

UR.-Nr. 1946 / 2017 F

I, the undersigning Notary Public, hereby certify that the signature on the first page of the attached "Technical File" and the signature on the first page of the attached "Instruction for Use" is the true signature, which was signed before me, of

Dr. Ingo Heschel, born on 6th February, 1961, business address at 52134 Herzogenrath/Germany, Kaiserstraße 100,

acting not in his own name, but for the company

Matricel GmbH

with registered office in Herzogenrath/Germany, which is registered with the Companies' Register of the Local Court of Aachen under HRB 8628.

The identity of Dr. Ingo Heschel was proved to me by his passport No. L75TK7CJ2.

Upon today's inspection of the electronic Commercial Register, I certify that

- the company Matricel GmbH is registered with the Local Court of Aachen – Commercial Register – under HRB 8628,
- Dr. Ingo Heschel is entitled to represent the company Matricel GmbH with sole power of representation.

I further certify that the copies of the documents attached in this folder are true copies of documents, which were presented to me today by Dr. Ingo Heschel, who declare that the documents serve for a medical device application in the Russian Federation.

Aachen, 15th of September 2017


Dr. Thomas Fori,

Notary Public at Aachen/Germany



Cover Page - Table of Contents

1a.	Technical File	(signed by Ingo Heschel)
1b.	Instruction for Use	(signed by Ingo Heschel)
2.	Certificate No.02444	(Duren)
3.	Certificate No.1012	(Eschweiler)
4.	Certificate No. QS-2100	(Medizintechnik)
5.	QP-RA-03002-F	Risk Analysis
6.	QP-RA-03005-B	Risk Analysis
7.	QP-VER-03005-A	Dog study

Утверждаю»
«I certify»
Управляющий директор
«Матрисел ГмбХ»
Д-р Инго Хешель

Managing Director
Matricel GmbH

Dr. Ingo Heschel

«15» September 2017г.

Matricel GmbH
Kaiserstraße 100
52134 Herzogenrath
T: 02407/5644-0 F: -10

Техническая информация / Technical File

Наименование медицинского изделия / Name of medical product	Мембрана коллагеновая creos xenoprotect	Collagen membrane creos xenoprotect
Сведения о производителе медицинского изделия (наименование, адрес местонахождения, почтовый адрес, телефон, адрес места производства)/ Information about manufacturer of medical product (name, location address, mailing address, phone number, address of place of production)	Разработчик: (название, адрес, тел, факс, эл. почта, веб-сайт) «Матрисел ГмбХ» (Matricel GmbH) Кайзерштрассе 100, 52134 Херцогенрат, Германия www.matricel.com Производитель: (название, адрес, тел, факс, эл. почта, веб-сайт) «Матрисел ГмбХ» (Matricel GmbH) Кайзерштрассе 100, 52134 Херцогенрат, Германия www.matricel.com Уполномоченный представитель производителя: (название, адрес, тел, факс, эл. почта, веб-сайт) ООО «Нобель Биокер Раша» РФ, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, дом 21, стр.2 Тел.: 8 495 974 77 55, факс: 8 495 974 77 66 Юридическое лицо, на имя которого может быть выдано свидетельство о регистрации (название, адрес, тел, факс, эл. почта, веб-сайт) «Матрисел ГмбХ» (Matricel GmbH) Кайзерштрассе 100, 52134 Херцогенрат, Германия www.matricel.com Адреса мест производства медицинских изделий: (название адрес): «Матрисел ГмбХ», Кайзерштрассе 100, 52134 Херцогенрат, Германия	Developer: (name, address, tel, fax, e-mail, website) Matricel GmbH Kaiserstrasse 100 D-52134 Herzogenrath Germany Tel: +49 2407 5644 12 Fax: +49 2407 5644 10 www.matricel.com Manufacturer: (name, address, tel, fax, e-mail, website) Matricel GmbH Kaiserstrasse 100 D-52134 Herzogenrath Germany Tel: +49 2407 5644 12 Fax: +49 2407 5644 10 www.matricel.com Manufacturer's authorized representative: (name, address, tel, fax, e-mail, website) «Nobel Biocare Russia» LLC Russian Federation, 109004 Moscow, Stanislavskogo str. 21, bld.2, Tel: (495) 580-73-77, fax: (495) 580-73-78, Legal person in whose name may be issued the certificate of registration (name, address, tel, fax, e-mail, website) Matricel GmbH Kaiserstrasse 100 D-52134 Herzogenrath Germany Tel: +49 2407 5644 12

		Fax: +49 2407 5644 10 www.matricel.com Addresses of the places of production of medical products: (name, address): Matricel GmbH Kaiserstrasse 100 D-52134 Herzogenrath Germany www.matricel.com
Назначение медицинского изделия / Prescription of a medical product	Мембрана коллагеновая предназначена для использования в методиках направленной костной регенерации (НКР) и направленной тканевой регенерации (НТР) в качестве биodeградируемой барьерной мембраны.	The collagen membrane is intended for use during the process of guided bone regeneration (GBR) and guided tissue regeneration (GTR) as a biodegradable barrier membrane.
Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия/ Information on potential consumers of medical products.	Потенциальными потребителями являются пациенты нуждающиеся в направленной костной регенерации (НКР) и направленной тканевой регенерации (НТР) в качестве биodeградируемой барьерной мембраны	Potential consumers are patients in need of guided bone regeneration (GBR) and guided tissue regeneration (GTR) using a biodegradable barrier membrane.
Показания, противопоказания и нежелательные явления / Indications, Contraindications and Adverse events	Показания Мембрана коллагеновая creos xenoprotect предназначена для использования в методиках направленной костной регенерации (НКР) и направленной тканевой регенерации (НТР) в качестве биodeградируемой барьерной мембраны для: • наращивания кости для последующей установки имплантата; • увеличения объема кости вокруг имплантатов при их немедленной/отложенной установке постэкстракционных лунки; • локальной аугментации альвеолярного отростка; • сохранения параметров лунки/реконструкции альвеолярного отростка; • заполнения костью пространства вокруг имплантатов при костных дефектах в результате периимплантита; • перекрытия окна доступа к верхнечелюстной пазухе при латеральном синус-лифтинге; • устранения внутрикостных дефектов вокруг зубов; • устранения рецессий в сочетании с методикой апикально смещенного лоскута; • устранения фуркационных дефектов многокорневых зубов. Противопоказания • Противопоказано применение creos xenoprotect без формирующего объем костнопластического материала. • Не следует применять creos xenoprotect на инфицированных участках. Инфекция в активной фазе заживления может привести к ускоренной биodeградации creos xenoprotect, что может вызвать преждевременную потерю ее барьерной функции. • Побочные реакции в процессе применения коллагеновых мембран свиного происхождения в процедурах НКР/НТР не наблюдались. Однако, полностью исключить аллергические реакции невозможно. Не рекомендуется применять	Indications creos xenoprotect is intended for use during the process of Guided Bone Regeneration (GBR) and Guided Tissue Regeneration (GTR) as a biodegradable barrier membrane for: • Ridge augmentation for later implant insertion • Augmentation around implants placed in immediate/delayed extraction sockets • Localized ridge augmentation • Alveolar ridge preservation/reconstruction • Osseous fill around implants in peri-implantitis bone defects • Over the window in lateral window sinus elevation procedures • Intra-bony defects around teeth • Treatment of recession defects, together with coronally positioned flap • In furcation defects in multi-rooted teeth. Contraindications • The use of creos xenoprotect without space maintaining bone grafting material is not indicated. • creos xenoprotect should not be used in infected areas. An active infection of the implant site may lead to an increased biodegradation of creos xenoprotect which may lead to an early loss of its barrier function. • Adverse reactions during the use of porcine-derived collagen membranes in GBR/GTR procedures have not been observed. However, allergic reactions cannot be totally excluded. The use of creos xenoprotect in patients with known sensitivity to porcine-derived materials and collagen is not recommended.

	creos xenoprotect у пациентов с чувствительностью к материалам свиного происхождения в анамнезе. Нежелательные явления • В случае расхождения краев раны мягкой ткани может наблюдаться ускоренная биodeградация creos xenoprotect, что может привести к преждевременной потере ее барьерной функции. • Другие возможные побочные эффекты не связаны непосредственно с creos xenoprotect, но могут проявиться в связи с любой хирургической операцией (например, инфекция, отек, кровотечение, местное воспаление, остеопороз или боль)	Undesirable side effects: • In case of soft tissue wound dehiscence, an increase in biodegradation of creos xenoprotect may occur, which could result in an earlier loss of the barrier function. • Other possible side effects are not specifically related to creos xenoprotect itself but may occur with any surgery, like infection, wound swelling, bleeding, local inflammation, bone loss, or pain.
Способ применения / Deployment Method	Инструкция по применению Необходимо строго соблюдать принципы асептики и антисептики. Указания по использованию в процедурах НКР/НТР: • Доступ к костному дефекту осуществляется хирургическим способом (откидывается слизисто-надкостничный лоскут), и мягкие ткани удаляются с помощью стандартных хирургических процедур. • В случае НТР хирургическому лечению должна предшествовать коррекция состояния пациента с помощью соответствующей противомикробной терапии для устранения бактериальной инфекции и комплексное обучение пациента навыкам гигиены полости рта. В процессе лечения поверхность корней следует тщательно очистить и обработать. • Перед заполнением костью пространства вокруг имплантатов при костных дефектах в результате периимплантита необходимо провести соответствующую обработку и дезинфекцию поверхности имплантата. • Костные дефекты заполняются костнопластическим материалом трансплантата (например, аутогенной костью, ксеногенной костью, синтетическими заменителями кости или смесями), которые могут смешиваться с кровью, костным мозгом, клеточными фракциями или другими веществами для стимуляции процесса формирования кости. • Для определения необходимого размера и формы creos xenoprotect может использоваться стерильный шаблон (например, стерильная алюминиевая фольга). • С помощью стерильных ножниц вырезают creos xenoprotect требуемого размера. Готовая к применению вырезанная creos xenoprotect должна при наложении выходить за границы стенок дефекта как минимум на 2 мм для предотвращения врастания десневой ткани и для обеспечения полноценного контакта кости с мембраной. • Вырезанная creos xenoprotect накладывается поверх дефекта, ее контакт с поверхностью кости и костным трансплантатом может быть усилен мягким надавливанием до полного прикрепления creos xenoprotect. Рекомендуется полностью смочить creos xenoprotect кровью или экссудатом. creos xenoprotect обладает превосходными манипуляционными свойствами в сухом и увлажненном состоянии и может быть перемещена при необходимости. • Механические свойства creos xenoprotect позволяют надежно зафиксировать ее, если необходимо стабилизировать регенерат. • В заключение проводится ушивание изначального слизисто-надкостничного лоскута. Мягкие ткани должны полностью перекрывать мембрану и быть ушиты без натяжения, чтобы не нарушать кровоснабжение области трансплантации. В случае невозможности полного закрытия раны возможны	Instruction for Use The principles of sterile handling and applicable patient medication must be followed. Directions for use in GBR/GTR procedures: • The bone defect is exposed surgically (mucoperiosteal flap) and the soft tissues are removed using standard surgical procedures. • In case of GTR procedures the surgical treatment should be preceded by a conditioning with cause-related anti-infective therapy to eradicate any remaining bacterial infection and a thorough training of the patient in oral hygiene. During treatment the root surface should be debrided and planed carefully. • Before bone augmentation around implants in peri-implantitis bone defects can be performed, appropriate debridement and implant surface disinfection should be achieved. • The bone defect is filled with bone graft material (e.g. autogenous bone, xenogeneic bone, synthetic bone substitutes, or mixtures) which may be mixed with blood, bone marrow, cell fractions or other substances to enhance bone formation. • A sterile template (e.g. a sterile aluminum foil) may be used to determine the required size and shape of creos xenoprotect. • creos xenoprotect is trimmed to the required size with sterile scissors. The final trimmed creos xenoprotect should overlap the defect walls by at least 2 mm to avoid a lateral in-growth of gingival tissue and to assure a complete bone contact of the membrane. • The trimmed creos xenoprotect is placed over the defect and its contact to the bone surface and bone graft material can be supported by applying mild pressure until creos xenoprotect adheres completely. A complete wetting of creos xenoprotect with blood or exudate is recommended. • creos xenoprotect has excellent handling properties when dry or wet and it can be repositioned if necessary. • The mechanical properties of creos xenoprotect allow a fixation of the membrane if required to avoid a displacement. • Finally, the initially generated soft tissue flap (mucoperiosteal flap) is closed completely over the membrane by tensionless sutures in order not to compromise blood supply in the defect area. If the wound cannot be closed completely an accelerated degradation of the membrane and a bacterial infection of the defect area may occur. • In case of GTR procedures it is important to adapt creos xenoprotect closely to the respective tooth optionally with additional sutures to avoid the formation of excessive junctional epithelium.

	ускоренная деградация мембраны и развитие бактериальной инфекции зоны дефекта. • В случае НТР важно максимально точно подогнать creos xenoprotect под соответствующий зуб (как вариант — с помощью дополнительных швов) для предотвращения формирования избытка соединительного эпителия. Послеоперационный уход: • Пациент нуждается в пристальном наблюдении. • В случае обнажения creos xenoprotect рана самостоятельно заживает в течение нескольких недель. Удаление мембраны, как правило, не требуется. Тем не менее, с целью минимизации риска бактериальной инфекции, рекомендуются регулярные ополаскивания бактерицидными растворами. • При необходимости преждевременного удаления creos xenoprotect следует провести местную анестезию тканей, окружающих мембрану. Затем необходимо сделать разрез непосредственно рядом с остатками мембраны. После внимательного изучения окружающих тканей при помощи зеркала оставшуюся часть мембраны можно вырезать и выполнить кюретаж. • Чтобы костной регенерации под creos xenoprotect ничто не мешало, повторное хирургическое вмешательство возможно только через 4-6 месяцев после операции.	Post-operative care: • The patient should be monitored closely. • If creos xenoprotect becomes exposed, the dehiscence usually heals by itself within several weeks. Membrane removal is usually not necessary. However, to minimize bacterial contamination rinsing with bactericidal solutions is recommended. • In the event that early removal of creos xenoprotect is necessary, the tissues adjacent to the membrane should be anesthetized with a local anesthetic. An incision should then be made immediately adjacent to the residual membrane. Following careful reflection of the surrounding tissue, the remaining portion of the membrane can be excised and the area curetted to remove any inflamed or infected tissue. • To allow for undisturbed bone regeneration underneath creos xenoprotect surgical reentry should not be done before 4 to 6 months postoperatively.
Классификация медицинского изделия: класс в зависимости от потенциального риска, связанного с медицинским изделием, в соответствии с номенклатурной классификацией / Classification of medical product: class depending on the potential risk of a medical product, in accordance with the nomenclature classification	Класс III	Class III
Код всемирной номенклатуры медицинских изделий / GMDN	58709	58709
Класс электробезопасности, лазерной безопасности и других видов опасностей (при наличии) / Class of	Не применимо	Not Applicable

electrical safety, laser safety, and other types of hazards (if any)		
Тип контакта с телом / Type of contact with the body	Длительный контакт с внутренней средой организма	Long contact with the internal environment of the body
Описание принципов, лежащих в основе действия медицинских изделий или их свойств / Description of the principles underlying the work of the medical products and their features	Описание Мембрана коллагеновая creos xenoprotect является биodeградируемой барьерной мембраной для использования в операциях направленной тканевой регенерации (НТР) и направленной костной регенерации (НКР). В рамках данных методик мембрана коллагеновая creos xenoprotect может использоваться в качестве резорбируемой мембраны для перекрытия костных трансплантатов с целью восстановления кости и устранения пародонтальных дефектов (НТР), а также в процедурах костной пластики (НКР). Мембрана коллагеновая creos xenoprotect является мембраной высокой степени очистки, изготовленной из коллагена свиного происхождения в ходе управляемого и стандартизованного производственного процесса. Исходные материалы для изготовления creos xenoprotect получают на объектах, сертифицированных ЕС, под строгим ветеринарным контролем и от ветеринарно сертифицированных животных, признанных пригодными для изготовления на их основе материалов для человека. Мембрана коллагеновая creos xenoprotect упаковываются в двойные блистеры и подвергаются газовой стерилизации этиленоксидом. Свойства Мембрана коллагеновая creos xenoprotect состоит из сети волокон коллагена свиного происхождения высокой степени очистки, смешанных с волокнами эластина свиного происхождения высокой степени очистки. Мембрана предназначена для создания благоприятных условий в области регенерации. А именно — защиты костнопластического материала от врастания эпителиальных клеток из окружающих тканей и обеспечения проникновения остеогенных клеток в область регенерации. Сеть волокон creos xenoprotect образует физический барьер для стабилизации костнопластического материала трансплантата в области дефекта и исключения прорастания окружающих тканей в течение некоторого периода времени, необходимого для костной регенерации. Так как мембрана creos xenoprotect является биodeградируемой, проводить повторную хирургическую операцию для ее удаления не требуется. Биосовместимость creos xenoprotect была доказана в ходе экспериментальных исследований и обеспечивается за счет использования эффективных методов очистки и обработки в процессе производства. Экспериментальные исследования показали, что creos xenoprotect может быть признана безопасной в отношении потенциальной передачи свинных вирусов. Периодически могут наблюдаться незначительные различия по толщине и некоторая неравномерность коллагеновой структуры сухих creos xenoprotect. Это вызвано природной основой мембраны и не оказывает влияния на ее клинические свойства. Creos xenoprotect является гидрофильной и сохраняет целостность структуры в увлажненном состоянии. Применение creos xenoprotect в каждом случае подразумевает использование костнопластического материала, формирующего объем. При наложении creos xenoprotect не имеет значения, какой стороной она ориентирована.	DESCRIPTION creos xenoprotect is a biodegradable barrier membrane for use in Guided Tissue Regeneration (GTR) and Guided Bone Regeneration (GBR) procedures. In these procedures, creos xenoprotect can be used as a resorbable membrane for the containment of bone grafts in bone repair procedures during treatment of periodontal bone defects (GTR) and for bone augmentation procedures (GBR). creos xenoprotect is a highly purified membrane produced from porcine collagen using controlled and standardized manufacturing processes. Starting materials for the production of creos xenoprotect are harvested in EU certified facilities under strict veterinary controls from veterinary certified animals that are declared fit for human consumption. creos xenoprotect is packaged in double blisters and sterilized by ethylene oxide gas treatment. PROPERTIES creos xenoprotect is composed of a network of highly purified porcine collagen fibers intermingled with highly purified porcine elastin fibers. The membrane is designed to protect the bone defect space in order to establish an environment favorable for bone regeneration by preventing the migration of undesired cells from the surrounding soft tissue and allowing the ingrowth of osteogenic cells. The fiber network of creos xenoprotect provides a physical barrier to contain the bone graft material at the defect site and to exclude in-growth of surrounding tissue for a period of time long enough to allow bone regeneration to take place. creos xenoprotect is biodegradable and a second surgical procedure to remove the membrane is not needed. The biocompatibility of creos xenoprotect has been demonstrated through testing and is due to the utilization of effective purification and processing methods during manufacturing. Experimental studies have shown that creos xenoprotect can be considered safe regarding potential porcine viral transmission. Minor variations in thickness and a slightly irregular collagen structure can be occasionally seen with dry creos xenoprotect. This is due to the natural origin of the membrane and does not influence its clinical performance. creos xenoprotect is hydrophilic and retains its structural integrity also in the wet state. Application of creos xenoprotect should involve the use of space-maintaining bone graft material, whenever possible. There is no preferred orientation of creos xenoprotect during application.

Клинические исследования и результаты / Clinical Studies and Outcomes	Клинические доказательства Как часть разработки продукта ДБМ, было решено продемонстрировать безопасность и эффективность на основе критической оценки компиляции, составленной из релевантной научной информации. Используемые клинические данные были получены из опубликованных статей. Была установлена аналогия с другим изделием (Bio-Gide). В качестве клинических данных использовались клинические данные, известные для аналогичного изделия Bio-Gide. Кроме того, клинические доказательства подтверждены опубликованными статьями, описывающими лечение индивидуальных пациентов с помощью изделия ДБМ. Клиническая информация подтверждает вывод, что изделие ДБМ является безопасным и эффективным. твердой мозговой оболочки с учетом конкретных потребностей пациента. Анализ риска и контрольная сводка Компанией «Матрисел» был проведен анализ рисков изделий ДБМ в соответствии с EN ISO 14971: 2012 (эквивалентно ISO 14971: 2007). Результаты анализа видов, последствий и критичности отказов (Failure mode, effects, and criticality analysis, FMECA) приведены в приложении М1. Была проведена оценка всех обнаруженных угроз и снижение до общего приемлемого уровня. Безопасность изделия ДБМ в отношении инфекционных агентов была оценена при проведении анализа рисков, требуемых при обработке тканей животного происхождения в медицинских изделиях. Анализ рисков соответствует требованиям EN ISO 22442-1 (эквивалент ISO 22442-1). Стандарт EN ISO 22442-1 содержит конкретные требования и руководства для управления рисками медицинских изделий, произведенных с использованием тканей животного происхождения, которые являются нежизнеспособными или интерпретируются как нежизнеспособные, кроме тех, которые указаны в ISO 14971. Конкретные риски, связанные с тканями животного происхождения, такие как паразитарные и неклассифицированные нозологические формы, бионагрузка, вирусные инфекции, возбудители трансмиссивной губчатой энцефалопатии, пирогены и иммуногены соответствуют обсуждаемым мероприятиям по снижению рисков. В результате проведенного анализа рисков сделан вывод о том, что все обнаруженные риски снижены до приемлемого уровня после внедрения мероприятий по смягчению рисков. Обратите внимание, что анализ рисков проводится в дополнение к анализу риска продукции, выполненному в соответствии с ISO 14971.	Clinical Evidence As part of the development of the DBM product it was decided to demonstrate safety and performance based on a critical evaluation of a compilation of relevant scientific information. The clinical data used was obtained from the published literature. Analogy with another device (Bio-Gide) was established. The clinical data known for the analog device Bio-Gide was used for the clinical data. In addition, the clinical evidence is supported by published papers describing Individual patient treatments performed with the DBM device. The clinical information supports the conclusion that the DBM device is safe and effective. Risk Analysis and Control Summary Matricel has conducted a risk analysis of the DBM devices according to EN ISO 14971: 2012 (equivalent to ISO 14971: 2007). The results of the risk analysis and the failure mode, effects, and criticality analysis (FMECA) are provided in Appendix M1. All identified hazards were evaluated and mitigated to a generally accepted level. In addition to the overall risk analysis performed according to EN ISO 14971, Matricel has conducted a risk analysis according to EN ISO 22442-1 in consideration that the DBM is sourced from animal tissues. Secondly, a viral safety risk analysis was performed according to EN ISO 22442-2 to control and inactivate potential viruses that may originate from animal tissues. The safety of the DBM device with respect to transmissible agents has been assessed in a risk analysis specifically required for managing animal tissues used in medical devices. This risk analysis addresses the requirements of EN ISO 22442-1 (equivalent to ISO 22442-1). The standard EN ISO 22442-1 provides specific requirements and guidance for risk management of medical devices manufactured utilizing animal tissues or derivatives which are non-viable or rendered non-viable beyond what is specified in ISO 14971. Specific risks associated with animal tissues such as parasites and unclassified pathogenic entities, bioburden, viral infection, TSE agents, pyrogens and immunogens are addressed with mitigation measures discussed. The risk analysis concludes that all identified risks are reduced to an acceptable level following implementation of these mitigations. Note that this risk analysis is in addition to the product risk analysis, performed in compliance with ISO 14971.
Техническое описание	Данные об изделии:	Product details:

медицинского изделия / Technical details of medical product	Источник матери	Свиные материалы	Material Source	Porcine
	Состав	Коллаген типов I и III и эластин	Composition	Collagen Types I and III, and elastin
	Принцип действия	Защита пространства костного дефекта, чтобы создать среду, благоприятную для регенерации, через вращение остеогенных клеток в костный дефект и предотвращение миграции нежелательных клеток снаружи костного дефекта. Сеть волокон придает мембране ДБМ механическую прочность, а структура мембраны обеспечивает барьер, позволяющий вывести соединительную ткань из места дефекта и тем самым дать произойти костной регенерации.	Principle of operation	Protection of the bone defect space in order to establish an environment favourable for regeneration by allowing the ingrowth of osteogenic cells in the bone defect and preventing the migration of undesired cells from outside the bone defect. The fiber network provides the DBM membrane with mechanical strength and the structure of the membrane provides a barrier that allows the exclusion of connective tissue from the defect site allowing bone regeneration to occur.
	Метод применения	Быстрая регидрация. Нужен материал, создающий пространство. Закрепление на месте не требуется. Возможна фиксация с помощью хирургических игл или швов.	Application method	Quick rehydration. Space making material needed. Fixation in place not needed. Fixation with pins or sutures is possible.
	Размер	15x20 мм, 25x30 мм, 30x40 мм (± 5%)	Size	15x20 mm, 25x30 mm, 30x40 mm (± 5%)
	Толщина	Минимум: 0.20 мм Максимум: 0.50 мм	Thickness	Minimum: 0.20 mm Maximum: 0.50 mm
	Поверхностная плотность мембраны	>10 мг/см ²	Surface weight	>10 mg/cm ²
	Цвет	Белый/ белесоватый	Color	White/off white
	Сопротивление разрыву	≥ 1,7 Н/мм	Tensile strength	≥ 1.7 N/mm
	Расширение после полного смачивания в буферном фосфатом солевом растворе pH 7,4	≤ 25 %	Expansion after complete wetting in phosphate buffered saline solution pH 7.4	≤ 25 %
	Значение pH	5.0 – 7.4 (начало срока годности) 4.0 – 7.4 (конец срока годности)	pH value	5.0 - 7.4 (start of shelf life) 4.0 - 7.4 (end of shelf life)
	Форма	Мембрана (прямоугольник с закругленными краями)	Form	Membrane (rectangle with rounded edges)
			Cross-linking	No

	Наличие поперечных связей	Нет	Resorbable	Yes
	Рассасывающаяся	Да	Conformability	The membrane is flexible and conforms to the defect site
	Прилегаемость	Это гибкая мембрана, прилегающая к месту дефекта	Non-pyrogenic	Yes
	Апирогенность	Да	Biocompatibility	Yes
	Биосовместимость	Да	Sterilization	Ethylene oxide
	Стерилизация	Этиленоксид	Shelf Life	3 years
	Срок годности	3 года	Packaging	Double blister package
	Упаковка	Двойная блистерная упаковка	Specified max. values	
Указаны max. значения				
Варианты исполнения/ Options	I. Мембрана коллагеновая creos xenoprotect, варианты исполнения: 1. Мембрана коллагеновая creos xenoprotect, размер 15 x 20 мм. 2. Мембрана коллагеновая creos xenoprotect, размер 25 x 30 мм. 3. Мембрана коллагеновая creos xenoprotect, размер 30 x 40 мм.		I. Collagen membrane creos xenoprotect, versions. 1. Collagen membrane creos xenoprotect, 15 x 20 mm. 2. Collagen membrane creos xenoprotect, 25 x 30 mm. 3. Collagen membrane creos xenoprotect, 30 x 40 mm.	
Возможность и способы интегрирования с другими медицинскими изделиями / The possibility and ways of integrating with other medical products	Не применимо		Not applicable	
Совместимость изделия / Device compatibility	Не применимо		Not applicable	

Конструкция и внешний вид, фотография или изображение, общая схема / Design and appearance, photo or image, the General Scheme



Рис. 1 Изображение Барьерной мембраны/ Photographs of the DBM device

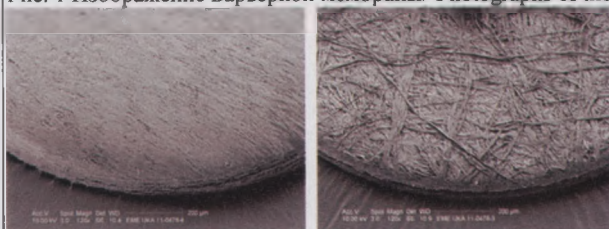


Рис. 2 Изображение Барьерной мембраны зубной «Матрисел» при электронной сканирующей микроскопии

Слева: Внутренняя более плотная волокнистая поверхность мембраны; Справа: Внешняя сторона мембраны (грубая волокнистая структура)/ SEM Image of the Matricel Dental Barrier Membrane

Left: Inner more dense fibrillar membrane surface; Right: Outer side of the membrane (coarser fibrous structure)

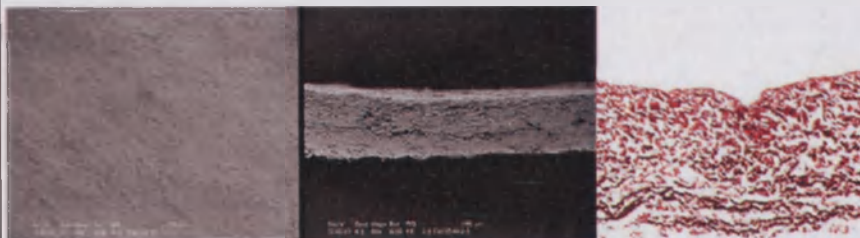


Рис. 3: Изображения ДБМ при ОЭМ (отражательной электронной микроскопии) (Reflection Electron Microscope, REM) и гистологические препараты, окрашенные на эластичные волокна по Ван Гизону/ REM (Reflection Electron Microscope) Images and Elastica Von Gieson Stained Histological Section of the DBM device.



Рис.4 Упаковка и ее содержимое.

Материалы
медицинского
изделия / The
materials of
medical device

Происхождение сырья

Фирма-изготовитель	Matricel GmbH, Kaiserstrasse 100, 52134 Herzogenrath, Germany
Спецификация	Соответствие: ИСО 22442-1 «Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 2. Контроль отбора, сбора и обработки» ИСО 22442-2 «Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 2. Контроль отбора, сбора и обработки» ИСО 22442-3 «Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 3. Валидация уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов инфекционной губчатой энцефалопатии»
Обоснование	Обеспечение безопасности сырья
Методика испытания	Проверка обеспечения качества по учетным записям использования изделия

Состав материала

Спецификация	Изделие ДБМ получено из соединительных тканей свиней, и состоит из высокоочищенного коллагена с сетчатой структурой (преимущественно типа I и в меньшей степени типа III) и волокон эластина. Вычисления показывают, что
---------------------	--

Raw Material Acquisition

Site of production	Matricel GmbH, Kaiserstrasse 100, 52134 Herzogenrath, Germany
Specification	Compliant with: ISO 22442-1 – Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 1: Application of risk management ISO 22442-2 – Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 2: Controls on sourcing, collection, and handling ISO 22442-3-Medical Devices utilizing animal tissues and their derivatives-Part 3: validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents
Rationale	Assures safety of raw material
Test Method	Quality Assurance audit of the Device History Record

Material composition

Specification	The DBM device is derived from porcine connective tissues and is composed of a network of highly purified porcine collagen (predominantly Type I and some Type III) and elastin fibers. Calculations show that the percentage of elastin in the harvested membranes averages 15%.
----------------------	---

	<table><tr><td></td><td>процент соединительной ткани в заготовленных мембранах в среднем составляет 15%.</td></tr><tr><td>Скотобойни</td><td>1. Скотобойня Эшвайлер FVE Фляйшферзоргунг Эшвайлер е.Г Индештрассе 20 52249 Эшвайлер, Германия (QS: DE (EU) Одобренная скотобойня ES 1733) 2. Скотобойня Дюрен Бернард Френкен ГмбХ, Парадизштрассе 19, 52349 Дюрен, Германия (QS: DE (EU) Одобренная скотобойня ES 269)</td></tr><tr><td>Обоснование</td><td>Исходный материал имеет соответствующие характеристики безопасности, а также, биологические и физико-механические свойства</td></tr><tr><td>Методика испытания</td><td>Проверка обеспечения качества по учетным записям использования изделия</td></tr></table> Контроль сырья Контроль сырья, готовой продукции и животных от субподрядчиков как источника материала Соединительная свиная ткань заготавливается на квалифицированных скотобойнях, сертифицированных ЕС, с участием обученного персонала компании «Матрисел», под строгим ветеринарным контролем, в соответствии с ISO 22442-2. Все элементы контроля для скотобойни Эшвайлер также присутствуют на скотобойне Дюрен. Обе скотобойни соответствуют методическим рекомендациям Германии, а также ЕС. Сертификат заготовки тканей заполняется во время заготовки и подписывается представителем ветеринарной инспекции с целью подтверждения того, что заготовленные соединительные ткани происходят от свиней, признанных пригодными для употребления человеком. ID номер животного указан в Сертификате забора тканей; данная информация затем используется офисом ветеринарной инспекции для выпуска Сертификата материала животного происхождения и Аттестации здоровья для заготовленных тканей. Инактивация или удаление инфекционных агентов Обработка соединительной свиной ткани в компании «Матрисел» состоит из следующих этапов: дезинфекция, химическое обезжиривание, обработка щелочью, обработка кислотой, регулирование значения pH и сушка.		процент соединительной ткани в заготовленных мембранах в среднем составляет 15%.	Скотобойни	1. Скотобойня Эшвайлер FVE Фляйшферзоргунг Эшвайлер е.Г Индештрассе 20 52249 Эшвайлер, Германия (QS: DE (EU) Одобренная скотобойня ES 1733) 2. Скотобойня Дюрен Бернард Френкен ГмбХ, Парадизштрассе 19, 52349 Дюрен, Германия (QS: DE (EU) Одобренная скотобойня ES 269)	Обоснование	Исходный материал имеет соответствующие характеристики безопасности, а также, биологические и физико-механические свойства	Методика испытания	Проверка обеспечения качества по учетным записям использования изделия	<table><tr><td>Slaughterhouses</td><td>1. Slaughterhouse Eschweiler FVE Fleischversorgung Eschweiler e.G Indestr. 20, 52249 Eschweiler, Germany (QS: DE (EU) Approved slaughterhouse ES 1733) 2. Slaughterhouse Düren Bernhard Frenken GmbH Paradiesstr. 19 52349 Düren, Germany (QS: DE (EU) Approved slaughterhouse ES 269)</td></tr><tr><td>Rationale</td><td>Source material has appropriate safety, biological and physicomachanical properties</td></tr><tr><td>Test Method</td><td>Quality Assurance audit of the Device History Record</td></tr></table> Control of Raw Material Control of Raw Materials, Finished Products and Subcontractors Animals as a source of material Porcine connective tissues are harvested at qualified slaughterhouses that are EU certified by trained Matricel personnel under strict veterinary control in compliance with ISO 22442-2. All controls in place for the Eschweiler slaughterhouse are also in place for the Düren slaughterhouse. Both are compliant with all applicable German as well as EC guidelines. A Tissue Collection Certificate is filled out at the time of harvest and signed by the representative of the veterinary inspection to certify that the harvested porcine connective tissues comes from pigs that are considered fit for human consumption. The animal ID number is indicated on the Tissue Collection Certificate and this information is then used by the veterinary inspection office to issue a Certificate for Animal Material and the Health Attestation for the tissues collected Inactivation or Removal of Transmissible Agents Processing of the porcine connective tissues at Matricel includes the following steps: disinfection, chemical defatting, alkaline treatment, acidic treatment, pH adjustment and drying.	Slaughterhouses	1. Slaughterhouse Eschweiler FVE Fleischversorgung Eschweiler e.G Indestr. 20, 52249 Eschweiler, Germany (QS: DE (EU) Approved slaughterhouse ES 1733) 2. Slaughterhouse Düren Bernhard Frenken GmbH Paradiesstr. 19 52349 Düren, Germany (QS: DE (EU) Approved slaughterhouse ES 269)	Rationale	Source material has appropriate safety, biological and physicomachanical properties	Test Method	Quality Assurance audit of the Device History Record
	процент соединительной ткани в заготовленных мембранах в среднем составляет 15%.															
Скотобойни	1. Скотобойня Эшвайлер FVE Фляйшферзоргунг Эшвайлер е.Г Индештрассе 20 52249 Эшвайлер, Германия (QS: DE (EU) Одобренная скотобойня ES 1733) 2. Скотобойня Дюрен Бернард Френкен ГмбХ, Парадизштрассе 19, 52349 Дюрен, Германия (QS: DE (EU) Одобренная скотобойня ES 269)															
Обоснование	Исходный материал имеет соответствующие характеристики безопасности, а также, биологические и физико-механические свойства															
Методика испытания	Проверка обеспечения качества по учетным записям использования изделия															
Slaughterhouses	1. Slaughterhouse Eschweiler FVE Fleischversorgung Eschweiler e.G Indestr. 20, 52249 Eschweiler, Germany (QS: DE (EU) Approved slaughterhouse ES 1733) 2. Slaughterhouse Düren Bernhard Frenken GmbH Paradiesstr. 19 52349 Düren, Germany (QS: DE (EU) Approved slaughterhouse ES 269)															
Rationale	Source material has appropriate safety, biological and physicomachanical properties															
Test Method	Quality Assurance audit of the Device History Record															
Информация о маркировке, упаковке / Information on labelling, packaging	Условия поставки ДБМ поставляется стерильной, предназначена для одноразового использования. Неповрежденная и запечатанная упаковка обеспечивает стерильность и апиrogenность изделия. Изделие предназначено только для одноразового использования на одном пациенте. Запрещено повторное использование, переработка или повторная стерилизация данного изделия. Повторное использование, обработка или стерилизация могут	How Supplied DBM is supplied sterile, in a double-peel package, and is intended for single-use (one-time) only. So long as the package has not been damaged or opened, the contents are guaranteed sterile and nonpyrogenic. The enclosed product is designed for single patient use only. Do not re-use, re-														

нарушить структурную целостность изделия и (или) создать риск его загрязнения, что может привести к травме, заражению или смерти пациента. Не допускается использование изделия при вскрытой или поврежденной упаковке.

Упаковка

Упаковка продукта включает герметичное закрытие заготовок блистеров крышками «Тайвек» (Tyvek). Результат процесса герметичного закупоривания невозможно верифицировать полностью, поэтому проводится проверка эффективности. Дополнительно, во время вторичной упаковки, проводится автоматическое наклеивание ярлыка продукта, и этот процесс прошел проверку эффективности. Сертификация процесса закупоривания блистеров была проведена с целью установления оптимальных условий герметизации, для того, чтобы показать, что герметик сохраняет свое качество после стерилизации при рутинной стерилизации этиленоксидом (нормальные условия, 1хЭО) и повторной стерилизации ЭО (проблемные условия, 2хЭО). Для операции закупоривания блистера, заранее заданные требования были основаны на стандарте ISO 11607-1, в отношении ширины герметика, его прочности и внешнего вида.

Упаковка	
Первичная, вторичная	Формованный блистер полиэтилентерефталата (ПЭТГ), производства: Nelipak, Нидерланды Крышка Tyvek 1073B Оливер Толас, производства: Nelipak, Нидерланды
Третичная	Картон из сульфатной целлюлозы
Внешняя (транспортная)	Коробка из макулатурного картона

Габаритные размеры:

Третичная: 8,2х11х2 (см)

Внешний блистер: 7,4х10,2х1 (см)

Внутренний блистер: 5,2х6,8х0,7 (см)

Масса:

Наименование	С внутренним блистером	С внешним блистером
15х20 мм	2,09 г	6,81 г
25х30 мм	2,23 г	7,00 г
30х40 мм	2,24 г	7,27 г

(Указаны max. значения)

Все требования к упаковке отвечают ИСО 11607

process, or re-sterilize this product. Re-use, re-processing or re-sterilization may compromise the structural integrity of the device and/or create a risk of contamination of the device, which could result in patient injury, illness, or death. Do not use if package has been previously opened or damaged.

Packaging

Packaging of the product involves the sealing of preformed blisters with Tyvek lids. The outcome of the sealing process cannot be 100% verified and therefore has been validated. In addition during secondary packaging automated application of the product label on the blisters is performed and has been validated. Qualification of the blister sealer process was performed to establish the optimal sealing conditions and to show that the seal quality is maintained after sterilization under routine EO sterilization (normal condition, 1xEO) and EO re-sterilization (challenge condition, 2xEO). For the blister sealing operation, the predetermined requirements were based on ISO 11607-1 with respect to seal width, seal strength and seal appearance.

Packaging	
Primary, Secondary	Preformed blister - polyethylene terephthalate (PETG), Nelipak, Netherlands Cover Tyvek 1073B by Oliver Tolas, Nelipak, Netherlands
Tertiary	Folding box
Outer	Chipboard box

Dimensions:

Tertiary: 8,2х11х2 (cm)

Appearance of blister: 7,4х10,2х1 (cm)

The inner blister: 5,2х6,8х0,7 (cm)

Weight:

Name	The inner blister	Appearance of blister
15х20 mm	2,09g	6,81 g
25х30 mm	2,23 g	7,00 g
30х40 mm	2,24 g	7,27 g

(Specified max. Values)

All packaging requirements is accepted with ISO 11607

Фото упаковки/ Packaging Photo



Информация на упаковке Этикетка на контейнере для хранения: i. Название и размер изделия ii. Код UPN (уникальный номер изделия) iii. Температурные условия хранения iv. Каталожный номер v. Номер партии vi. Стерилизация этиленоксидом vii. Повторно не использовать viii. Срок годности ix. Маркировка CE (если применимо) x. Информация о производителе		Information on the package Shelf Container Label: i. Product Name and Size ii. UPN iii. Temperature Storage Conditions iv. REF number v. LOT number vi. Sterile EO vii. Do Not Reuse viii. Use By Date ix. CE Mark (as applicable) x. Manufacturer Information																											
Этикетка на внутреннем пакете: i. Название и размер изделия ii. Температурные условия хранения iii. Каталожный номер iv. Номер партии v. Стерилизация этиленоксидом vi. Повторно не использовать vii. Срок годности viii. Маркировка CE		Outer Blister Label: i. Product Name and Size ii. Temperature Storage Conditions iii. REF number iv. LOT number v. Sterile EO vi. Do Not Reuse vii. Use By Date viii. CE Mark																											
Символы: <table><tr><td></td><td>Не использовать повторно</td></tr><tr><td></td><td>Повторная стерилизация запрещена</td></tr><tr><td></td><td>Простерилизовано этиленоксидом.</td></tr><tr><td></td><td>Осторожно!</td></tr><tr><td></td><td>Срок годности</td></tr><tr><td></td><td>Производитель</td></tr><tr><td></td><td>Предельная температура</td></tr></table>		Не использовать повторно		Повторная стерилизация запрещена		Простерилизовано этиленоксидом.		Осторожно!		Срок годности		Производитель		Предельная температура	Symbols: <table><tr><td></td><td>Do not reuse</td></tr><tr><td></td><td>Re-sterilization is prohibited</td></tr><tr><td></td><td>Sterilization: Ethylene-Oxide Gas.</td></tr><tr><td></td><td>Caution</td></tr><tr><td></td><td>Use by</td></tr><tr><td></td><td>Manufacturer</td></tr><tr><td></td><td>Upper Limit of Temperature</td></tr></table>		Do not reuse		Re-sterilization is prohibited		Sterilization: Ethylene-Oxide Gas.		Caution		Use by		Manufacturer		Upper Limit of Temperature
	Не использовать повторно																												
	Повторная стерилизация запрещена																												
	Простерилизовано этиленоксидом.																												
	Осторожно!																												
	Срок годности																												
	Производитель																												
	Предельная температура																												
	Do not reuse																												
	Re-sterilization is prohibited																												
	Sterilization: Ethylene-Oxide Gas.																												
	Caution																												
	Use by																												
	Manufacturer																												
	Upper Limit of Temperature																												

LOT	Номер партии
REF	Каталожный номер
Rx only	Внимание!: В соответствии с федеральным законом США продажа данного изделия ограничена и может быть разрешена по решению лечащего врача.
	См. Инструкции по применению.
	Не применять при повреждении упаковки

Информация на русскоязычном стикере

После согласования на месте, в России, нижеприведенной информации (которая может изменяться в соответствии с российским законодательством), на конечную упаковку будет дополнительно прикреплена наклейка на русском языке

Название изделия (на русском языке)

Артикул:

Лот:



Производитель:

Место производства:

Уполномоченный представитель, продавец:

Стерильно. Срок годности: см. на упаковке. Только для одноразового использования.

Апирогенно

Нетоксично

Не использовать при повреждении упаковки. Обратитесь к инструкции по использованию

ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

РУ-номер _____ дата выдачи _____

Маркировка транспортной упаковки содержит:

- Номер заказа
- Загрузочный номер
- Соответствующий штрих-код
- Предупреждение о стерильности изделий

LOT	Lot Number
REF	Reference Number
Rx only	Caution: U. S. federal law restricts this device for sale by or on the order of a physician.
	Consult Instructions for Use.
	Reject product if packaging damaged or opened

Information in Russian sticker

Russian sticker for final package will be added locally in Russia after approval with information below (information can be changed in accordance with Russian legislation)

Product name (in Russian)

Article:

Lot:



Manufacturer:

Place of manufacture:

Authorized representative, seller:

Sterile. Shelf life: see packaging. For single use only.

Non-pyrogenic

Non-toxic

Do not use if damaged packaging. Refer to instructions for use

ONLY FOR PROFESSIONAL USE IN STOMATOLOGY

RC # _____ date of issue _____

Label of Outer Chipboard box consist the following information:

- Order number
- Shipment number
- Barcode
- Caution about sterile content
- Cautions symbols

Example of Outer Chipboard box label:

	- Предупреждения и ссылки Пример маркировки транспортной упаковки: Транспортная упаковка сопровождается транспортным документа со следующей информацией: - Номер заказа - Загрузочный номер - Код изделия - Описание изделия - Количество - Номер партии - Срок годности В медицинские учреждения изделие будет поставляться в оригинальной картонной коробке – третичной упаковке.	Outer Chipboard box accompanied by a Shipment document with following information: - Order number - Shipment number - CFN - Product description - Quantity - Lot number - Expiration date To medical device will be supply in its original packaging including shelf carton – tertiary package.																
Основные параметры и характеристики медицинского изделия / The main parameters and characteristics of medical product	В следующей таблице приведены данные об изделиях, которые не выходят за рамки данной спецификации: <table><tr><th>Размер</th><th>Масса, нетто</th></tr><tr><td>15x20 мм</td><td>нижний предел > 29 мг верхний предел < 50 мг</td></tr><tr><td>25x30 мм</td><td>нижний предел > 71 мг верхний предел < 124 мг</td></tr><tr><td>30x40 мм</td><td>нижний предел > 114 мг верхний предел < 198 мг</td></tr></table>	Размер	Масса, нетто	15x20 мм	нижний предел > 29 мг верхний предел < 50 мг	25x30 мм	нижний предел > 71 мг верхний предел < 124 мг	30x40 мм	нижний предел > 114 мг верхний предел < 198 мг	The following table details the products that are within the scope of this specification: <table><tr><th>Size</th><th>Net</th></tr><tr><td>15x20 mm</td><td>the lower limit > 29 mg the upper limit < 50 mg</td></tr><tr><td>25x30 mm</td><td>the lower limit > 71 mg the upper limit < 124 mg</td></tr><tr><td>30x40 mm</td><td>the lower limit > 114 mg the upper limit < 198 mg</td></tr></table>	Size	Net	15x20 mm	the lower limit > 29 mg the upper limit < 50 mg	25x30 mm	the lower limit > 71 mg the upper limit < 124 mg	30x40 mm	the lower limit > 114 mg the upper limit < 198 mg
Размер	Масса, нетто																	
15x20 мм	нижний предел > 29 мг верхний предел < 50 мг																	
25x30 мм	нижний предел > 71 мг верхний предел < 124 мг																	
30x40 мм	нижний предел > 114 мг верхний предел < 198 мг																	
Size	Net																	
15x20 mm	the lower limit > 29 mg the upper limit < 50 mg																	
25x30 mm	the lower limit > 71 mg the upper limit < 124 mg																	
30x40 mm	the lower limit > 114 mg the upper limit < 198 mg																	
Предостережения и меры предосторожности / Warnings and Precautions	Меры предосторожности: - У пациентов с замедленным процессом заживления (например, в связи с нарушениями обмена веществ, с химиотерапией, интенсивным курением) creos xenoprotect следует применять с особой осторожностью и в сочетании с особенно пристальным наблюдением за пациентом во время послеоперационного ухода. - Клинические данные по применению creos xenoprotect в период беременности и лактации в настоящее время отсутствуют. По соображениям безопасности не рекомендуется применять creos xenoprotect у женщин в период беременности и грудного вскармливания. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ Не следует применять creos xenoprotect в случае повреждения стерильной упаковки. creos xenoprotect предназначена только для однократного использования. Повторная стерилизация запрещена. Повторная стерилизация приведет к ухудшению свойств продукта и может вызвать нежелательные биологические реакции ввиду нестерильности продукта или неэффективности лечения из-за ранней потери барьерной функции мембраны.	Precautions: - In patients with constrained healing capacity (e.g. due to metabolic disorders, cancer treatments, heavy smoking) creos xenoprotect should be used with special caution and closer patient monitoring during post-operative care. - Clinical data on the use of creos xenoprotect during pregnancy or lactation is currently not available. As a safety precaution, it is not recommended to use creos xenoprotect in women who are pregnant or breast feeding. WARNINGS AND OTHER INFORMATION creos xenoprotect should not be used when the sterile packaging is damaged. creos xenoprotect should not be resterilized and is for single use only. A resterilization will lead to a deterioration of product properties and may result in unwanted biological reactions due to an unsterile product or to a treatment failure due to an early loss of the membrane’s barrier function.																

Требования к охране окружающей среды при применении медицинских изделий / Requirements for the protection of the environment in the application of medical products	Данное изделие не наносит вреда окружающей среде при правильной эксплуатации, транспортировки и хранении.	The device does not harm the environment if properly operated, shipped and stored.
Методы и средства дезинфекции и очистки перед стерилизацией / Methods and apparatus for disinfection and sterilization cleaning	Не применимо. Изделие поставляется в стерильном виде и только для однократного использования.	Not applicable. The device is supplied sterile and single-use only.
Методы и	Стерилизация выполняется методом обработки газообразным этиленоксидом	Sterilization is performed using ethylene oxide (EO) gas treatment.

условия стерилизации, сроки сохранения стерильности (для стерильно выпускаемых медицинских изделий) / Methods and conditions of sterilization time maintaining sterility (for sterile medical devices produced)

(ЭО). Ежегодная оценка проводится согласно требованиям стандарта EN ISO 11135. Стерилизация этиленоксидом (ЭО) изделия из Барьерной зубной мембраны в двойной блистерной упаковке осуществляется с помощью инфекционного стерилизатора «ХА2 Медизинтехник ГмбХ» (HA2 Medizintechnik GmbH).

Стерилизация этиленоксидом изделия из Барьерной зубной мембраны

Инфекционный стерилизатор	«ХА2 Медизинтехник ГмбХ» Ам Бандамм 11 38820 Хальберштадт Сертификаты системы качества: 93/42 / EWG, DIN EN ISO 13485: 2012 + AC: 2012, DIN EN ISO 11135:2014
Метод стерилизации	Этиленоксид
Степень гарантии стерильности	10 ⁻⁶
Метод валидации стерилизации	ISO 11135-1 Стерилизация медицинской продукции - этиленоксид - Часть 1: Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий.
Отходы этиленоксида (ЭО и ЭХГ)	ISO 10993-7, Биологическая оценка медицинских изделий – Часть 7: Отходы стерилизации этиленоксида

ЭО = этиленоксид; ЭХГ = этиленхлоргидрин

Валидация и текущий контроль стерилизации изделия из Барьерной зубной мембраны путем обработки газообразным этиленоксидом основан на SO 11135-1. Указанный стандарт описывает требования для подтверждения, что используемые материалы изделия, упаковки и маркировки совместимы с обычными условиями стерилизации. Более того, если планируется допустить повторную стерилизацию, необходимо оценить влияние условий повторной стерилизации на изделие, упаковку и маркировку.

В рамках мероприятий по валидации стерилизации проведены эксперименты по демонстрации совместимости стандартных условий стерилизации, а также условий повторной стерилизации. На основании данных, полученных в ходе указанного исследования, сделан вывод о том, что изделие из Барьерной зубной мембраны, упаковочные материалы и маркировочные материалы совместимы со стандартными условиями стерилизации, а также условиями повторной стерилизации.

Основная проверка параметров цикла ЭО стерилизации проведена на фирме «ХА2 Медизинтехник ГмбХ» с использованием наиболее неблагоприятного варианта конфигурации загрузки продукта (фиктивные поддоны, загруженные ПВХ). Дополнительные мероприятия по валидации были проведены на Барьерной зубной мембране для оценки различных конфигураций стерильной защитной упаковки.

Остаточная токсичность

A yearly evaluation is performed according to the requirements of EN ISO 11135.

Ethylene oxide (EO) sterilization of the DBM device in double blister packaging is performed by the contract sterilizer HA2 Medizintechnik GmbH.

Ethylene Oxide Sterilization of the DBM device

Contract Sterilizer	HA2 Medizintechnik GmbH Am Bahndamm 11 38820 Halberstadt Quality systems certificates: 93/42/EWG, DIN EN ISO 13485:2012+AC:2012, DIN EN ISO 11135:2014
Method of Sterilization	Ethylene oxide
Sterility Assurance Level	10 ⁻⁶
Sterilization Validation Method	ISO 11135-1, Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
Ethylene oxide residuals (EO and ECH)	ISO 10993-7, Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals

EO = ethylene oxide; ECH = ethylene chlorhydrin

Validation and routine control of sterilization of DBM device by ethylene oxide gas treatment is based on SO 11135-1. This standard describes the requirement to confirm that the product, packaging and labeling materials used are compatible with routine sterilization conditions. In addition, in case it is planned that re-sterilization will be allowed, the influence of re-sterilization conditions on the product, packaging and labeling need to be evaluated.

As part of the sterilization validation activities, experiments were performed to demonstrate compatibility with routine sterilization conditions as well as re-sterilization conditions. Based on the data obtained during this study, it was concluded that the DBM device, the packaging materials and the labeling materials are compatible with routine sterilization conditions as well as re-sterilization conditions.

As described in this overview document, the basic validation of the EO sterilization cycle parameters was performed by HA2 Medizintechnik GmbH (HA2), using a worst case product loading configuration (PVC-loaded dummy pallets). Additional validation activities were performed on the Dental Barrier Membrane, to evaluate different sterile barrier packaging configurations. English translations of the final test reports from HA2 can be provided upon request.

Residual Toxicity

The allowable limits for EO (ethylene oxide) and ECH (ethylene chlorhydrin) are within the published limits of ISO 10993-7:2008. For the purposes of selecting the appropriate allowable limits for residual EO and ECH, the Dental Barrier Membrane is categorized in terms of duration of contact as "permanent contact" (see ISO 10993-7:2008). The allowable limits are set to ensure that:

The average daily dose of EO to patient shall not exceed 0.1 mg/d

	Допустимые пределы для ЭО (этиленоксида) и ЭХГ (этиленхлоргидрина) находятся в пределах допустимых пределов ISO 10993-7: 2008. С целью выбора соответствующих допустимых пределов остаточного ЭО и ЭХГ, Барьерная зубная мембрана по длительности контакта классифицируется как «постоянный контакт» (ISO 10993-7:2008). Допустимые пределы установлены с целью обеспечения следующих показателей: средняя суточная доза ЭО для пациента не должна превышать 0,1 мг/сут; средняя суточная доза ЭХГ для пациента не должна превышать 0,4 мг/сут.	The average daily dose of ECH to patient shall not exceed 0.4 mg/d																																														
Методы контроля, анализ и используемое оборудование / Methods of control, analyzing and equipment used	Компанией «Матрисел ГмбХ» был проведен ряд испытаний с оценкой химических и физико-механических свойств мембраны для того, чтобы убедиться в его безопасности для применения пациентами, а также удовлетворить потребности хирургов в части, касающейся управляемости и эффективности. Лабораторное испытание - Характеристика коллагена <table><tr><th>Характеристики методики</th><th>Испытание выполнено</th></tr><tr><td colspan="2">Химические</td></tr><tr><td>Внешний вид</td><td>Да, как часть испытаний готовой продукции.</td></tr><tr><td>Концентрация</td><td>Не применимо. Изделие состоит из 100% белка с концентрацией натрия хлорида <0.2%</td></tr><tr><td>Степень чистоты</td><td>Да, основан на выбранных аминокислотах, доступных для аминокислотного анализа.</td></tr><tr><td>Анализ аминокислот</td><td>Да, как часть испытаний готовой продукции.</td></tr><tr><td>Картирование пептидов</td><td>Не выполнялось. Картирование пептидов предлагается в качестве определения чистоты растворимых препаратов коллагена. Аминокислотный анализ был выбран компанией «Матрисел» для показания степени чистоты, применимой для нерастворимого коллагена.</td></tr><tr><td>Состав примесей, в том числе Анализ содержания тяжелых металлов</td><td>Зольный остаток, определение тяжелых металлов выполняется как часть испытаний готовой продукции.</td></tr><tr><td>Анализ углеводов</td><td>Да, галактозамин и глюкозамин определяются при аминокислотном анализе.</td></tr><tr><td>Устойчивость к трипсину</td><td>Не выполнялось. При помощи теста устойчивости к трипсину можно определять денатурированный коллаген. Компания «Матрисел» выбрала дифференциальную сканирующую калориметрию как предпочтительную методику для оценки денатурации коллагена.</td></tr><tr><td>Устойчивость к коллагеназе</td><td>Да, как часть проверочных испытаний</td></tr></table>	Характеристики методики	Испытание выполнено	Химические		Внешний вид	Да, как часть испытаний готовой продукции.	Концентрация	Не применимо. Изделие состоит из 100% белка с концентрацией натрия хлорида <0.2%	Степень чистоты	Да, основан на выбранных аминокислотах, доступных для аминокислотного анализа.	Анализ аминокислот	Да, как часть испытаний готовой продукции.	Картирование пептидов	Не выполнялось. Картирование пептидов предлагается в качестве определения чистоты растворимых препаратов коллагена. Аминокислотный анализ был выбран компанией «Матрисел» для показания степени чистоты, применимой для нерастворимого коллагена.	Состав примесей, в том числе Анализ содержания тяжелых металлов	Зольный остаток, определение тяжелых металлов выполняется как часть испытаний готовой продукции.	Анализ углеводов	Да, галактозамин и глюкозамин определяются при аминокислотном анализе.	Устойчивость к трипсину	Не выполнялось. При помощи теста устойчивости к трипсину можно определять денатурированный коллаген. Компания «Матрисел» выбрала дифференциальную сканирующую калориметрию как предпочтительную методику для оценки денатурации коллагена.	Устойчивость к коллагеназе	Да, как часть проверочных испытаний	Matricel GmbH performed a series of tests evaluating the chemical and physicochemical properties of Membrane to ensure that it is safe for patient use and will satisfy the needs of the surgeons in terms of its handling and performance. Bench testing - Collagen characterization <table><tr><th>Characterization Method</th><th>Testing Performed</th></tr><tr><td colspan="2">Chemical</td></tr><tr><td>Appearance</td><td>Yes, as part of product release testing.</td></tr><tr><td>Concentration</td><td>Not applicable. Product is 100 % protein with <0.2% of sodium chloride.</td></tr><tr><td>Purity</td><td>Yes, based on selected amino acids available from the amino acid analysis.</td></tr><tr><td>Amino acid analysis</td><td>Yes, as part of product release testing.</td></tr><tr><td>Peptide mapping</td><td>Not performed. Peptide mapping is proposed as a method to determine collagen purity of soluble collagen preparations. Matricel has selected amino acid analysis to show purity, a method applicable for insoluble collagen.</td></tr><tr><td>Impurities profile, including Heavy Metal Analysis</td><td>Ash residue, and heavy metals testing is performed as part of product release testing.</td></tr><tr><td>Carbohydrate analysis</td><td>Yes, galactosamine and glucosamine are determined during the amino acid analysis.</td></tr><tr><td>Trypsin resistance</td><td>Not performed. Trypsin resistance will detect denatured collagen. Matricel has selected Differential Scanning Calorimetry as the preferred method to assess collagen denaturation</td></tr><tr><td>Collagenase resistance</td><td>Yes, as part of the verification testing.</td></tr><tr><td>pH of implantable</td><td>Yes, as part of product release testing.</td></tr></table>	Characterization Method	Testing Performed	Chemical		Appearance	Yes, as part of product release testing.	Concentration	Not applicable. Product is 100 % protein with <0.2% of sodium chloride.	Purity	Yes, based on selected amino acids available from the amino acid analysis.	Amino acid analysis	Yes, as part of product release testing.	Peptide mapping	Not performed. Peptide mapping is proposed as a method to determine collagen purity of soluble collagen preparations. Matricel has selected amino acid analysis to show purity, a method applicable for insoluble collagen.	Impurities profile, including Heavy Metal Analysis	Ash residue, and heavy metals testing is performed as part of product release testing.	Carbohydrate analysis	Yes, galactosamine and glucosamine are determined during the amino acid analysis.	Trypsin resistance	Not performed. Trypsin resistance will detect denatured collagen. Matricel has selected Differential Scanning Calorimetry as the preferred method to assess collagen denaturation	Collagenase resistance	Yes, as part of the verification testing.	pH of implantable	Yes, as part of product release testing.
Характеристики методики	Испытание выполнено																																															
Химические																																																
Внешний вид	Да, как часть испытаний готовой продукции.																																															
Концентрация	Не применимо. Изделие состоит из 100% белка с концентрацией натрия хлорида <0.2%																																															
Степень чистоты	Да, основан на выбранных аминокислотах, доступных для аминокислотного анализа.																																															
Анализ аминокислот	Да, как часть испытаний готовой продукции.																																															
Картирование пептидов	Не выполнялось. Картирование пептидов предлагается в качестве определения чистоты растворимых препаратов коллагена. Аминокислотный анализ был выбран компанией «Матрисел» для показания степени чистоты, применимой для нерастворимого коллагена.																																															
Состав примесей, в том числе Анализ содержания тяжелых металлов	Зольный остаток, определение тяжелых металлов выполняется как часть испытаний готовой продукции.																																															
Анализ углеводов	Да, галактозамин и глюкозамин определяются при аминокислотном анализе.																																															
Устойчивость к трипсину	Не выполнялось. При помощи теста устойчивости к трипсину можно определять денатурированный коллаген. Компания «Матрисел» выбрала дифференциальную сканирующую калориметрию как предпочтительную методику для оценки денатурации коллагена.																																															
Устойчивость к коллагеназе	Да, как часть проверочных испытаний																																															
Characterization Method	Testing Performed																																															
Chemical																																																
Appearance	Yes, as part of product release testing.																																															
Concentration	Not applicable. Product is 100 % protein with <0.2% of sodium chloride.																																															
Purity	Yes, based on selected amino acids available from the amino acid analysis.																																															
Amino acid analysis	Yes, as part of product release testing.																																															
Peptide mapping	Not performed. Peptide mapping is proposed as a method to determine collagen purity of soluble collagen preparations. Matricel has selected amino acid analysis to show purity, a method applicable for insoluble collagen.																																															
Impurities profile, including Heavy Metal Analysis	Ash residue, and heavy metals testing is performed as part of product release testing.																																															
Carbohydrate analysis	Yes, galactosamine and glucosamine are determined during the amino acid analysis.																																															
Trypsin resistance	Not performed. Trypsin resistance will detect denatured collagen. Matricel has selected Differential Scanning Calorimetry as the preferred method to assess collagen denaturation																																															
Collagenase resistance	Yes, as part of the verification testing.																																															
pH of implantable	Yes, as part of product release testing.																																															

	pH имплантируемой части	Да, как часть испытаний готовой продукции.	Additives (cross-linkers, lubricants, drugs, sterilents)	Not performed. No additives used in product.
	Примеси (кросс-линкеры, смазочные масла, лекарственные средства, стерилизующие средства)	Не выполнялось. Примеси не входят в состав продукции.	Physical	
	Физические		Differential Scanning Calorimetry	Yes, as part of in-process monitoring, and product release testing.
	Дифференциальная сканирующая калориметрия	Да, как часть мониторинга внутри процесса, а также при испытаниях готовой продукции.	Viscosity	Not applicable. Product is not soluble.
	Вязкость	Не применимо. Изделие является нерастворимым.	Transmission Electron Microscopy	Yes, as part of product documentation
	Трансмиссионная электронная микроскопия	Да, как часть документации продукции	SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis)	Not performed. SDS-PAGE is proposed as a method to determine collagen purity of soluble collagen preparations. Matricel has selected Amino acid analysis to show purity, a method applicable for insoluble collagen.
	ДСН-ПААГ (SDS-PAGE) (электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии натрия додецилсульфата)	Не выполнялось. ДСН-ПААГ предлагается в качестве способа определения чистоты растворимых препаратов коллагена. Компания «Матрисел» выбрала аминокислотный анализ как показатель чистоты материала, методика применима для нерастворимого коллагена.	Moisture Content, dependent on storage environment	Yes, as part of product release testing.
	Содержание влажности, зависит от среды хранения	Да, как часть испытаний готовой продукции.	Electron Micrograph (native banded 640 Å structure for fibrils)	Not performed. Matricel has selected Differential Scanning Calorimetry as the preferred method to assess collagen denaturation/nativity.
	Электронно-микроскопический снимок (природное соединение 640 Å структура фибрилл)	Не выполнялось. Компания «Матрисел» выбрала дифференциальную сканирующую калориметрию как предпочтительный метод для оценки денатурации/нативности коллагена.	Biochemical	
	Биохимические		Endotoxin level	Yes, as part of product release testing.
	Уровень эндотоксинов	Да, как часть испытаний готовой продукции.	Bioburden	Yes, as part of product release testing.
	Бионагрузка	Да, как часть испытаний готовой продукции.	% Type I collagen/Total Protein	Not performed. Matricel Bulk Material Collagen is obtained by removing non-collagenous and non-elastineous substances from porcine connective tissue. Therefore the naturally present types of collagen will be present at the naturally occurring ratio in the Bulk Material Collagen. The composition is mainly collagen Type I and low amounts of collagen Type III as for the predicate device Bio-Gide (K042197 and K050446) that uses the same porcine tissue as starting material.

