

I. Disposiciones generales

JEFATURA DEL ESTADO

16431 INSTRUMENTO de ratificación del Acuerdo Europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano, hecho en París el 15 de diciembre de 1958, y del Protocolo Adicional hecho en Estrasburgo el 29 de septiembre de 1982 y abierto a la aceptación el 1 de enero de 1983.

JUAN CARLOS I
REY DE ESPAÑA

Por cuanto el día 9 de diciembre de 1987, el Plenipotenciario de España, nombrado en buena y debida forma al efecto, firmó en Estrasburgo el Acuerdo Europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano, hecho en París el 15 de diciembre de 1958.

Vistos y examinados los once artículos del Acuerdo, las dos partes, los once anexos y el apéndice de su Protocolo y los cuatro artículos del Protocolo Adicional hecho en Estrasburgo el 29 de septiembre de 1982 y abierto a la aceptación el 1 de enero de 1983.

Concedida por las Cortes Generales la autorización prevista en el artículo 94.1 de la Constitución,

Vengo en aprobar y ratificar cuanto en ellos se dispone, como en virtud del presente lo apruebo y ratifico, prometiendo cumplirlos, observarlos y hacer que se cumplan y observen puntualmente en todas sus partes, a cuyo fin, para su mayor validación y firmeza Mando expedir este Instrumento de Ratificación firmado por mí, debidamente sellado y refrendado por el infrascrito Ministro de Asuntos Exteriores.

Dado en Madrid a 11 de abril de 1989.

JUAN CARLOS R.

El Ministro de Asuntos Exteriores,
FRANCISCO FERNÁNDEZ ORDÓÑEZ

Los Gobiernos signatarios, miembros del Consejo de Europa,

Considerando que, por su misma naturaleza, las sustancias terapéuticas de origen humano resultan de un acto del donante humano, estando disponibles, por consiguiente, en cantidades limitadas;

Esquadrando altamente deseable que, animados de un espíritu de solidaridad europea, los países miembros se asistan mutuamente para el suministro de esas sustancias terapéuticas cuando se haga necesario;

Considerando que esa asistencia mutua sólo será posible si las propiedades y el empleo de dichas sustancias terapéuticas se ajustan a reglas establecidas en común por los países miembros y si su importación goza de las necesarias facilidades y exenciones;

han convenido en lo que sigue:

ARTICULO 1

A los fines del presente Acuerdo, por «sustancias terapéuticas de origen humano» se entenderán la sangre humana y sus derivados.

Lo dispuesto en el presente Convenio se podrá hacer extensivo a otras sustancias terapéuticas de origen humano por canje de cartas entre dos o más partes contratantes.

ARTICULO 2

Niempre que cuenten con reservas suficientes para sus propias necesidades, las partes contratantes se obligan a poner las sustancias terapéuticas de origen humano a disposición de las otras partes que tengan urgente necesidad de ellas, sin otra compensación que la necesaria para reembolsar los gastos de recogida, preparación, y transporte de las mismas.

ARTICULO 3

Las sustancias terapéuticas de origen humano se pondrán a disposición de las demás partes contratantes con las condiciones expresas de

que no produzcan beneficio alguno, se las utilice con fines médicos únicamente y se las entregue tan sólo a organismos designados por los gobiernos interesados.

ARTICULO 4

Las partes contratantes garantizan el respeto de las especificaciones mínimas respecto de las propiedades de las sustancias terapéuticas, así como de las reglas para su etiquetado, embalaje y expedición que se definen en el Protocolo del presente Acuerdo.

Se atenderán, además, a las reglas a que en materia de normalización internacional al respecto se hayan adherido.

Todo envío de sustancias terapéuticas irá acompañando de un certificado en que conste su preparación con arreglo a las especificaciones del Protocolo. Se extenderá este certificado siguiendo el modelo que figura en el anexo I del Protocolo.

El Protocolo y sus anexos podrán ser modificados o completados por los Gobiernos de las partes del presente Acuerdo.

ARTICULO 5

Las partes contratantes adoptarán cuantas medidas sean necesarias para eximir de cualesquiera derechos de importación a las sustancias terapéuticas puestas a su disposición por las otras partes.

Tomarán asimismo todas las medidas necesarias para procurar por la vía más directa la entrega rápida de esas sustancias a los destinatarios a que se refiere el artículo 3 del presente Acuerdo.

ARTICULO 6

Por conducto del Secretario general del Consejo de Europa, las partes contratantes se comunicarán una lista de los organismos facultados para distribuir las sustancias terapéuticas de origen humano que se haya importado.

ARTICULO 7

El presente Acuerdo queda abierto a la firma de los miembros del Consejo de Europa, que podrán convertirse en partes del mismo por:

- La firma sin reserva de ratificación.
- La firma con reserva de ratificación seguida de ratificación.

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

ARTICULO 8

El presente Acuerdo entrará en vigor el día 1 del mes siguiente a fecha en que, conforme a lo dispuesto en el artículo 7, tres miembros del Consejo hayan firmado el Acuerdo sin reserva de notificación o lo haya ratificado.

Para cualquier miembro que lo firme posteriormente, sin reserva de ratificación, o lo ratifique, el Acuerdo entrará en vigor el día 1 del mes siguiente a la firma o al depósito del instrumento de ratificación.

ARTICULO 9

El Comité de Ministros del Consejo de Europa podrá invitar cualquier Estado no miembro del Consejo a adherirse al presente Acuerdo. La adhesión surtirá efecto el día 1 del mes siguiente al depósito del instrumento de adhesión en poder del Secretario general del Consejo de Europa.

ARTICULO 10

El Secretario general del Consejo de Europa notificará a los miembros del Consejo y a los Estados adheridos:

- La fecha de entrada en vigor del presente Acuerdo y los nombres de los miembros que lo hayan firmado sin reserva de notificación o hayan ratificado;

b) El depósito de cualquier instrumento de adhesión que se haya efectuado en virtud de lo dispuesto en el artículo 9.

c) Cualquier notificación recibida en virtud de lo dispuesto en el artículo 11 y la fecha en que surta efecto.

d) Cualquier enmienda introducida en el Protocolo y sus anexos con arreglo al párrafo cuarto del artículo 4.

ARTICULO 11

El presente Acuerdo seguirá en vigor por tiempo ilimitado.

Cualquier parte contratante podrá poner fin, en lo que le concierne, a la aplicación del presente Acuerdo, avisando para ello con una año de antelación al Secretario general del Consejo de Europa.

En fe de lo cual, los infrascritos, debidamente autorizados al efecto por sus respectivos Gobiernos, firman el presente Acuerdo.

Hecho en París a 15 de diciembre de 1958, en francés y en inglés, siendo ambos textos igualmente fehacientes, en un solo ejemplar, que quedará depositado en los archivos del Consejo de Europa. El Secretario general hará llegar copias certificadas, conformes a cada uno de los Gobiernos signatarios y adheridos.

Por el Gobierno
de la República de Austria,
con reserva de ratificación:

Leopold Figl

Por el Gobierno
del Reino de Bélgica:

P. Wigny

Por el Gobierno
de la República de Chipre,
con reserva de ratificación.
Estrasburgo, a 30 de noviembre
de 1967:

C. Pilavachi

Por el Gobierno
del Reino de Dinamarca,
Estrasburgo, a 30 de septiembre
de 1964:

Mogens Warberg

Por el Gobierno
de la República Francesa,
con reserva de ratificación:

M. Couve de Murville

Por el Gobierno
de la República Federal
de Alemania,
con reserva de ratificación:

V. Brentano

Por el Gobierno
del Reino de Grecia,
con reserva de ratificación:

Cambalouris

Por el Gobierno
de la República Islandesa.

Por el Gobierno
de Irlanda:

Proinsias Mac Aogain

Por el Gobierno
de la República Italiana,
con reserva de ratificación:

C. A. Straneo

Por el Gobierno
del Gran Ducado de Luxemburgo,
con reserva de ratificación:

Bech

Por el Gobierno
de Malta,
con reserva de ratificación.
Estrasburgo, a 2 de mayo de 1966:

Ph. Pullicino

Por el Gobierno
del Reino de los Países Bajos,
con reserva de ratificación.
Estrasburgo, a 26 de febrero
de 1959.

