 zu dem Protokoll zu dem Europäischen Abkommen zum Schutz von Fernsehsendungen	986
9. 11. 89	Bekanntmachung über den Geltungsbereich des Übereinkommens zur Gründung einer Europäischen Organisation für die Nutzung von meteorologischen Satelliten (EUMETSAT)	989
9. 11. 89	Bekanntmachung über den Geltungsbereich des Internationalen Schiffsvermessungs-Übereinkommens von 1969	989
9. 11. 89	Bekanntmachung über den Geltungsbereich des Internationalen Übereinkommens von 1974 zum Schutz des menschlichen Lebens auf See	990
10. 11. 89	Bekanntmachung über den Geltungsbereich des Protokolls von 1978 zu dem Internationalen Übereinkommen von 1974 zum Schutz des menschlichen Lebens auf See	990
15. 11. 89	Bekanntmachung über das Inkrafttreten des Protokolls Nr. 8 zur Konvention zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten	991
30. 11. 89	Bekanntmachung der Änderungen des Protokolls zu dem Europäischen Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs sowie des Zusatzprotokolls zu diesem Übereinkommen	993

Gesetz
zu dem Dritten Zusatzprotokoll vom 20. April 1989 zu dem
Protokoll zu dem Europäischen Abkommen zum Schutz von Fernsehsendungen

Vom 7. Dezember 1989

Der Bundestag hat das folgende Gesetz beschlossen:

Artikel 1

Dem in Straßburg am 5. Juli 1989 von der Bundesrepublik Deutschland unterzeichneten Dritten Zusatzprotokoll zu dem Protokoll vom 22. Januar 1965 zu dem Europäischen Abkommen zum Schutz von Fernsehsendungen (BGBl. 1967 II S. 1785) wird zugestimmt. Das Zusatzprotokoll wird nachstehend mit einer amtlichen deutschen Übersetzung veröffentlicht.

Artikel 2

Dieses Gesetz gilt auch im Land Berlin, sofern das Land Berlin die Anwendung dieses Gesetzes feststellt.

Artikel 3

(1) Dieses Gesetz tritt am Tage nach seiner Verkündung in Kraft.

(2) Der Tag, an dem das Zusatzprotokoll nach seinem Artikel 3 für die Bundesrepublik Deutschland in Kraft tritt, ist im Bundesgesetzblatt bekanntzugeben.

Die verfassungsmäßigen Rechte des Bundesrates sind gewahrt.

Das vorstehende Gesetz wird hiermit ausgefertigt und wird im Bundesgesetzblatt verkündet.

Bonn, den 7. Dezember 1989

Der Bundespräsident
Weizsäcker

Der Bundeskanzler
Dr. Helmut Kohl

Der Bundesminister der Justiz
Engelhard

Der Bundesminister des Auswärtigen
Genscher

**Drittes Zusatzprotokoll
zu dem Protokoll zu dem Europäischen Abkommen
zum Schutz von Fernsehsendungen**

**Third Additional Protocol
to the Protocol to the European Agreement
on the Protection of Television Broadcasts**

**Troisième Protocole additionnel
au Protocole à l'Arrangement européen
pour la protection des émissions de télévision**

(Übersetzung)

Preamble

The member States of the Council of Europe, signatories hereto,

Having regard to the European Agreement on the protection of television broadcasts of 22 June 1960, hereinafter called "the Agreement", as modified by the Protocol of 22 January 1965 and the Additional Protocols of 14 January 1974 and of 21 March 1983;

Having regard to the fact that the date given in Article 13, paragraph 2, of the Agreement was extended by the said Additional Protocols of 14 January 1974 and of 21 March 1983;

Considering the desirability of further extending this date for the benefit of States which are not yet Parties to the International Convention for the Protection of Performers, Producers of Phonograms and Broadcasting Organisations, signed in Rome on 26 October 1961,

Have agreed as follows:

Article 1

Paragraph 2 of Article 3 of the Protocol to the Agreement and, consequently, paragraph 2 of Article 13 of the Agreement are replaced by the following text:

"2. Nevertheless, as from 1 January 1995, no State may remain or become a Party to this Agreement unless it is also a Party to the International Convention for the Protection of Performers, Producers of Phonograms and Broadcasting Organisations, signed in Rome on 26 October 1961."

Article 2

1. This Additional Protocol shall be open for signature by the member States of the Council of Europe which have signed or acceded to the Agreement, which may become Parties to this Additional Protocol by:

Préambule

Les Etats membres du Conseil de l'Europe, signataires du présent Protocole additionnel,

Vu l'Arrangement européen pour la protection des émissions de télévision du 22 juin 1960, ci-après désigné «l'Arrangement», tel que modifié par le Protocole du 22 janvier 1965 et les Protocoles additionnels des 14 janvier 1974 et 21 mars 1983;

Vu que la date prévue à l'article 13, paragraphe 2, de l'Arrangement a été prorogée par lesdits Protocoles additionnels des 14 janvier 1974 et 21 mars 1983;

Considérant l'opportunité de proroger à nouveau cette date au bénéfice des Etats qui ne sont pas encore Parties à la Convention internationale sur la protection des artistes interprètes ou exécutants, des producteurs de phonogrammes et des organismes de radiodiffusion, signée à Rome le 26 octobre 1961,

Sont convenus de ce qui suit:

Article 1^{er}

Le paragraphe 2 de l'article 3 du Protocole à l'Arrangement et, par voie de conséquence, le paragraphe 2 de l'article 13 de l'Arrangement sont remplacés par le texte suivant:

«2. Toutefois, à partir du 1^{er} janvier 1995, aucun Etat ne pourra demeurer ou devenir Partie au présent Arrangement à moins d'être également Partie à la Convention internationale sur la protection des artistes interprètes ou exécutants, des producteurs de phonogrammes et des organismes de radiodiffusion, signée à Rome le 26 octobre 1961.»

Article 2

1. Le présent Protocole additionnel est ouvert à la signature des Etats membres du Conseil de l'Europe ayant signé ou adhéré à l'Arrangement, qui peuvent devenir Parties au présent Protocole additionnel par:

Präambel

Die Mitgliedstaaten des Europarats, die dieses Zusatzprotokoll unterzeichnen –

im Hinblick auf das Europäische Abkommen vom 22. Juni 1960 zum Schutz von Fernsehsendungen – im folgenden als „Abkommen“ bezeichnet – in der durch das Protokoll vom 22. Januar 1965 und die Zusatzprotokolle vom 14. Januar 1974 und 21. März 1983 geänderten Fassung;

im Hinblick darauf, daß die in Artikel 13 Absatz 2 des Abkommens angegebene Frist durch die Zusatzprotokolle vom 14. Januar 1974 und 21. März 1983 verlängert worden ist;

in der Erwägung, daß es angebracht ist, diese Frist zugunsten der Staaten, die noch nicht Vertragsparteien des am 26. Oktober 1961 in Rom unterzeichneten Internationalen Abkommens über den Schutz der ausübenden Künstler, der Hersteller von Tonträgern und der Sendeunternehmen sind, erneut zu verlängern –

sind wie folgt übereingekommen:

Artikel 1

Artikel 3 Absatz 2 des Protokolls zu dem Abkommen und folglich Artikel 13 Absatz 2 des Abkommens werden durch folgende Fassung ersetzt:

„(2) Jedoch kann vom 1. Januar 1995 an kein Staat Vertragspartei dieses Abkommens bleiben oder werden, wenn er nicht gleichzeitig Vertragspartei des am 26. Oktober 1961 in Rom unterzeichneten Internationalen Abkommens über den Schutz der ausübenden Künstler, der Hersteller von Tonträgern und der Sendeunternehmen ist.“

Artikel 2

(1) Dieses Zusatzprotokoll liegt für die Mitgliedstaaten des Europarats, die das Abkommen unterzeichnet haben oder ihm beigetreten sind, zur Unterzeichnung auf; sie können Vertragsparteien dieses Zusatzprotokolls werden,

- a. signature without reservation as to ratification, acceptance or approval, or
- b. signature subject to ratification, acceptance or approval, followed by ratification, acceptance or approval.

2. No member State of the Council of Europe shall sign without reservation as to ratification, acceptance or approval, or deposit an instrument of ratification, acceptance or approval, unless it is already or becomes simultaneously a Party to the Agreement.

3. Any State, not a member of the Council of Europe, which has acceded to the Agreement may also accede to this Additional Protocol.

4. Instruments of ratification, acceptance, approval or accession shall be deposited with the Secretary General of the Council of Europe.

Article 3

This Additional Protocol shall enter into force on the first day of the month following the date on which all the Parties to the Agreement have expressed their consent to be bound by this Additional Protocol in accordance with the provisions of Article 2.

Article 4

From the date of entry into force of this Additional Protocol, no State may become a Party to the Agreement without at the same time becoming a Party to this Additional Protocol.

Article 5

The Secretary General of the Council of Europe shall notify the member States of the Council of Europe, any State having acceded to the Agreement and the Director General of the World Intellectual Property Organisation of:

- a. any signature of this Additional Protocol;
- b. the deposit of any instrument of ratification, acceptance, approval or accession;
- c. the date of entry into force of this Additional Protocol in accordance with Article 3.

In witness whereof the undersigned, being duly authorised thereto, have signed this Additional Protocol.

Done at Strasbourg, the 20th day of April 1989, in English and in French, both texts being equally authentic, in a single copy which shall be deposited in the archives of the Council of Europe. The Secretary General of the Council of Europe shall transmit certified copies to each member State of the Council of Europe, to any State invited to accede to the Agreement and to the Director General of the World Intellectual Property Organisation.

- a. signature sans réserve de ratification, d'acceptation, d'approbation, ou
- b. signature sous réserve de ratification, d'acceptation ou d'approbation, suivie de ratification, d'acceptation ou d'approbation.

2. Un Etat membre du Conseil de l'Europe ne peut signer sans réserve de ratification, d'acceptation, d'approbation ou déposer un instrument de ratification, d'acceptation ou d'approbation s'il n'est pas déjà ou s'il ne devient pas simultanément Partie à l'Arrangement.

3. Les Etats non membres du Conseil de l'Europe qui ont adhéré à l'Arrangement peuvent également adhérer au présent Protocole additionnel.

4. Les instruments de ratification, d'acceptation, d'approbation ou d'adhésion seront déposés près le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 3

Le présent Protocole additionnel entrera en vigueur le premier jour du mois qui suit la date à laquelle toutes les Parties à l'Arrangement auront exprimé leur consentement à être liées par le Protocole additionnel, conformément aux dispositions de l'article 2.

Article 4

A partir de la date d'entrée en vigueur du présent Protocole additionnel, aucun Etat ne pourra devenir Partie à l'Arrangement sans devenir en même temps Partie au présent Protocole additionnel.

Article 5

Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe notifiera aux Etats membres du Conseil de l'Europe, à tout Etat ayant adhéré à l'Arrangement ainsi qu'au Directeur général de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle:

- a. toute signature du présent Protocole additionnel;
- b. le dépôt de tout instrument de ratification, d'acceptation, d'approbation ou d'adhésion;
- c. la date d'entrée en vigueur du présent Protocole additionnel conformément à son article 3.

En foi de quoi, les soussignés, dûment autorisés à cet effet, ont signé le présent Protocole additionnel.

Fait à Strasbourg, le 20 avril 1989, en français et en anglais, les deux textes faisant également foi, en un seul exemplaire qui sera déposé dans les archives du Conseil de l'Europe. Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe en communiquera copie certifiée conforme à chacun des Etats membres du Conseil de l'Europe, à tout Etat invité à adhérer à l'Arrangement et au Directeur général de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle.

- a) indem sie es ohne Vorbehalt der Ratifikation, Annahme oder Genehmigung unterzeichnen oder
- b) indem sie es vorbehaltlich der Ratifikation, Annahme oder Genehmigung unterzeichnen und später ratifizieren, annehmen oder genehmigen.

(2) Ein Mitgliedstaat des Europarats kann nicht ohne Vorbehalt der Ratifikation, Annahme oder Genehmigung unterzeichnen oder eine Ratifikations-, Annahme- oder Genehmigungsurkunde hinterlegen, wenn er nicht bereits Vertragspartei des Abkommens ist oder gleichzeitig wird.

(3) Jeder Nichtmitgliedstaat des Europarats, der dem Abkommen beigetreten ist, kann auch diesem Zusatzprotokoll beitreten.

(4) Die Ratifikations-, Annahme-, Genehmigungs- oder Beitrittsurkunden werden beim Generalsekretär des Europarats hinterlegt.

Artikel 3

Dieses Zusatzprotokoll tritt am ersten Tag des Monats in Kraft, der auf den Tag folgt, an dem alle Vertragsparteien des Abkommens nach Artikel 2 ihre Zustimmung ausgedrückt haben, durch dieses Zusatzprotokoll gebunden zu sein.

Artikel 4

Nach Inkrafttreten dieses Zusatzprotokolls kann ein Staat nur Vertragspartei des Abkommens werden, wenn er gleichzeitig Vertragspartei dieses Zusatzprotokolls wird.

Artikel 5

Der Generalsekretär des Europarats notifiziert den Mitgliedstaaten des Europarats, jedem Staat, der dem Abkommen beigetreten ist, sowie dem Generaldirektor der Weltorganisation für geistiges Eigentum

- a) jede Unterzeichnung dieses Zusatzprotokolls;
- b) jede Hinterlegung einer Ratifikations-, Annahme-, Genehmigungs- oder Beitrittsurkunde;
- c) den Tag des Inkrafttretens dieses Zusatzprotokolls nach Artikel 3.

Zu Urkund dessen haben die hierzu gehörig befugten Unterzeichneten dieses Zusatzprotokoll unterschrieben.

Geschehen zu Straßburg am 20. April 1989 in englischer und französischer Sprache, wobei jeder Wortlaut gleichermaßen verbindlich ist, in einer Urschrift, die im Archiv des Europarats hinterlegt wird. Der Generalsekretär des Europarats übermittelt allen Mitgliedstaaten des Europarats, allen zum Beitritt zu dem Abkommen eingeladenen Staaten und dem Generaldirektor der Weltorganisation für geistiges Eigentum beglaubigte Abschriften.

**Bekanntmachung
über den Geltungsbereich des Übereinkommens
zur Gründung einer Europäischen Organisation
für die Nutzung von meteorologischen Satelliten (EUMETSAT)**

Vom 9. November 1989

Das Übereinkommen vom 24. Mai 1983 zur Gründung einer Europäischen Organisation für die Nutzung von meteorologischen Satelliten (EUMETSAT) – BGBl. 1987 II S. 256 – ist nach seinem Artikel 16 Abs. 4 für

Griechenland am 28. Juni 1988
in Kraft getreten.

Diese Bekanntmachung ergeht im Anschluß an die Bekanntmachung vom 16. Juni 1989 (BGBl. II S. 564).

Bonn, den 9. November 1989

Der Bundesminister des Auswärtigen
Im Auftrag
Dr. Oesterhelt

**Bekanntmachung
über den Geltungsbereich
des Internationalen Schiffsvermessungs-Übereinkommens von 1969**

Vom 9. November 1989

Das Internationale Schiffsvermessungs-Übereinkommen vom 23. Juni 1969 (BGBl. 1975 II S. 65) ist nach seinem Artikel 17 Abs. 3 für

Haiti	am	6. Juli 1989
Indonesien	am	14. Juni 1989
Malta	am	20. Juni 1989
Togo	am	19. Oktober 1989

in Kraft getreten.

