

---

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ**

---



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
СТАНДАРТ  
РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

**ГОСТ Р  
ИСО 23500-4—  
2021**

---

**ПОДГОТОВКА ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА И  
СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ И МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА**

**Часть 4**

**Концентраты для гемодиализа и сопутствующей терапии**

**(ISO 23500-4:2019, IDT)**

*Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его утверждения*

**Москва  
Стандартинформ  
2021**

## Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский научно-технический центр информации по стандартизации, метрологии и оценке соответствия» (ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ») и Обществом с ограниченной ответственностью «Медтехстандарт» (ООО «Медтехстандарт») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 011 «Медицинские приборы, аппараты и оборудование»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 г. №

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 23500-4:2019 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 4. Концентраты для гемодиализа и сопутствующей терапии» (ISO 23500-4:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies», IDT).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные и межгосударственные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 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.gost.ru](http://www.gost.ru))*

© ISO, 2019 – Все права сохраняются

© Стандартиформ, оформление, 2021

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

## Содержание

1	Область применения .....
2	Нормативные ссылки.....
3	Термины и определения .....
4	Требования .....
4.1	Концентраты .....
4.2	Производственное оборудование .....
4.3	Системы для смешивания концентрата в отделении диализа .....
5	Испытания .....
5.1	Общие положения .....
5.2	Концентраты .....
5.3	Производственное оборудование .....
5.4	Системы для смешивания концентрата в отделении диализа .....
6	Маркировка.....
6.1	Общие положения .....
6.2	Общие требования к маркировке концентратов.....
6.3	Требования к маркировке жидкого концентрата .....
6.4	Требования к маркировке порошкового концентрата .....
6.5	Добавки .....
6.6	Требования к маркировке генераторов концентрата .....
6.7	Маркировка систем смешивания концентратов .....
Приложение А (справочное) Обоснование разработки и положений настоящего стандарта .....	
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным и межгосударственным стандартам.....	
Библиография.....	

## Введение

Настоящий стандарт идентичен ИСО 23500-4:2019, подготовленному подкомитетом ISO TC 150/SC 2 «Сердечно-сосудистые имплантаты и экстракорпоральные системы» Технического комитета по стандартизации ISO/TC 150 «Имплантаты в хирургии» Международной организации по стандартизации (ISO).

ИСО 23500-4:2019 отменяет и заменяет ИСО 13958:2014, который был технически пересмотрен.

Основные изменения по сравнению с предыдущим изданием заключаются в следующем:

- ИСО 23500-4:2019 является частью пересмотренной и перенумерованной серии стандартов, посвященных подготовке и менеджменту качества жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии. Серия включает ИСО 23500-1 (ранее ИСО 23500), ИСО 23500-2, (ранее ИСО 26722), ИСО 23500-3, (ранее ИСО 13959), ИСО 23500-4, (ранее ИСО 13958) и ИСО 23500-5, (ранее ИСО 11663).

Требования и цели, установленные настоящим стандартом, помогают обеспечить эффективные и безопасные рабочие характеристики концентратов для гемодиализа и сопутствующих материалов. Настоящий стандарт отражает добросовестные усилия заинтересованных врачей, клинических инженеров, медсестер, техников по диализу и пациентов, находящихся на диализе, при консультациях с изготовителями изделий и представителями регулирующих органов по разработке стандарта на уровне рабочих характеристик, которые могут быть реально достигнуты на момент публикации. Термин «консенсус» применительно к разработке добровольных стандартов на медицинские изделия не подразумевает единства мнений, а скорее отражает компромисс, необходимый по некоторым вопросам, когда целесообразно согласовать различные интересы.

Обоснование разработки настоящего стандарта приводится в справочном приложении А.

В настоящем стандарте содержатся требования и рекомендации по использованию воды качества ISO. Поэтому наряду с настоящим стандартом рекомендуется обратиться к ИСО 23500-3.

В рамках настоящего стандарта «концентраты» – это смесь химических элементов и воды или химических элементов в виде сухого порошка, или других высококонцентрированных сред, которые доставляются конечному пользователю

## **ГОСТ Р ИСО 23500-4—2021**

для изготовления диализирующего раствора, используемого для проведения диализа и сопутствующей терапии.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

---

**ПОДГОТОВКА ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА И  
СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ И МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА**

**Часть 4**

**Концентраты для гемодиализа и сопутствующей терапии**

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies

---

Дата введения — 20 — —

**1 Область применения**

Настоящий стандарт устанавливает минимальные требования к концентратам, используемым для гемодиализа и сопутствующей терапии.

Настоящий стандарт предназначен для изготовителей указанных концентратов. В некоторых случаях в настоящем стандарте возникает необходимость обратиться к диализирующему раствору, приготовляемому конечным пользователем, чтобы помочь прояснить требования к производству концентратов. Изготовитель концентратов не может контролировать конечный диализирующий раствор, любые ссылки на диализирующий раствор даны для уточнения, а не как требования к изготовителю.

Настоящий стандарт распространяется на концентраты как в жидкой виде, так и в виде сухого порошка. Он также распространяется на добавки, также называемые присадками, которые представляют собой химические вещества, которые могут быть добавлены в концентрат для увеличения концентрации одного или нескольких имеющихся ионов в концентрате и, следовательно, в конечном диализирующем растворе.

---

*Проект, первая редакция*

## ГОСТ Р ИСО 23500-4—2021

Настоящий стандарт также определяет требования к оборудованию, используемому для смешивания кислотных и бикарбонатных порошков в концентрате в отделении диализа пользователя.

Концентраты, приготовленные из предварительно упакованных солей и воды в отделении диализа для использования на этом объекте, исключены из области применения настоящего стандарта. Хотя ссылки на диализирующий раствор приводятся в настоящем стандарте, он не рассматривает диализирующий раствор, приготовленный конечным пользователем. Настоящий стандарт также не распространяется на требования к частоте контроля чистоты воды, используемой для изготовления диализирующего раствора в отделении диализа. В настоящем стандарте не рассматривается упаковка для стерильного диализирующего раствора или сорбентов системы регенерации диализирующего раствора, в которой регенерируют и рециркулируют малые объемы диализирующего раствора.

Настоящий стандарт не распространяется на диализирующий раствор, который используется для клинического диализа пациентов. Требования к диализирующему раствору приведены в ИСО 23500-5. Изготовление диализирующего раствора включает дозирование концентрата и воды у постели больного или в центральной системе доставки диализирующего раствора. Хотя требования к этикетке для диализирующего раствора помещены на этикетке концентрата, пользователь несет ответственность за обеспечение надлежащего использования.

Настоящий стандарт не распространяется на оборудование для гемодиализа, которое рассматривается в стандарте МЭК 60601-2-16:2012.

## 2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты. Для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных – последнее издание (включая все изменения).

ISO 23500-1, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 1: General requirements (Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 1. Общие требования)

ISO 23500-3, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 3: Quality of water for haemodialysis and related therapies (Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 3. Вода для гемодиализа и сопутствующей терапии)

ISO 23500-5, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies (Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 5. Качество жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии)

IEC 60601-1, Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for basic safety and essential performance (Изделия медицинские электрические. Часть 1. Общие требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик)

IEC 61010-1, Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use — Part 1: General requirements (Безопасность электрических контрольно-измерительных приборов и лабораторного оборудования. Часть 1. Общие требования)

### 3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ГОСТ ИСО 23500-1, а также следующие термины с соответствующими определениями:

**3.1 пакетная система** (batch system): Аппаратура, в которой диализирующий раствор готовится большими партиями перед каждой процедурой диализа.

Примечание – Сухой бикарбонат натрия, без добавления хлорида натрия, также используется в генераторах концентратов для получения насыщенного раствора бикарбоната натрия, используемого аппаратом для диализа для получения диализирующего раствора.

**3.2 бикарбонатный диализирующий раствор** (bicarbonate dialysis fluid): Диализирующий раствор, содержащий физиологические или более высокие концентрации бикарбоната.

**3.3 концентрированная смесь** (concentrate mixer): Смесь для подготовки концентрата для диализа или диализирующего раствора в отделении диализа.

## 4 Требования

### 4.1 Концентраты

#### 4.1.1 Физическое состояние

Концентрат для гемодиализа может поставляться в сухом или жидком виде. Упаковка может быть предназначена для непосредственного использования с отдельным аппаратом для диализа или для использования в системах, питающих несколько аппаратов для диализа (использование с крупной тарой).

##### 4.1.1.1 Жидкие растворы концентратов

Все электролиты, указанные на этикетке, должны присутствовать в пределах  $\pm 5\%$  или  $\pm 0,1$  мЭкв/л от установленной концентрации (выраженные как концентрации диализирующего раствора), в зависимости от того, что больше, за исключением натрия, который должен присутствовать в пределах  $\pm 2,5\%$  от указанной на этикетке концентрации или в соответствии с требованиями, утвержденными местными правилами. В случае использования глюкоза должна присутствовать в пределах  $\pm 5\%$  или  $\pm 0,05$  г/л от концентрации, заявленной на этикетке (при измерении в диализирующем растворе, разведенном соответствующим образом), в зависимости от того, что больше, или в соответствии с требованиями, утвержденными местными правилами. В тех случаях, когда концентраты включают нетрадиционные компоненты, такие как антиоксиданты и соединения железа, эти компоненты должны присутствовать в номинальных концентрациях с допусками  $\pm 5\%$  или в соответствии с требованиями, утвержденными местными правилами. Если используются альтернативные, утвержденные на местном уровне допуски, то они должны быть аналогичным образом указаны и обоснование их использования задокументировано.

