Изображение государственного Герба Республики Казахстан

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

**ПЛАСТМАССОВЫЕ СКЛАДНЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КРОВИ И КОМПОНЕНОТОВ КРОВИ**

**Часть 4**

**Системы мешков для крови для афереза со встроенными функциями**

*(ISO 3826-4:2015, Plastics collapsible containers for human blood and Mood components –*

*Part 4: Aphaeresis blood bag systems with integrated features, IDT)*

*Настоящий проект стандарта не подлежит*

*применению до его утверждения*

**Комитет технического регулирования и метрологии**

**Министерства торговли и интеграции Республики Казахстан**

**(Госстандарт)**

**Астана**

**Предисловие**

1. **ПОДГОТОВЛЕН И ВНЕСЕН** ТОО «NavyCo»
2. **УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ** Приказом Председателя Комитета технического регулирования и метрологии Министерства торговли и интеграции Республики Казахстан от \_\_\_\_\_\_\_\_ года № \_\_\_\_\_\_
3. Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 3826-4:2015, Plastics collapsible containers for human blood and Mood components –Part 4: Aphaeresis blood bag systems with integrated features, IDT («Складные пластиковые контейнеры для человеческой крови и ее компонентов. Часть 4. Системы контейнеров для крови со встроенными/интегрированными функциями/элементами, предназначенные для аферезных методов»).

Международный стандарт ISO 3826-4:2015 подготовлен Техническим комитетом ISO/ТК 76 Оборудование для переливания, инфузии и инъекций, а также оборудование для обработки крови для медицинского и фармацевтического применения

Перевод с английского языка (en).

Официальный экземпляр международного стандарта, на основе которого подготовлен (разработан) настоящий стандарт, и на которые даны ссылки, имеются в Едином государственном фонде нормативных технических документов.

Официальной версией является текст на государственном и русском языке.

В разделе «Нормативные ссылки» и тексте стандарта ссылочные международные и региональные стандарты актуализированы.

Сведения о соответствии национальных, межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам, приведены в дополнительном приложении В.А.

Степень соответствия - идентичная (IDT).

1. В настоящем стандарте реализованы нормы номенклатуры, правил заготовки, переработки, контроля качества, хранения, реализации крови, ее компонентов, а также правил переливания крови, ее компонентов, утвержденные Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 октября 2020 года № ҚР ДСМ - 140/2020.
2. **ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ**

*Информация об изменениях к настоящему стандарту (рекомендациям по стандартизации) публикуется в ежегодно издаваемом информационном каталоге «Документы по стандартизации», а текст изменений и поправок – в периодически издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в периодически издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты»*

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Комитета технического регулирования и метрологии Министерства торговли и интеграции Республики Казахстан

**Содержание**

[1 Область применения](#_Toc116317181)

[2 Нормативные ссылки](#_Toc116317182)

[3 Термины и определения](#_Toc116317183)

[4 Компоненты](#_Toc116317183)

[5 Требования к конструкции](#_Toc116317183)

[5.1 Лейкоцитарный фильтр](#_Toc116317184)

[5.2 Контрольные пробы (крови)](#_Toc116317185)

[5.3 Игла линии доступа и игла обратной линии](#_Toc116317186)

[5.4 Устройство для защиты от укола иглой (протектор иглы)](#_Toc116317187)

[5.5 Устройство для предварительного взятия проб](#_Toc116317187)

[5.6 Контейнер для хранения эритроцитов](#_Toc116317187)

[5.7 Контейнер для хранения плазмы](#_Toc116317187)

[5.8 Контейнер для хранения тромбоцитов](#_Toc116317187)

[5.9 Устройство для взятия проб после донации крови](#_Toc116317187)

[5.10 Трубки/линии для сбора и первливания/перемещения между частями системы (соединительная трубка)](file:///C:\Users\Asus\Desktop\медицина\3826-4\фигня.docx#_Toc116317187)

5.11 Выходной(ые)лорт(ы)

[6 Требования](#_Toc116317188)

[6.1 Общая информация](#_Toc116317187)

[6.2 Физические требования](#_Toc116317187)

[6.3 Химические требования](#_Toc116317187)

[6.4 Биологические требования](#_Toc116317187)

[7 Упаковка](#_Toc116317189)

[7.1 Общая информация](file:///C:\Users\Asus\Desktop\медицина\3826-4\фигня.docx#_Toc116317187)

[7.2 Срок годности](file:///C:\Users\Asus\Desktop\медицина\3826-4\фигня.docx#_Toc116317187)

[7.3 Материалы упаковки](file:///C:\Users\Asus\Desktop\медицина\3826-4\фигня.docx#_Toc116317187)

[7.4 Герметизация упаковки](file:///C:\Users\Asus\Desktop\медицина\3826-4\фигня.docx#_Toc116317187)

[7.5 Прочность упаковки](file:///C:\Users\Asus\Desktop\медицина\3826-4\фигня.docx#_Toc116317187)

[7.6 Расположение компонентов в производственной упаковке](file:///C:\Users\Asus\Desktop\медицина\3826-4\фигня.docx#_Toc116317187)

[8 Маркировка](#_Toc116317189)

[8.1 Общая информация](#_Toc116317187)

[8.2 Этикетка на пластиковом контейнере](#_Toc116317187)

[8.3 Этикетка на упаковке](#_Toc116317187)

[8.4 Вкладыш с информацией или инструкция по применению](#_Toc116317187)

[8.5 Этикетка на транспортной коробке](#_Toc116317187)

[8.6 Требования к маркировке](#_Toc116317187)

[9 Раствор антикоагулянта и/или консерванта](#_Toc116317187)

[Приложение А *(обязательное)* Химические исследования](#_Toc116317190)

[Приложение В *(обязательное)* Физические испытания](#_Toc116317190)

[Приложение С *(обязательное)* Биологические исследования](#_Toc116317190)

[Приложение ВА *(информационное)* Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным и межгосударственным стандартам](#_Toc116317190)

[Библиография](#_Toc116317210)

**Введение**

В некоторых странах национальные фармакопеи или другие нормативные правовые акты имеют обязательную юридическую силу и приоритет над настоящим стандартом.

Предполагается, что производители или поставщики пластиковых контейнеров в конфиденциальном порядке сообщают национальному контролирующему органу по его запросу полную информацию о пластиковом материале (материалах) и компонентах материалов, а также методах их изготовления, подробности изготовления пластиковых контейнеров, включая химические наименования и количества любых добавок, независимо от того, включены ли они производителями пластиковых контейнеров в изделие или присутствуют е сырье, а также полные сведения о любых использованных добавках.

Удаление универсального лейкоцитарного компонента обязательно в различных странах. Настоящий стандарт ISO 3826 считается основным документом для других стандартов, которые включают технические инновации. Требования в этой части ISO 3826 направлены на:

a) обеспечение поддержания высокого качества крови и ее компонентов в необходимом объеме;

b) обеспечение эффективного и безопасного сбора, идентификации, хранения, разделения и трансфузии содержимого с особым вниманием к уменьшению рисков, связанных с:

- загрязнением, в частности микробиологическим загрязнением;

- воздушной эмболией;

- ошибками в идентификации пластиковых контейнеров и любых представительных образцов содержимого;

- взаимодействием между пластиковым контейнером и его содержимым;

c) обеспечение функциональной совместимости при использовании в сочетании с системами трансфузии, указанными в ISO 1135-4 и ISO 1135-5;

d) предоставление упаковки с соответствующей стойкостью к разрывам и деградации.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

**ПЛАСТМАССОВЫЕ СКЛАДНЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КРОВИ И КОМПОНЕНОТОВ КРОВИ**

**Часть 4**

**Системы мешков для крови для афереза со встроенными функциями**

**Дата введения \_\_\_\_\_\_\_**

# Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования, в том числе к рабочим характеристикам систем контейнеров для заготовки компонентов крови методом афереза со встроенными/интегрированными фикциями/элементами. Системы контейнеров для аферезных методов не обязательно должны содержать все встроенные/интегрированные функции, определенные в настоящем стандарте.

К встроенным/интегрированным элементам относят:

- протектор иглы;

- лейкоцитарный фильтр;

- антибактериальный фильтр (обеспечивающий стерильность);

- устройство предварительного взятия проб;

- контейнер для хранения эритроцитов;

- контейнер для хранения плазмы;

- контейнер для хранения тромбоцитов;

- контейнер для хранения клеток лейкотромбослоя (например, стволовых);

- устройство для взятия проб после донации крови;

- коннекторы для консервирующих растворов, антикоагулянта и замещающего растеора/жидкости.

Настоящий стандарт устанавливает дополнительные требования к системам контейнеров для крови, которые используют для сбора различного количества компонентов крови или клеток путем афереза. Настоящий стандарт применим в отношении автоматических или полуавтоматических систем для сбора крови.

В некоторых странах национальные фармакопеи или другие национальные правила имеют обязательную юридическую силу и приоритет над настоящим стандартом.

# Нормативные ссылки

Для применения настоящего стандарта необходимы следующие ссылочные нормативные документы. Для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного нормативного документа, для недатированных ссылок применяют последнее издание ссылочного документа (включая все его изменения):

ISO 594-2, Cortical fittings with б % (Luer) taper for syringes, needles and certain other medical equipment – Part 2: Lock fittings (Детали соединительные с конусностью 6 %

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*Проект, редакция 1*

(Люэра) для шприцев, игл и другого медицинского оборудования. Часть 2. Люэровские наконечники)1).

ISO 1135-4, Transfusion equipment for medical use – Part 4: Transfusion sets for single use (Оборудование для переливания крови для медицинских целей. Часть 4. Наборы для переливания крови одноразового использования) 2).

ISO 3696, Water for analytical laboratory use – Specification and test methods (Вода для лабораторного анализа. Технические требования и методы испытаний).

ISO 3826-1, Plastics collapsible containers for human blood and blood components – Part 1:Conventional containers (Контейнеры пластиковые гибкие для человеческой крови и ее компонентов. Часть 1. Стандартные контейнеры).

ISO 3826-2, Plastics collapsible containers for human blood and blood components – Part 2: Graphical symbols for use on labels and instruction leaflets (Контейнеры пластиковые гибкие для человеческой крови и ее компонентов. Часть 2. Графические символы для использования на этикетках и в инструкциях).

ISO 3826-3, Plastics collapsible containers for human blood and blood components – Part 3: Blood bag systems with integrated features (Контейнеры пластиковые гибкие для человеческой крови и ее компонентов. Часть 3. Системы контейнеров для крови со встроенным к/интегрированными функциями).

ISO 8536-4, Infusion equipment for medical use – Part 4: Infusion sets for single use. gravity feed (Инфузионное оборудование для медицинского применения. Часть 4. Инфузионные наборы для одноразового использования, для переливания под действием силы тяжести).

ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента рисков).

ISO 10993-4, Biologicalevaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью).

ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы invitro).

IS010993-10, Biologicalevaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and skin sensitization (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия).

ISO 10993-11, Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия).

ISO 10993-12, Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials (Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 12. Подготовка образцов и справочные материалы).

IS015223-1, Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied – Part 1: General requirements (Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании медицинских изделий, на этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1) Будет заменен на ISO 80369-7. Однако для однозначного соблюдения требования настоящего стандарта рекомендуется использовать только указанное в этой ссылке издание.

2) Будет разделен на две части, из которых ISO 1135-4 охватывает наборы для переливания крови для одноразового использования, гравитационной подачи, а новый стандарт ISO 1135-5 охватывает наборы для переливания крови для одноразового использования с аппаратом для инфузии под давлением. Однако для однозначного соблюдения требования настоящего стандарта рекомендуется использовать только указанное в этой ссылке издание.

ISO 15747, Plastic containers for intravenous injections (Пластиковые контейнеры для

внутривенных инъекций).