M. Z. N. Witteveen

Por el Gobierno
del Reino de Noruega:

Hans Engen

Por el Gobierno
del Reino de Suecia
(al firmar el presente Acuerdo, el
Gobierno sueco declara que sólo
aceptará las disposiciones de
Acuerdo y Protocolo en cuanto se
aplican a la sangre humana):

Leif Beltrage

Por el Gobierno
de la Confederación Suiza,
con reserva de ratificación.
Estrasburgo, a 15 de abril de 1964:

H. Veitrier

Por el Gobierno
de la República Turca,
con reserva de ratificación:

Fatin R. Zorlu

Por el Gobierno
del Reino Unido de Gran Bretaña
e Irlanda del Norte,
con reserva de ratificación.
Estrasburgo, a 21 de noviembre
de 1963:

I. F. Porter

Adhesión realizada conforme al artículo 9.

Liechtenstein, a 28 de octubre de 1969.

Protocolo ⁽¹⁾ al acuerdo

PROTOCOLO DEL ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO DE SUSTANCIAS TERAPEUTICAS DE ORIGEN HUMANO

PARTE I

Condiciones generales

A. Etiquetado

Todo recipiente o accesorio irá provisto, antes de su expedición, de una etiqueta en francés e inglés, redactada según el modelo correspondiente, que figura en los anexos 2 a 10 del presente Protocolo.

B. Envasado y expedición

La sangre humana total se expedirá siempre en un envase mantenido a la temperatura de 4-6° C durante todo el período de transporte.

Este requisito no se exigirá cuando se trate de los derivados incluidos en el Protocolo.

C. Productos y accesorios

Los productos y accesorios mencionados en la parte II del presente Protocolo serán estériles, apirógenos y atóxicos.

Se recomienda adjuntar a los envíos los accesorios necesarios para su administración, así como los solventes para los productos secos.

D. Inocuidad del equipo de transfusión sanguínea confeccionado con material plástico

Este equipo se ajustará a lo dispuesto en el anexo II al presente Protocolo.

PARTE II

Condiciones especiales

1. Sangre humana total

Sangre humana total es aquella que, una vez extraída a un sujeto humano normal, se ha mezclado con un anticoagulante idóneo.

No se extraerá sangre a individuos

- de quienes conste que han padecido o padecen sífilis o hepatitis, o,
- cuyas pruebas sanguíneas de infección sifilítica no hayan dado resultado negativo, o
- que no estén indemnes de enfermedades transmisibles por transfusión sanguínea, en la medida en que así se pueda asegurar por un simple examen médico y estudiando sus antecedentes.

La sangre se extraerá asepticamente, a través de un dispositivo tubular cerrado y estéril, en un recipiente estéril, en el que se ha colocado la solución anticoagulante antes de su esterilización. El material que se use será apirógeno. Concluida la extracción, el frasco se taponará enseguida y se enfriará hasta una temperatura de 4-6° C. Posteriormente sólo se abrirá en el momento de su administración.

La sangre se extraerá en una solución citrada ácida que contenga glucosa. No se agregará ninguna sustancia antiséptica ni bacteriostática. El volumen de la solución anticoagulante no excederá de 220 ml por litro de sangre humana total, y la concentración de hemoglobina no será inferior a 97 gramos por litro.

Grupo sanguíneo: Deberán determinarse el grupo sanguíneo del sistema ABO en base al examen de glóbulos y suero y el grupo del sistema Rh por el examen de los glóbulos, utilizándose para ello una muestra separada de la sangre del donante. Cuando exista una técnica nacional, normalizada o recomendada, para determinar el grupo sanguíneo, se utilizará ésta.

El término Rh negativo sólo se empleará cuando las pruebas específicas hayan demostrado la ausencia de antígenos C, D, D^u y E. Todas las demás se denominarán Rh positivo.

La sangre intercambiada en virtud de este Acuerdo solamente se administrará a sujetos que pertenezcan al correspondiente grupo ABO.

Conservación: La sangre humana total se mantendrá dentro del recipiente estéril, sellado para su protección contra microorganismos, y se conservará a una temperatura de 4-6° C hasta el momento de su administración, exceptuados los períodos necesarios para su examen y su transporte a una temperatura superior -períodos que no excederán de treinta minutos-, transcurridos los cuales se enfriará enseguida la sangre hasta una temperatura de 4-6° C.

(1) Texto revisado, aprobado por los Gobiernos de las Partes contratantes del Acuerdo europeo sobre intercambio de reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos (Acta del 7 de abril de 1978 del Secretario General del Consejo de Europa).

Etiquetado: En la etiqueta del recipiente figurará toda la información que aparece en la etiqueta modelo (anexo 2). El grupo Rh se indicará como «positivo» o «negativo» o, en forma abreviada, «POS» o «NEG».

2. Plasma humano desecado

El plasma humano desecado se preparará desecando el líquido sobrenadante obtenido por centrifugación o sedimentación de la sangre humana total.

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

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

Se prescindirá de las extracciones que resulte que contienen un nivel de isohemolisinas peligroso —determinado con la ayuda de una muestra de suero reciente— o bien una hemaglutinina inmune. A menos que el plasma se mezcle y congele en las cuarenta y ocho horas siguientes a la extracción de la sangre, habrá de verificarse la esterilidad de cada unidad mediante cultivo de 10 ml por lo menos.

Plasma humano desecado, preparado por mezcla de más de dos extracciones.

Se prescindirá de las mezclas que contengan niveles peligrosos de hemaglutininas inmunes o bien isohemolisinas. Para evitar los efectos nocivos de los productos del crecimiento bacteriano en el plasma, no se utilizará ninguna extracción individual que presente indicios de contaminación bacteriana, y la esterilidad de cada mezcla se controlará mediante cultivos de 10 ml por lo menos. Para aminorar el riesgo de transmisión de la hepatitis por inoculación, el plasma se preparará a partir de mezclas que no contengan más de doce extracciones, o por cualquier otro método del que conste que reduce ese riesgo de manera similar.

Hidrosolubilidad: Se añadirá una cantidad de agua igual al volumen líquido a partir del cual se haya preparado la muestra; la sustancia se disolverá por completo en diez minutos a una temperatura de 15-20° C.

Identificación: Se disolverá una cantidad dada del producto en un volumen de agua igual al volumen del líquido a partir del cual se haya preparado aquella; la solución se someterá a los ensayos siguientes:

(i) Las pruebas de precipitación con antisueros específicos indican que la solución sólo contiene proteínas plasmáticas humanas;

(ii) se añadirá a 1 ml una discreta cantidad de trombina o de cloruro cálcico; la coagulación que se produzca entonces se podrá acelerar por incubación a 37° C.

Pérdida de masa por desecación: La desecación del plasma humano desecado, en presencia de anhídrido fosfórico y a presión que no exceda de 0,02 mm de mercurio durante veinticuatro horas, no deberá provocar pérdidas ponderales superiores al 0,5 por 100.

Esterilidad: El producto final, una vez reconstituido, deberá ser estéril cuando se analice por un método bacteriológico apropiado.

Conservación: El plasma humano desecado se colocará en una atmósfera de nitrógeno o en vacío, dentro de un frasco estéril, sellado de suerte que queden excluidos los microorganismos y, en la medida de lo posible, toda humedad. Se protegerá de la luz y se conservará a temperatura inferior a los 20° C.

Etiquetado: En la etiqueta del recipiente figurarán todos los datos que se piden en la etiqueta modelo (anexo 3).

3. Albúmina humana y soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas

La albúmina humana y las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas son preparaciones de proteína que constituye un 60 por 100 de la masa de las proteínas plasmáticas totales de la sangre humana total.