Diese Bekanntmachung ergeht im Anschluß an die Bekanntmachung vom 5. Juni 1989 (BGBl. II S. 527).

Bonn, den 9. November 1989

Der Bundesminister des Auswärtigen
Im Auftrag
Dr. Oesterhelt

**Bekanntmachung
über den Geltungsbereich des Internationalen Übereinkommens von 1974
zum Schutz des menschlichen Lebens auf See**

Vom 9. November 1989

Das Internationale Übereinkommen von 1974 zum Schutz des menschlichen Lebens auf See (BGBl. 1979 II S. 141; 1983 II S. 784; 1985 II S. 794; 1986 II S. 734) ist nach seinem Artikel X Buchstabe b für

Togo am 19. Oktober 1989
in Kraft getreten.

Diese Bekanntmachung ergeht im Anschluß an die Bekanntmachung vom 6. Juni 1989 (BGBl. II S. 553).

Bonn, den 9. November 1989

Der Bundesminister des Auswärtigen
Im Auftrag
Dr. Oesterhelt

**Bekanntmachung
über den Geltungsbereich des Protokolls von 1978
zu dem Internationalen Übereinkommen von 1974
zum Schutz des menschlichen Lebens auf See**

Vom 10. November 1989

Das Protokoll von 1978 zu dem Internationalen Übereinkommen von 1974 zum Schutz des menschlichen Lebens auf See (BGBl. 1980 II S. 525) ist nach seinem Artikel V Abs. 2 für

Togo am 19. Oktober 1989
in Kraft getreten.

Diese Bekanntmachung ergeht im Anschluß an die Bekanntmachung vom 25. Januar 1989 (BGBl. II S. 162).

Bonn, den 10. November 1989

Der Bundesminister des Auswärtigen
Im Auftrag
Dr. Oesterhelt

**Bekanntmachung
über das Inkrafttreten des Protokolls Nr. 8
zur Konvention zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten
Vom 15. November 1989**

Nach Artikel 3 Abs. 2 des Gesetzes vom 30. Juni 1989 zu dem Protokoll Nr. 8 vom 19. März 1985 zur Änderung der Konvention vom 4. November 1950 zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten (BGBl. 1989 II S. 546) wird bekanntgemacht, daß das Protokoll nach seinem Artikel 13 für die

Bundesrepublik Deutschland am 1. Januar 1990
in Kraft treten wird; die Ratifikationsurkunde ist am 19. September 1989 bei der Generalsekretärin des Europarats hinterlegt worden.

Das Protokoll wird am 1. Januar 1990 ferner für folgende Staaten in Kraft treten:

Belgien
Dänemark
Frankreich
Griechenland
Irland

nach Maßgabe der folgenden, bei Hinterlegung der Ratifikationsurkunde abgegebenen Erklärung:

(Übersetzung)

"At the time of deposit of the Instrument of Ratification, I have been directed by the Tánaiste (Deputy Prime Minister) and Minister for Foreign Affairs of Ireland to state that the Government of Ireland attach importance to the establishment by the European Commission of Human Rights, in their Rules of Procedure, of a provision that before any application is referred to a Chamber of the Commission, as provided for by Protocol No. 8, the member State against which such an application has been lodged shall be given the opportunity to express an opinion as to whether the application should be referred to a Chamber or to the plenary Commission. It is the clear understanding of the Government of Ireland that such a consultation process is to be provided for by the European Commission of Human Rights."

„Bei der Hinterlegung der Ratifikationsurkunde bin ich vom Tánaiste (stellvertretender Premierminister) und Minister der Auswärtigen Angelegenheiten von Irland angewiesen worden, zu erklären, daß die Regierung Irlands Wert darauf legt, daß die Europäische Kommission für Menschenrechte in ihre Geschäftsordnung eine Bestimmung einführt, wonach vor der in Protokoll Nr. 8 vorgesehenen Zuweisung einer Beschwerde an eine Kammer der Kommission der Mitgliedstaat, gegen den sich die Beschwerde richtet, Gelegenheit erhält, sich dazu zu äußern, ob die Beschwerde einer Kammer oder dem Plenum der Kommission zugewiesen werden soll. Nach Auffassung der Regierung Irlands steht fest, daß ein solcher Konsultationsvorgang von der Europäischen Kommission für Menschenrechte vorzusehen ist.“

Island
Italien
Liechtenstein
Luxemburg
Malta

Niederlande

(für das Königreich in Europa, die Niederländischen Antillen und Aruba)

Norwegen

Österreich

Portugal

San Marino

Schweden

Schweiz

Spanien

Türkei

Vereinigtes Königreich

unter Erstreckung auf Jersey, Guernsey, die Insel Man, Anguilla, Bermuda, die Britischen Jungferninseln, die Kaimaninseln, die Falklandinseln, Südgeorgien und die Südlichen Sandwichinseln, Gibraltar, Montserrat, St. Helena und Nebengebiete sowie die Turks- und Caicosinseln nach Maßgabe der folgenden, bei Hinterlegung der Ratifikationsurkunde abgegebenen Erklärung:

(Übersetzung)

"In connection with the implementation of the new procedures provided for by the Protocol, I have been directed by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs to place on record that it is the understanding of the United Kingdom Government that the European Commission of Human Rights will establish in its Rules of Procedure or otherwise a practice of consultation between the Commission and the member State against which an application is brought on the question whether that application should be considered by a Chamber or by the full Commission.

The United Kingdom attaches considerable importance to the establishment of such a consultation process."

Zypern.

„Im Zusammenhang mit der Durchführung der im Protokoll vorgesehenen neuen Verfahren bin ich vom Minister Ihrer Majestät für Auswärtige und Commonwealth-Angelegenheiten angewiesen worden, zu erklären, daß die Regierung des Vereinigten Königreichs davon ausgeht, daß die Europäische Kommission für Menschenrechte in ihrer Geschäftsordnung oder auf andere Weise eine Praxis der Konsultation zwischen der Kommission und dem Mitgliedstaat, gegen den eine Beschwerde eingereicht wird, zur Klärung der Frage einführen wird, ob die Beschwerde von einer Kammer oder dem Plenum der Kommission geprüft werden soll.

Das Vereinigte Königreich mißt der Einführung eines solchen Konsultationsvorgangs erhebliche Bedeutung bei."

Bonn, den 15. November 1989

Der Bundesminister des Auswärtigen
Im Auftrag
Dr. Oesterheld

Bekanntmachung
der Änderungen des Protokolls zu dem Europäischen Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs
sowie des Zusatzprotokolls zu diesem Übereinkommen

Vom 30. November 1989

1. Das Protokoll zu dem Europäischen Übereinkommen vom 15. Dezember 1958 über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs (BGBl. 1962 II S. 1442, 1448) ist nach Artikel 4 Abs. 4 des Übereinkommens auf der 318. Tagung der Ministerbeauftragten vom 28. bis 30. April 1980 in Straßburg geändert worden; die Änderungen sind am 19. April 1982, am Tage ihrer Bestätigung durch den Generalsekretär des Europarates, wirksam geworden.
2. Das am 1. Januar 1983 in Straßburg zur Annahme aufgelegte Zusatzprotokoll vom 29. September 1982 zu dem Europäischen Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs ist nach seinem Artikel 2 Abs. 2

am 1. Januar 1985

für die Bundesrepublik Deutschland und die folgenden Staaten in Kraft getreten:

Belgien	Malta
Dänemark	Niederlande
Frankreich	Norwegen
Griechenland	Schweden
Irland	Schweiz
Italien	Türkei
Liechtenstein	Vereinigtes Königreich
Luxemburg	Zypern

Das geänderte Protokoll und das Zusatzprotokoll werden nachstehend veröffentlicht.

Bonn, den 30. November 1989

Der Bundesminister
für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit
Im Auftrag
Prof. Dr. Steinbach

Europäisches Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs

European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin

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

(Übersetzung)

Certificate of the Secretary General of the Council of Europe

Whereas it is stated in the fourth paragraph of Article 4 of the European Agreement of 15 December 1958 on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin that the Protocol and its Annexes may be amended by the Governments of the Contracting Parties to the said Agreement;

Whereas, at the 318th meeting of the Ministers' Deputies held in Strasbourg from 28 to 30 April 1980, the representatives to the Committee of Ministers of the Council of Europe of the Governments of Belgium, Cyprus, Denmark, France, the Federal Republic of Germany, Greece, Ireland, Italy, Liechtenstein, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Sweden, Switzerland, Turkey and the United Kingdom, Contracting Parties to the said Agreement, adopted amendments to the text of the Protocol to the Agreement with respect to the addition of specific provisions on human red cell concentrate.

The Secretary General hereby certifies as follows:

The following text constitutes the Protocol to the European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin.

Procès-verbal du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe

Considérant que le quatrième alinéa de l'article 4 de l'Accord européen du 15 décembre 1958 relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine énonce que le Protocole et ses annexes pourront être modifiés ou complétés par les Gouvernements des Parties audit Accord;

Considérant que les représentants au Comité des Ministres du Conseil de l'Europe des Gouvernements de la Belgique, de Chypre, du Danemark, de la France, de la République fédérale d'Allemagne, de la Grèce, de l'Irlande, de l'Italie, du Liechtenstein, du Luxembourg, de Malte, des Pays-Bas, de la Norvège, de la Suède, de la Suisse, de la Turquie et du Royaume-Uni, Parties contractantes audit Accord, ont adopté au cours de la 318^e réunion tenue au niveau des Délégués des Ministres à Strasbourg du 28 au 30 avril 1980, des amendements au texte du Protocole à l'Accord, concernant l'adjonction de conditions spéciales des concentrés de globules rouges humains,

Le Secrétaire Général certifie, par les présentes, ce qui suit:

Le texte ci-après constitue le Protocole à l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine.

Bestätigung des Generalsekretärs des Europarats

In der Erwägung, daß Artikel 4 Absatz 4 des Europäischen Übereinkommens vom 15. Dezember 1958 über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs bestimmt, daß das Protokoll und seine Anlagen von den Regierungen der Vertragsparteien des genannten Übereinkommens geändert oder ergänzt werden können;

in der Erwägung, daß die Vertreter der Regierungen Belgiens, Zyperns, Dänemarks, Frankreichs, der Bundesrepublik Deutschland, Griechenlands, Irlands, Italiens, Liechtensteins, Luxemburgs, Maltas, der Niederlande, Norwegens, Schwedens, der Schweiz, der Türkei und des Vereinigten Königreichs, die Vertragsparteien des genannten Übereinkommens sind, beim Ministerkomitee des Europarats auf der 318. Tagung der Ministerbeauftragten vom 28. bis 30. April 1980 in Straßburg Änderungen des Wortlauts des Protokolls zu dem Übereinkommen betreffend die Hinzufügung besonderer Bestimmungen über Konzentrate menschlicher roter Blutkörperchen angenommen haben,

bestätigt der Generalsekretär hiermit folgendes:

Der nachstehende Wortlaut stellt das Protokoll zu dem Europäischen Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs dar.

**Protokoll
zu dem Europäischen Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs**

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

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

(Übersetzung)

Part I General Provisions	Première Partie Conditions générales	Teil I Allgemeine Bestimmungen
<p>A. Labelling</p> <p>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.</p> <p>B. Packing and dispatch</p> <p>Whole Human Blood shall be dispatched in containers in which a temperature of 4 ° to 6 °C is maintained throughout the period of transport.</p> <p>This condition is not required for the derivatives mentioned in the Protocol.</p> <p>C. Products and apparatus</p> <p>The products and apparatus referred to in Part II of this Protocol shall be sterile, non-pyrogenic and non-toxic.</p> <p>It is recommended that the giving-set, as well as the solvents required for the dried products, be sent with each consignment.</p> <p>D. Freedom from toxicity of plastic blood transfusion equipment</p> <p>Equipment shall comply with the provisions set out in Annex 11 to this Protocol.</p>	<p>A. Etiquetage</p> <p>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.</p> <p>B. Emballage et expédition</p> <p>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.</p> <p>Cette condition n'est pas exigée pour les dérivés inclus dans le Protocole.</p> <p>C. Produits et accessoires</p> <p>Les produits et accessoires mentionnés dans la II^{ème} partie du présent Protocole seront stériles, apyrogènes et non toxiques.</p> <p>Il est recommandé de joindre aux envois les accessoires nécessaires à l'administration ainsi que les solvants pour les produits secs.</p> <p>D. Innocuité des appareillages de transfusion sanguine en matière plastique</p> <p>Les appareillages doivent être conformes aux dispositions prévues à l'Annexe 11 au présent Protocole.</p>	<p>A. Bezeichnung</p> <p>Behälter und Infusionsgeräte sind vor dem Versand mit einem in englischer und französischer Sprache abgefaßten Etikett zu versehen, das dem betreffenden in den Anlagen 2 bis 10 zu diesem Protokoll enthaltenen Muster entspricht.</p> <p>B. Verpackung und Versand</p> <p>Menschliches Vollblut darf nur in Behältern versandt werden, in denen die Temperatur während des gesamten Transports auf 4 ° bis 6 °C gehalten werden kann.</p> <p>Dies gilt nicht für die im Protokoll genannten Derivate.</p> <p>C. Präparate und Geräte</p> <p>Die in Teil II dieses Protokolls genannten Präparate und Geräte müssen steril, apyrogen und ungiftig sein.</p> <p>Es wird empfohlen, den Sendungen die zur Infusion erforderlichen Geräte sowie die Lösungsmittel für Trockenpräparate beizufügen.</p> <p>D. Unschädlichkeit von Bluttransfusionsgeräten aus Plastikmaterial</p> <p>Die Geräte haben den Bestimmungen der Anlage 11 zu diesem Protokoll zu genügen.</p>
Part II Specific Provisions	II^{ème} Partie Conditions spéciales	Teil II Besondere Bestimmungen
<p>1. Whole Human Blood</p> <p>Whole Human Blood is blood which has been mixed with a suitable anticoagulant, after collection from a human subject in normal health.</p> <p>The blood shall not be obtained from a human subject:</p> <p>(a) who is known to be suffering from or to have suffered from syphilis or hepatitis,</p>	<p>1. Sang Humain Total</p> <p>Le Sang Humain Total est le sang qui a été mélangé à un anticoagulant approprié après son prélèvement à un sujet humain normal.</p> <p>Le sang n'est pas prélevé à un sujet:</p> <p>(a) qui est connu comme atteint ou ayant été atteint de syphilis ou d'hépatite ou</p>	<p>1. Menschliches Vollblut</p> <p>Menschliches Vollblut ist das einem gesunden Menschen entnommene und mit einem geeigneten Antikoagulans vermischte Blut.</p> <p>Das Blut darf nicht entnommen werden von Menschen,</p> <p>a) die bekanntermaßen an Syphilis oder Hepatitis erkrankt sind oder waren,</p>

- (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.

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 thereafter 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^u 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".

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

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

Le sang est prélevé sur une solution citratée acide contenant du glucose. Aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée. Le volume de la solution anticoagulante ne doit pas excéder 220 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 du 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^u et E. Tous les autres sangs doivent être étiquetés Rh positif.

