

Утвержден и введен в действие
[Приказом](#) Федерального агентства
по техническому регулированию
и метрологии
от 27 октября 2021 г. N 1346-ст

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КОНТЕЙНЕРЫ ПЛАСТИКОВЫЕ ГИБКИЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

ЧАСТЬ 1

СТАНДАРТНЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ

Plastics flexible containers for human blood and blood
components. Part 1. Conventional containers

(ISO 3826-1:2019, Plastics collapsible containers for human
blood and blood components - Part 1: Conventional
containers, IDT)

ГОСТ Р ИСО 3826-1-2021

ОКС [11.040.20](#)

Дата введения
1 апреля 2022 года

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы "Федерация лабораторной медицины" (Ассоциация "ФЛМ"), на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в [пункте 4](#)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 "Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро"

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ [Приказом](#) Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 октября 2021 г. N 1346-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 3826-1:2019 "Складные пластиковые контейнеры для человеческой крови и ее компонентов. Часть 1. Стандартные контейнеры" (ISO 3826-1:2019 "Plastics collapsible containers for human blood and blood components - Part 1: Conventional containers", IDT).

Международный стандарт разработан Техническим комитетом ТК 76 "Оборудование для переливания, инфузии и инъекций, а также оборудование для обработки крови для медицинского и фармацевтического применения" Международной организации по стандартизации (ИСО).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ Р 1.5-2012 ([пункт 3.5](#)).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных

международных стандартов соответствующие им национальные и межгосударственные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном [приложении ДА](#).

Дополнительные сноски в тексте стандарта, выделенные курсивом, приведены для пояснения текста оригинала

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Правила применения настоящего стандарта установлены в [статье 26](#) Федерального закона от 29 июня 2015 г. N 162-ФЗ "О стандартизации в Российской Федерации". Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе "Национальные стандарты", а официальный текст изменений и поправок - в ежемесячном информационном указателе "Национальные стандарты". В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя "Национальные стандарты". Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования - на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.rst.gov.ru)

Введение

Предполагается, что производители или поставщики пластиковых контейнеров в конфиденциальном порядке раскрывают контролирующим органам, по их просьбе, полную информацию о пластиковом(ых) материале(ах), компонентах материалов, способах и деталях изготовления пластиковых контейнеров, включая химические наименования и количества любых добавок, независимо от того, включены ли они производителями пластиковых контейнеров или присутствуют в сырье, а также полную информацию о любых использованных добавках.

Универсальные методы лейкоредукции являются обязательными в разных странах. Настоящий стандарт является базовым для других стандартов, которые включают в себя технические инновации.

Требования, приведенные в настоящем стандарте, предназначены для того, чтобы:

a) убедиться, что качество крови и ее компонентов сохраняется на должном высоком уровне;

b) сделать возможным эффективное и безопасное взятие, идентификацию, хранение, разделение, уделяя особое внимание снижению или минимизации рисков, возникающих в результате:

- загрязнения, в частности, микробиологического загрязнения;

- воздушной эмболии;

- ошибок в идентификации пластиковых контейнеров и любых репрезентативных образцов содержимого;

- взаимодействия между пластиковым контейнером и его содержимым;

c) обеспечить функциональную совместимость при использовании в сочетании с устройствами для переливания крови, как указано в ИСО 1135-4 или ИСО 1135-5;

d) обеспечить соответствие упаковки устойчивости к поломке и износу.

1 Область применения

В настоящем стандарте установлены требования, в том числе эксплуатационные, для пластиковых гибких, герметичных, стерильных контейнеров, укомплектованных выходным(и) портом(ами) для трубок, неотделяемой иглой и опциональной(ыми) соединительной(ыми) трубкой(ами). Полимерные контейнеры предназначены для взятия, хранения, обработки, транспортирования, разделения крови на компоненты и переливания крови и ее компонентов. Полимерные контейнеры могут содержать растворы антикоагулянтов и/или консервантов в зависимости от предполагаемого применения.

Настоящий стандарт также применим к другим видам пластиковых контейнеров, например, двойным, строеным, счетверенным или многокамерным.

Если не указано иное, все испытания, приведенные в настоящем стандарте, применяют к пластиковому контейнеру, подготовленному для использования.

Настоящий стандарт не применим к пластиковым контейнерам со встроенным фильтром.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных ссылок - последнее издание (включая все изменения)]:

ISO 1135-4, Transfusion equipment for medical use - Part 4: Transfusion sets for single use, gravity feed (Оборудование медицинское для переливания крови. Часть 4. Наборы для переливания крови одноразового применения, подача самотеком)

ISO 1135-5, Transfusion equipment for medical use - Part 5: Transfusion sets for single use with pressure infusion apparatus (Оборудование медицинское для переливания крови. Часть 5. Наборы для переливания крови одноразовые с устройством для инфузии под давлением)

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

ISO 10993-4, Biological evaluation 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 in vitro)

ISO 10993-10, Biological evaluation 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)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями.

Терминологические базы данных ИСО и МЭК доступны по следующим интернет-адресам:

- платформа онлайн-просмотра ИСО: доступна по адресу <http://www.iso.org/obp>;

- Электрословарь МЭК: доступна по адресу <http://www.electropedia.org/>.

3.1 пластиковый контейнер (plastics container): Контейнер (мешок) из полимерного материала в комплекте с трубкой для взятия крови и иглой, портом(ами) и, где это применимо, антикоагулянтом, консервирующими растворами, соединительной(ыми) трубкой(ами) между соответствующим(и) контейнером(ами).