ISO 23908, Sharps injury protection –Requirements and test methods – Sharps protection features for single-use hypodermic needles, introducers for catheters and needles used for blood sampling (Защита от повреждений острыми предметами. Требования и методы испытаний. Средства защиты от острых предметов для одноразовых игл в целях выполнения подкожных инъекций, вводные устройства для катетеров и иглы, используемые для взятия крови).

1. **Термины и определения**

В настоящем стандарте применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Примечание - ISO и IEC поддерживают терминологические базы данных для использования в стандартизации по следующим адресам: Платформа онлайн-просмотра ISO: доступна по адресу https://www.iso.org/obp; Электропедия IEC: доступна по адресу <https://www.electropedia.org/>.

**3.1** **Аферез** (apheresis): Процесс, при котором кровь, взятая у субъекта, немедленно разделяется на составные части, обычно для того, чтобы выделить или сохранить необходимый компонент крови, в то время как остаток возвращается субъекту.

**3.2 Комплект для процедуры афереза** (aphaeresis set): Замкнутая/закрытая система контейнеров для афереза со встроенными функциями.

Примечание 1 – Также может иметь наименование: комплект для афереза или магистраль.

**3.3 Центрифугирование** (centrifugation): Процесс разделения жидких неоднородных систем в роторах под действием центробежных сил, при котором содержимое разделяется по плотности, наиболее плотное (содержимое) движется к внешней окружности, а наименее плотное - к внутренней.

**3.4** **Соединительное устройство (коннектор)** (connector): Компонент, позволяющий подключить одну часть системы к другой.

**3.5** **Цитратный антикоагулянт** (citrate anticoagulant): Цитрат в составе цитрата натрия или кислой цитрат-декстрозы, который добавляется в кровь по мере ее извлечения из кровотока субъекта и связывает или образует хелатный ионизированный кальций в крови, тем самым препятствуя тем этапам коагуляции, которые зависят от наличия ионизированного кальция.

**3.6** **Зажим** (clamp): Устройство, препятствующее протеканию жидкости через просвет.

Примечание 1 – Зажимы могут быть закрепленными (постоянными) или незакрепленными (временными).

**3.7** **Экстракорпоральный контур** (extracorporeal circuit): Путь, по которому следует цельная кровь или ее компоненты, когда они находятся вне кровообращения субъекта.

**3.8** **Путь прохождения жидкости** (fluid pathway): Путь, по которому проходят жидкости (цельная кровь, компоненты крови, вспомогательные внутривенные растворы) и который состоит из трубок, камер, разъемов (3.4), датчиков давления и игл.

Примечание 1 – Путь, по которому проходит жидкость, должен обеспечить, чтобы жидкость внутри него оставалась стерильной и чтобы в ней не было каких-либо ограничений или препятствий, которые могли бы привести к повреждению клеток или активации "каскада" свертывания крови.

**3.9 Лейкоцитарный фильтр** (leucocyte filter): Фильтр, используемый для уменьшения содержания лейкоцитов в крови или ее компонентах.

**3.10 Опытный/контрольный образец** (pilot sample): Образец, который используется для испытаний и тождественный другим образцам партии.

**3.11 Плазма** (plasma): Жидкий компонент крови.

Примечание 1 - Она составляет около 55% от общего объема крови.

**3.12** **Пластиковый контейнер** (plastics container): Контейнер из пластикового материала, оснащенный трубкой для сбора и иглой, портом, антикоагулянтами и/или растворами-консервантами либо трубкой/магистралью для переливания в другой контейнер и соответствующим контейнером, где это применимо.

**3.13 Тромбоциты (**platelets): Небольшие, с четким контуром клетки неправильной формы, без ядра, участвующие в гемостазе и приводящие к образованию тромбов.

**3.14 Добавочный раствор для тромбоцитов** (platelet additive solution; PAS): Раствор, в котором ресуспендированы тромбоциты (см. 3.13).

**3.15 Добавочный раствор для эритроцитов** (red blood cell additive solution; RAS): Раствор, добавляемый в эритроцитарную массу для увеличения ее срока хранения.

**3.16 Контейнер для хранения тромбоцитов** (platelet storage bag; PSB): Контейнер, подходящий для надлежащего хранения терапевтической дозы концентрата тромбоцитов, полученных при однократной донации крови.

**3.17 Контейнер для хранения эритроцитов** (red blood cell storage bag): Контейнер, подходящий для хранения терапевтической дозы эритроцитов, полученной при однократной донации крови.

**3.18 Устройство для предварительного взятия проб** (pre-collection sampling device): Устройство, интегрированное в донорскую линию систем контейнеров для крови или одноразовых наборов для проведения афереза, предназначенное для того, чтобы пробы крови могли быть получены в начале донации без нарушения стерильности собранных компонентов.

Примечания:

1. Как правило, включает небольшой резервуар, из которого отбирают необходимые пробы крови. Если во время венепункции образуется кожная пробка/участок кожи из места венепункции, она, скорее всего, будет захвачена в резервуар, а не втянута в собранный компонент, тем самым уменьшая риск бактериального загрязнения/контаминации собираемого компонента.
2. Также называется PDS (устройство для взятия проб перед сдачей крови).

**3.19 Устройство для взятия проб после сдачи крови** (post-collection sampling device): Устройство, которое может быть интегрировано для взятия проб компонента крови, например, для тестирования на стерильность или бактериального скрининга.

**3.20 Протектор иглы** (needlestick protection device; NPD): Устройство, встроенное в донорскую линию систем контейнеров для крови, содержащее донорскую иглу и предназначенное для предотвращения нежелательных уколов донорской иглой после ее использования.

Примечание 1 - См. ИСО 23908.

**3.21 Замещающая жидкость** (replacement fluid): Жидкость, используемая во время процедуры афереза для восполнения части или всего объема собранной крови.

**3.22 Предохранительный разъем для антикоагулянта** (anticoagulant safety connector): Соединительное устройство (см. 3.4), специально предназначенное для использования с цитратным антикоагулянтом (см. 3.5) во избежание случайного подключения замещающей жидкости вместо антикоагулянта (см. 3.21).

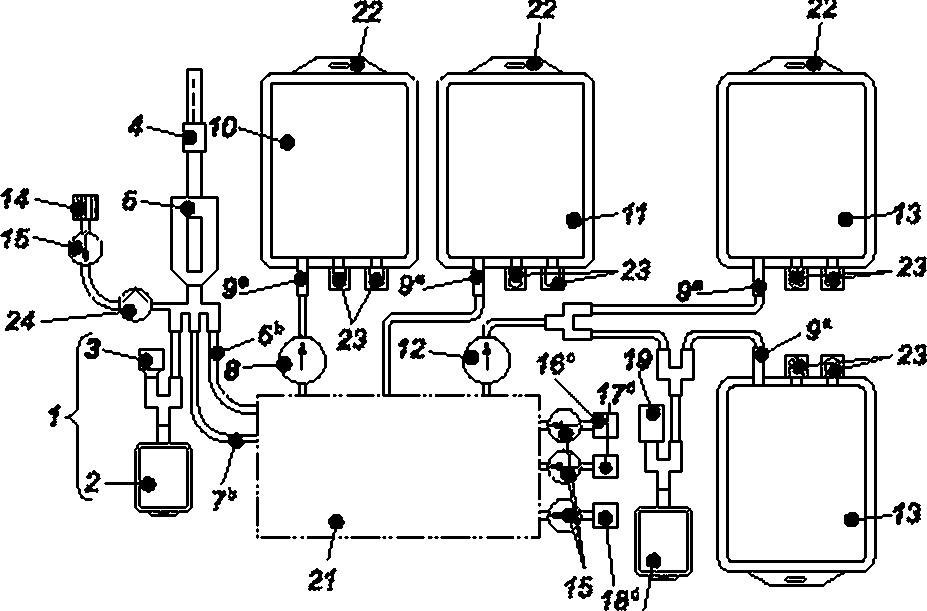
Примечание 1 – Соответствующий стандарт ИСО находится в стадии подготовки (ИСО 18250-8).

**3.23 Срок годности** (shelf-life): Период между датой стерилизации и датой, после которой наборы не должны использоваться.

**3.24 Антибактериальный фильтр** (sterile barrier filter): Фильтр, предназначенный для предотвращения проникновения микроорганизмов или бактерий в стерильную жидкость (см. 3.8).

1. **Компоненты**

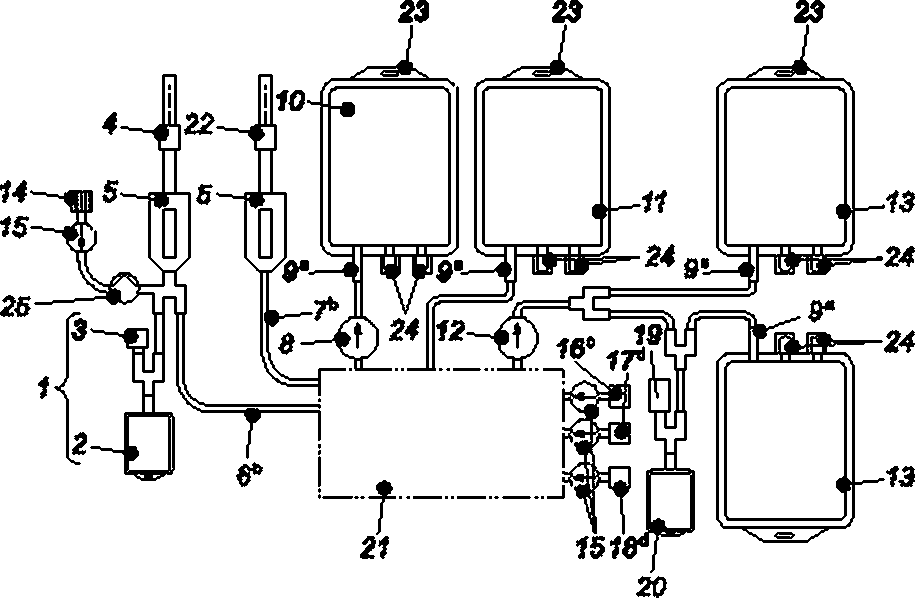
На рисунках 1- 4 приведены компоненты системы контейнеров для афереза со встроенными функциями. Общие чертежи и схемы каждого элемента предназначены только для ознакомления.



**Условные обозначения:**

|  |  |
| --- | --- |
| 1 - устройство для предварительного взятия проб; | 15 – антибактериальный фильтр; |
| 2 - контейнер для взятия проб; | 16 – линия замещающей жидкости/раствора, если применимо к набору, должна быть снабжена спайком в соответствии с ИСО 8536-4 или иглой для емкостей с узкими мембранами; |
| 3 - устройство многократного взятия проб; | 17 - место соединения добавочного раствора для эритроцитов (RAS) с экстракорпоральным контуром – Мэйл Луер коннектор в соответствии с ИСО 594-2; |
| 4 - игла линии/магистрали донации и возврата (или соединительное устройство); | 18 – место соединения добавочного раствора для тромбоцитов (PAS) с экстракорпоральным контуром - фимэйл Луер коннектор адаптер в соответствии с ИСО 594-2; |
| 5 - протектор иглы (NPD); | 19 - порт для взятия пробы на определение бактериальной контаминации; |
| 6 - линия доступа к аферезному экстракорпоральному контуру от донора или пациента; | 20 – контейнер для взятия проб (компонента) после донации; |
| 7 - линия возврата от аферезного экстракорпорального контура донору или пациенту; | 21 – аферезный экстракорпоральный контур (не охваченный настоящим стандартом); |
| 8 - лейкоцитарный фильтр для эритроцитов (LCF); | 22 – прорези для подвешивания; |
| 9 – входной порт; | 23 – выходной порт; |
| 10 - контейнер для хранения эритроцитов; | 24 – дозирующий насос антикоагулянта; |
| 11 - контейнер для хранения плазмы; | а – запирающее устройство. Устройства для  пережатия/перекрытия могут быть размещены на других участках магистрали; |
| 12 – лейкоцитарный фильтр для тромбоцитов (LCF); | b – положение линий может отличаться  от изображенного на рисунке; |
| 13 - контейнер для хранения тромбоцитов (PSB); | c – конструкция спайк/спайк-коннектора определена в ИСО 8536-4; |
| 14 - предохранительный разъем для цитратного антикоагулянта; | <d> - добавочные (консервирующие) растворы являются необязательными и могут отличаться  от изображенных на рисунке |