Le sang échangé aux termes de cet Accord ne sera transfusé qu'à des sujets appartenant au groupe 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».

- b) deren Blutuntersuchungen auf eine Syphilisinfektion kein negatives Resultat ergaben oder

- c) die nicht frei sind von durch Bluttransfusionen übertragbaren Krankheiten, soweit dies durch einfache ärztliche Untersuchung und Krankengeschichte sichergestellt werden kann.

Die Blutentnahme erfolgt aseptisch; das Blut wird durch ein geschlossenes, steriles Röhrensystem in eine sterile Flasche geleitet, in welche die Antikoagulanslösung vor dem Sterilisieren eingefüllt wurde. Das verwendete Material muß apyrogen sein. Nach Beendigung der Blutentnahme ist die Flasche sofort zu verschließen und auf eine Temperatur von 4 ° bis 6 °C abzukühlen. Danach darf sie erst unmittelbar vor der Verwendung des Blutes wieder geöffnet werden.

Das entnommene Blut fließt in eine saure, glukosehaltige Zitratlösung. Antiseptische oder bakteriostatische Substanzen dürfen nicht zugesetzt werden. Mengemäßig darf die Antikoagulanslösung nicht mehr als 220 ml pro Liter menschliches Vollblut betragen, und die Hämoglobinkonzentration darf 97 g pro Liter nicht unterschreiten.

Blutgruppe – Die Blutgruppe nach dem A-B-O-System ist vorher an Hand der Blutkörperchen und des Serums zu bestimmen; die Bestimmung des Rh-Faktors erfolgt durch Untersuchung der Blutkörperchen an einer neuen Probe des Spenderbluts. Soweit es für die Blutgruppenbestimmung in einzelnen Ländern genormte oder empfohlene Verfahren gibt, sind diese anzuwenden.

Die Bezeichnung Rh-negativ ist nur zu verwenden, wenn spezifische Untersuchungen das Nichtvorhandensein der Antigene C, D, D^u und E ergeben haben. Alle anderen Blutarten sind als Rh-positiv zu bezeichnen.

Das nach diesem Übereinkommen ausgetauschte Blut soll nur für Empfänger der entsprechenden A-B-O-Gruppe verwendet werden.

Lagerung – Das menschliche Vollblut ist in steriler, verschlossener Flasche vor Mikroorganismen geschützt zu lagern und bis zu seiner Verwendung auf einer Temperatur von 4 ° bis 6 °C zu halten; höhere Temperaturen sind nur während der für Prüfung und Transport notwendigen Zeiten zulässig, die höchstens 30 Minuten betragen dürfen, worauf das Blut sofort wieder auf 4 ° bis 6 °C abzukühlen ist.

Bezeichnung – Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 2) eingetragenen Angaben. Der Rh-Faktor ist mit „positiv“ oder „negativ“, abgekürzt „POS“ oder „NEG“, anzugeben.

1^{bis} Human red cell concentrate

A human red cell concentrate is a unit of Whole Human Blood from which most of the plasma has been removed.

It contains most of the red cells of the unit from which it has been prepared; other cell components may be present or may have been partially removed.

The liquid content of the concentrate will consist either of the residual plasma, or of an appropriate isotonic artificial aqueous solution added after the plasma was removed. The volume of red cells should constitute between 65 and 75 % of the total volume of the product, but if a greater red cell concentration is applied the approximate percentage of erythrocyte volume (haematocrit) shall be indicated on the label.

All operations required in the preparation shall be carried out under aseptic conditions: decantation shall be carried out using a sterile, closed system and by compression only. No antiseptic or bacteriostatic agents should be added.

Blood group and storage – as for Whole Human Blood.

Labelling – The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 2^{bis}). The Rhesus group shall be written as "Positive" or "Negative" or, in abbreviated form, "POS" or "NEG". If an artificial aqueous solution has been added, the label shall also indicate its volume and composition.

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 products 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 visible evidence of the products of haemolysis. The

1^{bis} Concentrés de globules rouges humains

Le concentré de globules rouges humains est une unité de Sang Humain Total dont la plus grande partie du plasma a été soustraite.

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

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

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

Groupe sanguin et conservation – sont les mêmes que pour le Sang Humain Total.

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

2. Plasma Humain Desséché

Le Plasma Humain Desséché est préparé par dessiccation du liquide surnageant obtenu par centrifugation ou sédimentation du Sang Humain Total.

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

1^{bis} Konzentrat menschlicher roter Blutkörperchen

Ein Konzentrat menschlicher roter Blutkörperchen ist eine Einheit von menschlichem Vollblut, aus dem der größte Teil des Plasmas entfernt worden ist.

Es enthält die meisten *) roten Blutkörperchen der Einheit, aus der es gewonnen worden ist; andere Blutkörperchenkomponenten können vorhanden sein oder können teilweise entfernt worden sein.

Der Flüssigkeitsgehalt des Konzentrats besteht entweder aus dem restlichen Plasma oder aus einer geeigneten isotonschen künstlichen wässrigen Lösung, die nach Entfernung des Plasmas zugesetzt wurde. Das Volumen der roten Blutkörperchen soll zwischen 65 und 75 % des Gesamtvolumens des Produkts betragen; wird jedoch eine höhere Konzentration von roten Blutkörperchen verwendet, so ist der ungefähre Prozentsatz des Erythrozytenvolumens (Hämatokrit) auf dem Etikett anzugeben.

Alle für die Herstellung erforderlichen Vorgänge müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Abfüllung muß unter Verwendung eines sterilen, geschlossenen Systems und ausschließlich durch Druck erfolgen. Es sollen keine antiseptischen oder bakteriostatischen Substanzen zugesetzt werden.

Blutgruppe und Lagerung – wie bei menschlichem Vollblut.

Bezeichnung – Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 2^{bis}) eingetragenen Angaben. Der Rh-Faktor ist mit „positiv“ oder „negativ“, abgekürzt „POS“ oder „NEG“, anzugeben. Ist eine künstliche wässrige Lösung zugesetzt worden, so ist auf dem Etikett auch deren Volumen und Zusammensetzung anzugeben.

2. Menschliches Trockenplasma

Das menschliche Trockenplasma wird durch Austrocknung der Flüssigkeit gewonnen, die sich bei Zentrifugierung oder Sedimentierung menschlichen Vollbluts oben absetzt.

Während des Herstellungsprozesses darf keinerlei antiseptische, bakteriostatische oder andere Substanz zugesetzt werden. Das menschliche Trockenplasma wird durch Kältetrocknung oder jede andere Methode gewonnen, durch die eine Denaturierung der Proteine vermieden wird. Das Trockenprodukt läßt sich leicht in einer Wassermenge auflösen, die der Flüssigkeitsmenge entspricht, von der man bei der Herstellung der Substanz ausging. Die Proteinkonzentration der so gewonnenen Lösung darf nicht weniger

*) Anm. d. Übers.: Im französischen Wortlaut „alle“

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 within 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.

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'hémagglutinines 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.

als 45 g pro Liter betragen, und die Lösung darf keine sichtbaren Zeichen von Hämolyseprodukten aufweisen. Der Hämagglutinititer darf nicht größer sein als 1 : 32.

Aus einer oder zwei Blutspenden hergestelltes menschliches Trockenplasma

Spenden, in denen (unter Verwendung einer Frischserumprobe) ein gefährlicher Gehalt an Isohämolysin oder immune Hämagglutinine festgestellt worden sind, sind auszuschließen. Sofern das Plasma nicht innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme gemischt und gefroren wird, muß die Sterilität jeder Einheit in einer Blutmenge von mindestens 10 ml nachgewiesen werden.

Aus einer Mischung von mehr als zwei Spenden hergestelltes menschliches Trockenplasma

Mischungen, die einen gefährlichen Gehalt an immunen Hämagglutininen oder an Isohämolysinen enthalten, sind auszuschließen. Um die schädliche Wirkung der Bakterienwachstumsprodukte im Plasma auszuschalten, werden Blutspenden, die Zeichen einer Bakterienverseuchung aufweisen, nicht verwendet; die Sterilität jeder Spende muß in einer Blutmenge von mindestens 10 ml nachgewiesen werden. Um die Gefahr der Übertragung von Inokulationshepatitis zu vermindern, sind zur Plasmabereitung Mischungen zu nehmen, die nicht mehr als 12 Spenden enthalten, oder andere Methoden anzuwenden, die bekanntermaßen diese Gefahr in vergleichbarer Weise herabsetzen.

Wasserlöslichkeit – Eine der Flüssigkeitsmenge, von der man bei der Herstellung des Plasmas ausging, entsprechende Wassermenge ist zuzusetzen; die Substanz muß innerhalb von 10 Minuten bei 15 ° bis 20 °C vollständig gelöst sein.

Echtheitsprüfung – Ein gegebenes Quantum Plasma wird in der Wassermenge aufgelöst, die der Flüssigkeitsmenge, aus der es hergestellt wurde, entspricht; die Lösung wird folgenden Tests unterzogen:

- i) die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß sie nur menschliche Plasmaproteine enthält;
- ii) setzt man 1 ml Lösung eine genügende Menge Thrombin oder Kalziumchlorid zu, so erfolgt Gerinnung; der Prozeß kann im Brutfen bei 37 °C beschleunigt werden.

Masseverlust durch Trocknung – Durch den 24stündigen Trocknungsprozeß in Anwesenheit von Phosphorpentoxid unter einem Druck von höchstens 0,02 mm Quecksilber dürfen bei dem menschlichen Trockenplasma Gewichtsverluste über 0,5 % nicht auftreten.

Sterilität – Das Endprodukt muß sich bei Prüfung nach einer geeigneten bakteriologischen Methode als steril erweisen.

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.

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 °C \pm 0.5 °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 of 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, ultracentrifuga-

Conservation – Le Plasma Humain Des-séché 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.

Etiquetage – 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 °C \pm 0,5 °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 par 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.

Lagerung – Menschliches Trockenplasma ist in einer Stickstoffatmosphäre oder im luftleeren Raum in einer sterilen, verschlossenen Flasche unter Ausschluß jeglicher Mikroorganismen und nach Möglichkeit jeglicher Feuchtigkeit zu lagern; es ist vor Licht zu schützen und auf einer Temperatur unter 20 °C zu halten.

Bezeichnung – Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 3) eingetragenen Angaben.

3. Menschliches Albumin und Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein

Menschliches Albumin und Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein sind Präparate aus der Proteinkomponente, aus der etwa 60 % der Gesamtproteinmasse des Plasmas des menschlichen Vollbluts bestehen.

Die angewandte Herstellungsmethode muß gewährleisten, daß das Endprodukt die weiter unten beschriebenen Bedingungen erfüllt. Ohne Rücksicht darauf, ob das Endprodukt flüssig oder trocken sein soll, muß das Präparat nach Zusatz eines geeigneten Stabilisators im flüssigen Zustand in dem endgültigen Behälter 10 Stunden lang auf 60 °C \pm 0,5 °C erhitzt worden sein, um den Erreger der Inokulationshepatitis zu inaktivieren. Während der Herstellung darf keinerlei antiseptische oder bakteriostatische Substanz zugesetzt werden.

In Präparaten aus menschlichem Albumin müssen mindestens 95 % der Masse der vorhandenen Proteine Albumin sein. In Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein müssen mindestens 85 % der Proteinmasse Albumin sein. In beiden Präparaten dürfen nicht mehr als 10 mg Immunoglobulin G pro Gramm des Produkts vorhanden sein.

Ist das Endprodukt gefriergetrocknet, so muß es mindestens 950 mg Protein pro Gramm des Produkts enthalten.

Wird die Fraktion aus menschlichem Plasmaprotein als Lösung hergestellt, so muß sie eine Gesamtproteinkonzentration zwischen 45 und 50 g pro Liter aufweisen.

Wird menschliches Albumin als Lösung hergestellt, so muß es eine Gesamtproteinkonzentration von mindestens 45 g pro Liter aufweisen.

Löslichkeit des Trockenpräparats – Bei Wasserzusatz bis zur empfohlenen Menge muß das Trockenpräparat vollkommen löslich sein.

Stabilität – Vergleichsmessungen der Viskosität und Trübung sowie Zentrifugieren mit der Ultrazentrifuge und Elektrophorese, die vor und nach dem Erhitzen an den Lösungen vorgenommen werden, dürfen keine Anzeichen einer Denaturierung zeigen.

tion and electrophoresis. The solution shall be substantially free from visible particles after heating at 57 °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 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

Après chauffage à 57 °C et agitation mécanique pendant 6 heures à cette température, la solution doit être entièrement libre de particules visibles.

Identification –

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

turierung der aufgelösten Proteine ergeben. Nach dem Erhitzen auf 57 °C und sechsständigem Schütteln in einem mechanischen Schüttelgerät bei dieser Temperatur muß die Lösung völlig frei von sichtbaren Partikeln sein.

Echtheitsprüfung –

- i) Die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß in beiden Präparaten nur menschliche Plasma-proteine enthalten sind;
- ii) die Elektrophorese, durch freischwimmende Teilchen unter annehmbaren und geeigneten Bedingungen dargestellt, muß zeigen, daß die Proteinfraction, welche die Beweglichkeit der Albuminkomponente des normalen menschlichen Plasmas besitzt, in Präparaten aus menschlichem Albumin mindestens 95 % und in Präparaten aus Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein mindestens 85 % der Proteinmasse beträgt.

Natriumgehalt und Natriumkonzentration – Der Natriumgehalt „salzarmen“ menschlichen Albumins darf 0,61 mmol pro Gramm Albumin nicht übersteigen. In anderen Präparaten aus menschlichem Albumin und in Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein darf die Natriumkonzentration 0,15 mol pro Liter Lösung oder wiederhergestelltes Trockenpräparat nicht übersteigen.

Kaliumkonzentration – Die Kaliumkonzentration der Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein darf 2 mmol pro Liter Lösung oder wiederhergestelltes Trockenpräparat nicht übersteigen.

Säuregrad – Der pH-Wert jedes Präparats muß nach Verdünnung auf eine Proteinkonzentration von 10 g pro Liter mit einer Lösung, die 0,15 mol Natriumchlorid pro Liter enthält, bei einer Meßtemperatur von 15 ° bis 25 °C $6,8 \pm 0,2$ betragen.

Masseverlust durch Trocknung – Durch den 24stündigen Trocknungsprozeß in Anwesenheit von Phosphorpentoxid unter einem Druck von höchstens 0,02 mm Quecksilber dürfen bei den Trockenpräparaten Gewichtsverluste über 0,5 % nicht auftreten.

Sterilität – Das Endprodukt muß sich bei Prüfung nach einer geeigneten bakteriologischen Methode als steril erweisen.

Lagerung – Menschliches Trockenalbumin ist in einer Stickstoffatmosphäre oder im luftleeren Raum in sterilem, verschlossenem Behälter unter Ausschluß von Mikroorganismen und nach Möglichkeit von Feuchtigkeit zu lagern; es ist vor Licht zu schützen und auf einer Temperatur unter 20 °C zu halten.

Lösungen aus menschlichem Albumin und Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein sind in sterilen, verschlosse-

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 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

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.

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

4. Immunoglobuline Humaine Normale

L'Immunoglobuline Humaine Normale est une préparation de protéines plasmatiques provenant du Sang Humain Total et contenant les anticorps des adultes normaux. Elle est obtenue à partir du mélange du plasma liquide d'au moins 1 000 donneurs.