3.2 срок годности (shelf life): Период между датой стерилизации и датой, после которой гибкий пластиковый контейнер для хранения крови человека и ее компонентов не должен использоваться в целях сбора.

3.3 полимерная пленка (sheeting): Полимерный материал, предназначенный для производства пустых контейнеров.

[ИСО 15747:2018, 3.12]

3.4 необработанный [первичный] контейнер (raw container): Не стерилизованный пустой контейнер, без маркировки.

[ИСО 15747:2018, 3.11]

3.5 пустой контейнер (empty container): Необработанный (первичный) контейнер с маркировкой для заполнения жидкостью, где это применимо, используемый для проведения испытаний.

[ИСО 15747:2018, 3.3, изменен - фраза "и введение раствора для инъекций" заменена на "жидкостью, где это применимо, используемый для проведения испытаний"]

3.6 манометрическое давление (gauge pressure): Нулевое давление относительно внешнего атмосферного давления.

Примечание 1 - Внутреннее манометрическое давление контейнера:

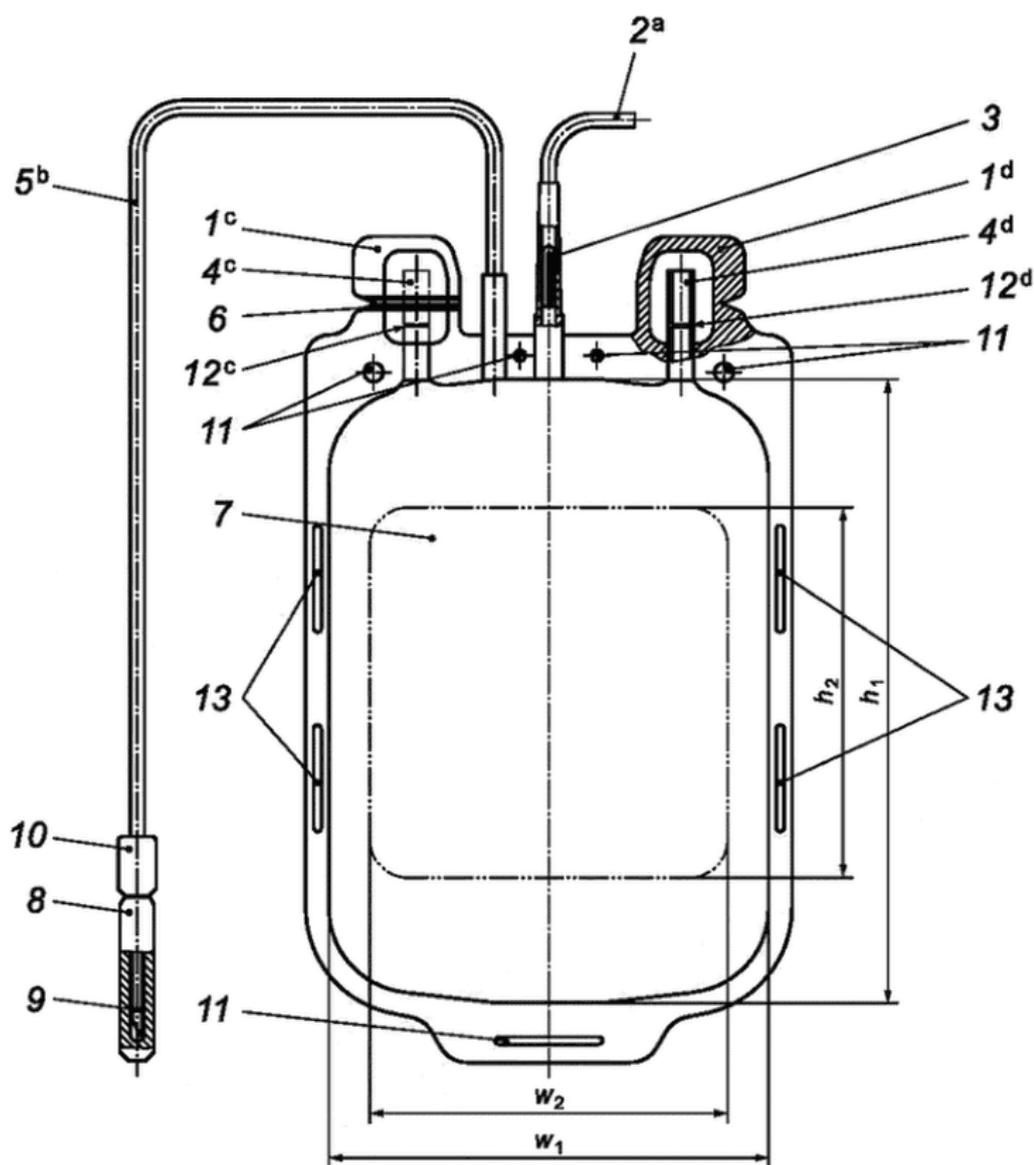
- положительное, когда давление в баллоне превышает атмосферное давление, и

- отрицательное, когда контейнер подвергается действию аспирации (отсасывания воздуха).

[ИСО 15747:2018, 3.4]

4 Компоненты

На [рисунке 1](#) приведены компоненты пластикового контейнера. Значения размеров, показанных на [рисунке 1](#), являются обязательными и составляют часть требований настоящего стандарта; размеры, указанные в [таблице 1](#), приведены только в качестве справочной информации.