% коллагена I типа/общего белка	Не выполнялось. Нефасованный коллаген компании «Матрисел» получают путем удаления неколлагиновых и неэластиновых веществ из свиной соединительной ткани. Поэтому, природные типы коллагена будут присутствовать в естественно встречающемся соотношении в нефасованном коллагене. В составе содержится преимущественно коллаген I типа и небольшие объемы коллагена III типа, как и в эталонном изделии Bio-Gide (K042197 и K050446), в которых используется свиные ткани, аналогичные начальному материалу.
% Других типов коллагена и список имеющихся типов коллагена	Не выполнялось. Нефасованный коллаген компании «Матрисел» получают путем удаления неколлагиновых и неэластиновых веществ из соединительной свиной ткани. Таким образом, типы коллагена будут встречаться в естественном соотношении в нефасованном коллагене. В составе содержится преимущественно коллаген I типа и небольшие объемы коллагена III типа, как и в эталонном изделии Bio-Gide (K042197 и K050446), в которых используется свиная ткань, аналогичная начальному материалу.
Общая концентрация ДНК (частей на миллион или %)	Не выполнялось. Компания «Матрисел» выбрала аминокислотный анализ как показатель чистоты. Кроме того, источник использованной ткани (свиная соединительная ткань) содержит только ограниченное количество клеток, что делает эту методику менее применимой.
% естественного коллагена (по устойчивости к трипсину, циркулярный дихроизм)	Не выполнялось. Компания «Матрисел» выбрала дифференциальную сканирующую калориметрию как предпочтительный метод для оценки денатурации/нативности коллагена.
Биодеградация	ДБМ считается биодеградирующим изделием. В исследованиях на собаках, по оценкам, 80-90% коллагеновой мембраны деградировало в течение 6 недель после имплантации.

Технические характеристики стерильной готовой продукции ДБМ компании «Матрисел»

% Other Types Collagen and List of which Types present	Not performed. Matricel Bulk Material Collagen is obtained by removing non-collagenous and non-elastinaceous substances from porcine connective tissue. Therefore the naturally present types of collagen will be present at the naturally occurring ratio in the Bulk Material Collagen. The composition is mainly collagen Type I and low amounts of collagen Type III as for the predicate device Bio-Gide (K042197 and K050446) that uses the same porcine tissue as starting material.
Total DNA (ppm or %)	Not performed. Matricel has selected amino acid analysis to show purity. In addition, the source tissue used (porcine connective) contains only limited cell numbers, making this test method less appropriate.
% native collagen (by trypsin resistance, circular Dichroism)	Not performed. Matricel has selected Differential Scanning Calorimetry as the preferred method to assess collagen denaturation/nativity.
Biodegradable	DBM is intended to be biodegradable. In canine animal studies, an estimated 80-90% of the collagen membrane has degraded within 6 weeks of implantation.

Specifications of the Sterile Finished Product for the Matricel DBM

Inspection Item	Specification	Test Instruction (Matricel Doc. No.)	Test Information
-----------------	---------------	--------------------------------------	------------------

Объект проверки	Тех. хар-ки	Инструкция испытания (№ док-та компания «Матрисел »)	Данные испытаний
Остатки производства вспомогательных средств:			
Значение pH	5,0 - 7,4	QS-TI-1016	0,75-1,5 г Барьерной мембраны зубной разрезаны на куски и помещены в пробирку с образцом, содержащим 20 г дистиллированной воды, с дальнейшим перемешиванием в течение 1 часа (1-4 часа). Измерен pH раствора.
Уровень эндотоксина (ЛАЛ)	<20 ЕЭ/изделие	QS-TI-1015	Ссылка в – Стерилизация и срок годности*
Стерильность	Проверка стерильности проводится с применением параметрического и биоиндикаторного метода	QS-TI-1045	Ссылка в – Стерилизация и срок годности*
Содержание ацетона	≤ 250 мг/кг	QS-TI-1010	1 г Барьерной мембраны зубной разрезан на куски, после чего проведено испытание на содержание ацетона с использованием хроматографии газовой фазы в свободном пространстве над изделием (Head Space gas chromatography).
Качество и чистота:			
Пиковая температура денатурации	≥ 49°C	QS-TI-1005	Измерить специфическую температуру денатурации коллагена с использованием Дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).
Размеры/Физические характеристики:			
Цвет	Белый/белесоватый	QS-TI-1045	Визуальный осмотр.
Расширение после	≤ 25 %	QS-TI-1053	Расширение определяется путем измерения площади поверхности

Remnant production aids:			
pH value	5.0 - 7.4	QS-TI-1016	0.75-1.5 g of the Dental Barrier Membrane is cut into pieces and transferred to a sample tube containing 20 g distilled water and allowed to shake for at least 1 hr (1-4 hrs). The pH of the solution is measured.
Endotoxin level (LAL)	< 20 EU/product	QS-TI-1015	Referenced in – Sterilization and Shelf Life*
Sterility	Sterile based on parametric and bio-indicator release	QS-TI-1045	Referenced in – Sterilization and Shelf Life*
Acetone content	≤ 250 mg/kg	QS-TI-1010	1 g of the Dental Barrier Membrane is cut into pieces and tested for acetone content using Head Space gas chromatography.
Quality and purity:			
Peak denaturation temperature	≥ 49°C	QS-TI-1005	Measure the denaturation temperature specifically of the collagen using Differential Scanning Calorimetry (DSC).
Dimensions/Physical characteristics:			
Color	White/off white	QS-TI-1045	Visual inspection.
Expansion after wetting	≤ 25 %	QS-TI-1053	Expansion is determined by measuring the surface area of the membrane sample before and after wetting with Phosphate Buffered Saline buffer (pH = 7.4 ± 0.1 at 25°C).
Tensile strength	≥ 1.7 N/mm (dry)	QS-TI-1052	Tensile strength is tested using a Z2.5 machine (Zwick/Roell) with load sensor 500 N. Test samples with a width of 5–10 mm

смачивани я			образца мембраны до и после смачивания фосфатно-солевым буферным раствором (ФБР) (PBS) (pH = 7.4 ± 0.1 при 25°C).
Предел прочности	≥ 1.7 Н/мм (сухой)	QS-TI-1052	Испытания для определения предела прочности проводятся с использованием аппарата Z2.5 (Zwick/Roell) с датчиком нагрузки 500 Н. Испытания должны проводиться с тестовыми образцами шириной 5-10 мм и длиной по меньшей мере 30 мм. Проводится измерение одной полоски на мембрану. Зажимная длина составляет 10 мм. Определение предела прочности осуществляется со скоростью деформации 125%/мин.

Механические свойства:

Для исследования механических свойств ДБМ было проведено проверочное исследование. Манипуляции будут проводиться с ДБМ во время применения и фиксации на месте с соблюдением стандартной хирургической техники (применение в стоматологии: захват сухой мембраны при помощи зажима с последующим закрытием лоскутом с наличием или отсутствием дополнительной фиксации мембраны). Минимальные требования предела прочности (ПП) 1,7 Н/мм были определены для ДБМ при испытании в сухом виде. В ходе проверочного исследования было продемонстрировано соответствие изделия данным требованиям.

Предел прочности мембран в зависимости от поверхностной плотности и условий стерилизации

Поверхностная плотность	Без стерилизации	1хЭО	2хЭО
7-8 мг/см ²	3,3 ± 1,1 Н/мм	2,7 ± 0,8 Н/мм	2,8 ± 0,8 Н/мм
8-9 мг/см ²	1,9 ± 1,0 Н/мм	1,9 ± 0,5 Н/мм	2,1 ± 0,7 Н/мм
9-10 мг/см ²	3,6 ± 1,2 Н/мм	2,6 ± 0,9 Н/мм	2,8 ± 1,2 Н/мм
>10 мг/см ²	3,5 ± 0,4 Н/мм	4,0 ± 0,5 Н/мм	4,1 ± 0,3 Н/мм

Биосовместимость

Испытание биосовместимости изделия ДБМ проводилось в соответствии с ISO 10993-1, Биологическая оценка медицинских изделий, Часть 1: Оценка и тестирование были проведены для имплантированных изделий, которые контактируют с тканями/костной тканью в течение длительного периода времени. ДБМ, которые использовались в тестах биосовместимости, являлись готовыми, стерилизованными изделиями. Все тестирование биосовместимости

			and a length of at least 30 mm will be tested. One strip per membrane is measured. The clamping length is 10 mm. The tensile strength determination is performed with a strain rate of 125%/min.
--	--	--	--

Mechanical properties:

A verification study was performed to investigate the mechanical properties of the DBM. The DBM will be manipulated during application and fixed in place according to standard surgical techniques (In dental applications: forceps handling of the dry membrane followed by tissue flap closure with or without additional fixation of the membrane). A minimum requirement for Tensile Strength (TS) of 1.7 N/mm has been defined for the DBM when tested dry. The verification study demonstrated compliance of the device with this requirement.

Tensile strength of membranes as a function of surface weight and sterilization conditions.

Surface weight	NS	1xEO	2xEO
7-8 mg/cm ²	3,3 ± 1,1 N/mm	2,7 ± 0,8 N/mm	2,8 ± 0,8 N/mm
8-9 mg/cm ²	1,9 ± 1,0 N/mm	1,9 ± 0,5 N/mm	2,1 ± 0,7 N/mm
9-10mg/cm ²	3,6 ± 1,2 N/mm	2,6 ± 0,9 N/mm	2,8 ± 1,2 N/mm
>10mg/cm ²	3,5 ± 0,4 N/mm	4,0 ± 0,5 N/mm	4,1 ± 0,3 N/mm

Biocompatibility

The biocompatibility of the DBM device has been tested according to ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices, Part 1: Evaluation and testing was done for an implanted device that contacts tissue/bone for a prolonged period of time. The DBM used in the biocompatibility tests were finished, sterilized devices. All of the biocompatibility testing was performed under GLP (Good Laboratory Practices) conditions at Toxikon Laboratories (United States of

было выполнено в соответствии с правилами Надлежащей лабораторной практики (НЛП) в компании «Токсикон Лэбораториз» (Toxikon Laboratories) (США), и упоминается в протоколах испытаний как "коллагеновая мембрана-стерильно ЭО". Изделия ДБМ и контроли для тестирования были изготовлены в соответствии с ISO 10993-12:2007 'Биологическая оценка медицинских изделий, Часть 12: Подготовка образцов и эталонных материалов'. Результаты тестирования поддерживают данные о биосовместимости Барьерной мембраны зубной для эксплуатации по назначению.

Резюме тестирования биологической совместимости

Отчет No. (Прил. №)	Тест	Результат
12-2170-G1 (Прил. O1)	Цитотоксичность (ISO 10993-5:2009) (элюирование минимальной питательной средой (MEM))	Не цитотоксичен
12-2170-G2 (Прил. O2)	Тест внутрикожной инъекции (ISO 10993-10:2010)	Не раздражающий
12-2170-G3 (Прил. O3)	Максимизация сенсibilизации по Клигману (ISO 10993-10:2010)	Не сенсibilизирует
12-2170-G4 (Прил. O4)	Испытание на пригодность для системного инъекционного введения (ISO 10993-11:2006)	Не токсичен
12-2170-G5 (Прил. O5)	Генотоксичность (ISO 10993-3:2003) (тест Эймса)	Не мутагенный
12-2170-G6 (Прил. O6)	Генотоксичность (ISO 10993-3:2003) (Хромосомная aberrация)	Не кластогенный
12-2170-G7 (Прил. O7)	Генотоксичность (ISO 10993-3:2003) (микроядро эритроцитов периферической крови мыши)	Не кластогенный
12-2170-G8 (Прил. O8)	Внутримышечная имплантация: 2 недели (ISO 10993-6:2007)	Не токсичен
12-2170-G9 (Прил. O9)	Внутримышечная имплантация: 4 недели (ISO 10993-6:2007)	Не токсичен
12-2170-G10 (Прил. O10)	Внутримышечная имплантация: 13 недель (ISO 10993-6:2007)	Не токсичен
12-2170-G11 (Прил. O11)	Внутримышечная имплантация: 26 недель (ISO 10993-6:2007)	Не токсичен
12-2170-G12 (Прил. O12)	Субхроническая системная токсичность: 90 дневная системная токсичность у крыс при внутримышечной имплантации (ISO 10993-11:2006)	Не токсичен

Исследование цитотоксичности (потребление нейтрального красного клеточной культурой L929, 1 Концентрация) (Приложение O1):

Биологическая реакционная способность культуры клеток млекопитающих (мышинные фибробласты L929) в ответ на экстракт исследуемого образца изделия из Барьерной зубной мембраны (упоминаемой в отчете как «коллагеновая мембрана – стерилизованная ЭО») исследована в соответствии с ISO 10993-5, 2009. Жизнеспособность клеток L929 определяется посредством метаболической активности по измерению поглощения нейтрального красного лизосомами клеток. Число жизнеспособных клеток коррелирует с интенсивностью цвета, определяемому с помощью фотометрических измерений после экстракции поглощенного нейтрального красного.

Для исследования использовали одну партию изделий из Барьерной зубной

America) and is referenced in the reports as "collagen membrane – EO sterile". The DBM devices and controls were prepared for testing according to ISO 10993-12:2007 'Biological Evaluation of Medical Devices, Part 12: Sample Preparation and Reference Materials'. Results of the testing support the biocompatibility of the Dental Barrier Membrane for its intended use.

Summary of Biocompatibility Testing

Report No. (Appendix #)	Test	Result
12-2170-G1 (Appendix O1)	Cytotoxicity (ISO 10993-5:2009) (MEM Elution)	Non-cytotoxic
12-2170-G2 (Appendix O2)	Intracutaneous Injection Test (ISO 10993-10:2010)	Non-irritating
12-2170-G3 (Appendix O3)	Kligman Maximization Sensitization (ISO 10993-10:2010)	Non-sensitizing
12-2170-G4 (Appendix O4)	System Injection Test (ISO 10993-11:2006)	Non-toxic
12-2170-G5 (Appendix O5)	Genotoxicity (ISO 10993-3:2003) (Ames test)	Non-mutagenic
12-2170-G6 (Appendix O6)	Genotoxicity (ISO 10993-3:2003) (Chromosome Aberration)	Non-clastogenic
12-2170-G7 (Appendix O7)	Genotoxicity (ISO 10993-3:2003) (Mouse Micronucleus)	Non-clastogenic
12-2170-G8 (Appendix O8)	Intramuscular Implantation: 2 weeks (ISO 10993-6:2007)	Non-toxic
12-2170-G9 (Appendix O9)	Intramuscular Implantation: 4 weeks (ISO 10993-6:2007)	Non-toxic
12-2170-G10 (App O10)	Intramuscular Implantation: 13 weeks (ISO 10993-6:2007)	Non-toxic
12-2170-G11 (Appendix O11)	Intramuscular Implantation: 26 weeks (ISO 10993-6:2007)	Non-toxic
12-2170-G12 (Appendix O12)	Subchronic Systemic Toxicity: 90 Day Systemic Toxicity in Rats via Intramuscular Implantation (ISO 10993-11:2006)	Non-toxic

Cytotoxicity Test (L929 Neutral Red Uptake, 1 Concentration) (Appendix O1):

The biological reactivity of a mammalian cell culture (mouse fibroblast L929) in response to the DBM device (referenced in the report as "Collagen membrane – EO sterile") test article extract was investigated according to ISO 10993-5, 2009. The viability of the L929 cells is determined via metabolic activity as measured by the internalization of Neutral Red in lysosomes of cells. The number of viable cells correlates to the color intensity determined by photometric measurements after extraction of the incorporated Neutral Red.

One lot of the DBM device was used for the study. The test article (60cm²), the positive control (natural rubber, 30cm²) and negative control (high density polyethylene, 30 cm²) were extracted in 10 mL of Minimal Essential Medium with 10% fetal bovine serum (referred to as complete

мембраны. Исследуемое изделие (60 см²), положительный контроль (натуральный каучук, 30 см²) и отрицательный контроль (полиэтилен высокой плотности, 30 см²) экстрагировали в 10 мл минимальной питательной среды с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (называемой полной минимальной питательной средой) при температуре 37 ± 1 °C в течение 24 ± 2 часов.

100 мкл экстракта исследуемого образца, экстрактов контрольного образца и полной минимальной питательной среды, которую подвергали аналогичной обработке по времени и температуре, использовали для замены поддерживающей среды клеточных культур L929 (выращенных в 96-луночных планшетах) в 6 повторностях (за исключением необработанного контроля, который применяли в 12 повторностях). Культуры инкубировали при температуре 37 ± 1 °C в течение 24-26 ч в увлажненной атмосфере, содержащей 5 ± 1% CO₂.

После инкубации культуральную среду удаляли из планшета, а клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором (ФБР). В каждую лунку добавляли среду с нейтральным красным, а планшеты дополнительно инкубировали при 37 ± 1 °C в течение 3 ± 0,2 ч. Затем клетки промывали ФБР и в каждую лунку добавляли раствор этанола и уксусной кислоты для экстракции нейтрального красного. Оптическую плотность в каждой лунке измеряли при 540 нм. Снижение жизнеспособности клеток (выраженное как % жизнеспособности) рассчитывали на основании оптической плотности клеток, подвергшихся воздействию исследуемого образца по сравнению с клетками необработанного контроля на полной среде. Если жизнеспособность снижалась до <70% относительно целевого значения, считали, что исследуемый образец имеет цитотоксический потенциал.

Результат: жизнеспособность клеток, обработанных чистым экстрактом исследуемого образца составила 96%. На основе критериев протокола и ISO 10993-5, 2009, считали, что изделие из Барьерной зубной мембраны не обладает цитотоксическим потенциалом.

Исследование внутрикожной инъекции (Приложение O2):

Исследование раздражения кожи после внутрикожной инъекции исследуемого образца экстракта изделия из Барьерной зубной мембраны проводили в соответствии с ISO 10993-10, 2010. Целью данного испытания является определение наличия каких-либо химических веществ, которые могут выселячиваться или экстрагироваться из исследуемого образца, способных вызывать местные раздражения в кожных тканях новозеландских белых кроликов (использовались 1 самец и 2 самки). Исследуемые образцы изделий из Барьерной зубной мембраны (упоминаемой в отчете как «коллагеновая мембрана – стерилизованная ЭО»), получали путем экстракции 15 см² мембраны по отдельности в 20 мл 0,9% физиологического раствора (NaCl), соответствующего требованиям Фармакопеи США, или хлопкового масла (ХМ) при 37 ± 1 °C в течение 72 ± 2 часов. NaCl и ХМ, которые подвергали аналогичному воздействию по времени и температуре, служили в качестве необработанных контрольных (или целевых) образцов.

Перед инъекцией животных осматривали, а шерсть состригали. На каждой стороне животного вводили по 0,2 мл одного из исследуемых экстрактов в 5 участков наряду с инъекцией контрольных образцов в 5 участков, дающих в общей сложности 20 мест инъекций на животное. Места инъекций визуально осматривали на наличие эритемы и отека сразу после инъекции и через 24 ± 2, 48 ± 2 и 72 ± 2 часа. Наблюдения оценивали в соответствии с «Системой классификации для подсчета баллов кожных реакций», как описано в

MEM) at 37±1°C for 24±2 hrs.

100µL of the test article extract, the control article extracts, and the complete MEM that was subjected to the same time and temperature treatments were used to replace the maintenance medium of L929 cell cultures (grown in 96-well plates) in 6 replicates each (except for the untreated control which is used in 12 replicates). Cultures were incubated at 37±1°C for 24-26 hrs in a humidified atmosphere containing 5±1% CO₂.

After incubation, the culture medium was removed from the plate and the cells were washed with phosphate buffered saline (PBS). Neutral Red medium was added to each plate, and the plates further incubated at 37±1°C for 3±0.2 hrs. The cells were then washed with PBS and an ethanol/acetic acid solution was added to each well to extract the Neutral Red. The optical density of each well was measured at 540nm. A reduction of viability of cells (expressed as viability %) was calculated based on the optical density of the cells exposed to the test article compared to cells exposed to the untreated control complete medium. If viability is reduced to <70% of the blank, the test article is considered to have a cytotoxic potential.

Result: The viability of cells exposed to the neat test article extract was 96%. Based on the criteria of the protocol and ISO 10993-5, 2009, the DBM device is not considered to have cytotoxic potential.

Intracutaneous Injection Test (Appendix O2):

Skin irritation testing after intracutaneous injection of the DBM device test article extract was performed according to ISO 10993-10, 2010. The purpose of the test is to determine if any chemicals that may leach or be extracted from the test article are capable of causing local irritation in the dermal tissues of New Zealand White rabbits (1 male and 2 females were used). The DBM device test article (referenced as “Collagen membrane – EO sterile” in the report) was prepared by extracting 15 cm² of the membrane separately in 20 mL of USP 0.9% saline (NaCl) or cottonseed oil (CSO) at 37±1°C for 72±2 hrs. NaCl and CSO that was subjected to the same time and temperature treatments served as the untreated controls (or blank).

Prior to injection, the animals were examined and the fur clipped. On each side of the animal, 0.2 mL of one of the test extracts was injected into 5 sites along with the control injected into 5 sites giving a total of 20 injection sites per animal. The sites were visibly inspected for erythema and edema immediately following the injection and at 24±2, 48±2 and 72±2 hrs. Observations were scored according to the “Classification System for Scoring Skin Reactions” as described in the attached protocol.

Result: No signs of erythema or edema were noted at any observation periods. The test article sites did not show a significantly greater biological reaction than the control sites. Based on the criteria of the protocol, the DBM device test article when extracted in either USP 0.9% NaCl or CSO is considered a negligible irritant in New Zealand White rabbits.

приложенном протоколе.
Результат: Не выявлено никаких признаков эритемы или отеков на любых периодах наблюдения. В месте введения исследуемого образца не обнаружено значительно более высокой биологической реакции, чем в местах введения контрольных образцов. На основе критериев протокола, испытываемые образцы изделия из Барьерной зубной мембраны, экстрагированные либо 0,9% NaCl, соответствующим требованиям Фармакопеи США, либо хлопковым маслом считаются незначительным раздражителем для новозеландских белых кроликов.

Исследования максимизации сенсибилизации по методу Клигмана (Приложение ОЗ):

Исследование сенсибилизации проводили в соответствии с ISO 10993-10, 2010. Цель исследования заключалась в оценке аллергенного потенциала или сенсибилизирующей способности экстракта исследуемого образца изделия из Барьерной зубной мембраны (упоминаемой в отчете как «коллагеновая мембрана – стерилизованная ЭО») на морских свинках.

Исследуемые образцы изделия из Барьерной зубной мембраны оценивали сенсибилизацией с использованием морских свинок линии Хартли (16 самцов и 19 самок). Изделия из Барьерной зубной мембраны по отдельности экстрагировали в 0,9% физиологическом растворе (NaCl), соответствующим требованиям Фармакопеи США, и хлопковым масле (ХМ) при температуре 37 ± 1 °C в течение 72 ± 2 ч. NaCl и ХМ, которые подвергали аналогичному воздействию по времени и температуре, служили в качестве необработанных контрольных (или целевых) образцов. 1% динитробензоил хлорид (ДНБХ) (DNBC) (растворенный в 95% этаноле) служил в качестве положительного контроля.

Для исследования опытных образцов, экстрагированных раствором NaCl, использовали 10 (десять) животных, для исследования опытных образцов, экстрагированных ХМ, использовали 10 (десять) животных, для каждого отрицательного контроля использовали 5 (пять) животных и для ДНБХ положительного контроля использовали 5 (пять) животных. Во время каждой этапы, согласно описанию в таблице ниже, животным вводили внутрикожно по 0,1 мл указанного раствора.

Таб. Дозировка растворов для исследования максимизации сенсибилизации на морских свинках

Этап (сутки)	Группы	Схема исследования
Введение/внутрикожное нанесение (0 сутки)	Экспериментальная группа (1) 0,1 мл ПАФ + растворитель (2) 0,1 мл экспериментального образца (3) 0,1 мл экспериментального образца 1:1 с ПАФ	Каждому животному проведено по 3 пары инъекций (итого 6 мест проведения инъекций)
	Отрицательный контроль (1) 0,1 мл ПАФ 1:1 растворитель (2) 0,1 мл растворителя	

Kligman Maximization Sensitization Test (Appendix O3):

Sensitization testing was performed according to ISO 10993-10, 2010. The purpose of the testing was to evaluate the allergenic potential or sensitizing capacity of the DBM device test article extract (referenced in the report as "Collagen membrane – EO sterile") in guinea pigs. The DBM device test article was assessed for sensitization using Hartley guinea pigs (16 males and 19 females). The DBM device was separately extracted in USP 0.9% saline (NaCl) and cottonseed oil (CSO) at 37 ± 1 °C for 72 ± 2 hrs. NaCl and CSO that were subjected to the same time and temperature treatments served as the untreated controls (or blank). 1% DNBC (dissolved in 95% ethanol) served as the positive control.

Ten (10) animals were used to test the test article extracted in NaCl, ten (10) were used to test the test article extracted in CSO, five (5) were used for each negative control and five (5) were used for the DNBC positive control. During each phase, as described in Table, the animals were injected intra-dermally with 0.1 mL of the indicated solution.

Table: Dosing Solutions for Guinea Pig Maximization Sensitization Test

	(3) 0,1 мл растворителя 1:1 ПАФ	
	Положительный контроль	
	(1) 0,1 мл ПАФ 1:1 NaCl (2) 0,1 мл ДНБХ (3) 0,1 мл ДНБХ 1:1 ПАФ	
Местное нанесение (7 сутки)	Экспериментальная группа Фильтровальную бумагу, пропитанную экстрактом испытуемого образца, обматывали вокруг туловища животного в течение 48 часов. Отрицательный контроль Фильтровальная бумага, пропитанная отрицательным контрольным образцом. Протокол аналогичен указанному выше. Положительный контроль Фильтровальная бумага, пропитанная ДНБХ. Протокол аналогичен указанному выше.	На 6 сутки животные с отсутствием признаков раздражения или разъедания проходили предварительную обработку смесью, содержащей 10% ДСН в вазелиновом масле. Использовали фильтровальную бумагу 2×4 см.
Разрешающее нанесение (23 сутки)	Экспериментальная группа Фильтровальную бумагу, пропитанную испытуемым образцом, прикладывали к необработанной поверхности на 24 часа Отрицательный контроль Фильтровальная бумага, пропитанная отрицательным контрольным образцом. Протокол аналогичен указанному выше. Положительный контроль Фильтровальная бумага, пропитанная ДНБХ. Протокол аналогичен указанному выше.	Использовали фильтровальную бумагу 2×2 см

ПАФ = полный адъювант Фрейнда

Phase (Day)	Groups	Treatment
Induction/intradermal Application (Day 0)	<u>Experimental Group</u> (1) 0.1mL FCA + vehicle (2) 0.1mL test article (3) 0.1mL test article 1:1 with FCA <u>Negative Control</u> (1) 0.1mL FCA 1:1 vehicle (2) 0.1mL vehicle (3) 0.1mL vehicle 1:1 with FCA <u>Positive Control</u> (1) 0.1mL FCA 1:1 NaCl (2) 0.1mL DNCB (3) 0.1mL DNCB 1:1 with FCA	3 pairs of intradermal injections were made (6 total injection sites) per animal.
Topical Application (Day 7)	<u>Experimental Group</u> Filter paper saturated with test article extract was wound around the torso of the animal for 48 hrs <u>Negative Control</u> Filter paper saturated with negative control, same protocol as above. <u>Positive Control</u> Filter paper saturated with DNCB, same protocol as above	On Day 6, pretreatment comprising of 10% SDS in petrolatum was given to animals that showed no signs of irritation or corrosion. A 2 X 4cm filter paper was used.
Challenge Application (Day 23)	<u>Experimental Group</u> Filter paper saturated with test article is applied to an unexposed area for 24 hrs <u>Negative Control</u> Filter paper saturated with negative control, same protocol as above <u>Positive Control</u> Filter paper saturated with DNCB, same protocol as above	A 2 X 2cm filter paper was used.

FCA = Freund's Complete Adjuvant
 Experimental = Test article extract in either polar or nonpolar solvent
 Control = Polar or nonpolar solvent alone
 DNCB = 0.1% DNCB in 95% ethanol
 SDS = sodium dodecyl sulfate

Following the challenge application phase, injections sites were observed for erythema and edema at 24, 48 and 72 hrs. Injection sites were scored using the Magnusson and Kligman Scale and the Sensitization Classification.

Result: As defined by the Kligman scoring system, the DBM device test articles extracted in USP 0.9% NaCl or CSO were considered a Grade I reaction and is therefore classified as having weak allergenic potential.

Экспериментальный образец = экстракт исследуемого образца в полярном или неполярном растворителе
 Контроль = чистый полярный или неполярный растворитель
 ДНБХ = 1% раствор ДНБХ в 95% этаноле
 ДСН = додецилсульфат натрия

После стадии разрешающего введения, места инъекций обследовались на наличие эритемы и отека через 24, 48 и 72 часов. Оценка мест инъекций проведена с использованием шкалы Магнуссона и Клигмана и классификации сенсibilизации.

Результат: В соответствии с определением балльной системы Клигмана, испытуемые образцы изделия из Барьерной зубной мембраны, извлеченные с помощью 0,9% NaCl, соответствующего требованиям Фармакопеи США, или хлопкового масла, рассматривались как реагенты I степени, и поэтому классифицируются как обладающие слабым аллергенным потенциалом.

Исследование системного введения (Приложение О4):

Исследование системного введения для испытания потенциальных эффектов раздражения исследуемого образца изделия из Барьерной зубной мембраны проводили на двадцати (20) белых швейцарских мышах в соответствии с ISO 10993-11, 2006. 15 см² исследуемого образца изделия из Барьерной зубной мембраны (упоминаемой в отчете как «коллагеновая мембрана – стерилизованная ЭО»), подготавливали путем экстракции в 20 мл либо 0,9% физиологического раствора (NaCl), соответствующего требованиям Фармакопеи США, или хлопкового масла (ХМ) при 37 ± 1 °C в течение 72 ± 2 часов. NaCl и ХМ, которые подвергали аналогичному воздействию по времени и температуре, служили в качестве необработанных контрольных (или целевых) образцов. Инъекции животным осуществляли в соответствии с таблицей ниже. Каждая группа состоит из 5 (пяти) животных.

Таб. Дозирование введения при исследовании системной инъекции

Группа	Доза/кг, путь введения	Скорость введения
Экспериментальная группа (исследуемый образец, экстрагированный NaCl)	50 мл, ВВ	2 мл/мин
Экспериментальная группа (исследуемый образец, экстрагированный ХМ)	50 мл, ВВ	2 мл/мин
Контрольная группа (NaCl)	50 мл, ВВ	2 мл/мин
Контрольная группа (ХМ)	50 мл, ВВ	2 мл/мин

ВВ = внутривенно;
 ВБ = внутрибрюшинно

У животных наблюдали присутствие клинических и токсикологических признаков через 4, 24, 48 и 72 ± 2 ч после инъекции. В течение периода

Systemic Injection Test (Appendix O4):

The systemic injection testing to test for potential irritation effects of the DBM device test article in twenty (20) Albino Swiss mice was performed according to ISO 10993-11, 2006. 15 cm² of the DBM device test article (referenced as "Collagen membrane – EO sterile" in the report) was prepared by extracting it in 20 mL of either USP 0.9% saline (NaCl) or cottonseed oil (CSO) at 37±1°C for 72±2 hrs. NaCl and CSO that was subjected to the same time and temperature treatments served as the untreated controls (or blank). Animals were injected according to Table. Each group consists of five (5) animals.

Table: Dosing Administration for Systemic Injection Test

Group	Dose/kg, route	Injection rate
Experimental Group (test article extracted in NaCl)	50mL, IV	2 mL/minute
Experimental Group (test article extracted in CSO)	50mL, IP	2 mL/minute
Control Group (NaCl)	50mL, IV	2 mL/minute
Control Group (CSO)	50mL, IP	2 mL/minute

IV = intravenous
 IP = intraperitoneal

The animals were observed for clinical and toxicological signs at 4, 24, 48 and 72±2 hrs after injection. During the 72 hr observation period, no animals showed any adverse physical symptoms when compared to the controls.

Results: The DBM device test article extracted in either NaCl or CSO did not induce a significantly greater biological reaction than the control extracts when tested in Swiss Albino mice. Therefore, the results are negative and the test article is considered non-toxic.

наблюдения 72 ч, животные не показали каких-либо неблагоприятных физических симптомов по сравнению с контрольной группой.

Результаты: Исследуемые образцы изделия из Барьерной зубной мембраны экстрагированные либо NaCl, либо ХМ не вызывали значительно большей биологической реакции, чем контрольные экстракты при испытании на белых швейцарских мышах. Таким образом, результаты являются отрицательными, а исследуемое изделие считается нетоксичным.

Исследование генотоксичности: анализ обратной мутации *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli* (Приложение O5):

Цель настоящего исследования заключается в определении способности экстракта исследуемого образца изделия из Барьерной зубной мембраны вызывать обратные мутации в генах, определяющих потребность в гистидине (his- к his+) и триптофане (trp- к trp+), у четырех штаммов *S. typhimurium* и одного штамма *E. coli*, соответственно. Руководствовались ISO 10993-3, 2003. Исследование проводили в присутствии и в отсутствии экзогенной системы активации метаболизма млекопитающих с использованием чашек Петри с применением метода воздействия.

Исследуемый образец изделия из Барьерной зубной мембраны (упоминаемой в отчете как «коллагеновая мембрана – стерилизованная ЭО»), получали путем экстракции 15 см² мембраны по отдельности в 5 мл 0,9% физиологического раствора (NaCl), соответствующего требованиям Фармакопеи США, или хлопкового масла (ХМ) при 37 ± 1 °C в течение 72 ± 2 часов. NaCl и ХМ, которые подвергали аналогичному воздействию по времени и температуре, служили в качестве отрицательных контрольных образцов.

Бактерии подвергали воздействию экстрактов исследуемого образца вместе или без системы метаболической активации, способных к инкубации, а ревертантные колонии подсчитывали по сравнению с остальными образцами культур отрицательного контроля. Чувствительность к кристаллическому фиолетовому красителю и испытания на устойчивость к ампициллину использовали для исследования в потребности гистидина и триптофана у бактериальных колоний. Экстракты исследуемого образца наносили на каждую чашку Петри в концентрации 100 мкл на чашку. Отрицательный и положительный контроли вместе или в отсутствии метаболической активации подготавливали в соответствии с протоколом.

Среднее число ревертантов на чашке Петри вычисляли для исследуемого экстракта, отрицательного и положительного контроля. Как правило, реакцию, вдвое превышающую значения в отрицательном контрольном образце, считали мутагенной.

Результаты: Исследуемый образец изделия из Барьерной зубной мембраны экстрагированный либо NaCl, либо ХМ не вызывал значительного увеличения числа ревертантных колоний по сравнению с соответствующим отрицательным контролем как в неактивированных, так и активированных условиях. Следовательно, исследуемый образец считается немутагенным в типе исследований с используемыми условиями эксперимента.

Исследование генотоксичности: анализ хромосомных перестроек

Genotoxicity Test: *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia coli* Reverse Mutation Assay (Appendix O5):

The purpose of this test is to determine the ability of the DBM device test article extract to induce reverse mutations in histidine (his- to his+) and tryptophan (trp- to trp+) genes in four strains of *S. typhimurium* and one strain of *E. coli* respectively. ISO 10993-3, 2003 was followed. The testing was conducted in the presence and absence of an exogenous mammalian metabolic activation system using plate incorporated method of exposure.

The DBM device test article (referenced as “Collagen membrane – EO sterile” in the report) was prepared by extracting 15 cm² of the membrane separately in 5 mL of USP 0.9% saline (NaCl) or cottonseed oil (CSO) at 37±1°C for 72±2 hrs. NaCl and CSO that were subjected to the same time and temperature treatments served as the negative controls.

The bacteria were exposed to the test article extracts with or without a metabolic activation system, allowed to incubate and revertant colonies were counted compared to those of the negative control article cultures. Crystal violet sensitivity and ampicillin resistance tests were used to test requirement of histidine and tryptophan in the bacterial colonies. The test article extracts were applied to each plate at a concentration of 100 µL/plate. Negative and positive controls with or without metabolic activation were prepared according to the protocol. The mean number of revertants per plate was calculated for the test extract, negative and positive controls. Generally, a response that is twice that of the negative control article is considered a mutagenic response.

Results: The DBM device test article extracted in either NaCl or CSO did not induce a significant increase in the number of revertant colonies compared to the corresponding negative controls in both non-activated and activated conditions. Therefore, the test article is considered non-mutagenic in the test species under the experimental conditions utilized.

Genotoxicity Test: Chromosomal Aberration Assay (Appendix O6):

(Приложение 06):

Способность экстрактов исследуемого образца изделия из Барьерной зубной мембраны индуцировать хромосомные перестройки в клетках CHO в присутствии или в отсутствии системы метаболической активации гомогената печени крыс оценивали согласно стандарту ISO 10993-3, 2003.

Исследуемый образец изделия из Барьерной зубной мембраны (упоминаемой в отчете как «коллагеновая мембрана – стерилизованная ЭО») подготавливали по отдельности экстрагируя 150 см² средой Хэма F-12 и 30 см² ДМСО 37 ± 1 °C в течение 72 ± 2 ч. Контрольными образцами служили соответственно: среда Хэма F-12 без дополнительных добавок и ДМСО в качестве отрицательных контролей, митоминин С (ММС) в качестве положительного контроля неактивированной системы и циклофосфамид (ЦФ) в качестве положительного контроля активированной системы.

Клетки CHO обрабатывали экстрактами исследуемых образцов Барьерной зубной мембраны в присутствии и отсутствии метаболической активации в течение 3 ч, промывали ФБР и инкубировали в полной среде в течение последующего 21 часа. В завершение, за час до сбора и подготовки препарата для микроскопии, клетки обрабатывали колцемидом для остановки метафазы. Оценивали препараты для микроскопии и определяли отрицательные и положительные реакции. Регистрировали количество и тип хромосомных перестроек.

Результаты: Ни один из экстрактов исследуемого образца изделия из Барьерной зубной мембраны не вызывал статистически значимого увеличения числа структурных хромосомных перестроек по сравнению с отрицательными контролями как в неактивированных, так и в активированных условиях. Следовательно, исследуемый образец изделия из Барьерной зубной мембраны рассматривается как некластогенный.

Исследование генотоксичности: микроядерный анализ костного мозга грызунов (Приложение 07):

Способность экстрактов исследуемого изделия из Барьерной зубной мембраны вызывать появления микроядерных эритроцитов в костном мозге грызунов исследовали в соответствии с ISO 10993-3, 2003. Исследуемые образцы Барьерной зубной мембраны (упоминаемой в отчете как «коллагеновая мембрана – стерилизованная ЭО») были подготовлены путем помещения 180 см² мембраны в 30 мл либо 0,9% раствора хлорида натрия (NaCl), соответствующего требованиям Фармакопеи США, либо хлопкового масла (ХМ). Экстрагенты NaCl и ХМ служили в качестве отрицательного контроля. Циклофосфамид (ЦФ) служил в качестве положительного контроля. Использовали 90 (девятью) белых швейцарских мышей и распределяли к экспериментальной и контрольным группам следующим образом:

Исследуемые группы и сроки умерщвления

Группа	Количество животных		Сроки умерщвления (часы)
	Экстракт 1: NaCl	Экстракт 2: ХМ	
Экспериментальная группа	10	10	24
	10	10	48

The ability of the DBM device test article extracts to induce chromosomal aberrations in CHO cells in the presence or absence of a rat liver homogenate metabolic activation system was evaluated per ISO 10993-3, 2003.

The DBM device test article (referenced as “Collagen membrane – EO sterile” in the report) was prepared by separately extracting 150cm² in Ham’s F-12 medium and 30 cm² in DMSO 37±1°C for 72±2 hrs. The controls used were as follows: Plain Ham’s F-12 medium and DMSO for negative controls, Mitomycin C (MMC) for the non-activated system positive control and Cyclophosphamide (CP) for the activated system positive control.

The CHO cells were treated with the Dental Barrier Membrane test article extracts in the presence and absence of metabolic activation for 3 hrs, washed with PBS and incubated with complete medium for another 21 hrs. Finally, the cells were treated with colcemid to stop metaphase for an hour before harvesting and slide preparation. The slides were scored and negative and positive responses were determined. The number and type of chromosomal aberrations was recorded.

Results: Neither of the DBM device test article extracts induced a statistically significant increase in the number of structural chromosomal aberration when compared to the negative controls in both non-activated and activated conditions. Therefore, the DBM device test article is considered non-clastogenic.

Genotoxicity Test: Rodent Bone Marrow Micronucleus Assay (Appendix 07):

The ability of the DBM device test article extracts to induce micronucleated erythrocytes in rodent bone marrow was tested per ISO 10993-3, 2003. The Dental Barrier Membrane test article (referenced as “Collagen membrane – EO sterile” in the report) was prepared by placing 180 cm² of the membrane with 30 mL of either USP 0.9% sodium chloride (NaCl) or cottonseed oil (CSO). The extraction vehicles, NaCl and CSO served as the negative controls. Cyclophosphamide (CP) served as the positive control. Ninety (90) Albino Swiss mice were used and assigned to the experimental and control groups as follows:

Table: Test Groups and Time of Sacrifice

Group	Number of Animals		Time of Sacrifice (hours)
	Extract 1: NaCl	Extract 2: CSO	
Experimental Group	10	10	24
	10	10	48
Negative Control	10	10	24
	10	10	48
Positive Control	10	N/A	24

Отрицательный контроль	10	10	24
	10	10	48
Положительный контроль	10	Нет данных	24

Результаты показали, что экстракты исследуемых образцов изделия из Барьерной зубной мембраны, полученные как с помощью NaCl, так и ХМ не вызывали статистически значимого увеличения микроядерных эритроцитов по сравнению с соответствующим контролем. Положительный контроль соответствовал ожиданиям, что подтверждается экспериментально.

Результаты: В принятых условиях эксперимента экстракты исследуемых образцов изделия из Барьерной зубной мембраны считали некластогенными.

Краткосрочные исследования мышечной имплантации (2 недели) (Приложение O8):

Исследуемый образец изделия из Барьерной зубной мембраны (упоминаемой в отчете как «коллагеновая мембрана - стерилизованная ЭО») имплантировали непосредственно в паравертебральные мышечные ткани новозеландских белых кроликов в течение 2-х недель для оценки способности вызывать локальную реакцию и токсические эффекты. Исследование осуществляли в соответствии с требованиями ISO 10993-6:2007, а имплантацию проводили на 3-х кроликах. Для контроля были использованы коллагеновые мембраны Cartimaix (альтернативное торговое название для ACI-Maix) одинакового размера. Пять полосок изделия из Барьерной зубной мембраны были имплантированы на одной стороне паравертебральных мышц кролика, и на соответствующей стороне имплантировали контрольную мембрану, в общей сложности каждому животному проведено 10 имплантаций.

В течение 2-х недельного периода животных ежедневно обследовали на наличие каких-либо клинических признаков. После 2-х недельного периода имплантаты удаляли для макроскопических наблюдений. После фиксации формалином, каждый участок имплантата вырезали из большей массы ткани, исследовали макроскопически и оценивали. Гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, подготавливали, рассматривали и оценивали реакции воспаления и заживления. В завершение, на основе собранных оценок вычисляли значение биологической реактивности, которое указывает на присутствие отличий между опытными и контрольными участками.

Результаты: Участки имплантации мембраны исследуемого образца изделия из Барьерной зубной мембраны заметно не отличались от участков контрольных имплантатов (значение биологической реактивности 1,8) при имплантации в течение 2-х недель. Таким образом, изделие из Барьерной зубной мембраны считается нетоксичным при указанных условиях эксперимента во время 2-х недельной имплантации.

Краткосрочные исследования мышечной имплантации (4 недели) (Приложение O9):

Results showed that the DBM device test article extracts in either NaCl or CSO did not induce a statistically significant increase in micronucleated erythrocytes as compared to the respective controls. The positive control performed as expected, thus validating the assay.

Results: Under the experimental conditions employed, the DBM device test article extracts is considered non-clastogenic.

Short Term Muscle Implantation Tests (2 weeks) (Appendix O8):

The DBM device test article (referenced as "Collagen membrane – EO sterile" in the report) was directly implanted in the paravertebral muscle tissues of New Zealand White rabbits for 2 weeks to evaluate potential to induce a local response and toxic effects. Testing was conducted based on ISO 10993-6, 2007 and implantation was done in 3 rabbits. For the control, Cartimaix Collagen membranes (another trade name for ACI-Maix) of the same size were used. Five strips of the DBM device were implanted on one side of the rabbit's paravertebral muscles and the corresponding side was implanted with the control membrane for a total of 10 implants per animal.

During the 2 week period, animals were observed daily for any clinical signs. After the 2 week period, the implants were excised for gross observations. Following formalin fixation, each of the implant sites was excised from the larger mass of tissue and examined macroscopically and scored. Histological slides of hematoxylin and eosin stained sections were prepared and examined and graded for inflammatory and healing responses. Finally, the Bioreactivity Rating is calculated based on the collected scores and indicates whether there is a difference between the test and control sites.

Results: The DBM device test article membrane implantation sites were not markedly different than the control implant sites (Bioreactivity Rating of 1.8) when implanted for 2 weeks. Therefore, the DBM device is considered non-toxic under these experimental conditions when implanted for 2 weeks.

Протокол 4-х недельной имплантации соответствует приведенному выше протоколу 2-х недельной имплантации. Тем не менее, использовали 3 (три) новых кролика, а имплантаты оставались в животном в общей сложности в течение 4-х недель.

Результаты: Результаты макроскопических и гистологических экспертиз показано, что в течение 4-х недель имплантации не выявлено заметных отличий от контрольных участков имплантации (значение биологической реактивности 2,8). Соответственно, изделие из Барьерной зубной мембраны считается нетоксичным при указанных условиях эксперимента во время 4-х недельной имплантации.

**Краткосрочные исследования мышечной имплантации (13 недель)
(Приложение O10):**

Протокол 13-ти недельной имплантации соответствует приведенному выше протоколу 2-х недельной имплантации. Было использовано 3 (три) кролика (1 самец и 2 самки), а имплантаты оставались у животного в общей сложности 13 недель.

Результаты: Результаты макроскопических и гистологических экспертиз показано, что в течение 13 недель имплантации не выявлено заметных отличий от контрольных участков имплантации (значение биологической реактивности 1.0). Соответственно, изделие из Барьерной зубной мембраны считается нетоксичным при указанных условиях эксперимента во время 13-ти недельной имплантации.

**Краткосрочные исследования мышечной имплантации (26 недель)
(Приложение O11):**

Протокол 26-ти недельной имплантации соответствует приведенному выше протоколу 2-х недельной имплантации. Было использовано 3 (три) кролика (2 самца и 1 самка), а имплантаты оставались у животного в общей сложности 26 недель.

Результаты: Результаты макроскопических и гистологических экспертиз показано, что в течение 26 недель имплантации не выявлено заметных отличий от контрольных участков имплантации (значение биологической реактивности 0,0). Соответственно, изделие из Барьерной зубной мембраны считается нетоксичным при указанных условиях эксперимента во время 26-ти недельной имплантации.

Исследование субхронической общей токсичности (90 дневная общая токсичность у крыс при внутримышечной имплантации) (Приложение O12):

Оценивали местную и общую токсичность изделия из Барьерной зубной мембраны (упоминаемой в отчете как «коллагеновая мембрана – стерилизованная ЭО») после имплантации в мышечной ткани белых крыс в течение 90 дней. Виды животных, количество и путь введения рекомендованы ISO 10993-11 и ISO 10993-6. Аппаратура и имплантируемые изделия были подготовлены в соответствии с ISO 10993-6.

Short Term Muscle Implantation Tests (4 weeks) (Appendix O9):

The 4 week implantation protocol followed that of the 2 week implantation as described above. However, three (3) new rabbits were used and the implants remained in the animal for a total of 4 weeks.

Results: Results of the gross and histopathological examinations revealed that the 4 week implantation was not markedly different than the control implantation sites (Bioreactivity Rating of 2.8). Accordingly, the DBM device is deemed non-toxic under these experimental conditions when implanted for 4 weeks.

Short Term Muscle Implantation Tests (13 weeks) (Appendix O10):

The 13 week implantation protocol followed that of the 2 week implantation as described above. Three (3) rabbits (1 male and 2 female) were used and the implants remained in the animal for a total of 13 weeks.

Results: Results of the gross and histopathological examinations revealed that the 13 week implantation was not markedly different than the control implantation sites (Bioreactivity Rating of 1.0). Accordingly, the DBM device is deemed non-toxic under these experimental conditions when implanted for 13 weeks.

Short Term Muscle Implantation Tests (26 weeks) (Appendix O11):

The 26 week implantation protocol followed that of the 2 week implantation as described above. Three (3) rabbits (2 male and 1 female) were used and the implants remained in the animal for a total of 26 weeks.

Results: Results of the gross and histopathological examinations revealed that the 26 week implantation was not markedly different than the control implantation sites (Bioreactivity Rating of 0.0). Accordingly, the DBM device is deemed non-toxic under these experimental conditions when implanted for 26 weeks.

Sub-Chronic Systemic Toxicity Test (90 Day Systemic Toxicity in Rats via Intramuscular Implantation) (Appendix O12):

The DBM device (referenced in the report as “Collagen membrane – EO sterile”) was evaluated

	Испытуемые изделия (5 × 8,5 мм) были имплантированы 20-ти животным (10 самцов и 10 самок), а контрольные образцы (Cartimaix) одинакового размера были имплантированы такому же количеству животных. Каждая крыса подвергалась имплантации в двух местах либо исследуемым, либо контрольным образцом. Результаты показали, что животные, имплантированные исследуемыми образцами изделия из Барьерной зубной мембраны, не показали существенных различий по сравнению с контрольным образцом. Результаты: Через 90 дней, значение биологической реактивности для изделий из Барьерной зубной мембраны составило 0,0, что указывает на отсутствие какой-либо реакции по сравнению с контролем. Следовательно, исследуемый образец считается неактивным и не имеет неустановленных признаков токсичности при имплантации крысам в течение 90 дней.	for local and systemic toxicity following implantation into the muscle tissue of albino rats for 90 days. The animal species, number and route of administration were recommended by ISO 10993-11 and ISO 10993-6. The apparatus and implant articles were prepared according to ISO 10993-6. The test articles (5mm x 8.5 mm) were implanted into 20 animals (10 males and 10 females) and the control articles (Cartimaix) of the same size were implanted into the same number of animals as well. Each rat was implanted I two sites with either the test article or the control article. Results showed that the animals implanted with the DBM device test article did not show significant differences compared to the control article. Results: After 90 days, the Bioreactivity Rating for the DBM device was 0.0 indicating that there was no reaction compared to the control. Therefore, the test article is considered non-reactive and does not illicit signs of toxicity when implanted in rats for 90 days.
Условия эксплуатации/ Operating conditions:	Предполагаемым пользователем продукта ДБМ может быть врач-периодонтолог, врач-имплантолог или челюстно-лицевой хирург. Применение Барьерных зубных мембран стало стандартом лечения во время направленной регенерации мягких тканей (НРМТ) и направленной регенерации костной ткани (НРКТ), терапии костных дефектов в периодонтологии и процедур аугментации кости до вставки имплантата. Поэтому предполагаемый пользователь будет знаком с методом терапии. Процедуры проводятся в поликлинике и в операционной. Температура окружающей среды 25±10°C Относительная влажность не контролируется Атмосферное давление не контролируется Изделие имплантируется в тело человека и условия эксплуатации 32-42 град.	The intended user of the DBM product can be a periodontologist, an implantologist or a maxillo-facial surgeon. The use of barrier membranes has become a standard of care in Guided Tissue Regeneration (GTR) and Guided Bone Regeneration (GBR), for the treatment of periodontal bone defects and for bone augmentation procedures prior to implant placement. Therefore the intended user will be familiar with the treatment technique. Procedures are carried out in the outpatient clinic as well as in the operating theatre. Ambient temperature 25±10°C Relative humidity not controlled Atmospheric pressure not controlled The device is implanted in the human body and operating conditions 32 to 42 deg.
Требования по сборке и установке/ Assembly and installation requirements:	Следуя инструкциям по применению, снимите наружную упаковку и, соблюдая асептические условия, переместите внутреннюю, стерильную упаковку в стерильную зону.	Per the instructions for use, peel open the outer package and aseptically deliver the inner, sterile package to the sterile field.
Информация о техническом обслуживании / Information about maintenance.	Не применимо.	Not applicable.
Условия транспортировки и хранения / Conditions of transportation and storage	Упакованные производителем изделия перемещаются всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими для каждого вида транспорта. Условия транспортировки	Packed by the manufacturer devices are transported by all modes of transport in closed vehicles in accordance with the rules of carriage of goods, operating in each mode of transport. Transportation conditions The ambient temperature is ≤25°C Relative humidity Not controlled

	Температура окружающей среды $\leq 25^{\circ}\text{C}$ Относительная влажность Не контролируется Атмосферное давление Не контролируется Хранить в оригинальной упаковке, в том числе в картонной коробке, в чистом, прохладном и сухом месте, обеспечивающим защиту изделия и минимизацию возможности загрязнения. Условия хранения Температура окружающей среды $\leq 25^{\circ}\text{C}$ Допустимы отклонения температуры в диапазоне $17-50^{\circ}\text{C}$ Относительная влажность Не контролируется Атмосферное давление Не контролируется Хранить вдали от источников тепла.	Atmospheric pressure is Not controlled Storage in its original packaging including shelf carton in a clean, cool and dry area to protect the product and minimize the potential for contamination. Storage conditions The ambient temperature is $\leq 25^{\circ}\text{C}$ The permissible temperature deviation in the range $-17^{\circ}\text{C}-50^{\circ}\text{C}$ Relative humidity Not controlled Atmospheric pressure is Not controlled Keep away from heat sources.
Метод утилизации. Возможность извлекать или заменять имплантат / Utilization method / Disposal. Possibility of implant retrieve or remove	Не применимо, имплантированная мембрана резорбируется. При поврежденной упаковке мембрану следует утилизировать в соответствии с утвержденными правилами медицинского учреждения. Класс отходов А.	Not applicable, implanted matrix is resorbed. With damaged packaging membrane should be disposed of in accordance with the adopted rules of the medical institution. The waste is class A.

Производственный процесс/
Manufacturing Process

Производственный процесс
Обзор производственного процесса приводится ниже, включая выбор критически важных поставщиков, технические характеристики использованных реагентов, и поток производственного процесса.

Технологическая схема обработки нефасованного материала коллагена		
Технические характеристики / ID	Процессы тестирования	Процесс
Свиная ткань (нефасованный коллаген) QP-SC-20035	Осмотр свиных тканей (нефасованный коллаген) (QS-TI-1042)	Нефасованный коллаген – Заготовка тканей (QS-WI-0921)
Нефасованный коллаген QP-SC-10301		Нефасованный коллаген – Дезинфекция I + II (QS-WI-0922 / QS-WI-0923)
		Нефасованный коллаген – Химическое обезжиривание (QS-WI-0924)
		Нефасованный коллаген – Обработка щелочами (QS-WI-0925)
		Нефасованный коллаген – Обработка кислотами (QS-WI-0926)

Manufacturing Process

An overview of the manufacturing process is provided below, including identification of the critical suppliers, specifications for reagents used, and the flow of the process.