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

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

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

Identification –

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

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

nen Behältern unter Ausschluß von Mikroorganismen zu lagern. Sie sind vor Licht zu schützen und auf einer Temperatur von 4 ° bis 6 °C zu halten.

Bezeichnung – Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem entsprechenden Musteretikett (Anlage 4) eingetragenen Angaben. Bei Lösungen gilt als Tag der Herstellung der Tag der Hitzebehandlung im endgültigen Behälter.

4. Normales menschliches Immunoglobulin

Das normale menschliche Immunoglobulin ist ein Präparat aus Plasmaproteinen, das aus menschlichem, die Antikörper normaler Erwachsener enthaltendem Vollblut hergestellt wurde. Es wird aus der Mischung flüssigen Plasmas von mindestens 1000 Spendern gewonnen.

Die angewandte Herstellungsmethode muß gewährleisten, daß das Endprodukt die weiter unten beschriebenen Bedingungen erfüllt und keine Inokulationshepatitis überträgt. Außerdem muß die Herstellungsmethode gewährleisten, daß die in dem Ausgangsprodukt enthaltenen Antikörper in dem Endprodukt in ausreichender Menge konzentriert sind. Die Methode ist für jedes Endpräparat in dieser Hinsicht zufriedenstellend, wenn im Ausgangs- und im Endprodukt Antikörper für mindestens ein Virus und ein bakterielles Toxin titriert werden. Als Antikörper sind solche zu wählen, für die es anerkannte Titrationsverfahren gibt.

Während der Herstellung darf keinerlei antiseptische oder bakteriostatische Substanz zugesetzt werden; um die bakterielle Sterilität und die Stabilität des Endprodukts zu gewährleisten, können ihm ein geeignetes Konservierungsmittel und ein geeignetes Stabilisierungsmittel zugesetzt werden.

Das Endprodukt wird als Lösung geliefert, deren Immunoglobulinkonzentration zwischen 100 und 170 g pro Liter betragen muß.

Echtheitsprüfung –

- i) Die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß nur menschliche Plasmaproteine enthalten sind.
- ii) Die Elektrophorese, durch freischwebende Teilchen unter annehmbaren und geeigneten Bedingungen dargestellt, muß zeigen, daß mindestens 90 % der Proteinmasse die Beweglichkeit der Gammakomponente der Globuline des normalen menschlichen Plasmas besitzen.

Stabilität – Die Endlösung darf weder vor noch nach einer 7tägigen Erwärmung auf 37 °C sichtbare Zeichen einer Ausfällung oder Trübung aufweisen. Außerdem ist es ratsam, Tests mit der Methode des Zentrifugierens in der Ultrazentrifuge durchzu-

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 ± 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 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.

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 $6,8 \pm 0,4$.

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

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

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

5. Immunoglobulines Humaines Spécifiques

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

Les exigences ci-incluses s'appliquent aux Immunoglobulines Humaines Spécifiques suivantes:

Immunoglobuline Humaine Anti-Tétanos

Immunoglobuline 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.

führen, um festzustellen, in welchem Maße das Produkt in Komponenten mit einem geringeren Molekulargewicht zerfällt. Als Methode ist eine von der nationalen Kontrollbehörde genehmigte Methode zu wählen.

Säuregrad – Der pH-Wert der Endlösung muß nach Verdünnung auf eine Proteinkonzentration von 10 g pro Liter mit einer Lösung, die 0,15 mol Natriumchlorid pro Liter enthält, bei einer Meßtemperatur von 15° bis 25°C $6,8 \pm 0,4$ betragen.

Sterilität – Das Endprodukt muß sich bei Prüfung nach einer geeigneten bakteriologischen Methode als steril erweisen.

Lagerung – Die Lösung aus menschlichem Immunoglobulin ist in sterilem, verschlossenem Behälter unter Ausschluß von Mikroorganismen zu lagern; sie ist vor Licht zu schützen und auf einer Temperatur von 4° bis 6°C zu halten.

Bezeichnung – Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 5) eingetragenen Angaben. Als Tag der Herstellung gilt der Tag der Abfüllung in den endgültigen Behälter.

5. Spezifische menschliche Immunoglobuline

Die spezifischen menschlichen Immunoglobuline enthalten Antikörper gegen bestimmte Virus- oder Bakteriensubstanzen. Daher können sie aus Mischungen einer begrenzten Zahl von Spenden hergestellt werden.

Die hier aufgestellten Forderungen gelten für folgende spezifische menschliche Immunoglobuline:

Menschliches Anti-Tetanus-Immunoglobulin

Menschliches Anti-Pocken-Immunoglobulin.

Es können noch weitere spezifische menschliche Immunoglobuline hergestellt werden; sofern dafür ein internationaler Standard vorhanden ist, sind sie nach diesem Standard zu überprüfen, und ihr Wirkungsgrad ist in Internationalen Einheiten anzugeben.

Das menschliche Anti-Pocken-Immunoglobulin hat mindestens 500 Internationale Einheiten Pocken-Antikörper pro ml zu enthalten, die durch einen Neutralisationstest auf chorio-allantoïder Membrane oder auf einer Gewebekultur bestimmt werden. Das menschliche Anti-Tetanus-Immunoglobulin hat mindestens 50 Internationale Einheiten Tetanus-Antitoxin pro ml zu enthalten, die durch einen Neutralisationstest am Tier bestimmt werden.

Die spezifischen menschlichen Immunoglobuline haben im übrigen die in Abschnitt 4 „Normales menschliches Immunoglobulin“ vorgesehenen Bedingungen zu erfüllen.

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.
- (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.

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

Etiquetage – 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) Le produit qui vient d'être reconstitué a la propriété de coaguler par addition de thrombine. Après addition de thrombine à une solution de Fibrinogène Humain dont la concentration a été ramenée à celle du plasma normal frais, la coagulation doit apparaître en un temps n'excédant pas le double du temps de coagulation du plasma normal frais après addition de thrombine.
- (iii) Protéine coagulable. Pas moins de 50 % de la masse des protéines totales doit être coagulable par la thrombine.

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

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

Je nach dem Antikörpergehalt kann die Immunoglobulinkonzentration in der Endlösung zwischen 100 und 170 g pro Liter schwanken.

Bezeichnung – Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 5) eingetragenen Angaben. Außerdem hat das Etikett den Wirkungsgrad in Internationalen Einheiten gemäß dem entsprechenden internationalen Standard oder Referenzpräparat anzugeben.

6. Menschliches Trockenfibrinogen

Menschliches Trockenfibrinogen ist ein Trockenpräparat aus dem löslichen Bestandteil des flüssigen menschlichen Plasmas, der durch Zusatz von Thrombin in Fibrin verwandelt wird. Die angewandte Herstellungsmethode muß gewährleisten, daß das Endprodukt die weiter unten beschriebenen Bedingungen erfüllt und die Gefahr einer Übertragung der Inokulationshepatitis auf ein Mindestmaß beschränkt wird. Die zur Herstellung des Fibrinogens verwendeten Plasmamischungen müssen so wenige Spenden wie möglich enthalten.

Während der Herstellung darf keinerlei antiseptische oder bakteriostatische Substanz zugesetzt werden. Das Endprodukt wird gefriergetrocknet.

Löslichkeit – Bei Zusatz der empfohlenen Wassermenge muß das Trockenpräparat vollkommen löslich sein. Innerhalb von 60 Minuten nach der Wiederherstellung darf keine Ausfällung erfolgen.

Echtheitsprüfung –

- i) Die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß nur menschliche Plasmaproteine enthalten sind.
- ii) Das Präparat hat unmittelbar nach Wiederherstellung die Eigenschaft, unter Thrombinzusatz zu gerinnen. Wird Thrombin einer Lösung menschlichen Fibrinogens derselben Konzentration wie frisches normales Plasma zugesetzt, so muß die Gerinnung innerhalb der doppelten Zeit auftreten, die für die Gerinnung normalen frischen Plasmas bei Thrombinzusatz erforderlich ist.
- iii) Gerinnungsfähiges Protein. Mindestens 50 % des gesamten Proteins müssen bei Thrombinzusatz gerinnen.

Masseverlust durch Trocknung – Durch den 24stündigen Trocknungsprozeß in Anwesenheit von Phosphorpentoxid unter einem Druck von höchstens 0,02 mm Quecksilber dürfen bei den Präparaten Gewichtsverluste über 0,5 % nicht auftreten.

Sterilität – Das Endprodukt muß sich nach Wiederherstellung bei Prüfung nach einer geeigneten bakteriologischen Methode als steril erweisen.

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 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.

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.

Etiquetage – 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

Sterilité et atoxicité – 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 prévoiera le passage de tels produits à travers la paroi du sac plastique en plaçant celui-ci dans une seconde enveloppe imperméable durant la durée de l'immersion. Les risques de déchirures au cours de la conservation à l'état congelé en sac plastique seront réduits en disposant chaque sac dans une boîte protectrice.

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

Solubilité – L'addition de la quantité indiquée du solvant approprié doit entraîner la dissolution complète du produit desséché en moins de 30 minutes à 37 °C. Il peut persister de petits agrégats de fibrinogène aisément dissociables.

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

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

Lagerung – Das menschliche Fibrinogen ist in einer Stickstoffatmosphäre oder im luftleeren Raum in sterilem, verschlossenem Behälter unter Ausschluß von Mikroorganismen und nach Möglichkeit von Feuchtigkeit zu lagern; es ist vor Licht zu schützen und auf der empfohlenen Temperatur zu halten.

Bezeichnung – Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 6) eingetragenen Angaben. Als Tag der Herstellung gilt der Tag der endgültigen Auflösung vor der Gefriertrocknung.

7. Getrockneter oder gefrorener menschlicher Gerinnungsfaktor VIII

I. Anforderungen bezüglich der Spender

Die Spender müssen entsprechend den für menschliches Trockenplasma beschlossenen Kriterien gesund und insbesondere frei von übertragbaren Krankheiten sein.

II. Anforderungen bezüglich der Präparate

Sterilität und Ungiftigkeit – Das Endprodukt muß steril und apyrogen sein. Bei Kälteausfällung im Plastikbeutel darf das Produkt keine in der Gefriermischung vorhandenen organischen Lösungsmittel oder sonstigen fremden Substanzen enthalten. Das Durchdringen der Wände des Plastikbeutels durch solche Produkte kann dadurch verhindert werden, daß der Beutel während der ganzen Eintauchdauer in einen zweiten undurchlässigen Beutel gesteckt wird. Die Gefahr des Zerreißen des Plastikbeutels während der Lagerung in gefrorenem Zustand kann dadurch verringert werden, daß jeder Beutel in einem Schutzkästchen aufbewahrt wird.

Rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen – Das Blut soll so zentrifugiert werden, daß seine geformten Bestandteile nach der Gewinnung so bald und so vollständig wie möglich entfernt werden.

Löslichkeit – Der Zusatz der angegebenen Menge eines geeigneten Lösungsmittels muß die völlige Auflösung des Trockenprodukts in weniger als 30 Minuten bei 37 °C bewirken. Kleine Fibrinogenklumpen, die sich leicht trennen lassen, können zurückbleiben.

Stabilität – Bei Aufbewahrung bei 20 °C darf das Präparat innerhalb von drei Stunden nach der Auflösung keinerlei Ausfällung aufweisen.

Wirksamkeit – Das wiederhergestellte Präparat soll die angegebene Mindestmenge an Faktor VIII enthalten, wobei eine Einheit der Wirksamkeit von 1 ml durchschnittlichen normalen frischen Plasmas entspricht; die Wirksamkeit wird durch eine von der zuständigen nationalen Behörde genehmigte Methode bestimmt.

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 re-tested 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.

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

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 micro-organisme et, autant que possible, toute humidité. La période de conservation ne doit pas excéder six mois à l'état congelé, un an à l'état desséché, à moins d'avoir fait à nouveau la preuve de l'activité 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

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

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

Activité thromboplastinique et absence de thrombine libre – Le temps de recalcification d'un plasma normal mesuré à 37°C en présence d'un volume égal de diverses dilutions du produit reconstitué ne peut être inférieur à 40 secondes. Le produit reconstitué et additionné d'un

Nichtvorhandensein regelwidriger Antikörper und, wenn das Präparat für Patienten einer A-B-O-Gruppe bestimmt ist, ein Titer von Anti-A- und Anti-B-Antikörpern von höchstens 1 : 32.

Echtheitsprüfung – Die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß das Produkt nur menschliche Plasmaproteine enthält.

Masseverlust durch Trocknung – Durch den 24stündigen Trocknungsprozeß in Anwesenheit von Phosphorpentoxid unter einem Druck von höchstens 0,02 mm Quecksilber dürfen bei den gefriergetrockneten Präparaten Gewichtsverluste über 1,5 % nicht auftreten.

Lagerung – Der menschliche Faktor VIII ist im tiefgefrorenen Zustand bei einer Temperatur unter -30°C und im gefriergetrockneten Zustand unter 5°C zu lagern und vor Licht zu schützen. Das Trockenpräparat ist in einer Stickstoffatmosphäre oder im luftleeren Raum in einer sterilen, verschlossenen Glasflasche unter Ausschluß von Mikroorganismen und nach Möglichkeit von Feuchtigkeit zu lagern. Das Präparat darf im gefrorenen Zustand nicht länger als sechs Monate, im getrockneten Zustand nicht länger als ein Jahr gelagert werden, sofern es nicht erneut auf die geforderte Mindestwirksamkeit getestet worden ist.

III. Bezeichnung

Das Etikett auf dem Präparat enthält alle auf dem entsprechenden Musteretikett (Anlage 7) eingetragenen Angaben.

8. Getrockneter menschlicher Gerinnungsfaktor IX

I. Anforderungen bezüglich der Spender

Die Spender müssen entsprechend den für menschliches Trockenplasma beschlossenen Kriterien gesund und insbesondere frei von übertragbaren Krankheiten sein.

II. Anforderungen bezüglich des Konzentrats

Sterilität und Ungiftigkeit – Das mit geeigneten Methoden getestete Endprodukt muß steril, apyrogen und frei von unerwünschten vasodepressorischen oder respiratorischen Wirkungen sein. Das Nichtvorhandensein vasodepressorischer Wirkungen soll an einem Hund oder einer Katze getestet werden.

Löslichkeit – Der Zusatz der angegebenen Menge des Lösungsmittels muß die völlige Auflösung in 10 Minuten bei 37°C bewirken.

Thromboplastin-Aktivität und Nichtvorhandensein freien Thrombins – Die Rekalkifikationszeit eines normalen Plasmas darf bei Messung bei 37°C in Anwesenheit einer gleichen Menge verschiedener Lösungen des wiederhergestellten Produkts nicht weniger als 40 Sekunden

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).

volume égal de fibrinogène (3 g/l), ne peut pas coaguler durant 6 heures à 37 °C.

Activité – La préparation reconstituée apportera la quantité minimale indiquée de facteur IX, 1 unité correspondant à l'activité de 1 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 humaines.

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

Conservation – Les préparations doivent être conservées desséchées à une température en dessous de 5 °C. La période de conservation ne doit pas excéder 2 ans, à moins d'avoir fait une nouvelle fois la preuve de l'activité de la préparation.