1 - защита от несанкционированного вскрытия; 2 - трубка для переливания (между контейнерами); 3 - средства закрытия (по выбору); 4 - выходной порт; 5 - трубка для сбора; 6 - отрывная линия защитного приспособления; 7 - область маркировки; 8 - защитный колпачок; 9 - игла для забора крови; 10 - игольная втулка; 11 - прорези для подвешивания; 12 - прокалываемые не восстанавливаемые мембраны портов; 13 - боковые прорези

<a> Длина \geq 200 мм, внутренний диаметр \geq 2,7 мм, толщина стенки \geq 0,5 мм.

 Длина \geq 800 мм, если используется для гравитационного сбора, внутренний диаметр \geq 2,7 мм, толщина стенки \geq 0,5 мм.

<c> Внешний вид.

<d> Поперечное сечение.

Примечание - См. [таблицу 1](#) для уточнения размеров.

Рисунок 1 - Схематическое изображение пластикового контейнера

Таблица 1

Размеры пластиковых контейнеров, области маркировки и номинальная вместимость

Размеры в миллиметрах

Номинальная вместимость, см ³ (мл)	Внутренняя ширина w_1	Внутренняя высота h_1	Размер области маркировки	
			$w_2 \pm 5$	$h_2 \pm 5$
100	75	120	60	85
250	120	130	90	85
400	120	170	105	105
500/600	120	185	105	105

5 Требования к конструкции

5.1 Общая информация

Конструкция и изготовление пластикового контейнера должны обеспечивать безопасное и удобное взятие, хранение, обработку, транспортирование, разделение крови на компоненты и переливание цельной крови и ее компонентов. Пластиковый контейнер должен обеспечивать взятие донорской крови и ее переработку на плазму и клеточные компоненты с минимальным риском контаминации микроорганизмами. Пластиковый контейнер должен быть функционально совместим с устройством для переливания крови, описанным в ИСО 1135-4 или ИСО 1135-5. Его конструкция должна также обеспечить возможность центрифугирования.

5.2 Содержание воздуха

5.2.1 Общий объем воздуха, содержащегося в системе пластиковых контейнеров, деленный на количество контейнеров, не должен превышать 15 см³ (мл).

Примечание - Стандартные системы пластиковых контейнеров описаны в ИСО 3826-3.

5.2.2 При использовании в соответствии с инструкциями производителя пластиковый контейнер должен наполняться кровью без попадания воздуха.

5.3 Опустошение под давлением

Пластиковый контейнер, заполненный водой при температуре (23 \pm 5) °С, объем которой равен его номинальной вместимости, и соединенный с устройством для переливания крови через выходной порт, согласно ИСО 1135-4 или ИСО 1135-5 (см. 5.8), должен опорожняться без визуальной утечки (см. 6.2.7) в течение 2 мин при постепенном сдавливании двумя пластинами при внутреннем избыточном давлении 50 кПа.

5.4 Опытные образцы

Пластиковый контейнер должен быть сконструирован таким образом, чтобы иметь возможность получать образцы биологического материала без нарушения целостности пластикового контейнера, и которые должны быть идентичными заготовленной при донации крови или ее компонентов для лабораторного исследования в медицинских организациях службы крови. Цифровая идентификация отрезка трубки, содержащего образец биологического материала, является способом обеспечить безошибочность используемого пластикового контейнера.

Трубка для образца при необходимости может быть разделена запаиванием до пяти отрезков, и при запаивании должна быть сохранена существующая идентификация соответствующего пластикового контейнера.

5.5 Скорость сбора (заполнения)

Контейнер должен быть сконструирован таким образом, чтобы он мог наполняться до своей номинальной вместимости менее чем за 8 мин при испытаниях в соответствии с [В.2](#).

5.6 Трубки (донорские линии)

5.6.1 Пластиковый контейнер может быть снабжен одной или несколькими трубками для взятия или соединения контейнеров, чтобы обеспечить взятие крови и разделение ее на компоненты.

Если имеется магистраль для переливания (соединяющая контейнеры) и, если необходимо избежать непредвиденного переливания между контейнерами, она должна быть оснащена устройством, которое сначала действует как пробка, а затем, при открытии, обеспечивает свободный поток компонентов крови.

5.6.2 Трубки должны герметично запаиваться и не разрушаться при нормальном использовании.

5.6.3 Пластиковый контейнер, герметичный и наполненный водой до своей номинальной вместимости, а также трубки, соединенные с пластиковым контейнером, должны образовывать герметичное, плотное, не допускающее протечек соединение (см. [6.2.7](#)), которое будет выдерживать растягивающую силу в 20 Н, прикладываемую к трубке в течение 15 с. Растягивающая сила должна применяться под прямым углом по отношению к краю стыка и вдоль продольной оси плоскости пластикового контейнера при температуре (23 +/- 2) °C.

5.6.4 При визуальном осмотре трубки не должно быть трещин, вздутий, перегибов или других дефектов.

5.6.5 Требования к стерильному соединению соединительных трубок

Конфигурация трубок должна обеспечивать эффективное перетекание крови и ее компонентов из одного контейнера в другой. Конфигурация также должна позволять соединять трубки, поставляемые одним или разными производителями при помощи устройства для стерильного спаивания трубок. Как правило, это позволяет подсоединять отдельные вспомогательные пакеты при подготовке компонентов крови с помощью "вторичного процесса". Устройства для стерильного спаивания соединяют концы трубок, обеспечивая стерильность при движении жидкостей.

Производители устройств для стерильного спаивания трубок обычно указывают приемлемые размеры трубок (внешний и/или внутренний диаметр и толщину стенки) для использования на своем оборудовании. Производители контейнеров для крови должны указывать в своей документации на продукцию материал, из которого изготовлены трубки, внутренний и внешний диаметры, а также толщину стенок всех трубок, чтобы в медицинских

организациях службы крови могли оценить возможность их стерильного соединения.