Большинство концентратов производится с использованием стандартных традиционных химических веществ, таких как хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, уксусная кислота и глюкоза. Имеются новые концентраты, которые включают дополнительные химические вещества или в которых некоторые химические вещества были заменены другими; например, лимонная кислота была заменена уксусной кислотой. В тех случаях, когда это происходит, маркировка должна четко это отражать, и заменяющие химические вещества должны присутствовать в номинальных концентрациях с допусками  $\pm 5\%$  или в соответствии с требованиями, утвержденными местными правилами. Если используются

альтернативные, утвержденные на местном уровне допуски, то они должны быть аналогичным образом указаны и обоснование их использования задокументировано.

Важно, чтобы фактические концентрации растворенных веществ, содержащихся в концентрате, были как можно ближе к заявленным на этикетке, поскольку конечный состав диализирующего раствора будет подвержен кумулятивной изменчивости из других источников в процессе доставки диализирующего раствора (например, но не ограничиваясь лабораторными испытаниями, процесс смешивания или дозирования диализирующего раствора).

#### 4.1.1.2 Растворы концентратов на основе порошка

Если концентрат пакуется в сухой форме или как комбинация сухой и жидкой форм и смешивается в соответствии с инструкцией по эксплуатации изготовителя, то конечный концентрат должен соответствовать требованиям 4.1.1.1.

#### 4.1.2 Вода

Качество воды, используемой при производстве концентрата, должно соответствовать требованиям ИСО 23500-3.

#### 4.1.3 Бактериология концентратов

##### 4.1.3.1 Бактериология кислотных концентратов

Нет никаких опубликованных данных о том, что кислотосодержащие концентраты поддерживают рост бактерий, по этой причине нет необходимости испытывать кислотосодержащие концентраты на рост бактерий.

##### 4.1.3.2 Бактериология бикарбонатных концентратов

Концентрат, содержащий бикарбонат, поставляемый в виде жидкости, должен быть помещен в герметичный контейнер и изготовлен процессом, валидированным для получения диализирующего раствора, отвечающего микробиологическим требованиям ИСО 23500-5, при использовании в соответствии с инструкциями изготовителя. Порошок бикарбоната, предназначенный для приготовления концентрата в отделении диализа, должен давать возможность производства диализирующего раствора, соответствующего микробиологическим требованиям стандарта ИСО 23500-5, при использовании в соответствии с инструкциями изготовителя.

#### 4.1.4 Уровни эндотоксинов

Концентрат должен быть произведен и упакован с использованием процесса, валидированного для получения диализирующего раствора, отвечающего

## ГОСТ Р ИСО 23500-4—2021

требованиям к эндотоксинам ИСО 23500-5 или применимой фармакопеи, при использовании в соответствии с инструкциями изготовителя.

### 4.1.5 Объем заполнения

Превышение объема заполнения контейнеров для жидкости или порошка, используемых с пакетной системой для однократной процедуры диализа, должно быть в пределах 2 % от объема или массы, заявленных на этикетке. Масса заполнения крупной тары поставляемого порошкообразного концентрата должна быть такой, чтобы при смешивании в соответствии с инструкциями изготовителя получался жидкий концентрат, соответствующий требованиям пункта 4.1.1.1. Масса заполнения генератора концентрата должна быть такой, чтобы устройство выполняло свои функции согласно назначению. Для всех других применений объем или масса заполнения должны составлять  $\geq 100$  % от заявленного объема или массы.

### 4.1.6 Химический класс

Все химические элементы должны соответствовать требованиям применимой фармакопеи, включая все применимые части основных уведомлений и основных требований к испытаниям и пробам. При соблюдении всех других требований обозначенные пределы содержания натрия, калия, кальция, магния и/или pH могут быть превышены, при надлежащей поправке, при необходимости, на наличие данных ионов в конечном составе. Также любые требования фармакопеи к химическим элементам, заявленным на этикетке для использования при гемодиализе, могут не выполняться, если изготовитель проводит свои собственные испытания на соответствие требованиям применимой фармакопеи.

### 4.1.7 Частицы

Жидкие концентраты для диализа должны фильтроваться через фильтр частиц с номиналом 1 мкм или меньше. Используемый фильтр частиц должен иметь мембрану, не высвобождающую волокна, которая не содержит материалов, которые известны как способные нанести вред человеку.

### 4.1.8 Добавки — «присадки»

Если поставляются добавки, то их концентрация, при правильном разведении водой или концентратом, не должна превышать значение в пределах  $\pm 5$  % по массе от значения, заявленного на этикетке.

**Примечание** – Использование добавок не одобрено в некоторых странах.

#### 4.1.9 Контейнеры

Контейнеры, включая герметичные, не должны химически или физически взаимодействовать с содержимым так, чтобы изменять концентрацию, чистоту или качество концентратов во время обработки, хранения и транспортирования. Контейнеры должны иметь запорные элементы, предотвращающие загрязнение или потерю содержимого. Каждый контейнер должен быть маркирован таким образом, чтобы было указано его содержимое. Одним из способов указания содержимого является использование соответствующего символа (см. таблицу 3).

#### 4.1.10 Концентрат, поставляемый крупной тарой

При поставке концентрата в крупной таре ответственность за обеспечение соответствия настоящему стандарту переходит от изготовителя к пользователю в юридической точке передачи груза. Как только концентрат передан от изготовителя пользователю, пользователь несет ответственность за поддержание продукта в пригодном состоянии с соответствующими процедурами по этикетированию и поддержанию неизменности.

#### 4.1.11 Генераторы концентрата

Системы генераторов концентрата включают системы, которые смешивают порошок или порошок и высококонцентрированную жидкость с получением концентрата, образуя вязкий или жидкий раствор в контейнере, предназначенном для работы с определенными аппаратами для диализа. Смешивание осуществляется автоматической динамической дозирующей системой в пределах системы доставки диализирующего раствора. Эти концентраты доставляются пользователю в виде порошка или высококонцентрированной жидкости в контейнерах, разработанных для определенных аппаратов, изготовитель генераторов концентрата несет ответственность за обеспечение того, чтобы:

- все применимые положения настоящего стандарта, касающиеся порошка, соблюдаются;
- контейнер функционирует с аппаратами, как определено изготовителями аппарата;
- неразведенный порошок защищен от попадания в поток диализирующего раствора.

## **4.2 Производственное оборудование**

Любые материалы компонентов производственного оборудования (например, трубопроводных систем, систем хранения и распределения), которые могут контактировать с конечным концентратом или любыми компонентами концентрата, не должны физически или химически взаимодействовать с продуктом таким образом, чтобы существенно менять концентрацию, чистоту или качество концентрата, поставляемого пользователю. Примеры материалов, которые не следует использовать в производственном оборудовании, включают медь, латунь, цинк, оцинкованные материалы или алюминий.

## **4.3 Системы для смешивания концентрата в отделении диализа**

### **4.3.1 Общие положения**

Следующие требования применяются к таким системам, как центральная система концентратов, используемая для приготовления кислотосодержащих или бикарбонатных концентратов из воды для диализа и порошка или других высококонцентрированных сред в отделении диализа.

### **4.3.2 Совместимость материалов**

Материалы любых компонентов устройств/систем, смешивающих концентрат (включая системы хранения и распределения), контактирующие с раствором концентрата, не должны химически или физически взаимодействовать с ним так, чтобы влиять на его чистоту или качество. Эти компоненты должны быть изготовлены из инертных материалов (например, пластика) или соответствующей нержавеющей стали. Использование материалов, которые, как известно, приводят к токсичности при гемодиализе, таких как медь, латунь, цинк, оцинкованные материалы или алюминий, строго запрещено.

### **4.3.3 Защита при дезинфекции**

#### **4.3.3.1 Общие положения**

Если изготовитель системы смешивания рекомендует химические дезинфицирующие средства [см. пункт 6.7.2 к)], то должны быть приняты меры по восстановлению системы до безопасного состояния по уровню остаточных дезинфицирующих средств до того, как система будет использована для приготовления партии концентрата. Если используется формальдегид, уровень остаточных веществ должен быть менее 3 мг/л; если используется гипохлорит натрия, уровень остаточных веществ должен быть указан в инструкциях

изготовителя; если используется озон, уровень остаточных веществ должен быть менее 0,1 мг/л; если используется коммерчески доступное химическое бактерицидное средство, отличное от формальдегида, гипохлорита натрия или озона, уровень остаточных веществ должен соответствовать уровню, рекомендованному изготовителем конкретного средства. Если изготовитель рекомендует химические дезинфицирующие вещества, то он должен также рекомендовать методы испытания уровня остаточных веществ дезинфицирующих средств.

Если изготовитель системы смешивания рекомендует высокотемпературную дезинфекцию, то должны быть предусмотрены меры по восстановлению системы до безопасной температуры до того, как она будет использована для приготовления партии концентрата.