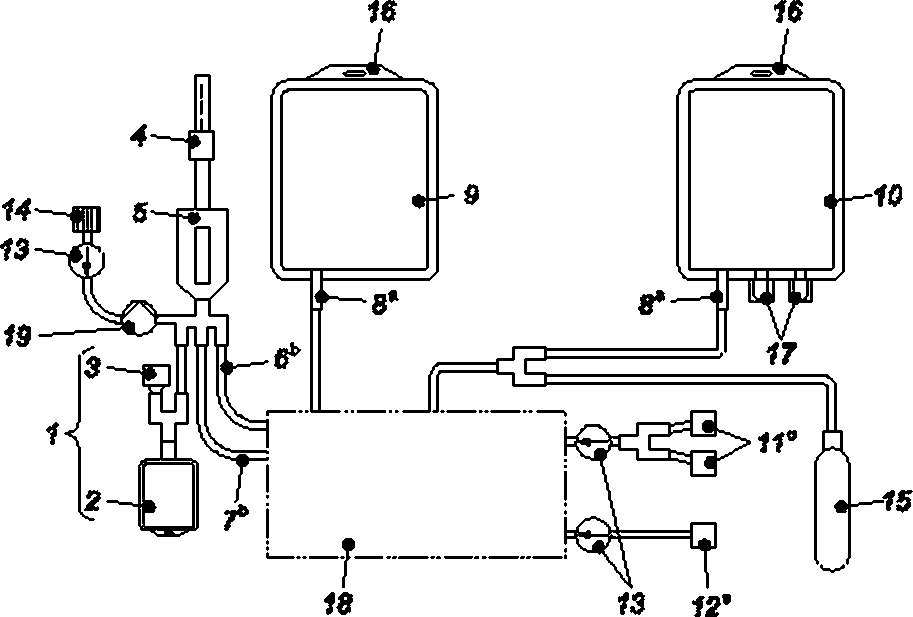
**Рисунок 1 – Схематическое изображение компонентов одноигольной системы контейнеров для донорского афереза со встроенными функциями — контейнер для эритроцитов со встроенным лейкоцитарным фильтром, контейнер для хранения тромбоцитов со встроенным лейкоцитарным фильтром и устройство для взятия проб до/после донации крови**



**Условные обозначения:**

|  |  |
| --- | --- |
| 1 - устройство для предварительного взятия проб; | 16 - линия замещающего раствора, если применимо  к набору, должна быть снабжена спайком в соответствии с ИСО 8536-4 или иглой для емкостей с узкими мембранами; |
| 2 - контейнер для взятия проб; | 17 - место соединения добавочного раствора для эритроцитов (RAS) для подключения к экстракорпоральному контуру – Мэйл Луэр коннектор в соответствии с ИСО 594-2; |
| 3 - устройство взятия проб; | 18 – место соединения добавочного раствора для тромбоцитов (PAS) с экстракорпоральным контуром - фимэйл Луер коннектор адаптер в соответствии с ИСО 594-2; |
| 4 - игла линии донации и возврата (или соединительное устройство); | 19 - порт для взятия проб на определение бактериальной контаминации; |
| 5 - протектор иглы (NPD); | 20 - контейнер для взятия проб (компонента) после донации; |
| 6 - линия доступа к аферезному экстракорпоральному контуру от донора или пациента; | 21 - аферезный экстракорпоральный контур (не охваченный настоящим стандартом); |
| 7 - линия возврата от аферезного экстракорпорального контура донору или пациенту; | 22 - игла (для венепункции) обратной линии (или соединительное устройство) к донору или пациенту; |
| 8 - лейкоцитарный фильтр для эритроцитов (LCF); | 23 - прорези для подвешивания; |
| 9 – входной порт контейнера; | 24 - выходной порт; |
| 10 - контейнер для хранения эритроцитов; | 25 - дозирующий насос антикоагулянта; |
| 11 - контейнер для хранения плазмы; | a - запирающее устройство. Устройства для пережатия/перекрытия могут быть размещены на других участках магистрали; |
| 12 – лейкоцитарный фильтр для тромбоцитов (LCF); | b - положение линий может отличаться от изображенного на рисунке; |
| 13 - контейнер для хранения тромбоцитов (PSB); | c – конструкция спайк/спайк-коннектора определена в ИСО 8536-4; |
| 14 - предохранительный разъем для цитратного антикоагулянта; | d- добавочные (консервирующие) растворы являются необязательными и могут отличаться от изображенных на рисунке |
| 15 – антибактериальный фильтр; |  |

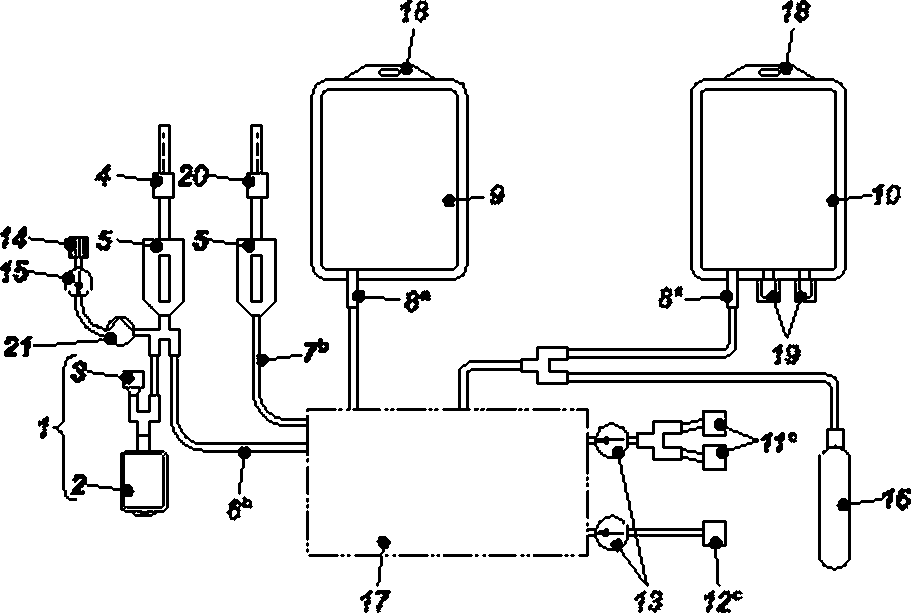
**Рисунок 2 – Схематическое изображение компонентов двуитольной системы контейнеров для донорского эфереза со встроенными функциями – контейнер для сбора эритроцитов со встроенным лейкоцитарным фильтром, контейнер для хранения тромбоцитов со встроенным лейкоцитарным фильтром и устройство для взятия проб до/после донации крови**



**Условные обозначения:**

|  |  |
| --- | --- |
| 1 - устройство для предварительного взятия проб; | 12 - линия для подачи замещающего раствора в соответствии с ИСО 8536-4 или игла для емкостей с узкими перегородками, мембранами; |
| 2 - контейнер для взятия проб; | 13 - антибактериальный фильтр; |
| 3 - устройство многократного  взятия проб; | 14 - предохранительный разъем для цитратного антикоагулянта; |
| 4 - игла линии взятия и возврата; | 15 - пузырек для отбора пробы; |
| 5 – протектор иглы (NPD); | 16 – прорези для подвешивания; |
| 6 - линия доступа к аферезному экстракорпоральному контуру от донора или пациента; | 17 - выходные порты; |
| 7 - линия возврата от аферезного экстракорпорального контура донору или пациенту; | 18 – аферезный экстракорпоральный контур (не охваченный настоящим стандартом); |
| 8 - входной порт; | 19 - дозирующий насос антикоагулянта; |
| 9 – контейнер для отходов; | a - запирающее устройство. Устройства для пережатия/перекрытия могут быть размещены на других участках магистрали; |
| 10 - контейнер для сбора клеток (может иметь кратное количество); | b - положение линий может отличаться от изображенного на рисунке; |
| 11 - линия для подачи физиологического раствора со спайк-коннектором в соответствии с ИСО 8536-4; | c- конструкция спайк/спайк-коннектора определена в ИСО 8536-4 |

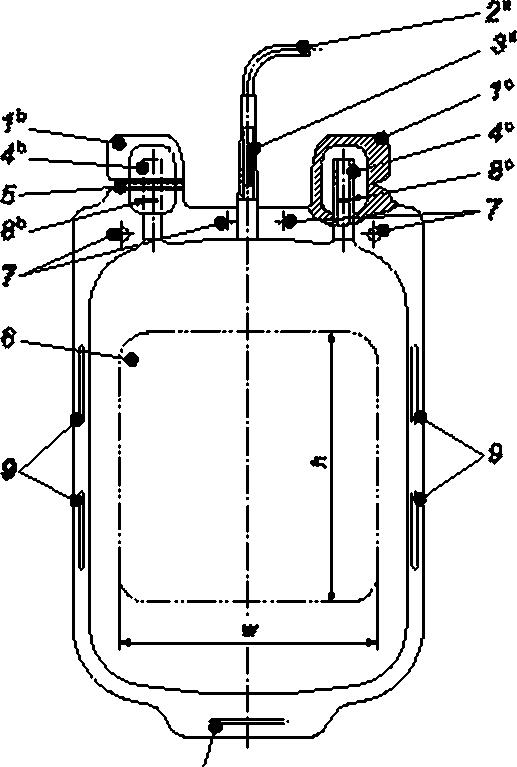
**Рисунок 3 – Схематическое представление компонентов одноигольной системы контейнеров для терапевтического афереза со встроенными функциями – контейнер для сбора клеток, контейнер для отходов и устройство для взятия проб до/поспе донации крови**



**Условные обозначения:**

|  |  |
| --- | --- |
| 1 - устройство для предварительного взятия проб; | 13 - антибактериальный фильтр; |
| 2 - контейнер для взятия проб; | 14 - предохранительный разъем для цитратного антикоагулянта; |
| 3 - устройство взятия проб; | 15 - антибактериальный фильтр; |
| 4 - игла для венепункции; | 16 - пузырек для отбора пробы; |
| 5 - протектор иглы (NPD); | 17 - аферезный экстракорпоральный контур (не охваченный настоящим стандартом); |
| 6 - линия доступа, ведущая к экстракорпоральному контуру от донора или пациента; | 18 – прорези для подвешивания; |
| 7 - линия возврата от экстракорпорального контура донору или пациенту; | 19 - выходной порт; |
| 8 - входной порт; | 20 - игла линии возврата; |
| 9 - контейнер для отходов; | 21 - дозирующий насос антикоагулянта; |
| 10 – контейнер для сбора клеток (может иметь кратное количество) (может иметь несколько); | a - запирающее устройство. Устройства для пережатия/перекрытия могут быть размещены на других участках магистрали; |
| 11 - линия подачи солевого раствора со спайк-коннектором в соответствии с ИСО 8536-4; | b - положение линий может отличаться от изображенного на рисунке; |
| 12 – линия подачи замещающего раствора со спайк-коннектором в соответствии с ИСО 8536-4 или игла для емкостей с узкими мембранами; | c - конструкция спайк/спайк-коннектора определена в ИСО 8536-4 |

**Рисунок 4 – Схематическое изображение компонентов двуигольной системы контейнеров для терапевтического афереза со встроенными функциями – контейнер для сбора клеток, контейнер для отходе» и устройство для взятия проб до/после донации крови**



**Условные обозначения:**

|  |  |
| --- | --- |
| 1 – защита от несанкционированного вскрытия; | 8 – прокалываемая невосстанавливаемая мембрана/крышка (опционально); |
| 2 – трубка для заполнения; | 9 - боковые прорези дополнительно (опционально); |
| 3 - входной порт контейнера; | 10 - прорези для подвешивания; |
| 4 – выходной порт; | a - внутренний диаметр >= 2,7 мм, толщина стенки >= 0,5 мм; |
| 5 - отрывная линия протектора; | b - внешний вид; |
| 6 - область маркировки; | c - вид в поперечном разрезе; |
| 7 - прорези (опционально); | d - запирающее устройство. Устройства для пережатия/перекрытия могут быть размещены на других участках магистрали (опционально) |

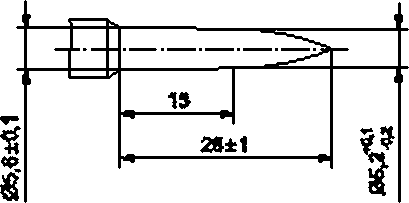
Примечание — См. таблицу 1 для объяснения размеров.