III. Présentation

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

betragen. Das wiederhergestellte Produkt, dem eine gleiche Menge Fibrinogen (3 g/l) zugesetzt ist, darf innerhalb von sechs Stunden bei 37 °C nicht gerinnen.

Wirksamkeit – Das wiederhergestellte Präparat muß die angegebene Mindestmenge an Faktor IX enthalten, wobei eine Einheit der Wirksamkeit von 1 ml durchschnittlich normalen frischen Plasmas entspricht; die Wirksamkeit wird durch eine von der zuständigen nationalen Behörde genehmigte Methode bestimmt.

Ertrag und In-vivo-Stabilität – Die Herstellungsmethode muß gewährleisten, daß bei rascher intravenöser Injektion einer Dosis von 50 Einheiten pro kg Körpergewicht unter Verwendung mehrerer Partien an mehreren Patienten in 15 Minuten bei Fehlen eines spezifischen Inhibitors und unter basalen Bedingungen eine durchschnittliche Erhöhung von mindestens 300 Einheiten pro Liter Plasma und die Erhaltung einer durchschnittlichen Erhöhung von mindestens 60 Einheiten pro Liter Plasma nach 24 Stunden bewirkt wird.

Echtheitsprüfung – Die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß das Produkt nur menschliche Plasmaproteine enthält.

Masseverlust durch Trocknung – Durch den 24stündigen Trocknungsprozeß in Anwesenheit von Phosphorpentoxid unter einem Druck von höchstens 0,02 mm Quecksilber dürfen bei dem Produkt Gewichtsverluste über 1,5 % nicht auftreten.

Lagerung – Die Präparate sind bei einer Temperatur unter 5 °C trocken zu lagern. Sie dürfen nicht länger als zwei Jahre gelagert werden, sofern nicht die Wirksamkeit des Präparats erneut getestet worden ist.

III. Bezeichnung

Das Etikett auf dem Präparat enthält alle auf dem entsprechenden Musteretikett (Anlage 8) eingetragenen Angaben.

Annex 1 to the Protocol

Annexe 1 au Protocole

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

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

Certificate
(Article 4)

Certificat
(Article 4)

Not to be separated from the shipment

A ne pas détacher de l'envoi

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

Anlage 1 zum Protokoll

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

Bescheinigung
(Artikel 4)

Darf nicht von der Sendung getrennt werden

 19
	(Ort) (Datum)
Anzahl der Stücke	Der Unterzeichnete erklärt, daß die am Rand näher bezeichnete Sendung
.....
Markierung	für deren Herstellung die Stelle.....
.....
.....
Warenpartie Nr.	auf die Artikel 6 des Übereinkommens Bezug nimmt, verantwortlich ist, den besonderen Bestimmungen des Protokolls zu dem Übereinkommen entspricht und sofort an den Empfänger (Name und Ort).....
.....
	ausgeliefert werden kann.
.....
(Stempel)	(Unterschrift) (Amtsbezeichnung)

Annex 2 to the Protocol

Annexe 2 au Protocole

Anlage 2 zum Protokoll

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

1. Name and address of the producer:
2. Whole Human Blood
3. Reference number:
4. Blood group:
5. Rh-group:
6. ml anticoagulant solution
 g glucose/l
 mole disodium citrate/l
 ml blood
7. Iso-haemolysin titre
 – determined
 – not determined
8. Date of collection:
 Date of expiry:

9. Store at 4 ° to 6 °C.
10. Not to be used if there is any visible evidence of deterioration.

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

1. Nom et adresse du producteur:
2. Sang Humain Total
3. Numéro de référence:
4. Groupe sanguin:
5. Groupe Rh:
6. ml solution anticoagulante
 g glucose/l
 mole citrate disodique/l
 ml de sang
7. Titre d'iso-hémolysines
 – déterminé
 – non déterminé
8. Date de prélèvement:
 Date de péremption:

9. Conserver de 4 ° à 6 °C.
10. Ne pas utiliser en cas de signe visible quelconque d'altération.

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Menschliches Vollblut:
3. Bezugsnummer:
4. Blutgruppe:
5. Rh-Faktor:
6. ml Antikoagulans-Lösung
 g Glukose/l
 mol Natrium citricum (Di-Natriumzitat)/l
 ml Blut
7. Isohämolysin-Titer
 – bestimmt
 – nicht bestimmt
8. Tag der Entnahme:
 Tag der letztmöglichen Verwendung:

9. bei 4 ° bis 6 °C lagern.
10. Inhalt darf nicht verwendet werden, wenn er irgendein sichtbares Zeichen einer Veränderung aufweist.

Annex 2bis to the Protocol

Annexe 2bis au Protocole

Anlage 2bis zum Protokoll

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

1. Name and address of the producer:
2. Human red cell concentrate
3. Reference number:
4. Blood group:
5. Rh-group:
6. ml prepared from ml of blood
7. Volume and composition of anti-coagulant used:
8. Date of collection:
 Date of preparation:
 Date of expiry:

9. Store at 2 ° to 6 °C.
10. Artificial aqueous solution added
 – volume:
 – composition:

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

1. Nom et adresse du producteur:
2. Concentré de globules rouges humains
3. Numéro de référence:
4. Groupe sanguin:
5. Groupe Rh:
6. ml préparé à partir de ml de sang
7. Volume et composition de l'anti-coagulant utilisé:
8. Date de prélèvement:
 Date de préparation:
 Date de péremption:

9. Conserver de 2 ° à 6 °C.
10. Soluté artificiel ajouté
 – volume:
 – composition:

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Konzentrat aus menschlichen roten Blutkörperchen
3. Bezugsnummer:
4. Blutgruppe:
5. Rh-Faktor:
6. ml, hergestellt aus ml Blut
7. Menge und Zusammensetzung des verwendeten Koagulans:
8. Tag der Entnahme:
 Tag der Herstellung:
 Tag der letztmöglichen Verwendung:

9. Bei 2 ° bis 6 °C lagern.
10. Zugesezte künstliche wässrige Lösung
 – Menge:
 – Zusammensetzung:

Annex 3 to the Protocol

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

1. Name and address of the producer:
2. Dried Human Plasma
3. Reference number:
4. Reconstitute with ml sterile, pyrogen-free, distilled water.
5. The reconstituted plasma contains:
..... g glucose/l
..... mole disodium citrate/l

..... g/l protein concentration (at least)
6. Number of individual donations in pool:
7. Date of preparation:
Date of expiry:

8. Store, protected from light, below 20 °C.
9. To be used immediately after reconstitution.

Annexe 3 au Protocole

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

1. Nom et adresse du producteur:
2. Plasma Humain Desséché
3. Numéro de référence:
4. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.
5. Le plasma reconstitué contient:
..... g glucose/l
..... mole citrate disodique/l

..... g/l concentration de protéines (au moins)
6. Nombre de prélèvements individuels dans le mélange:
7. Date de préparation:
Date de péremption:

8. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20 °C.
9. A utiliser immédiatement après la reconstitution.

Anlage 3 zum Protokoll

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Menschliches Trockenplasma
3. Bezugsnummer:
4. Wiederherzustellen mit ml destilliertem, sterilem und apyrogenem Wasser.
5. Das wiederhergestellte Plasma enthält:
..... g Glukose/l
..... mol Natrium citricum (Di-Natriumzitat)/l
..... g/l Proteinkonzentrat (Mindestgehalt)
6. Zahl der Einzelspenden in der Mischung:
7. Tag der Herstellung:
Tag der letztmöglichen Verwendung:

8. Lichtgeschützt bei einer Temperatur unter 20 °C lagern.
9. Nach Wiederherstellung zum sofortigen Verbrauch bestimmt.

Annex 4 to the Protocol

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

1. Name and address of the producer:
2. Dried Human Albumin
3. Batch number:
4. Albumin g
Stabilizer, nature,
..... g/l in reconstituted solution
Sodium mmol/g albumin
5. Date of preparation:
Date of expiry:
6. Reconstitute with ml sterile, pyrogen-free, distilled water.

7. Store, protected from light, below 20 °C.
8. To be used immediately after reconstitution.

Annexe 4 au Protocole

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

1. Nom et adresse du producteur:
2. Albumine Humaine Desséchée
3. Numéro du lot:
4. Albumine g
Stabilisateur, nature,
..... g/l en solution reconstituée
Sodium mmol/g d'albumine
5. Date de préparation:
Date de péremption:
6. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.

7. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20 °C.
8. A injecter immédiatement après reconstitution.

Anlage 4 zum Protokoll

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Menschliches Trockenalbumin
3. Warenpartie Nr.:
4. Albumin g
Stabilisator, Art,
..... g/l in wiederhergestellter Lösung
Natrium mmol/g Albumin
5. Tag der Herstellung:
Tag der letztmöglichen Verwendung:
6. Wiederherzustellen mit ml destilliertem, sterilem und apyrogenem Wasser.

7. Lichtgeschützt bei einer Temperatur unter 20 °C zu lagern.
8. Nach Wiederherstellung zum sofortigen Gebrauch bestimmt.

Annex 4 (continued 1)

Annexe 4 (suite 1)

Anlage 4 (1. Fortsetzung)

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

- 1 Name and address of the producer:
- 2 Human Albumin Solution ml
- 3 Batch number:
- 4 Albumin g/l
 Stabilizer, nature g/l
 Sodium mmol/g albumin
- 5 Date of preparation:
 Date of expiry:

- 6 Store, protected from light, at 4 ° to 6 °C.
- 7 Not to be used unless clear and free from deposits.

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

1. Nom et adresse du producteur:
2. Solution d'Albumine Humaine ml
3. Numéro du lot:
4. Albumine g/l
 Stabilisateur, nature g/l
 Sodium: mmol/g d'albumine
5. Date de préparation:
 Date de péremption:

6. Protéger de la lumière et conserver de 4 ° à 6 °C.
7. A injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôt.

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Lösung aus menschlichem Albumin ml
3. Warenpartie Nr.:
4. Albumin g/l
 Stabilisator, Art g/l
 Natrium: mmol/g Albumin
5. Tag der Herstellung:
 Tag der letztmöglichen Verwendung:

6. Lichtgeschützt bei 4 ° bis 6 °C zu lagern.
7. Nur dann zu verwenden, wenn die Flüssigkeit klar und ohne Bodensatz ist.

Annex 4 (continued 2)

Annexe 4 (suite 2)

Anlage 4 (2. Fortsetzung)

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

- 1 Name and address of the producer:
- 2 Plasma Protein Fraction ml
- 3 Batch number:
- 4 Albumin g/l
 Stabilizer, nature g/l
 Sodium mmol/l
- 5 Date of preparation:
 Date of expiry:

- 6 Store, protected from light, at 4 ° to 6 °C.
- 7 Not to be used unless clear and free from deposits.

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

1. Nom et adresse du producteur:
2. Solution Stable de Protéines Plasmatiques Humaines ml
3. Numéro du lot:
4. Albumine g/l
 Stabilisateur, nature g/l
 Sodium: mmol/l
5. Date de préparation:
 Date de péremption:

6. Protéger de la lumière et conserver de 4 ° à 6 °C.
7. A injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôt.

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Fraktion aus menschlichen Plasmaproteinen ml
3. Warenpartie Nr.:
4. Albumin g/l
 Stabilisator, Art g/l
 Natrium: mmol/l
5. Tag der Herstellung:
 Tag der letztmöglichen Verwendung:

6. Lichtgeschützt bei 4 ° bis 6 °C zu lagern.
7. Nur dann zu verwenden, wenn die Flüssigkeit klar und ohne Bodensatz ist.

Annex 5 to the Protocol

Annexe 5 au Protocole

Anlage 5 zum Protokoll

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

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

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

1. Name and address of the producer:
2. Human Normal Immunoglobulin
3. Batch number:
4. Total protein g/l
Other material introduced
nature
..... g/l
Total volume ml
5. Date of preparation:
Date of expiry:

1. Nom et adresse du producteur:
2. Immunoglobuline Humaine Normale
3. Numéro du lot:
4. Protéines totales g/l
Autres substances ajoutées
nature
..... g/l
Volume total ml
5. Date de préparation:
Date de péremption:

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Normales menschliches Immunglobulin
3. Warenpartie Nr.:
4. Gesamtproteine g/l
Andere Zusätze, Art
..... g/l
Gesamtvolumen ml
5. Tag der Herstellung:
Tag der letztmöglichen Verwendung:

6. Store, protected from light, at 4 ° to 6 °C.
7. Not for intravenous injection.

6. Protéger de la lumière et conserver de 4 ° à 6 °C.
7. Ne pas injecter par voie intraveineuse.

6. Lichtgeschützt bei 4 ° bis 6 °C zu lagern.
7. Nicht zur intravenösen Injektion.

Annex 6 to the Protocol

Annexe 6 au Protocole

Anlage 6 zum Protokoll

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

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

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

1. Name and address of the producer:
2. Dried Human Fibrinogen
3. Batch number:
4. Clottable protein g
Other material introduced
nature
..... g/l
reconstituted solution
5. Date of preparation:
Date of expiry:
6. Reconstitute with ml
sterile, pyrogen-free, distilled water.
7. Number of individual donations in pool

1. Nom et adresse du producteur:
2. Fibrinogène Humain Desséché
3. Numéro du lot:
4. Protéine coagulable g
Autres substances ajoutées
nature
..... g/l
de la solution reconstituée
5. Date de préparation:
Date de péremption:
6. Reconstituer avec ml d'eau
distillée, stérile et apyrogène.
7. Nombre de prélèvements individuels dans le mélange

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Menschliches Trockenfibrinogen
3. Warenpartie Nr.:
4. Gerinnungsfähiges Protein g
Andere Zusätze, Art
..... g/l
der wiederhergestellten Lösung
5. Tag der Herstellung:
Tag der letztmöglichen Verwendung:
6. Wiederherzustellen mit ml
destilliertem, sterilem und apyrogenem Wasser.
7. Zahl der Einzelspenden
in der Mischung

8. Store, protected from light, below 20 °C.
9. To be used immediately after reconstitution.

8. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20 °C.
9. A injecter immédiatement après la reconstitution.

8. Lichtgeschützt bei einer Temperatur unter 20 °C zu lagern.
9. Nach Wiederherstellung zum sofortigen Verbrauch bestimmt.

Annex 7 to the Protocol

Annexe 7 au Protocole

Anlage 7 zum Protokoll

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

1. Name and address of the producer:
2. Frozen human coagulation factor VIII or
Dried human coagulation factor VIII
Method of preparation:
3. Batch number:
4. Minimum quantity of factor VIII, quantity of total proteins, nature and quantity of any added substance
5. Nature and volume of solvent:
6. Number of donors per batch:

7. Haemagglutinin titre not greater than 1 : 32 or ABO blood group

8. Date of preparation:

9. Date of expiry:

10. Store, protected from light and frozen at a temperature below -30 °C or in the dry state at a temperature below 5 °C.

11. After reconstitution of the product, inject intravenously, immediately or at the latest after 3 hours of storage at 20 °C.