#### 4.3.3.2 Блокировка системы

Если дезинфекция выполняется автоматически процедурами с использованием химических дезинфицирующих средств, озона или высокой температуры, активация системы дезинфекции должна привести к активации системы предупреждения, и должны быть приняты меры для изоляции аппаратов для диализа от системы приготовления и распределения концентрата.

#### 4.3.4 Требования безопасности

Каждое устройство/система смешивания концентрата должно обладать следующими минимальными характеристиками безопасности:

- a) блоки управления работой должны быть расположены таким образом, чтобы свести к минимуму случайное управление и регулировку функций;
- b) блоки управления распределением должны четко маркироваться, чтобы свести к минимуму вероятность ошибки при передаче концентрата.

#### 4.3.5 Накопители для хранения

При использовании для бикарбонатного концентрата накопители для хранения должны иметь коническое или чашеобразное основание и опорожняться через нижнюю точку основания. Накопители для хранения бикарбоната должны иметь плотно прилегающую крышку для предотвращения попадания загрязнителей и вентилироваться через гидрофобный воздушный фильтр 0,45 мкм.

Жесткие, негибкие накопители для хранения кислотосодержащих концентратов могут иметь плоское дно и должны вентилироваться таким образом, чтобы предотвратить загрязнение концентрата.

Не следует, чтобы накопители для хранения имели смотровые трубки, в которых могут расти водоросли и грибы. Должны быть предусмотрены меры для эффективной дезинфекции любого накопителя для хранения в системе распределения концентрата, подвергающегося микробиологическому загрязнению.

Дезинфекция накопителей для кислотосодержащих концентратов обычно не требуется. Однако бикарбонатные накопители следует дезинфицировать регулярно. Для хранения кислотосодержащих концентратов могут использоваться альтернативные накопители для хранения, такие как баллоны.

### 4.3.6 Ультрафиолетовые излучатели

Если системы хранения и распределения концентрата снабжены ультрафиолетовыми излучателями для бактериологического контроля, то должны соблюдаться следующие требования:

- a) ультрафиолетовый излучатель должен работать на частоте волн 254 нм;
- b) ультрафиолетовый излучатель должен обеспечивать дозу излучаемой энергии  $16 \text{ мВт}\cdot\text{с}/\text{см}^2$ , если он снабжен калиброванным измерителем интенсивности ультрафиолета, в противном случае он должен обеспечивать дозу излучаемой энергии  $30 \text{ мВт}\cdot\text{с}/\text{см}^2$ ;
- c) ультрафиолетовый излучатель должен быть калиброван в соответствии с максимальной скоростью потока;
- d) ультрафиолетовый излучатель должен быть снабжен устройством контроля выходной энергии излучения в режиме реального времени или должна быть установлена рекомендуемая частота замены лампы;
- e) за ультрафиолетовым излучателем должен быть фильтр, удерживающий эндотоксины.

### 4.3.7 Системы трубок

Системы распределения концентрата не должны способствовать микробиологическому загрязнению концентрата. Системы распределения концентрата должны быть разработаны и эксплуатироваться таким образом, чтобы свести к минимуму распространение бактерий и образование биопленок, которые могут загрязнять восприимчивые концентраты. Частая дезинфекция систем распределения бикарбонатных концентратов является одним из способов минимизации распространения бактерий и биопленок. Дезинфекция трубок для кислотосодержащих концентратов обычно не требуется, поскольку кислотосодержащие концентраты обычно бактериостатичны.

#### 4.3.8 Требования электрической безопасности

В тех случаях, когда существует вероятность проникновения жидкости к пациенту, что способствует прохождению электрического тока, устройство должно соответствовать требованиям МЭК 60601-1 по электрической безопасности. Если электрическая система изолирована от пациента, то устройство должно соответствовать требованиям МЭК 61010-1 по электрической безопасности.

Примечание – Есть вероятность проникновения жидкости к пациенту, что способствует прохождению электрического тока. Ее наличие зависит от системы распределения и инструкции изготовителя по эксплуатации системы смешивания концентрата. Для обеспечения максимальной электрической безопасности рассматривают два случая: а) если есть вероятность устойчивого электрического канала и б) если электрическая система изолирована от пациента.

## 5 Испытания

### 5.1 Общие положения

В настоящем разделе определены методы испытания, с помощью которых может быть проверено соответствие требованиям раздела 4. Перечисленные методы испытаний не являются единственно приемлемыми доступными методами испытаний, но предназначены для предоставления примеров приемлемых методов. Допускаются и другие методы испытаний, если было продемонстрировано, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами.

### 5.2 Концентраты

#### 5.2.1 Физическое состояние

Соответствие требованиям пункта 4.1.1 определяется путем осмотра.

#### 5.2.2 Растворы концентратов

##### 5.2.2.1 Жидкие растворы концентратов

Соответствие требованиям пункта 4.1.1.1 для кальция, калия, магния и натрия определяется с использованием методов, описанных Американской ассоциацией общественного здравоохранения [5], методов, на которые ссылается Агентство по охране окружающей среды США [6], методов, на которые ссылается применимая

## ГОСТ Р ИСО 23500-4—2021

фармакопея, или других эквивалентных валидированных аналитических методов. Образцы отбираются в герметичные контейнеры. Для обеспечения точного определения должна использоваться соответствующая подготовка образцов, включая использование соответствующих каналов для смешивания и приведение рН, если необходимо.

Соответствие требованиям пункта 4.1.1.1 для новых и нетрадиционных компонентов концентратов определяется с использованием соответствующих и валидированных аналитических методов.

Максимальные уровни загрязняющих веществ, указанные в ИСО 23500-3, должны использоваться в качестве эталона для воды для диализа.

Соответствие требованиям, предъявляемым к составу диализирующего раствора, определяется в соответствии с таблицей 1. Допускаются и другие методы испытаний, если было продемонстрировано, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами.

Таблица 1 — Аналитические испытания для химических компонентов

Компонент	Методы испытания
Ацетат	Газовая хроматография, жидкостная хроматография, ферментный или потенциометрический методы
Бикарбонат	Титрование и расчет кислоты, ионная хроматография или другие методы для общего $\text{CO}_2$
Кальций	Титриметрический ЭДТА (EDTA) метод, или атомная абсорбция (прямая аспирация), спектрометрия индуктивно связанной плазмы (прямая аспирация), или ионная хроматография
Глюкоза	Поляриметрия, ферментная, жидкостная хроматография или химические методы
Магний	Атомная абсорбция (прямая аспирация), спектрометрия индуктивно связанной плазмы (прямая аспирация) или ионная хроматография
Калий	Пламенно-фотометрический метод, атомная абсорбция (прямая аспирация), спектрометрия индуктивно связанной плазмы (прямая аспирация) или ионная хроматография
Натрий	Атомная абсорбция (прямая аспирация), пламенно-фотометрический метод, спектрометрия индуктивно связанной плазмы (прямая аспирация), ионно-специфичный электрод или ионная хроматография

#### 5.2.2.2 Растворы концентратов на основе порошка

Для испытания растворов концентратов на основе сухого порошка содержимое упаковки должно быть смешано в соответствии с инструкциями изготовителя и испытано в соответствии с 5.2.2.1.

#### 5.2.3 Вода

Соответствие требованиям к качеству воды, изложенным в 4.1.2 должно быть определено с использованием методов, указанных в ИСО 23500-3.

#### 5.2.4 Бактериология бикарбонатных концентратов

Для обеспечения соответствия требованиям 4.1.3.2 образцы для получения общего число жизнеспособных организмов должны быть обработаны и испытаны с использованием метода мембранной фильтрации или других валидированных стандартных методов испытаний, таких как поверхностный метод или чашечный метод. Метод калиброванного цикла не должен использоваться.

Рекомендуемые методы приведены в таблице 2. Такие методы дают лишь относительную характеристику бактериального биобурдена, а не абсолютную меру. Изготовитель должен определить, какая из этих методик подходит для данного случая, принимая во внимание преимущества каждой из них.

Согласно фармакопее Соединенных Штатов, «решение об использовании более длительного времени инкубации должно приниматься после сбалансирования потребности в своевременной информации и типа корректирующих действий, необходимых при превышении уровня тревоги или действия, с возможностью восстановления интересующих микроорганизмов. Преимущества, полученные при инкубации в течение более длительного времени, а именно восстановление поврежденных микроорганизмов, медленно растущих или более прихотливых микроорганизмов, должны быть сбалансированы с необходимостью своевременного исследования и принятия корректирующих мер, а также способностью этих микроорганизмов пагубно влиять на продукты или процессы» (например, безопасность пациентов). [14].

Исследования солеустойчивости показали, что оптимальный рост организмов, обнаруженных в бикарбонатном концентрате, происходит при концентрации хлорида натрия примерно от 3 % до 6 %. Следовательно, при использовании низко-солевых сред, таких как агар Reasoner 2A (R2A) или TGEA, они должны быть дополнены 4 % бикарбоната натрия.

## ГОСТ Р ИСО 23500-4—2021

В настоящее время нет необходимости в рутинном наблюдении за наличием дрожжей и нитчатых грибов. Если такая информация требуется, питательной средой является Сабуро или агар с солодовым экстрактом (MEA). Другие среды, инкубационные температуры и сроки инкубации допускаются при условии, что было продемонстрировано, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами. Кровяной агар и шоколадный агар не должны использоваться.