**Рисунок 5 – Схематическое изображение пластикового контейнера**

**Таблица 1 — Размеры областей/участков для маркировки и номинальная вместимость контейнеров для компонентов**

Размеры в миллиметрах

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Номинальная вместимость, (мл)** | **Размеры области маркировки** | |
| ѡ±5 | *h*±5 |
| 100 | 60 | 85 |
| 250 | 90 | 85 |
| 400 | 105 | 105 |
| 500/600 | 105 | 105 |



**Рисунок 6 – Размеры прокалывающего устройства (см. ИСО 1135-4)**

1. **Требования к конструкции**
   1. **Лейкоцитарный фильтр**
      1. Если лейкоцитарный фильтр предусмотрен е качестве встроенной функции, он интегрирован в линию пластикового контейнера в качестве фильтра для компонентов крови. Он предназначен для уменьшения содержания лейкоцитов в одной единице компонента крови. Фильтры могут быть спроектированы для работы под действием силы тяжести, или фильтрации под давлением при температуре 4 ’С, или при температуре окружающей среды, в зависимости от технических требований производителя.

Примечание – На лейкоцитарные фильтры могут распространяться национальные правила и стандарты.

* + 1. Если фильтр является одной из интегрированных функций, производители должны давать рекомендации по предполагаемому использованию лейкоцитарных фильтров с учетом параметров, включая:

- пропускную способность лейкоцитарного фильтра;

- эффективность лейкоредукции;

- температуру фильтрации компонентов крови;

- высоту фильтрации;

- необходимость использования давления.

* 1. **Контрольные пробы (крови)**

Системы контейнеров для донорского афереза со встроенным контейнером для хранения эритроцитов могут быть сконструированы таким образом, чтобы контрольную пробу можно было взять для проведения испытаний на совместимость без проникновения в закрытую систему пластикового контейнера. Это может быть достигнуто, например, с помощью правильной системы нумерации трубок.

Примечание – Количество сегментов для контрольных проб может быть приведено в национальных нормативных документах.

* 1. **Игла линии доступа и игла обратной линии**

**5.3.1** Если игла предусмотрена, игла доступа и обратной линии должна быть снабжена защитным колпачком. Защитный колпачок должен сохранять стерильность на пути прохождения жидкости и должен легко сниматься.

**5.3.2** Для терапевтического афереза игла для венепункции на донорской линии или линии возврата может быть съемной или сменной, чтобы обеспечить подключение к другим средствам венозного доступа (например, к катетеру бедренной вены или катетеру яремной/подключичной вены, центральной линии и т. д.), или должна быть возможность использования игл другого размера, чтобы обеспечить универсальность при различиях в размерах вен и обеспечить больший комфорт для пациента.

* + 1. Иглы для венепункции на донорской линии или линии возврата должны содержать защитное устройство от укола иглой (протектор иглы), например то. которое соответствует требованиям ИСО 23908.
  1. **Устройство для защиты от укола иглой (протектор иглы)**

Оптимальное использование протектора иглы – в соответствии с рекомендациями производителя.

Примечание – Требования к устройствам защиты от укола иглой (протектор иглы) могут быть приведены в национальных нормативных документах.

**5.5 Устройство для предварительного взятия проб**

Устройство для взятия проб перед донацией крови должно обеспечить взятие проб от донора в асептических условиях.

* + 1. Если устройство для предварительного взятия проб включает контейнер для предварительного взятия проб, то его вместимость должна составлять не менее 25 см3 (мл).
    2. Устройство для взятия проб должно быть спроектировано таким образом, чтобы при испытании в соответствии с В.2 средняя скорость потока составляла не менее 50 см3/мин (мл/мин).
    3. Должны быть предусмотрены средства, которые предотвращают возврат крови и/ил и воздуха из места взятия проб в сторону донора после заполнения устройства для взятия проб перед донацией крови. Средства могут быть интегрированы или нет в зависимости от необходимости. Если средства не интегрированы, в сопроводительных документах должны быть указаны применимые средства.

Примечание – В ряде случаев необходимо предусматривать условия взятия проб крови без примеси антикоагулянта и без гемолиза.

* + 1. Оптимальное использование устройства для взятия проб перед донацией   
       крови – в соответствии с рекомендациями производителя.
  1. **Контейнер для хранения эритроцитов**
     1. Контейнер для хранения эритроцитов должен обеспечивать сохранность заготовленных эритроцитов в специальном консервирующем растворе для хранения эритроцитов (RAS) до 42 дней в холодильнике при температуре от 2 °С до 6 °C или в соответствии с национальными стандартами\*.
     2. Пригодность контейнера для замораживания (криоконсервации) эритроцитов в растворе для криоконсервации – в соответствии с рекомендациями производителя.
  2. **Контейнер для хранения плазмы**
     1. Контейнеры для хранения плазмы должны обеспечивать хранение плазмы в течение двух лет при температуре ниже минус - 25 °С.
     2. Пригодность контейнера для замораживания плазмы — в соответствии с рекомендациями производителя.
  3. **Контейнер для хранения тромбоцитов**
     1. Контейнеры для хранения тромбоцитов должны обладать хорошей газопроницаемостью как для кислорода, так и для диоксида углерода (углекислого газа) и должны обеспечивать хранение концентрата тромбоцитов в условиях с контролируемой температурой от четырех до семи дней (при постоянном помешивании).
     2. На способность к сохранению тромбоцитов также влияют количество тромбоцитов, объем концентрата тромбоцитов, размер контейнера и перемешивание, которые оценивают путем наблюдения за циркуляцией и измерением уровня pH. реакции на гипотонический шок и агрегации.
  4. **Устройство для взятия проб после донации крови**
     1. Устройство для взятия проб после донации крови должно обеспечивать взятие проб крови в вакуумные пробирки (вакутейнер) в асептических условиях.
     2. Если устройство для взятия проб после донации крови включает контейнер для проб, вместимость контейнера должна составлять не менее 10 см3 (мл) для контроля бактериальной контаминации.
  5. **Трубки/линии для сбора и переливания/перемещемия между частями системы (соединительная трубка)**
     1. Пластиковый контейнер может быть снабжен одной или несколькими трубками для сбора или переливания/леремещения между частями системы (трубка для соединения контейнеров), чтобы обеспечить сбор/взятие компонентов крови и введение добавочного раствора для эритроцитов или тромбоцитов либо перенос в другой контейнер, например, через лейкоцитарный фильтр.
     2. Если имеется соединительная трубка и если необходимо избежать непредвиденного потока между контейнерами, она должна быть оснащена зажимным устройством, которое при ослаблении или открытии обеспечит свободный лоток компонентов крови в любом направлении. Например, включают зажимные устройства и переламываемый клапан (типа «кликтип»).
     3. Трубки должны быть такими, чтобы они могли герметично запаиваться и не разрушаться при использовании.
     4. В местах соединения не должно быть утечки, и пластиковый контейнер также должен соответствовать требованиям, указанным в 6.2.7.
     5. Требования к стерильному соединению трубок (магистрали)

Конструкция трубки должна обеспечивать свободный перенос компонентов крови между контейнерами. Также конструкция должна позволять соединение трубок, поставляемых одним производителем или разными, с использованием устройства для стерильного соединения полимерных трубок. Как правило, это позволяет присоединить лейкоцитарные фильтры (LCF) или другие необходимые устройства. если они не включены в набор. Устройства для стерильного соединения полимерных трубок соединяют два противоположных конца трубки, сохраняя при этом путь жидкости стерильным.

* + 1. Производители устройств для стерильного соединения полимерных трубок обычно указывают приемлемые размеры трубки (внешний и^или внутренний диаметр и толщину стенки) для использования на своем оборудовании. Производители систем контейнеров для крови для афереэа должны указывать в документации к своей продукции материал, внутренний и внешний диаметр и толщину стенок всех своих трубок, чтобы учреждения Службы крови могли оценить их пригодность для соединения.
    2. В случае, если в учреждениях Службы крови возникает необходимость соединять/спаивать трубки с различными характеристиками, должна быть проведена валидация процесса пайки перед началом использования. Образец минимального протокола для подобных проверок приведен в В.5.
  1. **Выходной(ые) порт(ы)**
     1. Пластиковый контейнер (за исключением контейнера для отходов) должен быть снабжен одним или несколькими выходными портами для введения крови и ее компонентов через устройство для переливания. Порт, который должен иметь прокалываемую, не подлежащую повторной герметизации мембрану, расположенную (14 ± 2) мм от верхней части порта, должен обеспечивать возможность подключения комплекта для переливания крови с устройством для прокалывания мембраны в соответствии с ИСО 1135-4 без утечки при вставке или во время использования, включая опустошения под давлением   
        (см. 6.2.8). Перед прокалыванием мембраны выходной порт должен быть плотно закрыт. При использовании в соответствии с инструкциями производителя прокалывающее устройство не должно повредить пленку пластикового контейнера при установке.

Примечание 1 - Размеры прокаливающего устройства см. в ИСО 1135-4.

При проектировании выходного порта для обеспечения хорошей совместимости с устройствами для прокалывания мембран производителям следует избегать использования очень жестких трубок.

Также следует избегать тонкостенных трубок (<1 мм), так как они имеют тенденцию скручиваться и разрушаться при вставке.

* + 1. Каждый выходной порт должен быть снабжен герметичным, защищенным от несанкционированного доступа протектором для поддержания стерильности внутренней поверхности.
    2. При испытании в соответствии с 6.2.8 соединение между устройством для прокалывания мембран и порта контейнера с компонентом крови не должно иметь признаков утечки.
  1. **Подвешивание**

Пластиковые контейнеры, поставляемые в комплекте, должны иметь соответствующие устройства/приспособления для подвешивания или размещения/фиксации (см., например, прорези для подвешивания на рисунке 5). которые не мешают использованию пластикового контейнера во время сбора, хранения, обработки, транспортирования или введения. Устройства/приспособления для подвешивания или размещения/фиксации контейнера должны выдерживать растягивающую силу в 20 Н. приложенную вдоль продольной оси выходного порта, в течение 60 мин при температуре (23 1 2) ’С без разрушения.

1. **Требования**
   1. **Общая информация**

Пластиковый контейнер должен быть прозрачным, практически бесцветным (см. 6.2.4), гибким, стерильным, не пирогенным, биологически безопасным (см. 6.4) и не разрушаемым в условиях использования (см. 6.2.5). Он должен быть совместим с содержимым при установленных производителем условиях хранения, пластиковый контейнер должен отвечать требованиям стерилизации и не должен слипаться во время стерилизации и хранения в течение срока годности при температуре не выше 40 ’С.

Пластиковый контейнер должен быть биологически, химически и физически стабилен в отношении его содержимого в течение срока годности и не должен допускать проникновения микроорганизмов. Любые вещества, экстрагированные из пластикового контейнера в содержащийся в нем раствор антикоагулянта и/или консерванта, кровь и ее компоненты в результате химического взаимодействия или физического растворения, должны находиться в пределах, установленных настоящим стандартом.