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

1. Nom et adresse du producteur:
2. Facteur VIII de coagulation humain congelé ou
Facteur VIII de coagulation humain desséché
Méthode de préparation:
3. Numéro du lot:
4. Quantité minimale de Facteur VIII, quantité de protéines totales, nature et quantité de toute substance ajoutée
5. Nature et volume du solvant:
6. Nombre de donneurs par lot:

7. Titre des hémagglutinines non supérieur à 1 : 32 ou Groupe sanguin ABO

8. Date de préparation:

9. Date de péremption:

10. Protéger de la lumière et conserver congelé à une température inférieure à -30 °C ou desséché à une température inférieure à 5 °C.

11. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse ou au plus tard après 3 heures de conservation à 20 °C.

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Gefrorener menschlicher Gerinnungsfaktor VIII oder
Getrockneter menschlicher Gerinnungsfaktor VIII
Herstellungsmethode:
3. Warenpartie Nr.:
4. Mindestmenge des Faktors VIII, Menge der Gesamtproteine, Art und Menge etwaiger Zusätze
5. Art und Menge des Lösungsmittels:
6. Anzahl der Spender je Partie:

7. Hämagglutinititer nicht größer als 1 : 32 oder A-B-0-Blutgruppe

8. Tag der Herstellung:

9. Tag der letztmöglichen Verwendung:

10. Lichtgeschützt und in gefrorenem Zustand bei einer Temperatur unter -30 °C oder in getrocknetem Zustand bei einer Temperatur unter 5 °C zu lagern.

11. Nach der Wiederherstellung des Produkts sofort oder nach höchstens dreistündiger Lagerung bei 20 °C intravenös zu injizieren.

Annex 8 to the Protocol

Annexe 8 au Protocole

Anlage 8 zum Protokoll

Council of Europe
European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human Origin

1. Name and address of the producer:
2. Dried human coagulation factor IX:
Other blood coagulation factors present:
Method of preparation:
3. Batch number:
4. Minimum quantity of factor IX, quantity of total proteins, nature and quantity of any added substance:

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

1. Nom et adresse du producteur:
2. Facteur IX de coagulation humain desséché:
Autres facteurs de coagulation présents:
Méthode de préparation:
3. Numéro du lot:
4. Quantité minimale de Facteur IX, quantité de protéines totales, nature et quantité de toute substance ajoutée:

Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Getrockneter menschlicher Gerinnungsfaktor IX:
Sonstige vorhandene Blutgerinnungsfaktoren:
Herstellungsmethode:
3. Warenpartie Nr.:
4. Mindestmenge des Faktors IX, Menge der Gesamtproteine, Art und Menge etwaiger Zusätze:

5. Nature and volume of solvent:
6. Number of donors per batch:
7. Date of preparation:
8. Date of expiry:

5. Nature et volume du solvant:
6. Nombre de donneurs par lot:
7. Date de préparation:
8. Date de péremption:

5. Art und Menge des Lösungsmittels:
6. Anzahl der Spender je Partie:
7. Tag der Herstellung:
8. Tag der letztmöglichen Verwendung:

9. Store, protected from light at a temperature below 5 °C.
10. After reconstitution of the product, inject immediately by the intravenous route.

9. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 5 °C.
10. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse.

9. Lichtgeschützt bei einer Temperatur unter 5 °C lagern.
10. Nach der Wiederherstellung des Produkts sofort intravenös zu injizieren.

Annex 9 to the Protocol

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

1. Name and address of the producer:
2. Sterile, pyrogen-free distilled water
For the reconstitution of
Dried Human Plasma
Dried Human Albumin
Dried Human Fibrinogen

or
Dried human coagulation factors
VIII and IX
3. Quantity ml

Annexe 9 au Protocole

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

1. Nom et adresse du producteur:
2. Eau distillée, stérile et apyrogène

Pour la reconstitution
du Plasma Humain Desséché
de l'Albumine Humaine
Desséchée
du Fibrinogène Humain Desséché

ou
des Facteurs VIII et IX de coagulation
humains desséchés
3. Quantité ml

Anlage 9 zum Protokoll

**Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs**

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Destilliertes, steriles und apyrogenes Wasser
Zur Wiederherstellung
von menschlichem Trockenplasma,
von menschlichem Trockenalbumin,
von menschlichem Trockenfibrinogen oder
von getrockneten menschlichen
Gerinnungsfaktoren VIII und IX
3. Menge ml

Annex 10 to the Protocol

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

1. Name and address of the producer:
2. Giving-set
Giving-set for the administration of
Whole Human Blood, Reconstituted
Dried Human Plasma, Human Albumin,
Human Plasma Protein Fraction,
Human Fibrinogen or of dried or frozen
human coagulation factor VIII or dried
human coagulation factor IX.

Annexe 10 au Protocole

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

1. Nom et adresse du producteur:
2. Dispositif à injection
Dispositif pour l'administration du
Sang Humain Total, du Plasma
Humain Desséché Reconstitué, de
l'Albumine Humaine, des Solutions
Stables de Protéines Plasmatiques
Humaines, du Fibrinogène Humain ou
du Facteur VIII de coagulation humain
congelé ou desséché ou du Facteur IX
de coagulation humain desséché.

Anlage 10 zum Protokoll

**Europarat
Europäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs**

1. Name und Anschrift des Herstellers:
2. Infusionsgerät
Gerät zur Infusion von menschlichem
Vollblut, von wiederhergestelltem
menschlichen Trockenplasma, von
menschlichem Albumin, von Fraktionen
aus menschlichen Plasmaproteinen,
von menschlichem Fibrinogen
oder von getrocknetem oder gefrorenem
menschlichen Gerinnungsfaktor
VIII oder von getrocknetem menschlichen
Gerinnungsfaktor IX.

Annex 11 to the Protocol

Annexe 11 au Protocole

Anlage 11 zum Protokoll

Council of Europe

Conseil de l'Europe

Europarat

European Agreement
on the Exchange of Therapeutic
Substances of Human OriginAccord européen
relatif à l'échange de substances
thérapeutiques d'origine humaineEuropäisches Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer
Substanzen menschlichen Ursprungs

Freedom from toxicity of plastic blood
transfusion equipment

Innocuité des appareillages de trans-
fusion sanguine en matière plastique

Unschädlichkeit von Bluttrans-
fusionsgeräten aus Plastikmaterial

I. Chemical tests

I. Essais chimiques

I. Chemische Prüfungen

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

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

Die Prüfungen sind an Bluttransfusions-
geräten aus Plastikmaterial vorzuneh-
men. Diese Geräte bestehen aus zwei
Hauptgruppen:

(1) plastic containers for the collection,
separation and storage of blood and
blood products;

(1) des récipients en matière plastique
destinés à la collecte, à la séparation et à
la conservation du sang et des produits
sanguins;

1. Plastikbehältern, die zum Sammeln,
zur Trennung und zur Aufbewahrung
von Blut und Blutpräparaten bestimmt
sind;

(2) plastic sets for taking and giving
blood.

(2) un équipement en matière plastique
pour le prélèvement et l'administration du
sang.

2. Plastikgeräten für die Blutentnahme
und -infusion.

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

Le matériel sera soumis aux essais après
avoir été stérilisé selon la méthode qui
sera employée pour la stérilisation défi-
nitive de l'appareillage. Ce matériel com-
prendra:

Die Prüfungen werden an den Materialien
vorgenommen, nachdem diese entspre-
chend den für die endgültige Sterilisie-
rung der Geräte angewendeten Verfahren
sterilisiert wurden. Diese Materialien
umfassen

1) the plastics used to make the contain-
ers,

1) la matière plastique employée pour
fabriquer les récipients,

1. das für die Herstellung der Behälter
verwendete Plastikmaterial,

2) the tubing used in the containers and

2) les tuyaux se trouvant dans les réci-
pients,

2. die mit den Behältern verwendeten
Schläuche,

3) the blood-taking and giving sets.

3) l'équipement de prélèvement et
d'administration du sang.

3. die Blutentnahme- und -infusions-
geräte.

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 solu-
tion, 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.

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

Die Behälter müssen geprüft werden,
bevor sie mit Antikoagulanslösung gefüllt
werden. Werden die Prüfungen jedoch an
Behältern vorgenommen, die mit Antiko-
agulanslösung gefüllt wurden, so sind die
in Abschnitt III beschriebenen Grenzwert-
tests, die an der Antikoagulanslösung
selbst vorgenommen werden, bei der
Auswertung der Ergebnisse der Behälter-
prüfungen zu berücksichtigen.

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 manufac-
ture (or alternatively, the compound refer-
ence numbers), details of manufacture of
the equipment, the nature of any process-
ing additives and adhesives and the
method of sterilisation. No change shall
be permitted in any of the foregoing with-
out prior submission to and approval of
the appropriate health authority.

Le fabricant d'appareillage de transfusion
est tenu de dévoiler aux autorités sanita-
ires 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.

Der Hersteller der Geräte ist gehalten, der
zuständigen Gesundheitsbehörde die
detaillierte Zusammensetzung des oder der
Plastikmaterialien und sonstigen Materia-
lien, die bei der Herstellung der Geräte ver-
wendet werden, die Herkunft der Bestand-
teile des oder der Materialien und die
Methoden ihrer Herstellung (oder ersatz-
weise die Referenznummern der Substan-
zen), Einzelheiten über die Herstellung der
Geräte, die Art aller während des Produk-
tionsprozesses verwendeten Zusätze und
Klebstoffe und die Methode der Sterilisation
bekanntzugeben. Eine Änderung dieser
Fakten ist nur nach vorheriger Unterrich-
tung der zuständigen Gesundheitsbehörde
und mit ihrer Zustimmung zulässig.

Each batch of raw material used in the
manufacture of the equipment shall be

Chaque lot de matière première utilisée
pour la fabrication de l'appareillage est

Jede bei der Herstellung der Geräte ver-
wendete Partie von Rohmaterial wird

identified by a batch number, which shall be recorded by the manufacturer of the equipment together with the identification numbers 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 1 250 cm² plastics (total surface area, both sides, of a plastics sample in sheet form with surface area of 625 cm²). The sample – without any printing or label on it – should be cut into pieces of not more than 10 cm².

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

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

D₁ = inner diameter in cm

D₂ = 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 cm².

(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.¹ 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.

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

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

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

(a) Pour effectuer un essai complet tel qu'il est décrit ci-dessous, on utilise 1.250 cm² de matière plastique (surface totale des deux faces d'un échantillon constitué par une feuille de matière plastique dont chaque face mesure 625 cm²). L'échantillon qui ne porte aucune indication écrite ou étiquette doit être découpé en morceaux de 10 cm² au maximum.

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

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

D = diamètre intérieur en cm

D₂ = diamètre extérieur en cm

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

(b) Les morceaux de pellicule ou de tuyau en matière plastique doivent être introduits dans un récipient de verre borosilicaté avec 250 ml d'eau distillée apyrogène provenant d'un alambic efficace muni de surfaces de condensation et de tubes de captage en verre¹⁾. 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 °C pendant 72 heures.

Une solution témoin correspondante est préparée sans les matières plastiques.

durch eine Warenpartie-Nummer gekennzeichnet, die vom Hersteller der Geräte zusammen mit den Identitätsnummern aller Partien der daraus hergestellten Bluttransfusionsgeräte und allen diese Partien betreffenden Prüfungsergebnissen registriert wird.

In jedem Stadium des Herstellungsprozesses sind alle durchführbaren Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um das Risiko einer unbeabsichtigten Verunreinigung zu mindern.

A. Herstellung von Extrakt und Blindprobe

a) Ein voller Test wie der nachstehend beschriebene erfordert 1 250 cm² Plastikmaterial (beiderseitige Oberfläche einer Plastikfolie von 625 cm²). Die Probe, die weder einen Aufdruck noch ein Etikett enthalten darf, ist in Stücke von höchstens 10 cm² zu zerschneiden.

Für Schlauchmaterial wird die Länge (L) in cm wie folgt berechnet:

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

D₁ = innerer Durchmesser in cm

D₂ = äußerer Durchmesser in cm.

Das Schlauchmaterial ist der Länge nach in Abschnitte von etwa 10 cm Länge zu zerschneiden. Bei der Extraktion werden für einen Oberflächenbereich von 50 cm² 10 ml Wasser verwendet.

b) Die Plastikfolien- oder Schlauchstücke sind mit 250 ml pyrogenfreiem destilliertem Wasser, das aus einem leistungsfähigen Destilliergerät mit gläsernen Kondensationsflächen und Sammelröhren gewonnen wurde, in einen Behälter aus Borosilikatglas einzubringen¹⁾. Über die Behälteröffnung wird ein Becherglas gestülpt; anschließend wird der Behälter 30 Minuten lang in gesättigtem Dampf im Autoklaven auf 110 °C erhitzt und rasch auf Raumtemperatur abgekühlt; danach wird das Volumen mit pyrogenfreiem destilliertem Wasser auf 250 ml gebracht. Es ist ohne Bedeutung, wenn die Plastikstücke leicht miteinander verkleben.

Hitzeempfindliches Plastikmaterial kann an Stelle des Autoklavierens 72 Stunden lang auf 70 °C erhitzt werden.

Eine Blindprobe ohne Plastikmaterial wird in entsprechender Weise behandelt.

¹ 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.

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

¹⁾ Hat das Plastikmaterial Kontakt mit einer Antikoagulationslösung gehabt, so sind die Stücke vorher in einen ähnlichen Behälter mit kaltem destilliertem Wasser (100 ml) zu bringen und mehrmals zu schütteln. Dieser Vorgang ist einmal zu wiederholen.

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 of 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 μmol chloride per litre.

3. Ammonia

The extract complies with a suitable limit test for ammonia equivalent to not more than 120 μmol 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. Titrer par une solution de 10 millimoles de thiosulfate de sodium par litre en effectuant un titrage parallèle avec la solution témoin. La différence entre la quantité de thiosulfate utilisée dans les deux titrages ne dépasse pas 2,00 ml d'une solution de 10 millimoles thiosulfate de sodium par litre.

2. Chlorure

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

3. Ammoniaque

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

4. Acide phosphorique – phosphate

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

Essai-limite des phosphates

Faites évaporer 25 ml de l'extrait presque à sec dans une fiole Kjeldahl, refroidissez le résidu, 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 et diluez le mélange à 25 ml. La coloration verte ou bleue de la solution n'est pas plus intense que celle obtenue en traitant 25 ml de la solution témoin de la même façon.

5. Réaction

10 ml de l'extrait ne prennent pas une coloration rouge par addition de deux gouttes de solution de phénolphthaleïne et n'exigent pas plus de 0,4 ml de solution de 10 millimoles d'hydroxyde de sodium par litre pour donner une coloration rouge. Après élimination de cette coloration par addition de 0,08 ml de solution de 10 mil-

B. Untersuchung des Extrakts

1. Oxydable Substanzen

In einem Erlenmeyerkolben aus Borosilikatglas werden zu 20 ml Extrakt 20 ml einer Lösung mit 2 mmol Kaliumpermanganat pro Liter und 1,0 ml einer Lösung mit 1 mol Schwefelsäure pro Liter gegeben, und die Mischung wird drei Minuten lang gekocht. Nach rascher Abkühlung werden 0,1 g Kaliumjodid und 5 Tropfen Stärkelösung hinzugegeben. Anschließend werden Probe und Blindprobe mit einer Lösung, die 10 mmol Natriumthiosulfat pro Liter enthält, titriert. Die Volumina der für Probe und Blindprobe verbrauchten Mengen der Lösung, die 10 mmol Natriumthiosulfat pro Liter enthält, dürfen um nicht mehr als 2,00 ml differieren.