Process Flow sheet Bulk Material Collagen (BM collagen)		
Specifications / ID	Testing activities	Process
Porcine Tissues (BM collagen) QP-SC-20035	Inspection Porcine Tissues (BM collagen) (QS-TI-1042)	BM collagen – Tissue Collection (QS-WI-0921)
Bulk Material Collagen QP-SC-10301		BM collagen – Disinfection I + II (QS-WI-0922 / QS-WI-0923)
		BM collagen – Chemical defatting (QS-WI-0924)
		BM collagen – Alkaline treatment (QS-WI-0925)
		BM collagen – Acidic treatment (QS-WI-0926)

		Нефасованный коллаген – регулирование pH (QS-WI-0927)
		Нефасованный коллаген – Сушка (QS-WI-0928)
	Осмотр нефасованног о коллагена (QS-TI-1043)	
		Нефасованный коллаген – Выпуск партии (QS-FO-0933)

Технологическая схема обработки Барьерной мембраны зубной		
Технические характеристики / ID	Процессы тестирования	Процесс
Нефасованный коллаген QP-SC-10301	Выпущенный нефасованный коллаген	
ДБМ - нестерильная готовая продукция QP-SC-10302		ДБМ - Расфасовка (QS-WI-0929 / QS-FO-0928)
		ДБМ - Окончательный осмотр и первичная упаковка (QS-WI-0930 / QS-FO-0928)
		ДБМ- вторичная упаковка (QS-WI-0931 / QS-FO-0929)

		BM collagen – pH adjustment (QS-WI-0927)
		BM collagen – Drying (QS-WI-0928)
	Inspection of BM collagen (QS-TI- 1043)	
		BM collagen – Batch release (QS-FO-0933)

Process Flow sheet Dental Barrier Membrane (DBM)		
Specifications / ID	Testing activities	Process
Bulk Material Collagen QP-SC-10301	Released BM collagen	
DBM – non- sterile finished product QP-SC-10302		DBM - Confectioning (QS-WI-0929 / QS-FO-0928)
		DBM - Final Inspection & Primary packaging (QS-WI-0930 / QS-FO-0928)
		DBM - Secondary packaging (QS-WI-0931 / QS-FO-0929)

	<table><tr><td></td><td>Осмотр нестерильной готовой продукции (QS-TI-1044)</td><td></td></tr><tr><td rowspan="4">ДБМ- стерильная готовая продукция QP-SC-10303</td><td></td><td>ДБМ - Стерилизация (QS-WI-0932 / QS-FO-0929)</td></tr><tr><td></td><td>ДБМ - Вторичная упаковка II (QS-WI-0985 / QS-FO-09110)</td></tr><tr><td>Осмотр стерильной готовой продукции (QS-TI-1045)</td><td></td></tr><tr><td></td><td>ДБМ – Выпуск партии (QS-FO-0967)</td></tr><tr><td colspan="3">Передача для маркетинга</td></tr><tr><td colspan="2">Распределение Rемаix/Osgide (QS-WI-1502)</td><td>Распределение Xено (QS-WI-1506)</td></tr></table>		Осмотр нестерильной готовой продукции (QS-TI-1044)		ДБМ- стерильная готовая продукция QP-SC-10303		ДБМ - Стерилизация (QS-WI-0932 / QS-FO-0929)		ДБМ - Вторичная упаковка II (QS-WI-0985 / QS-FO-09110)	Осмотр стерильной готовой продукции (QS-TI-1045)			ДБМ – Выпуск партии (QS-FO-0967)	Передача для маркетинга			Распределение Rемаix/Osgide (QS-WI-1502)		Распределение Xено (QS-WI-1506)	<table><tr><td></td><td>Inspection of non-sterile finished product (QS-TI-1044)</td><td></td></tr><tr><td rowspan="4">ДБМ – sterile finished product QP-SC-10303</td><td></td><td>ДБМ - Sterilization (QS-WI-0932 / QS-FO-0929)</td></tr><tr><td></td><td>ДБМ - Secondary packaging II (QS-WI-0985 / QS-FO-09110)</td></tr><tr><td>Inspection of sterile finished product (QS-TI-1045)</td><td></td></tr><tr><td></td><td>ДБМ – Batch release (QS-FO-0967)</td></tr><tr><td colspan="3">Transfer to marketing</td></tr><tr><td colspan="2">Ремаix/Osgide Distribution (QS-WI-1502)</td><td>Xено Distribution (QS-WI-1506)</td></tr></table>		Inspection of non-sterile finished product (QS-TI-1044)		ДБМ – sterile finished product QP-SC-10303		ДБМ - Sterilization (QS-WI-0932 / QS-FO-0929)		ДБМ - Secondary packaging II (QS-WI-0985 / QS-FO-09110)	Inspection of sterile finished product (QS-TI-1045)			ДБМ – Batch release (QS-FO-0967)	Transfer to marketing			Ремаix/Osgide Distribution (QS-WI-1502)		Xено Distribution (QS-WI-1506)
	Осмотр нестерильной готовой продукции (QS-TI-1044)																																					
ДБМ- стерильная готовая продукция QP-SC-10303		ДБМ - Стерилизация (QS-WI-0932 / QS-FO-0929)																																				
		ДБМ - Вторичная упаковка II (QS-WI-0985 / QS-FO-09110)																																				
	Осмотр стерильной готовой продукции (QS-TI-1045)																																					
		ДБМ – Выпуск партии (QS-FO-0967)																																				
Передача для маркетинга																																						
Распределение Rемаix/Osgide (QS-WI-1502)		Распределение Xено (QS-WI-1506)																																				
	Inspection of non-sterile finished product (QS-TI-1044)																																					
ДБМ – sterile finished product QP-SC-10303		ДБМ - Sterilization (QS-WI-0932 / QS-FO-0929)																																				
		ДБМ - Secondary packaging II (QS-WI-0985 / QS-FO-09110)																																				
	Inspection of sterile finished product (QS-TI-1045)																																					
		ДБМ – Batch release (QS-FO-0967)																																				
Transfer to marketing																																						
Ремаix/Osgide Distribution (QS-WI-1502)		Xено Distribution (QS-WI-1506)																																				
Срок годности / Срок службы / Shelf Life / Lifetime	Срок годности: 3 года со дня лиофилизации Время резорбции – свыше 6 месяцев после имплантации.		Expiration Dating: 3 years from the date of lyophilization Resorption Time - greater than 6 months after implantation.																																			
Гарантийные обязательства / Warranty	Политика возврата изделий Мембрана коллагеновая creos xenoprotect не подлежит возврату, поскольку компания «Нобель Биокер» (Nobel Biocare) не имеет возможности проконтролировать условия ее хранения у заказчика. Гарантийные обязательства «Компания «Матрисел Гмбх» (Matricel GmbH) гарантирует покупателю первоначального конечного пользователя («Покупатель»), что прилагаемый одноразовый продукт («Продукт»), купленный Покупателем, на момент доставки Покупателю не имеет существенных дефектов материала и качества изготовления. Компания «Матрисел Гмбх» не дает никакой гарантии (прямой, косвенной или предусмотренной законом) на Продукты, которые подвергаются нестандартной механической нагрузке, хранятся в ненадлежащих условиях, используются не по назначению, неправильно или небрежно эксплуатируются, подвергаются ненадлежащему тестированию, используются в сочетании с		Returned Goods Policy Nobel Biocare will not accept any returns of creos xenoprotect due to the lack of control regarding storage of the collagen membrane at the customer. Warranty Matricel GmbH warrants to the original end user purchaser (“Purchaser”) that the enclosed single use product (“Product”) purchased by Purchaser, at the time of delivery to Purchaser, shall be substantially free from defects in material and workmanship. Matricel GmbH makes no warranty (express, implied or statutory) for Products that are subjected to unusual physical stress, improper storage conditions, misuse, improper operation, neglect, improper testing, use in combination with other products or components other than those for which the Products were designed, or use in any manner or medical procedure for which the Products are not indicated. Warranty claims need to be made without undue delay. Any warranty is limited to the replacement of the failed Product(s) including the costs for shipment of the replacement																																			

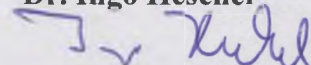
другими продуктами и компонентами помимо тех, для которых Продукты были разработаны, или используются таким способом или в таких медицинских процедурах, которые не предусмотрены для данных Продуктов. Гарантийные претензии должны предъявляться без промедления. Любая гарантия ограничивается заменой неисправного Продукта (Продуктов) и оплатой доставки Покупателю замещающего продукта (продуктов). В частности, «Матрисел Гмбх» не компенсирует Покупателю или пациенту расходы на любые дополнительные компоненты, инструменты, затраты на лечение и другие издержки и расходы, возникшие по причине или в связи с заменой неисправного продукта».				product(s) to the Purchaser. In particular, Matricel GmbH does not compensate the Purchaser or the patient for any additional components, tools, treatment costs, or other costs and expenses arising out of or in connection with the replacement of the failed product.			
Стандарты				Standards			
	Общие	Полное соответствие	Частичное соответствие		General	Full Compliance	Partial Compliance
ИСО 13485	«Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Нормативные требования»	ДА		ISO 13485	Medical Devices – Quality Management systems – Requirements for Regulatory purposes	YES	
ИСО 14971	«Изделия медицинские. Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям»	ДА		ISO 14971	Medical Devices – Application of risk management to medical devices.	YES	
ИСО 14155	«Клинические исследования медицинских изделий для людей. Надлежащая клиническая практика. Второе издание»	ДА		ISO 14155	Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice - Second Edition	YES	
ИСО 14644-1	«Помещения чистые и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха. Первое издание»	ДА		ISO 14644-1	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 1: Classification of Air Cleanliness - First Edition	YES	
ИСО 22442-1	«Медицинские изделия, использующие ткани животных и их производные. Часть 1. Применение менеджмента риска»	ДА		ISO 22442-1	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives-Part 1” Application of risk management	YES	
ИСО EN 22442-2	«Медицинские изделия, использующие ткани животных и их производные. Часть 2. Контроль источников, забора и обработки»	ДА		ISO EN 22442-2	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives –Part 2: controls on sourcing, collection and handling	YES	
ИСО 22442-3	«Медицинские изделия, использующие ткани животных и их производные. Часть 3. Валидация уничтожения и/или инактивации вирусов и агентов переносной грибковой энцефалопатии (ПГЭ)»	ДА		ISO 22442-3	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives –Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents	YES	
Упаковка/Маркировка		Полное соответствие	Частичное соответствие	Packaging / Labelling		Full Compliance	Partial Compliance
EN 980	«Терминология, символы и информация, предоставляемая с медицинскими изделиями. Символы графические, используемые для маркировки медицинских изделий»	ДА		EN 980	Terminology, symbols and information	YES	
EN 1041	«Информация, предоставляемая производителями с медицинскими изделиями»	ДА					
ИСО 11607-1	«Упаковка медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам»	ДА					

ISO 11607-2	Упаковка медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 2. Требования к валидации процессов формирования, герметизации и сборки. Первое издание»; ISO 11607-1 и ISO 11607-2 отменяют и заменяют собой ISO 11607:2003	ДА				provided with medical devices – Graphical symbols for use in the labeling of medical devices		
ASTM F1980	«Стандартное руководство по ускоренному хранению стерильных барьерных систем для медицинских изделий»	ДА			EN 1041	Information Supplied By The Manufacturer with Medical Device	YES	
ASTM F1886	«Стандартный метод испытания для определения целостности пломб на гибкой упаковке путем визуальной проверки»	ДА			ISO 11607-1	Packaging for Terminally Sterilized Medical Devices – Part 1: Requirements for Materials, Sterile Barrier Packaging Systems	YES	
ASTM F88	«Стандартный метод испытания для определения прочности пломб на гибких барьерных материалах»	ДА			ISO 11607-2	Packaging for terminally sterilized medical devices Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes – First edition; ISO 11607-1 and ISO 11607-2 cancel and replace ISO 11607:2003	YES	
ISTA 1A	Порядок проведения последовательных функциональных испытаний без моделирования	ДА						
Стерилизация		Полное соответствие	Частичное соответствие					
ISO 11135-1	«Стерилизация медицинской продукции. Этиленоксид. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий. Первое издание»	ДА			ASTM F1980	Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices	YES	
EN 550	«Стерилизация медицинских изделий. Оценка и обычный контроль стерилизации этиленоксидом»	ДА			ASTM F1886	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection	YES	
Биосовместимость		Полное соответствие	Частичное соответствие		ASTM F88	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials	YES	
ISO 10993-1	«Биологическая оценка медицинских изделий»	ДА			ISTA 1A	Series Non-Simulation Performance Test Procedure	YES	
ISO 10993-3	«Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 3. Испытания на генотоксичность, канцерогенность и токсичность, влияющую на репродуктивность»	ДА			Sterilisation		Full Compliance	Partial Compliance
ISO 10993-4	«Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 4. Выбор испытаний, относящихся к взаимодействию с кровью. С изменением 1:2006»	ДА			ISO 11135-1	Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices – First Edition	YES	
ISO 10993-5	«Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 5. Испытания на цитотоксичность in vitro»	ДА			EN 550	Sterilization of Medical Devices - Validation and Routine Control of Ethylene Oxide Sterilization	YES	
ISO 10993-6	«Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 6. Испытания для определения локальных эффектов после имплантации»	ДА			Biocompatibility		Full Compliance	Partial Compliance
ISO 10993-7	«Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 7. Остатки при стерилизации этиленоксидом. Второе издание»	ДА						
ISO 10993-10	«Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 10. Пробы на раздражение и аллергическую реакцию кожи»	ДА						
ISO 10993-11	«Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 11. Испытания на системную токсичность»	ДА						

	ISO 10993-1	Biological Evaluation of Medical Devices	YES	
	ISO 10993-3	Biological evaluation of medical devices—Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity	YES	
	ISO 10993-4	Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interactions with blood - Incorporates Amendment 1: 2006	YES	
	ISO 10993-5	Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity	YES	
	ISO 10993-6	Biological evaluation of medical devices—Part 6: Tests for local effects after implantation	YES	
	ISO 10993-7	Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals - Second Edition	YES	
	ISO 10993-10	Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and skin sensitization	YES	
	ISO 10993-11	Biological evaluation of medical devices—Part 11: Tests for systemic toxicity	YES	

«Утверждаю»
Управляющий директор
«Матрисел ГмбХ»
Д-р Инго Хешель

«I certify»
Managing Director
Matricel GmbH
Dr. Ingo Heschel


«15» September 2017г.

Matricel GmbH
Kaiserstraße 100
52134 Herzogenrath
T: 02407/5644-0 F: -10

Инструкция по применению/ Instruction for use

Мембрана коллагеновая creos xenoprotect/ Collagen membrane creos xenoprotect

Назначение медицинского изделия / Prescription of a medical product	Мембрана коллагеновая предназначена для использования в методиках направленной костной регенерации (НКР) и направленной тканевой регенерации (НТР) в качестве биodeградируемой барьерной мембраны.	The collagen membrane is intended for use during the process of guided bone regeneration (GBR) and guided tissue regeneration (GTR) as a biodegradable barrier membrane.
Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия/ Information on potential consumers of medical products.	Потенциальными потребителями являются пациенты нуждающиеся в направленной костной регенерации (НКР) и направленной тканевой регенерации (НТР) в качестве биodeградируемой барьерной мембраны	Potential consumers are patients in need of guided bone regeneration (GBR) and guided tissue regeneration (GTR) using a biodegradable barrier membrane.
Показания, противопоказания и нежелательные явления / Indications, Contraindications and Adverse events	Показания Мембрана коллагеновая creos xenoprotect предназначена для использования в методиках направленной костной регенерации (НКР) и направленной тканевой регенерации (НТР) в качестве биodeградируемой барьерной мембраны для: • наращивания кости для последующей установки имплантата; • увеличения объема кости вокруг имплантатов при их немедленной/отложенной установке постэкстракционных лунки; • локальной аугментации альвеолярного отростка; • сохранения параметров лунки/реконструкции альвеолярного отростка; • заполнения костью пространства вокруг имплантатов при костных дефектах в результате периимплантита; • перекрытия окна доступа к верхнечелюстной пазухе при латеральном синус-лифтинге; • устранения внутрикостных дефектов вокруг зубов; • устранения рецессий в сочетании с методикой апикально смещенного лоскута; • устранения фуркационных дефектов многокорневых зубов. Противопоказания • Противопоказано применение creos xenoprotect без формирующего объем костнопластического материала. • Не следует применять creos xenoprotect на инфицированных участках. Инфекция в активной фазе ложа может привести к ускоренной биodeградации creos xenoprotect, что может вызвать преждевременную потерю ее барьерной функции. • Побочные реакции в процессе применения коллагеновых мембран свиного происхождения в процедурах НКР/НТР не наблюдались. Однако, полностью исключить аллергические реакции невозможно. Не рекомендуется применять creos xenoprotect у пациентов с чувствительностью к материалам свиного происхождения в анамнезе.	Indications creos xenoprotect is intended for use during the process of Guided Bone Regeneration (GBR) and Guided Tissue Regeneration (GTR) as a biodegradable barrier membrane for: • Ridge augmentation for later implant insertion • Augmentation around implants placed in immediate/delayed extraction sockets • Localized ridge augmentation • Alveolar ridge preservation/reconstruction • Osseous fill around implants in peri-implantitis bone defects • Over the window in lateral window sinus elevation procedures • Intra-bony defects around teeth • Treatment of recession defects, together with coronally positioned flap • In furcation defects in multi-rooted teeth. Contraindications • The use of creos xenoprotect without space maintaining bone grafting material is not indicated. • creos xenoprotect should not be used in infected areas. An active infection of the implant site may lead to an increased biodegradation of creos xenoprotect which may lead to an early loss of its barrier function. • Adverse reactions during the use of porcine-derived collagen membranes in GBR/GTR procedures have not been observed. However, allergic reactions cannot be totally excluded. The use of creos xenoprotect in patients with known sensitivity to porcine-derived materials and collagen is not recommended.

	Нежелательные явления • В случае расхождения краев раны мягкой ткани может наблюдаться ускоренная биodeградация creos xenoprotect, что может привести к преждевременной потере ее барьерной функции. • Другие возможные побочные эффекты не связаны непосредственно с creos xenoprotect, но могут проявиться в связи с любой хирургической операцией (например, инфекция, отек, кровотечение, местное воспаление, остеопороз или боль)	Undesirable side effects: • In case of soft tissue wound dehiscence, an increase in biodegradation of creos xenoprotect may occur, which could result in an earlier loss of the barrier function. • Other possible side effects are not specifically related to creos xenoprotect itself but may occur with any surgery, like infection, wound swelling, bleeding, local inflammation, bone loss, or pain.
Способ применения / Deployment Method	Инструкция по применению Необходимо строго соблюдать принципы асептики и антисептики. Указания по использованию в процедурах НКР/НТР: • Доступ к костному дефекту осуществляется хирургическим способом (откидывается слизисто-надкостничный лоскут), и мягкие ткани удаляются с помощью стандартных хирургических процедур. • В случае НТР хирургическому лечению должна предшествовать коррекция состояния пациента с помощью соответствующей противомикробной терапии для устранения бактериальной инфекции и комплексное обучение пациента навыкам гигиены полости рта. В процессе лечения поверхность корней следует тщательно очистить и обработать. • Перед заполнением костью пространства вокруг имплантатов при костных дефектах в результате периимплантита необходимо провести соответствующую обработку и дезинфекцию поверхности имплантата. • Костные дефекты заполняются костнопластическим материалом трансплантата (например, аутогенной костью, ксеногенной костью, синтетическими заменителями кости или смесями), которые могут смешиваться с кровью, костным мозгом, клеточными фракциями или другими веществами для стимуляции процесса формирования кости. • Для определения необходимого размера и формы creos xenoprotect может использоваться стерильный шаблон (например, стерильная алюминиевая фольга). • С помощью стерильных ножниц вырезают creos xenoprotect требуемого размера. Готовая к применению вырезанная creos xenoprotect должна при наложении выходить за границы стенок дефекта как минимум на 2 мм для предотвращения врастания десневой ткани и для обеспечения полноценного контакта кости с мембраной. • Вырезанная creos xenoprotect накладывается поверх дефекта, ее контакт с поверхностью кости и костным трансплантатом может быть усилен мягким надавливанием до полного прикрепления creos xenoprotect. Рекомендуется полностью смочить creos xenoprotect кровью или экссудатом. creos xenoprotect обладает превосходными манипуляционными свойствами в сухом и увлажненном состоянии и может быть перемещена при необходимости. • Механические свойства creos xenoprotect позволяют надежно зафиксировать ее, если необходимо стабилизировать регенерат.	Instruction for Use The principles of sterile handling and applicable patient medication must be followed. Directions for use in GBR/GTR procedures: • The bone defect is exposed surgically (mucoperiosteal flap) and the soft tissues are removed using standard surgical procedures. • In case of GTR procedures the surgical treatment should be preceded by a conditioning with cause related anti-infective therapy to eradicate any remaining bacterial infection and a thorough training of the patient in oral hygiene. During treatment the root surface should be debrided and planed carefully. • Before bone augmentation around implants in peri-implantitis bone defects can be performed, appropriate debridement and implant surface disinfection should be achieved. • The bone defect is filled with bone graft material (e.g. autogenous bone, xenogeneic bone, synthetic bone substitutes, or mixtures) which may be mixed with blood, bone marrow, cell fractions or other substances to enhance bone formation. • A sterile template (e.g. a sterile aluminum foil) may be used to determine the required size and shape of creos xenoprotect. • creos xenoprotect is trimmed to the required size with sterile scissors. The final trimmed creos xenoprotect should overlap the defect walls by at least 2 mm to avoid a lateral in-growth of gingival tissue and to assure a complete bone contact of the membrane. • The trimmed creos xenoprotect is placed over the defect and its contact to the bone surface and bone graft material can be supported by applying mild pressure until creos xenoprotect adheres completely. A complete wetting of creos xenoprotect with blood or exudate is recommended. creos xenoprotect has excellent handling properties when dry or wet and it can be repositioned if necessary. • The mechanical properties of creos xenoprotect allow a fixation of the membrane if required to avoid a displacement. • Finally, the initially generated soft tissue flap (mucoperiosteal flap) is closed completely over the membrane by tensionless sutures in order not to compromise blood supply in the defect area. If the wound cannot be closed completely an accelerated degradation of the membrane and a bacterial infection of the defect area may occur.

	• В заключение проводится ушивание изначального слизисто-надкостничного лоскута. Мягкие ткани должны полностью перекрывать мембрану и быть ушиты без натяжения, чтобы не нарушать кровоснабжение области трансплантации. В случае невозможности полного закрытия раны возможны ускоренная деградация мембраны и развитие бактериальной инфекции зоны дефекта. • В случае НТР важно максимально точно подогнать creos xenoprotect под соответствующий зуб (как вариант — с помощью дополнительных швов) для предотвращения формирования избытка соединительного эпителия. Послеоперационный уход: • Пациент нуждается в пристальном наблюдении. • В случае обнажения creos xenoprotect рана самостоятельно заживает в течение нескольких недель. Удаление мембраны, как правило, не требуется. Тем не менее, с целью минимизации риска бактериальной инфекции, рекомендуются регулярные ополаскивания бактерицидными растворами. • При необходимости преждевременного удаления creos xenoprotect следует провести местную анестезию тканей, окружающих мембрану. Затем необходимо сделать разрез непосредственно рядом с остатками мембраны. После внимательного изучения окружающих тканей при помощи зеркала оставшуюся часть мембраны можно вырезать и выполнить кюретаж. • Чтобы костной регенерации под creos xenoprotect ничто не мешало, повторное хирургическое вмешательство возможно только через 4-6 месяцев после операции.	• In case of GTR procedures it is important to adapt creos xenoprotect closely to the respective tooth optionally with additional sutures to avoid the formation of excessive junctional epithelium. Post-operative care: • The patient should be monitored closely. • If creos xenoprotect becomes exposed, the dehiscence usually heals by itself within several weeks. Membrane removal is usually not necessary. However, to minimize bacterial contamination rinsing with bactericidal solutions is recommended. • In the event that early removal of creos xenoprotect is necessary, the tissues adjacent to the membrane should be anesthetized with a local anesthetic. An incision should then be made immediately adjacent to the residual membrane. Following careful reflection of the surrounding tissue, the remaining portion of the membrane can be excised and the area curetted to remove any inflamed or infected tissue. • To allow for undisturbed bone regeneration underneath creos xenoprotect surgical reentry should not be done before 4 to 6 months postoperatively.
Описание принципов, лежащих в основе действия медицинских изделий или их свойств / Description of the principles underlying the work of the medical products and their features	Описание Мембрана коллагеновая creos xenoprotect является биodeградируемой барьерной мембраной для использования в операциях направленной тканевой регенерации (НТР) и направленной костной регенерации (НКР). В рамках данных методик мембрана коллагеновая creos xenoprotect может использоваться в качестве резорбируемой мембраны для перекрытия костных трансплантатов с целью восстановления кости и устранения пародонтальных дефектов (НТР), а также в процедурах костной пластики (НКР). Мембрана коллагеновая creos xenoprotect является мембраной высокой степени очистки, изготовленной из коллагена свиного происхождения в ходе управляемого и стандартизованного производственного процесса. Исходные материалы для изготовления creos xenoprotect получают на объектах, сертифицированных ЕС, под строгим ветеринарным контролем и от ветеринарно сертифицированных животных, признанных пригодными для изготовления на их основе материалов для человека. Мембрана коллагеновая creos xenoprotect упаковываются в двойные блистеры и подвергаются газовой стерилизации этиленоксидом. Свойства Мембрана коллагеновая creos xenoprotect состоит из сети волокон коллагена свиного происхождения высокой степени очистки, смешанных с волокнами	DESCRIPTION creos xenoprotect is a biodegradable barrier membrane for use in Guided Tissue Regeneration (GTR) and Guided Bone Regeneration (GBR) procedures. In these procedures, creos xenoprotect can be used as a resorbable membrane for the containment of bone grafts in bone repair procedures during treatment of periodontal bone defects (GTR) and for bone augmentation procedures (GBR). creos xenoprotect is a highly purified membrane produced from porcine collagen using controlled and standardized manufacturing processes. Starting materials for the production of creos xenoprotect re harvested in EU certified facilities under strict veterinary controls from veterinary certified animals that are declared fit for human consumption. creos xenoprotect is packaged in double blisters and sterilized by ethylene oxide gas treatment. PROPERTIES creos xenoprotect is composed of a network of highly purified porcine collagen fibers intermingled with highly purified porcine elastin fibers. The membrane is

	эластина свиного происхождения высокой степени очистки. Мембрана предназначена для создания благоприятных условий в области регенерации. А именно — защиты костнопластического материала от врастания эпителиальных клеток из окружающих тканей и обеспечения проникновения остеогенных клеток в область регенерации. Сеть волокон creos xenoprotect образует физический барьер для стабилизации костнопластического материала трансплантата в области дефекта и исключения прорастания окружающих тканей в течение некоторого периода времени, необходимого для костной регенерации. Так как мембрана creosxenoprotect является биodeградируемой, проводить повторную хирургическую операцию для ее удаления не требуется. Биосовместимость creos xenoprotect была доказана в ходе экспериментальных исследований и обеспечивается за счет использования эффективных методов очистки и обработки в процессе производства. Экспериментальные исследования показали, что creos xenoprotect может быть признана безопасной в отношении потенциальной передачи свинных вирусов. Периодически могут наблюдаться незначительные различия по толщине и некоторая неравномерность коллагеновой структуры сухих creos xenoprotect. Это вызвано природной основой мембраны и не оказывает влияния на ее клинические свойства. Creos xenoprotect является гидрофильной и сохраняет целостность структуры в увлажненном состоянии. Применение creos xenoprotect в каждом случае подразумевает использование костнопластического материала, формирующего объем. При наложении creos xenoprotect не имеет значения, какой стороной она ориентирована.	designed to protect the bone defect space in order to establish an environment favorable for bone regeneration by preventing the migration of undesired cells from the surrounding soft tissue and allowing the ingrowth of osteogenic cells. The fiber network of creos xenoprotect provides a physical barrier to contain the bone graft material at the defect site and to exclude in-growth of surrounding tissue for a period of time long enough to allow bone regeneration to take place. creos xenoprotect is biodegradable and a second surgical procedure to remove the membrane is not needed. The biocompatibility of creos xenoprotect has been demonstrated through testing and is due to the utilization of effective purification and processing methods during manufacturing. Experimental studies have shown that creos xenoprotect can be considered safe regarding potential porcine viral transmission. Minor variations in thickness and a slightly irregular collagen structure can be occasionally seen with dry creos xenoprotect. This is due to the natural origin of the membrane and does not influence its clinical performance. creos xenoprotect is hydrophilic and retains its structural integrity also in the wet state. Application of creos xenoprotect should involve the use of space-maintaining bone graft material, whenever possible. There is no preferred orientation of creos xenoprotect during application.												
Техническое описание медицинского изделия / Technical details of medical product	Данные об изделии: <table><tr><td>Источник материала</td><td>Свиные материалы</td></tr><tr><td>Состав</td><td>Коллаген типов I и III и эластин</td></tr><tr><td>Принцип действия</td><td> Защита пространства костного дефекта, чтобы создать среду, благоприятную для регенерации, через врастание остеогенных клеток в костный дефект и предотвращение миграции нежелательных клеток снаружи костного дефекта. Сеть волокон придает мембране ДБМ механическую прочность, а структура мембраны обеспечивает барьер, позволяющий вывести соединительную ткань из места дефекта и тем самым дать произойти костной регенерации. </td></tr></table>	Источник материала	Свиные материалы	Состав	Коллаген типов I и III и эластин	Принцип действия	Защита пространства костного дефекта, чтобы создать среду, благоприятную для регенерации, через врастание остеогенных клеток в костный дефект и предотвращение миграции нежелательных клеток снаружи костного дефекта. Сеть волокон придает мембране ДБМ механическую прочность, а структура мембраны обеспечивает барьер, позволяющий вывести соединительную ткань из места дефекта и тем самым дать произойти костной регенерации.	Product details: <table><tr><td>Material Source</td><td>Porcine</td></tr><tr><td>Composition</td><td>Collagen Types I and III, and elastin</td></tr><tr><td>Principle of operation</td><td> Protection of the bone defect space in order to establish an environment favourable for regeneration by allowing the ingrowth of osteogenic cells in the bone defect and preventing the migration of undesired cells from outside the bone defect. The fiber network provides the DBM membrane with mechanical strength and the structure of the membrane provides a barrier that allows the exclusion of connective tissue from the defect site </td></tr></table>	Material Source	Porcine	Composition	Collagen Types I and III, and elastin	Principle of operation	Protection of the bone defect space in order to establish an environment favourable for regeneration by allowing the ingrowth of osteogenic cells in the bone defect and preventing the migration of undesired cells from outside the bone defect. The fiber network provides the DBM membrane with mechanical strength and the structure of the membrane provides a barrier that allows the exclusion of connective tissue from the defect site
Источник материала	Свиные материалы													
Состав	Коллаген типов I и III и эластин													
Принцип действия	Защита пространства костного дефекта, чтобы создать среду, благоприятную для регенерации, через врастание остеогенных клеток в костный дефект и предотвращение миграции нежелательных клеток снаружи костного дефекта. Сеть волокон придает мембране ДБМ механическую прочность, а структура мембраны обеспечивает барьер, позволяющий вывести соединительную ткань из места дефекта и тем самым дать произойти костной регенерации.													
Material Source	Porcine													
Composition	Collagen Types I and III, and elastin													
Principle of operation	Protection of the bone defect space in order to establish an environment favourable for regeneration by allowing the ingrowth of osteogenic cells in the bone defect and preventing the migration of undesired cells from outside the bone defect. The fiber network provides the DBM membrane with mechanical strength and the structure of the membrane provides a barrier that allows the exclusion of connective tissue from the defect site													

Метод применения	Быстрая регидрация. Нужен материал, создающий пространство. Закрепление на месте не требуется. Возможна фиксация с помощью хирургических игл или швов.
Размер	15x20 мм, 25x30 мм, 30x40 мм
Цвет	Белый/ белесоватый
Форма	Мембрана (прямоугольник с закругленными краями)
Наличие поперечных связей	Нет
Рассасывающаяся	Да
Прилегаемость	Это гибкая мембрана, прилегающая к месту дефекта
Апирогенность	Да
Биосовместимость	Да
Стерилизация	Этиленоксид
Срок годности	3 года
Упаковка	Двойная блистерная упаковка

Указаны макс. значения

	allowing bone regeneration to occur.
Application method	Quick rehydration. Space making material needed. Fixation in place not needed. Fixation with pins or sutures is possible.
Size	15x20 mm, 25x30 mm, 30x40 mm
Color	White/off white
Form	Membrane (rectangle with rounded edges)
Cross-linking	No
Resorbable	Yes
Conformability	The membrane is flexible and conforms to the defect site
Non-pyrogenic	Yes
Biocompatibility	Yes
Sterilization	Ethylene oxide
Shelf Life	3 years

		<table><tr><td>Packaging</td><td>Double blister package</td></tr></table> Specified max. values	Packaging	Double blister package																							
Packaging	Double blister package																										
Варианты исполнения/ Options	1. Мембрана коллагеновая creos xenoprotect, варианты исполнения: 1. Мембрана коллагеновая creos xenoprotect, размер 15 x 20 мм. 2. Мембрана коллагеновая creos xenoprotect, размер 25 x 30 мм. 3. Мембрана коллагеновая creos xenoprotect, размер 30 x 40 мм.	1. Collagen membrane creos xenoprotect, versions. 1. Collagen membrane creos xenoprotect, 15 x 20 mm. 2. Collagen membrane creos xenoprotect, 25 x 30 mm. 3. Collagen membrane creos xenoprotect, 30 x 40 mm.																									
Информация о маркировке, упаковке / Information on labelling, packaging	Условия поставки ДБМ поставляется стерильной, предназначена для одноразового использования. Неповрежденная и запечатанная упаковка обеспечивает стерильность и апиrogenность изделия. Изделие предназначено только для одноразового использования на одном пациенте. Запрещено повторное использование, переработка или повторная стерилизация данного изделия. Повторное использование, обработка или стерилизация могут нарушить структурную целостность изделия и (или) создать риск его загрязнения, что может привести к травме, заражению или смерти пациента. Не допускается использование изделия при вскрытой или поврежденной упаковке. Упаковка Упаковка продукта включает герметичное закрытие заготовок блистеров крышками «Тайвек» (Tyvek). <table><tr><td>Упаковка</td><td></td></tr><tr><td>Первичная, вторичная</td><td>Формованный блистер Крышка «Тайвек»</td></tr><tr><td>Третичная</td><td>Картонная коробка</td></tr><tr><td>Внешняя (транспортная)</td><td>Коробка из макулатурного картона</td></tr></table> Габаритные размеры: Третичная: 8,2x11x2 (см) Внешний блистер: 7,4x10,2x1 (см) Внутренний блистер: 5,2x6,8x0,7 (см) Масса: <table><tr><td>Наименование</td><td>С внутренним блистером</td><td>С внешним блистером</td></tr><tr><td>15x20 мм</td><td>2,09 г</td><td>6,81 г</td></tr></table>	Упаковка		Первичная, вторичная	Формованный блистер Крышка «Тайвек»	Третичная	Картонная коробка	Внешняя (транспортная)	Коробка из макулатурного картона	Наименование	С внутренним блистером	С внешним блистером	15x20 мм	2,09 г	6,81 г	How Supplied DBM is supplied sterile, in a double-peel package, and is intended for single-use (one-time) only. So long as the package has not been damaged or opened, the contents are guaranteed sterile and nonpyrogenic. The enclosed product is designed for single patient use only. Do not re-use, re-process, or re-sterilize this product. Re-use, re-processing or re-sterilization may compromise the structural integrity of the device and/or create a risk of contamination of the device, which could result in patient injury, illness, or death. Do not use if package has been previously opened or damaged. Packaging Packaging of the product involves the sealing of preformed blisters with Tyvek lids. <table><tr><td>Packaging</td><td></td></tr><tr><td>Primary, Secondary</td><td>Preformed blister Cover Tyvek</td></tr><tr><td>Tertiary</td><td>Folding box</td></tr><tr><td>Outer</td><td>Chipboard box</td></tr></table> Dimensions: Tertiary: 8,2x11x2 (cm) Appearance of blister: 7,4x10,2x1 (cm) The inner blister: 5,2x6,8x0,7 (cm) Weight: <table><tr><td>Name</td><td>The inner blister</td><td>Appearance of</td></tr></table>	Packaging		Primary, Secondary	Preformed blister Cover Tyvek	Tertiary	Folding box	Outer	Chipboard box	Name	The inner blister	Appearance of
Упаковка																											
Первичная, вторичная	Формованный блистер Крышка «Тайвек»																										
Третичная	Картонная коробка																										
Внешняя (транспортная)	Коробка из макулатурного картона																										
Наименование	С внутренним блистером	С внешним блистером																									
15x20 мм	2,09 г	6,81 г																									
Packaging																											
Primary, Secondary	Preformed blister Cover Tyvek																										
Tertiary	Folding box																										
Outer	Chipboard box																										
Name	The inner blister	Appearance of																									

	25x30 мм	2,23 г	7,00 г			blister
	30x40 мм	2,24 г	7,27 г			15x20 mm
(Указаны max. значения) Все требования к упаковке отвечают ИСО 11607				(Specified max. Values) All packaging requirements is accepted with ISO 11607		
				</		

	Этикетка на внутреннем пакете: i. Название и размер изделия ii. Температурные условия хранения iii. Каталожный номер iv. Номер партии v. Стерилизация этиленоксидом vi. Повторно не использовать vii. Срок годности viii. Маркировка CE		Outer Blister Label: i. Product Name and Size ii. Temperature Storage Conditions iii. REF number iv. LOT number v. Sterile EO vi. Do Not Reuse vii. Use By Date viii. CE Mark
--	---	--	---

Символы: <table><tr><td></td><td>Не использовать повторно</td></tr><tr><td></td><td>Повторная стерилизация запрещена</td></tr><tr><td></td><td>Простерилизовано этиленоксидом.</td></tr><tr><td></td><td>Осторожно!</td></tr><tr><td></td><td>Срок годности</td></tr><tr><td></td><td>Производитель</td></tr><tr><td></td><td>Предельная температура</td></tr><tr><td></td><td>Номер партии</td></tr><tr><td></td><td>Каталожный номер</td></tr></table>		Не использовать повторно		Повторная стерилизация запрещена		Простерилизовано этиленоксидом.		Осторожно!		Срок годности		Производитель		Предельная температура		Номер партии		Каталожный номер	Symbols: <table><tr><td></td><td>Do not reuse</td></tr><tr><td></td><td>Re-sterilization is prohibited</td></tr><tr><td></td><td>Sterilization: Ethylene-Oxide Gas.</td></tr><tr><td></td><td>Caution</td></tr><tr><td></td><td>Use by</td></tr><tr><td></td><td>Manufacturer</td></tr><tr><td></td><td>Upper Limit of Temperature</td></tr><tr><td></td><td>Lot Number</td></tr><tr><td></td><td>Reference Number</td></tr></table>		Do not reuse		Re-sterilization is prohibited		Sterilization: Ethylene-Oxide Gas.		Caution		Use by		Manufacturer		Upper Limit of Temperature		Lot Number		Reference Number
	Не использовать повторно																																				
	Повторная стерилизация запрещена																																				
	Простерилизовано этиленоксидом.																																				
	Осторожно!																																				
	Срок годности																																				
	Производитель																																				
	Предельная температура																																				
	Номер партии																																				
	Каталожный номер																																				
	Do not reuse																																				
	Re-sterilization is prohibited																																				
	Sterilization: Ethylene-Oxide Gas.																																				
	Caution																																				
	Use by																																				
	Manufacturer																																				
	Upper Limit of Temperature																																				
	Lot Number																																				
	Reference Number																																				

Rx only

Внимание!: В соответствии с федеральным законом США продажа данного изделия ограничена и может быть разрешена по решению лечащего врача.



См. Инструкции по применению.



Не применять при повреждении упаковки

Информация на русскоязычном стикере

После согласования на месте, в России, нижеприведенной информации (которая может изменяться в соответствии с российским законодательством), на конечную упаковку будет дополнительно прикреплена наклейка на русском языке

Название изделия (на русском языке)

Артикул:

Лот:



Производитель:

Место производства:

Уполномоченный представитель, продавец:

Стерильно. Срок годности: см. на упаковке. Только для одноразового использования.

Апирогенно

Нетоксично

Не использовать при повреждении упаковки. Обратитесь к инструкции по использованию

**ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
В СТОМАТОЛОГИИ**

РУ-номер _____ дата выдачи _____

Маркировка транспортной упаковки содержит:

- Номер заказа
- Загрузочный номер

Rx only

Caution: U. S. federal law restricts this device for sale by or on the order of a physician.



Consult Instructions for Use.



Reject product if packaging damaged or opened

Information in Russian sticker

Russian sticker for final package will be added locally in Russia after approval with information below (information can be changed in accordance with Russian legislation)

Product name (in Russian)

Article:

Lot:



Manufacturer:

Place of manufacture:

Authorized representative, seller:

Sterile. Shelf life: see packaging. For single use only.

Non-pyrogenic

Non-toxic

Do not use if damaged packaging. Refer to instructions for use

ONLY FOR PROFESSIONAL USE IN STOMATOLOGY

RC # _____ date of issue _____

Label of Outer Chipboard box consist the following information:

- Order number
- Shipment number
- Barcode
- Caution about sterile content
- Cautions symbols

Example of Outer Chipboard box label:

	• Соответствующий штрих-код • Предупреждение о стерильности изделий • Предупредительные символы Пример маркировки транспортной упаковки: Транспортная упаковка сопровождается транспортным документа со следующей информацией: • Номер заказа • Загрузочный номер • Код изделия • Описание изделия • Количество • Номер партии • Срок годности В медицинские учреждения изделие будет поставляться в оригинальной картонной коробке – третичной упаковке.	Outer Chipboard box accompanied by a Shipment document with following information: • Order number • Shipment number • CFN • Product description • Quantity • Lot number • Expiration date To medical device will be supply in its original packaging including shelf carton – tertiary package.								
Основные параметры и характеристики медицинского изделия / The main parameters and characteristics of medical product	В следующей таблице приведены данные об изделиях, которые не выходят за рамки данной спецификации: <table><tr><td>Размер</td></tr><tr><td>15x20 мм</td></tr><tr><td>25x30 мм</td></tr><tr><td>30x40 мм</td></tr></table>	Размер	15x20 мм	25x30 мм	30x40 мм	The following table details the products that are within the scope of this specification: <table><tr><td>Size</td></tr><tr><td>15x20 mm</td></tr><tr><td>25x30 mm</td></tr><tr><td>30x40 mm</td></tr></table>	Size	15x20 mm	25x30 mm	30x40 mm
Размер										
15x20 мм										
25x30 мм										
30x40 мм										
Size										
15x20 mm										
25x30 mm										
30x40 mm										
Предостережения и меры предосторожности / Warnings and Precautions	Меры предосторожности: • У пациентов с замедленным процессом заживления (например, в связи с нарушениями обмена веществ, с химиотерапией, интенсивным курением) creos xenoprotect следует применять с особой осторожностью и в сочетании с особенно пристальным наблюдением за пациентом во время послеоперационного ухода. • Клинические данные по применению creos xenoprotect в период беременности и лактации в настоящее время отсутствуют. По соображениям безопасности не рекомендуется применять creos xenoprotect у женщин в период беременности и грудного вскармливания. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ Не следует применять creos xenoprotect в случае повреждения стерильной упаковки.	Precautions: • In patients with constrained healing capacity (e.g. due to metabolic disorders, cancer treatments, heavy smoking) creos xenoprotect should be used with special caution and closer patient monitoring during post-operative care. • Clinical data on the use of creos xenoprotect during pregnancy or lactation is currently not available. As a safety precaution, it is not recommended to use creos xenoprotect in women who are pregnant or breast feeding. WARNINGS AND OTHER INFORMATION creos xenoprotect should not be used when the sterile packaging is damaged. creos xenoprotect should not be resterilized and is for single use only. A resterilization will lead to a deterioration of product properties and may result in unwanted biological								

	ceos xenoprotect предназначена только для однократного использования. Повторная стерилизация запрещена. Повторная стерилизация приведет к ухудшению свойств продукта и может вызвать нежелательные биологические реакции ввиду нестерильности продукта или неэффективность лечения из-за ранней потери барьерной функции мембраны.	reactions due to an unsterile product or to a treatment failure due to an early loss of the membrane's barrier function.
Требования к охране окружающей среды при применении медицинских изделий / Requirements for the protection of the environment in the application of medical products	Данное изделие не наносит вреда окружающей среде при правильной эксплуатации, транспортировки и хранении.	The device does not harm the environment if properly operated, shipped and stored.
Условия эксплуатации/ Operating conditions:	Предполагаемым пользователем продукта ДБМ может быть врач-периодонтолог, врач-имплантолог или челюстно-лицевой хирург. Применение Барьерных зубных мембран стало стандартом лечения во время направленной регенерации мягких тканей (НРМТ) и направленной регенерации костной ткани (НРКТ), терапии костных дефектов в периодонтологии и процедур аугментации кости до вставки имплантата. Поэтому предполагаемый пользователь будет знаком с методом терапии. Процедуры проводятся в поликлинике и в операционной. Температура окружающей среды $25 \pm 10^{\circ}\text{C}$ Относительная влажность Не контролируется Атмосферное давление Не контролируется Изделие имплантируется в тело человека и условия эксплуатации 32-42 град.	The intended user of the DBM product can be a periodontologist, an implantologist or a maxillo-facial surgeon. The use of barrier membranes has become a standard of care in Guided Tissue Regeneration (GTR) and Guided Bone Regeneration (GBR), for the treatment of periodontal bone defects and for bone augmentation procedures prior to implant placement. Therefore the intended user will be familiar with the treatment technique. Procedures are carried out in the outpatient clinic as well as in the operating theatre. Ambient temperature $25 \pm 10^{\circ}\text{C}$ Relative humidity not controlled Atmospheric pressure not controlled The device is implanted in the human body and operating conditions 32 to 42 deg.

Условия транспортировки и хранения / Conditions of transportation and storage	Упакованные производителем изделия перемещаются всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими для каждого вида транспорта. Условия транспортировки <table><tr><td>Температура окружающей среды</td><td>≤ 25°C</td></tr><tr><td>Относительная влажность</td><td>Не контролируется</td></tr><tr><td>Атмосферное давление</td><td>Не контролируется</td></tr></table> Хранить в оригинальной упаковке, в том числе в картонной коробке, в чистом, прохладном и сухом месте, обеспечивающим защиту изделия и минимизацию возможности загрязнения. Условия хранения <table><tr><td>Температура окружающей среды</td><td>≤ 25°C</td></tr><tr><td>Допустимы отклонения температуры в диапазоне</td><td>-17–50 °C</td></tr><tr><td>Относительная влажность</td><td>Не контролируется</td></tr><tr><td>Атмосферное давление</td><td>Не контролируется</td></tr></table> Хранить вдали от источников тепла.	Температура окружающей среды	≤ 25°C	Относительная влажность	Не контролируется	Атмосферное давление	Не контролируется	Температура окружающей среды	≤ 25°C	Допустимы отклонения температуры в диапазоне	-17–50 °C	Относительная влажность	Не контролируется	Атмосферное давление	Не контролируется	Packed by the manufacturer devices are transported by all modes of transport in closed vehicles in accordance with the rules of carriage of goods, operating in each mode of transport. Transportation conditions <table><tr><td>The ambient temperature is</td><td>≤ 25°C</td></tr><tr><td>Relative humidity</td><td>Not controlled</td></tr><tr><td>Atmospheric pressure is</td><td>Not controlled</td></tr></table> Storage in its original packaging including shelf carton in a clean, cool and dry area to protect the product and minimize the potential for contamination. Storage conditions <table><tr><td>The ambient temperature is</td><td>≤ 25°C</td></tr><tr><td>The permissible temperature deviation in the range</td><td>-17°C–50 °C</td></tr><tr><td>Relative humidity</td><td>Not controlled</td></tr><tr><td>Atmospheric pressure is</td><td>Not controlled</td></tr></table> Keep away from heat sources.	The ambient temperature is	≤ 25°C	Relative humidity	Not controlled	Atmospheric pressure is	Not controlled	The ambient temperature is	≤ 25°C	The permissible temperature deviation in the range	-17°C–50 °C	Relative humidity	Not controlled	Atmospheric pressure is	Not controlled
Температура окружающей среды	≤ 25°C																													
Относительная влажность	Не контролируется																													
Атмосферное давление	Не контролируется																													
Температура окружающей среды	≤ 25°C																													
Допустимы отклонения температуры в диапазоне	-17–50 °C																													
Относительная влажность	Не контролируется																													
Атмосферное давление	Не контролируется																													
The ambient temperature is	≤ 25°C																													
Relative humidity	Not controlled																													
Atmospheric pressure is	Not controlled																													
The ambient temperature is	≤ 25°C																													
The permissible temperature deviation in the range	-17°C–50 °C																													
Relative humidity	Not controlled																													
Atmospheric pressure is	Not controlled																													
Метод утилизации. Возможность извлекать или заменять имплантат / Utilization method / Disposal. Possibility of implant retrieve or remove	Не применимо, имплантированная мембрана резорбируется. При поврежденной упаковке мембрану следует утилизировать в соответствии с утвержденными правилами медицинского учреждения. Класс отходов А.	Not applicable, implanted matrix is resorbed. With damaged packaging membrane should be disposed of in accordance with the adopted rules of the medical institution. The waste is class A.																												
Срок годности / Срок службы / Shelf Life / Lifetime	Срок годности: 3 года со дня стерилизации Время резорбции – свыше 30 дней после имплантации.	Expiration Dating: 3 years from the date of sterilization Resorption Time - greater than 30 days after implantation.																												
Гарантия/ Warranty	Политика возврата изделий Мембрана коллагеновая creos xenoprotect не подлежит возврату, поскольку компания «Нобель Биоскеар» (Nobel Biocare) не имеет возможности проконтролировать условия ее хранения у заказчика. Гарантийные обязательства «Компания «Матрисел ГмбХ» (Matricel GmbH) гарантирует покупателю первоначального конечного пользователя («Покупатель»), что	Returned Goods Policy Nobel Biocare will not accept any returns of creos xenoprotect due to the lack of control regarding storage of the collagen membrane at the customer. Warranty Matricel GmbH warrants to the original end user purchaser (“Purchaser”) that the																												

	прилагаемый одноразовый продукт («Продукт»), купленный Покупателем, на момент доставки Покупателю не имеет существенных дефектов материала и качества изготовления. Компания «Матрисел ГмбХ» не дает никакой гарантии (прямой, косвенной или предусмотренной законом) на Продукты, которые подвергаются нестандартной механической нагрузке, хранятся в ненадлежащих условиях, используются не по назначению, неправильно или небрежно эксплуатируются, подвергаются ненадлежащему тестированию, используются в сочетании с другими продуктами или компонентами помимо тех, для которых Продукты были разработаны, или используются таким способом или в таких медицинских процедурах, которые не предусмотрены для данных Продуктов. Гарантийные претензии должны предъявляться без промедления. Любая гарантия ограничивается заменой неисправного Продукта (Продуктов) и оплатой доставки Покупателю замещающего продукта (продуктов). В частности, «Матрисел ГмбХ» не компенсирует Покупателю или пациенту расходы на любые дополнительные компоненты, инструменты, затраты на лечение и другие издержки и расходы, возникшие по причине или в связи с заменой неисправного продукта».	enclosed single use product ("Product") purchased by Purchaser, at the time of delivery to Purchaser, shall be substantially free from defects in material and workmanship. Matricel GmbH makes no warranty (express, implied or statutory) for Products that are subjected to unusual physical stress, improper storage conditions, misuse, improper operation, neglect, improper testing, use in combination with other products or components other than those for which the Products were designed, or use in any manner or medical procedure for which the Products are not indicated. Warranty claims need to be made without undue delay. Any warranty is limited to the replacement of the failed Product(s) including the costs for shipment of the replacement product(s) to the Purchaser. In particular, Matricel GmbH does not compensate the Purchaser or the patient for any additional components, tools, treatment costs, or other costs and expenses arising out of or in connection with the replacement of the failed product.
Производитель	«Матрисел ГмбХ» (Matricel GmbH) Кайзерштрассе 100, 52134 Херцогенрат, Германия www.matricel.com	Matricel GmbH Kaiserstrasse 100 D-52134 Herzogenrath Germany www.matricel.com
Уполномоченный представитель на территории РФ/The Authorized Representative on the territory of the RF	Уполномоченный представитель компании «Matricel GmbH» в Москве ООО «Нобель Биокер Раша»РФ, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, дом 21, стр.2Тел.: +7 495 974 77 55, факс: +7 495 974 77 66 Веб-сайт: https://www.nobelbiocare.com/ru/ru/home.html	The Authorized Representative of the company «Matricel GmbH» in Moscow « Nobel Biocare Russia» LLC Russian Federation, 109004 Moscow, Stanislavskogo str. 21, bld.2Тел.: +7 495 974 77 55 Fax: + 7 495 974 77 66 Internet:https://www.nobelbiocare.com/ru/ru/home.html



KREIS DÜREN

... WIR MACHEN DAS!

Briefanschrift: Kreisverwaltung Düren 52348 Düren

Firma
Matricel
Kaiserstr. 100
52134 Herzogenrath

Der Landrat

Amt für Veterinärwesen und Verbraucherschutz

Dienstgebäude Moltkestr. 16, Düren Zimmer-Nr. 12
Auskunft Dr. Mounira Bishara - Rizk
Telefon-Durchwahl 02421/22-1912 Fax 02421/22-2022
eMail amt39@kreis-dueren.de

Bitte vereinbaren Sie einen Termin!
Im Übrigen gelten folgende Servicezeiten:
Mo - Do 8.00 - 16.00 u. Fr 8.00-13.00 Uhr

Ihr Zeichen

Ihre Nachricht vom

Mein Zeichen

Datum
13.05.2013

Certificate Number: 02444

Certificate for an animal material To be used in medical devices

Chargen No.:20035-1305

Country in which animal was slaughtered

Bundesrepublik Deutschland

Geographical source of animal

Nordrhein-Westfalen

Approval Number of Slaughterhouse

ES 269

Establishment name and location

Bernhard Frenken GmbH
Paradiesstr. 19
D – 52349 Düren

Material of (state animal species)

Schwein

Age of animal

5 – 6 Monate

Nature and amount of Tissue or organ

2500 g Peritoneummembran

Packaging materials used

Kunststoff

Number of containers/packages

1

Name of veterinarian

Dr. Mounira Bishara-Rizk

Collection date(s)

13.05.2013

Signed

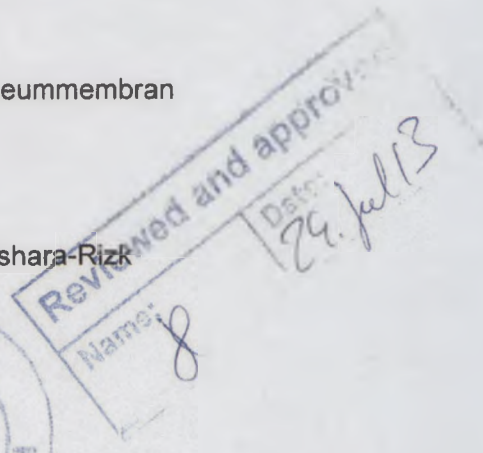
..... Responsible person

Bankverbindung:

Sparkasse Düren, BLZ 395 501 10, Konto 356 212
IBAN: DE80 3955 0110 0000 3562 12, SWIFT-BIC: SDUEDE33xxx
Postbank Köln, BLZ 370 100 50, Konto 791 48 503

Telefonzentrale: Internet:
(02421) 220 www.kreis-dueren.de

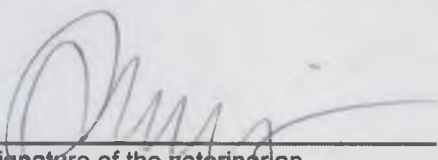
Paketanschrift:
Bismarckstraße 16
52351 Düren



Health attestation

I, the undersigned veterinarian, certify that the material described in Certificat Number 02444 was obtained from animals considered to be fit for human consumption and subject to ante- and post mortem inspection:

Done at: Duren, date: 23.07.13


Signature of the veterinarian

Name: Dr. Mounira Bishara-Rizk



Die 23.07.2013
13



Amt für Veterinärwesen u. Verbraucherschutz
Carlo-Schmid-Str. 4, 52146 Würselen

**StädteRegion
Aachen**

Der Städteregionsrat

A 39
Amt für Veterinärwesen und
Verbraucherschutz

Dienstgebäude
Carlo-Schmid-Str. 4
52146 Würselen

Telefon Zentrale
0241 / 5198-0

Telefon-Durchwahl
0241 / 5198 3912

Telefax
0241 / 5198-

E-Mail

Auskunft erteilt
Frau Bittner

Zimmer
2-07

Aktenzeichen
(bitte immer angeben)
39.1-61.29 - bit -

Datum
11.09.2012

Telefax Zentrale
02405 / 95018

Bürgertelefon
0800 / 5198 000

Internet
<http://www.staedteregion-aachen.de>

Bankverbindungen
Sparkasse Aachen
BLZ 390 500 00
Konto 304 204
SWIFT AACSD 33
IBAN DE2139050000
0000304204

Postgirokonto
BLZ 370 100 50
Konto 1029 86-508 Köln
SWIFT PBNKDEFF
IBAN DE5237010050
0102986508

Erreichbarkeit
Buslinien 1 und 16 bis
Haltestelle
Straßenverkehrsamt

Certificate Number: 1012

Certificate for an animal material
to be used in medical devices

Chargen No.: 20020-1204

Country in which animal was slaughtered
Deutschland

Bundesrepublik

Geographical source of animal

Nordrhein-Westfalen

Approval Number of Slaughterhouse

ES 1733

Establishment name and location

FVE Eschweiler eG
Indestr. 20
D-52249 Eschweiler

Material of (state animal species)

Schwein

Age of animal

5 - 6 Monate

Nature and amount of tissue or organ

2 200 g
Peritoneummembran

Packaging materials used

Kunststoff

Number of containers/packages

1

Name of veterinarian

Dr. Heyde

Collection date(s)

05.09.2012

Signed _____
(Responsible person)



Health attestation

I, the undersigned veterinarian, certify that the material described in Certificate Number 1012 was obtained from animals considered to be fit for human consumption and subject to ante- and post-mortem inspection:

Done at: 52146 Würselen, (date) 11.09.2012

(Signature of the veterinarian)

Name: Dr. Heyde



Certificate

The Certification Body

MEDCERT Zertifizierungs- und Prüfungsgesellschaft für die Medizin GmbH
Pilatuspool 2 – 20355 Hamburg – Germany

herewith confirms that the company

HA2 Medizintechnik GmbH
Tschaikowskistraße 2
38820 Halberstadt
Germany

and their facilities

Am Bahndamm 11 – 38820 Halberstadt – Germany

Straße des 20. Juli 1 – 38820 Halberstadt – Germany

has introduced, applies and maintains a Quality Management System in the area of:

Sterilization of medical devices with Ethylenoxide considering the
DIN EN ISO 11135:2014 standard including corresponding
microbiological and chemical inprocess and final controls

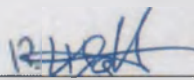
The compliance of the Quality Management System with the requirements of the below mentioned standard was verified by an audit:

EN ISO 13485:2012 + AC:2012

This certificate is valid until: 31 March 2019

Report No.: 2100FS17F
Process No.: QS – 2100
Certificate No.: 2100GB438160408B

Hamburg, 08 April 2016


MEDCERT Certification Body
(Rainer Klatt)

 **DAkkS**
Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ZM-19630-04-00

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 2 of 22

2. REVISION RECORD

Rev. A	First release.
Rev. B	The need to update the first revision resulted from the following: • The decision to put Remaix – ortho development on hold (QP-MT-03-23Jun08) • The design of the product and the manufacturing process have been finalized (QP-PF-03001-C) • The outcome of a Design Process audit held by qcmed on 04.Dec.08 as part of the internal auditing program. As presented in Audit-report-Mat-081204, 2 recommendations for improvement were made. These were incorporated in this Risk Analysis. • The outcome of the clinical evaluation of the Remaix membrane (QP-CR-03001-A).
Rev. C	Product nomenclature revised according to Engineering Change Notice QP-EC-12002. Qualifications of personnel involved updated.
Rev. D	Document release section improved to prevent that originators check and release their own work. creos TM xeno.protect added to the product family (QP-EC-13003). Formal update of the FMECA to include the ALAP instead of ALARP definition according to EN ISO 14971:2012.
Rev. E	Inclusion of results of the DBM shelf life validation study data. Inclusion of the risk assessment related to the introduction of the rotary die cutter in section 12.5 (see QP-RA-03006-A). Update of section 12.2 and 12.3 since the control measures implemented for risk 12.5 also improve the control of risks 12.2 and 12.3. References to clinical evaluations updated
Rev. F	Formal update of the table in section 6.3 since the EO dot is no longer applied on the second sterile barrier system since the introduction of bulk sterilization.

3. IDENTIFICATION AND QUALIFICATION OF PERSONNEL INVOLVED

This risk analysis was performed by the Matricel representatives indicated in the table below. In addition this table indicates the qualification and expertise of the people involved in this risk analysis.

Name	Qualification	Expertise*
Ingo Heschel	Mechanical Engineer by training, previous Head of R&D Matricel, >23 years experience in medical device research and development, clinical expert ACI-Maix and DBM.	R, E, F, C.
Leon Olde Damink	Chemical Engineer by training, Head of R&D, Head of RA-QM, previous Head of Manufacturing Matricel, >18 years experience in medical device development and manufacturing, clinical expert ACI-Maix and DBM.	R, M, F, C.
Lizette Eummelen	Chemical Engineer by training, Head of QC, >13 years experience in medical device development and manufacturing.	M.
Frank Schügner	Mechanical Engineer by training, Head of Engineering, >13 years experience in engineering.	E, M.
Hans Leemhuis	Mechanical Engineer by training, Head of Manufacturing, >5 years experience in engineering.	E,M.

*R=Risk management expert, E=Engineering/Construction, M=Manufacturing, F=Function of device, C=Clinical use of device.

4. REFERENCES

QP-DC-03001: Design Concept Remaix membrane for bone graft containment
QP-RP-03001: Risk Management Plan Remaix membrane for bone graft containment.
QP-PF-03001: Process Flow sheet Bulk Material Collagen manufacturing and testing
QP-PF-03002: Process Flow sheet Dental Barrier Membrane manufacturing and testing

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971	Release: 07.Mar.16
		Page: 3 of 22

QP-RA-03001: Dental Barrier Membrane - Risk Analysis EN ISO 22442-1
 QP-RA-03006: Confectioning of membranes with rotary die cutter
 QP-CR-03001: Remail membrane - Evaluation of clinical data
 QP-CR-03002: Matricel Dental Barrier Membrane – CE-certified product - Evaluation of clinical data
 QP-CR-03003: Matricel Dental Barrier Membrane – Health Canada submission - Evaluation of clinical data
 EN ISO 14971: Medical devices - Application of risk management to medical devices.
 EN ISO 22442-1: Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives - Part 1: Application of risk management.

5. DEFINITIONS

The following definitions apply to the risk analysis described in this document:

Term	Definition
FMECA	Failure mode, effects and criticality analysis.
Risk analysis	Systematic use of available information to identify hazards and to estimate the risk.
Harm	Physical injury or damage to the health of people, or damage to property or the environment.
Hazard	Potential cause of harm.
Hazardous situation	Circumstance in which people, property, or the environment are exposed to one or more hazard(s).
Failure mode	(Sequence of) event(s) that leads to a hazard or hazardous situation.
Risk	Combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm.
Numerical Risk Value	Value calculated from the FMECA that allows an assessment of risk acceptability.
Safety	Freedom from unacceptable risk.
Risk control	Corrective actions needed to bring a risk to an acceptable level.
Verification	Confirmation, through the provision of objective evidence, that specified requirements have been fulfilled.

6. USE, DESCRIPTION AND MANUFACTURING PROCESS OF THE PRODUCT

6.1 Description of the product, indications.

A detailed description of the product and its use, users and use process can be found in the Design Concept document (QP-DC-03001) and the Risk Management Plan (QP-RP-03001) for this project.

6.2 Description of the production process

The DBM product is prepared from Bulk Material Collagen (BM collagen), the purified collagen used by Matricel to manufacture collagen products. Please refer to document QP-PF-03001 for a detailed description of the BM collagen production process. Please refer to document QP-PF-03002 for a detailed description of the DBM product production process.

6.3 Functional description of the components

All components of the DBM membrane and packaging referred to in the risk analysis matrix (see Attachment 2) are listed here with a comprehensive description of their function.