Микробиологическая чистота упакованных жидких концентратов и сухих порошковых картриджей является обязанностью изготовителя. Контроль за бикарбонатным концентратом, получаемым в отделении диализа из порошка и воды, хотя и не требуется регулярно, может быть предпринят в рамках расследования неисправностей.

Таблица 3 – Методы культивирования, используемые в бикарбонатном концентрате

Питательная среда	Температура инкубации	Инкубационный период
Триптоноглюкозный агар (TGEA)	От 17 °C до 23 °C	7 дней
Агар Reasoner 2A (R2A) <sup>a</sup>	От 17 °C до 23 °C	7 дней
Триптический соевый агар (TSA) <sup>b</sup>	От 35 °C до 37 °C	48 часов

<sup>a</sup> Содержание натрия в агаре Reasoner 2A и TGEA недостаточно для использования в культивировании бикарбонатного концентрата и должно быть дополнено 4 % бикарбоната натрия.

<sup>b</sup> Содержание натрия в TSA достаточно для использования в культивировании бикарбонатного концентрата без добавок. Использование TSA было подтверждено только для измерения стандартного диализирующего раствора.

### 5.2.5 Уровни эндотоксинов

Соответствие требованиям 4.1.4 может быть определено с помощью теста LAL на эндотоксины. Другие методы испытаний могут быть использованы при условии, что было продемонстрировано, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами.

### 5.2.6 Объем заполнения

Соответствие требованиям 4.1.5 может быть определено с помощью соответствующих волюметрических или гравиметрических методов.

### 5.2.7 Химический класс

Чистота химических веществ, указанных в 4.1.6, может быть определена с помощью методов испытаний, изложенных в соответствующей фармакопее.

#### 5.2.8 Частицы

Соответствие требованиям 4.1.7 может быть определено путем проверки записей изготовителя продукта для обеспечения того, чтобы концентрат был отфильтрован через фильтр с номиналом 1 мкм.

#### 5.2.9 Добавки — «присадки»

Соответствие требованиям 4.1.8 может быть определено путем растворения добавки в соответствующем концентрате и последующего измерения концентрации добавленных химических веществ для определения того, изменило ли присутствие добавки концентрацию этого химического вещества в пределах  $\pm 5\%$  от значения, указанного на этикетке добавки. В качестве альтернативы добавку можно растворить в соответствующем количестве воды и протестировать, чтобы определить, обеспечивает ли добавка заявленное увеличение концентрации в пределах  $\pm 5\%$  от указанного на этикетке. Испытания следует проводить в соответствии с 5.2.2.1 после введения добавки.

#### 5.2.10 Контейнеры

Соответствие требованиям пункта 4.1.9 может быть определено путем осмотра и соответствующего испытания на биосовместимость. Испытание на биосовместимость должно начинаться с анализа рисков. Используя результаты этого анализа риска, следует разработать обоснование тестирования, используя, например, методы, описанные в применимой фармакопее или других соответствующих документах.

#### 5.2.11 Концентраты, доставляемые крупной тарой

Соответствие требованиям 4.1.10 может быть определено путем пересмотра процедур доставки.

#### 5.2.12 Генераторы концентрата

Соответствие требованиям 4.1.11 может быть подтверждено проверкой производственных записей контейнера, в котором хранится порошок, функциональными испытаниями с использованием предполагаемого аппарата для диализа и проверкой этикетки продукта.

Примечание – Признается, что изготовитель аппарата для диализа может модифицировать свое оборудование, чтобы использовать систему генератора концентрата другого изготовителя. Когда это происходит, изготовитель оборудования несет

ответственность за то, чтобы система генератора концентрата была совместима с аппаратом для диализа.

### **5.3 Производственное оборудование**

Биосовместимость материалов компонентов, используемых при производстве оборудования, должна быть определена путем верификации того, что компоненты, контактирующие с концентратом или водой, выполнены из инертных материалов (например, пластмасс или соответствующей нержавеющей стали), которые, как известно, не вызывают токсичности в системах диализирующего раствора. Испытание на биосовместимость должно начинаться с анализа рисков. Используя результаты этого анализа риска, следует разработать обоснование тестирования с использованием, например, методов, описанных в применимой фармакопее или других соответствующих документах.

### **5.4 Системы для смешивания концентрата в отделении диализа**

#### **5.4.1 Общие положения**

Следующие методы испытаний применяются к 4.3.2–4.3.8, как указано ниже.

#### **5.4.2 Совместимость материалов**

Соответствие требованиям пункта 4.3.2 может быть подтверждено путем осмотра и соответствующими испытаниями на биосовместимость. Испытание на биосовместимость должно начинаться с анализа рисков. Используя результаты этого анализа риска, следует разработать обоснование тестирования, используя, например, методы, описанные в применимой фармакопее или других соответствующих документах.

#### **5.4.3 Защита при дезинфекции**

##### **5.4.3.1 Общие положения**

Соответствие требованиям пункта 4.3.3.1 может быть определено путем испытания дезинфицирующего средства в воде для ополаскивания в конце цикла дезинфекции. Если дезинфицирующим средством является формальдегид, уровень остаточных веществ может быть определен реакцией Ханча, реагентами Шиффа или эквивалентными испытаниями. Если дезинфицирующим средством является гипохлорит натрия, уровень остаточных веществ может быть определен с помощью DPD метода титрометрии железа или эквивалентными испытаниями. Если дезинфицирующим средством является озон, уровень остаточных веществ может быть определен с использованием контроля в режиме реального времени

растворенного озона или анализ образца воды с использованием испытательного набор на основе синего трисульфоната или DPD химии. Если используется коммерчески доступное бактерицидное средство, отличное от формальдегида, гипохлорита натрия или озона, то испытание, установленное изготовителем бактерицида на остаточный бактерицид, должно проводиться в соответствии с инструкциями изготовителя по испытаниям.

Соответствие требованиям 4.3.3.1 для высокотемпературной дезинфекции должно быть показано путем демонстрации того, что вода для ополаскивания вернулась к безопасной температуре.

#### 5.4.3.2 Блокировка системы

Соответствие требованиям 4.3.3.2 может быть определено путем физического испытания и/или осмотра.

#### 5.4.4 Требования безопасности

Соответствие требованиям 4.3.4 может быть определено путем проверки.

#### 5.4.5 Накопители для хранения

Соответствие требованиям 4.3.5 может быть определено путем осмотра.

#### 5.4.6 Ультрафиолетовые излучатели

Соответствие требованиям 4.3.6 может быть определено путем проверки.

#### 5.4.7 Системы трубок

Отсутствие алюминиевых, медных, свинцовых, цинковых и гальванизированных компонентов, а также конфигурация системы/устройства смешивания концентрата могут быть определены путем осмотра. Отсутствие поступления бактерий и определенных химических загрязнителей в раствор из системы распределения может быть проверено с помощью испытаний, описанных в 5.2.4, 5.2.5 и 5.3.

#### 5.4.8 Требования электрической безопасности

Соответствие требованиям 4.3.8 может быть определено с помощью испытаний, указанных в МЭК 60601-1 или МЭК 61010-1 в зависимости от того, что применимо.

## 6 Маркировка

### 6.1 Общие положения

Термин «маркировка» в настоящем стандарте включает любые письменные материалы, сопровождающие концентраты для гемодиализа и систему смешивания концентратов, или любые письменные инструкции, предоставленные изготовителем.

## ГОСТ Р ИСО 23500-4—2021

Этикетка на контейнере для концентрата должна, как минимум, содержать соответствующую информацию, представленную в пунктах 6.2–6.6. Символы могут быть использованы там, где это приемлемо.

**Примечание** – См. ИСО 15223-1 «Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Общие требования»

В некоторых аппаратах смешивание концентрата автоматизировано и не выполняется пользователем. В этих случаях инструкции по эксплуатации могут быть изменены в соответствии с конкретной ситуацией. Например, если аппарат берет порошок и жидкий концентрат и смешивает их внутри, то нет необходимости указывать, что «концентрат должен быть хорошо перемешан перед использованием». Конструкция аппарата должна учитывать это и смешивать концентрат соответствующим образом.

### **6.2 Общие требования к маркировке концентратов**

Общие требования к маркировке концентратов должны включать следующее.

- a) наименование и адрес изготовителя/дистрибьютора;
- b) дату окончания срока годности, если применимо.

**Примечание** – Как правило, на изделии указывается дата окончания срока годности, а не дата изготовления;

c) дата изготовления, только если не применима дата окончания срока годности;

d) идентификационный номер партии;

e) список всех ингредиентов в конечном концентрате и последующих растворах;

f) состав, включая концентрацию в граммах на литр (г/л) каждого ингредиента для жидкого концентрата или вес в контейнере каждого ингредиента для порошка.

g) состав диализирующего раствора, включая номинальную концентрацию каждого электролита в миллеэквивалентах на литр (мЭкв/л) или миллимолях на литр (ммоль/л) и концентрацию неэлектролитов в диализирующем растворе в граммах на

литр (г/л) или ммоль/л; химическая концентрация в конечном диализирующем растворе должна быть указана на этикетке кислотосодержащего концентрата.