El método de preparación será tal que el producto final satisfaga los requisitos que se describen más adelante. Sea líquido o seco el producto final, la preparación, previa adición de un estabilizador idóneo, se calentará, en estado líquido y en su recipiente final, hasta los 60° C \pm 0,5° C, durante diez horas, con el fin de inactivar al agente causal de la hepatitis por inoculación. Durante la preparación no se agregará ninguna sustancia antiséptica o bacteriostática.

En las preparaciones de albúmina humana, por lo menos el 95 por 100 de la masa de proteínas consistirá en albúmina. En las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas, por lo menos el 85 por 100 de la masa de proteínas deberá consistir en albúmina. Ambas modalidades de preparación no contendrán más de 10 miligramos de inmunoglobulina G por gramo de producto.

Si se liofiliza el producto final contendrá, por lo menos, 950 miligramos de proteínas por gramo de producto.

Las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas acusarán una concentración del orden de 45-50 gramos de proteínas totales por litro. Cuando se prepare en solución, la albúmina humana deberá tener una concentración de 45 gramos de proteínas totales por litro, cuando menos.

Solubilidad del producto seco: Enteramente soluble después de añadir la cantidad de agua indicada.

Estabilidad: Las mediciones comparativas de viscosidad y turbidez, así como la ultracentrifugación y la electroforesis, llevadas a cabo sobre las soluciones antes y después de su calentamiento, no arrojarán ningún indicio de desnaturación de las proteínas disueltas. Tras calentarla a 57° C y agitarla mecánicamente durante seis horas a esta temperatura, la solución deberá quedar enteramente libre de partículas visibles.

Identificación:

(i) Las pruebas de precipitación mediante antisueros específicos indicarán que los dos productos contienen solamente proteínas plasmáticas humanas.

(ii) Practicada en régimen de migración libre y en circunstancias aceptables y apropiadas, la electroforesis revelará que la fracción de las proteínas que tienen la movilidad del componente albumínico del plasma humano normal es al menos el 95 por 100 de la masa para las preparaciones de albúmina humana o, por lo menos, el 85 por 100 para las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas.

Nivel y concentración de sodio: En la albúmina humana pobre en sal, el índice de sodio no excederá de 0,61 milimoles de sodio por gramo de albúmina. En las demás preparaciones de albúmina humana y en las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas, la concentración de sodio no excederá de 0,15 moles por litro de solución o producto seco reconstituido.

Concentración de potasio: En la albúmina humana y en las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas la concentración de potasio no excederá de dos milimoles por litro de solución o producto desecado reconstituido.

Acidez: Medido a una temperatura de 15-25° C en solución diluida con concentración de 10 gramos de proteínas o 0,15 moles de cloruro sódico por litro, el pH de ambas preparaciones deberá ser de 6,8 \pm 0,2.

Pérdida de masa por desecación: Tratándose de preparaciones desecadas, la desecación en presencia de anhídrido fosfórico, a presión que no exceda de 0,02 milímetros de mercurio, a lo largo de veinticuatro horas, no deberá provocar pérdidas ponderales superiores al 0,5 por 100.

Esterilidad: El producto final deberá ser estéril cuando se examine con una técnica bacteriológica apropiada.

Conservación: La albúmina humana desecada se colocará en una atmósfera de nitrógeno o en el vacío, dentro de un recipiente estéril, sellado de suerte que se excluyan los microorganismos y la humedad. Se protegerá de la luz y se conservará a temperatura inferior a 20° C.

Las soluciones de albúmina humana y las soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas se conservarán en recipientes estériles, sellados de suerte que excluyan los microorganismos. Se protegerán de la luz y se conservarán a una temperatura de 4-6° C.

Etiquetado: En la etiqueta del recipiente figurarán todos los datos que se piden en la etiqueta modelo (anexo 4). La fecha de preparación de las soluciones será la de calentamiento en el recipiente final.

4. Inmunoglobulina humana normal

La inmunoglobulina humana normal es una preparación de proteínas plasmáticas procedentes de la sangre humana total y que contiene los anticuerpos de los adultos normales. Se obtiene a partir de la mezcla de plasma líquido de 1.000 donantes al menos.

El procedimiento de preparación debe ser tal que el producto satisfaga los requisitos previstos más adelante y, además, el producto final no transmita la hepatitis por inoculación. Por otra parte, el método de preparación será tal que los anticuerpos contenidos en el producto inicial aparezcan concentrados en cantidad idónea en el producto final. El procedimiento utilizado se considerará satisfactorio a este respecto por lo que a cada preparación se refiere, titulado los anticuerpos correspondientes cuando menos a un virus y a una toxina bacteriana e los productos inicial y final. Se elegirán anticuerpos para los cuales existan métodos de titulación acreditados.

Durante la preparación no se añadirá ninguna sustancia antiséptica ni bacteriostática. A fin de mantener la esterilidad bacteriana y la estabilidad del producto final, podrá añadirse un agente conservador y un estabilizador apropiados.

El producto final se entregará en forma de solución, debiendo ser la concentración de inmunoglobulina de 100-170 gramos por litro.

Identificación:

(i) Las pruebas de precipitación mediante antisueros específicos indicarán que el producto sólo contiene proteínas plasmáticas humanas.

(ii) La electroforesis, utilizada en régimen de migración libre y en circunstancias aceptables y apropiadas, deberá mostrar que, por lo menos, el 90 por 100 de la masa de las proteínas tiene la movilidad del componente gamma de las globulinas del plasma humano normal.

Estabilidad: Ningún signo visible de precipitación o turbidez debe aparecer en la solución final antes ni después de su calentamiento a 37° C durante siete días. Se recomienda asimismo proceder a controles de ultracentrifugación para determinar la importancia de la degradación del producto en componentes de peso molecular inferior. El método que se aplique se elegirá entre los que cuenten con la aprobación de la autoridad controladora nacional.

Acidez: Medido a una temperatura de 15-25° C tras disolución con una concentración de 10 gramos de proteínas por litro en solución de 0,15 moles de cloruro sódico por litro, el pH de la solución final será de $6,8 \pm 0,4$.

Esterilidad: El producto final deberá ser estéril cuando se examine empleando un método bacteriológico apropiado.

Conservación: Las soluciones de inmunoglobulina humana se conservarán en un recipiente estéril, sellado de suerte que se excluyan los microorganismos, al abrigo de la luz y a una temperatura de 4-6° C.

Etiquetado: En la etiqueta del recipiente deben figurar todos los datos que se piden en la etiqueta modelo (anexo 5). La fecha de preparación corresponderá a la de la introducción en el recipiente final.

5. Inmunoglobulinas humanas específicas

Las inmunoglobulinas humanas específicas contienen anticuerpos correspondientes a determinados agentes vitales o bacterianos. De ahí que esos productos hayan de prepararse a partir de mezclas de un número limitado de extracciones.

Las exigencias anexas serán aplicables a las inmunoglobulinas humanas específicas que siguen:

Inmunoglobulina humana antitetánica.
Inmunoglobulina humana antivacunal.

Podrán prepararse otras inmunoglobulinas humanas específicas: caso de existir una norma internacional, se controlarán en función de tal norma, debiéndose expresar su actividad en unidades internacionales.

La inmunoglobulina humana antivacunal contendrá, por lo menos, 500 UI por mililitro de anticuerpo antivacunal, que se determinan mediante prueba de neutralización en membrana corioalantoide o bien en cultivo de tejidos. La inmunoglobulina humana antitetánica contendrá, por lo menos, 50 UI por mililitro de esa antitoxina tetánica, que se determinan mediante prueba de neutralización en el animal.

Las inmunoglobulinas humanas específicas satisfarán, además, los requisitos que se describen en el párrafo 4 (Inmunoglobulina humana normal).

Según el nivel de anticuerpos, la concentración de inmunoglobulina en la solución final oscilará entre 100 y 170 gramos por litro.

Etiquetado: En la etiqueta del recipiente deberán figurar todos los datos que se piden en la etiqueta modelo (anexo 5). Además, en la etiqueta se indicará, en unidades internacionales, la actividad, expresada en los mismos términos empleados para el patrón internacional o la preparación internacional de referencia correspondientes.