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 4 of 22

Component	Function
DBM membrane	Collagen membrane for the containment of bone graft material.
First sterile barrier system	Provides a barrier for microorganisms to keep the DBM membrane sterile inside. Allows the sterilization of the device.
Second sterile barrier system	Holds the inner packaging. Has a sterile inner surface. Carries the product label. Allows the sterilization of the device.
Product label	Provides product- and manufacturer information.
Product box	Contains the packaged product and Instructions for Use. Provides product-handling and manufacturer information.
Product box label	Provides product information.
Instructions for Use	Provides information to the user.
Documentation label	Provides product- and manufacturer information.
Shipping box	Contains the packaged product and the EO dot during shipment to the sterilizer.
EO dot	Indicates that EO sterilization has been performed.
Customer shipping box	Contains the product during shipment to the customer.

7 RISK ANALYSIS

The failure mode and criticality analysis (FMECA) as described in QS-SP-0403 is used as a tool employed for identifying and evaluating hazards and risks associated with a product and/or process. Compared to the guidance presented in the SOP, the quantitative assessment for Occurrence and Detection has been adapted to the expected annual sales volume of around 10.000 products. This will allow a meaningful comparison with future manufacturing trend analysis data and Post Market Surveillance data.

The results of the FMECA are presented in the Risk Analysis Matrix provided as Attachment 2 to this report. This FMECA covers the risk related to BM collagen as well as the DBM product.

7.1 Guidance on the contents of the Risk Analysis Matrix

Column 1. Identification of characteristics that could impact safety. EN ISO 14971 requires that the manufacturer identifies those characteristics of the medical device that could affect safety. The guidance provided in Annex C is used as an aid in identifying all the characteristics of the medical device that could affect safety. These questions were answered from the point of view of all the individuals involved (e.g., users, maintainers, patients, etc.). The list is not exhaustive, or representative of all medical devices, and the reader is cautioned to add questions that can have applicability to the particular medical device and to skip questions that are not relevant to the particular medical device (rationale provided in Attachment 2). The reader is also cautioned to not only consider each question on its own but also in relation to each other.

Column 2: Running number for identifying each hazard or hazardous situation.

Column 3: Hazard or hazardous situation as a result of a failure mode.

Column 4: A description of the failure mode that must occur to cause the hazard or hazardous situation. A failure mode can be the result of a single event or a sequence of events.

Column 5: The number of events described in column 4 necessary for the failure mode to occur is indicated (n=0,1,2,...). The highest risk is correlated to failure modes that could occur without any event (i.e. n=0), in other words occurrence of a hazard or hazardous situation although the product is „perfect“.

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 5 of 22

Column 6: Severity: Indicator for the severity of the potential harm resulting from a hazard or hazardous situation to the users, maintainers, patients, etc. Score is 1 (one, best) to 10 (ten, worst). Detailed definitions are provided in Attachment 1.

Column 7: Occurrence: Likelihood that a failure mode will occur. Score is 1 (one, best) to 10 (ten, worst). Detailed definitions are provided in Attachment 1.

Column 8: Detection: Likelihood that a failure mode will be identified in case it occurs. Score is 1 (one, best) to 10 (ten, worst). Detailed definitions are provided in Attachment 1.

Column 9: Numerical Risk Value (NRV): Multiplication of score in columns 6, 7 and 8 to obtain an overall numerical value for the risk. Score is 1 (one, best) to 1000 (thousand, worst). The colour of the numerical risk value is indicating the acceptance of the risk as defined under 7.2.

Column 10: Risk Control/Verification. If NRV can not be calculated (for instance early in the design process), column to indicate the control measures and verification activities needed to allow calculation. If NRV is unacceptable, column to indicate the risk control measures (corrective actions) needed to achieve an acceptable NRV (note that the implemented risk control measures shall be reviewed with regard to the introduction of new hazards or hazardous situations as described in the Risk Management Plan). If NRV is acceptable, column to indicate the verification activities performed or controls put in place.

Note that in case the NRV is not acceptable and corrective actions are needed to achieve an acceptable NRV, the risk analysis matrix provided in attachment 2 will be expanded with additional columns to document the verification of the effectiveness of the corrective action and to evaluate the residual risk after implementation of the corrective action.

7.2 Acceptance criteria for risks

Each risk is evaluated according to the three parameters: occurrence, severity and detection. In general, there are three possible ranges for the numerical risk value. However, the final acceptance of each risk is the ultimate decision of the responsible manager. For risks that are completely under control and responsibility of Matricel, a value in Range 1 is acceptable. For risks that are out of the control of Matricel, such as e.g. storage and handling at the customer, a value in Range 2 is acceptable. For all Risks falling into Range 3, risk control measures need to be implemented followed by a renewed assessment of the risks resulting from the implemented measures.

It is recognized, that the risk associated with a device, its components, production and use, can not fully be evaluated by presenting only a numerical value. So extensive engineering and medical knowledge are used to evaluate the acceptance for each individual risk.

Range	Risk acceptance	Numerical Risk Value	Justification
Range 1	generally accepted	1 to 100	NRV values of maximally 100 will guarantee that: A. Failure modes with high Occurrence (Occurrence range 8-10) and severe effects (Severity range 7-10) will only be accepted if they have a very high likelihood of detection (Likelihood of Detection 1) before they occur. B. Failure modes with severe effects (Severity range 7-10) and a low likelihood of detection (Likelihood of Detection 8-10) will only be accepted if they have a very low Occurrence (Occurrence 1).
Range 2	as low as possible	101 to 150	Failure modes resulting in NRV-values in this range will only be accepted if they result in hazards with a light to moderate severity.
Range 3	generally not accepted	151 to 1000	Not applicable.

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971	Release: 07.Mar.16
		Page: 6 of 22

7.3 Risk Analysis Matrix

The risk analysis matrix is presented as Attachment 2 to this report. The outcome of the risk analysis as presented in column 'Risk' is also represented in the colours indicated above. For column 'Risk control/Verification', in case corrective actions are needed for risk control, they are identified in red, in case verification activities are required they are identified in light blue. As a consequence, at the end of a successful risk management process all NRV values should be coloured green.

8 STATEMENT ON RISK ACCEPTANCE

All reasonably foreseeable risks associated with the design, manufacture and use of the Dental Barrier Membrane have been taken into account for this risk analysis. The evaluation has been performed to the company's best knowledge.

The outcome of this risk analysis is that the risks associated with all hazardous situations taken into consideration are controlled to an acceptable level.

Verification and validation activities (performed voluntarily or as required by European and international standards) that have been performed to support the risk assessment for each hazardous situation, have been closed successfully.

The clinical benefit of the DBM product has been assessed in the current versions of the clinical evaluation documents.

Weighing the clinical benefits presented in the current versions of the clinical evaluation documents and the risks assessed in this risk analysis, it is concluded that the benefits of using the DBM product in dental bone augmentation procedures outweigh the risks associated with its use.

This benefit/risk assessment is made to the best of our knowledge.

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03002-F
		Release: 07.Mar.16
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971	Page: 7 of 22

ATTACHMENT 1: Overview of classifications used for risk analysis.

Column 6: Severity.

Denominator	Description of harm	Factor
Light harm potential	Transient adverse effect on body functions	1
	Light injury	2
	Light impairment of the health status	3
Moderate harm potential	Short-term impairment of body functions (days)	4
	Moderate injury	5
	Moderate deterioration in health status	6
	Permanent impairment of body functions	7
High harm potential	Severe deterioration of health status	8
	Life-threatening condition	9
	Occurrence of the failure will most probably be followed by death	10

Column 7: Occurrence.

Denominator	Qualitative assessment	Quantitative assessment	Factor
Very low	Event is not probable.	< 1 in 10.000	1
Remote	Event may occur seldom.	1 in 10.000	2
		1 in 2000	3
Occasional	Event has been found in few cases.	1 in 500	4
		1 in 200	5
		1 in 100	6
Probable	Event will probably occur in some cases.	1 in 50	7
		1 in 20	8
Expected	Event can almost not be avoided.	1 in 10	9
		1 in 2	10

Column 8: Detection.

Denominator	Qualitative assessment	Quantitative assessment	Factor
Very high	Process controls will surely reveal a potential event.	< 1 in 10.000	1
		1 in 10.000	2
High	Process controls have a good chance to reveal a potential event.	1 in 2000	3
		1 in 500	4
Moderate	Process controls will probably reveal a potential event.	1 in 200	5
		1 in 100	6
Low	Process controls may not reveal a potential event.	1 in 50	7
		1 in 20	8
Very low	Process controls can hardly reveal a potential event.	1 in 10	9
Improbable	Process controls can not reveal a potential event.	1 in 2	10

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 8 of 22

ATTACHMENT 2: Risk Analysis Matrix for the Dental Barrier Membrane for dental bone augmentation.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
1. What is the intended use and how is the medical device to be used? DBM product provides barrier to protect bone grafted defect from ingrowing connective tissue. Does not provide life support. Can be easily removed from the implant site in case of complications.	1.1	Failure of treatment due to lack of initial barrier function.	Impaired integrity of DBM product due to puncture or rupture of the starting materials during harvesting.	1	6	2	2		100 % verification of freedom of defects during product inspection.
	1.2	Failure of treatment due to lack of initial barrier function.	Impaired integrity of DBM product due to puncture or rupture of the product during manufacturing.	1	6	2	2		100 % verification of freedom of defects during product inspection.
	1.3	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased biodegradation due to impaired collagen nativity resulting from incorrect storage after harvesting.	1	6	2	2		Maximum storage time after harvesting validated. In-process monitoring in place.
	1.4	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased biodegradation due to impaired collagen nativity resulting from incorrect chemical concentrations during manufacturing.	1	6	2	2		In-process monitoring in place. Manufacturing process validated.
	1.5	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased biodegradation due to impaired collagen nativity resulting from incorrect processing time during manufacturing.	1	6	2	2		In-process monitoring in place. Manufacturing process validated.
	1.6	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased biodegradation due to impaired collagen nativity resulting from excessive temperatures during manufacturing.	1	6	2	2		In-process monitoring in place. Manufacturing process validated.
	1.7	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Too quick biodegradation due to insufficient thickness of the product.	1	6	2	2		100 % verification of product weight during product inspection.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 9 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
	1.8	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased biodegradation due to infection of implant site.	0	6	6	2		Warning in IFU not to implant in areas with active infection.
	1.9	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased biodegradation due to early exposure as a result of soft tissue dehiscence.	0	6	8	2		Soft tissue dehiscence is a common, minor complication. Can be due to surgical as well as membrane related factors. Based on bio-equivalence data, DBM product is expected to have similar complication rates as the current market leading product. Surgical related factors (i.e. tension free closure) are included in the IFU.
2. Is the medical device intended to be implanted? Procedure will be performed with patients of all ages, weight, and physical activity. DBM product is implanted in contact with jaw bone in	2.1	Incompatibility with host tissue resulting in unwanted tissue reaction.	Ineffective purification resulting in the presence of non-collagenous impurities in the product that could potentially include immunogens.	1	8	2	2		In-process monitoring in place. Manufacturing process validated.
	2.2	Incompatibility with host tissue resulting in unwanted tissue reaction.	Ineffective removal of manufacturing remnants resulting in the presence of excessive contamination.	1	4	2	2		In-process monitoring in place. Manufacturing process validated.
	2.3	Incompatibility with host tissue resulting in unwanted tissue reaction.	Impaired collagen nativity resulting from incorrect manufacturing conditions.	1	3	2	2		In-process monitoring in place. Manufacturing process validated.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 10 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
patients with normal health requiring local bone regeneration.	2.4	Incompatibility with host tissue resulting in unwanted tissue reaction.	Long term contact with host tissue (more than 30 days) resulting in unwanted tissue reaction.	0	3	2	10		Biocompatibility according to ISO 10993 series assessed.
	2.5	Incompatibility with host tissue resulting in unwanted tissue reaction.	Single exposure to product resulting in unwanted tissue reaction related to presence of collagen-related immunogens.	0	4	2	10		Biocompatibility according to ISO 10993 series assessed. Warning in Instructions for Use.
	2.6	Incompatibility with host tissue resulting in unwanted tissue reaction.	Multiple exposure to product resulting in unwanted tissue reaction related to presence of collagen-related immunogens.	0	4	1	10		Biocompatibility according to ISO 10993 series assessed. Warning in Instructions for Use.
3. What materials or components are incorporated in the medical device or are used with, or are in contact with, the medical device? Are there unwanted outputs of energy or substances?	3.1	Unwanted biological reaction due to presence of parasites.	Ineffective control of health status of animal followed by survival of parasites during manufacturing.	2	9	1	1		Harvesting compliant to EN ISO 22442-2. Disinfection of fresh membranes validated. Manufacturing process validated. Sterilization process validated. See current version of QP-RA-03001 for extensive assessment.
DBM product is composed of purified collagen	3.2	Unwanted biological reaction due to presence of unclassified pathogenic entities.	Survival of unclassified pathogenic entities during manufacturing.	1	9	1	10		Active surveillance of development of zoonotic treats. See current version of QP-RA-03001 for extensive assessment.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 11 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
and elastin. Remnants of animal sourcing or the manufacturing process may be present. DBM product does not emit energy.	3.3	Unwanted biological reaction due to presence of excessive bioburden content.	Ineffective control of bioburden contamination, resulting in too high bioburden content, followed by routine sterilization, resulting in non-sterile product.	1	9	2	1		Disinfection of fresh membranes validated. Bioburden level is under control. Sterilization validated. See current version of QP-RA-03001 for extensive assessment.
	3.4	Unwanted biological reaction due to presence of excessive bioburden content.	Ineffective control of bioburden contamination, resulting in too high bioburden content, followed by ineffective sterilization, resulting in non-sterile product.	2	9	1	1		Disinfection of fresh membranes validated. Bioburden level is under control. Sterilization validation. See current version of QP-RA-03001 for extensive assessment.
	3.5	Unwanted biological reaction due to presence of viral contamination.	Ineffective control of health status of animal and survival of viral contamination during manufacturing.	2	10	1	10		Harvesting compliant to EN ISO 22442-2. Efficiency of manufacturing process for viral inactivation validated. See current version of QP-RA-03001 for extensive assessment.
	3.6	Unwanted biological reaction due to presence of TSE transmission.	Ineffective control of health status of animal and survival of TSE contamination during manufacturing (<u>hypothetical case</u>).	x	10	1	10		Harvesting compliant to EN ISO 22442-2. Prior inactivation step incorporated in process. See current version of QP-RA-03001 for extensive assessment.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 12 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
	3.7	Unwanted biological reaction due to presence of pyrogens.	Ineffective control of bioburden during manufacturing followed by effective sterilization.	1	9	3	3	81	Processing water is monitored. Process validation. Endotoxin testing for every batch. See current version of QP-RA-03001 for extensive assessment.
	3.8	Unwanted biological reaction due to presence of immunogens.	Ineffective purification resulting in the presence of non-collagenous impurities in the product that could potentially include immunogens.	1	8	2	2	32	In-process monitoring in place. Manufacturing process validated.
	3.9	Unwanted biological reaction due to remnants of the manufacturing process.	Ineffective removal of acetone used during the manufacturing process.	1	4	2	1	3	Pharmaceutical grade acetone used if remnants can end in product. In-process monitoring in place. Acetone residues tested for every batch. Manufacturing process validated.
	3.10	Unwanted biological reaction due to remnants of the manufacturing process.	Ineffective removal of residual salts generated during the manufacturing process.	1	3	2	1	3	Pharmaceutical grade chemicals used if remnants can end in product. In-process monitoring in place. Ash residue tested for every batch. Manufacturing process validated.
	3.11	Unwanted biological reaction due to remnants of the manufacturing process.	Excessive acidity of the product.	1	6	2	1	12	In-process monitoring in place. pH tested for every batch. Manufacturing process validated.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 13 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
	3.12	Unwanted biological reaction due to substances extracted from equipment used during the manufacturing process.	Extraction of compounds from equipment and auxiliary materials during contact with product and production fluids during manufacturing process.	1	8	3	3		Minimum quality of materials with product contact is "Food grade". Risk analysis for genotoxicity performed. Genotoxicity testing performed.
	3.13	Unwanted biological reaction due to degradation products of the membrane.	Ineffective control of manufacturing conditions resulting in (partial) denaturation of collagen.	n	3	2	2		In-process monitoring in place. Denaturation temperature measured for every batch. Manufacturing process validated.
	3.14	Unwanted biological reactions due to remnants of the cleaning agents used.	Ineffective control of removal of cleaning agents.	1	4	2	2		Cleaning validation performed.
	3.15	Unwanted biological reactions due to foreign particulate present on the product.	Ineffective control of environmental conditions during manufacturing. Failure to identify presence of foreign particulate during product inspection.	2	8	3	2		Yearly clean room qualification. Frequent clean room monitoring (viable and non-viable particles). 100 % verification of freedom of foreign particulate during product inspection. Compatibility of equipment with clean room environment demonstrated during DQ-IQ.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 14 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
4. Is the medical device supplied sterile or intended to be sterilized by the user, or are other microbiological controls applicable? DBM product is delivered sterile and for single use only.	4.1	Unwanted biological reaction due to un-sterile product.	Product un-sterile due to too high bioburden before sterilization.	1	9	1	1	1	Process monitoring. Process validation. Bioburden monitoring for every batch. Shelf life of non-sterile product validated.
	4.2	Unwanted biological reaction due to un-sterile product.	Product un-sterile due to ineffective sterilisation.	1	9	1	1	1	Sterilization validated. Product release for every batch based on parametric as well as bio-indicator release.
	4.3	Unwanted biological reaction due to un-sterile product.	Product un-sterile due to expiration of shelf life.	1	9	1	1	1	Warning on product label and Instruction for Use.
	4.4	Unwanted biological reaction due to un-sterile product.	Product un-sterile due to damaged inner packaging + damaged outer packaging.	2	9	1	2	18	Warning on product label and Instruction for Use.
	4.5	Unwanted biological reaction due to un-sterile product.	Deterioration of properties due to re-sterilisation by the end user.	0	9	1	10	30	Warning on product label and Instruction for Use.
	4.6	Unwanted biological reaction due to presence of pyrogens.	Ineffective control of bioburden contamination followed by effective sterilization.	1	9	3	3	31	Processing water is monitored. Process validation. Endotoxin testing for every batch. See current version of QP-RA-03001 for extensive assessment.
5. Is the medical device susceptible to environmental influences?	5.1	Failure of treatment due to lack of initial barrier function.	Impaired integrity of DBM product due to damage of the product during transport through the first and second sterile barrier system and the product box (puncture or rupture).	3	6	3	3	44	Shipping validation data available confirm protective properties of packaging system. Warning on product label.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 15 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
DBM product is susceptible to excessive mechanical force, high temperature in combination with high humidity and excessive exposure to light. The protective package is a Tyvek lid that is permeable for fluids.	5.2	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased degradation due to impaired collagen nativity resulting from incorrect storage after harvesting. High temperature in combination with high humidity. Ineffective control of shipping conditions resulting in (partial) denaturation of collagen.	n	6	2	5	50	Storage conditions after harvesting specified and validated. Storage conditions of end product specified in Instruction for Use and validated during shelf life study.
	5.3	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased degradation due to impaired collagen nativity resulting from incorrect storage after harvesting. Exposure to light. Ineffective control of shipping conditions resulting in (partial) denaturation of collagen.	n	6	1	5	30	Product packaged in product box. Recommended storage conditions specified in Instructions for Use.
	5.4	Failure of treatment due to impaired handling properties.	Membrane has been exposed to liquid during distribution. Subsequent drying results in inflexible product.	1	6	2	3	10	Recommended storage conditions specified and warning in Instructions for Use.
6. Does the medical device have a restricted shelf-life?	6.1	Failure of treatment.	Impaired properties due to expiration of shelf life	1	6	1	1	10	Warning not to use expired product in Instructions for Use.
DBM product has a limited shelf life. There are no risks related to the disposal of remnants of the product when not	6.2	Unwanted biological reaction due to un-sterile product.	Product un-sterile due to expiration of shelf life.	1	9	1	1	10	Warning not to use expired product in Instructions for Use.
	6.3	Misuse of product resulting in failure of treatment.	Impaired readability of the information provided resulting from events during shipment.	1	6	2	2	10	Shelf life validation data available. Shipping validation data available confirm stable properties of packaging system.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 16 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
used.	6.4	Misuse of product resulting in failure of treatment.	Loss of label during shelf life of the product.	1	6	2	2		Shelf life validation data available. Shipping validation data available confirm stable properties of packaging system.
7. To what mechanical forces will the medical device be subjected?	7.1	Failure of treatment due to lack of initial barrier function.	Impaired integrity of DBM product due to damage of the product during clinical application (puncture or rupture).	1	6	2	3		Mechanical properties of product verified to be compliant with design input requirements.
DBM product will be applied with standard surgical tools like tweezers. Typically DBM product will not be fixed but in case needed, DBM product may be sutured. DBM product will be exposed to typical transport related forces during distribution.	7.2	Failure of treatment due to lack of initial barrier function.	Excessive forces during storage and distribution.	1	6	3	3		Shelf life validation data available. Shipping validation data available confirm stable properties of packaging system.
	7.3	Failure of treatment due to ineffective fixation.	Mechanical properties of DBM product insufficient to allow preferred fixation technique.	1	6	2	3		Mechanical properties of product verified to be compliant with design input requirements.
	7.4	Failure of treatment due to ineffective fixation.	Mechanical properties of DBM product insufficient to allow preferred fixation technique due to damage of the product during distribution.	1	6	3	3		Shelf life validation data available. Shipping validation data available confirm stable properties of packaging system.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 17 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
8. What determines the lifetime of the medical device? The shelf life of DBM product is determined by the collagen stability and the packaging stability.	8.1	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased biodegradation due to impaired collagen nativity due to expiration of shelf life.	1	6	1	1	1	Shelf life validation data available.
	8.2	Unwanted biological reaction due to un-sterile product.	Product un-sterile due to impaired packaging properties due to expiration of shelf life.	1	9	3	3	31	Shelf life validation data available. Shipping validation data available confirm stable properties of packaging system.
9. Is the medical device intended for single use? DBM product is for single use only and should not be re-sterilized.	9.1	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased degradation due to impaired collagen nativity resulting from re-sterilisation by the end user.	0	6	1	10	30	Warning on product label and Instruction for Use.
	9.2	Unwanted biological reaction due to un-sterile product.	Re-use of remnants of the product after opening of the package for the next patient.	0	9	1	10	30	Warning on product label and Instruction for Use.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 18 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
10. Does installation or use of the medical device require special training or special skills? The use of barrier membranes like DBM product is well established technique.	10.1	Failure of treatment due to inappropriate use of the product.	Ineffectiveness of training.	1	6	2	2	32	The use of barrier membranes in dental bone augmentation is a very well established technique. Information provided on product label and in Instruction for Use.
11. How will information for safe use be provided? DBM product will be packaged individually. Every package will include Instruction for Use and sold directly to end user.	11.1	Failure of treatment due to inappropriate use of the product.	Missing Instruction for Use.	1	6	2	2	24	In-process control and Finished product inspection in place.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 19 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
12. Will new manufacturing processes need to be established or introduced? The DBM product manufacturing process could include an optimized drying method, an optimized trimming method, an automated cutting method and the use of a new packaging configuration.	12.1	Unwanted biological reaction due to substances extracted from equipment used during the manufacturing process.	Optimized drying method. Extraction of compounds from new equipment during contact with product and production fluids during manufacturing process.	1	8	3	3		Minimum quality of materials with product contact is "Food grade". Compatibility of equipment with product demonstrated during DQ-IQ.
	12.2	Unwanted biological reactions due to foreign particulate present on the product.	Generation of foreign particles as a result of the optimized trimming method.	1	8	3	1		Compatibility of equipment with clean room environment and product demonstrated during DQ-IQ. 100 % verification of freedom of foreign particulate during product inspection. Sampling for heavy metals testing after trimming of product.
	12.3	Unwanted biological reactions due to foreign particulate present on the product.	Generation of foreign particles as a result of the automated cutting method.	1	8	3	1		Compatibility of equipment with clean room environment and product demonstrated during DQ-IQ-OQ. 100 % verification of freedom of foreign particulate during product inspection. Sampling for heavy metals testing after die-cutting of product.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 20 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
	12.4	Unwanted biological reaction due to un-sterile product.	Product un-sterile due to impaired packaging properties due to new packaging configuration.	1	9	3	3	■	Qualification of packaging system performed. Shipping validation data available confirm stable properties of packaging system.
	12.5	Unwanted biological reactions due to foreign particulate present on the product.	Generation of foreign particles as a result of the rotary die cutting method.	1	8	3	1	■	Compatibility of equipment with clean room environment and product demonstrated during DQ-IQ. Warnings in equipment instruction. 100 % verification of freedom of foreign particulate during product inspection. Sampling for heavy metals testing after die-cutting of product.
13. In what way(s) might the medical device be deliberately misused?	13.1	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Impairment of nativity of the collagen. Neglect of manufacturer's instruction related to re-sterilisation.	0	6	1	10	■	Warning on product label and Instructions for Use.
	13.2	Unwanted biological reaction due to un-sterile product.	Impairment of sterility of the product Neglect of manufacturers instruction related to single use only.	0	9	1	10	■	Warning on product label and Instructions for Use.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971		Release: 07.Mar.16
			Page: 21 of 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identification of characteristics that could impact safety	#	Hazardous situation	Failure mode	n	Sev.	Occ.	Det.	NRV	Risk Control/ Verification
14. Does the use of the medical device depend on essential performance requirements?	14.1	Failure of treatment due to lack of initial barrier function.	Impaired integrity of DBM product due to puncture or rupture of the membrane.	n	6	2	2	14	All controls in place to prevent the distribution of DBM product with an impaired integrity.
	14.2	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Increased biodegradation due to impaired collagen nativity resulting from incorrect storage after harvesting.	n	6	2	2	14	All controls in place to prevent the distribution of DBM product with an impaired nativity.
	14.3	Failure of treatment due to early loss of barrier function after implantation.	Persistence of membrane too short due to insufficient thickness of the product.	1	6	2	2	14	All controls in place to prevent the distribution of DBM product with insufficient thickness.
	14.4	Failure of treatment due to lack of initial barrier function.	Impaired integrity of DBM product due to damage of the product during clinical application (puncture or rupture).	1	6	2	3	30	Mechanical properties of product verified to be compliant with design input requirements.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03002-F
	Dental Barrier Membrane Risk Analysis EN ISO 14971	Release: 07.Mar.16
		Page: 22 of 22

ATTACHMENT 3: Overview of questions listed in Annex C of EN ISO 14971 that are not applicable to Dental Barrier Membrane and rationale

#	Questions not applicable	Rationale
1	Is energy delivered to or extracted from the patient?	DBM product is a non-active implantable medical device.
2	Are biological materials processed by the medical device for subsequent reuse, transfusion or transplantation?	DBM product does not process biological materials.
3	Is the medical device intended to be sterilized by the user, or are other microbiological controls applicable?	DBM product is not intended to be sterilized or re-sterilized by the user.
4	Is the medical device intended to be routinely cleaned and disinfected by the user?	DBM product is not intended to be routinely cleaned and disinfected by the user.
5	Is the medical device intended to modify the patient environment?	DBM product is not intended to modify the environment with respect to temperature, humidity, atmospheric gas composition, pressure, and light.
6	Does the medical device influence the environment?	DBM product is a non-active implantable medical device.
7	Are measurements taken?	DBM product does not have a measuring function.
8	Is the medical device interpretative?	DBM product does not have a measuring function.
9	Is maintenance or calibration necessary?	DBM product does not have a measuring function.
10	Is the medical device intended for use in conjunction with medicines or other medical technologies? Are there essential consumables or accessories associated with the medical device?	DBM product is not intended to be used in conjunction with medicines or other essential medical technologies/accessories.
11	Does the medical device contain software?	DBM product is a non-active implantable medical device.
12	Is safe decommissioning or disposal of the medical device necessary?	DBM product and the packaging materials used do not contain toxic or hazardous material and can be disposed of as normal garbage.
13	Is successful application of the medical device critically dependent on human factors such as the user interface?	DBM product is a non-active implantable medical device.
14	Does the medical device use an alarm system?	DBM product is a non-active implantable medical device.
15	Does the medical device hold data critical to patient care?	DBM product is a non-active implantable medical device.
16	Is the medical device intended to be mobile or portable?	DBM product is a non-active implantable medical device.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03002\QP-RA-03002-F.docx

matricel	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
		Release: 28.Feb.17
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Page: 1 of 20

PREPARED BY (QM): A. Bühren DATE: 28 Feb 17

PREPARED BY (Dr Gregersen): Gregersen DATE: 28. Febr. 17

CHECKED BY (SO): F. Schüßner DATE: 28 Feb 17

APPROVED BY (RA-QM): H. Olde Damink DATE: 28 Feb 17

1 SCOPE

This risk analysis is part of the risk management activities for the Matricel Dental Barrier Membrane (DBM) product family. This report provides an overview of the data available to demonstrate the viral safety of the DBM product as required by ISO 22442-3.

Note: This is revision B of this document. In this document the following content was updated, in close cooperation with Jens-Peter Gregersen DVM, PhD, Virologist, and Biomedicines Consultant:

- Section 3: Updated with all new references.
- Section 4: New section to describe literature review methodology, provided by Dr Gregersen.
- Section 5: Complete rework, provided by Dr Gregersen.
- Section 6: Complete rework, provided by Dr Gregersen.
- Section 10: Addition of new experimental data for viral clearance of PPV during acidic treatment, provided by Matricel.
- Section 11: Addition of new experimental data for viral clearance of MuLV, PRV, PPV, and BVDV during ethylene oxide gas sterilization, provided by Matricel.
- Section 12: Update of the discussion and critical evaluation of the overall residual risk acceptability based on the complete rework of sections 4 and 5 and the new experimental data, by Matricel and Dr Gregersen.

2 PURPOSE

The risks related to potential viral contamination is an important aspect in the assessment of the safety of the DBM product family. This document evaluates the potential viral contaminants of the porcine raw material by virus families and virus types and provides an estimate of the likely viral contamination level that might be expected under worst-case conditions. In addition, this document provides a summary of the experimental viral clearance data available for different steps of the manufacturing process of Bulk Material Collagen (BM collagen) as the starting material for DBM manufacturing, and the final sterilization process of DBM. This document concludes with a discussion and critical evaluation of the overall residual risk acceptability by comparing potential viral contamination levels with the experimental data on virus reduction.

The following sub-processes in the BM collagen and DBM manufacturing process have been experimentally validated for viral inactivation effectiveness in order to assess the viral safety risks.

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Release: 28.Feb.17
		Page: 2 of 20

Process	Step	Experimental data	Section
BM collagen	Chemical defatting	NewLab study (PRV, PPV)	8
		Lancaster Labs study (XMuLV, PRV, Reo-3, PPV, BVDV)	9
BM collagen	Alkaline treatment	NewLab study (PRV, PPV)	8
		Lancaster Labs study (XMuLV, PRV, Reo-3, PPV, BVDV)	9
BM collagen	Acidic treatment	Charles River Labs study 2 (PPV) (added, new study data)	10
DBM	EO sterilization	Charles River Labs study 1 (MuLV, PRV, PPV, BVDV) (added, new study data)	11

3 REFERENCES

- ISO 22442-1:2015 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management.
- ISO 22442-3:2007 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents
- QP-PF-03001: Manufacturing process, in-process monitoring and product testing for Bulk Material Collagen.
- QP-PF-03002: Manufacturing process, in-process monitoring and product testing for Dental Barrier Membrane.
- QP-VR-03009: Matricel Collagen Membrane - Worst case EO treatment during viral clearance study
- Study # 2/05.104: Validation of the inactivation of Pseudorabies Virus, and Porcine Parvovirus by treatment with Acetone, NaOH, and gamma irradiation in the manufacturing process of collagen under worst case conditions. Newlab BioQuality AG, 2006.
- Study # NG-1292703: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the chemical defatting and alkaline treatment process steps - Xenotropic Murine Leukemia Virus (XMuLV). Eurofins Lancaster Labs, 2012.
- Study # NG-1292704: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the chemical defatting and alkaline treatment process steps - Pseudorabies Virus (PrV). Eurofins Lancaster Labs, 2012.
- Study # NG-1292705: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the chemical defatting and alkaline treatment process steps - Reovirus (Reo-3). Eurofins Lancaster Labs, 2012.
- Study # NG-1292706: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the chemical defatting and alkaline treatment process steps - Porcine Parvovirus (PPV). Eurofins Lancaster Labs, 2012.
- Study # NG-1292709: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the chemical defatting and alkaline treatment process steps - Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV). Eurofins Lancaster Labs, 2012.
- Study # NG-1282423: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the gamma irradiation process - Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV). Eurofins Lancaster Labs, 2012.
- Study # NG-1282424: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the gamma irradiation process - Porcine Parvovirus (PPV). Eurofins Lancaster Labs, 2012.
- Study # NG-1282425: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the gamma irradiation process - Pseudorabies Virus (PrV). Eurofins Lancaster Labs, 2012.
- Study # NG-1282426: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the gamma irradiation process - Reovirus (Reo-3). Eurofins Lancaster Labs, 2012.
- Study # NG-1282427: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the gamma irradiation process - Xenotropic Murine Leukemia Virus (XMuLV). Eurofins Lancaster Labs, 2012.
- Study # K1/M12/16: Evaluation of the inactivation of murine leukemia virus, pseudorabies virus, bovine viral diarrhea virus, and porcine parvovirus by ethylene oxide treatment in the manufacturing process of Matricel collagen membrane. Charles River Biopharmaceutical Services GmbH, 2017.

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane		Release: 28.Feb.17
			Page: 3 of 20

- Study # K2/M12/16: Evaluation of the inactivation of porcine parvovirus by acid treatment in the manufacturing process of Matricel collagen membrane. Charles River Biopharmaceutical Services GmbH, 2017.
- Best SM, and Kerr PJ, 2000. Coevolution of host and virus: The pathogenesis of virulent and attenuated strains of myxoma virus in resistant and susceptible European rabbits. *Virology* 267: 36-48
- Brock KV, Grooms DL, Ridpath J, Bolin SR, 1998. Changes in levels of viremia in cattle persistently infected with bovine viral diarrhea virus. *J Vet Diagn Invest* 10: 22-26
- Charlton KM, Casey GA, Webster WA, 1984. Rabies virus in the salivary glands and nasal mucosa of naturally infected skunks. *Can J Comp Med* 48: 338-339
- Dogherty RM, Di Stefano H, 1971. Sites of avian leukosis virus multiplication in congenitally infected chickens. *Cancer Res* 27: 322-332
- Ferm VH, and Kilham L, 1963. Mumps virus infection of the pregnant hamster. *Embryol. Exp. Morph* 11: 659-665
- Gailunas P, and Cottrill GE, 1966. Presence and persistence of foot-and-mouth disease virus in bovine skin. *J. Bacteriol.* 91: 2333-2338
- Gibbs, S, Ellis AE, Mead DG, Allison AB, Moulton JK, Howerth EW, Stallknecht DE, 2005. West Nile virus detection in the organs of naturally infected Blue Jays (*Cyanocitta cristata*). *J Wildlife Dis* 41: 354-362
- Kiasari BA, Fallah FO, Monavari SH, 2013. Detection of viruses in the peritoneum of the Iranian patients on peritoneal dialysis. *Int J Med Med Sci* 5: 529-534
- Lackner C, Leydold SM, Modrow J, Farcet MR, Grillberger L, Schaefer B, Anderle H, Kreil TR. Reduction of spiked porcine circovirus during the manufacture of a Vero cell-derived vaccine, *Vaccine* 32: 2056-2061 (2014)
- Melnick JL, and Wallis C. Problems related to the use of serum and trypsin in the growth of monkey kidney cells. *Dev. biol. Stand.* 37: 77-82 (1977)
- Markus-Sekura C, Richardson JC, Harston RK, Sane N, Sheets RL: Evaluation of the human host range of bovine and porcine viruses that may contaminate bovine serum and porcine trypsin used in the manufacture of biological products. *Biologicals* 2011, 39:359-369
- Meng XJ: Emerging and re-emerging swine viruses. *Transboundary and emerging diseases* 59 (Suppl.1):85-102 (2012).
- Pedersen NC, 2014. An update on feline infectious peritonitis: Diagnosis and therapeutics. *Vet J* 201: 133-141
- Potts BJ and Kivens WJ: Detecting and removing porcine viruses to prevent contamination of biopharmaceutical raw materials. *BioPharm May* 2000:26-31.
- Royer RL, Nawagitgul P, Halbur PG et al.: Susceptibility of porcine circovirus type 2 to commercial and laboratory disinfectants. *J. Swine Health and Production* 9: 281-284 (2001)
- Tompkins SM, Lo CY, Tumpey TM, Epstein SL, 2004. Protection against lethal influenza virus challenge by RNA interference in vivo. *PNAS* 101: 8682-8686
- US-Pharmacopoeia - National Formulary (*USP-NF (1072) Disinfectants and Antiseptics*)
- Van Alstine WG, Kanitz CL, Stevenson GW, 1993. Time and temperature survivability of PRRS virus in serum and tissues. *J Vet Diagn Invest* 5:621-622
- Zwettler D, Fink M, Revilla-Fernández S, Steinrigl A, Winter P, Koefer J, 2012. First detection of Hepatitis E virus in Austrian pigs by RT-qPCR. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 125: 281-289 (DOI 10.2376/0005-9366-125-281)

4 METHODOLOGY OF THE LITERATURE REVIEW

A literature review in accordance with Annex A of ISO 22442-3 was performed by Dr Gregersen in order to analyse and evaluate the data on the elimination and/or inactivation of viruses for the risk analysis of the viral safety of the Matricel Dental Barrier Membrane.

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Release: 28.Feb.17
		Page: 4 of 20

4.1 Objective

The objective of the literature review was two-fold.

1. To compile a list with porcine viruses by virus families and virus types that might be expected as potential viral contamination of the peritoneal membranes collected. All cross-references need to be provided to allow a critical evaluation by regulatory authorities.
2. To assess the potential viral contamination levels in porcine raw materials in general and for peritoneal membranes in detail. The assessment should conclude with a realistic worst-case estimate for an unnoticed viral contamination level of peritoneal membranes in healthy pigs. All cross-references need to be provided to allow a critical evaluation by regulatory authorities.

4.2 Identification of data

Data was taken from scientific publications, e.g. valid scientific evidence, scientific literature and authoritative publications. A systematic search of the literature was conducted in order to reduce the risk of introducing bias.

The literature search was performed in the time period of June 18 till July 10, 2016. The following search strategy was used:

For the list of porcine viruses, a publication that is based upon a very broad literature search (Markus-Sekura et al. 2011) was taken as a base. This paper is commonly referred to as a reliable source for a list of potential porcine and bovine viruses. Due to certain restrictions of this paper's selection, further viruses of porcine origin were added to the list, which were taken from textbooks and specific publications (see details and references given in Section 6 below.) Likewise, taxonomic and morphological criteria were extracted from standard textbooks as referenced in Section 6 below.

To assess potential viral contamination levels in tissues, a systematic literature search was conducted using the "NLM Gateway" of the US national Library of Medicines, which includes, but is not limited to the Medline data bank (<http://gateway.nlm.nih.gov>). Neither publication date limit, nor a language or subset selection was applied. However, "Consumer Health" was excluded as a category. In an NLM Gateway search the search terms are automatically combined together (AND as default Boolean operator). Unqualified terms typed into the query box are automatically mapped to the according MeSH (medical subject headings) terms and searched as such, while the original term entered is also searched as text words. Therefore, simple terms with a broader scope and no Boolean operators were used as preferred search entries. Different search terms and combinations were applied (e.g. virus titer/tissue, virus titer/organ (or specific predilection organs names, such as liver, lung, tonsils, spleen, thymus, kidney, blood, serum), organ/titer, virus isolation/titer, virus isolation/pig (or other commonly studied species, such as bovine, mouse, chicken)) and tried to obtain suitable results. Hits were evaluated for their potential relevance by checking titles and abstracts. Where details seem to indicate a positive result but remained unclear, the full article was checked.

4.3 Assessment and critical evaluation

The assessment and critical evaluation of the data obtained during the literature search are provided in sections 5 and 6 below. The selection of the relevant/model viruses is described for the four experimental studies in sections 8.3, 9.3, 10.3 and 11.3.

5 POTENTIAL VIRAL CONTAMINANTS OF PORCINE ORIGIN

A wide range of viruses may be found in pigs. Table 1 lists viruses that may be found in pigs or which might grow in porcine cells and have a human host range. The list was assembled from the following sources:

- Markus-Sekura et al. (2011): Evaluation of the human host range of bovine and porcine viruses that may contaminate bovine serum and porcine trypsin used in the manufacture of biological products. Biologicals 2011, 39:359-369, and

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03005\QP-RA-03005-B.docx

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Release: 28.Feb.17
		Page: 5 of 20

- Potts BJ and Kivens WJ: Detecting and removing porcine viruses to prevent contamination of biopharmaceutical raw materials. BioPharm May 2000:26-31, and
- Meng XJ: Emerging and re-emerging swine viruses. Transboundary and emerging diseases 2012, 59 (Suppl.1):85-102.

In addition, the table was completed by basic viral characteristics which were extracted from Mahy BWJ (ed.): A dictionary of virology, 3rd. edition, Academic Press, 2001 and other virology textbooks.

Table 1: Potential viral contaminants of porcine origin

Virus Family	Virus	Genome	Envelope	Size (nm)	Physico-chemical resistance
Adenoviridae	Porcine adenovirus	dsDNA	no	65-80	medium
Anelloviridae	Torque teno virus (TTV)	ssDNA	no	17-20	very high
Arteriviridae	Porcine respiratory and reproductive syndrome virus (PRRS-irus)	ssRNA	yes	50-65	low
Asfarviridae	African swine fever virus	dsDNA	yes	200	low
Astroviridae	Porcine astrovirus	ssRNA	no	28-30	medium-high
Bunyaviridae	Crimean Kongo fever virus, Hantaan virus Jamestown canyon virus, La Crosse virus	ssRNA	yes	80-120	low
Caliciviridae	Porcine enteric calicivirus, norovirus, sapovirus, San Miguel sea lion virus	ssRNA	no	35-40	medium
Circoviridae	Porcine circovirus 1, 2 (PCV 1, 2)	ssRNA	no	17	very high
Coronaviridae	Transmissible gastroenteritis virus, porcine epidemic diarrhea virus, porcine haemagglutinating encephalitis virus, porcine respiratory coronavirus, porcine torovirus, SARS coronavirus, bovine coronavirus	ssRNA	yes	75-160	low
Filoviridae	Ebola reston virus	ssRNA	yes	80 x 800 -1000	low
Flaviviridae	Hog cholera virus, bovine viral diarrhea virus (BVDV), Bungowannah virus, dengue virus, Ilheus virus, Japanese encephalitis virus, louping ill virus, Murray Valley virus, Powassan virus, Wesselbron disease virus, West Nile virus	ssRNA	yes	50-70	low
Hepeviridae	Hepatitis E virus	ssRNA	no	32-34	medium-high
Herpesviridae	Pseudorabies virus (PSRV), porcine cytomegalovirus, porcine lymphotropic virus, bovine herpesvirus 1	dsDNA	yes	120-200	medium
Orthomyxoviridae	Influenzavirus	ssRNA	yes	80-120	low
Paramyxoviridae	Parainfluenza virus, Menangle virus, Nipah virus, peste-des-petit-ruminants virus, rinderpest virus, Tioman virus	ssRNA	yes	150-200 or more	low
Parvoviridae	Porcine parvovirus (PPV), bocavirus and hokovirus	ssDNA	no	18-24	very high

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane		Release: 28.Feb.17
			Page: 6 of 20

Virus Family	Virus	Genome	Envelope	Size (nm)	Physico-chemical resistance
Picornaviridae	Encephalomyocarditis virus, foot-and-mouth disease virus, porcine enterovirus 1 (Teschén/ Talfan disease) porcine enterovirus 2-9, swine vesicular disease virus, Seneca Valley virus, Kubovirus	ssRNA	no	25-30	medium-high
Poxviridae	Swine pox virus	dsDNA	yes	250 x 450	medium-high
Reoviridae	Reovirus, porcine rotavirus, banavirus	dsRNA	no	65-75	high
Retroviridae	Porcine endogenous retrovirus	ssRNA	yes	80-120	low
Rhabdoviridae	Rabies virus, vesicular stomatitis virus	ssRNA	yes	70 x 175	low
Togaviridae	Eastern/Venezuelan encephalitis virus, Getah virus, Ross River virus	ssRNA	yes	50-70	low

The publication by Markus-Sekura et al. (2011) considers not only viruses of porcine origin but also viruses that might have been picked up as contaminants of biomedicinal (cell culture) processes. Thus, Table 1 includes various viruses which are not found in pigs but may grow in porcine cell cultures and also have a human host range, for example various flaviviruses or Ebola virus. On the other hand, the list assembled by Markus-Sekura et al. (2011) did not mention certain porcine viruses that do not have a human host range. Using the other sources mentioned above, these missing porcine viruses were added to Table 1 and include porcine adenovirus, arterivirus, astroviruses, bocavirus and hog cholera virus.

Several viruses listed in Table 1 do not occur in Germany, such as African swine fever virus and most of the listed paramyxoviridae and togaviridae. Other porcine viruses listed above do not or do no longer occur in Germany as a result of disease control measures. This includes foot and mouth disease virus (no disease notification since 1990), stomatitis vesicularis, swine vesicular disease (no reported case since 1990), hog cholera (latest reported cases in domestic pigs until 2006, in wild boar until 2010). Pseudorabies virus still exists in Germany with very low prevalence (15 cases reported 2000 - 2013). [Disease notification data extracted from the German „TierSeuchenInformationssystem „TSIS“; latest reported status from Sept.17, 2014 under <http://tsis.fli.bund.de/Reports/YearOverview.aspx>]. According to the OIE (Office International des Epizooties) criteria, Germany is also free of classical mammalian rabies virus infections since no such cases have been observed since February 2006. However, isolated cases of bat lyssavirus in bats have been recorded in more recent years. Furthermore, importation of mammalian rabies, for example via imported dogs, cannot be fully excluded.

Viruses which might still be found in domestic pigs in Germany include porcine members of the adenoviridae (porcine adenovirus), astroviridae (porcine astrovirus) anelloviridae, (torque teno sus virus, TTV), caliciviridae (porcine enteric calicivirus, noro- and sapovirus), circoviridae (porcine circovirus 1 and 2), coronaviridae (several porcine viruses), hepeviridae (hepatitis E virus, HEV), orthomyxoviridae (influenza virus), paramyxoviridae (parainfluenzavirus), parvoviridae (porcine parvo-, boca-, and hokovirus), picornaviridae (porcine enteroviruses), reoviridae (reo-, rota, and banavirus), and retroviridae (porcine endogenous retrovirus).

Several of these viral agents cause only mild transient symptoms or silent or chronic infections without visible disease symptoms and might thus be overlooked. This applies particularly to those viruses that have only recently been identified or are not well studied, such as astroviruses, TTV, circoviruses, HEV, parvoviruses, reovirus, rotavirus, banavirus and retroviruses. Some of these might become human pathogens (for example HEV, influenza virus, parainfluenza virus, banavirus), others are considered strictly species-specific or apathogenic for humans (for example porcine astroviruses, TTV, PCV1/2, porcine rotavirus). But irrespective of their human pathogenicity, for a medicinal product any of these viruses are unwanted contaminants, even if they are only considered as „impurities“.

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane		Release: 28.Feb.17
			Page: 7 of 20

For a viral safety risk assessment of a product of porcine origin, the zoonotic viruses and human pathogens, in particular HEV virus, need specific attention. Furthermore, stable viruses, such as reo-, parvo- and circoviruses should be considered in viral safety risk assessments, in particular since these viruses have also been experienced as contaminants of biomedicinal processes. Parvo- and circoviruses are very small, non-enveloped viruses with a single-stranded genome. They are extremely stable under various physicochemical conditions. Parvoviruses are commonly considered worst-case model viruses for virus inactivation/reduction studies. Reoviruses are non-enveloped, double-stranded RNA viruses with a double-layered capsid. They show a rather high stability against certain virus inactivation agents that specifically react with nucleic acids. Thus reoviruses are also good and commonly applied models for viral safety assessments. The same applies to pseudorabies virus, a double-stranded DNA virus, which may also show a fairly high resistance, in particular to nucleic acid destroying agents.

Fairly stable enveloped virus, such as pseudorabies virus or BVDV can be considered suitable model viruses for the wide range of enveloped viruses, as most other enveloped viruses are of lower physicochemical resistance (see Table 1). Reoviruses are good models for non-enveloped virus of medium to high stability. Parvoviruses are among the smallest known viruses and with their extremely high resistance they can be considered model viruses, which, when successfully inactivated or reduced, might even justify claims for inactivation or reduction of any non-enveloped virus or even the entire spectrum of known viruses. However, it is not advisable to use only a parvovirus for model studies because only few processes have the capacity to inactivate or reduce parvovirus to the desired degree.

6 POTENTIAL VIRAL CONTAMINATION LEVELS IN PORCINE RAW MATERIALS

For acute virus infections with a specific and high tissue tropism and in organs of highest virus concentrations maximum virus titers were reported to amount up to 9 log₁₀ infectious units per gram tissue or per mL tissue extract (see for example Best and Kerr (2000) for myxoma virus in rabbits, or Gibbs et al. (2005) for West Nile virus in birds). Such high titers seem to mark a maximum that is rarely found and may occur only in specific organ samples and during a short period of time during the most acute phase of disease. Even for most viral predilection sites, average values were much lower.

Typical high-end titers in predilection tissues during the acute phase of a cyclic viral infection are normally in the range of 5 to 7 log₁₀ infectious units /mL or gram tissue extract (see for example Ferm and Kilham (1963) for mumps virus in hamsters, Dougherty and Di Stefano (1967) for avian leukosis virus in chicken, Charlton et al. (1984) for rabies virus in skunks, Tompkins et al. (2004) for mice challenged with influenza virus, Gibbs et al. 2005 for West Nile virus in various organ tissues).

Likewise, for viruses isolated from infected bovine or porcine specimens, virus titers were also in the range of up to 7 log₁₀ infectious units /mL or gram tissue. Brock et al. (1998) studied the levels of bovine viral diarrhea virus in serum collected from 4 persistently infected calves at birth until 70 days of age and found virus titers between 1.0 and 7.0 cell culture infective doses₅₀/ml. Gailunas and Cottrill (1966) studied the presence and persistence of foot-and-mouth disease virus in bovine skin and reported highest average virus titers of 3.6 log₁₀ plaque-forming units (PFU) per g of skin. Highest virus titers were found in blood samples in very early phases of the infection with titers up to 5.5 log₁₀ PFU/ml. Van Alstine et al. (1993) isolated PRRS virus from infected pigs and reported average virus titers of 5 log₁₀/ml for lung tissue (range 3 - 6), 2.8 log₁₀ for spleen and thymus tissues (range <2 - 4), and 2.6 log₁₀ for serum samples (range 2 - 3).

Using a quantitative PCR, Zwettler et al. (2012) studied the hepatitis E virus load of different virus strains in organs and samples of infected pigs. The PCR method applied did not differentiate between free viral nucleic acids and particle associated genomes and thus might overrate the true viral particle load and infectivity. The authors reported maximum HEV copy numbers of 6.2 log₁₀ for bile and liver and 4.1 log₁₀ for kidney samples. The virus loads of the positive reference samples, a bile and a fecal sample, were 5.7 and 5 log₁₀, respectively.

Compared to the viral loads quoted above, the potential viral load of peritoneal membranes collected from healthy pigs after veterinary in vivo and post mortem inspection is most likely at the very low end. The peritoneal membrane (lining of the abdominal cavity) is collected from healthy pigs and infections of peritoneal membranes would be clearly visible. Furthermore, peritoneal membranes are not a predilection site for viral infections. In

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03005\QP-RA-03005-B.docx

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Release: 28.Feb.17
		Page: 8 of 20

pathological, histological or immunohistochemical studies, signs of infection or viral antigens can normally be detected in the parenchyma of the affected abdominal organs or around blood vessels in interstitial tissues, whereas the organ-surrounding peritoneal membranes are normally not affected. There is only one virus that regularly causes peritonitis: the feline infectious peritonitis coronavirus. However, the peritonitis symptoms of this disease seem to be mainly caused by the deposition of inflammatory exudates and fibrinous immune complexes on peritoneal membranes, while the virus is found in various tissues and tends to replicate preferably in macrophages (Pedersen 2014). While cases of peritonitis are mostly associated with bacterial infections, peritoneal membranes may nevertheless also be "contaminated" by viruses during a systemic viral infection. For example, cytomegalovirus and BK-polyomavirus, viruses known to cause chronic disease with distribution of the virus in various organs and body fluids, have been found in cases of peritonitis in peritoneal dialysis patients (Kiasari et al. 2013).

Based upon the accumulated data for viral loads of acute or chronically infected tissues, a viral contamination level $7 \log_{10}$ infectious units per gram tissue appears to be a worst-case assumption for susceptible porcine tissues infected by an acute virus infection. Considering the specifics for peritoneal membranes of healthy pigs, this value might be too high and $6 \log_{10}$ might be a more appropriate, realistic worst-case estimate for an unnoticed viral contamination level of peritoneal membranes of healthy pigs.

7 VIRAL SAFETY MEASURES

Apart from manufacturing under controlled conditions in a clean room environment by healthy employees to control the contamination of the product in the Matricel facility, the viral safety of the DBM products is based on two pillars:

The first line of defence in the control of viral contamination of the products is the harvesting of porcine tissues under strict veterinary control in compliance with ISO 22442-2 to prevent tissue harvesting from diseased animals that are potentially infected with viruses.

The second line of defence is the incorporation of viral inactivating sub-processes within the product manufacturing process. The Matricel manufacturing/purification process of porcine peritoneal tissues inherits different process elements with the potential for viral inactivation.

These are:

- Sub-process 1: For disinfection a treatment of the tissues with at least 1.0 N NaOH and 4.0 M NaCl is performed at least at 20°C for at least 90 minutes.
- Sub-process 2: For chemical defatting the tissues are treated in 98% to 100% acetone for at least 18 hours at ambient temperature.
- Sub-process 3: During the alkali treatment the tissues are purified with at least 0.1 N NaOH (pH > 13) for 22 to 25 hours at ambient temperature, and
- Sub-process 4: Subsequently an acidic treatment with at least 0.1 N HCl (pH < 1.0) is performed for 20 to 22 hours at ambient temperature.
- Sub-process 5: Terminal sterilization by ethylene oxide (EO) gas treatment (HA2 routine cycle 05; Steam injection 16-25mbar, EO concentration 644-686 mg/l, treatment time 239-241 min., Treatment temperature 42-50°C).

Viral reduction/inactivation studies have been performed for sub-processes 2, 3, 4, and 5. The experimental data will be summarized in section 8, 9, 10 and 11 below. The results will be discussed and a critical evaluation of the overall residual risk acceptability will be provided in section 12 of this Risk Analysis.

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
		Release: 28.Feb.17
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Page: 9 of 20

8 VIRAL SAFETY DATA AVAILABLE FOR BM COLLAGEN MANUFACTURING/PURIFICATION PERFORMED BY NEULAB (NL-STUDY)

8.1 Background information

The inactivation of the viruses by the acetone treatment (sub-process 2 described above) and NaOH treatment (sub-process 3 described above) was studied in co-operation with NewLab BioQuality AG (Gottfried-Hagen-Str. 62, D-51105 Köln, Germany). All sub-process steps were adjusted to worst case conditions (e.g. shortest treatment time, lowest concentration of chemicals and temperature). Test items were spiked with model viruses and before and after the respective treatments, samples were withdrawn and assayed for their virus titer by endpoint titration.

The study was conducted according to the following guidance documents valid in 2005:

- Anforderungen an Validierungsstudien zum Nachweis der Virussicherheit von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma (Paul Ehrlich Institut und Bundesgesundheitsamt; May 4, 1994)
- Note for Guidance on Virus Validation Studies (CPMP/BWP/268/95, Final Version 2; February 29, 1996)
- Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products (CPMP/BWP/269/95, Revision 3, January 25, 2001)
- EN 12442-3:2000 (Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices – Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible agents).

8.2 Selection of viruses

In discussions with the viral experts of NewLab and according to the Note for Guidance on Virus Validation Studies the following selection criteria were considered during selection of the viruses:

1. Host of the virus (species);
2. Genome of the virus (DNA or RNA) and;
3. Structure of the virus (enveloped or non-enveloped).

The selected viruses should be preferably of porcine origin, i.e. the same origin as the source tissue from which the collagen is isolated. Secondly, the viral genome should include a double stranded virus. Thirdly, due to significant differences in resistance between enveloped and non-enveloped viruses, a non-enveloped and a non-enveloped virus should be studied. Based upon those criteria, pseudorabies virus and porcine parvovirus were chosen as model viruses.

Pseudorabies virus (PRV, suid herpesvirus 1). This virus belongs to the herpesviridae family, alphaherpesvirinae subfamily, varicellovirus genus. The virions are enveloped, have icosahedral symmetry with 120 to 200 nm diameter. The genome consists of a double-stranded DNA. This virus has a medium resistance to various physicochemical treatments.

Porcine parvovirus (PPV). This virus belongs to the parvoviridae family, parvovirinae subfamily, parvovirus genus. The virions are icosahedral non-enveloped particles with a 18-26 nm diameter. The genome consists of a single stranded DNA. This virus has a very high resistance to various physicochemical treatments.

8.3 Definition of worst case process and experimental conditions

Chemical defatting - acetone treatment: BM collagen manufacturing involves the treatment of porcine tissue with acetone, as part of the chemical defatting step in the purification process. The chemical defatting step consists of three successive acetone washes (Step #1, Step #2, and Step #3) and a water wash. The process step that was validated is Step #2 of the defatting sub-process. Step #2 of this sub-process describes that the porcine tissue is treated at room temperature in 15 liters of acetone for a minimum of 18 hours and a maximum of 14 days under continuous stirring during working hours. The density of the acetone should be below 0.805 g/cm³.

matricel	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
		Release: 28.Feb.17
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Page: 10 of 20

Based on the description above, worst case conditions for the acetone treatment were defined as follows: Treatment with acetone (density not below 0.805 g/cm³) for 18 hours at 18 °C.

NaOH treatment: BM collagen manufacturing involves the treatment of porcine tissue with NaOH. The sub-process step to be validated describes that the porcine tissue is treated at room temperature in 25 liters of a NaOH solution for a minimum of 22 hours and a maximum of 25 hours. The NaOH solution should have a concentration equal to or more than 0.1 N.

Based on the description above, worst case conditions for the 0.1 N NaOH treatment are defined as follows: Treatment with a NaOH solution (concentration 0.1 N) for 22 hours at 18 °C.

Justification for the scaled down parameters and details on the loading of the test item with virus particles can be found in the NewLab report. The critical parameters defined above are monitored during routine production. This guarantees that the experimental conditions during viral inactivation testing are also met during routine manufacturing/purification conditions.

8.4 Calculations

In the NL-study, test items were spiked with model viruses at a defined titer. Before and after the respective treatments, samples were withdrawn and monitored for virus titer by endpoint titration. The reduction factors achieved by the respective treatments were calculated as follows:

$$\text{Reduction factor } R = \log_{10} A_0 - \log_{10} A_n$$

A_0 : total viral load in the control (media/NaCl)

A_n : total viral load in the process sample

The results reported here are the worst-case experimentally estimated reduction factors obtained including the 95% confidence limits. A detailed description of all calculations can be found in the NewLab report.

8.5 Results

All viral clearance studies were performed in duplicate. A summary of the results is presented in Table 2 below. A detailed description of the results of the study can be found in the NewLab report.

Chemical defatting - acetone treatment: PRV was inactivated to the limit of detection by acetone treatment. PPV was not inactivated by acetone treatment. The viral input could almost completely be recovered from the spiked test item.

NaOH treatment: Both, PRV as well as PPV, were inactivated by 0,1 N NaOH treatment.

Table 2: Worst-case reduction factors ($\pm$ the 95% confidence limits) obtained in the NL-study.

Treatment	PRV		PPV	
	Run 1	Run 2	Run 1	Run 2
Acetone treatment	$\geq 4.61 \pm 0.28$	$\geq 4.55 \pm 0.20$	0	0
NaOH treatment	3.97 ± 0.29	3.97 ± 0.22	6.00 ± 0.26	4.69 ± 0.29

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
		Release: 28.Feb.17
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Page: 11 of 20

9 VIRAL SAFETY DATA AVAILABLE FOR BM COLLAGEN MANUFACTURING/PURIFICATION PERFORMED BY LANCASTER LABS (LL-STUDY)

9.1 Background information

A second experimental viral inactivation study was performed in co-operation with Genzyme - a Sanofi Company, 64 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, as a sponsor. Genzyme is a long-term partner of Matricel, and both companies have identical interest in establishing the viral inactivation capability of the manufacturing/purification process used by Matricel to purify porcine peritoneal tissues. The facility conducting the study was Eurofins Lancaster Laboratories, Incorporated, Pharmaceutical Science Division, Viral Safety and Clearance Services, 2425 New Holland Pike, Lancaster, PA 17601.

The LL-study expanded upon the NL-study described above, with the identical sub-processes selected for analysis: Chemical defatting using acetone treatment and alkaline treatment. Other than the NL-study, the LL-study investigated multiple wash steps within the chemical defatting process and multiple time points during the alkaline treatment. In addition, the LL-study further expands upon the Matricel study by testing inactivation of a panel of five viruses that vary in size, envelope, genome type, and expected resistance to chemical inactivation.

The LL-study was conducted in accordance with:

- Q5A viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. Federal Register 1998 Sept 24;63(185):51075-51081.
- Note for Guidance on Virus Validation Studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, CPMP/BWP/268/95, February 14, 1996.
- Quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnological products derived from cell lines of human or animal origin (ICH Topic Q5A, Step 3 document) (CPMP/ICH/295/95).
- Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents (ANSI/AAMI/ISO 22442-3:2007).