2. Chlorid

Die Chloridkonzentration im Extrakt darf bei Anwendung eines geeigneten Grenzwerttests 11,2 μmol Chlorid pro Liter nicht überschreiten.

3. Ammoniak

Die Ammoniakkonzentration im Extrakt darf bei Anwendung eines geeigneten Grenzwerttests 120 μmol NH_3 pro Liter nicht überschreiten.

4. Phosphorsäure – Phosphat

Der Extrakt muß dem Grenzwertest für Phosphat genügen.

Grenzwertest für Phosphat

25 ml Extrakt werden in einem Kjeldahlkolben bis annähernd zur Trockne verdampft, der Rückstand wird gekühlt; nach Zugabe von 2 Tropfen Schwefelsäure und 1 ml Salpetersäure wird die Mischung bis zum Aufsteigen weißer Dämpfe erhitzt und wieder abgekühlt. Nach Zugabe von 1 Tropfen Perchlorsäure wird erneut eine halbe Stunde lang schwach erhitzt. Nach Abkühlung wird der Rückstand mit Wasser auf 25 ml aufgefüllt. 10 ml der Lösung werden in einen 25-ml-Titrierkolben überführt und mit 8 ml Ammoniummolybdat-Schwefelsäurelösung sowie 2 ml frisch zubereiteter Ascorbinsäurelösung mit einer Konzentration von 100 g/l versetzt. Die Lösung wird im Wasserbad von 50 °C 30 Minuten lang erhitzt, abgekühlt und auf 25 ml verdünnt. Die grüne oder blaue Farbe der Probe darf nicht intensiver sein als die der Blindprobe, von der 25 ml in gleicher Weise behandelt werden.

5. Azidität oder Alkalität

10 ml Extrakt dürfen sich nach Zusatz von 2 Tropfen Phenolphthaleinlösung nicht rot färben; nach Zugabe von höchstens 0,4 ml einer Lösung, die 10 mmol Ätznatron pro Liter enthält, muß die Mischung eine rote Färbung annehmen. Nach Beseitigung der Rotfärbung durch 0,08 ml einer Lösung, die 10 mmol Salz-

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 µg/g
- (ii) cadmium, equivalent to 0.1 µg/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 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 C, and in the routine control of containers and taking and giving

limoles d'acide chlorhydrique par litre, l'addition de 5 gouttes de solution de rouge de méthyle donne une coloration rouge ou rouge-orangée.

6. Résidu à l'évaporation

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

7. Limpidité et couleur

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

8. Saveur et odeur

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

9. Eléments spéciaux

L'extrait satisfait aux essais-limite appropriés pour

- (i) l'un quelconque des éléments suivants: arsenic, chrome, cuivre, plomb, silicium, argent et étain, correspondant à 1,0 µg/g,
- (ii) le cadmium correspondant à 0,1 µg/g.

10. Résidu à l'incinération

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

11. Métaux lourds

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

II. Analyses biologiques

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

(2) Le contrôle d'apyrogénéité sera effectué lors de l'analyse initiale des formulations des matières plastiques destinées à la fabrication des flacons et des dispositifs de prélèvement et d'injection, à l'aide de l'extrait A, et pour chaque nouveau lot de matières de la formulation approuvée, à l'aide de l'extrait C, et lors du contrôle

säure pro Liter enthält, und Zugabe von 5 Tropfen Methylrotlösung muß eine rote oder orangefarbene Färbung auftreten.

6. Verdampfungsrückstand

100 ml Extrakt werden bis zur Trockne im Wasserbad verdampft und bei 105 °C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der Rest darf nicht mehr als 5,0 mg wiegen.

7. Klarheit und Färbung

Der Extrakt muß bei Betrachtung in einer Schichtdicke von 5 cm im Vergleich zur Blindprobe klar und farblos sein.

8. Geschmack und Geruch

Der Extrakt muß im Vergleich zur Blindprobe geruchs- und geschmacksfrei sein.

9. Besondere Elemente

Bei Anwendung eines geeigneten Grenzwerttests darf die Konzentration

- i) eines der folgenden Elemente: Arsen, Chrom, Kupfer, Blei, Silizium, Silber und Zinn 1 µg/g
- ii) von Cadmium 0,1 µg/g im Extrakt nicht überschreiten.

10. Glührückstand

1,0 g des Plastikmaterials darf nach Ausglühen bis zur Gewichtskonstanz nicht mehr als 1 mg Rückstand hinterlassen.

11. Schwermetalle

Der Glührückstand wird in einer möglichst kleinen Menge einer Lösung mit 2 mol Salzsäure pro Liter aufgelöst, erforderlichenfalls unter Erhitzen. Die Schwermetallkonzentration im Plastikmaterial darf bei Prüfung mit einem geeigneten Grenzwerttest für Schwermetalle 5 µg pro Gramm, berechnet als Blei, nicht überschreiten.

II. Biologische Prüfungen

(1) Ein Test auf unzulässige Toxizität wird bei der Vorprüfung der Plastiksubstanzen, die für die Herstellung von Behältern sowie Entnahme- und Infusionsgeräten vorgesehen sind, mit Extrakt A und für jede neue Materialpartie der zugelassenen Substanzen mit Extrakt B angesetzt, wobei die in der nationalen Pharmacopöe aufgeführte oder eine andere durch die nationale Aufsichtsbehörde genehmigte Methode anzuwenden ist. (Die Extrakte A und B sind in den nachstehenden Bemerkungen bestimmt.)

(2) Ein Test auf Pyrogenfreiheit wird bei der Vorprüfung der Plastiksubstanzen, die für die Herstellung von Behältern sowie Entnahme- und Infusionsgeräten vorgesehen sind, mit Extrakt A, für jede neue Materialpartie der zugelassenen Substanzen mit Extrakt C und bei der Routinekontrolle der Behälter sowie der

ing 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 paragraph 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 of the set.

Plastics Container. If the container is filled with anticoagulant 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 sodium chloride solution of a concentration of 9 gram per litre at room temperature through not less

courant des flacons et des dispositifs de prélèvement et d'injection, à l'aide de l'extrait C, selon la procédure prescrite dans la pharmacopée nationale ou toute autre méthode approuvée par l'autorité nationale chargée du contrôle.

L'incidence des contrôles d'apyrogénéité, à l'aide de l'extrait C, sera déterminée par l'autorité nationale chargée du contrôle.

(La composition des extraits A et C est indiquée dans la note ci-dessous.)

(3) L'analyse des effets hémolytiques dans un système tamponné sera effectuée lors de l'analyse initiale des formulations des matières plastiques destinées à la fabrication des récipients et de l'équipement pour le prélèvement et l'administration du sang et portera sur chaque nouveau lot de matière répondant aux formulations approuvées, à l'aide de l'extrait exposé sous I. A ci-dessus. (Pour la méthode et les limites acceptables, voir appendice à la présente annexe.)

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

Note

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

Extrait B:

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

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

Extrait C:

Appareil de transfusion: passer 40 ml de solution de chlorure de sodium stérile et apyrogène d'une concentration de 9,0 grammes par litre, à température

Entnahme- und Infusionsgeräte mit Extrakt C angesetzt, wobei die in der nationalen Pharmakopöe aufgeführte oder eine andere durch die nationale Aufsichtsbehörde genehmigte Methode anzuwenden ist.

Die Bewertung des Pyrogentests unter Verwendung des Extrakts C wird von der nationalen Aufsichtsbehörde vorgenommen.

(Die Extrakte A und C sind in den nachstehenden Bemerkungen bestimmt.)

(3) Ein Test auf hämolytische Aktivität in gepufferten Systemen wird bei der Vorprüfung der Plastiksubstanzen, die für die Herstellung von Behältern sowie Entnahme- und Infusionsgeräten vorgesehen sind, und für jede neue Materialpartie der zugelassenen Substanzen mit dem in Abschnitt I Buchstabe A beschriebenen Extrakt angesetzt. (Methode und zu tolerierender Grenzwert: siehe Anhang zu dieser Anlage.)

(4) Ein Test auf Beeinflussung der In-vivo-Überlebenszeit roter Blutkörperchen wird bei der Vorprüfung der Plastiksubstanzen, die für die Herstellung von Blutbehältern vorgesehen sind, angesetzt. Bei jeder Änderung der vereinbarten Zusammensetzung wird der Test wiederholt. (Empfohlene Methoden und zu tolerierender Grenzwert: siehe Anhang zu dieser Anlage.)

Bemerkungen

Extrakt A wird zubereitet, indem dem in Abschnitt I Buchstabe A beschriebenen Extrakt pyrogenfreies Natriumchlorid bis zu einer Endkonzentration von 9 g pro Liter zugesetzt wird.

Extrakt B:

Transfusionsgerät: Das Transfusionsgerät wird soweit wie möglich mit steriler pyrogenfreier Lösung, die 9 g Natriumchlorid pro Liter enthält, gefüllt, die Öffnungen werden sicher abgeklemt, und anschließend wird das gefüllte Gerät eine Stunde lang vollständig in Wasser mit einer Temperatur von 85 °C gebracht. Der Inhalt des Geräts wird aufbewahrt.

Plastikbehälter: Ist der Behälter mit einer Antikoagulanslösung gefüllt, so ist er zu entleeren und zweimal mit je 250 ml sterilem pyrogenfreiem destilliertem Wasser von einer Temperatur von 20 °C zu spülen. Dann wird der Behälter mit 100 ml steriler pyrogenfreier Lösung, die 9 g Natriumchlorid pro Liter enthält, gefüllt, fest verschlossen und eine Stunde lang waagrecht in Wasser mit einer Temperatur von 85 °C gelegt. Der Inhalt der Behälter wird aufbewahrt.

Extrakt C:

Transfusionsgerät: 40 ml-Portionen steriler pyrogenfreier Natriumchloridlösung mit einer Konzentration von 9 g pro Liter werden bei Raumtemperatur durch min-

than ten transfusion sets at a flow rate of approximately 10 ml per minute and pool the effluent. 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).

ambiante, à travers 10 appareils de transfusion au moins, à raison de 10 ml environ par minute et recueillir l'effluent. Analyser la solution ainsi obtenue.

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

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

destens zehn Transfusionsgeräte gespült, wobei die Durchflußgeschwindigkeit etwa 10 ml pro Minute betragen soll. Die austretende Flüssigkeit wird gesammelt und geprüft.

Plastikbehälter, leer: 100 ml-Portionen steriler pyrogenfreier Lösung, die 9 g Natriumchlorid pro Liter enthält, werden bei Raumtemperatur durch die Sammel-schläuche von mindestens vier Plastikbe-hältern gespült und zehn Minuten lang in den Behältern belassen. Die austretende Flüssigkeit wird über die Übertragungs-schläuche gesammelt und geprüft.

Plastikbehälter mit Antikoagulanslösung (siehe Abschnitt 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 tube is added 20 µl fresh, well mixed heparinised human blood. The tubes are put into a water bath at 30 °C (± 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

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

Anhang

Biologische Prüfung: Grenzwerte und Methoden

A. Prüfung auf unzulässige Toxizität

(Siehe Abschnitt II Absatz 1 der Anlage): Grenzwert wie in den nationalen Pharmakopöen angegeben.

B. Prüfung auf Pyrogenfreiheit

(Siehe Abschnitt II Absatz 2 der Anlage): Grenzwert wie in den nationalen Pharmakopöen angegeben.

C. Prüfung auf hämolytische Aktivität in gepufferten Systemen

(Siehe Abschnitt II Absatz 3 der Anlage):

a) Grenzwert:

Eine Salzlösung, die in ihrer Elektrolyt-Osmolarität einer Lösung entspricht, die 5,0 g NaCl pro Liter enthält, darf keine stärkere als eine 10prozentige Hämolyse bewirken; die Salzlösung mit 4,0 g pro Liter darf sich hinsichtlich des von ihr bewirkten Hämolysegrads um nicht mehr als 10 % von der entsprechenden Kontrollösung unterscheiden.

b) Methode:

Aus der Pufferstammlösung für die Hämolyse werden drei Verdünnungen hergestellt: 30 ml Pufferstammlösung und 10 ml Wasser (Lösung a_0), 30 ml Pufferstammlösung und 20 ml Wasser (Lösung b_0) sowie 15 ml Pufferstammlösung und 85 ml Wasser (Lösung c_0).

In jedes von drei Zentrifugenröhrchen (1, 2 und 3) gibt man 1,40 ml Extrakt, in Röhrchen 1 zusätzlich 0,10 ml a_0 , in Röhrchen 2 zusätzlich 0,10 ml b_0 und in Röhrchen 3 zusätzlich 0,10 ml c_0 ; dadurch erhält man Salzlösungen, die in ihrer Elektrolyt-Osmolarität Lösungen entsprechen, die 5,0 (Röhrchen 1), 4,0 (Röhrchen 2) und 1,0 g NaCl pro Liter (Röhrchen 3) enthalten. In jedes Röhrchen werden 20 µl frisches, gut gemischtes Heparinblut menschlichen Ursprungs gegeben. Die Röhrchen werden 40 Minuten lang in ein Wasserbad von 30 °C (± 1 °C) gebracht.

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:

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

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

and E_{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 in 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., 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

dant 40 minutes. Puis on prépare trois solutions contenant 3,0 ml de a_0 et 12,0 ml d'eau (solution a_1); 4,0 ml de b_0 et 11,0 ml d'eau (solution b_1) et 4,75 ml de b_0 et 10,25 ml d'eau (solution c_1).

Dans le tube 1, on met 1,50 ml de a_1 , dans le tube 2, 1,50 ml de b_1 et dans le tube 3, 1,50 ml de c_1 . Les tubes sont alors centrifugés 5 minutes entre 2.000 et 2.500 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:

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

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

E_{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, doivent 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 chro-

Dann werden drei Lösungen hergestellt, die 3,0 ml a_0 und 12,0 ml Wasser (Lösung a_1), 4,0 ml b_0 und 11,0 ml Wasser (Lösung b_1) sowie 4,75 ml b_0 und 10,25 ml Wasser (Lösung c_1) enthalten.

In das erste Röhrchen gibt man 1,50 ml a_1 , in das zweite 1,50 ml b_1 und in das dritte 1,50 ml c_1 . Die Röhrchen werden fünf Minuten mit 2 000 bis 2 500 UpM in einer „swing-out“-Zentrifuge zentrifugiert. Gleichzeitig werden Kontrollösungen für jede Konzentration mit Wasser statt Extrakt hergestellt.

Die Extinktion des Überstandes wird bei 540 nm gegen Pufferstammlösung für die Hämolyse gemessen. Der Hämolysegrad in Prozenten wird nach der folgenden Formel berechnet:

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

$E_{100\%}$ = Extinktion der Lösung, die 1,0 g Salz pro Liter enthält

E_{exp} = Extinktion der Lösungen, die 4,0 bzw. 5,0 g Salz pro Liter enthalten.

Pufferstammlösung für die Hämolyse

90,0 g Natriumchlorid, 13,7 g anhydri-sches Dinatriummonohydrogenphosphat und 1,90 g anhydri-sches Mononatrium-dihydrogenphosphat werden in destilliertem Wasser gelöst und auf 1 000,0 ml verdünnt.