Во многих странах национальные фармакопеи определяют составы различных пластмассовых материалов, таких как гибкий поливинилхлорид (ПВХ) с различными пластификаторами и другими пластмассовыми материалами, в то время как национальные нормативные правовые акты или стандарты могут детализировать соответствующие испытания для оценки химических или физических взаимодействий.

* 1. **Физические требования**
     1. **Условия производства**

Все процессы, связанные с производством, сборкой и хранением пластикового контейнера, должны выполняться в чистых и гигиенических условиях в соответствии с нормативными правовыми актами и международными соглашениями, такими как действующие требования GMP. Все возможные меры предосторожности должны приниматься на всех этапах, чтобы снизить риск случайного загрязнения  
микроорганизмами или инородными веществами.

* + 1. **Стерилизация**
       1. Набор для афереза должен быть стерилизован валидированным методом.
       2. Используемый метод стерилизации не должен отрицательно влиять на материалы или содержимое. а также не должен вызывать какого-либо ослабления соединений и разрушения спаянных швов в пластиковом материале. Форма пластикового контейнера должн соответствовать требованиям таблицы 1 после завершения процесса стерилизации.
       3. Производитель должен иметь возможность предоставить достаточные доказательства относительно эффективности фактически используемого процесса стерилизации. Результаты проверки эффективности стерилизации должны быть включены в каждую партию стерилизации при наличии требования национального контролирующего органа.
    2. **Прозрачность**

При испытании, как указано в В.1. опалесценция суспензии должна быть ощутимой при просмотре через пластиковый контейнер по сравнению с аналогичным пластиковым контейнером, заполненным водой.

* + 1. **Окрашивание**

Материал пластика стерилизованного контейнера не должен быть окрашен до такой степени, чтобы это могло негативно повлиять на оценку цвета крови.

* + 1. **Термостойкость**

Данное требование относится к контейнерам, предназначенным для замораживания.

Пластиковый контейнер, заполненный до указанного производителем объема для хранения водой для лабораторного анализа, должен выдерживать медленное замораживание и хранение при температуре минус 80 °С в течение 24 ч. последующее погружение в воду при температуре (37 ± 2) °C на 60 мин и возврат к температуре   
(23 ± 2) °С. Пластиковый контейнер должен соответствовать требованиям 5.10.3, 5.10.4, 5.12, 6.2.7 и 6.2.11.

* + 1. **Пропускание водяного пара пластиковыми контейнерами, предварительно заполненными раствором для хранения или антикоагулянтом**

Пластиковый контейнер без упаковки должен быть заполнен водой до его номинальной вместимости. как указано в ИСО 3696, запаян, промаркирован как готовый к использованию. Затем пластиковый контейнер хранят в течение 42 дней при температуре (4 ± 2) °С без потери более чем 2 % массовой доли воды из раствора.

Примечание - Для хранения определенных компонентов крови, таких как концентрат тромбоцитов, могут потребоваться определенные скорости газообмена для кислорода и углекислого газа.

* + 1. **Устойчивость к утечкам**
       1. **Контейнеры, предназначенные для центрифугирования**

Если производитель указывает, что пластиковый контейнер пригоден для центрифугирования, то к нему применимы испытания данного подпункта.

После заполнения водой для лабораторного анализа до объема, указанного в эксплуатационной документации, и герметизации (запаивания) пластиковый контейнер не должен протекать в условиях центрифугирования при 5000 м/с2 при температуре (37±2) ° C в течение 10 мин. Затем пластиковый контейнер сжимают между двумя пластинами до достижения внутреннего давления, эквивалентного 40 кПа. при температуре (23 ± 2) °С в течение 10 мин. При визуальном осмотре утечка не допускается.

Для контейнеров из гибкого ПВХ оба испытания следует повторить при температуре (4 ± 2) °С. Пластиковые контейнеры, которые обычно центрифугируют без раствора, должны подвергаться тем же условиям центрифугирования, которые указаны выше, без раствора. После этого пластиковый контейнер должен выдерживать внутреннее давление, эквивалентное 40 кПа. после наполнения до номинальной вместимости.

* + - 1. **Контейнеры, не предназначенные для центрифугирования**

Если производитель указывает, что пластиковые контейнеры не предназначены для центрифугирования, то к контейнеру применяют испытания данного подпункта.

После заполнения водой для лабораторного анализа до объема, указанного а эксплуатационной документации, и герметизации пластиковый контейнер сдавливают между двумя пластинами до внутреннего давления. эквивалентного 40 кПа. при температуре (23 ± 2) °С в течение 10 мин. При визуальном осмотре утечка не допускается.

Примечания:

1 Данное испытание используют для проверки надежности швов контейнера.

2 Когда пластиковый контейнер заполнен раствором антикоагулянта, таким как раствор АСО. или другим раствором с аналогичным pH. можно обнаружить утечку, прижав плэстюсовый контейнер к листам голубой лакмусовой бумаги и наблюдая за появлением розовых пятен на бумаге. Для растворов с другим уровнем pH можно использовать тот же метод *с* соответствующим индикатором. Могут быть использованы альтернативные методы, обеспечивающие, по меньшей мере, ту же степень чувствительности.

* + 1. **Сила, прилагаемая для подключения через порт**

Должна быть возможность прокола перегородки выходного порта контейнера с компонентом крови с помощью устройства для прокалывания мембран, которое соответствует требованиям ИСО 1135-4.

Следует учитывать усилия прокола при определенных условиях (см. [3] и [4]).

* + 1. **Прочность соединения (сила тяги, которую должно выдерживать соединение)**

Когда в порт контейнера для компонентов крови вставляется устройство для прокалывания мембран. соответствующее ИСО 1135-4, оно (соединение) должно выдерживать силу тяги в 15 N в течение 15 с.

* + 1. **Утечка после прокалывания мембраны порта**

Заполняют пластиковый контейнер водой для лабораторного анализа объемом, указанным в эксплуатационной документации, при температуре (23 ± 2) °С. После прокалывания мембраны порта контейнеров, как описано в 6.2.8. прокалывающее устройство должно оставаться в просвете порта в течение 5 ч. Затем помещают пластиковые контейнеры между двумя плоскопараллельными пластинами, нагруженными с внутренним давлением 20 кПа. на 15 с и осматривают на предмет утечки.

* + 1. **Загрязнение твердыми частицами**

Пластиковые контейнеры должны быть изготовлены таким образом, чтобы загрязнение частица и было минимальным.

При проведении испытаний, как описано в В.4. канал для жидкости внутри пластикового контейнера должен быть свободен от видимых частиц.

Примечание – Пределы и процедуры испытаний, приведенные в фармакопеях, например те, которые указаны в Европейской фармакопее для парентеральных растворов, могут применяться для системы контейнеров для крови для афереза. Подобные устройства с одним и тем же целевым назначением могут быть еще одним источником рассмотрения диапазонов размеров частиц и пределов их количества.

* 1. **Химические требования**
     1. **Требования к первичному контейнеру или полимерной пленке**

Полимерная пленка должна соответствовать требованиям, указанным в соответствующих фармакопеях. Это может быть проверено альтернативным способом, как описано в таблице 2.

**Таблица 2 – Допустимая масса остатка полиолефинов и ПВХ при прокаливании**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Испытание** | **Пластиковый материал** | **Максимальное допустимое количество остатка** | **Меты испытания** |
| Остатки при прокаливании | Полиолефины | 0.5 мг/г | ПоА.2 |
| ПВХ. содержащие пластифицирующие добавки | 1 мг/г |

* + 1. **Требования к экстракту (вытяжке)**

Максимально допустимые значения не должны превышать значений, указанных в таблице 3. при проведении испытаний экстракта в соответствии с приложением А.

**Таблица 3 – Максимально допустимые значения для экстрактов/вьпяжек из пластикового контейнера**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Наименование показателя** | **Максимальное допустимое значение** | **Метод испытания** |
| Окисляемые компоненты | 1,5 см3 (мл) | ПоА.4.1 |
| Аммоний | 0.8 мг/дм3 (мг/л) | ПоА.4.2 |
| Хлорид-ионы (СГ) | 4 мг/дм3 (мг/л) | ПоА.4.3 |
| Металлы: Ва. Сг, Си, Pb    Sn, Cd    Al | Для каждого металла: 1 мг/дм3 (мг/л)  Для каждого металла: 0.1 мг/дм3 (мг/л)  0.05 мг/дм3 (мг/л) | ПоА.4.4.1 |
| Тяжелые металлы | 2 мг/дм3 (мг/л) | По А.4.4.2\* |
| Кислотность или щелочность | 0.4 см3 (мл) раствора гидроксида натрия c(NaOH) = 0.01 моль/дм3 (молъ/л) или 0.8 см3 (мл) соляной кислоты. c(HCf) = 0.01 моль/дм3 (моль/л) | По А.4.5 |
| Остаток при испарении | 5 мг или 50 мг/дм3 (мг/л) | По А.4.6 |
| Опалесценция | Слегка опалесцирующий, но не более выраженный, чем у эталонной суспензии | По А.4.7 |
| Окрашивание | Окрашивание отсутствует | По А.4.8 |
| УФ-поглощение | В диапазоне от 230 до 360 нм. 0.25 для пластиковых контейнеров с нокынальмой емкостью s 100 см3 (мл) и 0.2 для пластиковых контейнеров с номинальной емкостью > 100 см3 (мл) | По А.4.9 |
| Извлекаемый пластификатор. например ди (2-этилгексил) фталат (ДЭГФУ) <a> | 15 мг/100 см3 (15 мг/100 мл) | По А.4.10 |
| <a>Только для гибкого ПВХ. содержащего ДЭГФ | | |

Материалы, используемые при изготовлении пластиковых контейнеров для крови человека и ее компонентов, должны быть тщательно подобраны таким образом, чтобы минимизировать риски, возникающие в результате вымывания химических компонентов в содержимое контейнера. Особое внимание должно быть уделено токсичности используемых материалов и биологической совместимости пластикового контейнера с содержимым.

Примечание - Национальные фармакопеи имеют монографии по пластиковым материалам, в которых указаны состав и предел содержания различных компонентов, а также пределы содержания металлов, таких как Ba. Pb. Cd. Sn. Сг и. например, мономеры винилхлорида, где это применимо.

* 1. **Биологические требования**
     1. **Общая информация**

Пластиковый контейнер не должен отрицательно влиять на терапевтическую эффективность кроен и ее компонентов и не выделять вещества, которые могут проявлять чрезмерные токсические, цитотоксические. бактериостатические, бактерицидные, пирогенные или гемолитические реакции.

Исследования биологической безопасности приведены в серии ИСО 10993.

* + 1. **Непроницаемость для микроорганизмов**

Пластиковый контейнер должен быть непроницаемым для микроорганизмов при исследованиях, указанных в С.З.

* + 1. **Совместимость**

При проведении исследований, как указано в С.4 – С.6, пластиковые контейнеры не должны выделять в раствор антикоагулянта/консерванта и/или кровь или ее компоненты какие-либо вещества в таких количествах, чтобы они имели пирогенный, токсичный или гемолитический эффект.

1. **Упаковка**
   1. **Общая информация**

Требования в 7.2-7.6 относятся к пластиковому контейнеру в его герметичной упаковке.

* 1. **Срок годности**

Срок годности пластикового контейнера устанавливает производитель на основании данных о его устойчивости. При содержании раствора антикоагулянта и/или консерванта контейнер должен иметь срок годности, не превышающий время, в течение которого потери воды из контейнера равны массовой доле 5 % при установленных условиях хранения (температуре и влажности) и при кондиционировании в соответствии с ICHQ1 (R2) для соответствующих климатических зон.

* 1. **Материалы упаковки**

Материалы упаковки или любая обработка их внутренней поверхности не должны взаимодействовать с пластиком контейнера или его содержимым и поддерживать рост плесени. Если используются химические фунгициды, должны быть предоставлены доказательства того, что не было вредного проникновения или воздействия на пластиковый контейнер и его содержимое.