6. Fibrinógeno humano desecado

El fibrinógeno humano desecado es una preparación seca que contiene el constituyente soluble del plasma humano líquido que, con la adición de trombina, se transforma en fibrina. El método de preparación empleado debe ser tal que el producto final satisfaga los requisitos previstos más adelante y aminore, además, el riesgo de transmisión de la hepatitis por inoculación. Las mezclas de plasma utilizadas en la preparación del fibrinógeno deben provenir del menor número posible de extracciones.

Durante la preparación no se añadirá ninguna sustancia antiséptica ni bacteriostática. El producto final deberá estar liofilizado.

Solubilidad: Con la adición de la cantidad de agua prescrita, el producto debe ser enteramente soluble. En los sesenta minutos siguientes a la reconstitución no deberá formarse ningún precipitado.

Identificación:

(i) Los ensayos de precipitación mediante antisueros específicos deberán indicar que el producto contiene proteínas plasmáticas humanas solamente.

(ii) El producto que se acaba de reconstruir tiene la propiedad de coagular añadiéndole trombina. Tras la adición de trombina a una solución de fibrinógeno humano cuya concentración se haya rebajado hasta el nivel de plasma normal reciente, la coagulación deberá producirse en un plazo que no exceda del doble del tiempo de coagulación del plasma normal reciente después de la de trombina.

(iii) Proteína coagulable. Será coagulable por efecto de la trombina no menos del 50 por 100 de la masa de las proteínas totales.

Pérdida de masa por desecación: La desecación en presencia de anhídrido fosfórico, a presión que no exceda de los 0,02 milímetros de mercurio durante veinticuatro horas, no deberá provocar pérdidas ponderales superiores al 0,5 por 100.

Esterilidad: El producto final, una vez reconstituido, debe ser estéril al ser analizado por un método bacteriológico apropiado.

Conservación: El fibrinógeno humano se colocará en una atmósfera de nitrógeno o en el vacío, dentro de un recipiente estéril, sellado de suerte que queden excluidos los microorganismos y, en lo posible, también la humedad. Se protegerá de la luz y se conservará a la temperatura recomendada.

Etiquetado: En la etiqueta del recipiente figurarán todos los datos que se piden en la etiqueta modelo (anexo 6). La fecha de preparación coincidirá con la de la disolución final antes de la liofilización.

7. Factor de coagulación humana VIII, congelado o desecado

I. Condiciones que habrán de reunir los donantes:

El donante gozará de buena salud y estará libre, en particular, de cualquier enfermedad transmisible según los criterios adoptados para el plasma humano seco.

II. Requisitos de las preparaciones:

Esterilidad y atoxicidad: El producto final será estéril y apirógeno. En casos de crioprecipitación en bolsa de plástico, el producto no contendrá solventes orgánicos u otras sustancias extrañas presentes en la mezcla refrigerante. Se prevendrá el paso de esos productos por la pared de la bolsa de plástico colocando ésta dentro de un segundo envoltorio impermeable mientras dure la inmersión. El riesgo de desgarradura durante la conservación en estado congelado dentro de una bolsa de plástico quedará reducido si cada bolsa se mete en una caja protectora.

Eritrocitos, leucocitos y plaquetas: Las condiciones de centrifugación serán tales que los elementos de cambio morfológicos de la sangre resulten eliminados tan precoz y enteramente como sea posible después de la extracción.

Solubilidad: Agregando la cantidad que se indique del solvente apropiado, se deberá provocar en menos de treinta minutos, a 37° C, la total disolución del producto desecado. Podrá ocurrir que persistan pequeños agregados de fibrinógeno, fácilmente disociables.

Estabilidad: Conservada a 20° C, la preparación no deberá acusar signo ninguno de precipitación durante las tres horas siguientes a la disolución.

Actividad: La preparación reconstituida aportará la cantidad mínima de factor VIII que se indica; corresponderá una unidad a la actividad de un mililitro de plasma normal reciente, medio, y esta actividad se medirá aplicando un método aprobado por la autoridad nacional competente.

Ausencia de anticuerpos irregulares y, cuando la preparación esté destinada a pacientes de cualquier grupo ABO, título de anticuerpos anti-A y anti-B no superior a 32.

Identificación: Las pruebas de precipitación con antisueros específicos indicarán que el producto contiene proteínas plasmáticas humanas tan sólo.

Pérdida de masa por desecación: Estando liofilizado el producto final, la desecación en presencia de anhídrido fosfórico, a presión que no exceda de 0,02 milímetros de mercurio durante veinticuatro horas, no deberá provocar pérdidas ponderales superiores a 1,5 por 100.

Conservación: El factor humano VIII se conservará a temperatura inferior a -30° C por lo que respecta a la preparación congelada, inferior a 5° C por lo que se refiere a la preparación liofilizada y se protegerá de la luz. La preparación desecada se conservará en atmósfera de nitrógeno o en el vacío, dentro de un frasco estéril, taponado de forma que quede excluido cualquier microorganismo y, siempre que sea posible, cualquier humedad. El plazo de conservación no excederá de seis meses en estado congelado y un año en estado desecado, a menos que se haya realizado nuevamente la prueba de la actividad mínima requerida.

III. Presentación:

En etiqueta de la preparación deberán figurar todos los datos que se piden en la etiqueta modelo (anexo 7).

8. Factor de regulación humano IX, desecado

I. Condiciones que habrán de reunir los donantes:

El donante gozará de buena salud y estará libre, en particular, de cualquier enfermedad transmisible según los criterios adoptados para el plasma humano seco.

II. Requisitos del concentrado:

Esterilidad y atoxicidad: Ensayado con métodos idóneos, el producto final será estéril y apirógeno y estará desprovisto de efectos respiratorios indeseables. La ausencia de acción vasodepresora se comprobará en perros o gatos.

Solubilidad: Añadiendo la cantidad de solvente indicada, se determinará la disolución total en diez minutos, a 37° C.

Actividad trombolítica y ausencia de trombina libre: El tiempo de recalcificación de un plasma normal, medido a 37° C, en presencia de un volumen igual de diversas diluciones del producto reconstituido, nunca será inferior a cuarenta segundos. El producto reconstruido, a que

se habrá añadido un volumen igual de fibrinógeno (tres gramos/litro), no podrá coagularse en seis horas, a 37° C.

Actividad: La preparación reconstituida aportará la cantidad mínima de factor IX que se haya indicado; una unidad corresponderá a la actividad de un mililitro de plasma normal reciente, medio, y esta actividad se medirá aplicando un método aprobado por la autoridad nacional competente.

Rendimiento y estabilidad «in vivo»: El método de preparación será tal que la administración intravenosa rápida de una dosis de 50 unidades por kilogramo de peso corporal de diversos lotes del producto a varios individuos, determinada, en ausencia de inhibidores específicos y en condiciones basales, causará al cabo de quince minutos una elevación media de, por lo menos, 300 unidades por litro de plasma y al cabo de veinticuatro horas una elevación media de, por lo menos, sesenta unidades por litro de plasma.

Identificación: Las pruebas de precipitación en antisueros específicos indicarán que el producto contiene proteínas plasmáticas humanas únicamente.

Pérdida de masa por desecación: La desecación en presencia de anhídrido fosfórico, a una presión no superior a 0,02 milímetros de mercurio durante veinticuatro horas, no provocará pérdidas ponderales superiores a 1,5 por 100.

Conservación: Las preparaciones se conservarán, desecadas, a temperaturas por debajo de 5° C. El periodo de conservación no excederá de dos años, a menos que se haya realizado nuevamente la prueba de la actividad de la preparación.

III. Presentación:

En etiqueta de la preparación figurarán todos los datos que se piden en la etiqueta modelo (anexo 8).