D. Prüfung auf Beeinflussung der In-vivo-Überlebenszeit roter Blutkörperchen

(Siehe Abschnitt II Absatz 4 der Anlage):

a) Grenzwert:

Mindestens 70 % der roten Blutkörperchen von Vollblut menschlichen Ursprungs, das mit ACD-Antikoagulanslösung 21 Tage lang bei 4 ° bis 6 °C aufbewahrt wurde, müssen nach der Transfusion eine Überlebensrate von 24 Stunden aufweisen. Diese kann mit einer der unter Buchstabe b vorgeschlagenen Methoden bestimmt werden.

b) Empfohlene Methoden:

1. Methode ISO/TC/76/WGD/3, App. E.
2. Ashby-Technik – 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., und Rafferty, J. A.: Differential agglutination of human erythrocytes. J. Lab. Clin. Med. 32: 489 – 501, 1947.
3. Die Methode nach Gibson und Scheitlin – Gibson, J. G., und Scheitlin, W. A.: A method employing radio-active chro-

chromium for assaying the viability of human erythrocytes returned to the circulation after refrigerated storage. J. Lab. Clin. Med. 46: 679–88, 1955.

4. The Strumia method – Strumia, M. M., Taylor, L., Sample, A. B., Colwell, L. S., and Dugan, A. Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr 51. Blood 10: 429–40, 1955.
5. Cr⁵¹–I¹²⁵ technique – Button, L. N., Gibson, J. G., and Walter, C. W. Simultaneous determination of the volume of red cells and plasma for survival studies of stored blood. Transfusion 5: 143–148, 1965.
6. Recommended Method for Radioisotope Red Cell Survival Studies Brit. J. Haemat. 21: 241, 1971.

III. Requirements for anticoagulant solution in plastic containers

Each container shall contain the quantity and formulation of anticoagulant 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 regard to limits for heavy metals, the absence of particulate matter, freedom from toxicity and pyrogenicity.

Done at Strasbourg, this 19th day of April 1982

mium for assaying the viability of human erythrocytes returned to the circulation after refrigerated storage. J. Lab. Clin. Med. 46: 679–88, 1955.

4. The Strumia method – Strumia, M. M., Taylor, L., Sample, A. B., Colwell, L. S., and Dugan, A. Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr 51. Blood 10: 429–40, 1955.
5. Cr⁵¹–I¹²⁵ technique – Button, L. N., Gibson, J. G., and Walter, C. W. Simultaneous determination of the volume of red cells and plasma for survival studies of stored blood. Transfusion 5: 143–148, 1965.
6. Recommended Method for Radioisotope Red Cell Survival Studies Brit. J. Haemat. 21: 241, 1971.

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'apyrogénité.

Fait à Strasbourg, le 19 avril 1982

chromium for assaying the viability of human erythrocytes returned to the circulation after refrigerated storage. J. Lab. Clin. Med. 46: 679 – 88, 1955.

4. Die Methode nach Strumia – Strumia, M. M., Taylor, L., Sample, A. B., Colwell, L. S., und Dugan, A.: Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr 51. Blood 10: 429 – 40, 1955.
5. Die Cr⁵¹- und I¹²⁵-Technik – Button, L. N., Gibson, J. G., und 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. Vorschriften für Antikoagulanslösung in Plastikbehältern

Jeder Behälter hat Antikoagulanslösung in der Menge und Zusammensetzung zu enthalten, die auf dem Etikett für die zu entnehmende Blutmenge angegeben ist.

Die Antikoagulanslösung und/oder die zu ihrer Herstellung verwendeten Bestandteile haben den Erfordernissen der nationalen Pharmakopöe des betreffenden Staates zu entsprechen.

Die Antikoagulanslösung hat den Erfordernissen der nationalen Pharmakopöe des betreffenden Staates hinsichtlich der Grenzwerte für Schwermetalle, der Freiheit von Feststoffen, der Unschädlichkeit und der Pyrogenfreiheit zu entsprechen.

Geschehen zu Straßburg am 19. April 1982

**Zusatzprotokoll
zu dem Europäischen Übereinkommen
über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs**

**Additional Protocol
to the European Agreement
on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin**

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

(Übersetzung)

The member States of the Council of Europe, Contracting Parties to the European Agreement of 15 December 1958 on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin (hereinafter called "the Agreement"),

Les Etats membres du Conseil de l'Europe, Parties contractantes à l'Accord européen du 15 décembre 1958 relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine (ci-après dénommé «l'Accord»),

Die Mitgliedstaaten des Europarats, die Vertragsparteien des Europäischen Übereinkommens vom 15. Dezember 1958 über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs sind (im folgenden als „Übereinkommen“ bezeichnet) –

Having regard to the provisions of Article 5, paragraph 1, of the Agreement, according to which "The Contracting Parties shall take all necessary measures to exempt from all import duties the therapeutic substances of human origin placed at their disposal by the other Parties";

Vu les dispositions de l'article 5, paragraphe 1, de l'Accord aux termes duquel «Les Parties Contractantes prendront toutes mesures nécessaires en vue d'exempter de tous droits d'importation les substances thérapeutiques mises à leur disposition par les autres Parties»;

gestützt auf Artikel 5 Absatz 1 des Übereinkommens, wonach „die Vertragsparteien alle notwendigen Maßnahmen“ treffen, „um die ihnen von den anderen Parteien zur Verfügung gestellten therapeutischen Substanzen menschlichen Ursprungs von allen Eingangsabgaben zu befreien“;

Considering that so far as the member States of the European Economic Community are concerned, the undertaking to grant this exemption falls within the competence of the Community, which possesses the necessary powers in this respect by virtue of the treaty which instituted it;

Considérant qu'en ce qui concerne les Etats membres de la Communauté Economique Européenne, l'engagement d'accorder cette exemption relève de la compétence de ladite Communauté qui dispose des pouvoirs nécessaires à cet effet en vertu du Traité qui l'a instituée;

in der Erwägung, daß für die Mitgliedstaaten der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft die Verpflichtung zur Gewährung dieser Befreiung in die Zuständigkeit der Gemeinschaft fällt, die nach dem Vertrag, durch den sie gegründet wurde, die hierzu erforderlichen Befugnisse besitzt;

Considering therefore that for the purpose of the implementation of Article 5, paragraph 1, of the Agreement, it is necessary for the European Economic Community to be able to become a Contracting Party to the Agreement,

Considerant dès lors que pour les besoins de l'application de l'article 5, paragraphe 1, de l'Accord, il importe que la Communauté Economique Européenne puisse être Partie contractante à l'Accord,

in der Erwägung, daß es zur Durchführung des Artikels 5 Absatz 1 des Übereinkommens erforderlich ist, daß die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft Vertragspartei des Übereinkommens werden kann –

Have agreed as follows:

Sont convenus de ce qui suit:

sind wie folgt übereingekommen:

Article 1

The European Economic Community may become a Contracting Party to the Agreement by signing it. In respect of the Community, the Agreement shall enter into force on the first day of the month following such signature.

Article 1

La Communauté Economique Européenne peut devenir Partie contractante à l'Accord par la signature de celui-ci. L'Accord entrera en vigueur à l'égard de la Communauté le premier jour du mois suivant la signature.

Artikel 1

Die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft kann Vertragspartei des Übereinkommens werden, indem sie es unterzeichnet. Das Übereinkommen tritt für die Gemeinschaft am ersten Tag des Monats in Kraft, der auf die Unterzeichnung folgt.

Article 2

1 This Additional Protocol shall be open for acceptance by the Contracting Parties to the Agreement. It shall enter into force on the first day of the month following the date on which the last of the Contracting Parties has deposited its instrument of acceptance with the Secretary General of the Council of Europe.

Article 2

1. Le présent Protocole additionnel est ouvert à l'acceptation des Parties contractantes à l'Accord. Il entrera en vigueur le premier jour du mois suivant la date à laquelle la dernière des Parties contractantes aura déposé son instrument d'acceptation auprès du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Artikel 2

(1) Dieses Zusatzprotokoll liegt für die Vertragsparteien des Übereinkommens zur Annahme auf. Es tritt am ersten Tag des Monats in Kraft, der auf den Tag folgt, an dem die letzte der Vertragsparteien ihre Annahmeerkunde beim Generalsekretär des Europarats hinterlegt hat.

2. However, this Additional Protocol shall enter into force on the expiration of a period of two years from the date on which it has been opened for acceptance, unless one of the Contracting Parties has notified an objection to the entry into force. If such an objection has been notified, paragraph 1 of this Article shall apply.

Article 3

From the date of its entry into force, this Additional Protocol shall form an integral part of the Agreement. From that date, no State may become a Contracting Party to the Agreement without at the same time becoming a Contracting Party to the Additional Protocol.

Article 4

The Secretary General of the Council of Europe shall notify the member States of the Council of Europe, any State having acceded to the Agreement and the European Economic Community of any acceptance or objection made under Article 2 and of the date of entry into force of this Additional Protocol in accordance with Article 2.

The Secretary General shall also notify the European Economic Community of any act, notification or communication relating to the Agreement.

Done at Strasbourg, the 29th day of September 1982, in English and in French, and opened for acceptance the 1st day of January 1983. Both texts are equally authentic and shall be deposited in a single copy in the archives of the Council of Europe. The Secretary General of the Council of Europe shall transmit certified copies to each member State of the Council of Europe, to any State invited to accede to the Agreement and to the European Economic Community.

2. Néanmoins, ce Protocole additionnel entrera en vigueur à l'expiration d'une période de deux ans à compter de la date à laquelle il aura été ouvert à l'acceptation, sauf si une Partie contractante a notifié une objection à l'entrée en vigueur. Lorsqu'une telle objection a été notifiée, le paragraphe premier de cet article s'applique.

Article 3

Dès la date de son entrée en vigueur, le présent Protocole additionnel fera partie intégrante de l'Accord. A partir de cette date, aucun Etat ne pourra devenir Partie contractante à l'Accord sans devenir en même temps Partie contractante au Protocole additionnel.

Article 4

Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe notifiera aux Etats membres du Conseil de l'Europe, à tout Etat ayant adhéré à l'Accord et à la Communauté Economique Européenne, toute acceptation ou objection au sens de l'article 2 et la date d'entrée en vigueur du présent Protocole additionnel conformément à l'article 2.

Le Secrétaire Général notifiera aussi à la Communauté Economique Européenne tout acte, notification ou communication ayant trait à l'Accord.

Fait à Strasbourg, le 29 septembre 1982, en français et en anglais, et ouvert à l'acceptation le 1^{er} janvier 1983. Les deux textes font également foi et seront déposés en un seul exemplaire dans les archives du Conseil de l'Europe. Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe en communiquera copie certifiée conforme à chacun des Etats membres du Conseil de l'Europe, à tout Etat invité à adhérer à l'Accord et à la Communauté Economique Européenne.

(2) Dieses Zusatzprotokoll tritt jedoch nach Ablauf von zwei Jahren nach dem Zeitpunkt in Kraft, zu dem es zur Annahme aufgelegt wurde, sofern nicht eine der Vertragsparteien einen Einwand gegen sein Inkrafttreten notifiziert hat. Ist ein solcher Einwand notifiziert worden, so findet Absatz 1 Anwendung.

Artikel 3

Vom Zeitpunkt seines Inkrafttretens an ist dieses Zusatzprotokoll Bestandteil des Übereinkommens. Von diesem Zeitpunkt an kann ein Staat nicht Vertragspartei des Übereinkommens werden, ohne gleichzeitig Vertragspartei des Zusatzprotokolls zu werden.

Artikel 4

Der Generalsekretär des Europarats notifiziert den Mitgliedstaaten des Europarats, allen dem Übereinkommen beigetretenen Staaten und der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft jede Annahme bzw. jeden Einwand im Sinne des Artikels 2 sowie den Zeitpunkt des Inkrafttretens dieses Zusatzprotokolls nach Artikel 2.

Der Generalsekretär notifiziert der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft auch jede Handlung, Notifikation oder Mitteilung im Zusammenhang mit diesem Übereinkommen.

Geschehen zu Straßburg am 29. September 1982 in englischer und französischer Sprache und zur Annahme aufgelegt am 1. Januar 1983. Jeder Wortlaut ist gleichermaßen verbindlich und wird in einer Urschrift im Archiv des Europarats hinterlegt. Der Generalsekretär des Europarats übermittelt allen Mitgliedstaaten des Europarats, allen zum Beitritt zu dem Übereinkommen eingeladenen Staaten und der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft beglaubigte Abschriften.

Herausgeber: Der Bundesminister der Justiz – Verlag: Bundesanzeiger Verlagsges.m.b.H. – Druck: Bundesdruckerei Zweigbetrieb Bonn.

Bundesgesetzblatt Teil I enthält Gesetze, Verordnungen und sonstige Veröffentlichungen von wesentlicher Bedeutung.

Bundesgesetzblatt Teil II enthält

- a) völkerrechtliche Vereinbarungen und Verträge mit der DDR und die zu ihrer Inkraftsetzung oder Durchsetzung erlassenen Rechtsvorschriften sowie damit zusammenhängende Bekanntmachungen,
- b) Zolltarifvorschriften.

Laufender Bezug nur im Verlagsabonnement. Postanschrift für Abonnementsbestellungen sowie Bestellungen bereits erschienener Ausgaben: Bundesgesetzblatt, Postfach 13 20, 5300 Bonn 1, Tel. (02 28) 3 82 08 - 0.

Bezugspreis für Teil I und Teil II halbjährlich je 74,75 DM. Einzelstücke je angefangene 16 Seiten 2,35 DM zuzüglich Versandkosten. Dieser Preis gilt auch für Bundesgesetzblätter, die vor dem 1. Januar 1989 ausgegeben worden sind. Lieferung gegen Voreinsendung des Betrages auf das Postgirokonto Bundesgesetzblatt Köln 3 99-509, BLZ 370 100 50, oder gegen Vorausrechnung.

Preis dieser Ausgabe: 8,45 DM (7,05 DM zuzüglich 1,40 DM Versandkosten), bei Lieferung gegen Vorausrechnung 9,45 DM.

Im Bezugspreis ist die Mehrwertsteuer enthalten; der angewandte Steuersatz beträgt 7%.

Bundesanzeiger Verlagsges.m.b.H. · Postfach 13 20 · 5300 Bonn 1

Postvertriebsstück · Z 1996 A · Gebühr bezahlt

Übersicht über den Stand der Bundesgesetzgebung

Die 465. Übersicht über den Stand der Bundesgesetzgebung, abgeschlossen am 31. Oktober 1989, ist im Bundesanzeiger Nr. 217 vom 17. November 1989 erschienen.

Diese Übersicht enthält bei den aufgeführten Gesetzesvorlagen alle wichtigen Daten des Gesetzgebungsablaufs sowie die Hinweise auf die Bundestags- und Bundesrats-Drucksachen und auf die sachlich zuständigen Ausschüsse des Bundestages.

Verkündete Gesetze sind nur noch in der Verkündung folgenden Übersicht enthalten.

Der Bundesanzeiger Nr. 217 vom 17. November 1989 kann zum Preis von 5,80 DM (4,30 DM + 1,50 DM Versandkosten einschl. 7% Mehrwertsteuer) gegen Voreinsendung des Betrages auf das Postgirokonto „Bundesanzeiger“ Köln 834 00-502 (BLZ 370 100 50) bezogen werden.