Примечание – Если на этикетке недостаточно места для надлежащего представления требуемой информации, допустимо предоставить эту информацию в альтернативном формате, например в виде вкладыша в упаковку.

h) для систем с крупной тарой, объем или вес концентрата(ов) для диализа, а также количество и качество воды, которые необходимо смешивать; если смешивание автоматизировано, то указание следовать инструкциям изготовителя по эксплуатации;

i) для дозирующих систем – соотношение концентрата для диализа и воды, которые должны быть смешаны;

j) торговое наименование продукта, если применимо;

k) утверждение, касающееся требований к хранению, обращению и транспортированию. Например, «хранить при комнатной температуре или ниже»; «не замораживать»; и/или «кратковременное воздействие горячих условий (40 °C) не вредит кислотосодержащему концентрату»;

l) любые особые требования, которые необходимы из-за специфики продукта (например, использование генераторов концентрата с определенной системой доставки диализирующего раствора);

m) предупреждение о том, что может возникнуть рост бактерий, при использовании бикарбонатного концентрата (только бикарбонатного концентрата), и любые другие меры предосторожности, которые должны быть приняты при смешивании концентрата;

n) если применимо, утверждение о необходимости испытания конечного диализирующего раствора по одному из следующих параметров: проводимость, pH, осмотическое давление, концентрация натрия или концентрация хлорида;

o) утверждение, что для разведения концентрата при приготовлении диализирующего раствора необходимо использовать воду качества ИСО, соответствующую требованиям ИСО 23500-3;

p) предостережение от чрезмерного перемешивания бикарбонатного концентрата;

q) утверждение о любых особых проблемах буферизации (включая влияние изменения концентрации натрия и бикарбоната в диализирующем растворе во

время диализа) на маркированный состав конечного диализирующего раствора, если применимо (см. А.1).

### **6.3 Требования к маркировке жидкого концентрата**

Маркировка жидкого концентрата должна включать следующее:

а) инструкции по эксплуатации.

1) этикетка должна содержать инструкции по тщательному перемешиванию перед использованием и инструкции не использовать поврежденные контейнеры. При использовании бикарбоната должно быть включено предупреждение о возможности возникновения роста бактерий в концентрированном или разведенном бикарбонатном растворе.

2) в маркировке должно быть указано, что после вскрытия бикарбонатный концентрат должен быть использован в течение срока, установленного изготовителем, или в течение 24 часов, если не указаны меры по продлению этого срока. Предельным сроком использования (определяемым изготовителем) является период, в течение которого концентрат последовательно производит диализирующий раствор, соответствующий химическим и микробиологическим рекомендациям ИСО 23500-5 при использовании в надлежащим образом обслуживаемой системе.

3) маркировка жидкого концентрата может включать геометрические символы (см. таблицу 3) для дифференциации различных соотношений смешивания. Если такие символы используются, то числа, представляющие систему дозирования, также должны быть хорошо видны и располагаться в границах контура геометрического символа. Этикетка должна содержать средства, позволяющие отличать кислоту от бикарбоната. Если концентрат не содержит ни калия, ни кальция, это должно быть четко указано на этикетке. Если используется цветовое кодирование, то для кислоты следует использовать красный цвет, для бикарбоната – синий, а для ацетата – белый.

б) объем заполнения контейнера;

с) номинальная проводимость конечного диализирующего раствора при смешивании в соответствии с инструкциями изготовителя или утверждение о том, что эта информация доступна у изготовителя.

#### 6.4 Требования к маркировке порошкового концентрата

Маркировка порошкового концентрата должна включать следующее:

а) инструкции по применению.

1) на этикетке должны быть указаны рекомендуемые условия хранения и обращения, а также меры предосторожности при смешивании. При использовании бикарбоната должны быть установлены микробиологические пределы для используемой воды и другие микробиологические критерии (например, дезинфекция смешивающих аппаратов и аппаратов для хранения). Максимальный срок хранения (срок годности) до растворения и после растворения указывается для определенных условий хранения. Там, где это необходимо для обеспечения качества продукта конечным пользователем, руководства должны инструктировать пользователя о правильном использовании продукта. Такие указания должны включать, но не ограничиваться ими, качество воды, используемой для растворения сухого порошка, корректный метод испытания (например, проводимости или pH) для обеспечения надлежащего разведения конечного диализирующего раствора, а также любые специальные меры предосторожности, которые должны соблюдаться для обеспечения надлежащего использования продукта.

2) маркировка порошкового концентрата может включать геометрические символы (см. таблицу 3) для дифференциации различных пропорций. Если такие символы используются, то числа, представляющие систему пропорций, также должны быть легко видны и располагаться в границах геометрического символа. На этикетке должно быть указано, как отличить кислоту от бикарбоната. Если концентрат не содержит ни калия, ни кальция, это должно быть четко указано на этикетке. Если используется цветовое кодирование, то для кислоты следует использовать красный цвет, а для бикарбоната – синий.

б) инструкции по смешиванию сухих порошков в жидкий концентрат.

с) количество воды, которое должно быть использовано для восстановления концентрата.

д) если применимо, оборудование для смешивания, для которого будет использоваться порошок.

е) для бикарбонатного концентрата – предельный срок использования с целью предотвращения возможного бактериального загрязнения. Кроме того,

соответствующие предупреждения о том, что остаточный бикарбонатный концентрат, неочищенные накопители для смешивания и системы для смешивания будут способствовать росту бактерий.

f) воду для диализа, которую следует использовать для смешивания концентрата.

### **6.5 Добавки**

Маркировка добавок должна включать следующее:

a) перечень продуктов, для которых может быть использована добавка. Эффективные изменения в формуле концентрата и последующее изменение в диализирующем растворе, которые происходят в результате добавления добавки.

b) эффекты разведения конечного диализирующего раствора любыми жидкими добавками (маркировка только жидких добавок).

### **6.6 Требования к маркировке генераторов концентрата**

Маркировка генераторов концентрата должна включать следующее.

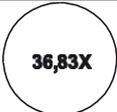
a) систему дозирования или аппарат для диализа, с которыми они будут использоваться.

**Примечание** – Существует возможность, что изготовитель может модифицировать свое оборудование, чтобы использовать систему генератора концентрата другого изготовителя. В этом случае изготовитель оборудования несет ответственность за маркировку оборудования корректной моделью и изготовителем системы генератора концентрата.

b) количество времени, в течение которого разумно ожидается, что генератор концентрата подает раствор в диализатор, исходя из заданной изготовителем скорости потока (например, 6 ч при скорости потока 500 мл/мин.); альтернативно, емкость генератора концентрата может быть выражена как объем концентрата, который может быть произведен генератором концентрата.

c) любую дополнительную информацию, которая должна быть известна пользователю для обеспечения корректного использования продукта (например, качество воды, срок годности после смешивания и др.).

Таблица 3 — Символы для систем контейнеров для концентратов: типы концентрата

Обозначение					Другое <sup>a</sup> (новое)
Соотношение для смешивания <sup>b,c</sup>	1+1,23+32,77	1+1,83+34	1+1.72+42,28	1+1,1+34	TBDa
Соотношение для смешивания кислоты <sup>d,e</sup>	1+34	1+35,83	1+44	1+35,1	TBDa
Соотношение для смешивания бикарбоната <sup>f,g</sup>	1+27,46	1+19,13	1+25,16	1+31,8	TBDa
Символ	Квадрат □	Круг ○	Треугольник △	Ромб ◇	TBDa

<sup>a</sup> Любые новые соотношения, которые не включены в таблицу, приведенную выше, должны обозначаться уникальным геометрическим символом с соотношением в данном символе, [определяется, (to be determined, TBD)].

<sup>b</sup> Кислотосодержащий концентрат + бикарбонатный концентрат + вода.

<sup>c</sup> Могут присутствовать незначительные различия в соотношениях для смешивания в пределах концентратов каждого типа; например 1 + 1,18 + 32,82 и еще 1 + 1,26 + 32,74 может использоваться вместо 1 + 1,23 + 32,77, и 1 + 1,58 + 42,42 может использоваться вместо 1 + 1,72 + 42,28.

<sup>d</sup> Кислотосодержащий концентрат + бикарбонатный концентрат + вода.

<sup>e</sup> Соотношения для смешивания кислоты также могут быть выражены как кислотосодержащий концентрат + (бикарбонатный концентрат + вода); Соотношения разбавления 1:34 и 1:44 могут использоваться вместо 1 + 34 и 1 + 44.

<sup>f</sup> Соотношения для смешивания бикарбоната также могут быть выражены как бикарбонатный концентрат + (кислотосодержащий концентрат + вода).

<sup>g</sup> Соотношение для смешивания бикарбоната основано на 8,4 % растворе бикарбоната натрия (1000 ммоль/л). Другие растворы могут быть использованы клинически, и их использование может привести к другому соотношению смешивания.