ANEXO 1 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

CERTIFICADO

(Artículo 4)

NO SEPARAR DEL ENVÍO

..... a de de 19

(Lugar)

(Fecha)

Número de buhos. El infrascrito declara que el envío especificado al margen

Designación preparado bajo la responsabilidad de

Lotes números... Organismo a que se refiere el artículo 6 del Acuerdo, concuerda con las especificaciones del Protocolo al Acuerdo y puede entregarse inmediatamente a su destinatario (nombre y lugar)

(Sello)

(Firma)

(Título)

ANEXO 2 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y señas del productor:
2. Sangre humana total:
3. Número de referencia:
4. Grupo sanguíneo:
5. Grupo Rh:
6. ml de solución anticoagulante.
..... g de glucosa/l.
..... moles de citrato disódico/l.
..... ml de sangre.
7. Título de isohemolisinas determinado
no determinado
8. Fecha de extracción:
Fecha de caducidad:
9. Consérvese a 4-6° C.
10. No se utilice cuando haya signos visibles de alteración.

ANEXO 3 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y dirección del productor:
2. Plasma humano desecado:
3. Número de referencia:
4. Reconstitúyase con ml de agua destilada, estéril y apirógena.
5. El plasma reconstituido contiene:
..... g de glucosa/l.
..... moles de citrato disódico/l.
..... g/l [de concentración de proteínas (por lo menos)].
6. Número de extracciones individuales en la mezcla:
7. Fecha de preparación:
Fecha de caducidad:
8. Protéjase de la luz y consérvese a temperatura inferior a 20° C.
9. Utilícese inmediatamente después de la reconstitución.

ANEXO 4 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y señas del productor:
2. Albumina humana desecada:
3. Lote número:
4. Albumina g.
Estabilizador, naturaleza: g/l (en solución reconstituida).
Sodio, mmol/g de albumina.
5. Fecha de preparación:
Fecha de caducidad:
6. Reconstitúyase con ml de agua destilada, estéril y apirógena.
7. Protéjase de la luz y consérvese a temperatura inferior a 20° C.
8. Inyéctese inmediatamente después de la reconstitución.

ANEXO 4 (continuación 1)

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y señas del productor:
2. Solución de albumina humana, ml.
3. Lote número:
4. Albumina, g/l.
Estabilizador, naturaleza g/l.
Sodio: mmol/g de albumina.
5. Fecha de preparación:
Fecha de caducidad:
6. Protéjase de la luz y consérvese a 4-6° C.
7. Inyéctese tan sólo cuando el líquido esté limpio y sin depósitos.

ANEXO 4 (continuación 2)

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y señas del productor:
2. Solución estable de proteínas plasmáticas humanas, ml.
3. Lote número:
4. Albumina, g/l.
Estabilizador, naturaleza g/l.
Sodio: mmol/l.
5. Fecha de preparación:
Fecha de caducidad:
6. Protejase de la luz y consérvese a 4-6° C.
7. Inyéctese tan sólo cuando el líquido esté limpio y sin depósitos.

ANEXO 5 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y señas del productor:
 2. Innumoglobulina humana normal.
 3. Lote número:
 4. Proteínas totales, g/l.
Otras sustancias añadidas, naturaleza g/l.
Volumen total, ml.
 5. Fecha de preparación:
 - Fecha de caducidad:
-
6. Protéjase de la luz y consérvase a 4-6° C.
 7. No se inyecte por vía intravenosa.

ANEXO 6 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y señas del productor:
 2. Fibrinógeno humano desecado.
 3. Lote número:
 4. Proteína coagulable, g.
Otras sustancias añadidas, naturaleza g/l (de la solución reconstituida).
 5. Fecha de preparación:
 - Fecha de caducidad:
 6. Reconstitúyase con ml de agua destilada, estéril y apirógena.
 7. Número de extracciones individuales en la mezcla
-
8. Protéjase de la luz y consérvase a temperatura inferior a 20° C.
 9. Inyéctese inmediatamente después de la reconstitución.

ANEXO 7 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y señas del productor:
 2. Factor de coagulación humano VIII, congelado, o
Factor de coagulación humano VIII, desecado
Método de preparación:
 3. Lote número:
 4. Cantidad mínima de factor VIII, cantidad de proteínas totales,
naturaleza y cantidad de todas las sustancias añadidas:
 5. Naturaleza y volumen del solvente:
 6. Número de donantes por lote:
-
7. Título de hemaglutinas no superior a 1: 32, o
Grupo sanguíneo ABO.
-
8. Fecha de preparación:
 9. Fecha de caducidad:
-
10. Protéjase de la luz y consérvase coagulado a temperatura inferior a -30° C. o desecado a temperatura inferior a 5° C.
 11. Una vez reconstituido el producto, inyéctese inmediatamente por vía intravenosa o, a más tardar, tras conservación a 20° C durante tres horas.

ANEXO 8 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y señas del productor:
2. Factor de coagulación humano IX, desecado:
- Otros factores de coagulación presentes:
- Método de preparación:
3. Lote número:

4. Cantidad mínima de factor IX, cantidad de proteínas totales,
naturaleza y cantidad de toda sustancia añadida:
 5. Naturaleza y volumen del solvente:
 6. Número de donantes por lote:
 7. Fecha de preparación:
 8. Fecha de caducidad:
-
9. Protéjase de la luz y consérvase a temperatura inferior a 5° C.
 10. Una vez reconstituido el producto, inyéctese inmediatamente por vía intravenosa.

ANEXO 9 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y señas del productor:
2. Agua destilada, estéril y apirógena
- Para la reconstitución del plasma humano desecado,
de la albúmina humana desecada,
del fibrinógeno humano desecado, o
de los factores de coagulación humanos VIII
y IX desecados.
3. Cantidad, ml.

ANEXO 10 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

1. Nombre y señas del productor:
2. Dispositivo de inyección.
Dispositivo para administrar sangre humana total, plasma humano desecado y reconstituido, albúmina humana, soluciones estables de proteínas plasmáticas humanas, fibrinógeno humano o factor de coagulación humano VIII, coagulado o desecado, o factor de coagulación humano IX, desecado.

ANEXO 11 AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano

INOCUIDAD DEL EQUIPO PARA TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS,
DE MATERIAL DE PLÁSTICO

I. Ensayos químicos

Se efectuarán los ensayos en los equipos de transfusión sanguínea, fabricados con material plástico. Constan éstos de dos categorías principales de elementos:

1. Recipientes de material plástico destinados a recogida, separación y conservación de sangre y productos sanguíneos.
2. Un dispositivo de material plástico para extraer y dar sangre.

El material se someterá a los ensayos una vez esterilizado según el método empleado para la esterilización definitiva del equipo. Comprenderá ese material:

1. El material plástico empleado para fabricar los recipientes.
2. Los tubos del interior de los recipientes.
3. El equipo para extraer y administrar la sangre.

Los recipientes se someterán a los ensayos antes de llenarlos con la solución anticoagulante. Ahora bien, cuando estos ensayos se lleven a cabo en recipientes que hayan contenido solución anticoagulante, los ensayos límite que para la propia solución anticoagulante prevé el capítulo III se tendrán en cuenta al evaluar los resultados de los ensayos a que se haya sometido al recipiente.

El fabricante de equipo para transfusiones estará obligado a revelar a las autoridades sanitarias competentes la formulación detallada del/de los material/es plástico/s y cualquier otra sustancia utilizada para fabricar los aparatos, así como a indicar el origen de los compuestos que entren en la fabricación del/de los material/es, el método de fabricación de los mismos -o, en su defecto, los números de referencia de esos compuestos-, los métodos de fabricación detallados de los aparatos, la naturaleza de cualesquiera aditivos y adhesivos que se hayan empleado

en el curso de la producción y, por fin, el modo de esterilización. En los datos susodichos no podrá hacerse ninguna modificación que no se haya comunicado con antelación a la autoridad sanitaria competente, recibiendo el visto bueno de ésta.

Cada lote de materia prima utilizado para fabricar los equipos se identificará con un número, que dará el fabricante, junto con los números identificadores de todos los lotes de aparatos para transfusión fabricados con esa materia prima y los resultados de todos los análisis a que se los haya sometido.

Se adoptarán todas las precauciones posibles para reducir los riesgos de contaminación accidental en cada uno de los estadios de fabricación.