* 1. **Герметизация упаковки**

Если упаковка обеспечивает стерильность, она должна быть закрыта таким образом, чтобы ее можно было вскрыть и при этом предотвратить вскрытие или повторное закрытие без признаков того, что герметичность была нарушена.

* 1. **Прочность упаковки**

Упаковка должна быть достаточно прочной, чтобы защитить контейнер в установленных условиях эксплуатации и использования.

* 1. **Расположение компонентов в производственной упаковке**

Пластиковый контейнер и компоненты должны быть размещены в упаковке таким образом, чтобы минимизировать перегибы и деформации магистралей доступа и возврата и других неотъемлемых компонентов системы.

1. **Маркировка**
   1. **Общая информация**

Маркировка пластикового контейнера должна включать требования, указанные в 8.2—8.5. Если используют графические символы – см. ИСО 3826-2 и ИСО 15223-1.

* 1. **Этикетка на пластиковых контейнерах**

За исключением контейнеров для образцов донорской крови (проб крови), на этикетке контейнера должна быть указана следующая информация:

1. наименование и адрес производителя;
2. характеристика и объем (в миллилитрах) или масса (в граммах) и состав раствора антикоагулянта н/или консерванта, включенного в контейнер (если применимо);
3. каталожный номер;
4. обозначение номера партии;
5. дата истечения срока годности, если требуется.

Примечание – Все элементы могут быть дополнительно включены в штрихкод, соответствующий   
коду 128.

* 1. **Этикетка на упаковке**

Этикетка на упаковке должна содержать:

1. наименование и адрес производителя;
2. описание содержимого;
3. каталожный номер;
4. обозначение номера партии;
5. дату истечения срока годности;
6. предупреждение или обозначение, что контейнер предназначен только для одноразового использования;
7. указание или обозначение, определяющее условия стерильности и непирогенности;
8. любые особые условия хранения упаковки;
9. отсылку к вкладышу в упаковке или инструкции по применению для расходного материала для проведения процедуры афереза;
10. особые условия, применимые к окружающей среде и хранению (особенно для комплектов с интегрированными растворами);
11. инструкцию либо обозначение, указывающее на то, что не следует использовать пластиковый контейнер, если имеются какие-либо видимые признаки повреждения.

Если используют прозрачную упаковку, то вся информация согласно 8.2 и 8.3 должна быть представлена на этикетке пластикового контейнера или на вкладыше в упаковке либо в инструкции по применению.

Примечание – Перечисления а)-е) могут быть дополнительно включеные штрихкод, соответствующий 128-му коду.

* 1. **Вкладыш с информацией или инструкция по применению**

Вкладыш должен содержать:

1. наименование и адрес производителя;
2. описание содержимого;
3. состав растворов, интегрированных в систему контейнеров;
4. каталожный номер;
5. установленные условия хранения системы контейнеров;
6. указание на возможность центрифугирования контейнера;
7. целевое назначение;
8. разъяснение всех условных обозначений, используемых на упаковочной коробке, упаковке или при маркировке, если необходимо;

Примечание - Разъяснения могут не требоваться для условных обозначений в соответствии   
с ИСО 15223-1;

1. необходимые инструкции для правильного использования системы контейнеров (если применимо);
2. инструкцию, указывающую на то. что пластиковый контейнер не должен использоваться более чем через n 3) дней после извлечения из упаковки.

Примечание - Допускается указывать инструкцию по применению на этикетке упаковки, а не на вкладыше.

* 1. **Этикетка на транспортной коробке**

Этикетка, которая должна быть видна при укладке и хранении коробок на палете, должна содержать:

1. наименование и адрес производителя.
2. описание содержимого;
3. каталожный номер;
4. обозначение номера партии;
5. дату истечения срока годности;

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3) Если отсутствуют применимые национальные правила, *n* определяет производитель.

1. допустимые особые условия окружающей среды и хранения (особенно для комплектов с интегрированными растворами);

д) если транспортную коробку используют в качестве упаковки – инструкцию, указывающую на то, что пластиковый контейнер не должен использоваться более чем через n 4) дней после извлечения из упаковки.

Примечание – Перечисления с) – е) могут быть дополнительно включены в штрихкод, соответствующий 128-му коду.

Если отсутствуют применимые национальные правила, *п* определяет производитель.

* 1. **Требования к маркировке**

Этикетка на пластиковом контейнере должна быть такой, чтобы:

1. соответствующая область маркировки была предназначена для информации, связанной с производителем и пользователем пластикового контейнера.

Примечание - Как правило. 30 % площади маркировки предназначено для информации производителя, а 70 % - для записей или дополнительной перемаркировки тех. кто заполняет пластиковый контейнер кровью или ее компонентами.

1. часть пластикового контейнера была свободной от маркировки для возможности визуального осмотра содержимого:
2. не допускалось размывания печати на этикетке в материале пластикового контейнера;
3. печать на этикетке была разборчивой во время использования;
4. клей, используемый на этикетке, не должен поддерживать рост плесени, и должны быть предоставлены доказательства, что он не оказал вредного воздействия на пластиковый контейнер и его содержимое;
5. любая попытка снять этикетку приводила к уничтожению этикетки;
6. при испытаниях в соответствии с В.З этикетка не отделялась от пластикового контейнера после контакта с водой. Печать на этикетке или на пластиковом контейнере должна оставаться разборчивой.
7. **Раствор антикоагулянта и/или консерванта**

Качество раствора антикоагулянта и/или консерванта должно соответствовать действующим требованиям (например, требованиям национальной фармакопеи).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4) Если отсутствуют применимые национальные правила, n определяет производитель

## **Приложение А**

*(обязательное)*

**Химические испытания**

**А.1 Общая информация**

Материалы для исследований, контактирующие с кровью и с производными крови, берут из готовых, стерилизованных и, при необходимости, опустошенных пластиковых контейнеров, т. е. в том состоянии, в котором они будут использоваться для процедур переливания, сбора, отделения и введения, включая материал пластика, используемый для контейнера для сбора, и пластиковых трубок, используемых для сбора, переливания, а также любых частей, вступающих в контакт с кровью и ее компонентами.

**А.2 Определение массы остатка при прокаливании**

Навеску испытуемого материала от 1,00 до 2,00 г помещают в предварительно прокаленный до постоянной массы плавильный тигель, нагревают при температуре от   
100 °C до 105 °C в течение 1 ч. Затем нагревают до обугливания при температуре   
(550 ± 25) °C. Дают остыть в эксикаторе и взвешивают. Прокаливание повторяют, пока не будет достигнута постоянная масса. Вычисляют массу остатка при прокаливании на грамм исходного материала.

Могут быть использованы эквивалентные методы, описанные в фармакопеях.

**А.З Подготовка жидкости (вытяжки) для исследования**

Заполняют пустой контейнер до номинального объема водой для инъекций, встряхивают в течение примерно 1 мин, а затем опустошают. Процедуру повторяют дважды. После слива воды для промывания заполняют пустой контейнер до номинального объема водой для инъекций. Затем сжимают контейнер так, чтобы оставшийся воздух вышел из него, а затем закрывают. Экстрагируют (делают вытяжку) контейнер в течение как минимум 30 мин в насыщенном паре под давлением при температуре (121 ± 2) °C. Используют 250 см3 (мл) воды для инъекций в качестве сравнительной жидкости (пустой образец). Время нагрева и охлаждения не входит в требование соблюдения времени цикла, составляющего 30 мин.

При необходимости экстрагирование/вытяжка может быть выполнено(а) на полимерной пленке или необработанном контейнере. Используют образцы с общей площадью поверхности 1500 см2, которая включает в себя обе стороны пластикового листа. Дважды промывают данный материал 100 см3 водой для инъекций и утилизируют воду после использования. Высушивают образцы, заливают их 250 см3 (мл) воды для инъекций и экстрагируют в течение 30 мин насыщенным паром под давлением при температуре   
(121 ± 2) °C. В качестве жидкости для сравнения (пустой образец) обрабатывают воду для инъекций таким же образом.

Исследования на полимерной пленке возможны только в том случае, если пластиковый материал является однородным. Многокомпонентная полимерная пленка должна быть сначала трансформирована в эквивалентный контейнер для селективного испытания внутренней поверхности.

Если контейнер не предназначен для стерилизации при температуре свыше 121 °C, то в качестве альтернативы экстракцию можно проводить при температуре (100 ± 2) °C в течение 2 ч или при температуре (70 ± 2) °C в течение (24 ± 2) ч, и в этом случае выбранная температура не должна быть ниже той, при которой проводят стерилизацию контейнера.

Если раствор, полученный в результате экстракции одного контейнера или одного его образца материала для изготовления, имеет недостаточный объем для проведения всех необходимых испытаний, растворы от двух или более экстракций могут быть объединены для получения смешанного раствора для проведения испытаний. Если к контейнеру применяют альтернативные методы стерилизации, отличные от термической стерилизации, например, у-облучение, стерилизацию оксидом этилена или электронно-лучевую стерилизацию, то используют стерилизованные данным методом контейнеры для приготовления исследуемой жидкости.

**А.4 Исследования**

**А.4.1 Определение окисляемых компонентов**

К 20,0 см3 (мл) экстракта (или холостой пробы) прибавляют 20,0 см3 (мл) раствора перманганата калия с (КМпО4) = 0,002 моль/см3 (моль/л) и 1,0 см3 (мл) серной кислоты с (H2SO4) = 1 моль/см3 (моль/л), кипятят в течение 3 мин. Добавляют 1,0 г йодида калия и титруют раствор тиосульфатом натрия с (Na2S2O3) = 0,01 моль/см3  (моль/л) до светло-коричневого цвета. Затем добавляют пять капель раствора крахмала и титруют до получения бесцветной жидкости.

Вычисляют расход раствора перманганата калия с (КМпО4) = 0,002 моль/см3 (моль/л) для исследуемой жидкости и воды, используемой в качестве сравнительной жидкости. Разница между двумя значениями не должнапревышать 1,5 см3 (мл).

**А.4.2 Обнаружение ионов аммония**

10 см3 (мл) экстракта подщелачивают 2 см3 (мл) раствора гидроксида натрия   
с (NaOH) = 1 моль/см3 (моль/л), разбавляют дистиллированной водой до 15 см3 (мл), затем добавляют 0,3 см3 (мл) реагента Несслера5).

Одновременно готовят раствор сравнения: в 8 см3 (мл) стандартного раствора аммония р (NH) = 1 мг/дм3 (мг/л), добавляют 2 см3 (мл) гидроксида натрия с (NaOH) = 1 моль/см3 (моль/л), разбавляют дистиллированнойводой до 15 см3 (мл), а затем добавляют 0,3 см3 (мл) реагента Несслера.

Через 30 с исследуют раствор, который не должен быть более насыщенного желтого цвета, чем раствор сравнения.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

5) См., например, Европейская фармакопея, ГФ XIII.

**А.4.3 Определение хлорид-ионов**

Смешивают 0,3 см3 (мл) раствора нитрата серебра с (AgNO3) = 0,1 моль/см3 (моль/л) и 0,15 см3 (мл) разбавленной азотной кислоты. В полученный раствор добавляют 15 см3 (мл) экстракта.

Подготавливают раствор сравнения тем же способом, используя вместо экстракта 12 см3 (мл) стандартного раствора хлорид-ионов (5 мг CI- на литр) и 3 см3 (мл) воды.

Смесь встряхивают. Через 2 мин раствор, приготовленный с использованием экстракта, не должен быть более мутным, чем раствор сравнения. Избегают воздействия прямых солнечных лучей на раствор.

**А.4.4 Определение содержания металлов**

А.4.4.1 Свинец и родственные ему тяжелые металлы

Металлы Ba, Cd, Cr, Си, Pb, Sn и AI определяют методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС). Предел обнаружения с использованием ААС может быть повышен путем концентрирования выпариванием исследуемой жидкости в соответствии с А.З, и в этом случае добавляют 2,5 см3 (мл) раствора соляной кислоты р (HCI) =10 г/дм3 (г/л) к 250 см3 (мл) исследуемой жидкости.