## 6.7 Маркировка систем смешивания концентратов

### 6.7.1 Общие положения

Маркировка устройств для смешивания концентрата должна включать следующее:

## ГОСТ Р ИСО 23500-4—2021

- a) наименование и адрес изготовителя (нанесенные на устройство);
- b) торговое наименование и тип устройства (нанесенные на устройство);
- c) модель и серийный номер (нанесенные на устройство);
- d) предупреждение о том, что перед использованием системы смешивания концентрата следует ознакомиться с литературой по продукту;
- e) выделенное предупреждение о веществах (например, бактерицидах), которые следует удалить из устройства перед его использованием;
- f) идентификацию типа соединения или спецификацию, когда это необходимо для предотвращения неправильных соединений (предпочтительно нанесенные на устройство, в противном случае включенные в инструкцию по эксплуатации).

### 6.7.2 Литература по продукту для смесителей концентратов

Изготовитель должен предоставить каждому пользователю литературу, содержащую, но не ограничивающуюся следующей информацией:

- a) предупреждение о том, что каждая партия концентрата должна быть испытана в соответствии с инструкциями изготовителя перед использованием;
- b) предупреждение о том, что выбор оборудования для смешивания концентратов для диализа является ответственностью пользователя;
- c) описание устройства или системы, включая перечень контролирующих устройств, сигнализаций и комплектующих устройств, предоставляемых в стандартной комплектации;
- d) принципиальную схему устройства или системы, показывающую расположение любых клапанов, контролирующих устройств, осуществляющих контроль в режиме реального времени, или портов отбора проб;
- e) эксплуатационные характеристики, такие как давление воды и скорость потока;
- f) подробные инструкции по эксплуатации, включая начальный запуск, испытание и калибровку, эксплуатацию и значение аварийных сигналов, рабочую регулировку контролирующих устройств, аварийных сигналов и элементов управления, а также соединений;
- g) меры обеспечения безопасности и предупреждения о последствиях, если эти меры не будут приняты;
- h) информацию, относящуюся к мониторам, осуществляющим контроль в режиме реального времени качества воды или концентрата, включая

эксплуатационные факторы, которые могут повлиять на функциональные характеристики монитора (например, температура);

i) конструкционные материалы, идентифицированные в общем виде, которые находятся в контакте с растворами;

j) сведения о бактерицидах и чистящих средствах, известных как совместимые с материалами, используемыми в устройстве, а также сведения об известных химических веществах, с которыми материалы, используемые в конструкции устройства, несовместимы;

k) если применимо, способ очистки и дезинфекции оборудования, временной интервал между очистками и дезинфекциями системы и способ удаления остаточного бактерицида;

l) другие инструкции по эксплуатации и техническому обслуживанию, включая рекомендуемые процедуры и график профилактического обслуживания, рекомендуемые графики контроля, руководства по устранению неполадок, предназначенные для пользователя, сервисную информацию, список рекомендуемых запасных частей, предупреждение о последствиях несоблюдения инструкций по обслуживанию;

m) предупреждение о том, что если после установки и последующего использования какой-либо компонент системы смешивания концентрата будет изменен или заменен, пользователь должен провести соответствующие испытания и калибровки;

n) в тех случаях, когда используются ультрафиолетовые облучатели, для поддержания системы необходимо выполнить этапы обслуживания, такие как замена и очистка источника излучения.

**Приложение А**  
**(справочное)**

**Обоснование разработки и положений настоящего стандарта**

**А.1 Область применения**

В область применения настоящего стандарта входят реагенты и устройства, необходимые для производства концентрата для диализа. Настоящий стандарт касается как жидких, так и сухих концентратов. Он предназначен в первую очередь для изготовителей, но содержит полезную информацию и для пользователя.

Системы, которые регенерируют диализирующий раствор путем пропускания диализирующего раствора через системы для восстановления исходного состава диализирующего раствора, были специально исключены из области применения настоящего стандарта.

Концентрированные растворы, будь то жидкие или сухие, общие или специфические, готовятся и начинают использоваться в качестве диализирующих растворов пользователем; этот критический заключительный этап не находится под контролем изготовителя. В то время как изготовитель несет ответственность за то, чтобы концентраты производились в соответствии с требованиями настоящего стандарта, предприятие, использующее и готовящее диализирующий раствор из концентрированных растворов, несет ответственность за то, чтобы его профессиональный персонал (врачи, медсестры и технический персонал) был надлежащим образом проинструктирован, обучен и информирован для обеспечения безопасного и эффективного использования концентратов.

Гемодиализ – это сложная процедура, целью которой является нормализация химических нарушений и контроль ацидоза, возникающего при почечной недостаточности. В продаже имеется много различных концентрированных растворов в жидкой или порошкообразной форме. Они используются с различными системами дозирования и смешивания, целью которых является доставка диализирующего раствора, наиболее соответствующего клиническим требованиям пациента, достижение нормализации химических нарушений и оптимизация кислотно-щелочного баланса [7], [8], [9].

Диализирующий раствор производится путем смешивания трех компонентов: кислотосодержащего концентрата, бикарбонатного концентрата и воды для диализа, причем последняя соответствует требованиям, подробно изложенным в ИСО 23500-3:2019. Это смешивание может осуществляться с помощью дозирующих систем, предназначенных для использования одним пациентом, или осуществляться централизованно с помощью полученного таким образом раствора, подаваемого к постели больного.

В то время как в некоторых отделениях диализа для всех пациентов, получающих лечение, может быть использован единый препарат, все чаще содержание электролитов и

буферов в диализирующем растворе индивидуализируется и «предписывается» пациенту, в результате чего врач назначает индивидуальное содержание буферов натрия или бикарбоната для пациента. Такой рецепт обеспечивает пациенту высокую степень переносимости лечения [7], [8], [9].

Содержание электролита и буфера в диализирующем растворе зависит от соотношения кислот и бикарбонатов, определяемого используемой дозирующей системой или аппаратом для диализа, а также типом концентрата. Незначительные различия в соотношении смеси внутри каждого типа концентрата могут существовать, как указано в таблице 3, и пользователи должны обратиться к руководству по эксплуатации аппарата для диализа, чтобы узнать точное соотношение пропорций, с целью убедиться, что полученный диализирующий раствор соответствует клинически предписанной концентрации электролита и буфера.

Одной из функций диализирующего раствора является коррекция метаболического ацидоза, присутствующего у пациентов, проходящих диализное лечение. Поскольку бикарбонат является наиболее важным буфером в организме, выбор бикарбоната в качестве диалитического буфера является логическим следствием. Современные методы лечения посредством гемодиализа используют технологию дозирования или смешивания, которая использует два отдельных концентрата, смешанных с водой для диализа: кислотосодержащий концентрат и бикарбонатный концентрат. Кислотосодержащий концентрат, иногда называемый подкисленным концентратом, поскольку он содержит небольшое количество кислоты, также содержит большую часть электролитов. Бикарбонатный концентрат содержит бикарбонат натрия. Использование двух отдельных концентратов необходимо для того, чтобы избежать осаждения карбоната, образованного бикарбонатом, вступающим в контакт с двухвалентными ионами, в частности кальцием и магнием, который при образовании представляют собой серьезные технические проблемы [11].

В зависимости от типа используемого подкисленного концентрата кислотосодержащий компонент может быть в виде ацетата натрия, диацетата натрия, лимонной кислоты или лактата. Ацетат и лактат метаболизируются до бикарбоната в соотношении 1:1, в то время как лимонная кислота образует бикарбонат в молярном соотношении 3:1 [10]. При выборе диализирующего раствора для назначения бикарбоната врач должен учитывать все источники буфера, поставляемого пациенту во время лечения диализом, включая бикарбонат в бикарбонатном концентрате, ацетат, цитрат или лактат в кислотосодержащем концентрате, которые при метаболизме образуют бикарбонат. При выборе назначения бикарбоната врач должен дополнительно учитывать состояние питания пациента, оцениваемое по анамнезу, физикальному обследованию, антропометрии, содержанию сывороточного альбумина и белкового азота, поскольку лица, чей метаболизм приводит к

небольшой кислотной нагрузке, подвергаются более высокому риску развития метаболического алкалоза после лечения. Решения о назначении бикарбоната должны также учитывать изменения концентрации калия, магния и кальция в сыворотке крови во время диализа, а также наличие и тяжесть сердечных заболеваний.

Для достижения клинически необходимого состава диализирующего раствора в отношении содержания электролита и буфера пользователи должны обратить внимание на то, чтобы используемые соотношения смеси были подходящими и предназначенными для используемой системы дозирования или аппарата для диализа. Распознавание и применение соответствующих концентратов для получения желаемого диализирующего раствора является обязанностью конечного пользователя, поскольку в настоящее время не существует соответствующего контроля, который гарантирует, что несоответствующие концентраты не производят конечный диализирующий раствор с надлежащей общей проводимостью, но с неправильным составом. Поэтому пользователю рекомендуется не полагаться исключительно на измерения электропроводности для обеспечения безопасности, а учитывать все соответствующие факторы, включая pH.

Заключительный этап использования или выбора концентрата при приготовлении диализирующего раствора не находится под контролем изготовителя. Поэтому в рамках настоящего стандарта была предпринята попытка установить требования, включающие как ответственность изготовителя, так и ответственность пользователя за обеспечение правильного состава и использования. В этом контексте строгие требования были зарезервированы для спецификаций, которые, если они не соблюдаются, могут представлять серьезную угрозу для пациента. Более либеральные стандарты были выбраны, когда риск для пациента низок.