A. Preparación del extracto y la sustancia testigo:

a) Para realizar un ensayo integral como se describe acto seguido, se utilizarán 1.250 cm² de material plástico (superficie total de las dos caras de una muestra, constituida por una lámina de material plástico, cada una de cuyas caras mide 625 cm²). La muestra que no lleve ninguna indicación escrita o etiqueta se dividirá en fragmentos de 10 cm² como máximo.

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

$$L = \frac{1.250}{3,14 (D_1 + D_2)}$$

siendo D₁ = diámetro interior, en cm, y

D₂ = diámetro exterior, en cm.

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

b) Los trozos de película o de tubo de material plástico se pondrán en un recipiente de vidrio borosilicatado con 250 ml de agua destilada apirógena, proveniente de un alambique eficaz, provisto de superficies de condensación y tubos colectores de vidrio (*). La abertura del recipiente se taponará con un vaso de precipitado invertido, y se calentará acto seguido el recipiente en vapor saturado a 100 °C durante treinta minutos -en el autoclave-, para enfriarlo de prisa a la temperatura ambiente, elevando, por fin, el volumen a 250 ml por adición de agua destilada apirógena. No debe preocupar la eventualidad de adherencia ligera entre las muestras de material de plástico.

En lugar de calentarlos en autoclave, los materiales plásticos termosensibles podrán calentarse a 70 °C durante setenta y dos horas.

Se preparará sin los materiales plásticos una solución testigo correspondiente.

B. Ensayos con el extracto:

1. **Materias oxidables:** A 20 ml del extracto, contenidos en un frasco de Erlenmeyer de vidrio borosilicatado, se agregarán 20 ml de solución de 2 milimoles de permanganato de potasio por litro y 1,0 ml de ácido sulfúrico de 1 mol por litro, haciéndose hervir la mezcla durante tres minutos. La solución se hará enfriar rápidamente, agregándose 100 mg de yoduro potásico y cinco gotas de solución de almidón. Se titulará mediante una solución de 10 milimoles de tiosulfato de sodio por litro, y se procederá a una titulación paralela con la solución testigo. La diferencia entre las cantidades de tiosulfato utilizadas en las dos titulaciones no excederá de 2,00 ml de una solución de 10 milimoles de tiosulfato de sodio por litro.

2. **Cloruro:** El extracto satisfará los requisitos de un ensayo límite apropiado para los cloruros, correspondiente a un máximo de 11,2 umol de cloruro por litro.

3. **Amoniaco:** El extracto satisfará los requisitos de un ensayo límite apropiado para el amoniaco, correspondiente a un máximo de 120 umol de NH₃ por litro.

4. **Acido fosfórico-fosfato:** El extracto satisfará los requisitos del ensayo límite para los fosfatos.

Ensayos límite para los fosfatos: Se evaporarán 25 ml del extracto casi seco en un frasco de Kjeldahl; se enfriará el residuo, se le agregarán dos gotas de ácido sulfúrico y 1 ml de ácido nítrico, se calentará la mezcla hasta que se desprendan vapores blancos y se la volverá a enfriar. Se añadirá una gota de ácido perclórico, y se calentará el conjunto a fuego lento durante media hora. Tras enfriar el residuo se agregará agua para obtener 25 ml. Se trasvasarán 10 ml de la solución a un frasco de titulación de 25 ml y se agregarán 8 ml de solución de molibdato de amonio -ácido sulfúrico y 2 ml de una solución concentrada a razón de 100 gramos de ácido ascórbico por litro, preparada recientemente. Se calentará al baño de María a 50 °C durante treinta minutos, y la mezcla se enfriará a 25 ml. La coloración verde o azul de la solución no será más intensa que la obtenida tratando de esa misma manera 25 ml de la solución testigo.

5. **Reacción:** 10 ml del extracto no se colorarán de rojo por que se agreguen dos gotas de solución de fenoltaleína, ni exigirán más de

(*) En el caso de materiales plásticos que hayan estado en contacto con una solución anticoagulante, los fragmentos se colocarán primero en un recipiente similar, que contenga agua destilada fría (100 ml), el cual se agitará varias veces. Esta operación se repetirá otra vez.

0,4 ml de solución de 10 milimoles de hidróxido de sodio por litro para dar coloración roja.

Eliminada esta coloración agregando 0,8 ml de solución de 10 milimoles de ácido clorhídrico por litro, la adición de 5 gotas de solución de rojo de metilo dará una coloración roja o roja anaranjada.

6. **Residuo tras evaporación:** Evapórense al baño de María 100 ml del extracto en seco y séquense a 105 °C hasta constancia ponderal. El residuo no pesará más de 5,0 mg.

7. **Limpidez y color:** Observado a través de un espesor de 5 cm, el extracto aparecerá limpio e incoloro en comparación con la solución testigo.

8. **Sabor y olor:** Comparado con la solución testigo, el extracto será inodoro e insípido.

9. **Elementos especiales:** El extracto satisfará los requisitos de los ensayos límite para

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

10. **Residuo tras incineración:** 1,0 g de materiales plásticos, incinerado a peso constante, no dejará más de 1 mg de residuo.

11. **Metales pesados:** Se disolverá el residuo tras incineración en una cantidad mínima de solución de dos moles de ácido clorhídrico por litro, calentándolo si fuere necesario. Se efectuará un ensayo límite apropiado para los metales pesados. El material plástico satisfará los requisitos, con un límite que no exceda de 5 microgramos por gramo, calculado como Pb.

II. Análisis biológicos

1. El exceso de toxicidad se detectará al hacer el análisis inicial de las formulaciones de los materiales plásticos destinados a la fabricación de frascos y dispositivos para extraer e inyectar, sirviéndose del extracto A y, por cada nuevo lote de materiales de la formulación aprobada, con ayuda del extracto B, según el procedimiento prescrito en la farmacopea nacional, o bien cualquier otro método que haya aprobado la autoridad nacional a la que incumba el control (la composición de los extractos A y B se indica en la nota que sigue).

2. El control de apirogenia se efectuará al hacer el análisis inicial de las formulaciones de los materiales plásticos destinados a la fabricación de frascos y de dispositivos para extraer e inyectar, con ayuda del extracto A y, por cada nuevo lote de materiales de la formulación aprobada, con ayuda del extracto C, y con motivo del control rutinario de frascos y de dispositivos para extraer e inyectar, con ayuda del extracto C, según el procedimiento prescrito en la farmacopea nacional, o bien cualquier otro método que haya aprobado la autoridad nacional a que incumba el control.

La incidencia de los controles de apirogenia con la ayuda del extracto C será determinada por la autoridad nacional a que incumba el control.

(La composición de los extractos A y C se indica en la nota que sigue.)

3. El análisis de los efectos hemolíticos en un sistema tamponado se llevará a cabo al hacerse el análisis inicial de las formulaciones de los materiales plásticos destinados a la fabricación de los recipientes y del equipo para extraer e administrar la sangre, tendrá por objeto a cada nuevo lote de material que satisfaga los requisitos aprobados sirviéndose del extracto que figura en el apartado I, A, precedente. (En cuanto al método y los límites aceptables, véase el apéndice del presente anexo.)

4. Se hará un ensayo de supervivencia in vivo de los glóbulos rojos al efectuarse el análisis inicial de las formulaciones de los materiales plásticos destinados a la fabricación de los frascos de sangre. Caso de introducirse modificaciones en la formulación convenida, se repetirá el ensayo. (Véanse los métodos propuestos y los límites de aceptabilidad que figuran en el apéndice al presente anexo.)

Nota:

Extracto A: Al extracto descrito en el precedente apartado I, A, se añadirá cloruro sódico apirógeno hasta llegar a obtener una concentración de 9 gramos de cloruro sódico por litro.

Extracto B:

Aparato de transfusión: Un aparato de transfusión se llenará lo más completamente posible con una solución estéril y apirógena de 9 gramos de cloruro sódico por litro; tras fijar sus extremos, se lo sumergirá por entero durante una hora en agua mantenida a 85 °C. Se recogerá el contenido del aparato.