Если в медицинских организациях службы крови предполагается соединить трубки с различными характеристиками, перед выполнением проводят валидацию. Протокол валидации предоставляют (см. B.5) в качестве минимального требования в рамках подобных проверок (см. также [5]).

5.7 Игла для донации

Игла для взятия крови (донорская игла) должна быть неподвижно соединена с трубкой для взятия крови и иметь защитный колпачок. Защитный колпачок должен предотвращать вытекание раствора антикоагулянта и/или консерванта из пластикового контейнера во время хранения, обеспечивать стерильность пути тока жидкости и легко сниматься. Защитный колпачок должен быть защищен от несанкционированного доступа (контроль первого вскрытия) и изготовлен таким образом, чтобы невозможно было его заменить или любая попытка манипуляции им была очевидной.

Внутренняя и внешняя поверхности донорской иглы должны быть чистыми и гладкими. Скол иглы должен быть острым и свободным от выступов, неровностей и зазубрин.

Соединение между донорской иглой и втулкой иглы должно выдерживать статическую растягивающую (тяговую) силу и сжимающую (толкающую) силу 20 Н в течение 15 с вдоль продольной оси.

Соединение между втулкой иглы и подсоединенной трубкой должно выдерживать статическую растягивающую силу 20 Н в течение 15 с вдоль продольной оси.

Игла для взятия крови может иметь устройство защиты от укола в соответствии с ИСО 3826-3.

5.8 Выходной(ые) порт(ы)

5.8.1 Пластиковый контейнер должен быть снабжен одним или несколькими выходными портами для введения крови и компонентов при помощи устройства для переливания крови. Порт(ы), который(е) должен (должны) иметь прокалываемую, не подлежащую повторной герметизации мембрану, расположенную (14 +/- 2) мм от верхней части порта, должен (должны) позволять присоединять устройство для переливания крови с полимерной иглой в соответствии с ИСО 1135-4 и ИСО 1135-5 без утечек (см. 6.2.7) при установке или во время использования, включая опустошение под давлением (см. 5.3). Перед прокалыванием мембраны выпускное отверстие должно быть плотно закрыто защитным устройством. При использовании в соответствии с инструкциями производителя прокалывающее устройство не должно повредить пленку пластикового контейнера при установке.

Примечание - Размеры прокалывающего устройства приведены в ИСО 1135-4 и ИСО 1135-5.

При проектировании выходного порта для обеспечения хорошей совместимости с устройствами для прокалывания мембраны производителям следует избегать использования очень жестких трубок. Следует также избегать тонкостенных трубок (< 1 мм), так как они имеют тенденцию скручиваться и разрушаться при соединении.

5.8.2 Каждый выходной порт должен иметь герметично запаянное защитное устройство с контролем первого вскрытия, для поддержания стерильности внутренней поверхности.

5.8.3 Если в выпускной порт контейнера для крови вставлено устройство для прокалывания мембраны, соответствующее ИСО 1135-4 или ИСО 1135-5, оно должно выдерживать статическую силу натяжения 15 Н в течение 15 с и при этом оставаться на месте.

Должна быть предусмотрена возможность прокалывания мембраны с помощью устройства для прокалывания, соответствующего ИСО 1135-4 или ИСО 1135-5.

Эталонный спайк-коннектор описан в ИСО 15747:2018 (приложение D) (металлическое исполнение).

Примечание - В ISO/TS 23128 [16] приведена общая процедура испытания усилия вставки спайк-коннектора методом усилия введения при проколе.

5.8.4 При испытании в соответствии с 5.3 соединение между устройством для прокалывания мембраны и портом контейнера для крови не должно иметь видимых признаков утечки (см. 6.2.7).

5.9 Подвешивание

Пластиковые контейнеры должны иметь соответствующие приспособления для подвешивания или размещения/фиксации (см., например, прорези на рисунке 1), которые не мешают использованию пластикового контейнера во время сбора, хранения, обработки, транспортирования и применения. Приспособления для подвешивания или размещения/фиксации пустого контейнера должны выдерживать растягивающую силу 20 Н, приложенную вдоль продольной оси выпускного(ых) порта(ов), в течение 60 мин при температуре (23 +/- 2) °С без разрушения.

6 Требования

6.1 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 всего срока годности при температуре не выше 40 °С.

Пластиковый контейнер должен быть биологически, химически и физически стабилен в отношении его содержимого в течение всего срока годности и не должен допускать проникновения микроорганизмов. Любые вещества, выщелоченные из пластикового контейнера с помощью содержащегося в нем раствора антикоагулянта и/или консерванта крови и ее компонентов 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 нормативные правовые акты или стандарты могут детализировать испытания для оценки химических или физических взаимодействий.

6.2 Физические требования

6.2.1 Условия производства

Все процессы, связанные с изготовлением, сборкой и хранением пластикового контейнера, должны выполняться в чистых и гигиенических условиях. Все возможные меры предосторожности должны приниматься на всех этапах, чтобы снизить риск случайного загрязнения микроорганизмами или инородными веществами.

6.2.2 Стерилизация

6.2.2.1 Пластиковый контейнер должен быть стерилизован с помощью пара или любым другим альтернативным способом

6.2.2.2 Используемый метод стерилизации не должен отрицательно влиять на материалы или содержимое, а также не должен вызывать какого-либо ослабления и ухудшения сварных швов в пластиковом материале, а также каких-либо существенных изменений в форме пластикового контейнера.

6.2.2.3 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 <*>.

<*> Протоколы валидации процесса стерилизации включают в документацию при регистрации медицинского изделия в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения.