9.2 Selection of viruses

The porcine origin of the membrane guided the selection of the model viruses for the clearance studies (Table 3). Pseudorabies virus (PRV) and porcine parvovirus (PPV) are of porcine origin. Porcine endogenous retrovirus (PERV) is a known gamma retrovirus found in swine; however, there is no validated infectivity assay for this virus. Xenotropic murine leukemia virus was selected as a representative gamma retrovirus for use as a model for PERV. Reovirus and bovine viral diarrhea virus were selected as non-specific model RNA viruses. These additional viruses were tested as models for possible contaminants arising during production. All assays used in this study have been validated according to ICH Q2.

Table 3: Viruses selected for the LL- study.

Virus	Family	Genome	Envelope	Size (nm)	Physicochemical resistance
Xenotropic murine leukemia virus (XMuLV)	Retro	RNA	Yes	80-110	Low
Pseudorabies virus (PRV)	Herpes	DNA	Yes	120-200	Medium
Reovirus type 3 (Reo-3)	Reo	RNA	No	60-80	High
Porcine parvovirus (PPV)	Parvo	DNA	No	18-24	Very high
Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV)	Flavi	RNA	Yes	50-70	Low

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
		Release: 28.Feb.17
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Page: 12 of 20

9.3 Definition of worst case process and experimental conditions

Chemical defatting - acetone treatment: The chemical defatting sub-process consists of three successive acetone washes (Step #1, Step #2, and Step #3) and a water wash. The moisture content of the acetone was expected to be the key parameter in the inactivation process. Historical values of acetone wash density (related to moisture content) were used to determine the worst-case conditions for each wash. Three standard deviations above the average moisture content were used as a basis for Steps #1 and #3. Step #2 is required by protocol not to exceed 0.805 g/cm³. The shortest allowable process duration, the lowest allowable wash temperature and the mildest mixing regime possible were used as other worst case approximations. A summary of the experimental conditions is provided below.

Step #1: After spiking and incubation, all six test samples were placed in conical tubes and washed with 17.4 % v/v moisture content in acetone for 90 minutes. Two samples were removed for viral load testing.

Step #2. The four samples that were not removed for analysis were transferred to fresh tubes and gently washed in 5% v/v moisture content in acetone for 2-2.5 hours, then transferred to an 18°C water bath for the balance of 18 hours. The four tubes were then transferred to a 33°C water bath for 30 minutes. Two samples were removed for viral load testing.

Step #3. The two remaining samples were transferred to fresh tubes and washed in 1% v/v moisture content in acetone for 90 minutes. The two tubes were transferred to a 33°C water bath for 30 minutes. The two samples were then removed for viral load testing.

NaOH treatment: The alkaline treatment sub-process consists of a 0.1 NaOH wash followed by HCl neutralization and sodium bicarbonate buffering. The shortest allowable process duration, the lowest allowable wash temperature, the smallest allowable solution volume and the mildest mixing regime possible were used as other worst case approximations. A summary of the experimental conditions is provided below.

After spiking and incubation, the six test samples were placed in conical tubes and 0.1N NaOH was added. The tubes were placed on a tube rotator for 1h, 5h, and 22h. At each time point, two samples were removed and immediately buffered with 0.357M sodium bicarbonate, neutralized with 1N HCl, and submitted for viral activity analysis.

Justification for the scaled down parameters and details on the loading of the test item with virus particles can be found in the LL-study reports. The critical parameters defined above are monitored during routine production. This guarantees that the experimental conditions during viral inactivation testing are also met during routine manufacturing/purification conditions.

9.4 Calculations

Virus titers and viral clearance factors were calculated according Eurofins Lancaster Laboratories procedure. The virus clearance factor (VCF) for each step was calculated as follows:

$$VCF = \log_{10} \left(\frac{(\text{Volume}) \times (\text{titer before processing})}{(\text{Volume}) \times (\text{titer after processing})} \right)$$

The Start sample titer was used for the "before processing" value as recommended in Q5A Guidance and is reported here in this risk analysis.

Additional VCFs for supernatants "after processing" and VCFs using hold samples or shipping controls as the comparator were calculated. These values are reported in the applicable original reports obtained from Lancaster Labs.

9.5 Results

All viral clearance studies were performed in duplicate. A summary of the results is presented in Table 4 and Table 5 below. A detailed description of the results can be found in the LL-study reports.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03005\QP-RA-03005-B.docx

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane		Release: 28.Feb.17
			Page: 13 of 20

Table 4: Viral clearance factors of the chemical defatting sub-process, using start samples as the comparator.

Test sample	Run 1		Run 2	
	VCF	95% Confidence Limit	VCF	95% Confidence Limit
XMuLV Step #1	≥5.22	0.07	≥5.07	0.13
XMuLV Step #2	≥5.22	0.07	≥5.07	0.13
XMuLV Step #3	≥5.18	0.07	≥4.98	0.13
PRV Step #1	≥5.71	0.03	≥5.93	0.06
PRV Step #2	≥5.71	0.03	≥5.93	0.06
PRV Step #3	≥5.71	0.03	≥5.93	0.06
Reo-3 Step #1	6.74	0.88	≥6.25	0.05
Reo-3 Step #2	≥6.26	0.09	≥6.25	0.05
Reo-3 Step #3	≥6.26	0.09	≥6.25	0.05
PPV Step #1	0.12	0.14	0.09	0.15
PPV Step #2	0.13	0.08	0.09	0.13
PPV Step #3	0.37	0.20	0.30	0.25
BVDV Step #1	≥5.09	0.11	≥5.13	0.08
BVDV Step #2	≥5.09	0.11	≥5.13	0.08
BVDV Step #3	≥5.09	0.11	≥5.13	0.08

Table 5: Tissue viral clearance factors of the alkaline treatment sub-process, using start samples as the comparator.

Test sample	Run 1		Run 2	
	VCF	95% Confidence Limit	VCF	95% Confidence Limit
XMuLV 1h	≥4.89	0.15	≥5.07	0.14
XMuLV 5h	≥4.89	0.15	≥5.07	0.14
XMuLV 22h	≥4.89	0.15	≥5.07	0.14
PRV 1h	≥5.89	0.09	≥5.71	0.12
PRV 5h	≥5.89	0.09	≥5.71	0.12
PRV 22h	≥5.89	0.09	≥5.71	0.12
Reo-3 1h	6.77	0.89	6.10	0.46
Reo-3 5h	≥6.29	0.14	6.80	0.88

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03005\QP-RA-03005-B.docx

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane		Release: 28.Feb.17
			Page: 14 of 20

Test sample	Run 1		Run 2	
	VCF	95% Confidence Limit	VCF	95% Confidence Limit
Reo-3 22h	6.47	0.62	≥6.32	0.13
PPV 1h	4.96	0.09	5.09	0.07
PPV 5h	4.81	0.14	4.94	0.06
PPV 22h	5.89	0.10	5.80	0.06
BVDV 1h	≥5.46	0.05	≥5.39	0.10
BVDV 5h	≥5.46	0.05	≥5.39	0.10
BVDV 22h	≥5.46	0.05	≥5.39	0.10

10 VIRAL SAFETY DATA FOR THE ACIDIC TREATMENT USED DURING BM COLLAGEN MANUFACTURING PERFORMED BY CHARLES RIVER (CRL-2 STUDY)

10.1 Background information

An additional experimental viral inactivation study was performed by Charles River Biopharmaceutical Services GmbH, Gottfried-Hagen-Str. 20, 51105 Köln, Germany (CRL2-study, study no. K2/M12/16). The CRL2-study investigated the viral clearance achieved by the acidic treatment.

The CRL2-study was conducted in accordance with:

- "Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals"
- "Note for guidance on virus validation studies"
- "Note for guidance on quality of biotechnological products" (ICH Q5A)
- "Points to consider in the manufacturing and testing of monoclonal antibody products for human use"
- "Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products"
- "Note for guidance on plasma derived medicinal products"
- Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents.

10.2 Selection of viruses

Porcine Parvovirus was chosen as a model virus for this study, as it represents extremely stable viruses with a high resistance against acid pH values. Furthermore, parvoviruses are considered potential porcine viral contaminants of the starting material.

Table 6: Viruses selected for the CRL2- study.

Virus	Family	Genome	Envelope	Size (nm)	Physicochemical resistance
Porcine parvovirus (PPV)	Parvo	DNA	No	18-24	Very high

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane		Release: 28.Feb.17
			Page: 15 of 20

10.3 Definition of worst case process and experimental conditions

The acidic treatment consisted of a 0.1N HCl treatment followed by direct recovery of the remaining viral load by a threefold wash with medium and an additional wash/virus elution step with 1 M NaCl. In control studies these conditions showed almost complete virus recovery. Virus reduction was determined after evaluating the worst case conditions of the manufacturing process. The shortest allowable process duration and the mildest mixing regime possible were used as other worst case approximations.

After spiking the test item and air drying, 0.1N HCl was added. The materials were mildly agitated using a stirrer for 1h, 5h, and 20h at room temperature. At each time point, two samples were removed, passed through the recovery procedure and tested for residual virus.

Justification for the scaled down parameters are on file at Matricel and details on the loading of the test item with virus particles can be found in the CRL2-study report. The critical parameters are monitored during routine production. This guarantees that the experimental conditions during viral inactivation testing are also met during routine manufacturing/purification conditions.

10.4 Calculations

For the calculation of the reduction factor of a process fraction the virus load of the process fraction is referred to the virus load of the load fraction (reduction factor).

$$R = \log_{10} A_0 - \log_{10} A_n$$

R: reduction factor
 A_0 : reference virus load
 A_n : sample / process virus load

Some samples were analyzed by large volume plating in addition to the endpoint titration. Because the tested volume in the LVP is much higher than the tested volume in the titration, the result of the LVP is statistically more reliable. Consequently, the reduction factor reported for such a sample is calculated using the viral load determined by LVP.

The load sample titer was used for the "reference virus load" value as recommended in Q5A Guidance and is reported here in this risk analysis.

10.5 Results

All viral clearance studies were performed in duplicate. A summary of the results is presented in Table 7 below. A detailed description of the results can be found in the CRL2-study report.

Table 7: Tissue viral clearance factors of the acidic treatment sub-process, using start samples as the comparator.

Test sample	Run 1		Run 2	
	LRF	95% Confidence Limit	LRF	95% Confidence Limit
PPV 1h	3.92	0.32	≥4.11	0.27
PPV 5h	≥6.55	0.30	6.77	0.27
PPV 20h	≥6.56	0.30	≥6.33	0.27

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Release: 28.Feb.17
		Page: 16 of 20

11 VIRAL SAFETY DATA FOR THE EO STERILIZATION METHOD USED DURING DBM MANUFACTURING PERFORMED BY CHARLES RIVER (CRL-1 STUDY)

11.1 Background information

An additional experimental viral inactivation study was performed by Charles River Biopharmaceutical Services GmbH, Gottfried-Hagen-Str. 20, 51105 Köln, Germany (CRL1-study, study no. K1/M12/16) by studying the viral clearance achieved by the EO sterilization method using a similar set of viruses as in the LL-Study above (the Reo-3 virus was not included since for this virus already sufficient reduction was demonstrated).

The CRL1-study was conducted in accordance with:

- "Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals"
- "Note for guidance on virus validation studies"
- "Note for guidance on quality of biotechnological products" (ICH Q5A)
- "Points to consider in the manufacturing and testing of monoclonal antibody products for human use"
- "Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products"
- "Note for guidance on plasma derived medicinal products"
- Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents.

11.2 Selection of viruses

The porcine origin of the membrane guided the selection of the model viruses for the clearance studies, as already presented in section 9.2 above. Pseudorabies virus (PRV) and porcine parvovirus (PPV) are of porcine origin. Porcine endogenous retrovirus (PERV) is a known gamma retrovirus found in swine; however, there is no validated infectivity assay for this virus. Xenotropic murine leukemia virus was selected as a representative gamma retrovirus for use as a model for PERV. Bovine viral diarrhea virus was selected as a non-specific model RNA virus. These additional viruses were tested as non-specific models for possible contaminants arising during production. All assays used in this study have been validated according to ICH Q2.

Table 8: Viruses selected for the CRL1- study.

Virus	Family	Genome	Envelope	Size (nm)	Physicochemical resistance
Xenotropic murine leukemia virus (MuLV)	Retro	RNA	Yes	80-110	Low
Pseudorabies virus (PRV)	Herpes	DNA	Yes	120-200	Medium
Porcine parvovirus (PPV)	Parvo	DNA	No	18-24	Very high
Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV)	Flavi	RNA	Yes	50-70	Low

11.3 Definition of worst case process and experimental conditions

Routine EO sterilization is performed by HA2 Medizintechnik GmbH, Am Bahndamm 11, 38820 Halberstadt, Germany, using HA2 sterilization cycle 05, under mixed load conditions. The detailed description of cycle 05 is described in HA2 document FB-FG-109, current revision 07, released 14.Aug.2015. For process validation under worst case conditions, HA2 has defined half-cycle 05 conditions in accordance with the requirements of ISO 11135 (Annex B Conservative determination of lethal rate of the sterilization process – Overkill approach). These half-cycle 05 conditions have also been used as worst case conditions during the CRL1-study. A detailed description of the routine cycle 05 and half-cycle 05 conditions is provided in Matricel document QP-VR-03009-A. A summary is provided in Table 9 below.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03005\QP-RA-03005-B.docx

	Risk Analysis		Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane		Release: 28.Feb.17
			Page: 17 of 20

Table 9: Worst case conditions used during EO sterilization

Aspect of sterilization	Worst case conditions	Rationale
Mixed load configuration	1 pallet space of Sterilization Chamber 6 was used for the box containing the test items. The remaining 5 pallet spaces were filled with the worst case dummy pallets used by HA2 during validation activities.	The worst case dummy pallets contain 250 kg of PVC, a plastic known for its high EO absorbance. This created a worst case EO environment during the EO sterilization step.
Pre-stock holding	Was not performed.	This created worst case conditions when compared to routine cycle 05 conditions: T = $\geq 15^{\circ}\text{C}$ t = $\geq 12\text{h}$
Pre-conditioning	The "half-cycle 05 conditions" were used: T = 30.0-39.9°C RH = 0-50% t = 6-7h	This created worst case conditions when compared to routine cycle 05 conditions: T = 40.0-50.0°C RH = 50-85% t = 7-48h Note: This step is crucial to create the moist/warm conditions to allow the EO to become an active sterilizing agent. Therefore it cannot be deleted.
EO sterilization	The "half-cycle 05 conditions" were used: Steam = 0-16mbar EO = 626-651 mg/l t = 119-121 min. T = 32.0-41.9°C	This created worst case conditions when compared to routine cycle 05 conditions: Steam = 16-25mbar EO = 644-686 mg/l t = 239-241 min. T = 42-50°C
Post-conditioning	The "half-cycle 05 conditions" were used: T = 30.0-36.9°C t = 19-20h	This created worst case conditions when compared to routine cycle 05 conditions: T = 37.0-47.0°C t = 20-48h Note: This step ensured that residual EO is effectively removed from the test items, to prevent prolonged activity of EO during transportation and interference with the viral clearance study (toxicity for indicator/propagation cells)
Quarantine storage	Was not performed.	Is not performed during routine sterilization of Matricel products

Details on the loading of the test item with virus particles can be found in the CRL2-study report. The critical parameters defined above are monitored during routine production. This guarantees that the experimental conditions during viral inactivation testing are also met during routine manufacturing/purification conditions.

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03005\QP-RA-03005-B.docx

matricel	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Release: 28.Feb.17
		Page: 18 of 20

11.4 Calculations

For the calculation of the reduction factor of a process fraction the virus load of the process fraction is referred to the virus load of the load fraction (reduction factor).

$$R = \log_{10} A_0 - \log_{10} A_n$$

R: reduction factor
A₀: reference virus load
A_n: sample / process virus load

Some samples were analyzed by large volume plating in addition to the endpoint titration. Because the tested volume in the LVP is much higher than the tested volume in the titration, the result of the LVP is statistically more reliable. Consequently, the reduction factor reported for such a sample is calculated using the viral load determined by LVP.

The load sample titer was used for the "reference virus load" value as recommended in Q5A Guidance and is reported here in this risk analysis.

11.5 Results

All viral clearance studies were performed in duplicate. A summary of the results is presented in Table 10 below. A detailed description of the results can be found in the CRL1-study report.

Table 10: Tissue viral clearance factors of the EO sterilization process, using start samples as the comparator.

Test sample	Run 1		Run 2	
	LRF	95% Confidence Limit	LRF	95% Confidence Limit
MuLV	≥3.99	0.22	≥4.11	0.25
PRV	≥5.00	0.31	≥4.58	0.32
PPV	6.33	0.24	6.98	0.23
BVDV	≥5.24	0.28	≥4.94	0.27

12 DISCUSSION AND CRITICAL EVALUATION OF THE OVERALL RESIDUAL RISK ACCEPTABILITY

A summary of the virus inactivation data obtained during our studies along with the cumulative overall log viral clearance factor is given in Table 11 below.

The LL-study experimentally confirmed the results found in the NL-study. Compared to the NL-study, the LL-study investigated multiple wash steps within the chemical defatting process and multiple time points during the alkaline treatment.

The chemical defatting process step is highly effective in inactivating virus, with viral clearance factors of ≥ 4.9 log₁₀ for all of the viruses tested except for PPV, a non-enveloped virus. No XMuLV, PRV, Reo-3 or BVDV virus was detected after chemical defatting Step #1, despite its short duration (90 minutes), high moisture content (17.4 % v/v) and mild temperature. The two subsequent chemical defatting steps are of longer duration, lower moisture content, and include treatment at elevated temperature, all of which should contribute to further reducing the activity of viruses susceptible to acetone exposure.

Alkaline treatment proved to be a robust method for viral inactivation, i.e. significant viral clearance is already observed during the early stages (1-5 hours) of the treatment of 22 hours. Alkaline treatment is effective against

\\Sbs\Document Control\QP documents\QP-RA\QP-RA-03005\QP-RA-03005-B.docx

	Risk Analysis	Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane	Release: 28.Feb.17
		Page: 19 of 20

all five viruses, including the non-enveloped viruses. No XMuLV, PRV, or BVDV virus was detected at the end of this process step. The minimum viral clearance factor determined at the end of the process ranged from 3.97 to ≥ 6.32 for the five viruses tested.

Acidic treatment proved to be a robust method for viral inactivation i.e. significant viral clearance is already observed during the early stages (1 or 5 hours) of the treatment of 20 hours. Acidic treatment was tested only for PPV, the virus with highest physico-chemical resistance effective. No PPV virus was detected at the end of this process step. The minimum viral clearance factor determined at the end of the process was ≥ 6.33 .

EO sterilization was effective against all viruses tested (MuLV, PRV, PPV and BVDV). Under worst case conditions, no virus was found after the treatment for MuLV, PRV and BVDV, while a log reduction reduction of 6.33 was found for PPV.

Based upon the data summarized above, the DBM manufacturing process involves four proven and highly effective virus inactivation/reducing steps for enveloped viruses (MuLV, PRV, and BVBV), including those enveloped viruses that are more resistant (e.g. PRV) than the majority of the lipid containing viruses. The cumulative viral clearance factor for enveloped viruses was in any case greater than $13.10 \log_{10}$.

Reoviruses, mainly representing medium and highly resistant, non-enveloped viruses with a more complex architecture, such as adenoviruses, poxviruses and other members of the reoviridae family (rota- and banavirus) are strongly affected by all three tested virus reducing/inactivation steps, resulting in a cumulative viral clearance factor of at least $12.57 \log_{10}$. Reo-3 was included in only two of the four experimental studies, therefore this cumulative viral clearance factor of at least $12.57 \log_{10}$ must be considered an underestimation of the real viral clearance.

PPV, one of the most resistant viruses known and representative for any naked virus of high or very high resistance (e.g. anelloviruses, astroviruses, circoviruses, hepeviruses, picornaviruses, and other members of the parvoviridae family, namely boca- and hokoviruses) is effectively inactivated by three of the tested methods with a cumulative viral clearance factor of at least $17.35 \log_{10}$.

Compared to a realistic worst-case viral contamination level of $6 \log_{10}$ for the peritoneal membrane raw material, the cumulative viral clearance factors indicate a very high safety margin of ≥ 6 logs for all viruses including extremely stable, small, non-enveloped viruses. A safety margin of 6 logs means that even if a high viral contamination of the raw material should occur, the DBM process would reduce the contaminating virus to less than one millionth of an infectious dose.

We conclude that the DBM manufacturing process reproducibly and reliably renders a safe product regarding its viral safety.

matricel	Risk Analysis		Document: QP-RA-03005-B
	Viral safety of Dental Barrier Membrane		Release: 28.Feb.17
			Page: 20 of 20

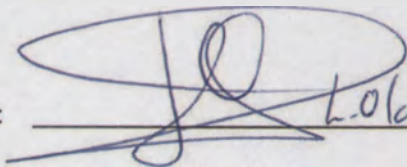
Table 11: Cumulative viral clearance factors obtained in all experimental viral inactivation studies performed.

Treatment	XMuLV		PRV			Reo-3		PPV			BVDV	
	LL-study	CRL1-study	NL-study	LL-study	CRL1-study	LL-study	CRL1-study	NL-study	LL-study	CRL1 and CRL2-study	LL-study	CRL1-study
Chemical defatting - Acetone treatment	≥4.98		≥4.55	≥5.71		≥6.25		0*	0*		≥5.09	
NaOH treatment	≥4.89		3.97	≥5.71		≥6.32		≥4.69	5.80		≥5.39	
HCl treatment										≥6.33		
EO sterilization		≥3.99			≥4.58					6.33		≥4.94
Cumulated log clearance factor	≥13.86		≥13.10 - ≥16.00			≥12.57		≥17.35 - ≥18.46			≥15.42	

*values less than 1.00 were not included in the sum calculation
Only the lowest log reduction values of repeated runs of a study were included in the table.

matricel	Verification Report	Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1	Release: 27.Jan.14 Page: 1 of 19

PREPARED BY:

 L. Olde Damink

DATE: 27 Jan'14.

1. INTRODUCTION

The Matricel Dental Barrier Membrane (DBM) is a porcine membrane intended to be used in dental applications as a barrier membrane for Guided Tissue Regeneration (GTR) and Guided Bone Regeneration (GBR) to support the growth of new tissue and bone. The verification study summarized in this report was designed to answer questions raised during the review of 510(k) premarket notification K123697 to FDA. The study was performed by Toxikon, 15 Wiggins Ave. Bedford MA, USA under number 13-02011-G1. The study conformed to the current FDA 21 CFR Part 58 Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies. This report is prepared to provide a summary of the final report obtained from Toxikon.

The purpose of the study was to evaluate the DBM membrane for its degradation rate after implantation over dental extraction sockets, compared to the predicate membrane Geistlich Resorbable Bilayer Membrane Bio-Gide. The study assessed tissue integration and reaction to the membranes. In addition the amount of bone formation at the adjacent implanted bone defect was measured in order to verify that the tissue reaction to the membranes did not interfere with the adjacent bone formation taking place at the grafted site. For this purpose the dental extraction sockets were filled with bone graft material (Bio-Oss® spongiuous bone substitute). Grafted sites were evaluated for bone regeneration, bone resorption and remodeling, ingrowth of surrounding tissues, inflammation, and effect on surrounding tissues.

2. REFERENCES

- Final GLP Report 13-02011-G1: Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs.
- Giannobile W, Nevins M. Osteology Guidelines for Oral and Maxillofacial Regeneration. Preclinical Models for Translational Research. Osteology Foundation. Quintessence Publishing 2011.

3. MATERIALS

For this animal study, the Geistlich Resorbable Bilayer Membrane Bio-Gide was selected as the predicate device. Both the Matricel DBM (also referred to as test article) and predicate device (also referred to as control article) are derived from porcine tissue and share similar technological and biochemical characteristics. The Matricel DBM and Bio-Gide membrane contain Type I with Type III collagen and elastin fibers. Furthermore, the available sizes and weight per unit surface area (surface weight) of the Matricel DBM are within the specifications of Bio-Gide. Both the proposed membrane and Bio-Gide are not chemically crosslinked and are resorbable over time. Both the proposed and the predicate devices are intended for use for GBR and GTR during specific dental procedures involving implantology and periodontology. The following materials were used during the study:

Test Article: Matricel Dental Barrier Membrane (Matricel GmbH), Lot/Batch Number REM1520-1301, Use-by date: 2016-03.

Control Article: Resorbable Bilayer Membrane Bio-Gide (Geistlich Pharma), Lot/Batch Number 00120797 Use-by date: 2015-08.

Bone Graft Material: Bio-Oss® spongiuous bone substitute, large granules, 1-2 mm (Geistlich Pharma), Lot/Batch Number 00120782 Use-by date: 2015-11 and Lot/Batch Number 00130073 Use-by date: 2015-09.

matricel	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 2 of 19

4. RATIONALE FOR THE DESIGN OF THE STUDY

As part of the experiments to demonstrate the substantial equivalence in terms of safety and performance of the Matricel DBM compared with the predicate device, the in vivo implantation study summarized in this report was performed. Both the proposed membrane and the predicate membrane were evaluated for degradation rate after implantation over dental extraction sites which were filled with bone graft material.

Four (4) animals were euthanized at each time point: Day 7, Day 42, and Day 84. The time points were selected based on the degradation data available from previous in vivo experiments. The Day 7 animals were intended to provide the base line data, the Day 42 animals to provide data for intermediately degraded membranes and the Day 84 animals to provide data for (almost) completely degraded membranes.

This study was designed to answer the following questions raised during the review of a 510(k) premarket notification to FDA:

- Degradation Rate
Is there a comparable rate of resorption for both membranes? In case of slow resorption rates, does this increase the risk of late inflammation and infection?
- Tissue Integration
Does the implanted membrane cause unacceptable tissue reactions, both clinically (wound dehiscence or other complications) as well as histologically?
- Bone formation
Does tissue reaction to the membrane interfere with the bone formation process, i.e. influence the amount of bone formation at the adjacent implanted bone defect? The presence of comparable levels of bone formation in sites covered with the proposed and predicate devices will aid in the demonstration of substantial equivalence in terms of device performance.

5. ANIMAL MODEL

Dogs were used in this study because they have historically been used in safety evaluation studies and the guidelines have no other approved alternative (non-animal) methods. The animal species, number, and route of test material administration were selected taking into consideration the recommendations provided by Giannobile and Nevins 2011 (see References section).

The oral cavity of the canine most closely represents the human oral cavity in terms of potential for microbial load, dentition, and contact with the bone grafting material (Bio-Oss® spongiuous bone substitute).

The oral route of exposure was selected because it is the intended route of human exposure. The test or control article was placed over a bone graft (Bio-Oss® spongiuous bone substitute) after tooth extraction. The Bio-Oss bone substitute is a state of the art bone grafting material in GTR and GBR. In addition, in clinical practice the use of Bio-Oss is frequently combined with the Bio-Gide membrane.

Four premolar teeth, both mandibular and maxillary premolar 4s, were surgically extracted in their entirety, including both roots. This resulted in a bone defect of approximately 15-20 mm length by 5 mm width by 20 mm depth. Extraction sockets were cleaned of any remaining soft connective tissue. The gingiva surrounding the extraction sockets were undermined. Each extraction socket was filled with Bio-Oss bone substitute. The right maxilla and mandible extraction sockets were covered with the test article. The left maxilla and mandible extraction sockets were covered with the control article. The membranes were trimmed as necessary to allow an overlap of approximately 2 mm between the membrane and the defect walls. The membranes were inserted between the gingiva and the bone such that the filled extraction sockets were completely covered. The test article membrane was tacked to the gingiva with non-absorbable suture to prevent the membrane from dislodging in case of wound dehiscence. Each extraction socket was closed by closing the gingiva over the membrane with non-absorbable sutures.

\\SBS\Document Control\QP documents\QP-VER\QP-VER-03005\QP-VER-03005-A.docx

matricel	Verification Report	Document: QP-VER-03005-A
		Release: 27.Jan.14
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1	Page: 3 of 19

The animals were fed a soft diet post-operatively for approximately 7 days to prevent interference of daily nutrition related forces with the operation sites. Other protective measures are not practical in the canine model. The animals were transitioned to a solid diet between Day 7 and Day 14.

A detailed description of the experimental procedure is provided in Section 7 of the final GLP report.

6. EVALUATION CRITERIA

Radiographic Observation

Animals were pre-screened for the study with dental radiographs performed during the week prior to the initial teeth extraction and administration of the test and control article to ensure that the animals had adult dentition. Dental radiographs of the upper and lower left and right fourth premolars were also taken for all study animals post-operatively and on the day of necropsy. Test and control article postoperative and pre-necropsy dental radiographs were evaluated for obvious differences in signs of bone resorption and bone formation in the sockets of the mandible and maxilla irrespective of the time point.

Clinical Observation

After implantation, animals were observed daily for implant site healing (wound dehiscence or other complications) and for clinical signs of toxicity for the entire duration of the study. Findings were recorded as they were observed.

Histopathology

Histopathology was performed using hematoxylin/eosin and Masson's trichrome stained sections of the implant sites. Each lesion was listed and coded by the most specific topographic and morphologic diagnoses, severity, and distribution (see Table 1 below). A five step/severity grading system was used to define gradable lesions for comparison between treated and control groups. Representative images from the stained slides and examples of scoring are provided in ATTACHMENT B of the final GLP report.

Each transverse section was evaluated and graded separately. The following parameters were assessed histopathologically at the test article-graft interface, the test article-soft-tissue interface, the test article-bone interface, and at the graft-bone interface:

- foreign debris,
- degree of hemorrhage,
- intervening non-calcified material (test and control article),
- amount of adjacent new bone formation (immature/woven bone vs. mature/lamellar bone),
- resorption/remodeling (presence and activity of osteoclasts),
- polymorphic nuclear cells,
- mononuclear cells (lymphocytes/ macrophages),
- plasma cells,
- giant cells,
- vascularization,
- fibrosis,
- fatty infiltrate, and
- necrosis.

matricel	Verification Report	Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1	Release: 27.Jan.14
		Page: 4 of 19

Table 1: Details of the histopathological scoring system used.

Sites	Grading Scale	Terms
A= Upper left tooth, Rostral third of implant site.	0 = Normal	F = Focal
B= Upper left tooth, Middle region of implant site.	1 = Minimal	M = Multifocal
C= Upper left tooth, Caudal third of implant site.	2 = Mild	
D= Upper right tooth, Rostral third of implant site.	3 = Moderate	
E= Upper right tooth, Middle region of implant site.	4 = Marked	
F= Upper right tooth, Caudal third of implant site.	5 = Severe	
G= Lower left tooth, Rostral third of implant site.		
H= Lower left tooth, Middle region of implant site.		
I= Lower left tooth, Caudal third of implant site.		
J= Lower right tooth, Rostral third of implant site.		
K= Lower right tooth, Middle region of implant site.		
L= Lower right tooth, Caudal third of implant site.		

The upper and lower left sided sites (A-C and G-I) were control article implant sites. The upper and lower right sided sites (D-F and J-L) were test article implant sites. The term NA (not applicable) was used to denote when a particular section could not be evaluated due to lack of the proper tissue segments for evaluation. For example, when the Test or Control article was not present, the interface between that material and the bone graft material, soft tissue or bone could not be evaluated.

Histomorphometry

Histomorphometric analyses (membrane as well as bone and bone graft measurements) were performed on 3 Masson's trichrome stained sections from each site per dog. The histomorphometrist was blinded as to specimen identity when performing the measurements and analysis.

5. RESULTS

The most important results of the GLP study are summarized below.

Clinical Observations (Section 9.1 of the final GLP report)

Clinical observations were normal except for procedure related edema/swelling of the mandibular and maxillary regions for up to 6 days after the extractions. There were no findings of incisional dehiscence on clinical observations during the duration of the study, for neither test nor control membrane.

Summary of Radiographic Observations (Section 9.3 of the final GLP report)

All animals included in the study had adult dentition and were suitable for testing. There were no significant differences in the comparison of new bone formation between the left and right sides of dental radiographs as evident by comparing the radiographic opacity of the sockets of test and control articles. There was no evidence of bone resorption on any radiographs pre-necropsy for either test or control articles at any time points.

Histopathology (Section 9.4 of the final GLP report)

Note: In order to improve the readability of the histopathological results, the original scoring tables as provided in ATTACHMENT B of the final GLP report were re-organized to facilitate easier comparison between the data obtained for the test and control article. In addition, scorings that were not considered significant for all three necropsy times, due to the rare incidence (foreign debris, giant cells, fatty infiltrates and necrosis), were deleted from the re-organized tables. The re-organized tables are provided as attachments to this report.

	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 5 of 19

Day 7: No significant differences in the different aspects of the tissue reaction were noted between the control and test article groups at Day 7. Intervening non-calcified material (i.e. test or control article) had occasionally migrated away from the original implant site.

Day 42: No significant differences in the different aspects of the tissue reaction were noted between the control and test article groups at Day 42. The intervening non-calcified materials (test or control article) were at various stages of resorption, with smaller amounts of it noted at this time point compared to Day 7. In addition, the intervening non-calcified material had occasionally migrated away from the original implant site. Abundant new bone formation was noted at the areas of the extracted teeth. The bone grafts were undergoing active remodeling and were often attached to new woven bone.

Day 84: No significant differences in the different aspects of the tissue reaction were noted between the control and test article groups at Day 84. The intervening non-calcified materials (test or control article) were at advanced stages of resorption, with smaller amounts of it noted at this time point compared to Day 7. The amount and appearance of intervening non-calcified materials (test or control article) at Day 84 was similar to Day 42. In addition, the intervening non-calcified material (i.e. test or control article) had often migrated away from the original implant site. Abundant new bone formation was noted at the areas of the extracted teeth. The bone graft material was undergoing active remodeling and was often attached to new woven bone.

Histomorphology (Section 9.5 of the final GLP report):

Membrane Measurements: The individual data for membrane measurements at 7 days had values >0 at 7 days. At Day 42 and Day 84, there was only one membrane measurement (at 42 days) available, so no statistical analysis was performed on these data (see also the Discussion section below).

Bone and Bone Graft Measurements: In the membrane-adjacent ROI, due to the absence of membranes in almost all specimens collected after 7 days, there were no data to evaluate statistically except at 7 days, and there were no statistically significant differences between left and right at that time point.

In the membrane-distant ROI, Bone Area/Tissue Area increased with time and Bone Void Filler (BVF) Area/Tissue Area decreased with time (see Figure 1 below). There were no significant differences in total (mandibular + maxillary) values at any time point.

matricel	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 6 of 19

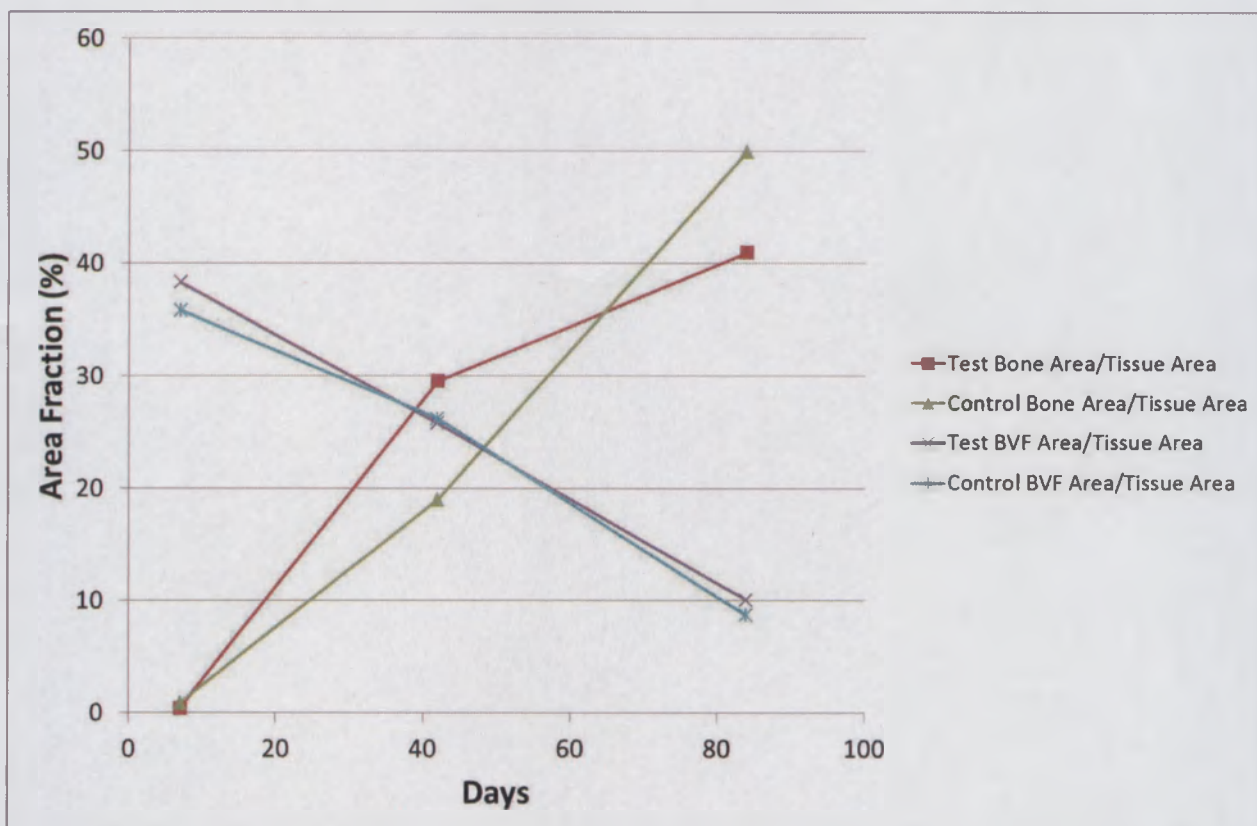


Figure 1: Bone Area/Tissue Area and Bone Void Filler (BVF) Area/Tissue Area for both test as well as control article, as a function of implantation time.

5. DISCUSSION

In this study, a canine extraction socket model was used to evaluate the test and control membrane for its degradation rate after implantation over dental extraction sockets. According to our knowledge, all reasonably possible measures were taken to prevent that normal animal behavior (eating, chewing, licking wounds, etc) would interfere with the stability of the implantation sites. However, these measures could not prevent that the implanted membranes had often migrated away from the original implant site, as described during histopathological evaluation.

In addition, artifacts caused by the histological preparation of the tissue sections were seen. Artifacts included splits or holes in the tissue sections, which appeared to represent tissue missing from the sections. In that case no bone histomorphometric measurements were made because it is impossible to determine how much tissue that should have been measured is missing. Pictures of every section are included in the Histomorphology Report (ATTACHMENT C in the final GLP report), so that this type of artifacts can be evaluated. As a consequence many measurements are missing from the histomorphometry, but these measurements are missing in a random fashion, so the remaining measurements are considered representative of the study results.

Migrated membranes and the artifacts caused by preparation of the tissue sections also explain the apparent difference in outcome of the membrane degradation data. Per the histomorphometry protocol, membranes and membrane-adjacent ROI were only measured if the membrane was present at the implantation site and can be reliably distinguished from the surrounding connective tissue. During histopathology, it was allowed to look at intervening non-calcified materials (test or control article) in the complete tissue section.

	Verification Report	Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1	Release: 27.Jan.14 Page: 7 of 19

During histomorphometry it was reported that tooth fragments were sometimes present in the tissue sections. These fragments resulted from the use of a bur during removal of any remaining root remnants and soft connective tissue from the extraction sockets. Although the extraction sockets were extensively rinsed after cleaning, this did not remove all the fragments.

7. CONCLUSIONS

This study was designed to answer the following questions raised during the review of a 510(k) premarket notification to FDA:

- Degradation Rate
Is there a comparable rate of resorption for both membranes? In case of slow resorption rates does this increase the risk of late inflammation and infection?
- Tissue Integration
Does the implanted membrane cause unacceptable tissue reactions, both clinically (wound dehiscence or other complications) as well as histologically?
- Bone Formation
Does tissue reaction to the membrane interfere with the bone formation process, i.e. influence the amount of bone formation at the adjacent implanted bone defect? The presence of comparable levels of bone formation in sites cover with the proposed and predicate devices will aid in the demonstration of substantial equivalence in terms of device performance.

The results of this study show that:

- Results - Degradation Rate
There were no differences in the degree of resorption or the extent of new bone formation between the test and control articles out to Day 84 following implantation.
- Results - Tissue Integration
There were no unacceptable tissue reactions observed during the study out to Day 84 following implantation. There were no differences in the inflammatory responses induced by the test and control articles implanted. There was no significant difference in the histological appearance between the test and the control articles after implantation. These results demonstrated that neither membrane induced any local toxic effect.
- Results - Bone Formation
There were no differences in the bone formation process when either the test article or the control article were used out to Day 84 following implantation

In summary, the results support that the Matricel DBM (test article) exhibits similar resorption and tissue reaction as compared to the Bio-Gide membrane (control article). On the basis of these results, for the purposes of the FDA 510(k) premarket notification, Matricel concludes that the Matricel DBM is substantially equivalent to the predicate Bio-Gide membrane.

ATTACHMENT 1													
Test/Control Article to Bone Graft Interface													
Day 7													
Jaw	Side	Article	Position	Animal/ Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/ Remodeling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	1D	1M	3F	0	0	0	0	0	1M	2M
				2D	2M	3F	0	0	3M	1M	0	2M	1M
				3D	2M	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				4D	1M	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
			Middle	1E	2M	3F	0	0	0	0	0	1M	1M
				2E	1M	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				3E	1M	3F	0	0	0	0	0	2M	1M
				4E	1M	3F	0	0	0	1M	0	2M	1M
			Caudal	1F	2M	3F	0	0	0	1M	0	1M	2M
				2F	2M	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				3F	0	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				4F	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
	Left	Control	Rostral	1A	3M	2F	0	0	3M	2M	0	0	1M
				2A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4A	2M	3F	0	0	1M	1M	0	2M	1M
			Middle	1B	2M	2F	0	0	3M	4M	0	0	1M
				2B	3M	3F	0	0	0	0	0	1M	2M
				3B	1M	3M	0	0	0	0	0	0	0
				4B	0	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
			Caudal	1C	2M	3F	0	0	0	1M	0	0	0
				2C	4M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				3C	1M	3F	0	0	1M	1M	0	2M	1M
				4C	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	0
Lower	Right	Test	Rostral	1J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3J	2M	3F	0	0	1M	1M	0	2M	1M
				4J	1F	1F	0	0	0	0	0	0	0
			Middle	1K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2K	1M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				3K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4K	0	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
			Caudal	1L	0	2F	0	0	4M	1M	0	2M	1M
				2L	2M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				3L	2M	3F	0	0	0	0	0	0	1M
				4L	2M	3F	0	0	3M	1M	0	1M	1M
	Left	Control	Rostral	1G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2G	1M	2F	0	0	0	0	0	0	1M
				3G	4M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				4G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	1H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2H	0	3F	0	0	2M	0	0	1M	1M
				3H	4M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				4H	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
			Caudal	1I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2I	1M	1M	0	0	0	0	0	0	0
				3I	2M	3F	0	0	2M	1M	0	2M	1M
				4I	1M	3F	0	0	0	0	0	1M	0

	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 9 of 19

ATTACHMENT 1													
Test/Control Article to Bone Graft Interface													
Day 42													
Jaw	Side	Article	Position	Animal/ Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calcified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/ Remodeling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	6D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13D	0	1F	3M	3M	0	0	0	0	2M
				14D	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Middle	6E	0	1M	1M	0	0	0	0	1M	3M
				7E	0	1F	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				13E	0	1M	4M	4M	0	0	0	1M	1M
				14E	0	1M	2M	1M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	6F	0	1F	1M	1M	0	0	0	0	3M
				7F	0	1F	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				13F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14F	0	1F	4M	3M	0	0	0	1M	1M
	Left	Control	Rostral	6A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7A	0	2F	0	0	1M	1M	0	1M	2M
				13A	0	1M	0	0	0	0	0	0	2M
				14A	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Middle	6B	0	1F	0	0	0	1M	0	0	3M
				7B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13B	0	2F	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				14B	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	6C	0	1F	0	0	1M	0	0	1M	2M
				7C	0	2F	1M	2M	0	0	0	1M	3M
				13C	0	2M	4M	3M	0	1M	0	1M	1M
				14C	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
Lower	Right	Test	Rostral	6J	0	1F	0	0	0	0	0	0	2M
				7J	0	1F	1F	0	0	0	0	2M	2M
				13J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14J	0	1F	1M	0	0	0	0	0	2M
			Middle	6K	0	2F	1F	0	0	0	0	0	2M
				7K	0	1F	0	0	0	1M	0	1M	2M
				13K	0	2M	1M	1M	0	1M	0	1M	2M
				14K	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	6L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7L	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				13L	0	2F	0	0	0	1M	0	1M	2M
				14L	0	2F	1F	0	0	1M	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	6G	0	2F	2M	0	0	0	0	1M	2M
				7G	0	2F	0	0	0	0	0	1M	1M
				13G	0	2M	2M	2M	0	1M	0	0	1M
				14G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	6H	0	2F	1M	1M	0	0	0	1M	2M
				7H	0	2F	2M	1M	0	0	0	1M	2M
				13H	0	2M	2M	1M	0	1M	1M	1M	1M
				14H	0	2F	0	0	0	1M	0	1M	1M
			Caudal	6I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				7I	0	2F	0	0	0	0	0	2M	1M
				13I	0	2F	1M	1M	0	1M	1M	1M	1M
				14I	1M	1F	1F	0	0	0	0	1M	2M

matricel	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 10 of 19

ATTACHMENT 1													
Test/Control Article to Bone Graft Interface													
Day 84													
Jaw	Side	Article	Position	Animal Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calcified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/Remodelling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	5D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	5E	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				10E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12E	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5F	0	2M	2M	2M	0	1M	0	1M	2M
				10F	0	1M	2M	2M	0	1M	0	1M	2M
				11F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12F	0	2M	2M	1M	0	0	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	5A	0	1F	2M	3M	0	0	0	1M	2M
				10A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	5B	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12B	0	1F	1F	1M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5C	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10C	0	1F	1F	1M	0	1M	1M	1M	2M
				11C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12C	0	1M	0	0	0	1M	0	1M	2M
Lower	Right	Test	Rostral	5J	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10J	0	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
				11J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12J	0	1F	1F	0	0	0	0	1M	2M
			Middle	5K	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10K	0	1M	1M	1M	0	0	0	1M	2M
				11K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12K	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5L	0	1F	1F	1F	0	0	0	1M	1M
				10L	1M	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				11L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12L	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	5G	1M	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10G	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				11G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12G	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Middle	5H	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10H	0	1M	0	0	0	0	0	2M	2M
				11H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12H	1M	2F	1M	1M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				11I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M

ATTACHMENT 2													
Test/Control Article to Soft Tissue Interface													
Day 7													
Jaw	Side	Article	Position	Animal Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/Remodelling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	1D	2M	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				2D	1M	2F	0	0	3M	1M	0	3M	1M
				3D	2M	3F	0	0	2M	1M	0	2M	1M
				4D	2M	3F	0	0	2M	1M	0	2M	1M
			Middle	1E	2M	3F	0	0	0	2M	0	2M	2M
				2E	2M	3F	0	0	1M	1M	0	2M	2M
				3E	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
				4E	1M	3F	0	0	1M	0	0	2M	1M
			Caudal	1F	1M	3F	0	0	2M	2M	0	3M	2M
				2F	2M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
				3F	1M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				4F	2M	3F	0	0	2M	1M	0	2M	1M
	Left	Control	Rostral	1A	1M	2F	0	0	2M	1M	0	0	3M
				2A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4A	0	3F	0	0	2M	1M	0	1M	1M
			Middle	1B	3M	2F	0	0	3M	3M	0	3M	1M
				2B	1M	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				3B	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
				4B	0	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
			Caudal	1C	3M	3F	0	0	0	1M	0	2M	2M
				2C	3F	0	0	2M	2M	0	0	3M	1M
				3C	1M	3F	0	0	0	1M	0	1M	0
				4C	1M	3F	0	0	2M	1M	0	1M	1M
Lower	Right	Test	Rostral	1J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3J	0	3F	0	0	0	0	0	0	0
				4J	1M	1F	0	0	2F	1F	0	0	0
			Middle	1K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2K	1M	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
				3K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4K	1M	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
			Caudal	1L	1M	2F	0	0	3M	1M	0	2M	1M
				2L	1M	3F	0	0	2M	1M	0	1M	1M
				3L	0	3F	0	0	0	0	0	0	1M
				4L	0	3F	0	0	2M	1M	0	2M	1M
	Left	Control	Rostral	1G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2G	1M	2F	0	0	1M	1M	0	0	1M
				3G	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	0
				4G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	1H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2H	1M	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
				3H	1M	3F	0	0	2M	1M	0	1M	1M
				4H	0	3F	0	0	1M	0	0	1M	M
			Caudal	1I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2I	0	1M	0	0	2M	1M	0	1M	1M
				3I	1M	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
				4I	1M	3F	0	0	2M	0	0	1M	1M

ATTACHMENT 2													
Test/Control Article to Soft Tissue Interface													
Day 42													
Jaw	Side	Article	Position	Animal Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calcified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/Remodelling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	6D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13D	0	2F	0	0	0	1M	1M	0	2M
				14D	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Middle	6E	0	1M	0	0	0	0	0	0	2M
				7E	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				13E	0	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
				14E	0	1M	0	0	0	1M	0	0	1M
			Caudal	6F	0	1F	0	0	0	1M	0	0	2M
				7F	0	1F	0	0	0	0	0	1M	3M
				13F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14F	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	6A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7A	0	2F	0	0	0	0	0	1M	1M
				13A	0	1M	0	0	0	0	0	0	3M
				14A	0	3F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Middle	6B	0	1F	0	0	0	1M	0	0	2M
				7B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13B	0	2F	0	0	0	0	0	1M	3M
				14B	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Caudal	6C	0	1F	0	0	0	0	2M	1M	2M
				7C	0	2F	0	0	0	1M	1M	0	2M
				13C	0	2M	0	0	0	0	0	0	2M
				14C	0	2M	0	0	0	0	0	1M	2M
Lower	Right	Test	Rostral	6J	0	1F	0	0	0	0	0	0	2M
				7J	0	1F	0	0	1M	1M	0	2M	1M
				13J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14J	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Middle	6K	0	2F	0	0	0	0	0	0	2M
				7K	0	1F	0	0	0	0	0	2M	2M
				13K	0	2M	0	0	0	0	0	1M	2M
				14K	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	6L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7L	0	1F	0	0	0	0	0	1M	1M
				13L	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				14L	0	2F	1F	0	0	1M	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	6G	1M	1F	0	0	0	0	0	0	2M
				7G	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				13G	0	2M	0	0	0	1M	2M	1M	2M
				14G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	6H	0	2F	0	0	1M	0	0	2M	2M
				7H	0	2F	0	0	0	0	0	0	2M
				13H	0	2M	0	0	0	0	0	1M	2M
				14H	0	2F	0	0	0	0	0	1M	1M
			Caudal	6I	0	2F	0	0	1M	1M	1M	1M	2M
				7I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				13I	0	2F	0	0	0	1M	2M	1M	2M
				14I	0	1F	0	0	0	0	0	2M	2M

matricel	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 13 of 19

ATTACHMENT 2													
Test/Control Article to Soft Tissue Interface													
Day 84													
Jaw	Side	Article	Position	Animal Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calcified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/Remodelling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	5D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	5E	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12E	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5F	0	2M	0	0	0	0	0	2M	2M
				10F	0	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
				11F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12F	0	2M	0	0	0	0	0	2M	2M
	Left	Control	Rostral	5A	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	5B	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12B	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5C	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10C	0	1F	0	0	0	1M	0	1M	2M
				11C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12C	0	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
Lower	Right	Test	Rostral	5J	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10J	0	1M	0	0	0	0	0	0	2M
				11J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12J	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Middle	5K	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10K	1M	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
				11K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12K	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5L	0	1F	0	0	0	0	0	1M	1M
				10L	0	2F	0	0	0	0	0	2M	2M
				11L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12L	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	5G	2M	2F	0	0	1M	1M	1M	1M	2M
				10G	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				11G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12G	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Middle	5H	0	2F	0	0	0	0	0	1M	1M
				10H	0	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
				11H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12H	1M	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10I	0	2F	0	0	0	0	0	2M	2M
				11I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M

	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 14 of 19

ATTACHMENT 3													
Test/Control Article to Bone Interface													
Day 7													
Jaw	Side	Article	Position	Animal Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calcified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/Remodeling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	1D	1M	3F	0	2M	0	1M	0	1M	2M
				2D	3M	2F	2M	3M	3M	1M	0	2M	1M
				3D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4D	1M	3F	0	1M	2M	1M	0	2M	1M
			Middle	1E	1M	3F	0	2F	0	1M	0	1M	1M
				2E	1M	3F	0	1M	0	1M	0	1M	1M
				3E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4E	0	3F	1M	3M	0	0	0	0	1M
			Caudal	1F	1M	3F	2M	2M	0	1M	0	1M	1M
				2F	2M	3F	0	3M	1M	1M	0	1M	1M
				3F	0	3F	0	3M	0	0	0	1M	0
				4F	1M	3F	2M	3M	1M	1M	0	2M	1M
	Left	Control	Rostral	1A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4A	0	3F	0	2M	1M	0	0	0	1M
			Middle	1B	2M	2F	0	3M	0	1M	0	1M	2F
				2B	0	3F	0	1M	0	1M	0	1M	1M
				3B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4B	0	3F	0	3M	0	1M	0	0	1M
			Caudal	1C	1M	3F	0	3M	0	2M	0	1M	3M
				2C	4M	3F	0	3M	0	1M	0	3M	1M
				3C	0	3F	1M	2M	1M	1M	0	2M	1M
				4C	0	3F	0	2M	0	0	0	0	1M
Lower	Right	Test	Rostral	1J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3J	2M	3F	0	2M	0	1M	0	1M	1M
				4J	0	1F	0	2M	0	0	0	1M	1M
			Middle	1K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2K	2M	3F	1M	3M	0	0	0	1M	1M
				3K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4K	0	3F	2M	1M	0	0	0	2M	1M
			Caudal	1L	0	2F	0	0	3M	1M	0	2M	2M
				2L	2M	3F	1M	1M	1M	1M	0	1M	1M
				3L	1M	3F	0	2M	1M	0	0	1M	1M
				4L	0	3F	2M	2M	1M	1M	0	1M	1M
	Left	Control	Rostral	1G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2G	0	2F	1M	1M	0	0	0	1M	1M
				3G	1M	3F	1M	2M	0	0	0	1M	2M
				4G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	1H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2H	0	3F	1M	1M	1M	0	0	0	1M
				3H	1M	3F	2M	1M	0	1M	0	1M	1M
				4H	0	3F	0	3M	0	0	0	0	1M
			Caudal	1I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2I	0	1M	0	1M	1M	0	0	2M	1M
				3I	0	3F	0	2M	0	1M	0	1M	1M
				4I	0	3F	0	1M	0	0	0	0	0

matricel	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 15 of 19

ATTACHMENT 3													
Test/Control Article to Bone Interface													
Day 42													
Jaw	Side	Article	Position	Animal Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/Remodeling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	6D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	6E	0	1F	0	2M	0	0	0	0	2M
				7E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Caudal	6F	0	1F	3M	3M	0	1M	0	0	1M
				7F	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				13F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Left	Control	Rostral	6A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14A	0	3F	1M	2M	0	0	0	1M	2M
			Middle	6B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13B	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				14B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Caudal	6C	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				7C	0	2F	3M	3M	0	0	0	0	2M
				13C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lower	Right	Test	Rostral	6J	0	1F	3M	3M	0	0	0	0	2M
				7J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	6K	0	2F	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7K	0	1F	0	3M	0	0	0	3M	2M
				13K	0	2M	0	0	0	0	0	1M	2M
				14K	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	6L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7L	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				13L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14L	0	2F	1F	0	0	1M	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	6G	0	2F	2M	3M	0	0	0	3M	1M
				7G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13G	0	2M	3M	2M	0	1M	0	1M	1M
				14G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	6H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7H	0	2F	0	2M	0	0	0	1M	2M
				13H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14H	0	1F	1M	2M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	6I	0	2F	1M	2M	0	0	0	1M	1M
				7I	0	2F	0	1M	0	0	0	1M	1M
				13I	0	2F	0	2M	0	0	0	0	2M
				14I	0	1F	0	2M	0	0	0	1M	2M

	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 16 of 19

ATTACHMENT 3													
Test/Control Article to Bone Interface													
Day 84													
Jaw	Side	Article	Position	Animal Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calcified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/Remodeling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	5D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	5E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12E	0	2F	1M	2M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10F	0	1M	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				11F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12F	0	2M	2M	2M	0	0	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	5A	0	1F	2M	3M	0	0	0	0	2M
				10A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	5B	0	2F	2M	3M	0	0	0	1M	2M
				10B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12B	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5C	0	2F	2M	3M	0	1M	0	1M	2M
				10C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12C	0	1M	2M	2M	0	0	0	1M	2M
Lower	Right	Test	Rostral	5J	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				10J	0	1M	2M	3M	0	0	0	1M	2M
				11J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12J	0	1F	1M	1M	0	0	0	1M	2M
			Middle	5K	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				10K	0	1M	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				11K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12K	0	1F	1M	1M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5L	0	1F	1M	1M	0	0	0	1M	1M
				10L	0	2F	3M	3M	0	0	0	0	2M
				11L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12L	0	1F	2M	3M	0	0	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	5G	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12G	0	0	1M	1M	0	0	0	1M	2M
			Middle	5H	0	2F	1M	1M	0	0	0	1M	2M
				10H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12H	0	0	1M	1M	0	0	0	0	1M
			Caudal	5I	0	2F	1M	2M	0	0	0	1M	2M
				10I	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				11I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12I	0	0	1M	1M	0	0	0	1M	2M

matricel	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 17 of 19

ATTACHMENT 4													
Bone Graft to Bone Interface													
Day 7													
Jaw	Side	Article	Position	Animal Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calcified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/Remodelling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibroblasts
Upper	Right	Test	Rostral	1D	1M	0	0	2M	0	0	0	1M	2M
				2D	0	0	2M	3M	0	0	0	2M	1M
				3D	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	2M
				4D	0	0	2M	2M	0	0	0	3M	2M
			Middle	1E	2M	0	2M	3M	0	0	0	0	2M
				2E	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	1M
				3E	0	0	3M	2M	0	0	0	4M	2M
				4E	0	0	1M	3M	0	0	0	1M	1M
			Caudal	1F	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				2F	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	1M
				3F	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				4F	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
	Left	Control	Rostral	1A	0	0	3M	2M	0	0	0	0	3M
				2A	2M	0	2M	1M	0	0	0	1M	2M
				3A	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
				4A	0	0	3M	3M	0	0	0	2M	1M
			Middle	1B	2M	0	2M	3M	0	0	0	2M	3M
				2B	2M	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				3B	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				4B	0	0	3M	3M	0	0	0	0	1M
			Caudal	1C	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				2C	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	1M
				3C	0	0	2M	2M	0	0	0	0	1M
				4C	2M	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
Lower	Right	Test	Rostral	1J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2J	0	0	0	1M	0	0	0	1M	1M
				3J	0	0	1M	1M	0	0	0	1M	2M
				4J	3M	0	2M	3M	0	0	0	3M	2M
			Middle	1K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2K	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
				3K	0	0	1M	2M	0	0	0	1M	1M
				4K	0	0	2M	1M	0	0	0	1M	1M
			Caudal	1L	1M	0	2M	2M	0	0	0	0	2M
				2L	0	0	2M	1M	0	0	0	1M	1M
				3L	0	0	1M	2M	0	0	0	1M	1M
				4L	3M	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	1G	1M	0	2M	3M	0	0	0	2M	1M
				2G	0	0	1M	1M	0	0	0	1M	1M
				3G	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				4G	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	1M
			Middle	1H	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
				2H	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	1M
				3H	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				4H	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
			Caudal	1I	1M	0	2M	2M	0	0	0	2M	1M
				2I	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	0
				3I	0	0	1M	2M	0	0	0	1M	2M
				4I	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	2M

	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 18 of 19

ATTACHMENT 4													
Bone Graft to Bone Interface													
Day 42													
Jaw	Side	Article	Position	Animal/ Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calcified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/ Remodelling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	6D	0	0	1M	3M	0	0	0	0	3M
				7D	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	1M
				13D	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	2M
				14D	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	1M
			Middle	6E	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7E	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	2M
				13E	0	0	4M	4M	0	0	0	2M	1M
				14E	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	1M
			Caudal	6F	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7F	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	1M
				13F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14F	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	1M
	Left	Control	Rostral	6A	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	4M
				7A	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	2M
				13A	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
				14A	0	0	3M	4M	0	0	0	2M	1M
			Middle	6B	0	0	4M	3M	0	0	0	3M	2M
				7B	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	1M
				13B	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	1M
				14B	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	6C	0	0	1M	2M	2M	1M	1M	1M	2M
				7C	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	2M
				13C	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	2M
				14C	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	1M
Lower	Right	Test	Rostral	6J	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7J	0	0	4M	4M	0	0	0	2M	2M
				13J	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				14J	0	0	3M	4M	0	0	0	2M	2M
			Middle	6K	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	1M
				7K	0	0	3M	3M	0	0	0	2M	1M
				13K	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
				14K	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	6L	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	2M
				7L	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	1M
				13L	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				14L	0	2F	1F	0	0	1M	0	1M	2M
	Left	Control	Rostral	6G	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7G	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	2M
				13G	0	0	4M	2M	0	0	0	2M	1M
				14G	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	1M
			Middle	6H	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7H	0	0	3M	1M	0	0	0	1M	2M
				13H	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				14H	0	0	2M	3M	0	0	0	2M	1M
			Caudal	6I	0	0	2M	4M	0	0	0	1M	1M
				7I	0	0	1M	4M	0	0	0	2M	1M
				13I	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				14I	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	1M

	Verification Report		Document: QP-VER-03005-A
	Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs Summary of GLP study 13-02011-G1		Release: 27.Jan.14
			Page: 19 of 19

ATTACHMENT 4													
Bone Graft to Bone Interface													
Day 84													
Jaw	Side	Article	Position	Animal/ Site	Hemorrhage	Intervening Non-Calified Material	Amount of New Bone Formation	Resorption/ Remodeling of Bone	Polymorphonuclear Cells	Mononuclear Cells	Plasma Cells	Vascularization	Fibrosis
Upper	Right	Test	Rostral	5D	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				10D	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				11D	0	0	1M	2M	0	0	0	1M	3M
				12D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Middle	5E	0	0	3M	3M	0	0	0	2M	2M
				10E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11E	0	0	2M	2M	0	0	0	2M	3M
				12E	0	0	1M	1M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5F	0	0	2M	2M	0	0	0	2M	1M
				10F	0	0	3M	2M	0	0	0	3M	2M
				11F	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	2M
				12F	0	0	1M	1M	0	0	0	2M	2M
	Left	Control	Rostral	5A	0	0	3M	4M	0	0	0	2M	2M
				10A	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	2M
				11A	0	0	3M	3M	0	0	0	2M	2M
				12A	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	3M
			Middle	5B	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				10B	0	0	3M	4M	0	0	0	2M	3M
				11B	0	0	2M	3M	0	0	0	2M	2M
				12B	0	0	4M	3M	0	0	0	3M	2M
			Caudal	5C	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	3M
				10C	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				11C	0	0	2M	2M	0	0	0	2M	3M
				12C	0	0	2M	2M	0	0	0	2M	2M
Lower	Right	Test	Rostral	5J	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	2M
				10J	0	0	3M	3M	0	0	0	2M	1M
				11J	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	1M
				12J	0	0	3M	2M	0	0	0	2M	1M
			Middle	5K	0	1F	1M	3M	0	0	0	2M	2M
				10K	0	0	4M	4M	0	0	0	2M	3M
				11K	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	1M
				12K	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Caudal	5L	0	0	3M	4M	0	0	0	2M	2M
				10L	0	0	4M	4M	0	0	0	2M	3M
				11L	0	0	3M	3M	0	0	0	2M	2M
				12L	0	0	3M	3M	0	0	0	2M	1M
	Left	Control	Rostral	5G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10G	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				11G	0	0	3M	3M	0	0	0	2M	2M
				12G	0	0	2M	2M	0	0	0	2M	2M
			Middle	5H	0	0	2M	2M	0	0	0	2M	1M
				10H	0	0	4M	4M	0	0	0	3M	2M
				11H	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	3M
				12H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Caudal	5I	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				10I	0	0	5M	4M	0	0	0	2M	3M
				11I	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				12I	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	2M

\\SBS\Document Control\QP documents\QP-VER\QP-VER-03005\QP-VER-03005-A.docx

Вх.№ 1946 /2017 Ф

Я, нижеподписавшийся нотариус, настоящим подтверждаю, что подпись на первой странице прилагаемого документа "Техническая информация" и подпись на первой странице прилагаемого документа "Инструкция по применению" - это подлинная подпись, которая была поставлена в моем присутствии,

Д-р Инго Хешель, 6 февраля 1961 года рождения, адрес компании Кайзерштрассе 100, 52134 Херцогенрат, Германия,

действуя не от своего имени, а от имени компании

Матрисел ГмбХ

с зарегистрированным офисом в Херцогенрат, Германия, которая зарегистрирована в Регистре компаний местного суда Аахена под HRB 8628.