Recipiente de material plástico: Cuando el recipiente se haya llenado con una solución anticoagulante, convendrá vaciarlo y enjuagarlo dos veces con 250 ml de agua destilada a una temperatura de 20 °C. El recipiente se rellenará con 100 ml de solución estéril y apirógena de 9,0 gramos de cloruro sódico por litro, se taponará cuidadosamente y se sumergirá durante una hora, en posición horizontal, en agua mantenida a 85 °C. Se recogerá el contenido del recipiente.

Extracto C:

Aparato de transfusión: 40 ml de solución de cloruro sódico estéril y apirógena, concentrada a razón de 9,0 gramos por litro, a temperatura

ambiente, se pasarán a través de 10 aparatos de transfusión, por lo menos, al ritmo aproximado de 10 ml por minuto, recogiendo luego el efuyente. Se analizará la solución obtenida.

Recipiente de material plástico: Se vaciará el recipiente y 100 ml de solución estéril y apirogena, de 9,0 gramos de cloruro sódico por litro, a temperatura ambiente, se pasarán a través de los tubos de entrada de cuatro recipientes de material plástico, por lo menos, dejándoselos reposar en sus recipientes durante diez minutos y recogiendo el efuyente por evacuación a través de los tubos de transvase.

Recipiente de material plástico que contiene un anticoagulante (cf. párrafo III).

APENDICE

Análisis biológico. Límites y métodos

A. Verificación del exceso de toxicidad.

(Véase II, 1, en el anexo siguiente.) Límite prescrito en la farmacopea nacional.

B. Verificación de la apirogenia.

(Véase II, 2, en el anexo siguiente.) Límite prescrito en la farmacopea nacional.

C. Verificación de los efectos hemolíticos en sistemas tamponados.

(Véase II, 3, en el anexo siguiente.)

a) Límite:

Una solución de 5,0 gramos de cloruro sódico por litro no debe arrojar un valor de hemólisis superior al 10 por 100, y el valor de hemólisis de una solución salina de 4,0 gramos de cloruro sódico por litro debe diferir en más del 10 por 100 del valor obtenido con la solución testigo correspondiente.

b) Método:

Partiendo de la solución tampón matriz para hemólisis, se prepararán tres soluciones: 30 ml de la solución matriz más 10 ml de agua (solución a₀), 30 ml de la solución matriz más 20 ml de agua (solución b₀), y 15 ml de la solución matriz más 85 ml de agua (solución c₀).

En tres tubos de centrifugación (1, 2 y 3) se verterán 1,40 ml de extracto. Se agregarán en el tubo 1 0,10 ml de solución a₀, en el tubo 2 0,10 ml de solución b₀ y en el tubo 3 0,10 ml de solución c₀, obteniéndose así soluciones salinas correspondientes a las concentraciones de 5,0 (tubo 1), 4,0 (tubo 2) y 1,0 gramos de cloruro sódico por litro (tubo 3), por lo que a la acción osmótica del electrólito se refiere.

En cada tubo se agregarán 20 l de sangre humana heparinizada, reciente y bien homogeneizada. Los tubos se pondrán en baño de María, a 30°C (± 1°C), durante cuarenta minutos. Luego se prepararán tres soluciones que contengan 3,0 ml de soluciones a base de: 3,0 ml de a₀ y 12,0 ml de agua (solución a₁); 4,0 ml de b₀ y 11,0 ml de agua (solución b₁) y 4,75 ml de b₀ y 10,25 ml de agua (solución c₁).

Se pondrán en el tubo 1 1,50 ml de a₁, en el tubo 2 1,50 ml de b₁ y en el tubo 3 1,50 ml de c₁. Los tubos se centrifugarán acto seguido durante cinco minutos a 2.000-3.000 r.p.m. en una centrifugadora de rotor basculante («swing-out»). Al mismo tiempo se preparará para las diversas concentraciones soluciones testigo en las cuales esté sustituido por agua el extracto.

Se medirá la extinción a 540 nm de la capa líquida. Servirá de referencia la solución tampón matriz pura. El valor en porcentaje de la hemólisis se calculará con ayuda de la fórmula siguiente:

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

siendo:

E₁₀₀ % = extinción correspondiente a una solución concentrada a razón de 1,0 gramos de cloruro sódico por litro.

E_{exp} = extinción correspondiente a soluciones concentradas a razón de 4,0 y 3,0 gramos de cloruro sódico por litro, respectivamente.

Solución tampón matriz para medir la tasa de hemólisis: 90,0 gramos de cloruro sódico, 13,7 gramos de fosfato disódico anhidro y 1,90 gramos de fosfato monosódico anhidro se disolverán en agua destilada, cuyo volumen se ajustará a 1.000,0 ml.

D. Prueba de supervivencia in vivo de los glóbulos rojos.

(Véase II, 4, del anexo siguiente.)

a) Límite:

Por lo menos el 70 por 100 de los glóbulos rojos de la sangre humana total tratada con solución anticoagulante ACD, previa conservación a 4-6 °C durante veintidós días, habrán tenido que sobrevivir veinticuatro horas a la transfusión. Ello se podrá comprobar aplicando alguno de los métodos propuestos en el siguiente apartado b).

b) Métodos propuestos:

- Método ISO/TC/76/WGD/3, ap. E.
- Técnica de Ashby - Ashby, W.: The Determination of the Length of Life of Transfused Blood Corpuscles in Man. J. Exp. Med. 29: 267-282, 1919.
- Young, L. E., Platzer, R. F., y Rafferty, J. A.: Differential Agglutination of Human Erythrocytes. J. Lab. Clin. Med. 32: 489-501, 1947.
- Método de Gibson & Scheitlin - Gibson, J. G., y Scheitlin, W. A.: A Method Employing Radio-active Chromium for Assaying the Viability of Human Erythrocytes Returned to the Circulation after Refrigerated Storage. J. Lab. Clin. Med. 46: 679-688, 1985.
- Método de Strumia - Strumia, M. M., Taylor, L., Sample, A. B., Colwell, L. S., y Dugan, A.: Uses and Limitations of Survival Studies of Erythrocytes Tagged with Cr⁵¹. Blood 10: 429-440, 1955.
- Técnica Cr⁵¹ - 1125 - Button, L. M., Gibson, J. G., y Walter, C. W.: Simultaneous Determination of the Volume of Red Cells and Plasma for Survival Studies of Stored Blood. Transfusion 5: 143-148, 1965.
- Método recomendado para estudios radioisotópicos de supervivencia de glóbulos rojos. Brit. J. Haemat. 21: 241, 1971.

III. Prescripciones relativas a la solución anticoagulante en recipientes de material plástico

Cada recipiente deberá contener la cantidad de solución anticoagulante que para el volumen de sangre a extraer se especifique en la etiqueta; la formulación de esa solución se corresponderá con la indicada en la etiqueta para ese volumen de sangre.

La solución anticoagulante y/o los productos que intervengan en su preparación satisfarán los requisitos que señale la farmacopea nacional del país interesado.

La solución anticoagulante deberá ajustarse a los requisitos que la farmacopea nacional del país interesado señale a propósito de límites para los metales pesados, ausencia de materias sólidas, inocuidad y pirogenos.

ESTADOS PARTE

	Fecha de ratificación o adhesión	Fecha de entrada en vigor
Alemania, República Federal de	18- 2-1963 R	1- 3-1963 (1)
Bélgica	15-12-1958 R	1- 1-1959
Chipre	23- 9-1969 R	1-10-1969
Dinamarca	30- 9-1964 R	1-10-1964 (2)
España	27- 4-1989 R	1- 5-1989 (3)
Francia	2- 6-1960 R	1- 7-1960
Grecia	2- 2-1961 R	1- 3-1961
Irlanda	15-12-1958 R	1- 1-1959
Italia	23- 8-1961 R	1- 9-1961
Liechtenstein	28-10-1969 AD	1-11-1969
Luxemburgo	11- 9-1961 R	1-10-1961
Malta	12-12-1966 R	1- 1-1967
Noruega	15-12-1958 R	1- 1-1959
Países Bajos	11- 9-1961 R	1-10-1961 (4)
Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte	8-12-1964 R	1- 1-1965 (5)
Suecia	15-12-1958 R	1- 1-1959 (6)
Suiza	29-11-1965 R	1-12-1965
Turquía	3- 6-1966 R	1- 7-1966
CEE	30- 3-1987 R	1- 4-1987

R = Ratificación.
AD = Adhesión.