6.2.3 Прозрачность

При испытании, как указано в [B.1](#), опалесценция суспензии должна быть определяема при просмотре через пластиковый контейнер по сравнению с аналогичным пластиковым контейнером, заполненным водой.

6.2.4 Окрашивание

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

6.2.5 Термостойкость

Данное требование относится в первую очередь к контейнерам для замораживания плазмы.

Пластиковый контейнер, наполненный водой для лабораторного анализа (см. ИСО 3696) до половины своей номинальной вместимости, должен выдерживать медленное замораживание и хранение при температуре минус 80 °С в течение 24 ч, с последующим погружением в воду при температуре (37 +/- 2) °С на 60 мин и возврат к температуре (23 +/- 2) °С. Пластиковый контейнер должен соответствовать требованиям [5.6.3](#), [5.9](#), [6.2.7](#) и [6.2.8](#). Пластиковые контейнеры, предназначенные для шоковой заморозки или облучения, должны соответствовать предназначенным для этих целей требованиям.

В инструкции по применению должно быть уточнено, предназначен ли пластиковый контейнер для замораживания или облучения. Если используют раствор хладагента, пластиковый контейнер может быть заключен в защитный пакет, чтобы избежать прямого контакта между раствором хладагента и пластиковым контейнером.

6.2.6 Пропускание водяного пара

Пластиковый контейнер без упаковочного материала должен быть заполнен водой до его номинальной вместимости, как указано в ИСО 3696, запаян, промаркирован, что подтверждает его готовность к использованию. Затем пластиковый контейнер следует хранить в течение 42 дней при температуре (4 +/- 2) °С без потери более чем 2% массовой доли воды из раствора.

Для хранения определенных компонентов крови, таких как концентраты тромбоцитов, могут

потребоваться определенные скорости газообмена для кислорода и углекислого газа.

6.2.7 Устойчивость к утечкам

При заполнении до номинальной вместимости водой, как указано в ИСО 3696, и герметичной упаковке пластиковый контейнер не должен давать течей в условиях центрифугирования при 5000 g при температуре 37 °C в течение 10 мин. Затем пластиковый контейнер сжимают между двумя пластинами до давления 50 кПа, превышающего атмосферное, при температуре (23 +/- 2) °C в течение 10 мин. При визуальном осмотре утечка не допускается.

Для контейнеров из гибкого ПВХ оба испытания следует повторить при температуре 4 °C. Пластиковые контейнеры, которые обычно центрифугируют без заполнения раствором, должны подвергаться тем же условиям центрифугирования, как указано выше, без дополнительного наполнения раствором. После этого пластиковый контейнер должен выдерживать манометрическое давление 50 кПа после наполнения до его номинальной вместимости.

Когда пластиковый контейнер заполнен раствором антикоагулянта, таким как раствор АСД или другие растворы с аналогичным рН (кислотностью), обнаруживают утечку, прижав пластиковый контейнер к листам голубой лакмусовой бумаги и наблюдают за появлением розовых пятен на бумаге. Для растворов с другим показателем рН можно использовать тот же метод с соответствующим индикатором. Могут использоваться альтернативные методы с такой же степенью чувствительности.

6.2.8 Загрязнение твердыми частицами

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

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

Можно использовать ограничения и процедуры испытаний, указанные в фармакопеях, например, те, которые указаны в Европейской фармакопее для парентеральных растворов.

6.3 Химические требования

6.3.1 Требования к необработанному (первичному) контейнеру или полимерной пленке

Полимерная пленка (полотно) материала должна(о) 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	Максимально допустимое количество остатка	Метод испытания
Остатки при прокаливании	Полиолефины	0,5 мг/г	По А.2
	ПВХ, содержащие пластифицирующие добавки	1 мг/г	

6.3.2 Требования к экстракту (вытяжке) из пластикового контейнера

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/вытяжек из пластикового контейнера

Наименование показателя	Максимальное допустимое значение	Метод испытания
Окисляемые компоненты	1,5 см ³ (мл)	По А.4.1
Аммоний	0,8 мг/дм ³ (мг/л)	По А.4.2
Хлорид-ионы (Cl ⁻)	4 мг/дм ³ (мг/л)	По А.4.3
Металлы: Ва, Cr, Cu, Pb Sn, Cd Al	Для каждого металла: 1 мг/дм ³ (мг/л) Для каждого металла: 0,1 мг/дм ³ (мг/л) 0,05 мг/дм ³ (мг/л)	По А.4.4.1 <*>
Тяжелые металлы	2 мг/дм ³ (мг/л)	По А.4.4.2
Кислотность или щелочность	0,4 см ³ (мл) раствора гидроксида натрия, с (NaOH) = 0,01 моль/см ³ (моль/л) или 0,8 см ³ (мл) соляной кислоты, с (HCl) = 0,01 моль/см ³ (моль/л)	По А.4.5
Остаток при испарении	5 мг или 50 мг/дм ³ (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 номинальной вместимостью ≤ 100 см ³ (мл) и 0,2 для пластиковых контейнеров с номинальной вместимостью > 100 см ³ (мл)	По А.4.9
Извлекаемый пластификатор, например ди(2-этилгексил) фталат (ДЭГФ) <a>	15 мг/100 см ³ (15 мг/100 мл)	По А.4.10
<a> Только для гибкого ПВХ, содержащего ДЭГФ.		

<*> В Российской Федерации действует [ГОСТ Р 52770-2016](#) "Изделия медицинские.

Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний".

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, Cr и т.д., а также мономеры винилхлорида, где это применимо.