Личность д-р Инго Хешель была доказана мне его паспортом № L75TK7CJ2.

После сегодняшней проверки электронного коммерческого регистра, я подтверждаю, что - компания Матрисел ГмбХ зарегистрирована в местном суде Аахен - коммерческий регистр - под HRB 8628,

Д-р Инго Хешель имеет право представлять компанию Матрисел ГмбХ с единоличными полномочиями представительства.

Я также подтверждаю, что копии документов, прилагаемых к этой папке, являются подлинными копиями документов, которые были представлены мне сегодня доктором Инго Хешелем, который заявляет, что документы служат для подачи досье на медицинское изделие в Российской Федерации.

Аахен. 15 сентября 2017

/Подпись/

Д-Р Томас Фёрл,

Нотариус в Ахене/Германия

Рельефная печать

нотариуса Томаса Фёрла

Титульный лист – оглавление

1а. Техническая информация	(подписано Инго Хешель)
1б. Инструкция по применению	(подписано Инго Хешель)
2. Сертификат №02444	(Дюрен)
3. Сертификат № 1012	(Эшвайлер)
4. Сертификат № QS-2100	(Медицинтехник)
5. QP – RA 03002-F	(Анализ рисков)
6. QP – RA 03005-B	(Анализ рисков)
7. QP – VER-03005-A	(Исследование на собаках)

[Перевод с английского и немецкого языков на русский язык]

[На бланке Управления района Дюрен]

Почтовый адрес:
Управление района Дюрен, 52348 Дюрен

Компания
«Матрисел»
Кайзерштр.100
52134 Херцогенрат

Администрация округа
Ведомство по ветеринарным делам и защите прав
потребителей

Административное здание: Мольткештр. 16, Дюрен, офис 12
Справочная информация: д-р Моунира Бишара-Рицк
Прямой номер телефона: 02421/22-1912
Факс: 02421/22-2022
Эл.почта: amt39@kreis-dueren.de
Для организации встречи необходима предварительная запись.
Время обслуживания по остальным вопросам:
пн.- чт.: 8.00 – 16.00, пт.: 8.00 – 13.00.

Ваш исходящий номер	Дата Вашего сообщения:	Наш входящий номер	Дата
			13 мая 2013 г.

Номер сертификата: 02444

Сертификат материала животного происхождения для использования в медицинских изделиях

Номер партии: 20035-1305

Страна, в которой был произведен забой животного
Географическое происхождение животного
Регистрационный номер скотобойни
Наименование и адрес компании

Федеративная Республика Германия
Северный Рейн-Вестфалия
ES 269
«Бернхард Френкен ГмбХ»
(Bernhard Frenken GmbH)
Парадизштр. 19, D-52349 Дюрен
(Paradiesstr. 19, D-52349 Düren)

Материал (официально признанных видов животных)
Возраст животного
Характер и количество ткани или органа
Используемый упаковочный материал
Количество контейнеров/упаковок
Имя ветеринарного врача
Дата(ы) отбора

свиной
5-6 месяцев
2 500 г брюшной мембраны
пластик
1
д-р Моунира Бишара-Рицк
13 мая 2013 г.

Подпись /подпись/
Ответственное лицо

[Круглая печать района Дюрен]

[Штамп:
Проверено и утверждено
Имя: Дата:
/подпись/ 24 июля 2013 г.]

Банковские реквизиты:
Сберегательная касса Дюрен: BLZ 395 501 10, счет
356 212, IBAN DE80 3955 0110 0000 3562 12,
SWIFT-BIC: SDUEDE33xxx
«Постбанк Кёльн», BLZ 370 100 50, счет 791 48 503

АТС:
(02421) 220

Интернет:
www.kreis-dueren.de

Адрес доставки:
Бисмаркштрассе 16
52351 Дюрен

Ветеринарное свидетельство

Я, нижеподписавшийся ветеринарный врач, свидетельствую, что материал, указанный в сертификате за номером 02444, был получен из животных, признанных пригодными для потребления человеком и прошедших до- и послеубойное исследование.

Выдано в *Дюрене*, дата: *11 сентября 2013 г.*

/подпись/

Подпись ветеринарного врача
Имя: д-р Моунира Бишара-Рицк

[Круглая печать
района Дюрен]

[Печать
ветеринарного врача]

[На бланке городского района Аахен]

[Круглая печать городского района Аахен]

Ведомство по ветеринарным делам и защите прав потребителей
Карло-Шмид Штрассе 4, 52146 Вюрзелен

Номер сертификата: 1012

**Сертификат материала
животного происхождения для
использования в медицинских
изделиях**

Номер партии: 20020-1204

Страна, в которой был
произведен забой животного

Федеративная Республика Германия

Географическое происхождение
животного

Северный Рейн-Вестфалия

Регистрационный номер
скотобойни

ES 1733

Наименование и адрес компании

«ФВЭ Эшвайлер эГ»
Индештрассе 20
D-52249 Эшвайлер

Материал (официально
признанных видов животных)

свиной

Возраст животного

5-6 месяцев

Характер и количество ткани
или органа

2200 г брюшной мембраны

Используемый упаковочный
материал

пластик

Количество
контейнеров/упаковок

1

Имя ветеринара

Д-р Хайде

Дата(ы) отбора

05 сентября 2012 г.

Подпись: */подпись/*
(ответственное лицо)

[Штамп:

Проверено и утверждено

Имя: Дата:

/подпись/ 13 сентября 2012 г.]

Администрация
городского района
А 39
Ведомство по
ветеринарным делам и
защите прав
потребителей

Административное
здание
Карло-Шмид Штрассе 4,
52146 Вюрзелен

Автоматическая
телефонная станция
0241/5198-0

Прямой номер телефона
0241/5198 3912

Телефакс
0241/5198-

Эл.почта:

Справочная информация
предоставляется г-жой
Биттнер

Офис 2-07

Номер документа
(пожалуйста, всегда
указывайте)
39.1-61.29-bit-

Дата
11 сентября 2012 г.

Центральный телефакс
02405/95018

Городская линия
0800/5198 000

Интернет
<http://www.staedtereion-aachen.de>

Банковские реквизиты:
Сберкасса Аахена
БИК 390 500 00
Счет 304 204
SWIFT: AACSD 33
IBAN: DE2139050000
0000304204

Текущий счет в почтовом
банке
БИК 370 100 50
Счет 1029 86-508 Кельн
SWIFT: PBNKDEFF
IBAN: DE5237010050
0102986508

Как добраться:
автобусные маршруты 1 и
16 до остановки
«Управление безопасности
дорожного движения»

Ветеринарное свидетельство

Я, нижеподписавшийся ветеринарный врач, свидетельствую, что материал, указанный в сертификате за номером 1012, был получен из животных, признанных пригодными для потребления человеком и прошедших до- и послеубойное исследование.

Выдано в: 52146 Вюрзелен, (дата) 11 сентября 2012

/подпись/

Подпись ветеринарного врача

Имя: д-р Хайде

[Круглая печать городского района Аахен]

[Перевод с английского и немецкого языков на русский язык]

[На бланке компании «Медсерт ГмбХ»]

Сертификат

Орган сертификации

«МЕДСЕРТ Общество по сертификации и испытаниям медицинских изделий ГмбХ»
(«MEDCERT Zertifizierungs- und Prüfungsgesellschaft für die Medizin GmbH»),
Пилатуспул 2, 20355 Гамбург, Германия
(Pilatuspool 2, 20355 Hamburg, Germany)

настоящим подтверждает то, что компания

«ХА2 Медикентехник ГмбХ»
(HA2 Medizintechnik GmbH)
Чайковскиштрассе 2, 38820 Хальберштадт, Германия
(Tschaikowskistraße 2, 38820 Halberstadt, Germany)

и предприятия этой компании, расположенные по адресам

Ам Бандамм 11, 38820 Хальберштадт, Германия
(Am Bahndamm 11, 38820 Halberstadt, Germany)
Штрассе дес Цванцигстен Юли 1, 38820 Хальберштадт, Германия
(Straße des 20. Juli 1, 38820 Halberstadt, Germany),

внедрили, применяют и поддерживают систему менеджмента качества в области:

Стерилизация медицинских изделий этиленоксидом в соответствии со стандартом
DIN EN ISO 11135:2014, включая соответствующий микробиологический и
химический текущий и заключительный контроль.

Соответствие системы менеджмента качества требованиям указанного ниже стандарта
подтверждено проверкой:

EN ISO 13485:2012 + AC:2012

Сертификат действителен до 31 марта 2019 г.

Номер отчета: 2100FS17F
Номер процесса: QS – 2100
Номер сертификата: 2100GB438160408B

Гамбург, 08 апреля 2016 г.

/подпись/

Орган сертификации «МЕДСЕРТ»
(Райнер Клатт)

[Логотип Немецкого органа аккредитации (ДАККС)]

ДАККС

Немецкий орган аккредитации

D-ZM-19630-04-00

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 1 из 39

Подготовлено:	/подпись/ Л. Олде Даминк	Дата: 07 марта 2016 г.
Проверено:	/подпись/ Л. Омелен	Дата: 07 марта 2016 г.
Проверено:	/подпись/ Г. Лимгиус	Дата: 07 марта 2016 г.
Проверено:	/подпись/ Ф. Шугнер	Дата: 07 марта 2016 г.
Утверждено:	/подпись/ И. Хешел	Дата: 07 марта 2016 г.

1 ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Данный анализ рисков является частью мероприятий по управлению рисками, проводящихся в отношении линейки изделий Барьерная мембрана дентальная ДБМ (Dental Barrier Membrane, DBM), описанных в таблице 1 ниже. При производстве изделий ДБМ в качестве исходного материала используется нефасованный коллаген.

Таблица 1: Обзор линейки изделий ДБМ

Тип изделия	Размер	Форма	Коммерческое обозначение	Часть №
Фиброзная поверхность сглажена	15×20 мм	Прямоугольная форма со скругленными краями	Remaix	REM1520
	25×30 мм			REM2530
	30×40 мм			REM3040
	15×20 мм		creos™ xenoprotect	N1520
	25×30 мм			N2530
	30×40 мм			N3040
Фиброзная поверхность несглажена	15×20 мм	Прямоугольная форма со скругленными краями	Osgide	OSG1520
	25×30 мм			OSG2530
	30×40 мм			OSG3040

С момента появления линейки изделий ДБМ как продолжения изделий ACI-Maix результаты проведения мер по управлению риском для изделий ACI-Maix используются в качестве отправной точки анализа изделий ДБМ. Была проведена систематическая оценка влияния измененной технологии на вероятность возникновения потенциально опасных ситуаций. При анализе риска применялась процедура анализа видов, последствий и критичности отказов (Failure mode and criticality analysis, FMECA) для определения безопасности медицинского изделия путем определения возможных опасностей и оценки рисков, связанных с использованием данного изделия.

Комментарий: Rемаix – это торговое наименование первого разработанного изделия ДБМ. Поэтому во многих документах, создаваемых на стадии разработки, в заголовке документа указано наименование Rемаix. Тем не менее, подобные документы применимы к текущей линейке изделий ДБМ.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 2 из 39

2. ЛИСТ УЧЕТА ВНЕСЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Изм. А	Первый выпуск.
Изм. В	Необходимость обновить первое изменение привела к следующим последствиям: - Решению запустить разработку изделия Remaix - ortho (QP-MT-03-23Jun08) - Завершение разработки и производства изделия (QP-PF-03001-C) - Окончание проверки Процесса разработки, проведенной «КуСиМед» (qcmед) 4 декабря 2008 г. как части программы внутренних проверок. Были введены улучшения в соответствии с двумя рекомендациями в Отчете о проверке Audit-report-Mat-081204. Эти данные были включены в данный Анализ рисков. - Исход клинической оценки мембраны Remaix (QP-CR-03001-A).
Изм. С	Пересмотрена номенклатура изделия в соответствии с Уведомлением о конструктивных изменениях QP-EC-12002. Обновлены квалификации участвующих в проекте сотрудников.
Изм. Д	Улучшен раздел документа о выпуске изделия для предотвращения проведения проверок и выпуска собственной продукции производителями. В линейку изделий добавлено изделие creos™ xeno.protect (QP-EC-13003). Официальное обновление FMESA для включения определения допустимого нижнего уровня вместо практически допустимого нижнего уровня в соответствии с EN ISO 14971:2012.
Изм. Е	Включение результатов валидационного исследования срока годности ДБМ. Включение оценки рисков, связанной с введением метода ротационной высечки, в раздел 12.5 (см. QP-RA-03006-A). Обновление разделов 12.2 и 12.3 после проведения мер контроля рисков, также в отношении контроля рисков был улучшен раздел 12.5, 12.2 и 12.3. Обновлены ссылки на клинические оценки.
Изм. F	Формальное обновление таблицы в разделе 6.3, так как нанесение этиленоксидной (ЭО) метки больше не применимо для второй барьерной системы после введения стерилизации нефасованного материала.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска EN ISO 14971	Издан: 07 марта 2016 г.
		Страница: 3 из 39

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КВАЛИФИКАЦИЯ УЧАСТВУЮЩЕГО ПЕРСОНАЛА

Анализ рисков был проведен представителями компании «Матрисел» (Matricel), указанными в таблице ниже. Кроме того, в данной таблице указаны квалификации и экспертиза исследователей, проводивших анализ рисков.

Имя	Квалификация	Экспертиза*
Инго Хешел	Прошел обучение на инженера-механика, ранее глава отделения НИОКР компании «Матрисел», стаж в области научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по медицинским изделиям >23 лет, клинический эксперт ASI-Maix и ДБМ.	Р, И, Ф, К.
Леон Олде Даминк	Прошел обучение на инженера-механика, глава отделения НИОКР, глава отделения анализа рисков и количественной оценки, ранее глава отдела производства компании «Матрисел», стаж в области разработки и производства медицинских изделий >18 лет, клинический эксперт ASI-Maix и ДБМ.	Р, П, Ф, К.
Лизетт Оммелен	Прошла обучение на инженера-химика, глава отделения контроля качества, стаж в области разработки и производства медицинских изделий >13 лет.	П.
Франк Шугнер	Прошел обучение на инженера-механика, глава отдела инженерно-технических работ, стаж в области инженерно-технических работ > 13 лет.	И, П.
Ганс Лемхёйс	Прошел обучение на инженера-механика, глава отдела производства, стаж в области инженерно-технических работ > 5 лет.	И, П.

*Р = эксперт по управлению рисками, И = инженерные/конструкторские работы, П = производство, Ф = функционирование изделий, К = клиническое применение изделий.

4. ЛИТЕРАТУРА

QP-DC-03001: Концепция дизайна мембраны для трансплантации костной ткани Rемаix. QP-RP-03001: План управления рисками для мембраны для трансплантации костной ткани Rемаix. QP-PF-03001: Технологическая схема производства и тестирования нефасованного коллагена. QP-PF-03002: Технологическая схема производства и тестирования зубной барьерной мембраны.
QP-RA-03001: Барьерная мембрана дентальная – Анализ рисков EN ISO 22442-1
QP-RA-03006: Изготовление мембран методом роторной высежки.
QP-CR-03001: Мембрана Rемаix – Оценка клинических данных
QP-CR-03002: Барьерная мембрана дентальная Matricel – Изделие, сертифицированный ЕС - Оценка клинических данных
QP-CR-03003: Барьерная мембрана дентальная Matricel – Представление Министерства здравоохранения Канады - Оценка клинических данных

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 4 из 39

EN ISO 14971: Медицинские изделия – Применение управления риском для медицинских изделий.

EN ISO 22442-1: Медицинские изделия, в которых используются ткани животных и их производные – Часть 1: Применение управления рисками

5. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Следующие определения, используемые при анализе рисков, встречаются в данном документе:

Термин	Определение
FMECA	Анализ видов, последствий и критичности отказов.
Анализ рисков	Систематическое использование доступной информации для выявления опасностей и оценки риска.
Вред	Физический ущерб здоровью людей, их имуществу или ухудшение условий окружающей среды.
Опасность	Возможная причина вреда.
Опасная ситуация	Обстоятельства, в которых люди, их имущество или окружающая среда подвержены одной или нескольким опасностям.
Вид отказа	Последовательность явлений (или одно явление), ведущая к возникновению опасности или опасной ситуации.
Риск	Сочетание вероятности нанесения вреда и тяжести этого вреда.
Числовой показатель риска	Цифровое значение, рассчитанное по результатам FMECA, допускающее проведение оценки приемлемости риска.
Безопасность	Отсутствие неприемлемого риска.
Контроль рисков	Корректирующие действия для снижения риска до приемлемого уровня.
Верификация	Подтверждение, через предоставление объективных доказательств, что установленные требования были выполнены.

6. ПРИМЕНЕНИЕ, ОПИСАНИЕ И ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА ИЗДЕЛИЯ

6.1 Описание изделия, показания к применению

Подробное описание изделия, его использования, пользователей и процесса использования можно найти в документах «Принцип разработки» (QP-DC-03001) и «План ведения мероприятий по управлению риском» (QP-RP-03001) для данного проекта.

6.2 Описание процесса производства

Изделие ДБМ изготавливается из нефасованного коллагена (НК) – очищенного коллагена, используемого компанией «Матрисел» для производства изделий из коллагена. Для получения подробной информации по процессу производства нефасованного коллагена, пожалуйста, обратитесь к документу QP-PF-03001. Для

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 5 из 39

получения подробной информации по процессу производства изделия ДБМ, пожалуйста, обратитесь к документу QP-PF-03002.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 6 из 39

6.3 Описание функций и компонентов

Все компоненты мембраны ДБМ и ее упаковки, на которые даны ссылки в шаблоне документа по анализу рисков (см. приложение 2), перечислены в данной таблице с подробным описанием их функций.

Компонент	Функция
Барьерная мембрана дентальная	Коллагеновая мембрана, содержащая трансплантационный материал костной ткани.
Первая система защиты стерильности	Представляет собой барьер для микроорганизмов для содержания мембраны ДБМ в стерильных условиях.
Вторая система защиты стерильности	Содержит внутреннюю упаковку. Обладает стерильной внутренней поверхностью. Содержит этикетку изделия. Допускает стерилизацию изделия.
Этикетка изделия	Содержит информацию об изделии и производителе.
Коробка изделия	Содержит упакованное изделие и Инструкции по применению. Содержит информацию о хранении и применении изделия, а также информацию о производителе.
Этикетка на коробке изделия	Содержит информацию об изделии.
Инструкция по применению	Содержит информацию для пользователя.
Этикетка на документации	Содержит информацию об изделии и производителе.
Транспортная коробка	Содержит упакованное изделие и ЭО метку при отправке в стерилизатор.
ЭО метка	Указывает на то, что была проведена стерилизация этиленоксидом.
Транспортная коробка для потребителя	Содержит изделие при отправке потребителю.

7 АНАЛИЗ РИСКОВ

Анализ видов и критичности отказов (FMECA), описанный в документе QS-SP-0403, используется в качестве инструмента для выявления и оценки опасностей и рисков, связанных с применением изделия и/или процесса. В отличие от руководства, описанного в СОП, процедура количественной оценки для Частоты возникновения и Определения была обновлена в соответствии с ожидаемым объемом ежегодных продаж в размере около 10000 изделий. Это позволяет произвести значимое сравнение с данными по анализу тренда производства в будущем и данными послепродажного мониторинга.

Результаты анализа FMECA представлены в Матрице анализа рисков, прикрепленной в приложении 2 к данному отчету. Анализ FMECA охватывает риски, связанные с применением нефасованного коллагена, а также изделия ДБМ.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 7 из 39

7.1 Руководство по содержанию Матрицы анализа рисков

Колонка 1: Выявление характеристик, которые могут повлиять на безопасность. Норматив EN ISO 14971 требует, чтобы производитель выявлял характеристики медицинского изделия, которые могут повлиять на безопасность. Руководство, представленное в приложении С, используется в качестве пособия для выявления всех характеристик медицинского изделия, способных повлиять на безопасность. Данные вопросы обсуждаются в нем с точки зрения всех людей, связанных с изделием (т.е. пользователей, специалистов по обслуживанию, пациентов и др.). Список не является исчерпывающим и не содержит всех медицинских изделий, и читателя информируют о том, что можно добавить вопросы, связанные с применением конкретного медицинского изделия, и пропустить вопросы, не связанные с применением конкретного медицинского изделия (обоснование содержится в приложении 2). Читателю также советуют не только рассматривать каждый вопрос в отдельности, но также рассматривать их в совокупности друг с другом.

Колонка 2: Порядковый номер для выявления каждой опасности и опасной ситуации.

Колонка 3: Возникновение опасности или опасной ситуации как следствие вида отказа изделия.

Колонка 4: Описание вида отказа, который должен случиться для возникновения опасности или опасной ситуации. Вид отказа может быть следствием одиночного явления или нескольких последовательных явлений.

Колонка 5: Указано необходимое количество явлений, описанных в колонке 4, для возникновения вида отказа ($n=0,1,2...$). Самый высокий риск коррелирует с видами отказов, которые могут возникнуть независимо от каких-либо явлений (т.е. $n=0$), другими словами, существование вероятности возникновения опасности или опасной ситуации, хотя изделие «совершенно».

Колонка 6: Степень тяжести: Индикатор степени тяжести потенциального вреда от возникновения опасности или опасной ситуации для пользователей, специалистов по обслуживанию, пациентов и др. Шкала оценки от 1 (один, лучший) до 10 (десять, худший). Подробные определения приведены в приложении 1.

Колонка 7: Частота возникновения: Вероятность возникновения вида отказа. Шкала оценки от 1 (один, лучший) до 10 (десять, худший). Подробные определения приведены в приложении 1.

Колонка 8: Обнаружение: Вероятность того, что вид отказа будет обнаружен в случае его возникновения. Шкала оценки от 1 (один, лучший) до 10 (десять, худший). Подробные определения приведены в приложении 1.

Колонка 9: Числовой показатель риска (ЧПР) (Numerical Risk Value, NRV): результат умножения показателей в колонках 6, 7 и 8 для получения числового значения,

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 8 из 39

соответствующего риску. Показатель варьирует от 1 (один, лучший) до 1000 (тысяча, худший). Цвет числового показателя риска характеризует приемлемость риска, как описано в пункте 7.2.

Колонка 10: Контроль/верификация риска. Если невозможно рассчитать ЧПР (например, в начале процесса разработки), в колонке указываются меры контроля и мероприятия по верификации, проведение которых требуется для проведения расчета. Если индекс ЧПР неприемлем, то в колонке указываются меры контроля риска (корректирующие действия), применение которых требуется для достижения приемлемого ЧПР (следует учесть, что применение мер по контролю риска должно быть рассмотрено в отношении введения новых опасностей или опасных ситуаций, рассмотренных в Плане управления рисками). Если ЧПР приемлем, то в колонке указываются проведенные мероприятия по верификации или контролю на местах.

Заметьте, что в случае, если ЧПР неприемлем и требуется проведение корректирующих действий для достижения приемлемого ЧПР, матрица анализа рисков, приведенная в приложении 2, будет расширена с добавлением дополнительных колонок для регистрации результатов проверки эффективности корректирующих мер и оценки остаточного риска после применения корректирующих действий.

7.2 Критерии приемлемости рисков

Для каждого риска оценивается три параметра: частота возникновения, степень тяжести и выявление. В целом, имеется три возможных интервала, в которых варьирует количественный показатель риска. Тем не менее, конечная приемлемость каждого риска определяется окончательным решением ответственного менеджера. Для рисков, находящихся под полным контролем и ответственностью компании «Матрисел» приемлемым является значение, располагающееся в Интервале 1. Для рисков, которые не контролирует компания «Матрисел», например, хранения и использования потребителем, приемлемым является значение, располагающееся в Интервале 2. Для всех рисков, оценка которых варьирует в Интервале 3, необходимо проведение мер по контролю риска, а затем дополнительной оценки рисков после проведенных мер.

Известно также, что риск, связанный с производством и использованием изделия и его компонентов, нельзя в полной мере оценить с использованием числового показателя. Поэтому для оценки приемлемости каждого отдельного риска применяются обширные данные по техническим и медицинским характеристикам.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 9 из 39

Интервал	Приемлемость риска	Числовой показатель риска	Обоснование
Интервал 1	В целом приемлемый	От 1 до 100	Максимальное значение ЧПР 100 будет гарантировать следующее: А. Виды отказов с высокой Частотой возникновения (Частота возникновения в интервале 8-10) и тяжелыми последствиями (Тяжелые последствия в интервале 7-10) будут приемлемыми только в том случае, если у них очень высокая вероятность обнаружения (Вероятность обнаружения 1) до их возникновения. Б. Виды отказов с тяжелыми последствиями (Тяжелые последствия в интервале 7-10) и низкой вероятностью обнаружения (Вероятность обнаружения 8-10) будут приемлемыми только в том случае, если у них очень низкая Частота возникновения (Частота возникновения 1).
Интервал 2	Насколько возможно низкий	От 101 до 150	Виды отказов, приводящие к такому значению ЧПР, будут приемлемыми только, если они связаны с легкими или умеренными опасностями.
Интервал 3	В целом неприемлемый	От 151 до 1000	Не применимо.

7.3 Матрица анализа рисков

Матрица анализа рисков представлена в приложении 2 к данному отчету. Исход анализа рисков, представленный в колонке «Риск», также обозначен цветами, указанными выше. В колонке «Контроль/верификация рисков» корректирующие действия по контролю рисков, в случае необходимости их проведения, отмечены **красным**, а мероприятия по верификации, в случае необходимости их проведения, отмечены **голубым**. Как следствие, по окончании успешного процесса управления рисками все значения ЧПР должны быть окрашены в **зеленый** цвет.

8 ПОЛОЖЕНИЕ О ПРИЕМЛЕМОСТИ РИСКОВ

Все обоснованно прогнозируемые риски, связанные с разработкой, производством и использованием зубной барьерной мембраны, должны быть учтены при проведении анализа рисков. Оценка была проведена в соответствии со всеми сведениями, имеющимися у компании.

Исходом проведенного анализа рисков служит то, что риски, связанные с возникновением всех рассмотренных опасных ситуаций, контролируются на приемлемом уровне.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 10 из 39

Мероприятия по верификации и валидации (проведенные добровольно или по требованию Европейских или международных стандартов) для обоснования оценки риска возникновения каждой опасной ситуации были успешно завершены.

Клиническую выгоду изделия ДБМ оценивали в соответствии с текущими версиями документов по клинической оценке.

По результатам взвешивания клинических выгод, описанных в текущих версиях документов по клинической оценке, и рисков, определенных в результате анализа рисков, было сделано заключение, что выгоды использования изделия ДБМ при проведении процедур аугментации зубной ткани перевешивает риски, связанные с его использованием.

Оценка выгоды/рисков была проведена с использованием всех имеющихся у нас данных.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 11 из 39

ПРИЛОЖЕНИЕ 1: Обзор классификаций, использованных при проведении анализа риска.

Колонка 6: Степени тяжести.

Характеристика	Описание вреда	Фактор
Возможно нанесение легкого вреда	Временное нежелательное воздействие на функции тела	1
	Легкая травма	2
	Легкое ухудшение состояния здоровья	3
Возможно нанесение умеренного вреда	Непродолжительное ухудшение функционирования тела (в днях)	4
	Умеренная травма	5
	Умеренное ухудшение состояния здоровья	6
	Постоянное нарушение функционирования тела	7
Возможно нанесение тяжелого вреда	Тяжелое ухудшение состояния здоровья	8
	Состояние с угрозой жизни	9
	Вероятность возникновения отказа, вероятнее всего, ведет к летальному исходу	10

Колонка 7: Частота возникновения

Характеристика	Качественная оценка	Количественная оценка	Фактор
Очень низкая	Возникновение явления маловероятно.	< 1 из 10000	1
Низкая	Явление может редко возникать.	1 из 10000	2
		1 из 2000	3
Редко	Явление произошло в нескольких случаях.	1 из 500	4
		1 из 200	5
		1 из 100	6
Возможно	Явление, вероятно, произойдет в некоторых случаях.	1 из 50	7
		1 из 20	8
Ожидаемо	Возникновения явления почти невозможно избежать.	1 из 10	9
		1 из 2	10

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 12 из 39

Колонка 8: Простота обнаружения.

Характеристика	Качественная оценка	Количественная оценка	Фактор
Очень высокая	При проведении контроля процесса возможное явление будет, скорее всего, обнаружено.	< 1 из 10000	1
		1 из 10000	2
Высокая	Имеется большой шанс обнаружить возможное явление при проведении контроля процесса.	1 из 2000	3
		1 из 500	4
Умеренная	При проведении контроля процесса возможное явление, возможно, будет обнаружено.	1 из 200	5
		1 из 100	6
Низкая	Возможное явление может быть не обнаружено при проведении контроля процесса.	1 из 50	7
		1 из 20	8
Очень низкая	При проведении контроля процесса тяжело выявить возможное явление.	1 из 10	9
Невозможно обнаружить	При проведении контроля процесса невозможно выявить возможное явление.	1 из 2	10

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 13 из 39

ПРИЛОЖЕНИЕ 2: Матрица анализа рисков для зубной барьерной мембраны для аугментации зубной ткани.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
1. Каково предусмотренное применение и каким образом должно использоваться медицинское изделие? Изделие ДБМ формирует барьер для защиты поражения, покрытого трансплантатом, от врастания соединительной ткани. Изделие не обеспечивает поддержания жизни. Изделие может быть с легкостью	1.1	Отсутствие успеха лечения вследствие изначального отсутствия барьерной функции.	Нарушение целостности изделия ДБМ вследствие прокола или разрыва исходных материалов при их получении.	1	6	2	2	24	100 % верификация отсутствия дефектов изделий при проверке.
	1.2	Отсутствие успеха лечения вследствие изначального отсутствия барьерной функции.	Нарушение целостности изделия ДБМ вследствие прокола или разрыва изделия при производстве.	1	6	2	2	24	100 % верификация отсутствия дефектов изделий при проверке.
	1.3	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная биodeградация вследствие нарушения нативности коллагена, являющегося следствием неправильного хранения после его получения.	1	6	2	2	24	Валидировано максимальное время хранения материала после его получения. Производственный контроль на местах.
	1.4	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная биodeградация вследствие нарушения нативности коллагена, являющегося следствием использования неверных концентраций химических веществ при	1	6	2	2	24	Производственный контроль на местах. Валидирован процесс производства.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 14 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
извлечено из участка имплантации в случае развития осложнений.			производстве.						
	1.5	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная биodeградация вследствие нарушения нативности коллагена, являющегося следствием более продолжительной или укороченной обработки материала при производстве.	1	6	2	2	24	Производственный контроль на местах. Валидирован процесс производства.
	1.6	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная биodeградация вследствие нарушения нативности коллагена, являющегося следствием использования слишком высоких или низких температур при производстве.	1	6	2	2	24	Производственный контроль на местах. Валидирован процесс производства.
	1.7	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная биodeградация вследствие недостаточной толщины изделия.	1	6	2	2	24	100 % верификация массы изделия при проверке изделия.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 15 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
	1.8	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная биodeградация вследствие развития инфекции в участке имплантации.	0	6	6	2	72	Предупреждение в Инструкции по применению (ИПП), что нельзя имплантировать в участках с активным развитием инфекции.
	1.9	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная биodeградация вследствие ранней экспозиции как следствия расхождения мягких тканей.	0	6	8	2	96	Расхождение мягких тканей представляет собой часто встречающееся незначительное осложнение. Оно может быть обусловлено факторами, связанными с хирургическим вмешательством и мембраной. На основании данных по биоэквивалентности можно сделать заключение, что частота развития подобных осложнений для изделия ДБМ аналогична частоте

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 16 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
									возникновения осложнений для лидирующего сейчас изделия на рынке. Связанные хирургические факторы описаны в ИПП (например, свободное закрытие).
2. Предназначено ли медицинское изделие для имплантации? Процедура имплантации будет проводиться на пациентах всех возрастов, массы и физического состояния. Изделие ДБМ имплантируют, формируя контакт	2.1	Несовместимость с тканью реципиента и, как следствие, нежелательная тканевая реакция.	Неэффективный процесс очистки и, как следствие, наличие в изделии неколлагеновых примесей, возможно, включающих иммуногены.	1	8	2	2	32	Производственный контроль на местах. Валидирован процесс производства.
	2.2	Несовместимость с тканью реципиента и, как следствие, нежелательная тканевая реакция.	Неэффективное удаление веществ, оставшихся в процессе производства и, как следствие, чрезмерное загрязнение материала.	1	4	2	2	16	Производственный контроль на местах. Валидирован процесс производства.
	2.3	Несовместимость с тканью реципиента и, как следствие, нежелательная	Нарушение нативности коллагена как следствие неправильных условий производства.	1	3	2	2	12	Производственный контроль на местах. Валидирован процесс производства.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 17 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
с челюстной костью, пациентам, находящимся в стабильном состоянии здоровья, нуждающимся в проведении местной регенерации костной ткани.		тканевая реакция.							
	2.4	Несовместимость с тканью реципиента и, как следствие, нежелательная тканевая реакция.	Продолжительный контакт с тканью реципиента (более 30 дней) привел к развитию нежелательной тканевой реакции.	0	3	2	10	60	Проведена оценка биосовместимости серий в соответствии с ISO 10993.
	2.5	Несовместимость с тканью реципиента и, как следствие, нежелательная тканевая реакция.	Однократный контакт с изделием привел к развитию нежелательной тканевой реакции на присутствующие в коллагене иммуногенные вещества.	0	4	2	10	80	Проведена оценка биосовместимости серий в соответствии с ISO 10993. Предупреждение в ИПП.
	2.6	Несовместимость с тканью реципиента и, как следствие, нежелательная тканевая реакция.	Многочисленные контакты с изделием привели к нежелательной тканевой реакции на присутствующие в коллагене иммуногенные вещества.	0	4	1	10	40	Проведена оценка биосовместимости серий в соответствии с ISO 10993. Предупреждение в ИПП.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 18 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
3. Какие материалы или составляющие входят в состав медицинского изделия, используются вместе с ним или находятся в контакте с медицинским изделием? Наблюдается ли нежелательный выброс энергии или веществ? Изделие ДБМ состоит из очищенного коллагена и	3.1	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия паразитов.	Неэффективный контроль за состоянием здоровья животного и, как следствие, выживание паразитов при производстве.	2	9	1	1	9	Заготовку материала производили в соответствии с EN ISO 22442-2. Дезинфекция свежих мембран была валидирована. Процесс производства был валидирован. Процесс стерилизации был валидирован. Подробное описание процедуры оценки см. в текущей версии QP-RA-03001.
	3.2	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия неопределенных патогенных организмов.	Выживание неопределенных патогенных организмов при производстве.	1	9	1	10	90	Проводился активный контроль за разработкой зоонозных лекарственных средств. Подробное описание процедуры оценки см. в текущей версии QP-RA-03001.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 19 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
эластина. Могут присутствовать остатки животных тканей или веществ, использовавшихся в процессе производства. Изделие ДБМ не испускает энергию.	3.3	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия избыточной микробиологической нагрузки.	Неэффективный контроль микробиологического загрязнения и, как следствие, повышенное содержание микроорганизмов, затем проведение стандартной стерилизации, что привело к получению нестерильного изделия.	1	9	2	1	18	Процесс дезинфекции свежих мембран был валидирован. Уровень бионагрузки находится под контролем. Процесс стерилизации был валидирован. Подробное описание процедуры оценки см. в текущей версии QP-RA-03001.
	3.4	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия избыточной микробиологической нагрузки.	Неэффективный контроль микробиологического загрязнения и, как следствие, повышенное содержание микроорганизмов, затем проведение неэффективной стерилизации, что привело к получению нестерильного изделия.	2	9	1	1	9	Процесс дезинфекции свежих мембран был валидирован. Уровень бионагрузки находится под контролем. Процесс стерилизации был валидирован. Подробное описание процедуры оценки см. в текущей версии QP-RA-03001.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 20 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
	3.5	Нежелательная биологическая реакция вследствие вирусного загрязнения.	Неэффективный контроль состояния здоровья животного и, как следствие, выживание вирусов в процессе производства.	2	10	1	10	100	Метод заготовки материала соответствует EN ISO 22442-2. Эффективность процесса производства в отношении вирусной инаktivации была валидирована. Подробное описание процедуры оценки см. в текущей версии QP-RA-03001.
	3.6	Нежелательная биологическая реакция вследствие заражения вирусом ТГЭ.	Неэффективный контроль состояния здоровья животного и, как следствие, загрязнение изделия вирусом трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ) в процессе производства (гипотетический случай).	x	10	1	10	100	Метод заготовки материала соответствует EN ISO 22442-2. В процесс включен этап инаktivации прионных белков. Подробное описание процедуры оценки см. в текущей версии QP-RA-03001.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 21 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
	3.7	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия пирогенных веществ.	Неэффективный контроль микробиологической нагрузки в процессе производства с последующей эффективной стерилизацией.	1	9	3	3	81	Проводится наблюдение за обработкой воды. Процесс был валидирован. Проводилось определение содержания эндотоксинов для каждой партии. Подробное описание процедуры оценки см. в текущей версии QP-RA-03001.
	3.8	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия иммуногенных веществ.	Неэффективный процесс очистки и, как следствие, сохранение в изделии неколлагеновых примесей, возможно, включающих иммуногенные вещества.	1	8	2	2	32	Производственный контроль на местах. Процесс производства был валидирован.
	3.9	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия остатков химических веществ после процесса производства.	Неэффективное удаление ацетона в процессе производства.	1	4	2	1	8	Используется ацетон фармацевтической степени очистки, возможно наличие следов в изделии. Производственный контроль на местах. Наличие следов ацетона

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 22 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
									проверялось для каждой партии. Процесс производства был валидирован.
	3.10	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия остатков химических веществ после процесса производства.	Неэффективное удаление остатков солей в процессе производства.	1	3	2	1	6	Используются химические реактивы фармацевтической степени очистки, возможно наличие следов в изделии. Производственный контроль на местах. Наличие следов зольных веществ проверялось для каждой партии. Процесс производства был валидирован.
	3.11	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия остатков химических веществ	Повышенная кислотность изделия.	1	6	2	1	12	Производственный контроль на местах. Для каждой партии проводилось измерение pH. Процесс производства

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 23 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
		после процесса производства.							был валидирован.
	3.12	Нежелательная биологическая реакция на вещества, экстрагировавшиеся с поверхности оборудования, использованного при производстве.	Экстракция химических веществ с поверхности оборудования и дополнительных материалов, использованных в процессе производства, при контакте их с изделием и жидкостями в составе изделия.	1	8	3	3		Минимальное качество материалов, контактирующих с изделием, соответствует «пищевой степени очистки» изделия. Был проведен анализ риска генотоксичности. Был проведен анализ генотоксичности.
	3.13	Нежелательная биологическая реакция на продукты деградации мембраны.	Неэффективный контроль условий производства и. как следствие, (частичная) денатурация коллагена.	п	3	2	2	12	Производственные проверки на местах. Температура денатурации была измерена для каждой партии. Процесс производства был валидирован.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска EN ISO 14971	Издан: 07 марта 2016 г.
		Страница: 24 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
	3.14	Нежелательная биологическая реакция на остатки использованных чистящих средств.	Неэффективный контроль очистки от чистящих средств.	1	4	2	2	16	Была проведена валидация процесса очистки.
	3.15	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия в изделии инородных частиц.	Неэффективный контроль условий окружающей среды при производстве. Невозможность выявить наличие инородных частиц при проверке изделия.	2	8	3	2	48	Ежегодная аттестация чистой комнаты. Частые проверки чистой комнаты (проверка наличия жизнеспособных и нежизнеспособных частиц). 100 % верификация отсутствия чужеродных частиц при проверке изделия. Совместимость оборудования и условий окружающей среды в чистой комнате продемонстрирована по результатам аттестации установленного оборудования (Design

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 25 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
									Qualification /Installation Qualification, DQ/IQ).
4. Поставляется ли медицинское изделие стерильным или предназначено для стерилизации пользователем, пригодно ли проведение других микробиологических контролей? Изделие ДБМ поставляется стерильным и предназначено только для однократного применения.	4.1	Нежелательная биологическая реакция на нестерильное изделие.	Изделие нестерильно вследствие наличия высокой бионагрузки перед стерилизацией.	1	9	1	1	9	Мониторинг процесса. Валидация процесса. Мониторинг бионагрузки для каждой партии. Валидация срока хранения нестерильного изделия.
	4.2	Нежелательная биологическая реакция на нестерильное изделие.	Изделие нестерильно вследствие неэффективного процесса стерилизации.	1	9	1	1	9	Валидация стерилизации. . Выпуск продукции каждой партии сопровождается параметрическим выпуском, а также выпуском биоиндикатора.
	4.3	Нежелательная биологическая реакция на нестерильное изделие.	Изделие нестерильно вследствие истечения срока годности.	1	9	1	1	9	Предостережение на этикетке изделия, а также в Инструкции по применению.
	4.4	Нежелательная биологическая реакция на	Изделие нестерильно вследствие повреждения внутренней упаковки + повреждения внешней упаковки.	2	9	1	2	18	Предостережение на этикетке изделия, а также в Инструкции по

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 26 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
		нестерильное изделие.							применению.
	4.5	Нежелательная биологическая реакция на нестерильное изделие.	Ухудшение свойств изделия вследствие проведения пользователем повторной стерилизации.	0	9	1	10	90	Предостережение на этикетке изделия, а также в Инструкции по применению.
	4.6	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия в изделии пирогенных веществ.	Неэффективный контроль микробиологического загрязнения с последующей эффективной стерилизацией.	1	9	3	3	81	Мониторинг обработки воды. Валидация процесса. Определение содержания эндотоксинов в каждой партии. Подробное описание процедуры оценки см. в текущей версии QP-RA-03001.
5. Чувствительно ли медицинское изделие к изменению условий окружающей среды?	5.1	Отсутствие успеха лечения как следствие изначального отсутствия барьерной функции.	Нарушение целостности изделия ДБМ вследствие повреждения первой и второй барьерных систем стерильности изделия и коробки с изделием (прокол или разрыв).	3	6	3	3	54	Доступные данные по валидации транспортировки подтверждают защитные свойства системы упаковки.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 27 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
Изделие ДБМ чувствительно к приложению избыточной механической силы, высоким температурам в сочетании с высокой влажностью и избыточному освещению. Защитная упаковка включает крышку Tyvek, которая проницаема для жидкостей.									Предупреждение на этикетке изделия.
	5.2	Отсутствие успеха лечения вследствие ранней утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная деградация, вызванная нарушением нативности коллагена вследствие неправильного хранения после заготовки материала. Хранение при высокой температуре в сочетании с высокой влажностью. Неэффективный контроль условий хранения при транспортировке и, как следствие, (частичная) денатурация коллагена.	п	6	2	5	60	Условия хранения материала после заготовки были установлены и валидированы. Условия хранения конечного изделия установлены в Инструкции по применению и валидированы при исследовании срока годности.
	5.3	Отсутствие успеха лечения вследствие ранней утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная деградация, вызванная нарушением нативности коллагена вследствие неправильного хранения после заготовки материала. Хранение в освещенном месте. Неэффективный контроль условий хранения при транспортировке и,	п	6	1	5	30	Изделие упаковано в коробку для изделия. Рекомендованные условия хранения указаны в Инструкции по применению.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 28 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
			как следствие, (частичная) денатурация коллагена.						
	5.4	Отсутствие успеха лечения вследствие неправильного хранения и использования.	Мембрана подвергалась воздействию жидкости при распространении изделия. Последующее высушивание привело к нарушению гибкости изделия.	1	6	2	3	32	Рекомендованные условия хранения и предупреждение содержатся в Инструкции по применению.
6. Обладает ли медицинское изделие ограниченным сроком годности?	6.1	Отсутствие успеха лечения.	Ухудшение свойств изделия вследствие истечения срока годности.	1	6	1	1	6	Предупреждение о том, что нельзя использовать просроченное изделие, в Инструкции по применению.
Изделие ДБМ обладает ограниченным сроком годности. Риски, связанные с	6.2	Нежелательная биологическая реакция на нестерильное изделие.	Изделие нестерильно вследствие истечения срока годности.	1	9	1	1	9	Предупреждение о том, что нельзя использовать просроченное изделие, в Инструкции по применению.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 29 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
утилизацией неиспользованных остатков изделия, отсутствуют.	6.3	Отсутствие успеха лечения в результате неправильного использования изделия.	Невозможность прочесть предоставленную информацию об изделии вследствие каких-либо явлений при транспортировке.	1	6	2	2	24	Доступны данные по валидации срока годности. Данные валидации процесса транспортировки подтверждают стабильность системы упаковки.
	6.4	Отсутствие успеха лечения в результате неправильного использования изделия.	Утрата этикетки до истечения срока годности изделия.	1	6	2	2	24	Доступны данные по валидации срока годности. Данные валидации процесса транспортировки подтверждают стабильность системы упаковки.
7. Воздействию каких механических сил подвергается медицинское изделие?	7.1	Отсутствие успеха лечения вследствие изначального отсутствия барьерной функции.	Нарушение целостности изделия ДБМ вследствие повреждения изделия при клиническом применении (прокол или разрыв).	1	6	2	3	36	Механические свойства изделия были проверены и соответствуют требованиям, установленным в процессе разработки.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 30 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
Изделие ДБМ будет применяться с использованием стандартных хирургических инструментов, например, пинцетов. Обычно изделие ДБМ не фиксируется, но в случае необходимости изделие ДБМ могут фиксировать путем наложения швов. Изделие ДБМ будет подвергаться действию стандартных механических сил при	7.2	Отсутствие успеха лечения вследствие изначального отсутствия барьерной функции.	Приложение избыточной механической силы при хранении или доставке.	1	6	3	3	54	Доступны данные по валидации срока годности. Данные валидации процесса транспортировки подтверждают стабильность системы упаковки.
	7.3	Отсутствие успеха лечения вследствие неэффективной фиксации.	Механических характеристик изделия ДБМ недостаточно для применения предпочтительного метода фиксации.	1	6	2	3	36	Механические свойства изделия были проверены и соответствуют требованиям, установленным в процессе разработки.
	7.4	Отсутствие успеха лечения вследствие неэффективной фиксации.	Механических характеристик изделия ДБМ недостаточно для применения предпочтительного метода фиксации вследствие повреждения изделия при транспортировке.	1	6	3	3	54	Доступны данные по валидации срока годности. Данные валидации процесса транспортировки подтверждают стабильность системы упаковки.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 31 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
транспортировке и распространении.									
8. Что определяет срок годности медицинского изделия? Срок годности изделия ДБМ определяется стабильностью коллагена и стабильностью системы упаковки.	8.1	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная биodeградация вследствие нарушения нативности коллагена из-за истечения срока годности.	1	6	1	1	6	Доступны данные по валидации срока годности.
	8.2	Нежелательная биологическая реакция на нестерильное изделие.	Изделие нестерильно вследствие нарушения системы упаковки из-за истечения срока годности.	1	9	3	3	81	Доступны данные по валидации срока годности. Данные валидации процесса транспортировки подтверждают стабильность системы упаковки.
9. Предназначено ли медицинское изделие для однократного	9.1	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции	Ускоренная биodeградация вследствие нарушения нативности коллагена из-за повторной стерилизации конечным	0	6	1	10	60	Предупреждение на этикетке изделия и в Инструкции по применению.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 32 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность применения?	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
Изделие ДБМ предназначено только для однократного применения и не подлежит повторной стерилизации.		после имплантации.	пользователем.						
	9.2	Нежелательная биологическая реакция на нестерильное изделие.	Повторное использование остатков изделия для следующего пациента после вскрытия упаковки.	0	9	1	10	90	Предупреждение на этикетке изделия и в Инструкции по применению.
10. Требуется ли установка или использование медицинского изделия прохождения специального обучения или специальных навыков? Использование барьерных мембран, таких	10.1	Отсутствие успеха лечения вследствие неправильного использования изделия.	Неэффективное обучение.	1	6	2	2	32	Использование барьерных мембран в аугментации зубной ткани представляет собой налаженную технику. Информация предоставлена на этикетке изделия и в Инструкции по применению.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 33 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
как изделие ДБМ, является налаженной техникой.									
11. Где можно найти информацию по безопасному использованию? Изделие ДБМ поставляется в индивидуальной упаковке. Каждая упаковка содержит Инструкцию по	11.1	Отсутствие успеха лечения вследствие неправильного использования изделия.	Отсутствует Инструкция по применению.	1	6	2	2	24	Производственные контроли и проверки конечного изделия на местах.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 34 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
применению и продается конечному пользователю.									
12. Должны ли быть налажены или введены новые производственные процессы? Процесс производства изделия ДБМ включает оптимизированный метод высушивания,	12.1	Нежелательная биологическая реакция на вещества, экстрагировавшихся с поверхности оборудования, использовавшегося в процессе производства.	Оптимизирован метод высушивания. Экстракция соединений с поверхности нового оборудования при контакте с изделием и жидкостями в составе изделия в процессе производства.	1	8	3	3	72	Минимальное качество материалов, контактирующих с изделием, соответствует «пищевой степени очистки» изделия. Совместимость оборудования с изделием была продемонстрирована в ходе квалификации разработки и аттестации установленного

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 35 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
оптимизированный метод подгонки, метод автоматизированной обрезки и применение новой конфигурации системы упаковки.	12.2	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия в изделии чужеродных частиц.	Попадание чужеродных частиц при использовании оптимизированного метода подгонки.	1	8	3	1	24	Совместимость оборудования, условий окружающей среды в чистой комнате и изделия продемонстрирована в ходе квалификации разработки и аттестации установленного оборудования (DQ-IQ). 100 % верификация отсутствия чужеродных частиц в изделии при проверке. После подгонки изделия был проведен отбор образцов для анализа содержания тяжелых металлов.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 36 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
	12.3	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия в изделии чужеродных частиц.	Попадание чужеродных частиц при использовании метода автоматизированной обрезки.	1	8	3	1	24	Совместимость оборудования, условий окружающей среды в чистой комнате и изделия продемонстрирована в ходе квалификации разработки и аттестации установленного оборудования, а также операционной квалификации (DQ-IQ-OQ). 100 % верификация отсутствия чужеродных частиц в изделии при проверке. После вырубной штамповки изделия был проведен отбор образцов для анализа содержания тяжелых металлов.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 37 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
	12.4	Нежелательная биологическая реакция на нестерильное изделие.	Изделие нестерильно вследствие нарушения свойств упаковки в связи с использованием новой конфигурации системы упаковки.	1	9	3	3	81	Была проведена аттестация системы упаковки. Данные валидации процесса транспортировки подтверждают стабильность системы упаковки.
	12.5	Нежелательная биологическая реакция вследствие наличия в изделии чужеродных частиц.	Попадание чужеродных частиц в результате использования метода ротационной высечки.	1	8	3	1	24	Совместимость оборудования, условий окружающей среды в чистой комнате и изделия продемонстрирована в ходе квалификации дизайна и аттестации установленного оборудования (DQ-IQ). Имеется предупреждение в инструкции по применению оборудования. 100 % верификация отсутствия чужеродных частиц в изделии при

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 38 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
									проверке. После вырубной штамповки изделия был проведен отбор образцов для анализа содержания тяжелых металлов.
13. Каким образом медицинское изделие может быть преднамеренно неправильно использовано?	13.1	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Нарушение нативности коллагена. Игнорирование предупреждения производителя в отношении повторной стерилизации.	0	6	1	10	60	Предупреждение на этикетке изделия и в Инструкции по применению.
	13.2	Нежелательная биологическая реакция на нестерильное изделие.	Нарушение стерильности изделия. Игнорирование предупреждения производителя в отношении исключительно одноразового использования.	0	9	1	10	90	Предупреждение на этикетке изделия и в Инструкции по применению.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 39 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	n	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
14. Зависит ли использование медицинского изделия от необходимых требований к производительности?	14.1	Отсутствие успеха лечения вследствие изначального отсутствия барьерной функции.	Нарушение целостности изделия ДБМ вследствие прокола или разрыва мембраны.	n	6	2	2	24	Проведение контролей на местах для предотвращения распространения изделия ДБМ, целостность которого нарушена.
	14.2	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Ускоренная биodeградация вследствие нарушения нативности коллагена из-за неправильного хранения материала после заготовки.	n	6	2	2	24	Проведение контролей на местах для предотвращения распространения изделия ДБМ, нативность которого нарушена.
	14.3	Отсутствие успеха лечения вследствие быстрой утраты барьерной функции после имплантации.	Устойчивость мембраны недолговечна вследствие недостаточной толщины изделия.	1	6	2	2	24	Проведение контролей на местах для предотвращения распространения изделия ДБМ недостаточной толщины.
	14.4	Отсутствие успеха лечения вследствие изначального отсутствия барьерной функции.	Нарушение целостности изделия ДБМ вследствие повреждения изделия при клиническом применении (прокол или разрыв).	1	6	2	3	36	Механические свойства изделия были проверены и соответствуют требованиям, установленным в процессе

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 40 из 39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выявление характеристик, способных повлиять на безопасность	№	Опасная ситуация	Вид отказа	п	Тяжесть	Частота возникновения.	Определение	ЧПР	Контроль/верификация рисков
									разработки.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска	Издан: 07 марта 2016 г.
	EN ISO 14971	Страница: 41 из 39

ПРИЛОЖЕНИЕ 3: Обзор вопросов, перечисленных в приложении С EN ISO 14971, которые не применимы в отношении зубной барьерной мембраны, и обоснование

#	Вопросы, которые не применимы к изделию	Обоснование
1	Происходит ли поступление энергии в организм пациента/поглощение энергии из организма пациента?	Изделие ДБМ является неактивным имплантируемым медицинским изделием.
2	Пригодны ли биологические материалы, обработанные при помощи медицинского изделия, к дальнейшему повторному использованию, трансфузии или трансплантации?	Изделие ДБМ не служит для обработки биологических материалов.
3	Предназначено ли медицинское изделие для стерилизации пользователем или применимо ли использование других микробиологических контролей?	Изделие ДБМ не предназначено для стерилизации или повторной стерилизации пользователем.
4	Предназначено ли медицинское изделие для рутинной очистки или дезинфекции пользователем?	Изделие ДБМ не предназначено для проведения пользователем рутинной очистки или дезинфекции.
5	Должно ли медицинское изделие изменять условия среды, окружающей пациента?	Изделие ДБМ не предназначено для изменения условий окружающей среды, в том числе температуры, влажности, состава газов в атмосфере, давления и освещения.
6	Влияет ли медицинское изделие на условия окружающей среды?	Изделие ДБМ является неактивным имплантируемым медицинским изделием.
7	Проведены ли измерения?	В изделии ДБМ отсутствует измерительная функция.
8	Возможна ли интерпретация данных, полученных с использованием медицинского изделия?	В изделии ДБМ отсутствует измерительная функция.
9	Необходимо ли обслуживать или калибровать изделие?	В изделии ДБМ отсутствует измерительная функция.
10	Предназначено ли медицинское изделие для применения совместно с лекарственными препаратами или другими медицинскими технологиями? Существуют ли какие-либо расходные материалы или аксессуары для использования их вместе с медицинским изделием?	Изделие ДБМ не предназначено для применения совместно с лекарственными препаратами или другими необходимыми медицинскими технологиями/аксессуарами.
11	Включает ли изделие программное обеспечение?	Изделие ДБМ является неактивным имплантируемым медицинским изделием.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ риска	Документ: QP-RA-03002-F
	Барьерная мембрана дентальная, Анализ риска EN ISO 14971	Издан: 07 марта 2016 г. Страница: 42 из 39

12	Необходимо ли проведение безопасного списания или утилизации медицинского изделия?	Изделие ДБМ и упаковочные материалы не содержат токсичных и опасных материалов и могут быть утилизированы как обычный мусор.
13	Зависит ли критически успешное применение медицинского изделия от человеческих факторов, например, интерфейса пользователя?	Изделие ДБМ является неактивным имплантируемым медицинским изделием.
14	Используется ли в медицинском изделии система сигнализации?	Изделие ДБМ является неактивным имплантируемым медицинским изделием.
15	Являются ли сохраненные медицинским изделием данные критичными для осуществления ухода за пациентом?	Изделие ДБМ является неактивным имплантируемым медицинским изделием.
16	Должно ли медицинское изделие быть мобильным или портативным?	Изделие ДБМ является неактивным имплантируемым медицинским изделием.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 1 из 29

Подготовлено (руководитель по контролю качества):	А. Бюрен /подпись/	Дата: 28 февраля 2017
Подготовлено (доктор Грегерсен):	Грегерсен /подпись/	Дата: 28 февраля 2017
Проверено (старший руководитель):	Ф. Шюгнер /подпись/	Дата: 28 февраля 2017
Утверждено (руководитель отдела контроля качества и анализа рисков):	Л. Олде Даминк /подпись/	Дата: 28 февраля 2017

1. ОБЛАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данный анализ рисков проводился в рамках действий по управлению рисками в отношении семейства изделий ДБМ (дентальная барьерная мембрана) производства компании «Матрисел». Данный отчет содержит обзор данных для подтверждения вирусной безопасности изделий ДБМ согласно стандарту ISO 22442-3.

Примечание: это версия В данного документа. В настоящий документ были внесены изменения (указаны ниже) при тесном сотрудничестве с Йенсом-Петером Грегерсеном, доктором ветеринарных наук, доктором наук, вирусологом и консультантом в области биомедицины:

- Пункт 3: обновлен, в том числе обновлен список справочных источников.
- Пункт 4: новый пункт, описывающий методологию обзора литературы, предоставленную доктором Грегерсоном.
- Пункт 5: полная переработка; предоставлено доктором Грегерсоном.
- Пункт 6: полная переработка; предоставлено доктором Грегерсоном.
- Пункт 10: добавление новых экспериментальных данных по элиминации парвовируса свиней во время обработки кислотой; предоставлено компанией «Матрисел».
- Пункт 11: добавление новых экспериментальных данных по элиминации лейкемии мышей, парвовируса свиней, вируса болезни Ауески и вирусной диареи-болезни слизистых крупного рогатого скота во время газовой стерилизации этиленоксидом, предоставленных компанией «Матрисел».
- Пункт 12: обновление обсуждения и критической оценки общей приемлемости остаточных рисков, основанное на полной переработке пунктов 4 и 5 и новых экспериментальных данных, предоставленных компанией «Матрисел» и доктором Грегерсоном.

2. ЦЕЛЬ

Риски, связанные с потенциальным вирусным заражением, являются важным аспектом в оценке безопасности семейства изделий ДБМ. Данный документ оценивает потенциальные источники вирусного заражения сырья свиного происхождения по семействам и видам вирусов и определяет вероятный уровень вирусного заражения, ожидаемый в условиях наихудшего случая. При этом данный документ содержит краткий обзор данных по экспериментальной элиминации вирусов на разных этапах производственного процесса объемного материала коллагена, используемого в качестве исходного материала для производства ДБМ, и по процессу окончательной стерилизации. Данный документ заканчивается обсуждением и критической оценкой общей

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 2 из 29

приемлемости остаточных рисков посредством сравнения уровней потенциального вирусного заражения и экспериментальных данных по снижению вирусной нагрузки.