RESERVAS Y DECLARACIONES

1. Alemania, República Federal de:

El Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano de 15 de diciembre de 1958 se aplicará al Land de Berlín y surtirá efecto a partir del 1 de marzo de 1963, en la misma fecha en que entró en vigor en la República Federal de Alemania.

2. Dinamarca:

Por lo que se refiere a la expedición de sangre humana total, Dinamarca no podrá certificar que se cumplen las disposiciones que figuran en el Protocolo del Acuerdo, en la parte II, número 1, sangre

humana total, relativas a la concentración de hemoglobina y al sellado de recipientes, y que se respetan las disposiciones contenidas en el número 3, albúmina humana, y 4, inmunoglobulina humana, del mencionado Protocolo, que prohíben la adición de sustancias antisépticas o bacteriostáticas, si dicha prohibición se aplica también a la conservación en ampollas selladas de albúmina humana y de inmunoglobulina humana.

Reserva retirada mediante carta dirigida al Representante Permanente de Dinamarca, con fecha de 27 de septiembre de 1968, registrada en la Secretaría General el 30 de septiembre de 1968. Or. Fr.

Tengo el honor de informarle de que la reserva realizada en el momento de la firma del Acuerdo el 30 de septiembre de 1964 queda retirada por la presente con efecto inmediato.

3. España:

Declaración contenida en una carta del Representante Permanente de España, con fecha 7 de diciembre de 1987, entregada al Secretario General en el momento de la firma, el 9 de diciembre de 1987.

Con arreglo a lo dispuesto en el artículo 6, el Organismo español facultado para distribuir sustancias terapéuticas de origen humano es el siguiente:

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
Ministerio de Sanidad y Consumo.
Paseo del Prado, 18.
28071 Madrid.

4. Países Bajos:

La aplicabilidad del Acuerdo a los territorios no europeos del Reino dependerá del consentimiento de dichos territorios.

5. Reino Unido:

En el momento del depósito del instrumento de ratificación, el Representante Permanente, en nombre de su Gobierno, declaró que la ratificación del Acuerdo sólo es válida para el Reino Unido y no se aplica a otros territorios de cuyas relaciones internacionales es responsable el Gobierno del Reino Unido.

6. Suecia:

En el momento de firmar el presente Acuerdo, el Gobierno de Suecia declara que acepta las disposiciones contenidas en el Acuerdo y en el Protocolo únicamente cuando se apliquen a la sangre humana.

El citado Acuerdo entró en vigor de forma general el 1 de enero de 1959 y para España el 1 de mayo de 1989, y el Protocolo Adicional entró en vigor de forma general el 1 de enero de 1985, y para España el 1 de mayo de 1989.

Lo que se hace público para conocimiento general.

Madrid, 4 de julio de 1989.-El Secretario general técnico, Javier Jiménez-Ugarte.

PROTOCOLO ADICIONAL AL ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO DE SUSTANCIAS TERAPEUTICAS DE ORIGEN HUMANO

Los Estados miembros del Consejo de Europa, Partes contratantes en el Acuerdo europeo de 15 de diciembre de 1958 relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano (en lo sucesivo denominado «el Acuerdo»),

Vistas las disposiciones del artículo 5, párrafo 1, del Acuerdo, según el cual «las Partes contratantes adoptarán cuantas medidas sean necesarias para eximir de cualesquiera derechos de importación a las sustancias terapéuticas puestas a su disposición por las otras Partes»;

Considerando que en lo que respecta a los Estados miembros de la Comunidad Económica Europea, el compromiso de conceder esta exención es competencia de dicha Comunidad, la cual está facultada al efecto en virtud del Tratado por el que se instituyó;

Considerando por tanto que, a efectos de la aplicación del artículo 5, párrafo 1, del Acuerdo, es necesario que la Comunidad Económica Europea pueda ser Parte contratante en el Acuerdo.

Conviene en lo siguiente:

ARTICULO 1

La Comunidad Económica Europea puede convertirse en Parte contratante en el Acuerdo mediante la firma del mismo. El Acuerdo entrará en vigor con respecto a la Comunidad el primer día del mes siguiente al de la firma.

ARTICULO 2

1. El presente Protocolo adicional queda abierto a la aceptación de las Partes contratantes en el Acuerdo. Entrará en vigor el primer día del mes siguiente a la fecha en la cual la última de las Partes contratantes

deposite el instrumento de aceptación ante el Secretario General del Consejo de Europa.

2. Sin embargo, este Protocolo adicional entrará en vigor a la expiración de un periodo de dos años, a contar desde la fecha en la cual haya quedado abierto a la aceptación, salvo si una Parte contratante hubiera notificado una objeción a su entrada en vigor. Cuando se haya notificado una objeción, se aplicará el primer párrafo del presente artículo.

ARTICULO 3

A partir de la fecha de su entrada en vigor, el presente Protocolo será parte integrante del Acuerdo. A partir de dicha fecha, ningún Estado podrá convertirse en Parte contratante en el Acuerdo sin convertirse al mismo tiempo en Parte contratante en el Protocolo adicional.

ARTICULO 4

El Secretario general del Consejo de Europa notificará a los Estados miembros del Consejo de Europa, a cualquier Estado que se haya adherido al Acuerdo y a la Comunidad Económica Europea, cualquier aceptación u objeción en virtud del artículo 2 y la fecha de entrada en vigor del presente Protocolo adicional, de conformidad con el artículo 2.

El Secretario general notificará también a la Comunidad Económica Europea cualquier acto, notificación o comunicación que se refiere al Acuerdo.

Hecho en Estrasburgo el 29 de septiembre de 1982, en francés y en inglés, y abierto a la aceptación el 1 de enero de 1983. Los dos textos son igualmente auténticos y se depositarán en un ejemplar único en los archivos del Consejo de Europa. El Secretario general del Consejo de Europa remitirá copia certificada conforme del mismo a cada uno de los Estados miembros del Consejo de Europa, a todos los Estados a los que se haya invitado a adherirse al Acuerdo y a la Comunidad Económica Europea.

PROTOCOLO ADICIONAL

ESTADOS PARTE

	Fecha de entrega del Instrumento	Fecha de la entrada en vigor
Alemania, República Federal de ...	1- 1-1985	1-1-1985
Bélgica	6- 1-1984	1-1-1985
Chipre	9- 7-1984	1-1-1985
Dinamarca	1- 1-1985	1-1-1985
España	27- 4-1989	1-5-1989
Francia	25-10-1984	1-1-1985
Grecia	1- 1-1985	1-1-1985
Irlanda	1- 1-1985	1-1-1985
Italia	16- 1-1984	1-1-1985
Liechtenstein	1- 1-1985	1-1-1985
Luxemburgo	1- 1-1985	1-1-1985
Malta	1- 1-1985	1-1-1985
Noruega	1- 1-1985	1-1-1985
Países Bajos	24-10-1983	1-1-1985
Reino Unido	1- 1-1985	1-1-1985
Suecia	1- 1-1985	1-1-1985
Suiza	1- 1-1985	1-1-1985
Turquía	1- 1-1985	1-1-1985

TRIBUNAL CONSTITUCIONAL

16432 PLANTEAMIENTO de la cuestión de inconstitucionalidad número 1.226/89.

El Tribunal Constitucional, por providencia de 3 de julio actual, ha admitido a trámite la cuestión de inconstitucionalidad número 1.226/89, promovida por el Juzgado de Primera Instancia número 18 de Barcelona, respecto del artículo 159 del Código Civil, por poder ser contrario al artículo 14 de la Constitución.

Lo que se publica para general conocimiento.

Madrid, 3 de julio de 1989.-El Secretario de Justicia, firmado y rubricado.