6.4 Биологические требования

6.4.1 Общая информация

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

Испытания биологической безопасности приведены в серии ИСО 10993.

6.4.2 Непроницаемость для микроорганизмов

Пластиковый контейнер должен быть непроницаемым для микроорганизмов при испытаниях, как указано в [С.3](#).

6.4.3 Совместимость

При проведении испытаний, как указано в [С.4](#), [С.5](#) и [С.6](#), пластиковые контейнеры не должны выделять в раствор антикоагулянта/консерванта и/или кровь либо ее компоненты какие-либо вещества в таких количествах, чтобы они имели пирогенный, токсичный или гемолитический эффект.

7 Упаковка

7.1 Требования, изложенные в [7.2](#) - [7.6](#), относятся к пластиковому контейнеру в герметичной упаковке.

7.2 Срок годности (см. [3.2](#)) пластикового контейнера устанавливает производитель на основании данных о его стабильности. 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 определенных условиях хранения (температуре и влажности).

7.3 Материалы первичной/наружной упаковки или любая обработка ее внутренней поверхности не должны взаимодействовать с пластиком контейнера или его содержимым, чтобы не поддерживать рост плесени. Если используют химические фунгициды, должны быть предоставлены доказательства того, что не было проникновения или воздействия на пластиковый контейнер и его содержимое.

7.4 Первичная/наружная упаковка должна быть запаяна таким образом, чтобы при вскрытии было очевидно, что целостность упаковки нарушена, это должно предотвращать повторное вскрытие или закрытие.

7.5 Упаковка должна быть достаточно прочной, чтобы противостоять повреждениям в условиях эксплуатации и использования.

7.6 Пластиковый контейнер и его компоненты должны быть размещены в первичной/наружной упаковке таким образом, чтобы сводить к минимуму изгиб трубки для сбора и трубок для переливания (между контейнерами) и риск возникновения остаточного прогиба.

8 Маркировка

8.1 Общая информация

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

Примечание - Европейская директива по медицинским приборам (93/42/ЕЕС с изменениями от 2007/47/ЕС) требует маркировку медицинских изделий, содержащих фталаты (эфир фталиевой кислоты) (см. EN 15986).

В некоторых случаях добавление информации способом штрихкодов [например, ISBT 128 Международного совета унифицирования в автоматизации банков крови (ICCBVA)] на этикетке пластикового контейнера и других уровнях упаковки могут быть обязательными.

В некоторых случаях добавление штрихкодов для медицинских изделий требуется Международным форумом органов регистрации медицинских изделий (IMDRF) [например, может потребоваться уникальная идентификация изделия (УИИ)] на разных уровнях упаковки.

8.2 Этикетка на пластиковом контейнере

На этикетке, если возможно и там, где это применимо, должна быть, по крайней мере, приведена информация, указанная в перечислениях а) - i). Однако, если доступное пространство для этикеток слишком мало, допускается указывать информацию согласно перечислениям f), g) и h) в инструкциях по применению, а не на этикетке:

а) наименование и адрес производителя и/или наименование и адрес уполномоченного представителя;

б) описание содержимого и целевое назначение;

с) характер, состав и объем (в миллилитрах) или масса (в граммах) раствора антикоагулянта и/или консерванта либо любого другого введенного материала, а также объем (в миллилитрах) или масса (в граммах) крови и ее компонентов до сбора;

д) информация о стерильности и апирогенности;

е) код продукта и обозначение партии;

ф) информация о том, что контейнер предназначен только для одноразового использования;

г) инструкция с указанием не использовать пластиковый контейнер, если имеются какие-либо видимые признаки порчи;

h) инструкция с указанием исключить сброс давления;

и) ссылка на инструкцию по применению пластикового контейнера.

При необходимости этикетка может также содержать дату, после которой контейнер не должен использоваться в целях забора крови.

8.3 Этикетка на упаковке

Этикетка на упаковке должна содержать, как минимум, следующую информацию:

- a) наименование и адрес производителя и/или наименование и адрес уполномоченного представителя;
- b) описание содержимого упаковки;
- c) код товара и обозначение партии;
- d) срок годности;
- e) инструкцию, указывающую, что пластиковый контейнер не должен использоваться более чем через n <*> дней после извлечения из упаковки.

Если используют прозрачную упаковку, то вся информация, требуемая в соответствии с 8.2 и 8.3, должна быть приведена на этикетке пластикового контейнера. Если используют несколько пластиковых контейнеров, только первый видимый контейнер для крови будет маркирован датой истечения срока годности и в инструкции указывают, что пластиковый контейнер не может использоваться более чем через n <*> дней после извлечения из упаковки.

<*> Если нет национальных правил, n определяется производителем.

8.4 Маркировка транспортной упаковки

Этикетка должна быть видна при укладке на транспортную полету, содержать, как минимум, следующую информацию:

- a) наименование и адрес производителя и/или наименование и адрес уполномоченного представителя;
- b) описание содержимого;
- c) код товара и обозначение партии;
- d) срок годности;
- e) если транспортный контейнер используется как первичная/наружная упаковка, в инструкции должно быть указано, что пластиковый контейнер не должен использоваться более чем через n дней после извлечения из упаковки;
- f) условия хранения.