Для оценки рисков в области вирусной безопасности была произведена валидация в отношении эффективности вирусной инактивации экспериментальным путем, затронувшая следующие подпроцессы производства объемного материала коллагена и ДБМ.

Процесс	Этап	Экспериментальные данные	Пункт
Объемный материал коллагена	Химическое обезжиривание	Исследование «НьюЛэб» (NewLab) (вирус болезни Ауески, парвовирус свиней)	8
		Исследование «Ланкастер Лэбс» (Lancaster Labs) (ксенотропный вирус лейкемии мышей, вирус болезни Ауески, реовирус типа 3, парвовирус свиней, вирусная диарея крупного рогатого скота)	9
Объемный материал коллагена	Обработка щелочью	Исследование «НьюЛэб» (вирус болезни Ауески, парвовирус свиней)	8
		Исследование «Ланкастер Лэбс» (ксенотропный вирус лейкемии мышей, вирус болезни Ауески, реовирус типа 3, парвовирус свиней, вирусная диарея крупного рогатого скота)	9
Объемный материал коллагена	Обработка кислотой	Исследование 2 «Чарльз Ривер Лэбс» (Charles River Labs) (парвовирус свиней) (дополненное, данные нового исследования)	10
ДБМ	Стерилизация этиленоксидом (ЭО)	Исследование 1 «Чарльз Ривер Лэбс» (ксенотропный вирус лейкемии мышей, вирус болезни Ауески, реовирус типа 3, парвовирус свиней, вирусная диарея крупного рогатого скота) (дополненное, данные нового исследования)	11

3. СПРАВОЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

- ISO 22442-1:2015 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 1: управления риском (ISO 22442-1:2015 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management)
- ISO 22442-3:2007 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 3: валидация уничтожения и/или инактивации вирусов и агентов трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ISO 22442-3:2007 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents)
- QP-PF-03001: Производственный процесс, внутрипроизводственный мониторинг и тестирование объемного материала коллагена (QP-PF-03001: Manufacturing process, in-process monitoring and product testing for Bulk Material Collagen)
- QP-PF-03002: Производственный процесс, внутрипроизводственный мониторинг и тестирование дентальной барьерной мембраны (QP-PF-03002: Manufacturing process, in-process monitoring and product testing for Dental Barrier Membrane)

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 3 из 29

- QP-VR-03009: Коллагеновая мембрана «Матрисел» - обработка ЭО в условиях наихудшего случая в рамках исследования по элиминации вирусов (QP-VR-03009: Matricel Collagen Membrane - Worst case EO treatment during viral clearance study)
- Исследование № 2/05.104: Валидация инактивации вируса болезни Ауески и свиного парвовируса посредством обработки ацетоном, NaOH и гамма-облучения в производственном процессе коллагена при наихудших условиях. «НьюЛэб БиоКюлити АГ», 2006 г. (Study#2/05.104: Validation of the inactivation of Pseudorabies Virus, and Porcine Parvovirus by treatment with Acetone, NaOH, and gamma irradiation in the manufacturing process of collagen under worst case conditions. Newlab BioQuality AG, 2006)
- Исследование № NG-1292703: Исследование по элиминации вирусов свиной брюшной ткани для производственных этапов химического обезжиривания и обработки щелочью – ксенотропный вирус лейкемии мышей (XMuLV). «Еврофинс Ланкастер Лэбс», 2012 г. (Study#NG-1292703: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the chemical defatting and alkaline treatment process steps - Xenotropic Murine Leukemia Virus (XMuLV). Eurofins Lancaster Labs, 2012)
- Исследование № NG-1292704: Исследование по элиминации вирусов свиной брюшной ткани для производственных этапов химического обезжиривания и обработки щелочью - вирус болезни Ауески (PrV). «Еврофинс Ланкастер Лэбс», 2012 (Study#NG-1292704: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the chemical defatting and alkaline treatment process steps - Pseudorabies Virus (PrV). Eurofins Lancaster Labs, 2012)
- Исследование № NG-1292705: Исследование по элиминации вирусов свиной брюшной ткани для производственных этапов химического обезжиривания и обработки щелочью – реовирус типа 3 (Reo-3). «Еврофинс Ланкастер Лэбс», 2012 г. (Study # NG-1292705: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the chemical defatting and alkaline treatment process steps - Reovirus (Reo-3). Eurofins Lancaster Labs, 2012)
- Исследование № NG-1292706: Исследование по элиминации вирусов свиной брюшной ткани для производственных этапов химического обезжиривания и обработки щелочью – свиной парвовирус (PPV). «Еврофинс Ланкастер Лэбс», 2012 г. (Study # NG-1292706: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the chemical defatting and alkaline treatment process steps - Porcine Parvovirus (PPV). Eurofins Lancaster Labs, 2012)
- Исследование № NG-1292709: Исследование по элиминации вирусов свиной брюшной ткани для производственных этапов химического обезжиривания и обработки щелочью - вирусная диарея крупного рогатого скота (BVDV). «Еврофинс Ланкастер Лэбс», 2012 г. (Study#NG-1292709: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the chemical defatting and alkaline treatment process steps - Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV). Eurofins Lancaster Labs, 2012)
- Исследование № NG-1282423: Исследование по элиминации вирусов свиной брюшной ткани для процесса гамма-облучения - вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV). «Еврофинс Ланкастер Лэбс», 2012 г. (Study#NG-1282423: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the gamma irradiation process - Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV). Eurofins Lancaster Labs, 2012)
- Исследование № NG-1282424: Исследование по элиминации вирусов свиной брюшной ткани для процесса гамма-облучения – свиной парвовирус (PPV). «Еврофинс Ланкастер Лэбс», 2012 г. (Study#NG-1282424: Virus clearance study for

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 4 из 29

porcine peritoneal tissue for the gamma irradiation process - Porcine Parvovirus (PPV). Eurofins Lancaster Labs, 2012)

- Исследование № NG-1282425: Исследование по элиминации вирусов свиной брюшной ткани для процесса гамма-облучения - вирус болезни Ауески (PrV). «Еврофинс Ланкастер Лэбс», 2012 г. (Study#NG-1282425: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the gamma irradiation process - Pseudorabies Virus (PrV). Eurofins Lancaster Labs, 2012)
- Исследование № NG-1282426: Исследование по элиминации вирусов свиной брюшной ткани для процесса гамма-облучения – реовирус типа 3 (Reo-3). «Еврофинс Ланкастер Лэбс», 2012 г. (Study#NG-1282426: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the gamma irradiation process - Reovirus (Reo-3). Eurofins Lancaster Labs, 2012)
- Исследование № NG-1282427: Исследование по элиминации вирусов свиной брюшной ткани для процесса гамма-облучения - ксенотропный вирус лейкемии мышей (XMuLV). «Еврофинс Ланкастер Лэбс», 2012 г. (Study#NG-1282427: Virus clearance study for porcine peritoneal tissue for the gamma irradiation process - Xenotropic Murine Leukemia Virus (XMuLV). Eurofins Lancaster Labs, 2012)
- Исследование № K1/M12/16: Эволюция инактивации вируса лейкемии мышей, вируса болезни Ауески, вирусной диареи крупного рогатого скота и свиного парвовируса посредством обработки этиленоксидом в производственном процессе коллагеновой мембраны «Матрисел». «Чарльз Ривер Биофармасьютикл Сервисез ГмбХ», 2017 г. (Study#K1/M12/16: Evaluation of the inactivation of murine leukemia virus, pseudorabies virus, bovine viral diarrhea virus, and porcine parvovirus by ethylene oxide treatment in the manufacturing process of Matricel collagen membrane. Charles River Biopharmaceutical Services GmbH, 2017)
- Исследование № K2/M12/16: Эволюция инактивации свиного парвовируса посредством обработки кислотой в производственном процессе коллагеновой мембраны «Матрисел». «Чарльз Ривер Биофармасьютикл Сервисез ГмбХ», 2017 г. (Study # K2/M12/16: Evaluation of the inactivation of porcine parvovirus by acid treatment in the manufacturing process of Matricel collagen membrane. Charles River Biopharmaceutical Services GmbH, 2017).
- Бест С.М. и Керр П.Дж., 2000 г. Коэволюция вируса и хозяина: патогенез вирулентных и аттенуированных штаммов вируса миксомы у резистентных и чувствительных европейских кроликов. «Вирусология» 267: 36-48 (Best SM, and Kerr PJ, 2000. Coevolution of host and virus: The pathogenesis of virulent and attenuated strains of myxoma virus in resistant and susceptible European rabbits. Virology 267: 36-48)
- Брок К.В., Грумс Д.Л., Ридпат Дж., Болин С.Р., 1998 г. Изменения уровней вирусемии у крупного рогатого скота, целенаправленно инфицированного вирусной диареей крупного рогатого скота. «Журнал ветеринарных диагностических исследований» 10: 22-26 (Brock KV, Grooms DL, Ridpath J, Bolin SR, 1998. Changes in levels of viremia in cattle persistently infected with bovine viral diarrhea virus. J Vet Diagn Invest 10: 22-26)
- Чарлтон К.М., Кейси Г.А., Вебстер В.А., 1984 г. Вирус болезни Ауески в слюнных железах и слизистой оболочке носа у скунсов, инфицированных естественным путем. «Канадский журнал сравнительной медицины» 48: 338-339 (Charlton KM, Casey GA, Webster WA, 1984. Rabies virus in the salivary glands and nasal mucosa of naturally infected skunks. Can J Comp Med 48: 338-339)
- Дозтри Р.М., Ди Стефано Х., 1971 г. Места размножения вируса лейкоза птиц у цыплят, инфицированных внутриутробно. «Раковые исследования» 27:322-332

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 5 из 29

- (Dogherty RM, Di Stefano H, 1971. Sites of avian leukosis virus multiplication in congenitally infected chickens. Cancer Res 27: 322-332)
- Ферм В.Х. и Килэм Л., 1963 г. Вирусная инфекция эпидемического паротита у беременных самок хомяков. «Журнал эмбриональной и экспериментальной морфологии» 11: 659-665 (Ferm VH, and Kilham L, 1963. Mumps virus infection of the pregnant hamster. Embryol. Exp. Morph 11: 659-665)
 - Гайлиунас П., Коттрейл Г.Е., 1966 г. Наличие и персистенция вируса ящура на коже крупного рогатого скота. «Журнал по бактериологии» 91: 2333-2338 (Gailiunas P, and Cottrail GE, 1966. Presence and persistence of foot-and-mouth disease virus in bovine skin. J. Bacteriol. 91: 2333-2338)
 - Гиббс С., Эллис А.Э., Мид Д.Г., Эллисон А.Б., Мултон Дж.К., Ховерт Э.В., Шталлькнехт Д.Э., 2005 г. Выявление западнонильского вируса в органах голубых соек, зараженных естественным путем (Cyanocitta cristata). «Журнал болезней дикой природы» 41: 354362 (Gibbs, S, Ellis AE, Mead DG, Allison AB, Moulton JK, Howerth EW, Stallknecht DE, 2005. West Nile virus detection in the organs of naturally infected Blue Jays (Cyanocitta cristata). J Wildlife Dis 41: 354362)
 - Киасари Б.А., Фалла Ф.О., Монавари С.Х., 2013. Выявление вирусов в брюшной полости иранских пациентов на перитонеальном диализе. «Международный журнал медицинских наук» 5: 529-534 (Kiasari BA, Fallah FO, Monavari SH, 2013. Detection of viruses in the peritoneum of the Iranian patients on peritoneal dialysis. Int J Med Med Sci 5: 529-534)
 - Лэкнер К., Лейдолд С.М., Модроу Дж., Фарсет М.Р., Гриллбергер Л., Шефер Б., Андерле Х., Крайл Т.Р. Снижение вирусной нагрузки добавленного цирковируса свиней во время производства вакцины, выращенной на клетках Веро. «Вакцина» 32: 2056-2061, 2014 г. (Lackner C, Leydold SM, Modrow J, Farcet MR, Grillberger L, Schaefer B, Anderle H, Kreil TR.Reduction of spiked porcine circovirus during the manufacture of a Vero cell-derived vaccine, Vaccine 32: 2056-2061 (2014)
 - Мелник Дж.Л. и Валлис К. Проблемы, связанные с использованием сыворотки и трипсина, при росте клеток почек обезьян. «Развитие биологической стандартизации» 37: 77-82, 1977 г. (Melnick JL, and Wallis C. Problems related to the use of serum and trypsin in the growth of monkey kidney cells. Dev. biol. Stand. 37: 77-82 (1977)
 - Маркус-Секура К., Ричардсон Дж.К., Хартсон Р.К., Сейн Н., Шитс Р.Л. Эволюция круга хозяев, представленного человеком, свиных вирусов и вирусов крупного рогатого скота, которые могут заразить сыворотку КРС и свиной трипсин, используемые при производстве биологических продуктов. «Биологические организмы», 2011 г., 39:359-369 (Markus-Sekura C, Richardson JC, Harston RK, Sane N, Sheets RL: Evaluation of the human host range of bovine and porcine viruses that may contaminate bovine serum and porcine trypsin used in the manufacture of biological products. Biologicals 2011,39:359-369)
 - Менг Кс.Дж. Возникающие и повторно возникающие свиные вирусы. «Трансграничные и возникающие болезни» 59 (приложение 1):85-102, 2012 г. (Meng XJ: Emerging and re-emerging swine viruses. Transboundary and emerging diseases 59 (Suppl.1):85-102 (2012))
 - Педерсен Н.К., 2014 г. Обновленные данные по инфекционному перитониту у кошек: диагностика и клиническая медицина. «Журнал по ветеринарии», 201: 133-141 (Pedersen NC, 2014. An update on feline infectious peritonitis: Diagnosis and therapeutics. Vet J 201: 133-141)
 - Поттс Б.Дж и Кайвенс В.Дж. Выявление и устранение свиных вирусов для предотвращения заражения биофармацевтических сырьевых материалов. «Биофарм»,

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 6 из 29

- май 2000 г.:26-31 (Potts BJ and Kivens WJ: Detecting and removing porcine viruses to prevent contamination of biopharmaceutical raw materials. BioPharm May 2000:26-31)
- Ройер Р.Л., Навагитгул П., Хэлбур П.Г. и соавт. Чувствительность цирковируса свиней 2 типа к промышленным и лабораторным дезинфицирующим средствам. «Журнал здоровья свиней и свиноводства» 9: 281-284, 2001 г. (Royer RL, Nawagitgul P, Halbur PG et al.: Susceptibility of porcine circovirus type 2 to commercial and laboratory disinfectants. J. Swine Health and Production 9: 281-284 (2001)
 - Томпкинс С.М., Лоу К. Й., Тампи Т.М., Эпштайн С.Л., 2004 г. Защита от летального вируса гриппа посредством РНК-интерференции in vivo. «Труды Национальной академии наук» (PNAS) 101: 8682-8686 (Tompkins SM, Lo CY, Tumpey TM, Epstein SL, 2004. Protection against lethal influenza virus challenge by RNA interference in vivo. PNAS 101: 8682-8686)
 - Фармакопея США – Национальный формуляр (USP-NF (1072) «Дезинфицирующие и антисептические средства» (US-Pharmacopoeia - National Formulary (USP-NF (1072) Disinfectants and Antiseptics)
 - Ван Элстайн В.Г., Канитц К.Л., Стивенсон Г.В., 1993 г. Стойкость ко времени и к температуре вируса репродуктивно-респираторного синдрома свиней в сыворотке и тканях. «Журнал ветеринарных диагностических исследований» 5:621-622 (Van Alstine WG, Kanitz CL, Stevenson GW, 1993. Time and temperature survivability of PRRS virus in serum and tissues. J Vet Diagn Invest 5:621-622)
 - Цветтлер Д, Финк М., Ревилла-Фернандес С., Штайнригл А., Винтер П., Кёфер Дж., 2012 г. Первичное выявление вируса гепатита Е у австрийских свиней посредством количественного ПЦР-анализа в условиях реального времени. «Берлино-мюнхенский журнал по ветеринарии» 125: 281-289, DOI 10.2376/0005-9366-125-281 (Zwettler D, Fink M, Revilla-Fernandez S, Steinrigl A, Winter P, Koefer J, 2012. First detection of Hepatitis E virus in Austrian pigs by RT-qPCR. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 125: 281-289 (DOI 10.2376/0005-9366-125-281))

4. МЕТОДОЛОГИЯ ОБЗОРА ЛИТЕРАТУРЫ

Для анализа рисков в рамках исследования вирусной безопасности дентальной барьерной мембраны производства компании «Матрисел» доктор Грегерсен выполнил обзор литературы в соответствии с Приложением А стандарта ISO 22442-3 с целью анализа и оценки данных по элиминации и/или инактивации вирусов.

4.1 Цель

Цель обзора литературных источников включала в себя две задачи:

1. Составление списка вирусов свиней по семействам и видам вирусов, которые могут являться причиной потенциального вирусного заражения собранной брюшной мембраны. Для критической оценки регуляторными органами необходимо предоставление всех перекрестных ссылок.
2. Анализ уровней потенциального вирусного заражения сырья свиного происхождения в целом и брюшной мембраны в частности. Последняя часть анализа должна содержать реалистичную оценку уровня незамеченного вирусного заражения брюшной мембраны у здоровых свиней в условиях наихудшего случая. Для критической оценки регуляторными органами необходимо предоставление всех перекрестных ссылок.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 7 из 29

4.2 Идентификация данных

Данные были взяты из научных публикаций, например, достоверных научных фактов, научной литературы и авторитетных публикаций. Для сокращения риска предвзятой оценки проводился систематический поиск литературы.

Поиск литературных источников выполнялся в период с 18 июня по 10 июля 2016 года. Использовалась следующая стратегия поиска:

Для составления списка вирусов свиней за основу была взята публикация, основанная на расширенном поиске литературы (Маркус-Секура и др. (Markus-Sekura et al.), 2011 г.). Данная научная работа относится к разряду достоверных источников в отношении перечня потенциальных вирусов свиней и вирусов КРС. В силу определенных ограничений по отбору данной работы к перечню были добавлены дополнительные вирусы свиного происхождения, взятые из учебных пособий и особых публикаций (ссылки и подробная информация изложены ниже, см. пункт 6). Таким же образом из стандартных учебных пособий были взяты таксономические и морфологические критерии, как указано в пункте 6.

Для оценки уровней потенциального вирусного заражения в тканях проведен систематический поиск литературных источников при использовании доступа «NLM Gateway» Национальной медицинской библиотеки, которая включает в себя, но не ограничивается медицинской базой данных (<http://gateway.nlm.nih.gov>). Не применялись ограничения ни по сроку публикации, ни по языку, ни по выбору подмножества данных. Тем не менее «Здоровье потребителя» как категория было исключено. В поиске через NLM Gateway поисковые термины комбинируются автоматически (логический оператор И по умолчанию). Не отвечающие требованиям термины, введенные в поле запроса, автоматически преобразовываются в соответствующие термины MeSH (медицинские предметные указатели) – так осуществляется их поиск. А поиск введенного первоначального термина также осуществляется как поиск слова в тексте. Таким образом, в качестве предпочитаемого ввода данных в поиске были выбраны простые термины в более широком диапазоне; логические операторы в качестве предпочитаемых поисковых записей не использовались. В попытке получить соответствующие результаты вводились различные поисковые термины и их комбинации (например, титр вируса/ткань, титр вируса/орган (или названия органов, предрасположенных к заражению вирусом, такие как печень, легкое, миндалины, селезенка, тимус, почка, кровь, сыворотка), орган/титр, выделение вирусов/титр, выделение вирусов/свинья (или другие обычно исследуемые виды, такие как КРС, мыши, цыплята)). Результаты поиска проверялись на потенциальное соответствие посредством проверки названий и аннотаций. Когда казалось, что описание указывало на положительный результат, но оставалось неясным, статья проверялась полностью.

4.3 Оценка и критический анализ

Оценка и критический анализ данных, полученных во время поиска литературы, приводится ниже в пунктах 5 и 6. Выбор соответствующих/модельных вирусов для четырех экспериментальных исследований описан в пунктах 8.3, 9.3, 10.3 и 11.3.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 8 из 29

5. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИРУСНОГО ЗАРАЖЕНИЯ СВИНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

У свиней может быть обнаружено большое количество вирусов. Таблица 1 содержит перечень вирусов, которые могут быть обнаружены у свиней, или вирусов, которые могут расти в клетках свиней и иметь круг хозяев, представленный человеком. Перечень составлен при использовании следующих источников:

- Маркус-Секура и др., 2011 г.: Анализ круга хозяев, представленного человеком, свинных вирусов и вирусов крупного рогатого скота, которые могут заразить сыворотку КРС и свиной трипсин, используемые при производстве биологических продуктов. «Биологические препараты», 2011 г., 39:359-369 (Markus-Sekura et al. (2011): Evaluation of the human host range of bovine and porcine viruses that may contaminate bovine serum and porcine trypsin used in the manufacture of biological products. Biologicals 2011, 39:359-369),
- Поттс Б.Дж и Кивенс В.Дж. Выявление и устранение свинных вирусов для предотвращения заражения биофармацевтических сырьевых материалов. «Биофарм», май 2000 г.:26-31 (Potts BJ and Kivens WJ: Detecting and removing porcine viruses to prevent contamination of biopharmaceutical raw materials. BioPharm May 2000:26-31),
- Менг С.Дж. Возникающие первично и повторно свинные вирусы. «Трансграничные и новые заболевания» 59 (приложение 1):85-102, 2012 г. (Meng XJ: Emerging and re-emerging swine viruses. Transboundary and emerging diseases 2012, 59 (Suppl.1):85-102).

Помимо этого, таблица была дополнена базовыми вирусными характеристикам, взятыми из словаря по вирусологии под редакцией Махи Б.В.Дж. (Mahy BWJ), Вирусологический словарь, 3 издание, «Академик Пресс», 2001 г. и прочих учебных пособий по вирусологии.

Таблица 1. Потенциальные источники вирусного заражения свиного происхождения

Семейство вируса	Вирус	Геном	Оболочка	Размер (нм)	Физико-химическая резистентность
Аденовирусы	Свиной аденовирус	дцДНК	нет	65-80	средняя
Анелловирусы	Вирус гепатита ТТВ	оцДНК	нет	17-20	очень высокая
Артеривирусы	Вирус свиного репродуктивного и респираторного синдрома (PRRSV)	оцРНК	да	50-65	низкая
Асфарвирусы	Вирус африканской чумы свиней	дцДНК	да	200	низкая
Астровирусы	Астровирус свиней	оцРНК	нет	28-30	средне-высокая
Буннавирусы	Вирус лихорадки Крым-Конго, вирус Хантаан, вирус Джеймстаун-Каньон, вирус Ла-Кросс	оцРНК	да	80-120	низкая
Калицивирусы	Свиной энтеральный калицивирус, норовирус, саповирус, вирус морских львов Сан-Мигеля	оцРНК	нет	35-40	средняя
Цирковирусы	Свиной цирковирус типов 1, 2 (PCV 1,2)	оцРНК	нет	17	очень высокая
Коронавирусы	Вирус трансмиссивного гастроэнтерита, вирус эпидемической диареи свиней, гемагглютинирующий вирус энцефаломиелита свиней, респираторный коронавирус свиней, торовирус свиней, коронавирус ТОРС (тяжёлый острый респираторный синдром), коронавирус КРС	оцРНК	да	75-160	низкая
Филовирусы	Эболавирус Рестон	оцРНК	да	80 x 800 -1000	низкая

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 9 из 29

Семейство вируса	Вирус	Геном	Оболочка	Размер (нм)	Физико-химическая резистентность
Флавивирусы	Вирус холеры свиней, вирусная диарея крупного рогатого скота, вирус Бунгованна, вирус денге, вирус Ильеус, вирус японского энцефалита, вирус энцефаломиелита овец, вирус энцефалита долины Муррея, вирус Повассан, вирус болезни Весселбронна, вирус лихорадки Западного Нила	оцРНК	да	50-70	низкая
Гепевирусы	Вирус гепатита Е	оцРНК	нет	32-34	средне-высокая
Герпесвирусы	Вирус болезни Ауески, свиной цитомегаловирус, лимфотропный вирус свиней, вирус герпеса 1 КРС	дцДНК	да	120-200	средняя
Ортомиксовирусы	Вирус гриппа	оцРНК	да	80-120	низкая
Парамиксовирусы	Вирус парагриппа, вирус Менангле, вирус Нипах, вирус чумы мелких жвачных животных, вирус чумы крупного рогатого скота, вирус Тиоман	оцРНК	да	150-200 или более	низкая
Парвовирусы	Парвовирус свиней, бокавирус и хоковир	оцДНК	нет	18-24	очень высокая
Пикорнавирусы	Вирус энцефаломиокардита, вирус ящура, свиной энтеровирус 1 (болезнь Тешена-Талфана), свиной энтеровирус 2-9, вирус везикулярной болезни свиней, вирус долины Сенека, кубовирус	оцРНК	нет	25-30	средне-высокая
Поксвирусы	Свиной поксвирус	дцДНК	да	250 x 450	средне-высокая
Реовирусы	Реовирус, ротавирус свиней, банавирус	дцРНК	нет	65-75	высокая
Ретровирусы	Эндогенный ретровирус свиней	оцРНК	да	80-120	низкая
Рабдовирусы	Вирус бешенства, вирус везикулярного стоматита	оцРНК	да	70 x 175	низкая
Тогавирусы	Вирус восточного/венесуэльского энцефаломиелита лошадей, вирус Гета, вирус руки Росс	оцРНК	да	50-70	низкая

Публикация Маркуса-Секуры и др. (2011 г.) рассматривает не только вирусы свиного происхождения, но и вирусы, которые могли бы быть выбраны в качестве источников заражения в биомедицинских процессах (клеточной культуры). Таким образом, в таблицу 1 внесены вирусы, которые могут быть обнаружены не только у свиней, но и в клеточных культурах свиного происхождения, а также иметь круг хозяев, представленный человеком, например, различные флавовирусы или вирус Эбола. Но в перечне Маркуса-Секуры и др. (2011 г.) не упоминаются определенные свиные вирусы, в круг хозяев которых не входит человек. Из других вышеуказанных источников в таблицу 1 были добавлены аденовирус, артеривирус, астроирус, бокавирус свиней и вирус холеры свиней.

Некоторые вирусы из перечня таблицы 1 в Германии не встречаются, например, вирус африканской чумы свиней и большинство вирусов из семейства парамиксовирусов и тогавирусов. Другие вирусы свиней, перечисленные выше, не встречаются или больше не встречаются в Германии в результате мер санитарно-эпидемиологического контроля. К таким вирусам относится вирус ящура (уведомления об этом заболевании не было с 1990 г.), везикулярный стоматит, везикулярная болезнь свиней (ни одного зафиксированного случая с 1990 г.), свиная холера (последние зарегистрированные случаи среди домашних свиней наблюдались в период до 2006 г., среди диких кабанов – до 2010 г.). Вирус болезни Ауески до сих пор встречается в Германии при очень низком уровне заболеваемости (в период 2000-2013 гг. зарегистрировано 15 случаев). [Уведомления о заболеваниях приведены из TSIS (Немецкая информационная система поиска животных); последняя актуальная информация датирована 17 сентября 2014 г. согласно <http://tsis.fli.bund.de/Reports/YearOverview.aspx>]. В соответствии с критериями Международного зоотического бюро в Германии не встречается вирус бешенства млекопитающих, так как этот вирус не выявлялся с февраля 2006 г. Тем не менее, в последнее время были зафиксированы единичные случаи лиссавируса летучих мышей. При этом полное исключение бешенства млекопитающих, например, через импортированных свиней, не может быть исключено.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 10 из 29

Вирусы, которые можно до сих пор обнаружить у домашних свиней в Германии, включают в себя представителей свиного происхождения следующих вирусов: аденовирусы (аденовирус свиней), астровирусы (астровирус свиней) анелловирусы (вирус гепатита TTV), калицивирусы (калицивирус энтерита свиней, норовирус, саповирус), цирковирусы (цирковирус свиней типов 1,2), коронавирусы (несколько вирусов свиней), гепевирусы (вирус гепатита E), ортомиксовирусы (вирус гриппа), парамиксовирусы (вирус парагриппа), парвовирусы (парвовирус, бокавирус, хоковирус свиней), пикорнавирусы (энтеровирусы свиней), реовирусы (реовирус, ротавирус, банавирус) и ретровирусы (эндогенный ретровирус свиней).

Некоторые вирусные возбудители болезней вызывают только слабо выраженные, проходящие симптомы, а также латентные или хронические инфекции без видимых симптомов заболеваний; таким образом, вирус может оставаться незамеченным. Это относится к тем вирусам, которые были выявлены недавно и плохо изучены, например, астровирусы, вирус гепатита TTV, цирковирус, вирус гепатита E, парвовирусы, реовирус, ротавирус, банавирус и ретровирус. Некоторые из них могут стать возбудителями инфекций у человека (например, вирус гепатита E, вирус гриппа, вирус парагриппа, банавирус), другие считаются видоспецифическими или непатогенными для человека (например, астровирус свиней, вирус гепатита TTV, цирковирус свиней типов 1,2, ротавирус свиней). Но независимо от патогенности применительно к человеческому организму, любой из этих вирусов для лекарственного средства – нежелательный источник заражения, даже если он является только «примесью».

Для оценки рисков вирусной безопасности в отношении изделий свиного происхождения зоонозные вирусы и возбудители инфекций у человека, вирус гепатита E, в частности, требуют особого внимания. Также при оценке рисков вирусной безопасности необходимо рассматривать устойчивые вирусы, такие как рео-, парво-, и цирковирусы, поскольку встречались случаи, когда эти вирусы служили источниками заражения в биомедицинских процессах. Парво-и цирковирусы очень малы, не покрыты оболочкой, обладают одноцепочечным геномом. Они обладают высокой стабильностью в различных физико-химических условиях. В исследованиях по инаktivации вирусов/снижении вирусной нагрузки в качестве модельных вирусов в условиях наихудшего случая обычно рассматривают парвовирусы. Реовирусы не покрыты оболочкой, имеют двухслойный капсид; их геном представлен двухцепочечной РНК. Они демонстрируют очень высокую устойчивость к определенным используемым для вирусной инаktivации веществам, которые определенным образом вступают в реакцию с нуклеиновыми кислотами. Таким образом, для оценки вирусной безопасности это семейство вирусов является хорошей, часто используемой моделью. То же самое касается вируса болезни Ауески с двухцепочечной ДНК, который также проявляет достаточно высокую устойчивость, в частности, к разрушающим нуклеиновую кислоту веществам.

Достаточно устойчивые оболочечные вирусы, такие как вирус болезни Ауески или вирусная диарея крупного рогатого скота (BVDV), могут рассматриваться как подходящие модельные вирусы среди широкого спектра оболочечных вирусов, так как большая часть других вирусов, покрытых оболочкой, обладают меньшей физико-химической резистентностью (см. таблицу 1). Реовирусы являются подходящими моделями среди вирусов, не имеющих оболочку, с уровнем резистентности от среднего до высокого. Парвовирусы относятся к категории наименее изученных вирусов, но при своей крайне высокой резистентности они могут рассматриваться в качестве модельных вирусов. При успешной инаktivации или снижении вирусной нагрузки такие модельные

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 11 из 29

вирусы могут удовлетворять требованиям по инаktivации или снижению вирусной нагрузки любого вируса, не покрытого оболочкой, или даже всего спектра известных вирусов. Тем не менее, использовать только парвовирус для модельных исследований не рекомендуется, так как немногие процессы способны инаktivировать или снизить нагрузку парвовирусов до желаемой степени.

6. УРОВНИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ВИРУСНОГО ЗАРАЖЕНИЯ В СЫРЬЕ СВИНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Сообщалось, что при острых вирусных инфекциях с особым высоким тропизмом к тканям и в органах с наибольшей вирусной концентрацией, максимальные титры вируса равны значению до $9 \log_{10}$ инфекционных единиц на грамм или мл экстракта ткани (в качестве примера см. работу Беста и Керра (Best and Kerr, 2000 г.) по вирусу миксомы у кроликов или Гиббса и др. (Gibbs et al., 2005 г.) по западнонильскому вирусу среди птиц). Такие высокие титры, вероятно, достигают своей максимальной отметки, что случается редко. Они могут встречаться только в особых образцах органов во время непродолжительного периода острой фазы заболевания. Даже в местах с большей предрасположенностью к заражению вирусом средние показатели были значительно ниже.

Типичные высокие титры в тканях, предрасположенных к заражению вирусами, во время острой фазы циклической вирусной инфекции обычно находятся в диапазоне между 5 и $7 \log_{10}$ инфекционных единиц на мл или грамм экстракта ткани (в качестве примера см. работы Ферма и Килгэма (Ferm and Kilham, 1963 г.) по вирусной инфекции эпидемического паротита у хомяков, Догерти и Ди Стефано (Dougherty and Di Stefano, 1971 г.) по вирусу лейкоза птиц у цыплят, Чарлтона и др. (Charlton et al., 1984 г.) по вирусу болезни Ауески у скунсов, Томпкинса и др. (Tompkins et al., 2004 г.) по контрольному заражению мышей вирусом гриппа, Гиббса и др. (Gibbs et al., 2005 г.) по западнонильскому вирусу в тканях различных органов).

Аналогичным образом у вирусов, изолированных от инфицированных особей КРС или свиней, титры находились в диапазоне до $7 \log_{10}$ инфекционных единиц на грамм или мл ткани. Брок и др. (Brock et al., 1998 г.) изучили уровни вируса вирусной диареи крупного рогатого скота в сыворотке, взятой у 4 целенаправленно инфицированных телят, с момента рождения и до 70 дней жизни и обнаружили значение титров вируса в диапазоне между 1,0 и 7,0 дозами, инфицирующих культуру ткани (TCID)₅₀ на мл. Гайлиунас и Коттрейл (Gailiunas and Cottrail, 1966 г.) изучили наличие и персистенцию вируса ящура на коже крупного рогатого скота и отметили самые высокие средние титры, равные $3,6 \log_{10}$ бляшкообразующих единиц (БОЕ) на грамм кожи. Самые высокие титры были обнаружены в образцах крови на самой ранней стадии развития инфекции – до $5,5 \log_{10}$ БОЕ/мл. Ван Элстайн и др. (Van Alstine et al., 1993 г.) изолировали вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней от инфицированных свиней и отметили средние титры вирусов, равные $5 \log_{10}$ /мл для тканей легкого (диапазон 3-6), $2,8 \log_{10}$ для тканей селезенки и тимуса (диапазон <2-4) и $2,6 \log_{10}$ для образцов сыворотки (диапазон 2-3).

Посредством количественного ПЦР-анализа Цветтлер и др. (Zwettler et al., 2012 г.) изучили вирусную нагрузку гепатита Е различных штаммов вируса в органах и пробах у инфицированных свиней. Используемый ПЦР-метод не обеспечивал различия между свободными вирусными нуклеиновыми кислотами и геномами, связанными с частицами. Таким образом, этот метод мог дать завышенные результаты по вирусной нагрузке частиц и инфективности. Авторы сообщают о следующих числах копий вируса гепатита Е: 6,2

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 12 из 29

$\log_{10}$ для образцов желчи и печени и $4,1 \log_{10}$ для почечных образцов. Вирусная нагрузка положительных контрольных образцов (кала и желчи) была равна $5,7 \log_{10}$ и $5 \log_{10}$, соответственно.

По сравнению с вирусными нагрузками, представленными выше, потенциальная вирусная нагрузка брюшных мембран, взятых у здоровых свиней после ветеринарного осмотра *in vivo* и обследования после умерщвления, вероятно, находится на нижнем пределе. Забор брюшной мембраны (стенки абдоминальной полости) производится у здоровых свиней – в таких условиях инфекции брюшной мембраны отчетливо видны. При этом брюшная мембрана не представляет собой место, предрасположенное к вирусному заражению. В патологических, гистологических и иммуногистохимических исследованиях признаки инфекции или вирусного антигена обычно выявляются в паренхиме пораженных органов брюшной полости или вокруг кровеносных сосудов в интерстициальной ткани, а брюшные мембраны, окружающие органы, обычно не поражены. Существует только один вирус, который регулярно вызывает перитонит: коронавирус инфекционного перитонита кошек. Тем не менее, вероятно, симптомы перитонита в данном заболевании вызваны, главным образом, отложением воспаленного эссудата и фиброзными иммунными комплексами на брюшных стенках, а вирус обнаруживают в различных тканях, при этом вирус предпочитает реплицироваться в макрофагах (Педерсен (Pedersen), 2014 г.). Несмотря на то, что случаи перитонита чаще всего связаны с бактериальными инфекциями, брюшные мембраны также могут быть «заражены» вирусами в период систематического вирусного инфицирования. Например, цитомегаловирус и полиомавирус ВК, известные своей способностью вызывать хроническое заболевание с распределением вируса в различных органах и жидкостях организма, были обнаружены при перитоните у пациентов на перитонеальном диализе (Киасари и др. (Kiasari et al), 2013г.).

Согласно накопленным данным по вирусным нагрузкам инфицированных тканей в острой форме или хронической, уровень вирусной контаминации, равный $7 \log_{10}$ инфекционных единиц на грамм ткани, представляется допущением наихудшего случая для чувствительных тканей свиней, которые заражены острой вирусной инфекцией. Принимая во внимание особенности брюшных мембран у здоровых свиней, этот показатель может быть слишком высоким, и значение $6 \log_{10}$ могло бы быть более приемлемым, реалистичным значением наихудшего случая для уровня незамеченной вирусной контаминации брюшной мембраны у здоровых свиней.

7. МЕРЫ ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

В целях контроля заражения изделий на площадках «Матрисел» процесс производства проверяется и осуществляется в условия чистой комнаты с участием здоровых сотрудников. Помимо этого, вирусная безопасность ДБМ достигается путем применения двух основных принципов:

Первая линия защиты при контроле вирусного заражения заключается в заборе ткани свиней под строгим ветеринарным контролем в соответствии с ISO 22442-2 для предотвращения забора ткани у больных животных, которые потенциально заражены вирусами.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 13 из 29

Вторая линия защиты заключается во внедрении подпроцессов по инаktivации вирусов в рамках производственного процесса.

К таким подпроцессам относятся:

- Подпроцесс 1: для дезинфекции производят обработку тканей как минимум раствором 1,0 Н NaOH и 4,0 М NaCl при минимальной температуре 20°C в течение как минимум 90 минут.
- Подпроцесс 2: для химического обезжиривания ткани обрабатываются ацетоном с концентрацией от 98% до 100% в течение как минимум 18 часов при температуре окружающей среды.
- Подпроцесс 3: во время щелочной обработки ткани очищаются с помощью как минимум 0,1 Н NaOH с pH>13 в течение от 22 до 25 часов при температуре окружающей среды и
- Подпроцесс 4: производится последующая обработка кислотой с применением как минимум 0,1 Н HCl с pH<1,0 в течение от 20 до 22 часов при температуре окружающей среды.
- Подпроцесс 5: конечная стерилизация – газовая обработка этиленоксидом (ХА2 обычный цикл 05; закачивание пара при 16-25 мбар, концентрация ЭО от 644 до 686 мг/л, время обработки от 239 до 241 мин., температура обработки 42-50°C).

В отношении подпроцессов 2, 3, 4 и 5 были проведены исследования по сокращению вирусной нагрузки/инаktivации вирусов. Экспериментальные данные представлены ниже (пункты 8, 9, 10, 11). В пункте 12 отчета по анализу рисков приведены обсуждение результатов и критическая оценка общей приемлемости остаточных рисков.

8. ДАННЫЕ ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ПРОИЗВОДСТВА/ОЧИСТКИ НЕФАСОВАННОГО КОЛЛАГЕНА, ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ «НЬЮЛЭБ» (ИССЛЕДОВАНИЕ НЛ)

8.1 Общая информация

Исследование по инаktivации вирусов посредством обработки ацетоном (вышеописанный подпроцесс 2) и NaOH (вышеописанный подпроцесс 3) производилось в сотрудничестве с «НьюЛэб БиоКуолити АГ» (NewLab BioQuality AG), Готтфрид-Хаген-Штр. 62, D-51105, Кельн, Германия (Gottfried-Hagen-Str. 62, D-51105 Köln, Germany). Все этапы подпроцесса были адаптированы к созданию условий наихудшего случая (например, минимальное время обработки, самая низкая концентрация химических препаратов и температура). В испытуемые образцы были добавлены модельные вирусы. До и после соответствующей обработки образцы были изъяты – по ним провели проверку титра вируса посредством титрования до конечного целевого результата.

Исследование проведено согласно следующим нормативным документам, действительным на 2005 г.:

- Требования к валидационному исследованию на предмет вирусной безопасности в отношении лекарственных средств, полученных из крови или плазмы человека. Институт Пауля Эрлиха и Федеральное ведомство по вопросам народного здравоохранения. 4 мая 1994 г. (Anforderungen an Validierungsstudien zum Nachweis der Virussicherheit von

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 14 из 29

Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma (Paul Ehrlich Institut und Bundesgesundheitsamt; May 4, 1994)

- Пояснения к Руководству по исследованию вирусной валидации. CPMP/BWP/268/95, финальная версия 2. 29 февраля 1996 г. (Note for Guidance on Virus Validation Studies (CPMP/BWP/268/95, Final Version 2; February 29, 1996))
- Пояснения к Руководству по лекарственным препаратам, полученным из плазмы. CPMP/BWP/269/95, версия 3, 25 января 2001 г. (Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products (CPMP/BWP/269/95, Revision 3, January 25, 2001))
- EN 12442-3:2000 Ткани животных и их производные, используемые при изготовлении медицинских изделий. Часть 3. Подтверждение устранения и/или инактивации вирусов и трансмиссивных веществ. (Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices - Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible agents).

8.2 Отбор вирусов

По итогам обсуждения вопроса отбора вирусов со специалистами «НьюЛэб» в области вирусологии и согласно примечанию к Руководству по исследованию вирусной валидации, во время отбора вирусов рассматривались следующие критерии:

1. Хозяин вируса (вид);
2. Геном вируса (ДНК или РНК) и
3. Структура вируса (оболочечный или не покрытый оболочкой вирус).

Во-первых, предпочтение должно отдаваться вирусам свиного происхождения, т.е. того же происхождения, что и происхождение исходной ткани, из которой выделяют коллаген. Во-вторых, вирусный геном должен быть представлен двухцепочечным вирусом. В-третьих, в силу значительных расхождений в резистентности оболочечных вирусов и вирусов, не покрытых оболочкой, необходимо исследовать и вирусы, не покрытые оболочкой, и оболочечные вирусы. На основании этих критериев в качестве модельных вирусов были выбраны вирус болезни Ауески и парвовирус свиней.

Вирус болезни Ауески (PRV, вирус герпеса свиней 1). Относится к семейству герпесвирусов, подсемейству альфагерпесвирусов, роду варицелловирусов. Вирионы имеют икосаэдральную симметрию, покрыты оболочкой; диаметр вириона - от 120 до 200 нм. Геном представлен двухцепочечной ДНК. Вирус обладает средней резистентностью к различным видам физико-химической обработки.

Парвовирус свиней (PPV). Относится к семейству парвовирусов, подсемейству парвовирусов (патогенные для позвоночных), роду парвовирус. Вирионы представляют собой икосаэдральные частицы, не покрытые оболочкой, диаметром 18-26 нм. Геном представлен одноцепочечной ДНК. Вирус обладает очень высокой резистентностью к различным видам физико-химической обработки.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 15 из 29

8.3 Определение технологических и экспериментальных условий, относящихся к категории наихудшего случая

Химическое обезжиривание – обработка ацетоном. Производство объемного материала коллагена включает в себя обработку ткани свиней ацетоном. Это часть этапа по химическому обезжириванию в процессе очистки. Этап химического обезжиривания включает в себя трехкратную последовательную промывку ацетоном (этап №1, этап №2, этап №3) и промывку водой. Этап процесса, который подлежал валидации, являлся этапом №2 подпроцесса по обезжириванию. Этап №2 данного подпроцесса описывает следующее: свиная ткань обрабатывается при комнатной температуре в 15 литрах ацетона на протяжении как минимум 18 часов при максимальном сроке, равном 14 дней, при постоянном перемешивании в рабочее время. Плотность ацетона должна быть ниже 0,805г/см³.

На основании описанного выше определены наихудшие условия обработки ацетоном, а именно: обработка ацетоном (плотность не ниже 0,805 г/см³) на протяжении 18 часов при температуре 18 С°.

Обработка NaOH. Производство объемного материала коллагена включает в себя обработку тканей свиней гидроксидом натрия. Этап подпроцесса, подлежащий валидации, описывает следующее: ткань свиньи обрабатывается при комнатной температуре в 25 литрах раствора NaOH в течение как минимум 22 часов и максимум 25 часов. Концентрация раствора NaOH должна быть не менее 0,1 Н.

На основании описанного выше определены наихудшие условия обработки NaOH, а именно: обработка раствором гидроксида натрия (концентрация 0,1 Н) на протяжении 22 часов при температуре 18 С°.

Обоснование сокращенных параметров и подробности нагрузки вирусными частицами на испытуемый образец можно найти в отчете «НьюЛэб». Критические показатели, определенные выше, отслеживаются во время текущего производства. Таким образом гарантируется, что экспериментальные условия в процессе инактивации вирусов будут выполнены и при обычном производстве/очистке.

8.4 Расчеты

При исследовании НЛ в испытуемые образцы были введены модельные вирусы определенных титров. До и после соответствующих обработок образцы были изъяты; титр вируса был проверен посредством титрования до конечного целевого результата. Расчет коэффициента редукции, полученного посредством соответствующих обработок, производился следующим образом:

Коэффициент редукции $R = \log_{10} A_0 - \log_{10} A_n$

A_0 : общая вирусная нагрузка в контрольном образце (среды/NaCl)

A_n : общая вирусная нагрузка в технологической пробе

Результаты, приведенные здесь, являются коэффициентом редукции, полученным опытным путем в наихудших условиях при 95% доверительном интервале. Подробное описание всех расчетов можно найти в отчете «НьюЛэб».

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 16 из 29

8.5 Результаты

Все исследования по очистке вирусов были выполнены двукратно. Краткий обзор результатов представлен ниже (таблица 2). Подробное описание результатов исследования можно найти в отчете «НьюЛэб».

Химическое обезжиривание – обработка ацетоном. Вирус болезни Ауески (PRV) был инактивирован до предела выявления посредством обработки ацетоном. Парвовирус свиней (PPV) не был инактивирован посредством обработки ацетоном. Произошло почти полное восстановление введенного вируса из испытуемого образца, в который вирус был добавлен.

Обработка NaOH. Вирусы PRV и PPV были инактивированы посредством обработки NaOH (0,1 н).

Таблица: Коэффициенты редукции, полученные в результате исследования НЛ, в наихудших условиях (95% доверительный интервал)

Обработка	PRV		PPV	
	Цикл 1	Цикл 2	Цикл 1	Цикл 2
Обработка ацетоном	$\geq 4,61 \pm 0,28$	$\geq 4,55 \pm 0,20$	0	0
Обработка NaOH	$3,97 \pm 0,29$	$3,97 \pm 0,22$	$6,00 \pm 0,26$	$4,69 \pm 0,29$

9. ДАННЫЕ ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ПРОИЗВОДСТВА/ОЧИСТКИ ОБЪЕМНОГО МАТЕРИАЛА КОЛЛАГЕНА, ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ «ЛАНКАСТЕР ЛЭБС» (ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЛ)

9.1 Общая информация

Второе исследование по инаktivации вирусов было проведено в сотрудничестве со спонсором «Джензайм» (Genzyme) от компании «Санофи» (Sanofi), 64 Сидни Стрит, Кембридж, Массачусетс 02139 (64 Sidney Street, Cambridge, MA 02139). «Джензайм» - давний партнер «Матрисел»; компании одинаково заинтересованы в разработке способа вирусной инаktivации во время процесса производства/очистки, используемого компанией «Матрисел» для очистки брюшной ткани свиней. Площадка, на которой было проведено исследование: «Еврофинс Ланкастер Лабораторис Инкорпорейтед» (Eurofins Lancaster Laboratories Incorporated), отделение фармацевтических наук, служба по вирусной безопасности и элиминации вирусов, 2425 Нью Холланд Пайк, Ланкастер (Пенсильвания) 17601 (2425 New Holland Pike, Lancaster, PA 17601).

Исследование ЛЛ было более масштабным по сравнению с исследованием НЛ, описанным выше. Для анализа были выбраны идентичные подпроцессы: химическое обезжиривание при использовании ацетона и обработка щелочью. В отличие от исследования НЛ исследование ЛЛ рассматривало многократные этапы промывки в рамках процесса химического обезжиривания и щелочную обработку на множественных этапах. При этом исследование ЛЛ подробно осветило исследование «Матрисел» посредством испытуемой инаktivации панели вирусов, отличающихся по размеру, оболочке, типу генома и ожидаемой резистентности к химической инаktivации.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 17 из 29

Исследование ЛЛ проведено в соответствии со следующими документами:

- Оценка вирусной безопасности биотехнологических изделий, полученных из линий клеток человеческого или животного происхождения Q5A. Федеральный реестр. 24 сентября 1998 г.; 63(185):51075-51081 (Q5A viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. Federal Register 1998 Sept 24;63(185):51075-51081)
- Пояснения к Руководству по исследованию вирусной валидации: план, вклад и интерпретация результатов исследований по валидации инактивации и элиминации вирусов. Европейское агентство по оценке лекарственных средств. CPMP/BWP/268/95, 14 февраля 1996 г. (Note for Guidance on Virus Validation Studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, CPMP/BWP/268/95, February 14, 1996).
- Качество биотехнологических изделий: оценка вирусной безопасности биотехнологических изделий, полученных из линий клеток человеческого или животного происхождения. Тема Q5A Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения, CPMP/ICH/295/95 (Quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnological products derived from cell lines of human or animal origin (ICH Topic, Step 3 document) (CPMP/ICH/295/95)).
- Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 3: Валидация элиминации и/или инактивации вирусов и агентов трансмиссивной губчатой энцефалопатии ANSI/AAMI/ISO 22442-3:2007 (Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents (ANSI/AAMI/ISO 22442-3:2007))

9.2 Отбор вирусов

Свиное происхождение мембраны определило выбор модельных вирусов для исследования по элиминации вирусов (таблица 3). Вирус болезни Ауески (PRV) и парвовирус свиней (PPV) – свиного происхождения. Эндогенный ретровирус свиней (PERV) – известный гаммаретровирус, обнаружимый у свиней; тем не менее, валидированный анализ инфективности по этому вирусу отсутствует. Ксенотропный вирус лейкемии мышей был выбран в качестве репрезентативного гаммаретровируса – модели для эндогенного ретровируса свиней. Реовирус и вирусная диарея крупного рогатого скота выбирались в качестве неспецифической модели РНК-содержащих вирусов. Данные дополнительные вирусы были испытаны в качестве моделей для возможных источников заражения, выявляемых в процессе производства. Все образцы в рамках данного исследования валидированы в соответствии с Руководством Q2 Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 18 из 29

Таблица 3. Вирусы, выбранные для исследования ЛЛ

Вирус	Семейство	Геном	Оболочка	Размер (нм)	Физико-химическая сопротивляемость
Ксенотропный вирус лейкемии мышей (XMuLV)	Ретро	РНК	Есть	80-110	Низкая
Вирус болезни Ауески (PRV)	Герпес	ДНК	Есть	120-200	Средняя
Реовирус типа 3 (Reo-3)	Рео	РНК	Нет	60-80	Высокая
Парвовирус свиней (PPV)	Парво	ДНК	Нет	18-24	Очень высокая
Вирусная диарея крупного рогатого скота (BVDV)	Флави	РНК	Есть	50-70	Низкая

9.3 Определение технологических и экспериментальных условий, относящихся к категории наихудшего случая

Химическое обезжиривание – обработка ацетоном. Подпроцесс по химическому обезжириванию включает в себя трехкратную последовательную промывку ацетоном (этап №1, этап №2, этап №3) и промывку водой. Наличие влаги в ацетоне должно было стать ключевым параметром в процессе инактивации. Полученные ранее значения плотности (относящейся к влагосодержанию) промывки ацетоном использовалась для определения условий наихудшего случая. Три стандартных отклонения с превышением средних показателей по влагосодержанию использовались в качестве основы для этапа №1 и этапа №3. По протоколу для этапа №2 необходим показатель, не превышающий 0,805 г/см³. В качестве прочих приблизительных оценок условий наихудшего случая выступали минимальное допустимое время обработки, самая низкая допустимая температура промывки и самый мягкий режим смешивания.

Этап №1. После введения вируса и инкубации все шесть испытуемых образцов помещены в конические пробирки и промыты в ацетоне с влагосодержанием 17,4% в объемном отношении в течение 90 минут. Два образца были извлечены для испытания на вирусную нагрузку.

Этап №2. Четыре образца, которые не были извлечены для анализа, перенесли в неиспользованные пробирки и аккуратно промыли в ацетоне с влагосодержанием 5% в объемном отношении в течение 2-2,5 часов, а затем перенесли на водяную баню 18°C для баланса на 18 часов. После этого четыре пробирки были перенесены на водяную баню 33°C на 30 минут. Два образца извлекли для испытания на вирусную нагрузку.

Этап №3. Два оставшихся образца перенесли в неиспользованные пробирки и промыли в ацетоне с влагосодержанием 1% в объемном отношении в течение 90 минут. Две пробирки были перенесены на водяную баню 33°C на 30 минут. Два образца извлекли для испытания на вирусную нагрузку.

Обработка NaOH. Подпроцесс по обработке щелочью включает в себя промывку гидроксидом натрия (0,1 н), впоследствии нейтрализацию соляной кислотой (HCl) и буферизацию при помощи гидрокарбоната натрия. В качестве прочих приблизительных оценок наихудших условий выступили минимальное допустимое время обработки, самая низкая допустимая температура промывки, наименьший допустимый объем раствора и самый мягкий режим смешивания. Краткая информация по экспериментальным условиям приведена ниже.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 19 из 29

После введения вируса и инкубации шесть испытуемых образцов помещены в конические пробирки, в которые добавлен гидроксид натрия. Пробирки поставили в ротатор на 1, 5 и 22 ч. По истечении каждого временного периода два образца извлекались и подвергались буферизации при помощи гидрокарбоната натрия 0,357 м, а также нейтрализации соляной кислотой (1 н), а затем были подвержены анализу на вирусную активность.

Обоснование сокращенных параметров и подробности нагрузки вирусными частицами на испытуемый образец можно найти в отчетах об исследовании ЛЛ. Критические показатели, определенные выше, отслеживаются во время текущего производства. Таким образом гарантируется тот факт, что экспериментальные условия в процессе инаktivации вирусов будут выполнены и при текущем производстве/очистке.

9.4 Расчеты

Титры вирусов и факторы очистки от вирусов были рассчитаны согласно процедуре «Еврофинс Ланкастер Лабораторис». Коэффициент элиминации вируса (VFC) для каждого этапа рассчитывался следующим образом:

$$VCF = \log_{10} \left(\frac{(\text{объем}) \times (\text{титр до обработки})}{(\text{объем}) \times (\text{титр после обработки})} \right)$$

Титр исходных образцов использовался для значения «до обработки» согласно рекомендации Руководства Q5A, и в данном анализе рисков речь идет о нем.

Были рассчитаны дополнительные коэффициенты элиминации вирусов для супернатантов «после обработки» и коэффициенты элиминации вирусов с использованием сохраненных образцов или поставляемых контрольных образцов в качестве препарата для сравнения. Эти значения приведены в применимых первоначальных отчетах, полученных от «Ланкастер Лэбс».

9.5 Результаты

Все исследования по очистке от вирусов были выполнены двукратно. Краткий обзор результатов представлен ниже (таблица 4 и таблица 5). Подробное описание результатов можно найти в отчетах по исследованию ЛЛ.

Таблица 4. Коэффициенты элиминации вирусов подпроцесса по химическому обезжириванию при использовании исходных образцов в качестве веществ для сравнения

Испытуемый образец	Цикл 1		Цикл 2	
	VCF	95 % доверительный интервал	VCF	95 % доверительный интервал
ХМуLV Этап #1	≥5,22	0,07	≥5,07	0,13
ХМуLV Этап #2	≥5,22	0,07	≥5,07	0,13
ХМуLV Этап #3	≥5,18	0,07	≥4,98	0,13
PRV Этап №1	≥5,71	0,03	≥5,93	0,06

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 20 из 29

Испытуемый образец	Цикл 1		Цикл 2	
	VCF	95% доверительный интервал	VCF	95% доверительный интервал
PRV Этап №2	$\geq 5,71$	0,03	$\geq 5,93$	0,06
PRV Этап №3	$\geq 5,71$	0,03	$\geq 5,93$	0,06
Reo-3 Этап №1	6,74	0,88	$\geq 6,25$	0,05
Reo-3 Этап №2	$\geq 6,26$	0,09	$\geq 6,25$	0,05
Reo-3 Этап №3	$\geq 6,26$	0,09	$\geq 6,25$	0,05
PPV Этап №1	0,12	0,14	0,09	0,15
PPV Этап №2	0,13	0,08	0,09	0,13
PPV Этап №3	0,37	0,20	0,30	0,25
BVDV Этап №1	$\geq 5,09$	0,11	$\geq 5,13$	0,08
BVDV Этап №2	$\geq 5,09$	0,11	$\geq 5,13$	0,08
BVDV Этап №3	$\geq 5,09$	0,11	$\geq 5,13$	0,08

Таблица 5. Коэффициенты элиминации вирусов из тканей для подпроцесса по обработке щелочью при использовании исходных образцов в качестве веществ для сравнения

Испытуемый образец	Цикл 1		Цикл 2	
	VCF	95% доверительный интервал	VCF	95% доверительный интервал
XMuLV 1 ч.	$\geq 4,89$	0,15	$\geq 5,07$	0,14
XMuLV 5 ч.	$\geq 4,89$	0,15	$\geq 5,07$	0,14
XMuLV 22 ч.	$\geq 4,89$	0,15	$\geq 5,07$	0,14
PRV 1 ч.	$\geq 5,89$	0,09	$\geq 5,71$	0,12
PRV 5 ч.	$\geq 5,89$	0,09	$\geq 5,71$	0,12
PRV 22 ч.	$\geq 5,89$	0,09	$\geq 5,71$	0,12
Reo-3 1 ч.	6,77	0,89	6,10	0,46
Reo-3 5 ч.	$\geq 6,29$	0,14	6,80	0,88
Reo-3 22 ч.	6,47	0,62	$\geq 6,32$	0,13
PPV 1 ч.	4,96	0,09	5,09	0,07
PPV 5 ч.	4,81	0,14	4,94	0,06
PPV 22 ч.	5,89	0,10	5,80	0,06
BVDV 1 ч.	$\geq 5,46$	0,05	$\geq 5,39$	0,10
BVDV 5 ч.	$\geq 5,46$	0,05	$\geq 5,39$	0,10
BVDV 22 ч.	$\geq 5,46$	0,05	$\geq 5,39$	0,10

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 21 из 29

10. ДАННЫЕ ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПО ОБРАБОТКЕ КИСЛОТОЙ, ПРИМЕНЯЕМОЙ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ОБЪЕМНОГО МАТЕРИАЛА КОЛЛАГЕНА, ПОЛУЧЕННЫЕ «ЧАРЛЬЗ РИВЕР» (ИССЛЕДОВАНИЕ ЧРЛ-2)

10.1 Общая информация

Дополнительное экспериментальное исследование по вирусной инаktivации было проведено «Чарльз Ривер Биофармасьютикал Сервисез ГмбХ» (Charles River Biopharmaceutical Services GmbH), Готтфрид-Хаген-Штр. 20, 51105, Кельн, Германия (Gottfried-Hagen-Str. 20, 51105 Köln, Germany) (исследование ЧРЛ-2, исследование №K2/M12/16). В исследовании ЧРЛ-2 изучался вопрос элиминации вирусов в результате обработки кислотой.

Исследование ЧРЛ-2 проведено в соответствии со следующими документами:

- Аспекты для рассмотрения при характеристике клеточных линий, используемых для производства биологических препаратов ("Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals")
- Примечание к Руководству по исследованию вирусной безопасности ("Note for guidance on virus validation studies")
- Примечание к Руководству по обеспечению качества биотехнологических изделий (ICH Q5A) ("Note for guidance on quality of biotechnological products" (ICH Q5A)
- Вопросы для рассмотрения при производстве и испытании моноклональных антител для использования человеком ("Points to consider in the manufacturing and testing of monoclonal antibody products for human use")
- Руководство по эволюции вирусной безопасности исследуемых биотехнологических лекарственных препаратов ("Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products")
- Пояснения к Руководству по лекарственным препаратам, полученным из плазмы ("Note for guidance on plasma derived medicinal products")
- Валидация элиминации и/или инаktivации вирусов и агентов трансиссивной губчатой энцефалопатии (Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents).

10.2 Отбор вирусов

В качестве модельного вируса для данного исследования был выбран парвовирус свиней: он относится к группе крайне устойчивых вирусов с высокой степенью резистентности к уровням кислотности pH. При этом парвовирусы считаются вероятными источниками вирусного заражения свиного происхождения для исходных материалов.

Таблица 6. Вирусы, выбранные для исследования ЧРЛ-2

Вирус	Семейство	Геном	Оболочка	Размер (нм)	Физико-химическая сопротивляемость
Парвовирус свиней (PPV)	Парво	ДНК	Нет	18-24	Очень высокая

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 22 из 29

10.3 Определение технологических и экспериментальных условий, относящихся к категории наихудшего случая

Обработка кислотой включает в себя обработку соляной кислотой (0,1 н), последующее прямое восстановление оставшейся вирусной нагрузки трехкратной промывкой средством, а также этап дополнительной промывки/элюции вируса при использовании хлорида натрия (1 М NaCl). В контрольных исследованиях в данных условиях происходило почти полное восстановление вируса. Сокращение вирусной нагрузки было определено после оценки производственного процесса в условиях наихудшего случая. В качестве прочих приблизительных оценок наихудших условий выступали минимальное допустимое время обработки и самый мягкий возможный режим смешивания.