А.4.4.2 Альтернативные методы определения тяжелых металлов

Химическое определение общего содержания тяжелых металлов может быть использовано вместо атомно- спектрометрического метода определения металлов в исследуемой жидкости согласно А.З. 1,2 см3 (мл) тиоацетамидного реагента добавляют к 12 см3 (мл) экстракта и 2 см3 (мл) буферного раствора ацетата аммония (pH = 3,5) и сразу перемешивают.

Подготавливают раствор сравнения тем же способом, используя 10 см3 (мл) раствора свинца р (РЬ2+) == 2 мг/дм3 (мг/л), и добавляют 2 см3 (мл) исследуемой жидкости. Через 2 мин исследуют раствор; он не должен быть более глубокого коричневого оттенка, чем сравнительный раствор.

**А.4.5 Определение кислотности или щелочности**

После добавления двух капель раствора фенолфталеина 10 см3 (мл) исследуемой жидкости не должны окрашиваться в красный цвет. Однако при добавлении менее 0,4 см3 (мл) гидроксида натрия с (NaOH) = 0,01 моль/см3 (моль/л) жидкость должна иметь красный цвет. После добавления 0,8 см3 (мл) соляной кислоты с (HCI) = 0,01 моль/см3 (моль/л) окраска должна исчезнуть. При добавлении пяти капель раствора метилового красного она должна приобрести красно-оранжевый цвет.

**А.4.6 Определение (сухого) остатка при испарении**

Выпаривают 100 см3 (мл) экстракта на водяной бане и высушивают при температуре 105 °C до стабилизации массы.

**А.4.7 Определение мутности и степени опалесценции**

А.4.7.1 Общая информация

Используют идентичные пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с плоским основанием и внутренним диаметром от 15 до 25 мм, сравнивают исследуемую жидкость со свежеприготовленной суспензией, как описано ниже. Глубина слоя составляет 40 мм. Сравнивают растворы при рассеянном дневном свете через 5 мин после приготовления контрольной суспензии, рассматривают их вертикально на черном фоне. Рассеяние света должно быть таким, чтобы контрольную суспензию 1 можно было легко отличить от воды, а контрольную суспензию 2 легко отличить от контрольной суспензии 1.

А.4.7.2 Реагенты

А.4.7.2.1 Раствор сульфата гидразина

Растворяют 1 г сульфата гидразина в воде и доводят до 100 см3 (мл). Дают настояться в течение 4 – 6 ч.

А.4.7.2.2 Раствор гексаметилентетрамина

Растворяют 2,5 г гексаметилентетрамина в 25 см3 (мл) воды в стеклянной колбе вместимостью 100 см3 (мл).

А.4.7.2.3 Первичная опалесцирующая суспензия

Добавляют к раствору гексаметилентетрамина (см. А.4.7.2.2) 25 см3 (мл) раствора сульфата гидразина (см. А.4.7.2.1). Смешивают и оставляют на 24 ч.

Данная суспензия стабильна в течение 2 мес при условии хранения в стеклянной упаковке без дефектов поверхности. Суспензия не должна прилипать к стеклу и должна быть хорошо перемешана перед использованием.

А.4.7.2.4 Образец опалесценции

Разбавляют 15 см3 (мл) первичной опалесцирующей суспензии (см. А.4.7.2.3) водой до 1000 см3 (мл).

Данная суспензия должна быть свежеприготовленной и должна храниться не более   
24 ч.

А.4.7.2.5 Образцы суспензии сравнения

Подготавливают суспензии сравнения в соответствии с таблицей А.1. Смешивают и встряхивают перед использованием.

**Таблица А.1 – Образцы суспензии сравнения**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Образец суспензии** | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **Объем образца опалесценции, см3 (мл)** | 5 | 10 | 30 | 50 |
| **Объем воды, см3 (мл)** | 95 | 90 | 70 | 50 |

А.4.7.3 Обработка результатов

А.4.7.3.1 Жидкость считается прозрачной, если ее чистота такая же, как у воды или используемого растворителя, при исследовании в условиях, описанных выше, или если ее опалесценция не более выражена, чем у образца суспензии 1.

А.4.7.3.2 Жидкость считается слегка опалесцирующей, если ее опалесценция является более выраженной, чем описано в А.4.7.3.1, но не более выраженной, чем у образца суспензии 2.

А.4.7.3.3 Жидкость считается опалесцирующей, если ее опалесценция является более выраженной, чем описано в А.4.7.3.2, но не более выраженной, чем у образца суспензии 3.

А.4.7.3.4 Жидкость является высоко опалесцирующей, если ее опалесценция более выражена, чем описано в А.4.7.3.3, но не более выраженной, чем у образца суспензии 4.

**А.4.8 Определение цветности раствора**

А.4.8.1 Общая информация

Проверку цветности раствора в диапазоне коричнево-желто-красного проводят одним из двух методов, указанных в А.4.8.2 и А.4.8.3.

А.4.8.2 Метод 1

Используют две пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла, имеющие внутренний диаметр 12 мм, сравнивают 2 см3 (мл) исследуемой жидкости, в качестве раствора сравнения используют 2 см3 (мл) воды. Сравнивают интенсивность окраски при рассеянном дневном свете, рассматривая их горизонтально на белом фоне.

А.4.8.3 Метод 2

Используют пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла, имеющие внутренний диаметр 16 мм, сравнивают 10 см3 (мл) исследуемой жидкости с 10 см3 (мл) воды. Осматривают столбик жидкости вниз по вертикальной оси пробирки при рассеянном дневном свете на белом фоне.

А.4.8.4 Обработка результатов

Жидкость считается бесцветной, если она выдерживает сравнение с водой при исследовании в условиях, указанных в методе 1 или 2.

**А.4.9 Определение УФ-поглощения**

Определяют степень УФ-поглощения экстракта в кювете с внутренним световым путем на расстоянии 1 см от заготовки. Поглощение определяют в диапазоне от   
230 до 360 нм.

**А.4.10 Определение ди (2-этилгексил)фталата (ДЭГФ) пластификатора в экстракте**

Примечание - Данное определение применяют только к гибкому ПВХ, содержащему ДЭГ Ф.

А.4.10.1 Реагенты

А.4.10.1.1 Этанол, объемная доля <р в диапазоне от 95,1 % до 96,6 %, плотность р в диапазоне от 0,8050 до 0,8123 г/см3 (г/мл).

А.4.10.1.2 Экстракционный растворитель, этанол: смесь воды, плотностью р от 0,9373 до 0,9378 г/см3 (г/мл), при определении пикнометром.

А.4.10.1.3 Ди(2-этилгексил) фталат (С24Н38О4), бесцветная маслянистая жидкость, нерастворимая в воде, растворимая в органических растворителях; плотность р в диапазоне от 0,982 до 0,986 г/см3 (г/мл), показатель преломления при температуре 20 °C для D-линии спектра натрия (589 нм) в диапазоне от 1,486 до 1,487.

А.4.10.2 Приготовление стандартных растворов

А.4.10.2.1 Раствор 1

Растворяют 1 г ДЭГФ (см. А.4.10.1.3) в этаноле (см. А.4.10.1.1) и объем доводят этанолом до 100 см3 (мл).

А.4.10.2.2 Раствор 2

Разбавляют 10 см3 (мл) раствора 1 (см. А.4.10.2.1) и объем доводят этанолом до 100 см3 (мл).

А.4.10.2.3 Контрольные растворы от А до Е

а) Раствор А: Разбавляют 20 см3 (мл) раствора 2 (см. А.4.10.2.2) и доводят до 100 см3 (мл) растворителем для экстракции (см. А.4.10.1.2) содержание ДЭГФ: 20 мг/100 см3(20 мг/100 мл).

б) Раствор В. Разбавляют 10 см3 (мл) раствора 2 и доводят до 100 см3 (мл) растворителем для экстракции содержание ДЭГФ: 10 мг/100 см3 (10 мг/100 мл).

с) Раствор С: Разбавляют 5 см3 (мл) раствора 2 и доводят до 100 см3 (мл) растворителем для экстракции содержание ДЭГФ: 5 мг/100 см3 (5 мг/100 мл).

д) Раствор D: Разбавляют 2 см3 (мл) раствора 2 и доводят до 100 см3 (мл) растворителем для экстракции содержание ДЭГФ: 2 мг/100 см3 (2 мг/100 мл).

е) Раствор Е: Разбавляют 1 см3 (мл) раствора 2 и доводят до 100 см3 (мл) растворителем для экстракции содержание ДЭГФ: 1 мг/100 см3 (1 мг/100 мл).

А.4.10.3 Калибровочный график

Измеряют оптическую плотность растворов (см. А.4.10.2.3) при 272 нм, используя экстракционный растворитель в качестве раствора сравнения, и строят график абсорбции в зависимости от концентрации ДЭГФ.

А.4.10.4 Процедура экстракции

Заполняют пустой пластиковый контейнер до половины номинальной емкости через трубку для сбора объемом экстракционного растворителя, нагретого до температуры 37 °C. Полностью удаляют воздух из пластикового контейнера и запаивают трубку для сбора. Размещают наполненный пластиковый контейнер в горизонтальном положении на водяную баню, поддерживаемую при температуре (37 ± 1) °C, на (60 ± 1) мин, не встряхивая. Снимают пластиковый контейнер с водяной бани, осторожно переворачивают его 10 раз и переносят содержимое в стеклянную колбу.

Измеряют максимальное поглощение при 272 нм, используя экстракционный растворитель в качестве эталонного раствора.

А.4.10.5 Описание результатов

Определяют количество экстрагируемого ДЭГФ, сравнивая результат, полученный для пластикового контейнера (см. А.4.10.4) с калибровочным графиком поглощения для стандартных растворов (см. А.4.10.3)**.**

## **Приложение В**

*(обязательное****)***

**Физические испытания**

**В. 1. Испытание на прозрачность (мутность)**

Заполняют пустой пластиковый контейнер до его номинальной вместительности первичной опалесцирующей суспензии (см. А.4.7.2.3), разбавленной до поглощения от 0,37 до 0,43 при 640 нм (коэффициент разбавления примерно 1:16), в кювете с длиной поглощающего слоя 1 см.

**В. 2. Скорость наполнения**

Из резервуара, содержащего достаточное количество жидкости при температуре (37 ± 2) °C, имеющего вязкость 3,4 • 10-6 м2/с при температуре 37 °C и под давлением 9,3 кПа, заполняют пластиковый контейнер при температуре (23 ± 2) °C через иглу для взятия крови, как указано в 5.7, на одном гидростатическом уровне с верхней частью контейнера.

Примечание – Подходящей жидкостью для использования в данном испытании является раствор глюкозы в воде 400 г/дм3 (г/л).

**В. 3. Испытание на износоустойчивость маркировки**

На первом этапе пластиковый контейнер, заполненный до максимальной вместительности и запаянный, хранят в течение 24 ч при температуре (4 ± 2) °C. После первого этапа продолжают хранение в течение 24 ч при температуре минус (30 ± 5) °C. Затем погружают пластиковый контейнер в водопроводную воду на 1 ч при температуре (37 ± 2) °C.

**В. 4. Определение загрязненности твердыми частицами**

В. 4.1. Осматривают пластиковые контейнеры, содержащие растворы антикоагулянтов и/или консервантов, как описано в В.4.3.

В.4.2. Заполняют в условиях чистого помещения пустой пластиковый контейнер очищенной водой,который предварительно был отфильтрован через мембранный фильтр с диаметром пор ≤ 0,2 мкм. Используют объем воды, соответствующий номинальной вместимости контейнера.

Примечание - Стандартного теста на жидкие частицы для медицинских устройств не существует. Методы сбора и анализа и содержание твердых частиц варьируется в зависимости от цели оценки и местоположения твердых частиц. Например, в фармакопеях указаны пределы размеров частиц, но для наборов со встроенными фильтрами волокна должны тоже учитываться.