### **A.2 Требования**

#### A.2.1 Общие положения

##### A.2.1.1 Обзор

Отображение идентификационных данных и основной информации о содержимом снабжает необходимой информацией по использованию и ссылками, а также обеспечивает прослеживаемость. Использование бикарбонатного диализирующего раствора требует использования двух концентратов, так как концентрированный кальций и бикарбонат выпадают в осадок при смешивании. Технология двойного дозирования широко доступна, однако изготовители оборудования не приняли единого унифицированного подхода, следовательно, различные системы дозируют в разных соотношениях (например, 35X, 36,83X, 45X). Системы могут использовать сухой порошок, преобразованный в концентрированный раствор системой доставки диализирующего раствора. Некоторые концентраты содержат хлорид натрия в бикарбонатном растворе, что требует соответствующей корректировки в параллельном кислотосодержащем концентрате, в то

время как другие могут использовать ацетат натрия, диацетат натрия или лимонную кислоту в кислотосодержащем концентрате, что требует тщательного внимания к бикарбонату, который образуется в результате метаболизма этих соединений. При выборе состава диализирующего раствора необходимо четко понимать основные компоненты и их роль в коррекции кислотно-основного состояния.

В настоящее время не существует соответствующего контроля, который гарантировал бы, что несоответствующие концентраты не производят конечный диализирующий раствор с надлежащей общей проводимостью, но с неправильным составом. Поэтому пользователю рекомендуется не полагаться исключительно на измерения электропроводности для обеспечения безопасности, а учитывать все соответствующие факторы, включая pH. Распознавание и применение соответствующих концентратов для получения желаемого диализирующего раствора является ответственностью конечного пользователя.

Таким образом, стандарты для систем доставки бикарбонатных диализирующих растворов должны касаться как систем дозирования, так и систем контроля, а также упаковки концентратов и маркировки.

Учитывая потенциальную возможность неправильного использования концентрата, было принято решение подчеркнуть важность обучения и подготовки пользователей и конкретизировать маркировку.

Бикарбонатный диализирующий раствор может увеличить количество осадков и накипи в путях, проводящих диализирующий раствор, включая электроды, которые содержит этот путь раствора. Регулярная, эффективная очистка пути диализирующего раствора имеет решающее значение для функциональных характеристик аппаратов. Галофильные бактерии могут размножаться в бикарбонатных концентратах, хотя известно, что ни одна бактерия не размножается в кислотосодержащих или ацетатных концентратах. Спецификации на обслуживание, срок годности и микробиологический контроль должны устанавливаться каждым пользователем в соответствии с рекомендациями изготовителя. Изготовители должны предоставить полную информацию и рациональное руководство для медицинских работников по производству безопасного, соответствующего диализирующего раствора.

С настоящими технологиями конечная безопасность – это ответственность оператора оборудования. Для достижения этого конечного уровня безопасности сотрудники должны быть обучены и подвергаться контролю. Эти меры являются ответственностью медицинского руководителя программы диализа.

Ацетатный концентрат – это однокомпонентный концентрат, который использует ацетат натрия в качестве буфера, а не бикарбонат. По мере развития технологии использование ацетатного концентрата снизилось.

#### А.2.1.2 Физическое состояние

Концентрат может быть как в водной, так и в сухой форме, в зависимости от

## ГОСТ Р ИСО 23500-4—2021

применения. В некоторых случаях часть концентратов жидкие, а оставшиеся – в сухом виде; в других случаях используются два жидких концентрата.

### А.2.1.3 Жидкие концентраты

Важно, чтобы фактические концентрации растворенных веществ, содержащихся в концентрате, были как можно ближе к маркированному количеству, поскольку конечный состав диализирующего раствора будет подвержен кумулятивной изменчивости из других источников в процессе доставки диализирующего раствора (включая, но не ограничиваясь лабораторными испытаниями, процессом смешивания или дозирования, водой для диализа). В настоящее время нецелесообразно точно определять и измерять относительные вклады каждого из этих потенциальных источников и корректировать их.

Хотя чрезмерные колебания могут быть опасны для пациента, допуски менее 5 % для глюкозы и второстепенных катионов, соответствующие изменению 0,1 мЭкв/л для второстепенных катионов или 5 мг/дл для глюкозы, могут быть последовательно достигнуты. Эти отклонения необходимы для учета незначительных количеств таких растворенных веществ, присутствующих в других исходных материалах, и ограничений при производстве и испытании.

### А.2.1.4 Вода

Было решено, что необходимо обеспечить некоторую уверенность в том, что вода, используемая для приготовления концентрата, не внесет существенного вклада в уровни химического загрязнения, присутствующие в самом концентрате. Соответственно, были приведены ссылки на требования к воде в ИСО 23500-3:2019.

### А.2.1.5 Бактериология бикарбонатных концентратов

Было показано, что бикарбонатные концентраты способствуют росту микроорганизмов и обеспечивают еще один источник биобурдена, способный быстро увеличиваться после разведения [12], [13]. Признание этой опасности требует дополнительных мер предосторожности при приготовлении, помещении в контейнеры, хранении и быстром использовании, чтобы избежать чрезмерного роста галофильных организмов. Настоящий стандарт содержит приемлемые методы микробиологического контроля, описанные в пункте 5.2.4. Однако следует отметить, что эти методы не дают измерения абсолютной бактериальной нагрузки, а являются лишь относительным показателем биобурдена. Можно использовать и другие методы, если будет продемонстрировано, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами.

В настоящее время нет необходимости специально проводить испытания на наличие дрожжей и нитчатых грибов, и следует признать, что такие организмы часто сосуществуют с другими микробными загрязнителями.

### А.2.1.6 Объем заполнения

Поставщик должен убедиться, что объем или вес соответствуют этикетке и, следовательно, ожиданиям пользователя.

#### А.2.1.7 Химический класс

Рекомендуется, чтобы все химические вещества соответствовали требованиям применимой фармакопеи. Пределы содержания натрия, калия, кальция, магния и pH могут быть превышены при условии, что их превышение компенсируется в конечном составе. Поскольку эти ионы добавляются в конечный состав, можно внести необходимые поправки, чтобы компенсировать эти ионы, без наложения ограничений соответствия требованиям.

Было также рассмотрено, следует ли маркировать таким образом химические вещества, используемые при гемодиализе. Поскольку требование маркировки не отражает каких-либо изменений в спецификациях фармакопеи, было решено, что соответствующее требование не повысит качество продукции.

#### А.2.1.8 Добавки — «присадки»

Все вещества в конечном концентрате должны быть указаны на этикетке таким образом, чтобы пользователь мог точно определить состав продукта, поскольку любой компонент концентрата может проникать в кровоток. На этикетке должны быть указаны консерванты или индикаторы, присутствующие в концентрате.

#### А.2.1.9 Контейнеры

Вещества из контейнеров, которые могут загрязнить концентрат, могут проникнуть в пациента во время диализа и причинить ему вред. Поэтому следует использовать относительно инерционные контейнеры, которые не повлияют на концентрацию или чистоту концентрата.

#### А.2.1.10 Уровни эндотоксина

Контроль содержания эндотоксинов в концентрате необходим для предотвращения пирогенных реакций у пациента во время диализа. Предел содержания эндотоксинов был сочтен существенным для воды и диализирующего раствора, поскольку были представлены доказательства того, что эндотоксины, содержащиеся в диализирующем растворе, могут попасть в организм пациента. Этот предел был установлен в ИСО 23500-5:2019, поскольку конечный диализирующий раствор оказывает наибольшее влияние на пациента, а диализирующий раствор представляет собой комбинацию многих факторов, таких как бактериальное состояние концентрата, воды и чистота аппаратов для диализа и любых соответствующих систем распределения.

#### А.2.1.11 Концентраты, доставляемые в большой таре

Доставка концентрата в большой таре стала обычным явлением в некоторых странах. Эта практика влечет за собой ответственность как для пользователя, так и для изготовителя. При осуществлении доставки крупной тарой жидкого концентрата продукт дозируется в большой накопитель для хранения, и оригинальная маркировка теряется. Обслуживание накопителя для хранения обычно является ответственностью пользователя.

Накопитель и связанная с ним трубопроводная система должны периодически очищаться и дезинфицироваться в соответствии со стандартными процедурами. Необходимо позаботиться о том, чтобы корректный состав помещался в правильный накопитель для хранения.

Используется много различных способов осуществления доставки концентрата крупной тарой. Было решено, что точка передачи раствора концентрата является точка, в которой ответственность за его маркировку и целостность переходит к пользователю. Эти изменения должны определяться письменными процедурами.

Если жидкий концентрат доставляется конечному потребителю крупной тарой, пользователь должен принять меры предосторожности, для обеспечения того, чтобы корректный состав был доставлен в правильный накопитель для хранения. Должна быть оформлена письменная документация о корректной доставке и точке передачи ответственности.

### A.2.1.12 Системы генераторов концентрата

По мере развития технологии некоторые изготовители выпускают системы приготовления концентрата, которые готовят раствор для использования в аппарате для диализа. Было решено, что такие системы следует добавить в настоящий стандарт. Эти системы производят концентрированную суспензию, которая динамически дозируется с кислотосодержащим концентратом в аппарате для диализа. Поскольку дозирование является динамическим, эти канистры можно использовать с несколькими различными соотношениями дозирования кислот (36,1X и 45X). Символы на соответствующих этикетках были сочтены ненужными и, возможно, вводящими в заблуждение из-за их многократного использования. Поскольку соединяющие элементы могут быть разными, было сочтено необходимым определить, с какими аппаратами можно использовать канистры.