8.5 Требования к маркировке

Этикетка на пластиковом контейнере должна быть такой, чтобы:

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

Примечание - Указанные области включают область этикетки, предназначенную для информации от производителя, и область этикетки, предназначенную для записей или перемаркировки персоналом при наполнении контейнера;

b) часть пластикового контейнера должна быть свободной от маркировки, для возможности визуального осмотра содержимого;

c) не допускать размывания печати на этикетке в материале пластикового контейнера;

d) печать на этикетке должна быть разборчивой во время использования;

e) 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;

f) маркировка должна включать признаки несанкционированного вскрытия, помогающие указать на вскрытие (например, деформированная, разорванная этикетка или невозможность ее повторного прикрепления);

g) при испытаниях в соответствии с В.3 этикетка(и) не должна(ы) отделяться от пластикового(ых) контейнера(ов) после контакта с водой. Печать на этикетке или на пластиковом контейнере должна оставаться разборчивой.

9 Раствор антикоагулянта и/или консерванта

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

**Приложение А
(обязательное)**

ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 °С до 105 °С в течение 1 ч. Затем нагревают до обугливания при температуре (550 +/- 25) °С. 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.3 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 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$. Используют 250 см^3 (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 см^2 , которая включает в себя обе стороны пластикового листа. Дважды промывают данный материал 100 см^3 водой для инъекций и утилизируют воду после использования. Высушивают образцы, заливают их 250 см^3 (мл) воды для инъекций и экстрагируют в течение 30 мин насыщенным паром под давлением при температуре $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$. 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 $(100 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение 2 ч или при температуре $(70 \pm 2)^\circ\text{C}$ 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, γ -облучение, стерилизацию оксидом этилена или электронно-лучевую стерилизацию, то используют стерилизованные данным методом контейнеры для приготовления исследуемой жидкости.

A.4 Исследования

A.4.1 Определение окисляемых компонентов

К $20,0\text{ см}^3$ (мл) экстракта (или холостой пробы) прибавляют $20,0\text{ см}^3$ (мл) раствора перманганата калия [$c(\text{KMnO}_4) = 0,002\text{ моль/см}^3$ (моль/л)] и $1,0\text{ см}^3$ (мл) серной кислоты [$c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 1\text{ моль/см}^3$ (моль/л)], кипятят в течение 3 мин. Добавляют 1,0 г йодида калия и титруют раствор тиосульфатом натрия [$c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 0,01\text{ моль/см}^3$ (моль/л)] до светло-коричневого цвета. Затем добавляют пять капель раствора крахмала и титруют до получения бесцветной жидкости.

Вычисляют расход раствора перманганата калия [$c(\text{KMnO}_4) = 0,002\text{ моль/см}^3$ (моль/л)] для исследуемой жидкости и воды, используемой в качестве сравнительной жидкости. Разница между двумя значениями не должна превышать $1,5\text{ см}^3$ (мл).

A.4.2 Обнаружение ионов аммония

10 см^3 (мл) экстракта подщелачивают 2 см^3 (мл) раствора гидроксида натрия [$c(\text{NaOH}) = 1\text{ моль/см}^3$ (моль/л)], разбавляют дистиллированной водой до 15 см^3 (мл), затем добавляют $0,3\text{ см}^3$ (мл) реагента Несслера <*>.

<*> См. например, Европейская фармакопея.

Одновременно готовят раствор сравнения: в 8 см³ (мл) стандартного раствора аммония [$\rho(\text{NH}) = 1 \text{ мг/дм}^3 \text{ (мг/л)}$], добавляют 2 см³ (мл) гидроксида натрия [$c(\text{NaOH}) = 1 \text{ моль/см}^3 \text{ (моль/л)}$], разбавляют дистиллированной водой 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.

А.4.3 Определение хлорид-ионов

Смешивают 0,3 см³ (мл) раствора нитрата серебра [$c(\text{AgNO}_3) = 0,1 \text{ моль/см}^3 \text{ (моль/л)}$] 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 Cl⁻ 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 Ва, Cd, Cr, Cu, Pb, Sn и Al определяют методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС). Предел обнаружения с использованием ААС может быть повышен путем концентрирования выпариванием исследуемой жидкости в соответствии с А.3, и в этом случае добавляют 2,5 см³ (мл) раствора соляной кислоты [$\rho(\text{HCl}) = 10 \text{ г/дм}^3 \text{ (г/л)}$] 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.3.

1,2 см³ (мл) тиацетамидного реагента добавляют к 12 см³ (мл) экстракта и 2 см³ (мл) буферного раствора ацетата аммония (рН = 3,5) и сразу перемешивают.

Подготавливают раствор сравнения тем же способом, используя 10 см³ (мл) раствора свинца [$\rho(\text{Pb}^{2+}) = 2 \text{ мг/дм}^3 \text{ (мг/л)}$], 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 [$c(\text{NaOH}) = 0,01 \text{ моль/см}^3 \text{ (моль/л)}$] жидкость должна иметь красный цвет. После добавления 0,8 см³ (мл) соляной кислоты [$c(\text{HCl}) = 0,01 \text{ моль/см}^3 \text{ (моль/л)}$] 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 °С 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, см ³ (мл)	5	10	30	50
Объем воды, см ³ (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 ДЭГФ.

А.4.10.1 Реагенты

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

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

А.4.10.1.3 Ди(2-этилгексил)фталат (C₂₄H₃₈O₄), бесцветная маслянистая жидкость, нерастворимая в воде, растворимая в органических растворителях; плотность ρ в диапазоне от 0,982 до 0,986 г/см³ (г/мл), показатель преломления при температуре 20 °С 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 °С. 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) °С, 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) °С, имеющего вязкость $3,4 \cdot 10^{-6}$ м²/с при температуре 37 °С и под давлением 9,3 кПа, заполняют пластиковый контейнер при температуре (23 +/- 2) °С 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 износостойчивость маркировки

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

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.

<*> См. например, Европейскую фармакопею.