В.4.3. Проверяют жидкость в пластиковом контейнере подходящим методом, который легко обнаружит видимые частицы.

**В. 5. Испытание на стерильность соединений трубок**

Данное испытание применимо к трубкам, которые подходят для использования с устройством для стерильного соединения магистрали (SWD). Перед началом работы устанавливают и откалибровывают SWD. а также обучают пользователей.

Убеждаются, что размеры трубок соответствуют установленным допускам SWD.

Выполняют стерильные соединения между сегментами длиной 12 см для каждой комбинации трубок, приведенной в таблице В.1, в строгом соответствии с инструкциями производителя УДССМ. Определяют каждый шов индивидуально.

После завершения визуально осматривают все спаянные швы на наличие дефектов.

Проверяют давлением все спаянные швы на герметичность, закрыв один конец трубки, а затем применяют манометрическое давление 50 кПа в течение 10 с к открытому концу трубки, при этом спаянный шов погружают под воду. Проверяют наличие пузырьков воздуха на спаянном шве. Дефекты не допускаются.

Измеряют разрывную деформацию каждого спаянного шва, растягивая отрезок трубы со скоростью 500 мм/мин с помощью универсального прибора для испытания на растяжение. Каждый спаянный шов должен выдерживать растяжение минимум 40 Н при температуре (23 ± 2) °C (см. также [5]).

**Таблица В.1 – Количество испытываемых стерильных соединений**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Состояние трубки** | **Сухое/сухое** | **Влажное/влажное** | **Сухое/влажное** | **Влажное/сухое** |
| Трубка Х/трубка У | 5 образцов | 5 образцов | 10 образцов | 10 образцов |

Влажное состояние может быть достигнуто либо с помощью биологических жидкостей (например, плазмы), либо растворов антикоагулянтов/консервантов.

## **Приложение С**

*(обязательное)*

**Биологические исследования**

**С.1 Общая информация**

Общие биологические исследования для медицинских изделий – см. в серии ИСО 10993. Производители должны проводить соответствующие исследования, чтобы продемонстрировать биологическую совместимость со всеми применимыми частями   
ИСО 10993.

**C. 2 Приготовление растворов для исследований**

**С.2.1 Исследование жидкости I (полярный экстрагент)**

Заполняют дважды пустой пластиковый контейнер до номинальной вместимости водой для инъекций, встряхивают в течение примерно 1 мин, а затем опорожняют. После слива промывочной воды заполняют пустой контейнер достаточным количеством стерильного, не содержащего эндотоксинов раствора хлорида натрия 6) p(NaCI) = 9 г/дм3 (г/л), чтобы отношение внутренней поверхности пустого контейнера, выраженного в квадратных сантиметрах, до объема раствора хлорида натрия, выраженного в миллилитрах, составляло не менее 6:1. Затем контейнер сжимают так, чтобы оставшийся воздух вышел из него, после чего закрывают. Если контейнер упакован в дополнительный пакет, извлекают его не менее (60 ± 12) мин в насыщенном паре под давлением при температуре (121 ± 2) °C. Выполняют экстракцию необходимого количества контейнеров для получения как минимум 250 см3 (мл) экстракта. Смешивают экстракты из отдельных контейнеров после их охлаждения. Обрабатывают в колбе таким же образом 250 см3 (мл) стерильного, не содержащего эндотоксинов изотонического раствора хлорида натрия в качестве жидкости для сравнения (пустой образец).

**С.2.2 Исследование жидкости II (неполярный экстрагент)**

Подготавливают исследуемую жидкость (экстракт) II таким же образом, как и испытываемую жидкость I в соответствии с С.2.1, но:

- высушивают пустые контейнеры после промывки водой для инъекций при температуре 50 °C в течение 1 ч или до тех пор, пока влажность больше не будет определяться визуальным осмотром;

- используют кунжутное масло для парентерального применения 7) или хлопковое масло 8) в качестве экстракционного агента;

- используют кунжутное масло для парентерального применения 7) или хлопковое масло 8) в качестве сравнительной жидкости в соответствии с используемыми экстракционными агентами;

- используют описанный неполярный экстрагент в конкретном биологическом тесте.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

6) См. ссылку [1]

7) См. Европейскую фармакопею или Фармакопею США

8) Фармакопея США

**С.З Исследование на непроницаемость для микроорганизмов**

Заполняют пустые контейнеры до их номинальной вместимости в стерильных условиях питательной средой для культур, например, казеиново-соевую пептонную муку пептонного мясного бульона (CaSo). Погружают контейнеры или их соответствующие части в суспензию приблизительно 106 КОЕ/см3 (КОЕ/мл) заражающего микроорганизма (например, Bacillus atropheus, NCTC 10073) как минимум на 30 мин. Вынимают контейнеры из суспензии и промывают стерильной водой. Инкубируют контейнеры в течение по крайней мере семи дней при температуре, подходящей для заражающего организма (например, 37 °C для Bacillus atropheus).

Контейнер, подготовленный таким же образом, содержимое которого инокулируют 1 см3 (мл) культуры\ контрольного штамма, служит в качестве изделия для положительного контроля, или подготавливают образец с положительным контролем, используя один контейнер, заполненный питательной средой. Это может быть достигнуто путем прокалывания конкретной области контейнера.

Изучают содержимое на предмет роста микробов. Положительный контроль должен быть мутным. Испытуемые изделия не должны быть мутными.

**С.4 Исследование на бактериальные эндотоксины**

Проводят исследования на бактериальные эндотоксины согласно соответствующей фармакопее.

**С.5 Исследование на цитотоксичность**

Проводят исследование на цитотоксичность в соответствии с ИСО 10993-5.

**С.6 Исследование на гемолиз**

**С.6.1 Общая информация**

См. также ИСО 10993-4.

**С.6.2 Приготовление суспензии эритроцитов**

Разводят одну часть объема свежезаготовленной крови человека, которая была антикоагулирована в соответствии с национальной фармакопеей, пятью объемными частями стерильного раствора хлорида натрия p(NaCI) = 9 г/дм3 (г/л) и центрифугируют в течение 5 мин в центрифуге от 1500 до 2000 д. Аспирируют раствор супернатанта и повторяют обработку эритроцитов в тех же условиях и с тем же объемом раствора хлорида натрия.

Полученные таким образом эритроциты разбавляют стерильным раствором хлорида натрия в соотношении 1:9 р (NaCI) = 9 г/дм3 (г/л). Данную суспензию можно использовать не более 6 ч с учетом хранения при температуре (23 ± 2) °C.

**С.6.3 Процедура исследования (методика)**

Выпаривают 125 см3 (мл) исследуемой жидкости, приготовленной в соответствии с А.З, при температуре 100 °C. Растворяют остаток после выпаривания в 5 см3 (мл) стерильного раствора хлорида натрия p(NaCI) = 9 г/дм3 (г/л), смешивают с 1 см3 (мл) суспензии эритроцитов и выдерживают в течение 20 мин при температуре (37 ± 1) °C. Затем центрифугируют смесь в течение 5 мин при 1500 – 2000 д.

Готовят контрольный раствор одновременно в тех же условиях, но без добавления выпаренного остатка исследуемого раствора.

Измеряют поглощение исследуемого раствора по сравнению с контрольным раствором при 540 нм в кювете с внутренним световым путем 1 см. Поглощающая способность исследуемого раствора не должна отличаться от поглощающей способности контрольного раствора более чем на 10 %.

Летучие компоненты в исследуемом растворе не могут быть обнаружены описанной методикой. Однако концентрация исследуемого раствора должна приводить к более высокой чувствительности методики.

**С.7 Методы биологических исследований**

Методы биологических исследований приведены в таблице С.1.

ИСО 10993-1 следует рассматривать как руководство при оценке биологической безопасности.

**Таблица С.1 – Биологические методы исследований**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ссылка** | **Биологическое исследование** | **Метод исследования, рекомендуемый для использования** |
| С.7.1 | Взаимодействие с кровью | ИСО 10993-4а |
| С.7.2 | Цитотоксичность клеточной культуры | ИСО 10993-5 Фармакопея США, биологические тесты на реактивность в лабораторных условиях <87> |
| С.7.3 | Гемолиз | ИСО 10993-4 Европейская фармакопея (глава 3.2.3) |
| С.7.4 | Системная инъекция (острая токсичность) | ИСО 10993-11 Фармакопея США, тесты биологической реактивности в естественных условиях <88> |
| С.7.5 | Аллергены | ИСО 10993-10 |
| С.7.6 | Внутрикожная инъекция (раздражение) | ИСО 10993-10 Фармакопея США, тесты биологической реактивности в естественных условиях <88> |
| С.7.7 | Тестирование на пирогены | Европейская фармакопея (глава 2.6.8) Фармакопея США (общие тесты и анализ, <151 >)  Японская фармакопея (глава 4.04) |
| а Предлагаемый выбор теста на взаимодействие с кровью: уровень 1 – непрямое направление кровотока; уровень 2 - кровообращение. | | |

## **Приложение ВА**

*(информационное)*

**Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным  
и межгосударственным стандартам**

*Таблица ВА. 1*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Обозначение ссылочного международного стандарта** | **Степень соответствия** | **Обозначение и наименование соответствующего национального (межгосударственного) стандарта** |
| ISO 1135-4 | - | \* |
| ISO 1135-5 | - | \* |
| ISO 3696 | MOD | ГОСТ Р 52501—2005 (ИСО 3696:1987) «Вода для лабораторного анализа. Технические условия» |
| ISO 10993-4 | IDT | ГОСТ ISO 10993-4—2020 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью» |
| ISO 10993-5 | IDT | ГОСТ ISO 10993-5—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro» |
| ISO 10993-10 | IDT | ГОСТ ISO 10993-10—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия» |
| ISO 10993-11 | IDT | ГОСТ ISO 10993-11—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия» |
| \*- Соответствующий национальный (межгосударственный) стандарт отсутствует. До его принятия рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта.  Примечание – В настоящей таблице использованы следующие условные обозначения степени соответствия стандартов:  - MOD - модифицированные стандарты;  - IDT - идентичные стандарты. | | |

# Библиография

1. EN 15986 Symbol for use in the labelling of medical devices — Requirements for labelling of medical devices containing phthalates (Символы для использования при маркировке медицинских устройств. Требования к маркировке медицинских устройств, содержащих фталаты).
2. Nightingale M.J., Lees B., Biset R., Mertens W., Use of a (proposed) standard protocol to validate Terumo TSCD-II connections between dissimilar blood bag tubing. Vox Sang. 2006, 91 pp. 241 – 269.
3. Nightingale M.J., Improving compatibility between blood packs and transfusion sets. Transfus. Med. 2006, 16 pp. 11 – 15.
4. Nightingale M.J., Leimbach R., An evaluation of proposed changes to International Standards for blood bags and transfusion sets to improve their compatibility. Transfus. Med. 2008, 18 pp. 281 – 286.
5. International Council for Commonality in Blood Banking Automation, Inc. (ICCBBA) (see [www.iccbba.org](http://www.iccbba.org)).
6. International Society for Blood Transfusion (ISBT). see [www.isbtweb.org](http://www.isbtweb.org).
7. EC GMP Good Manufacturing Practice see <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm>.
8. European Pharmacopoeia.
9. United States Pharmacopeia.
10. Japanese Pharmacopeia.

**МКС 11.040.20**

**Ключевые слова:** контейнеры для крови, системы контейнеров, аферез, встроенные/интегрированные элементы, плазма, эритроциты, тромбоциты, этикетка

**МКС 11.040.20**

**Ключевые слова:** контейнеры для крови, системы контейнеров, аферез, встроенные/интегрированные элементы, плазма, эритроциты, тромбоциты, этикетка

РАЗРАБОТЧИК:

Товарищество с ограниченной ответственностью «NavyCo»

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Директор  ТОО «NavyCo» |  | А. Нуртазин |
| Эксперт  ТОО «NavyCo» |  | А. Ибраева |