Диализирующий раствор, приготовленный с использованием систем генераторов концентрата, не может использоваться с некоторыми дозирующими системами, такими как системы 36,83, в которых бикарбонат натрия сочетается с хлоридом натрия, поскольку нет способа определить, что скорости растворения бикарбоната натрия и хлорида натрия будут одинаковыми.

Изготовитель оборудования несет ответственность за проектирование и изготовление аппарата для диализа, включая все необходимые проверки безопасности, чтобы гарантировать, что система будет поставлять безопасный и эффективный диализирующий раствор в диализатор. При необходимости следует обеспечить фильтрацию для предотвращения попадания нерастворенного порошка в поток диализирующего раствора.

### A.2.2 Производственное оборудование

#### A.2.2.1 Общие положения

Нетоксичность конструкционных материалов для технологического оборудования имеет большое значение для предотвращения загрязнения концентрата. В настоящее

время имеются данные, свидетельствующие о том, что материалы, когда-то считавшиеся инертными, могут быть токсичными в этом применении (например, выщелачивание меди из медных трубок, особенно при низком pH, которое может возникнуть при истощении деионизатора). Другие материалы были задокументированы как опасные для пациента (например, медь, латунь, цинк, гальванизированный материал и алюминий), и их также следует избегать. Некоторые хорошо известные нетоксичные материалы включают определенные составы из нержавеющей стали, силиконовой резины, боросиликатного стекла, полипропилена, поливинилхлорида, полиэтилена высокой плотности и политетрафторэтилена. Опасность конструкционных материалов возникает в результате длительной накапливающейся токсичности. Для оценки пригодности и биосовместимости материалов на основе существующих данных следует использовать анализ рисков в соответствии с ИСО 14971. Если этот анализ предполагает необходимость дополнительного испытания, то это испытание должно основываться на подходах, изложенных в стандартах серии ИСО 10993. Пользователи настоящего стандарта должны быть осведомлены о требованиях этих стандартов.

#### А.2.2.2 Уровни эндотоксинов

Концентрация эндотоксинов в бикарбонатном концентрате должна быть такой, чтобы при его смешивании с водой в соответствующих пропорциях полученный диализирующий раствор соответствовал требованиям качества ИСО 23500-5:2019. Поскольку эндотоксин в конечном диализирующем растворе может быть получен как из концентрата, так и из воды, вода, используемая для разбавления концентрата для испытания на эндотоксины, должна содержать максимально допустимый уровень эндотоксинов, разрешенный в соответствии с ИСО 23500-3:2019, чтобы конечный диализирующий раствор соответствовал требованиям ИСО 23500-5:2019 в условиях наихудшего исполнения. Это означает, что вода, используемая для смешивания порошка для испытания, может содержать 0,25 ЕЭ/мл эндотоксинов. Практически невозможно приготовить воду, содержащую именно такой уровень эндотоксинов кроме того, анализируемая концентрация эндотоксинов может изменяться с добавлением ионов из концентрата (образование агрегатов).

### А.3 Маркировка

#### А.3.1 Общие положения

Существующие нормативные акты устанавливают общие требования к маркировке всех медицинских изделий, включая такую информацию, как наименование и адрес изготовителя, а также номер партии. Вместе с тем было решено, что избыточность этих требований предпочтительнее, чем их отсутствие, и требования о включении некоторой части той же информации, уже предусмотренной другими нормативными документами, были включены.

#### А.3.2 Требования к маркировке жидкого концентрата

## ГОСТ Р ИСО 23500-4—2021

Эта специализированная информация обеспечивает правильное использование концентрата для гемодиализа, поставляемого в жидкой форме. Были рассмотрены требования о принятии мер предосторожности против чрезмерного охлаждения, а также чрезмерного нагрева, но было отмечено, что условие о тщательном перемешивании перед использованием защитит от использования концентрата, подвергшегося экстремальному охлаждению. Кроме того, особенно важным считалось предотвращение непреднамеренного использования некорректного раствора, вызванного сходством контейнеров.

Неизвестны случаи пирогенных реакций, вызванных эндотоксинами в кислотной части концентрата.

### А.3.3 Требования к маркировке порошкового концентрата

Известно, что бикарбонатный концентрат способствует росту бактерий. Другие данные подтверждают тот факт, что если контейнеры не будут должным образом очищены и продезинфицированы, остаточный бикарбонатный концентрат будет способствовать росту бактерий. Как правило, изготовитель рекомендует срок годности, чтобы свести к минимуму возникновение бактериального роста. Этот предел должен быть строго соблюден пользователем.

Этикетка должна содержать инструкции по предотвращению воздействия чрезмерной температуры и хранению контейнера плотно закрытым до его использования. При использовании бикарбоната следует включать предупреждение о том, что вода, содержащая даже приемлемое количество бактерий, попадет в среду, которая может способствовать росту бактерий, и поэтому следует принять меры для обеспечения микробиологической безопасности. Инструкции могут предложить такие методы, как улучшение качества воды или короткий период хранения, также они должны рекомендовать, чтобы контейнеры были чистыми и недавно продезинфицированными. Аппарат для смешивания бикарбоната также следует дезинфицировать через соответствующие промежутки времени в соответствии с инструкциями изготовителя.

**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 и межгосударственного стандарта
ISO 23500-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 23500-1–2021 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 1. Общие требования»
ISO 23500-3	IDT	ГОСТ Р ИСО 23500-3–2021 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 3. Вода для гемодиализа и сопутствующей терапии»
ISO 23500-5	IDT	ГОСТ Р ИСО 23500-5-2021 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 5. Качество жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии»
IEC 60601-1	IDT	ГОСТ Р МЭК 60601-1–2010 «Изделия медицинские электрические. Часть 1. Общие требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик»
IEC 61010-1	IDT	ГОСТ IEC 61010-1–2014 «Безопасность электрических контрольно-измерительных приборов и лабораторного оборудования. Часть 1. Общие требования»
<p>Примечание – В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IDT – идентичные стандарты.</li> </ul>		

## Библиография

- [1] ISO 14971:2007, *Medical devices – Application of risk management to medical devices*
- [2] ISO 15223-1:2016, *Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied – Part 1: General requirements*
- [3] ISO 15223-2:2010, *Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling, and information to be supplied – Part 2: Symbol development, selection and validation*
- [4] IEC 60601-2-16:2012, *Medical electrical equipment – Part 2-16: Particular requirements for basic safety and essential performance of haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration equipment*
- [5] RICE E.W., BAIRD A.B., EATON A.D. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 23rd Edition, American Public Health Association, American Water Works Association, Water Environment Federation. 2017
- [6] US. Environmental Protection Agency. Methods for Chemical Analysis of Water and Waste (EPA- 600-4-79-020), Environmental Monitoring and Support Laboratory, Office of Research and Development US Environmental Protection Agency, Cincinnati Ohio 45268. 1983
- [7] LOCATELLI F., LA MILIA V., VIOLO L., DEL VECCHIO L., DI FILIPPO S. Optimizing haemodialysate composition. *Clin Kidney J.* 2015, 8 (5) pp. 580–9
- [8] TENTORI F, KARABOYAS A, ROBINSON BM, MORGENSTERN H, ZHANG J, SEN A, IKIZLER TA, RAYNER H, FISSELL RB, VANHOLDER R, TOMO T, PORT FK Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2013, 62 (4) pp. 738–46
- [9] LEUNISSEN K.M., CLAESSENS P.J., MOOY J.M., VAN HOOFF J.P., SHALDON S. Chronic haemodialysis with bicarbonate dialysate. Technical and clinical aspects. *Blood Purif.* 1990, 8 (6) pp. 347–58
- [10] GABUTT I L, LUCCHINI B., MARONE C., ALBERIO L., BURNIER M. Citrate- vs. acetate-based dialysate in bicarbonate haemodialysis: consequences on haemodynamics, coagulation, acid- base status, and electrolytes. *BMC Nephrol.* 2009, 5 (10) pp. 7–
- [11] KOHN O.F., KJELLSTRAND C.M., ING T.S. Dual-concentrate bicarbonate-based hemodialysis: know your buffers. *Artif Organs.* 2012, 36 (9) pp. 765–8
- [12] BLAND L.A., RIDGEWAY M.R., AGUERO S.M., CARSON L.A., FAVERO M.S. Potential bacteriologic and endotoxin hazards associated with liquid bicarbonate concentrate.

Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1987, 33: pp. 542–545

- [13] EBBEN J.P., HIRSCH D.N., LUEHMANN D.A., COLLINS A.J., KESHAVIAH P.R.  
Microbiologic contamination of liquid bicarbonate concentrate for haemodialysis.  
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1987, 23: pp. 269–273
- [14] United States Pharmacopeia. <1231> Water for Pharmaceutical Purposes; (Rockville,  
MD, March 8, 2017)

УДК 628.1.038:616.61–78:006.354

ОКС 11.040.60

Ключевые слова: гемодиализ, концентрат, технологическое оборудование, требования, маркировка

---