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

В.5 Определение стерильности соединения трубок

Устанавливают и откалибровывают устройство для стерильного соединения магистралей (УДССМ) и обучают пользователей перед началом работы.

Убеждаются, что размеры трубок соответствуют установленным допускам УДССМ.

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.

Таблица В.1

Количество испытываемых стерильных соединений

Состояние трубки	Сухое/сухое	Влажное/влажное	Сухое/влажное	Влажное/сухое
Трубка X/трубка Y	5 образцов	5 образцов	10 образцов	10 образцов

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 [\[5\]](#)).

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.

С.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 $\rho(\text{NaCl}) = 9 \text{ г/дм}^3 \text{ (г/л)}$, 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) °С. 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).

<*> См. [1].

C.2.2 Исследование жидкости II (неполярный экстрагент)

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

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

- используют кунжутное масло для парентерального применения <*> или хлопковое масло <***> в качестве экстракционного агента;

- используют кунжутное масло для парентерального применения <*> или хлопковое масло <***> в качестве сравнительной жидкости в соответствии с используемыми экстракционными агентами;

<*> См. [1] и [2].

<***> См. [2].

- используют описанный неполярный экстрагент в конкретном биологическом тесте.

C.3 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 atrophaeus*, 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 °С для *Bacillus atrophaeus*).

Контейнер, подготовленный таким же образом, содержимое которого инокулируют 1 см³ (мл) культуры контрольного штамма, служит в качестве изделия для положительного контроля, или готовят 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 [$\rho(\text{NaCl}) = 9 \text{ г/дм}^3 \text{ (г/л)}$] и центрифугируют в течение 5 мин в центрифуге от 1500 до 2000 g. 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 [$\rho(\text{NaCl}) = 9 \text{ г/дм}^3 \text{ (г/л)}$]. 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 [A.3](#), при температуре 100 °C. Растворяют остаток после выпаривания в 5 см³ (мл) стерильного раствора хлорида натрия [$\rho(\text{NaCl}) = 9 \text{ г/дм}^3 \text{ (г/л)}$], 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 g.

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 10993-4 <a>
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)
<a> Предлагаемый выбор теста на взаимодействие с кровью: уровень 1 - не прямое направление кровотока; уровень 2 - кровообращение.		

Приложение ДА
(справочное)

**СВЕДЕНИЯ О СООТВЕТСТВИИ ССЫЛОЧНЫХ МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ
НАЦИОНАЛЬНЫМ И МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫМ СТАНДАРТАМ**

Таблица ДА.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"
<p><*> Соответствующий национальный (межгосударственный) стандарт отсутствует. До его принятия рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта.</p> <p>Примечание - В настоящей таблице использованы следующие условные обозначения степени соответствия стандартов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MOD - модифицированные стандарты; - IDT - идентичные стандарты. 		

БИБЛИОГРАФИЯ

- [1] European Pharmacopoeia (see <http://www.edqm.eu>)
- [2] United States Pharmacopoeia, (see <http://www.usp.org>)
- [3] Japanese Pharmacopoeia (see <http://www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/index.html>)
- [4] EC GMP Good Manufacturing Practice (see https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_de)
- [5] 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
- [6] Nightingale M.J., Improving compatibility between blood packs and transfusion sets. Transfus. Med. 2006, 16 pp. 11 - 15

- [7] 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
- [8] ICCBBA, ISBT 128 (see <https://www.iccbba.org/home/isbt-128-basics/what-is-isbt-128>)
- [9] 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)
- [10] 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 складные для человеческой крови и ее компонентов. Часть 2. Графические символы, используемые на этикетках и в инструкциях)
- [11] ISO 3826-3 Plastics collapsible containers for human blood and blood components - Part 3: Blood bag systems with integrated features (Контейнеры пластиковые складные для человеческой крови и ее компонентов. Часть 3. Системы контейнеров для крови со встроенными/интегрированными функциями)
- [12] ISO 3826-4 Plastics collapsible containers for human blood and blood components - Part 4: Aphaeresis blood bag systems with integrated features (Контейнеры пластиковые складные для человеческой крови и ее компонентов. Часть 4. Системы контейнеров для крови со встроенными/интегрированными функциями/элементами, предназначенные для аферезных методов)
- [13] ISO 9626 Stainless steel needle tubing for the manufacture of medical devices - Requirements and test methods (Трубки игольные из нержавеющей стали для изготовления медицинских изделий. Требования и методы испытаний)
- [14] ISO 10993 (all parts), Biological evaluation of medical devices (Оценка биологического действия медицинских изделий)
- [15] ISO 15223-1 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 на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования)
- [16] ISO/TS 23128 <*> Medical devices - Transfusion set and blood bag compatibility test method (Медицинские приборы. Набор для переливания крови и метод проверки совместимости пакетов крови)
- [17] DIN 13097-4 Hypodermic needles - Part 4: Point geometry, requirements and testing (Иглы полые для инъекций. Часть 4. Геометрическая точка, требования и испытания)
- [18] DIN 13097-5 Hypodermic needles - Part 5: Sockets, hubs and connections - Requirements and testing (Иглы для подкожных инъекций. Часть 5. Гильзы, поршни и соединительные части. Требования и

испытания)

[19] ISO 15747:2018 Plastic containers for intravenous injections (Контейнеры пластмассовые для лекарственных препаратов внутривенного введения)

<*> В стадии подготовки.

УДК 615.473.92:006.354

ОКС [11.040.20](#)

Ключевые слова: контейнеры пластиковые гибкие для человеческой крови, стандартные контейнеры, игла для взятия крови, маркировка, стерильность