После добавления вируса в испытуемый образец и сушки воздухом был добавлен 1Н HCl. Материалы подвергались мягкому смешиванию при использовании мешалки в течение 1, 5 и 20ч. при комнатной температуре. После каждого промежутка времени извлекались 2 экземпляра, которые проходили процедуру восстановления и испытание на остаточный вирус.

Обоснование сокращенных параметров хранится в компании «Матрисел», а подробности нагрузки вирусными частицами на испытуемый образец можно найти в отчетах исследования ЧРЛ-2. Критические показатели отслеживаются во время текущего производства. Таким образом гарантируется тот факт, что экспериментальные условия в процессе инактивации вирусов будут выполнены и при текущем производстве/очистке.

10.4 Расчеты

Для расчета коэффициента редукции вирусной нагрузки для этапа процесса, вирусная нагрузка этапа процесса соотносится с вирусной нагрузкой доли нагрузки (коэффициент редукции).

$$R = \log_{10}A_0 - \log_{10}A_n$$

R: коэффициент редукции
 A_0 : эталонная вирусная нагрузка
 A_n : вирусная нагрузка образца/процесса

Анализ некоторых образцов произведен при посевах большого объема (LVP) в дополнение к титрованию до конечного целевого результата. Поскольку исследуемый объем в LVP больше в сравнении с исследуемым объемом в титровании, статистический результат для LVP является более надежным. Как следствие, коэффициент редукции по такому образцу рассчитывается при использовании вирусной нагрузки, определенной с помощью LVP.

Титр образца нагрузки использовался для значения «эталонная вирусная нагрузка» согласно рекомендации Руководства Q5A, и в данном анализе рисков речь идет о нем.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 23 из 29

10.5 Результаты

Все исследования по элиминации вирусов были выполнены двукратно. Краткий обзор результатов представлен ниже (таблица 7). Подробное описание результатов исследования можно найти в отчете по исследованию ЧРЛ-2.

Таблица 7. Коэффициенты элиминации вирусов в тканях в подпроцессе по обработке кислотой при использовании исходных образцов в качестве веществ для сравнения

Испытуемый образец	Цикл 1		Цикл 2	
	Коэффициент вирусной редукции (LRF)	95% доверительный интервал	Коэффициент вирусной редукции (LRF)	95% доверительный интервал
PPV 1 ч.	3,92	0,32	$\geq 4,11$	0,27
PPV 5 ч.	$\geq 6,55$	0,30	6,77	0,27
PPV 20 ч.	$\geq 6,56$	0,30	$\geq 6,33$	0,27

11. ДАННЫЕ ПО ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ МЕТОДА СТЕРИЛИЗАЦИИ ЭО ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ДБМ, ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ «ЧАРЛЬЗ РИВЕР» (ИССЛЕДОВАНИЕ ЧРЛ-1)

11.1 Общая информация

Дополнительное экспериментальное исследование по вирусной инаktivации было проведено «Чарльз Ривер Биофармасьютикал Сервисез ГмбХ», Готтфрид-Хаген-Штр. 20, 51105, Кельн, Германия (исследование ЧРЛ-1, исследование №K1/M12/16). В процессе исследования была изучена элиминация вирусов, получаемая в результате стерилизации ЭО, при использовании набора вирусов, сходного с примененным в вышеописанном исследовании ЛЛ (реовирус типа 3 не был включен в исследование, т.к. для этого вируса снижение вирусной нагрузки уже было продемонстрировано в достаточной степени).

Исследование ЧРЛ-1 проводилось в соответствии со следующими документам:

- Аспекты для рассмотрения при характеристике клеточных линий, используемых для производства биологических препаратов ("Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals")
- Примечание к Руководству по исследованию вирусной безопасности ("Note for guidance on virus validation studies")
- Примечание к Руководству по обеспечению качества биотехнологических изделий (ICH Q5A) ("Note for guidance on quality of biotechnological products" (ICH Q5A))
- Аспекты для рассмотрения при производстве и испытании моноклональных антител для использования человеком ("Points to consider in the manufacturing and testing of monoclonal antibody products for human use")
- Руководство по оценке вирусной безопасности исследуемых биотехнологических лекарственных препаратов ("Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products")
- Примечание к Руководству по лекарственным препаратам, полученным из плазмы ("Note for guidance on plasma derived medicinal products")

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 24 из 29

- Валидация элиминации и/или инактивации вирусов и агентов трансмиссивной губчатой энцефалопатии (Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents).

11.2 Отбор вирусов

Свиное происхождение мембраны определило выбор модельных вирусов для исследования по элиминации вирусов, как было указано в пункте 9.2. Вирус болезни Ауески (PRV) и парвовирус свиней (PPV) имеют свиное происхождение. Эндогенный ретровирус свиней (PERV) – известный гаммаретровирус, обнаружимый у свиней; тем не менее, валидированный анализ инфективности по этому вирусу отсутствует. Ксенотропный вирус лейкемии мышей был выбран в качестве репрезентативного гаммаретровируса – модели для эндогенного ретровируса свиней. Вирусная диарея крупного рогатого скота была выбрана в качестве неспецифической модели РНК-содержащего вируса. Эти дополнительные вирусы были испытаны в качестве моделей для возможных источников заражения, выявляемых в процессе производства. Все образцы в рамках данного исследования валидированы в соответствии с Руководством Q2 Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения.

Таблица 8. Вирусы, отобранные для исследования ЧРЛ1

Вирус	Семейство	Геном	Оболочка	Размер (нм)	Физико-химическая сопротивляемость
Ксенотропный вирус лейкемии мышей (XMuLV)	Ретро	РНК	Есть	80-110	Низкая
Вирус болезни Ауески (PRV)	Герпес	ДНК	Есть	120-200	Средняя
Парвовирус свиней (PPV)	Парво	ДНК	Нет	18-24	Очень высокая
Вирусная диарея крупного рогатого скота (BVDV)	Флави	РНК	Есть	50-70	Низкая

11.3 Определение технологических и экспериментальных условий, относящихся к категории наихудшего случая

Обычная стерилизация ЭО выполняется компанией «ХА2 Медитехник ГмбХ» (HA2 Medizintechnik GmbH), Ам Бандамм 11, 38820 Хальберштадт, Германия (Am Bahndamm 11, 38820 Halberstadt, Germany), при использовании ХА2 стерилизационного цикла 05 в условиях смешанной нагрузки. Подробное описание цикла 05 приведено в документе «ХА2» FB-FG-109, текущая версия 07 от 14 августа 2015 г. Для валидации процесса в наихудших условиях компания «ХА2» определила условия полуцикла 05 в соответствии с требованиями ISO 11135 (Приложение В: «Консервативное определение степени гибели микроорганизмов при стерилизационном процессе: подход избыточной стерилизации»). Условия полуцикла 05 использовались в качестве наихудшего случая в ходе исследования ЧРЛ-1. Подробное описание условий обычного цикла 05 и полуцикла 05 приведены в документе «Матрисел» QP-VR-03009-A, а краткий обзор представлен в таблице 9.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 25 из 29

Таблица 9. Условия наихудшего случая во время стерилизации ЭО

Аспект стерилизации	Условия наихудшего случая	Обоснование
Конфигурация смешанной нагрузки	1 паллето-место в камере стерилизации использовалось для коробки, в которой находились исследуемые образцы. Оставшиеся 5 паллето-мест были наполнены поддонами-пустышками, имитирующими наихудший вариант и используемыми «ХА2» во время проведения валидации.	Поддоны-пустышки, имитирующие наихудший вариант, содержали 250 кг ПВХ – пластмассы, обладающей высоким коэффициентом поглощения ЭО. Таким образом были созданы наихудшие условия на этапе стерилизации.
Резервное хранение	Не производилось	Таким образом были созданы наихудшие условия по сравнению с условиями обычного цикла 05: $T \geq 15^{\circ}\text{C}$ $t \geq 12\text{ч.}$
Предварительная обработка	Использовались «условия полуцикла 05»: $T = 30,0-39,9^{\circ}\text{C}$ $RH = 0-50\%$ $t = 6-7\text{ ч.}$	Таким образом были созданы наихудшие условия по сравнению с условиями обычного цикла 05: $T = 40,0-50,0^{\circ}\text{C}$ $RH = 50-85\%$ $t = 7-48\text{ ч.}$ Примечание: этот этап критичен для создания влажных/теплых условий, позволяющих превратить ЭО в активное стерилизующее средство.
Стерилизация ЭО	Использовались «условия полуцикла 05»: Пар = 0-16 мбар ЭО = 626-651 мг/л $t = 119-121\text{ мин.}$ $T = 32,0-41,9^{\circ}\text{C}$	Таким образом были созданы наихудшие условия по сравнению с условиями обычного цикла 05: Пар = 16-25 мбар ЭО = 644-686 мг/л $t = 239-241\text{ мин.}$ $T = 42-50^{\circ}\text{C}$
Последующая обработка	Использовались «условия полуцикла 05»: $T = 30,0-36,9^{\circ}\text{C}$ $t = 19-20\text{ ч.}$	Таким образом были созданы наихудшие условия по сравнению с условиями обычного цикла 05: $T = 37,0-47,0^{\circ}\text{C}$ $t = 20-48\text{ ч.}$ Примечание: данный этап гарантировал эффективное удаление остаточного содержания ЭО с испытуемых образцов в целях предотвращения пролонгированного действия ЭО во время транспортировки и влияния на исследование по вирусной

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 26 из 29

Аспект стерилизации	Условия наихудшего случая	Обоснование
		элиминации (токсичность для индикаторных клеток/клеток размножения)
Карантинное хранение	Не проводилось	Не проводится во время текущей стерилизации изделий «Матрисел»

Подробное описание нагрузки вирусными частицами исследуемого образца можно найти в отчете по исследованию ЧРЛ-2. Критические показатели, определенные выше, отслеживаются во время обычного производства. Таким образом гарантируется тот факт, что экспериментальные условия в процессе инактивации вирусов будут выполнены и при обычном производстве/очистке.

11.4 Расчеты

Для расчета коэффициента редукции вирусной нагрузки для этапа процесса, вирусная нагрузка этапа процесса соотносится с вирусной нагрузкой доли нагрузки (коэффициент редукции).

$$R = \log_{10} A_0 - \log_{10} A_n$$

R: коэффициент редукции

A₀: эталонная вирусная нагрузка

A_n: вирусная нагрузка образца/процесса

Анализ некоторых образцов произведен при посевах большого объема (LVP) в дополнение к титрованию до конечного целевого результата. Поскольку исследуемый объем в LVP больше в сравнении с исследуемым объемом в титровании, статистический результат для LVP является более надежным. Как следствие, коэффициент редукции по такому образцу рассчитывается при использовании вирусной нагрузки, определенной с помощью LVP.

Титр образца нагрузки использовался для значения «эталонная вирусная нагрузка» согласно рекомендации Руководства Q5A, и в данном анализе рисков речь идет о нем.

11.5 Результаты

Все исследования по очистке от вирусов были выполнены двукратно. Краткий обзор результатов представлен ниже (таблица 10). Подробное описание результатов исследования можно найти в отчете по исследованию ЧРЛ-1.

Таблица 10. Факторы очистки от вирусов в тканях в процессе стерилизации ЭО при использовании исходных образцов в качестве компаратора

Испытуемый образец	Цикл 1		Цикл 2	
	Коэффициент вирусной редукции (LRF)	95% доверительный интервал	Коэффициент вирусной редукции (LRF)	95% доверительный интервал
MuLV	≥3,99	0,22	≥4,11	0,25
PRV	≥5,00	0,31	≥4,58	0,32

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 27 из 29

Испытуемый образец	Цикл 1		Цикл 2	
	Коэффициент вирусной редукции (LRF)	95% доверительный интервал	Коэффициент вирусной редукции (LRF)	95% доверительный интервал
PPV	6,33	0,24	6,98	0,23
BVDV	$\geq 5,24$	0,28	$\geq 4,94$	0,27

12. ОБСУЖДЕНИЕ И КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОБЩЕЙ ПРИЕМЛЕМОСТИ ОСТАТОЧНЫХ РИСКОВ

В таблице 11, представленной ниже, кратко изложены данные по вирусной инаktivации, полученные в результате наших исследований, а также приведен совокупный общий коэффициент вирусной элиминации в логарифмических единицах.

Результаты, полученные в ходе исследования НЛ, были подтверждены опытным путем в исследовании ЛЛ. В сравнении с исследованием НЛ, ЛЛ исследование отличалось следующим образом: исследование ЛЛ изучило этапы многократной промывки в процессе химического обезжиривания и обработку щелочью на множественных ее этапах.

При инаktivации вирусов этап процесса химического обезжиривания является крайне эффективным: коэффициент вирусной элиминации составляет $\log_{10} \geq 4,9$ для всех испытуемых вирусов за исключением парвовируса свиней, не покрытого оболочкой. Ксенотропный вирус лейкемии мышей, вирус болезни Ауески, реовирус типа 3, вирусная диарея крупного рогатого скота не были обнаружены после этапа №1 химического обезжиривания, несмотря на короткий период обработки (90 минут), высокое влагосодержание (17,4% в объемном отношении) и невысокую температуру. Два последующих этапа химического обезжиривания занимали больше времени, проводились при более низком содержании влаги и включали обработку при повышенной температуре – все эти факторы должны были поспособствовать дальнейшей редукции активности вирусов, подтвержденных воздействию ацетона.

Обработка щелочью оказалась эффективным методом инаktivации вирусов, т.е. на ранних этапах (1–5ч.) обработки в течение 22 ч. наблюдалась значительная элиминация вирусов. Обработка щелочью эффективна для всех пяти вирусов, включая вирусы, не покрытые оболочкой. По окончании данного этапа процесса ксенотропный вирус лейкемии мышей, вирус болезни Ауески, вирусная диарея крупного рогатого скота обнаружены не были. Минимальный коэффициент вирусной элиминации, определённый по завершении процесса, варьировался от 3,97 до $\geq 6,32$ по пяти испытуемым вирусам.

Обработка кислотой оказалась эффективным методом инаktivации вирусов, т.е. на ранних этапах (1–5ч.) обработки в течение 20 ч. наблюдалась значительная элиминация вирусов. Обработка кислотой проводилась только для парвовируса свиней, вируса с наибольшей действующей физико-химической резистентностью. По окончании данного этапа процесса парвовирус свиней обнаружен не был. Минимальный коэффициент вирусной элиминации, определённый по завершении процесса, составил $\geq 6,33$.

Стерилизация ЭО была эффективна для всех испытуемых вирусов (вирус лейкемии мышей, вирус болезни Ауески, парвовирус свиней и вирусная диарея крупного рогатого скота). В условиях наихудшего случая после обработки вирус лейкемии мышей, вирус

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г. Страница 28 из 29

болезни Ауески и вирусная диарея крупного рогатого скота обнаружены не были, а логарифмическое уменьшение в отношении парвовируса свиней составило 6,33.

На основании вышеприведенных данных, можно отметить следующее: процесс производства ДБМ включает в себя четыре проверенных и крайне эффективных этапа по инаktivации вирусов/сокращению вирусной нагрузки в отношении оболочечных вирусов (вирус лейкемии мышей, вирус болезни Ауески и вирусная диарея крупного рогатого скота), в том числе таких оболочечных вирусов, которые проявляют большую устойчивость (например, вирус болезни Ауески) по сравнению с большинством вирусов, содержащих жиры.

Реовирусы, степень резистентности которых в большинстве случаев является средней или высокой, не покрыты оболочкой и обладают более сложным строением. К этой категории относятся аденовирусы, поксвирусы и прочие представители семейства реовирусов (ротавирусы и банавирусы), которые в большой степени подвержены воздействию всех этапов по инаktivации/редукции вирусов; совокупный коэффициент вирусной элиминации для этих вирусов равен как минимум $12,57 \log_{10}$. Реовирус типа 3 был задействован только в двух экспериментальных исследованиях из четырех; по этой причине совокупный коэффициент вирусной элиминации, равный как минимум $12,57 \log_{10}$, должен считаться заниженным.

Парвовирус свиней – один из наиболее известных резистентных вирусов; представляет категорию любого «раздетого» вируса с высокой или очень высокой степенью резистентности (например, анелловирусы, астровирусы, цирковирусы, гепевирусы, пикорнавирусы прочие представители семейства парвовирусов, а именно, бокавирусы и хоковирусы). Инаktivация этого вируса эффективным образом достигается тремя испытанными методами. Совокупный коэффициент вирусной элиминации равен как минимум $17,35 \log_{10}$.

В сравнении с реальным уровнем вирусной контаминации в условиях наихудшего случая, равным $6 \log_{10}$, для сырья брюшной мембраны совокупные коэффициенты вирусной элиминации указывают на очень высокий коэффициент безопасности, равный $\geq 6 \log$, для всех вирусов, включая крайне устойчивые, малые и безоболочечные вирусы. Коэффициент безопасности $6 \log$ означает, что даже в случае сильного вирусного заражения сырьевого материала, процесс ДБМ позволит добиться редукции контаминирующего вируса до значения менее одной миллионной инфекционной дозы.

Мы приходим к выводу о том, что результатом процесса производства ДБМ, осуществляемого на воспроизводимой основе и заслуживающего доверия, является надежное с точки зрения вирусной безопасности изделие.

[Логотип компании «Матрисел»]	Анализ рисков	Документ: QP-RA-03005-B
	Вирусная безопасность дентальной барьерной мембраны	Издание: 28 февраля 2017 г.
		Страница 29 из 29

Таблица 11. Суммарные коэффициенты вирусной элиминации, полученные в результате всех экспериментальных исследований по вирусной инактивации

Обработка	Ксенотропный вирус лейкемии мышей (XMuLV)		Вирус болезни Ауески (PRV)			Реовирус типа 3 (Reo-3)		Парвовирус свиней (PPV)			Вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV)	
	Исследование ЛЛ	Исследование ЧРЛ-1	Иссл. НЛ	Иссл. ЛЛ	Иссл. ЧРЛ-1	Иссл. ЛЛ	Иссл. ЧРЛ-1	Иссл. НЛ	Иссл. ЛЛ	Иссл. ЧРЛ-1 и ЧРЛ-2	Исследование ЛЛ	Исследование ЧРЛ-1
Химическое обезжиривание – обработка ацетоном	≥4,98		≥4,55	≥5,71		≥6,25		0*	0*		≥5,09	
Обработка NaOH	≥4,89		3,97	≥5,71		≥6,32		≥4,69	5,80		≥5,39	
Обработка HCl										≥6,33		
Стерилизация ЭО		≥3,99			≥4,58					6,33		≥4,94
Суммарный коэффициент элиминации log	≥13,86		≥13,10 - ≥16,00			≥12,57		≥17,35 - ≥18,46			≥15,42	

*значения менее 1,00 не были включены в суммарный расчет

В таблицу включены только самые низкие показатели редукции в логарифмическом выражении в рамках повторяющихся циклов.

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 1 из 23

Подготовлено:

/подпись/ Л. Олде Даминк

Дата: 27 января 2014 г.

1. ВВЕДЕНИЕ

Дентальная барьерная мембрана (ДБМ) производства компании «Матрисел» представляет собой мембрану свиного происхождения, используемую в стоматологических процедурах в качестве барьерной мембраны для направленной тканевой регенерации (НТР) и направленной костной регенерации (НКР) для роста новой ткани и кости. Цель верификационного исследования, обзор которого представлен в данном отчете, заключалась в предоставлении ответов на вопросы, которые были подняты во время рассмотрения предпродажного уведомления 510(k) K123697 для FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США). Исследование за номером 13-02011-G1 было проведено компанией «Токсикон» (Toxicon), имеющей адрес 15 Уиггинз Авеню, Бедфорд, Массачусетс, США. Исследование осуществлялось в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) в области неклинических лабораторных исследований (FDA 21 CFR, раздел 58). Данный отчет создавался с целью предоставить краткое изложение итогового отчета, полученного от компании «Токсикон».

Целью данного исследования являлась оценка ДБМ с точки зрения скорости ее деградации после имплантации в постэкстракционных лунках по сравнению с предшествующим изделием – резорбируемой двухслойной мембраной Bio-Gide от компании «Гейстлих» (Geistlich). В исследовании проводилась оценка интеграции тканей и реакции на мембраны. При этом был измерен объем костеобразования на прилегающем имплантированном дефекте кости для подтверждения того, что реакция тканей на мембраны не влияет на образование прилегающей кости в зоне трансплантации. С этой целью постэкстракционные лунки заполнялись пересаженным костным материалом (губчатым заменителем костной ткани Bio-Oss). Участки трансплантации оценивались по критериям костной регенерации, костной резорбции, ремоделирования, врастания окружающих тканей, воспаления, а также воздействия на окружающие ткани.

2. СПРАВОЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ:

- Итоговый отчет об исследовании GLP 13-02011-G1: Имплантация дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль.
(Final GLP Report 13-02011 -G1: Dental Barrier Membrane Implantation in Beagle Dogs)
- Джаннобиле В., Невинс М. Остеологическое руководство по регенерации тканей при стоматологической и челюстно-лицевой хирургии. Доклинические модели для исследования внедрения в клиническую практику научных заключений. «Принципы остеологии». Издательство «Квинтэссенция», 2011 г.
(Giannobile W, Nevins M. Osteology Guidelines for Oral and Maxillofacial Regeneration. Preclinical Models for Translational Research. Osteology Foundation. Quintessence Publishing 2011).

3. МАТЕРИАЛЫ

В качестве предшествующего изделия для данного исследования на животных была выбрана резорбируемая двухслойная мембрана Bio-Gide компании «Гейстлих». ДБМ

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 2 из 23

производства компании «Матрисел» (также именуемая как исследуемый образец) и предшествующее изделие (также именуемое как контрольный образец) получают из свиной ткани. Оба изделия имеют сходные технологические и биохимические характеристики. ДБМ компании «Матрисел» и мембрана Bio-Gide содержат волокна коллаген типов I и III и эластина. Более доступные размеры и вес на единицу площади поверхности (плотность поверхности) ДБМ компании «Матрисел» находятся в пределах диапазона, указанного в спецификации мембраны Bio-Gide. Химическое сшивание не используется ни для предложенной мембраны, ни для мембраны Bio-Gide; со временем мембраны рассасываются. Рассматриваемое изделие и изделие-предшественник предназначены для использования в НТР и НКР во время проведения определенных стоматологических процедур, относящихся к имплантологии и периодонтологии. Для исследования использовались следующие материалы:

Исследуемый образец: дентальная барьерная мембрана Marticel («Матрисел ГмбХ»), номер партии/серии REM1520-1301, годен до марта 2016 г.

Контрольный образец: резорбируемая двухслойная мембрана Bio-Gide («Гейстлих Фарма» (Geistlich Pharma)), номер партии/серии 00120797, годен до августа 2015 г.

Пересаженный костный материал: губчатый заменитель костной ткани Bio-Oss в больших гранулах 1-2 мм («Гейстлих Фарма»), номер партии/серии 00120782, годен до ноября 2015г.; номер партии/серии 00130073, годен до сентября 2015 г.

4. ОБОСНОВАНИЕ ПЛАНА ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках экспериментов для подтверждения существенной эквивалентности ДБМ компании «Матрисел» и предшествующего изделия по критериям безопасности и эффективности проведено исследование имплантации *in vivo*, кратко освещенное в данном отчете. Предлагаемая мембрана и изделие-предшественник оценивались с точки зрения скорости деградации после имплантации в постэкстракционные лунки, которые были заполнены костным трансплантатом.

4 (четыре) животных были подвергнуты эвтаназии спустя определенные промежутки времени: 7 дней, 42 дня, 84 дня. Момент умерщвления был выбран на основании данных о деградации, доступных после предыдущих экспериментов *in vivo*. Данные по животным, эвтаназированным на 7 день, служили в качестве исходных данных; животные, умерщвленные на 42 день, предоставляли данные по промежуточному уровню деградации мембран; по животным, эвтаназированным на 84 день, собирались данные по (почти) полной деградации мембран.

Цель данного исследования заключалась в предоставлении ответов на вопросы, которые были подняты во время рассмотрения предпродажного уведомления 510(k) для FDA:

- Скорость деградации

Сопоставима ли скорость резорбции обеих мембран? Повышается ли риск воспаления и инфекции при медленной скорости резорбции?

- Интеграция тканей

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 3 из 23

Вызывает ли имплантируемая мембрана неприемлемые реакции тканей, как с клинической (расхождение краев раны или прочие осложнения), так и гистологические?

- Костеобразование

Влияет ли реакция тканей на мембрану на процесс костеобразования, т.е. влияет ли на объем костеобразования на прилежащем имплантированном дефекте кости? Наличие соизмеримых уровней костеобразования на участках, закрытых рассматриваемым и предшествующим изделиями, поможет подтвердить существенную эквивалентность изделия в отношении эффективности.

5. ЖИВОТНАЯ МОДЕЛЬ

Данное исследование проводилось на собаках, поскольку они традиционно использовались в исследованиях по оценке безопасности и в руководящих документах не предлагается альтернативных утвержденных методов (без вовлечения животных). Вид животных, их численность, способ введения материала тестирования были выбраны с учетом рекомендаций, предоставленных в источнике от авторов Джаннобиле и Невинса за 2011 г. (см. список литературы).

Ротовая полость собаки в наибольшей степени напоминает ротовую полость человека с точки зрения потенциальной микробной нагрузки, расположения зубов и контактирования с костным трансплантатом (губчатым заменителем костной ткани Bio-Oss).

Путь доступа через ротовую полость был выбран по аналогии с применяемым в случае человека. Исследуемый или контрольный образцы были размещены на костном трансплантате (губчатом заменителе костной ткани Bio-Oss) после удаления зуба. Губчатый заменитель костной ткани Bio-Oss является новейшим костнопластическим материалом, используемым при НТР и НКР. При этом в лечебной практике материал Bio-Oss зачастую применяется совместно с мембраной Bio-Gide.

Четыре премолярных зуба, 4-ки как нижней челюсти, так и верхней челюсти, были удалены хирургическим путем вместе с корнями. В результате образовался дефект кости 15-20 мм длиной, 5 мм шириной, 20 мм глубиной. Постэкстракционные лунки были очищены от остаточной мягкой соединительной ткани. Десна, окружающая лунки, была отделена. Каждая постэкстракционная лунка заполнялась заменителем костной ткани Bio-Oss. Постэкстракционные лунки на местах правых премолярных зубов нижней и верхней челюсти закрывали исследуемым образцом, а лунки премолярных зубов на верхней и нижней челюстях слева - контрольным образцом. Мембраны подрезались таким образом, чтобы они выходили за границы стенок дефекта как минимум на 2 мм. Постэкстракционные лунки закрывались полностью за счет размещения мембран между десной и костью. Мембраны исследуемого образца фиксировались на десне при помощи нерассасывающегося шовного материала, чтобы избежать смещения в случае расхождения краев раны. Каждую постэкстракционную лунку закрывали путем смыкания десны над мембраной при помощи нерассасывающегося шовного материала.

Животным была предписана щадящая диета в послеоперационный период на протяжении 7 дней, чтобы ежедневная нагрузка от приема пищи не оказывала воздействия на место оперативного вмешательства. Прочие превентивные меры являются неэффективными для

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 4 из 23

экспериментальной модели собаки. Введение твердой пищи в рацион собак проводилось в период между 7 днем и 14 днем.

Подробное описание процедуры эксперимента представлено в пункте 7 итогового отчета по исследованию GLP.

6. ОЦЕНОЧНЫЕ КРИТЕРИИ

Рентгенографическое обследование

Для проведения данного исследования животные были предварительно обследованы: в течение недели перед первичным удалением зубов и введением исследуемого и контрольного образцов проводилась рентгенография зубов для подтверждения наличия у животных постоянных зубов. Рентгенография верхнего и нижнего правого и левого премолярных зубов также выполнялась для всех исследуемых животных в послеоперационный период и в день вскрытия. Дентальные рентгенограммы для исследуемого и контрольного образцов в послеоперационный период и перед вскрытием оценивались для обнаружения очевидных расхождений по признакам костной резорбции и костеобразования в лунках нижней и верхней челюстей, независимо от момента времени.

Клиническое обследование

После имплантации за животными велось ежедневное наблюдение на предмет заживления ложа имплантата (расхождения краев раны или прочие осложнения), а также клинических признаков токсического воздействия на протяжении всего периода исследования. По ходу наблюдения результаты фиксировались.

Гистопатология

Гистопатологический анализ проводился посредством изучения срезов ложа имплантата, окрашенных с помощью гематоксилина/эозина и трихромной краски по Массону. Пораженные участки вносились в список и кодировались с учетом топографического и морфологического диагноза, степени тяжести и распределения (см. Таблицу 1). Для сравнения проходившей лечение и контрольной группы использовалась пятиступенчатая система оценки степени тяжести для определения сравнительных пораженных участков. Приложение В к итоговому отчету по исследованию GLP содержит репрезентативные изображения окрашенных образцов и примеры оценки по шкале.

Каждый поперечный срез рассматривался и оценивался отдельно. Гистопатологическая оценка на участках взаимодействия исследуемого образца и трансплантата, исследуемого образца и мягких тканей, исследуемого образца и кости, трансплантата и кости проводилась по следующим параметрам:

- инородные частицы,
- степень кровотечения,
- промежуточный некальцифицированный материал (исследуемый и контрольный образцы),

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 5 из 23

- степень образования прилегающей новой кости (незрелая/грубоволокнистая кость против зрелой/пластинчатой кости)
- резорбция/ремоделирование (наличие и активность остеокластов)
- полиморфические ядродержащие клетки,
- мононуклеары (лимфоциты/макрофаги),
- плазматиты,
- гигантские клетки,
- васкуляризация,
- фиброз,
- жировой инфильтрат и
- некроз

Таблица 1. Детализация используемой системы гистопатологической оценки

Участки	Оценочная шкала	Обозначения
A= верхний левый зуб, ростральная треть ложа имплантата	0 = в пределах нормы	F = очаговый
B= верхний левый зуб, срединная зона ложа имплантата	1 = минимально выражено	M = многоочаговый
C= верхний левый зуб, каудальная треть ложа имплантата	2 = слабо выражено	
D= верхний правый зуб, ростральная треть ложа имплантата	3 = средне выражено	
E= верхний правый зуб, срединная зона ложа имплантата	4 = отчетливо выражено	
F= верхний правый зуб, каудальная треть ложа имплантата	5 = сильно выражено	
G= нижний левый зуб, ростральная треть ложа имплантата		
H= нижний левый зуб, срединная зона ложа имплантата		
I= нижний левый зуб, каудальная треть ложа имплантата		
J= нижний правый зуб, ростральная треть ложа имплантата		
K= нижний правый зуб, срединная зона ложа имплантата		
L= нижний правый зуб, каудальная треть ложа имплантата		

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 6 из 23

Участки имплантации контрольных образцов располагались в нижней и верхней левосторонней области (A-C и G-I). Исследуемые образцы имплантировались в нижней и верхней правосторонней области (D-F и J-L). Обозначение NA (не применимо) использовалось в тех случаях, когда оценка определенного среза была невозможна из-за отсутствия нужных для оценки сегментов ткани. Например, когда отсутствовал тестируемый образец или контрольный образец, оценка границы соприкосновения между материалом и костным трансплантатом, мягкой тканью или костью была невозможна.

Гистоморфометрия

Гистоморфометрические исследования (измерения мембран, кости, костного трансплантата) проводились на срезах, окрашенных с помощью трихромной окраски по Массону и взятых из каждого ложа у каждой собаки. При проведении измерений и анализа специалист в области гистоморфометрии работал с обезличенными данными образцов.

5. РЕЗУЛЬТАТЫ

Ниже кратко представлены наиболее значимые результаты исследования GLP:

Клинические наблюдения (пункт 9.1 итогового отчета по исследованию GLP)

Клинические наблюдения не выявили отклонений от нормы за исключением обусловленных процедурой отечности/опухоли в области верхней и нижней челюстей, сохранявшихся на протяжении до 6 дней после удаления зубов. При клинических обследованиях в ходе исследования послеоперационных щелевых дефектов не наблюдалось ни в случае исследуемой, ни в случае контрольной мембран.

Краткий обзор рентгенографических обследований (пункт 9.3 итогового отчета по исследованию GLP)

Зубы всех животных, включенных в исследование, были постоянными и пригодными для проведения испытаний. После сравнения затемнений на рентгенографических снимках лунок исследуемого и контрольного образцов значимых различий по формированию новой кости между левой и правой сторонами на рентгеновских снимках не наблюдалось. Отсутствовали также признаки костной резорбции на снимках до вскрытия, сделанных для исследуемого и контрольного образцов.

Гистопатология (пункт 9.4 итогового отчета по исследованию GLP)

Примечание: для улучшения читаемости гистопатологических результатов исходные оценочные таблицы, представленные в приложении В итогового отчета по исследованию GLP, были реорганизованы с целью упростить сравнение данных по исследуемому и контрольному образцам. При этом из новой таблицы для каждого из трех вскрытий были изъяты оценочные показатели, определенные как малозначимые в силу малой частотности проявления (инородные частицы, гигантские клетки, жировой инфильтрат и некроз). Реорганизованные таблицы представлены в приложениях к данному отчету.

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 7 из 23

7 день: значимых расхождений по разным аспектам реакции тканей между исследуемым образцом и контрольным образцом на 7 день замечено не было. В некоторых случаях наблюдалось смещение промежуточного некальцифицированного материала (т.е. исследуемого или контрольного образца) из исходного ложа имплантата.

42 день: значимых расхождений по разным аспектам реакции тканей между исследуемым образцом и контрольным образцом на 42 день замечено не было. По сравнению с 7 днем промежуточные некальцифицированные материалы (исследуемый или контрольный образец) находилось на разных этапах резорбции, при этом отмечались их меньшие объемы. В некоторых случаях наблюдалось смещение промежуточного некальцифицированного материала (т.е. исследуемого или контрольного образца) из исходного ложа имплантата. Обширное формирование новой кости наблюдалось на участках удаленных зубов. Костные трансплантаты проходили активное ремоделирование и часто срастались с новой незрелой костной тканью.

84 день: значимых расхождений по разным аспектам реакции тканей между исследуемым образцом и контрольным образцом на 84 день замечено не было. По сравнению с 7 днем резорбция промежуточных некальцифицированных материалов (исследуемый или контрольный образец) была сильно развита, при этом отмечались меньшие объемы материалов. Количество и внешний вид промежуточных некальцифицированных материалов (исследуемый или контрольный образец) на 84 день были сходны с аналогичными показателями за 42 день. Часто наблюдалось смещение промежуточного некальцифицированного материала (т.е. исследуемого или контрольного образца) из исходного ложа имплантата. На участках удаленных зубов присутствовало обширное формирование новой кости. Костные трансплантаты находились на стадии активного ремоделирования и во многих случаях срастались с новой незрелой костной тканью.

Гистоморфология (пункт 9.5 итогового отчета по исследованию GLP)

Результаты измерения мембран: индивидуальные показатели по результатам измерения мембран на 7 день имели значения >0 . Для 42 и 84 дни был представлен только один результат измерения мембраны (за 42 день), поэтому статистический анализ по этим данным проведен не был (ниже см. пункт «Обсуждение»).

Результаты измерения кости и костного трансплантата: на прилегающем к мембране рассматриваемом участке в случае большинства собранных по прошествии 7 дней образцов мембраны отсутствовали, поэтому для статистической оценки предоставляются только данные за 7 день, по которым не наблюдалось статистически значимых расхождений между левой и правой стороной.

На дистальном от мембраны представляющем интерес участке соотношение площади кости к площади тканей со временем увеличилось, а площади материала для замещения костных дефектов к площади ткани уменьшилось (см. Рисунок 1). На момент каждого из обследований отсутствовали существенные расхождения в суммарных (верхняя и нижняя челюсти) значениях.

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 8 из 23

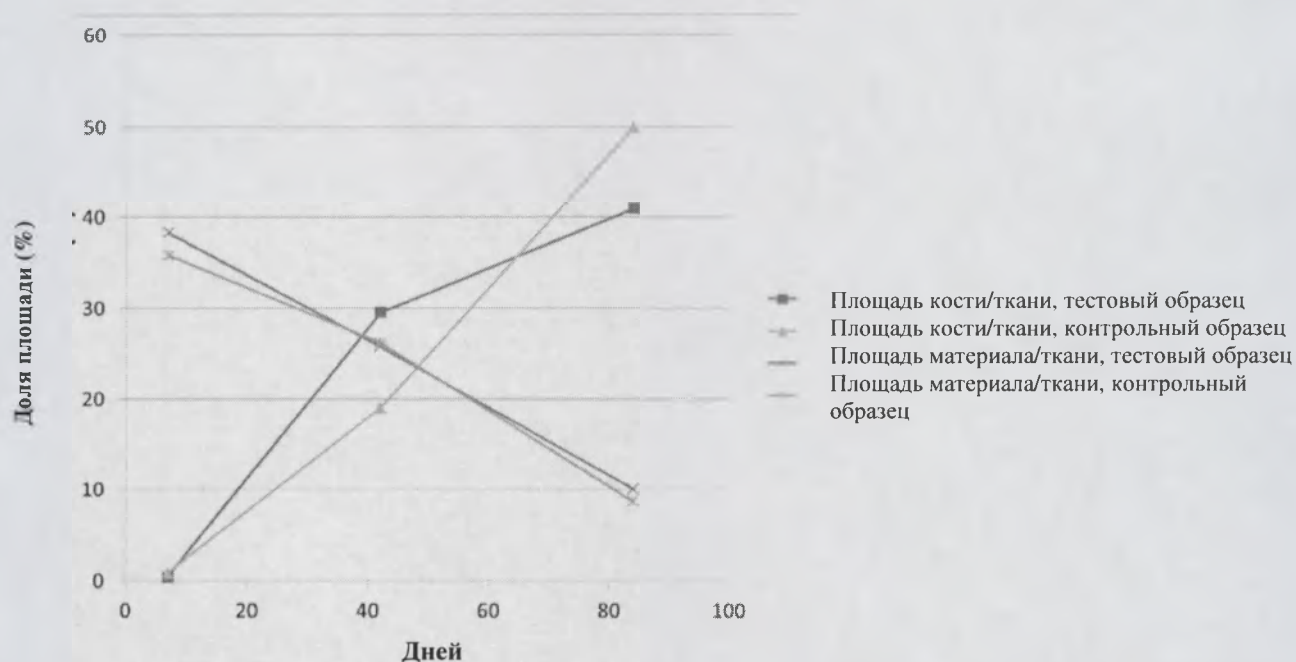


Рис. 1: Соотношение площади кости/площади ткани и площади материала для замещения костных дефектов/площади ткани для тестового и контрольного образцов как функция времени имплантации.

5. ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании оценка тестируемой и контрольной мембран с точки зрения скорости деградации после имплантации в постэкстракционные лунки проводилась с использованием модели постэкстракционной лунки собак. Насколько нам известно, были приняты все допустимо возможные меры для контроля нормального поведения животного (прием пищи, пережевывание, зализывание ран), которое могло нарушить стабильность участков имплантации. Однако данные меры не позволили предотвратить смещение имплантированных мембран из исходного ложа имплантата, как было описано в гистопатологической оценке.

Кроме того, были выявлены артефакты, вызванные подготовкой срезов ткани к гистологическому исследованию. Артефакты включали в себя пустоты и отверстия в срезах ткани, которые, по-видимому, представляли собой отсутствие ткани на данных участках. В подобных случаях гистоморфометрические измерения кости не проводились, поскольку было невозможно определить, какой объем ткани, подлежащей измерению, отсутствует. Изображения каждого среза были включены в гистоморфологический отчет (приложение С итогового отчета по исследованию GLP) для оценки данного вида артефактов. Как следствие вышеизложенного, не представлены многие гистоморфометрические измерения, но данные измерения отсутствуют в случайном порядке; оставшиеся измерения рассматриваются в качестве репрезентативных для результатов данного исследования.

Смещенные мембраны и артефакты, вызванные подготовкой срезов ткани, также объясняют наличие явных различий в результатах по данным деградации мембраны. Согласно гистоморфометрическому протоколу, измерения мембраны и прилегающей к ней рассматриваемой области проводились только в том случае, если мембрана

\\SBS\Document Control\QP documents\QP-VER\QP-VER-03005\QP-VER-03005-A.docx

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 9 из 23

находилась в ложе имплантата и была четко различима на фоне окружающей соединительной ткани. В ходе гистопатологического исследования анализировался промежуточный некальцифицированный материал (исследуемый и контрольный образцы) на целом срезе ткани.

Гистоморфометрическое исследование показало, что на срезах ткани иногда присутствовали фрагменты зубов. Наличие таких фрагментов объясняется использованием бора во время удаления остатков корней и мягкой соединительной ткани из постэкстракционных лунок. Несмотря на тщательное промывание постэкстракционных лунок после очищения, все фрагменты устранить не удалось.

7. ВЫВОДЫ

Цель данного исследования заключалась в предоставлении ответов на вопросы, которые были подняты во время рассмотрения предпродажного уведомления 510(k) для FDA:

- Скорость деградации

Сопоставима ли скорость резорбции обеих мембран? Повышается ли риск воспаления и инфекции при медленной скорости резорбции?

- Интеграция тканей

Вызывает ли имплантируемая мембрана неприемлемые реакции тканей, как с клинической (расхождение краев раны или прочие осложнения), так и гистологические?

- Костеобразование

Влияет ли реакция тканей на мембрану на процесс костеобразования, т.е. влияет ли на объем костеобразования на прилежащем имплантированном дефекте кости? Наличие соизмеримых уровней костеобразования на участках, закрытых рассматриваемым и предшествующим изделиями, поможет подтвердить существенную эквивалентность изделия в отношении эффективности.

Результаты данного исследования выявили следующее:

- Результаты для скорости деградации

Различия по степени резорбции или объему формирования новой кости между исследуемым и контрольным образцами до 84 дня после имплантации включительно отсутствуют.

- Результаты для интеграции тканей

Неприемлемые реакции тканей не наблюдались во время исследования до 84 дня после имплантации включительно. Различия в отношении воспалительных реакций, вызванных имплантируемыми исследуемым и контрольным образцами, отсутствуют. С гистологической точки зрения значимых отличий между исследуемым и контрольным образцами после имплантации не выявлено. Данные результаты подтверждают, что ни одна из мембран не оказывала какого-либо локального токсического воздействия.

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 10 из 23

- Результаты для костеобразования

Отсутствовали различия в процессе формирования новой кости для исследуемого или контрольного образцов за период до 84 дней после имплантации включительно.

В целом результаты подтверждают, что по критериям резорбции и реакции тканей ДБМ компании «Матрисел» (исследуемый образец) соизмерима по показателям с мембраной Bio-Gide (контрольный образец). На данном основании для предпродажного уведомления 510(k) в FDA компания «Матрисел» делает заключение о достаточной эквивалентности ДБМ от компании «Матрисел» предшествующей мембране Bio-Gide.

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации		Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль		Издание: 27 января 2014 г.
			Страница 11 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 1													
Граница соприкосновения исследуемого/контрольного образца и костного трансплантата													
7 день													
Целюсть	Сторона	Образец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальфицированный материал	Объем образования новой кости	Регуляция/ремоделирование кости	Полиморфические адросодержащие клетки	Мононуклеары	Плазматиты	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	1D	1M	3F	0	0	0	0	0	1M	2M
				2D	2M	3F	0	0	3M	1M	0	2M	1M
				3D	2M	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				4D	1M	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
			Срединное	1E	2M	3F	0	0	0	0	0	1M	1M
				2E	1M	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				3E	1M	3F	0	0	0	0	0	2M	1M
				4E	1M	3F	0	0	0	1M	0	2M	1M
			Каудальное	1F	2M	3F	0	0	0	1M	0	1M	2M
				2F	2M	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				3F	0	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				4F	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	1A	3M	2F	0	0	3M	2M	0	0	1M
				2A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4A	2M	3F	0	0	1M	1M	0	2M	1M
			Срединное	1B	2M	2F	0	0	3M	4M	0	0	1M
				2B	3M	3F	0	0	0	0	0	1M	2M
				3B	1M	3M	0	0	0	0	0	0	0
				4B	0	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
			Каудальное	1C	2M	3F	0	0	0	1M	0	0	0
				2C	4M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				3C	1M	3F	0	0	1M	1M	0	2M	1M
				4C	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	0
Нижняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	1J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3J	2M	3F	0	0	1M	1M	0	2M	1M
				4J	1F	1F	0	0	0	0	0	0	0
			Срединное	1K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2K	1M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				3K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4K	0	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
			Каудальное	1L	0	2F	0	0	4M	1M	0	2M	1M
				2L	2M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				3L	2M	3F	0	0	0	0	0	0	1M
				4L	2M	3F	0	0	3M	1M	0	1M	1M
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	1G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2G	1M	2F	0	0	0	0	0	0	1M
				3G	4M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				4G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	1H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2H	0	3F	0	0	2M	0	0	1M	1M
				3H	4M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				4H	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
			Каудальное	1I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2I	1M	1M	0	0	0	0	0	0	0
				3I	2M	3F	0	0	2M	1M	0	2M	1M
				4I	1M	3F	0	0	0	0	0	1M	0

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 12 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 1													
Граница соприкосновения исследуемого/контрольного образца и костного трансплантата													
42 день													
Челюсть	Сторона	Образец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальфицированный материал	Объем образования новой кости	Резорбция/ремоделирование кости	Полиморфические ядро-содержащие клетки	Мононуклеары	Плазматиче	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	6D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13D	0	1F	3M	3M	0	0	0	0	2M
				14D	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Срединное	6E	0	1M	1M	0	0	0	0	1M	3M
				7E	0	1F	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				13E	0	1M	4M	4M	0	0	0	1M	1M
				14E	0	1M	2M	1M	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	6F	0	1F	1M	1M	0	0	0	0	3M
				7F	0	1F	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				13F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14F	0	1F	4M	3M	0	0	0	1M	1M
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	6A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7A	0	2F	0	0	1M	1M	0	1M	2M
				13A	0	1M	0	0	0	0	0	0	2M
				14A	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Срединное	6B	0	1F	0	0	0	1M	0	0	3M
				7B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13B	0	2F	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				14B	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	6C	0	1F	0	0	1M	0	0	1M	2M
				7C	0	2F	1M	2M	0	0	0	1M	3M
				13C	0	2M	4M	3M	0	1M	0	1M	1M
				14C	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
Нижняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	6J	0	1F	0	0	0	0	0	0	2M
				7J	0	1F	1F	0	0	0	0	2M	2M
				13J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14J	0	1F	1M	0	0	0	0	0	2M
			Срединное	6K	0	2F	1F	0	0	0	0	0	2M
				7K	0	1F	0	0	0	1M	0	1M	2M
				13K	0	2M	1M	1M	0	1M	0	1M	2M
				14K	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	6L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7L	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				13L	0	2F	0	0	0	1M	0	1M	2M
				14L	0	2F	1F	0	0	1M	0	1M	2M
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	6G	0	2F	2M	0	0	0	0	1M	2M
				7G	0	2F	0	0	0	0	0	1M	1M
				13G	0	2M	2M	2M	0	1M	0	0	1M
				14G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	6H	0	2F	1M	1M	0	0	0	1M	2M
				7H	0	2F	2M	1M	0	0	0	1M	2M
				13H	0	2M	2M	1M	0	1M	1M	1M	1M
				14H	0	2F	0	0	0	1M	0	1M	1M
			Каудальное	6I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				7I	0	2F	0	0	0	0	0	2M	1M
				13I	0	2F	1M	1M	0	1M	1M	1M	1M
				14I	1M	1F	1F	0	0	0	0	1M	2M

\\SBS\Document Control\QP documents\QP-VER\QP-VER-03005\QP-VER-03005-A.docx

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 13 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 1													
Граница соприкосновения исследуемого/контрольного образца и костного трансплантата													
84 день													
Челюсть	Сторона	Образец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальцифицированный материал	Объем образования новой кости	Резорбция/ремоделирование кости	Полиморфные ядросодержащие клетки	Мононуклеары	Плазмациты	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	5D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	5E	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				10E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12E	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	5F	0	2M	2M	2M	0	1M	0	1M	2M
				10F	0	1M	2M	2M	0	1M	0	1M	2M
				11F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12F	0	2M	2M	1M	0	0	0	1M	2M
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	5A	0	1F	2M	3M	0	0	0	1M	2M
				10A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	5B	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12B	0	1F	1F	1M	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	5C	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10C	0	1F	1F	1M	0	1M	1M	1M	2M
				11C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12C	0	1M	0	0	0	1M	0	1M	2M
Нижняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	5J	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10J	0	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
				11J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12J	0	1F	1F	0	0	0	0	1M	2M
			Срединное	5K	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10K	0	1M	1M	1M	0	0	0	1M	2M
				11K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12K	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	5L	0	1F	1F	1F	0	0	0	1M	1M
				10L	1M	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				11L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12L	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	5G	1M	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10G	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				11G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12G	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Срединное	5H	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10H	0	1M	0	0	0	0	0	2M	2M
				11H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12H	1M	2F	1M	1M	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	5I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				11I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 14 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 2													
Граница соприкосновения исследуемого/контрольного образца и мягких тканей													
7 день													
Челюсть	Сторона	Образец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальцифицированный материал	Объем образования новой кости	Резорбция/ремоделирование кости	Полнорифисские ядросодержащие клетки	Мононуклеары	Плазмациты	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	1D	2M	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				2D	1M	2F	0	0	3M	1M	0	3M	1M
				3D	2M	3F	0	0	2M	1M	0	2M	1M
				4D	2M	3F	0	0	2M	1M	0	2M	1M
			Срединное	1E	2M	3F	0	0	0	2M	0	2M	2M
				2E	2M	3F	0	0	1M	1M	0	2M	2M
				3E	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
				4E	1M	3F	0	0	1M	0	0	2M	1M
			Каудальное	1F	1M	3F	0	0	2M	2M	0	3M	2M
				2F	2M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
				3F	1M	3F	0	0	0	0	0	0	0
				4F	2M	3F	0	0	2M	1M	0	2M	1M
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	1A	1M	2F	0	0	2M	1M	0	0	3M
				2A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4A	0	3F	0	0	2M	1M	0	1M	1M
			Срединное	1B	3M	2F	0	0	3M	3M	0	3M	1M
				2B	1M	3F	0	0	0	1M	0	1M	1M
				3B	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
				4B	0	3F	0	0	1M	1M	0	1M	1M
			Каудальное	1C	3M	3F	0	0	0	1M	0	2M	2M
				2C	3F	0	0	2M	2M	0	0	3M	1M
				3C	1M	3F	0	0	0	1M	0	1M	0
				4C	1M	3F	0	0	2M	1M	0	1M	1M
Нижняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	1J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3J	0	3F	0	0	0	0	0	0	0
				4J	1M	1F	0	0	2F	1F	0	0	0
			Срединное	1K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2K	1M	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
				3K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4K	1M	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
			Каудальное	1L	1M	2F	0	0	3M	1M	0	2M	1M
				2L	1M	3F	0	0	2M	1M	0	1M	1M
				3L	0	3F	0	0	0	0	0	0	1M
				4L	0	3F	0	0	2M	1M	0	2M	1M
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	1G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2G	1M	2F	0	0	1M	1M	0	0	1M
				3G	1M	3F	0	0	1M	1M	0	1M	0
				4G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	1H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2H	1M	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
				3H	1M	3F	0	0	2M	1M	0	1M	1M
				4H	0	3F	0	0	1M	0	0	1M	M
			Каудальное	1I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2I	0	1M	0	0	2M	1M	0	1M	1M
				3I	1M	3F	0	0	1M	0	0	1M	1M
				4I	1M	3F	0	0	2M	0	0	1M	1M

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 15 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 2													
Граница соприкосновения исследуемого/контрольного образца и мягких тканей													
42 день													
Челюсть	Сторона	Образец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальфицированный материал	Объем образования новой кости	Резорбция/ремоделирование кости	Полиморфические ядросодержащие клетки	Мононуклеары	Плазматиче	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	6D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13D	0	2F	0	0	0	1M	1M	0	2M
				14D	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Срединное	6E	0	1M	0	0	0	0	0	0	2M
				7E	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				13E	0	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
				14E	0	1M	0	0	0	1M	0	0	1M
			Каудальное	6F	0	1F	0	0	0	1M	0	0	2M
				7F	0	1F	0	0	0	0	0	1M	3M
				13F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14F	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	6A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7A	0	2F	0	0	0	0	0	1M	1M
				13A	0	1M	0	0	0	0	0	0	3M
				14A	0	3F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Срединное	6B	0	1F	0	0	0	1M	0	0	2M
				7B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13B	0	2F	0	0	0	0	0	1M	3M
				14B	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	6C	0	1F	0	0	0	0	2M	1M	2M
				7C	0	2F	0	0	0	1M	1M	0	2M
				13C	0	2M	0	0	0	0	0	0	2M
				14C	0	2M	0	0	0	0	0	1M	2M
Нижняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	6J	0	1F	0	0	0	0	0	0	2M
				7J	0	1F	0	0	1M	1M	0	2M	1M
				13J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14J	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Срединное	6K	0	2F	0	0	0	0	0	0	2M
				7K	0	1F	0	0	0	0	0	2M	2M
				13K	0	2M	0	0	0	0	0	1M	2M
				14K	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	6L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7L	0	1F	0	0	0	0	0	1M	1M
				13L	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				14L	0	2F	1F	0	0	1M	0	1M	2M
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	6G	1M	1F	0	0	0	0	0	0	2M
				7G	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				13G	0	2M	0	0	0	1M	2M	1M	2M
				14G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	6H	0	2F	0	0	1M	0	0	2M	2M
				7H	0	2F	0	0	0	0	0	0	2M
				13H	0	2M	0	0	0	0	0	1M	2M
				14H	0	2F	0	0	0	0	0	1M	1M
			Каудальное	6I	0	2F	0	0	1M	1M	1M	1M	2M
				7I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				13I	0	2F	0	0	0	1M	2M	1M	2M
				14I	0	1F	0	0	0	0	0	2M	2M

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 16 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 2													
Граница соприкосновения исследуемого/контрольного образца и мягких тканей													
84 день													
Целость	Сторона	Образец	Положение	Животное/ участок	Кровотечение	Промежуточный неидентифициро- ванный материал	Объем образца новой кости	Резорбция/ ремоделирование кости	Плюриформный ядросодержащие клетки	Мононуклеары	Плазматцы	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Иссле- дуемый	Рост- ральное	5D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Средин- ное	5E	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12E	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Кау- дальное	5F	0	2M	0	0	0	0	0	2M	2M
				10F	0	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
				11F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12F	0	2M	0	0	0	0	0	2M	2M
	Левая	Конт- рольный	Рост- ральное	5A	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Средин- ное	5B	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12B	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Кау- дальное	5C	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10C	0	1F	0	0	0	1M	0	1M	2M
				11C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12C	0	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
Нижняя	Правая	Иссле- дуемый	Рост- ральное	5J	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10J	0	1M	0	0	0	0	0	0	2M
				11J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12J	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Средин- ное	5K	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10K	1M	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
				11K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12K	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Кау- дальное	5L	0	1F	0	0	0	0	0	1M	1M
				10L	0	2F	0	0	0	0	0	2M	2M
				11L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12L	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
	Левая	Конт- рольный	Рост- ральное	5G	2M	2F	0	0	1M	1M	1M	1M	2M
				10G	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
				11G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12G	0	1F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Средин- ное	5H	0	2F	0	0	0	0	0	1M	1M
				10H	0	1M	0	0	0	0	0	1M	2M
				11H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12H	1M	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
			Кау- дальное	5I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10I	0	2F	0	0	0	0	0	2M	2M
				11I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12I	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации		Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль		Издание: 27 января 2014 г.
			Страница 17 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 3													
Граница соприкосновения исследуемого/контрольного образца и кости													
7 день													
Челюсть	Сторона	Образец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальцифицированный материал	Объем образования новой кости	Резорбция/ремоделирование кости	Полиморфические ядросодержащие клетки	Мононуклеары	Плазматиче	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Исследуемый	Ростральное	1D	1M	3F	0	2M	0	1M	0	1M	2M
				2D	3M	2F	2M	3M	3M	1M	0	2M	1M
				3D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4D	1M	3F	0	1M	2M	1M	0	2M	1M
			Срединное	1E	1M	3F	0	2F	0	1M	0	1M	1M
				2E	1M	3F	0	1M	0	1M	0	1M	1M
				3E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4E	0	3F	1M	3M	0	0	0	0	1M
			Каудальное	1F	1M	3F	2M	2M	0	1M	0	1M	1M
				2F	2M	3F	0	3M	1M	1M	0	1M	1M
				3F	0	3F	0	3M	0	0	0	1M	0
				4F	1M	3F	2M	3M	1M	1M	0	2M	1M
	Левая	Контрольный	Ростральное	1A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4A	0	3F	0	2M	1M	0	0	0	1M
			Срединное	1B	2M	2F	0	3M	0	1M	0	1M	2F
				2B	0	3F	0	1M	0	1M	0	1M	1M
				3B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4B	0	3F	0	3M	0	1M	0	0	1M
			Каудальное	1C	1M	3F	0	3M	0	2M	0	1M	3M
				2C	4M	3F	0	3M	0	1M	0	3M	1M
				3C	0	3F	1M	2M	1M	1M	0	2M	1M
				4C	0	3F	0	2M	0	0	0	0	1M
Нижняя	Правая	Исследуемый	Ростральное	1J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				3J	2M	3F	0	2M	0	1M	0	1M	1M
				4J	0	1F	0	2M	0	0	0	1M	1M
			Срединное	1K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2K	2M	3F	1M	3M	0	0	0	1M	1M
				3K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				4K	0	3F	2M	1M	0	0	0	2M	1M
			Каудальное	1L	0	2F	0	0	3M	1M	0	2M	2M
				2L	2M	3F	1M	1M	1M	1M	0	1M	1M
				3L	1M	3F	0	2M	1M	0	0	1M	1M
				4L	0	3F	2M	2M	1M	1M	0	1M	1M
	Левая	Контрольный	Ростральное	1G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2G	0	2F	1M	1M	0	0	0	1M	1M
				3G	1M	3F	1M	2M	0	0	0	1M	2M
				4G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	1H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2H	0	3F	1M	1M	1M	0	0	0	1M
				3H	1M	3F	2M	1M	0	1M	0	1M	1M
				4H	0	3F	0	3M	0	0	0	0	1M
			Каудальное	1I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2I	0	1M	0	1M	1M	0	0	2M	1M
				3I	0	3F	0	2M	0	1M	0	1M	1M
				4I	0	3F	0	1M	0	0	0	0	0

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации		Документ: QR-VER-03005-A
	Обзор исследования GIP 13-02011 - G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.	
		Страница 18 из 23	

ПРИЛОЖЕНИЕ 3															
Граница соприкосновения исследуемого/контрольного образца и кости															
42 день															
Челюсть	Сторона	Образец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальцифицированный материал	Объем образования новой кости	Резорбция/ремоделирование кости	Полиморфические ядродержащие клетки	Мононуклеары	Плазматиты	Васкуляризация	Фиброз		
Верхняя	Правая	Исследуемый	Ростральное	6D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	6E	0	1F	0	2M	0	0	0	0	0	2M	NA
				7E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				6F	0	1F	3M	3M	0	1M	0	0	0	1M	1M
				7F	0	1F	2M	2M	0	0	0	0	0	1M	2M
Верхняя	Левая	Контр-рольный	Кав-дальное	13F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Ростральное	6A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14A	0	3F	1M	2M	0	0	0	0	1M	2M	NA
			Срединное	6B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13B	0	2F	2M	2M	0	0	0	0	1M	2M	NA
				14B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Кав-дальное	6C	0	1F	2M	2M	0	0	0	0	1M	2M	NA
				7C	0	2F	3M	3M	0	0	0	0	0	2M	NA
				13C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Ростральное	6J	0	1F	3M	3M	0	0	0	0	0	2M	NA
				7J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	6K	0	2F	3M	4M	0	0	0	0	1M	1M	NA
				7K	0	1F	0	3M	0	0	0	0	3M	2M	NA
			Кав-дальное	13K	0	2M	0	0	0	0	0	0	1M	2M	NA
				14K	0	2F	2M	2M	0	0	0	0	1M	2M	NA
			Ростральное	6L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7L	0	1F	2M	2M	0	0	0	0	1M	2M	NA
				13L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Нижняя			Кав-дальное	14L	0	2F	1F	0	0	1M	0	0	1M	2M	NA
			Исследуемый	6I	0	1F	3M	3M	0	0	0	0	0	2M	NA
				7I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Ростральное	6J	0	1F	3M	3M	0	0	0	0	0	2M	NA
				7J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	6K	0	2F	3M	4M	0	0	0	0	1M	1M	NA
			Кав-дальное	7K	0	1F	0	3M	0	0	0	0	3M	2M	NA
				13K	0	2M	0	0	0	0	0	0	1M	2M	NA
				14K	0	2F	2M	2M	0	0	0	0	1M	2M	NA
			Ростральное	6L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7L	0	1F	2M	2M	0	0	0	0	1M	2M	NA
				13L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14L	0	2F	1F	0	0	1M	0	0	1M	2M	NA
			Ростральное	6G	0	2F	2M	3M	0	0	0	0	3M	1M	NA
				7G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				13G	0	2M	3M	2M	0	1M	0	1M	1M	NA	NA
				14G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Контр-рольный	6H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				7H	0	2F	0	2M	0	0	0	0	1M	2M	NA
				13H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14H	0	1F	1M	2M	0	0	0	0	1M	2M	NA
			Срединное	6I	0	2F	1M	2M	0	0	0	0	1M	1M	NA
				7I	0	2F	0	1M	0	0	0	0	1M	1M	NA
				13I	0	2F	0	2M	0	0	0	0	0	2M	NA
				14I	0	1F	0	2M	0	0	0	0	0	2M	NA
			Кав-дальное	6I	0	2F	1M	2M	0	0	0	0	1M	1M	NA
				7I	0	2F	0	1M	0	0	0	0	1M	1M	NA
				13I	0	2F	0	2M	0	0	0	0	0	2M	NA
				14I	0	1F	0	2M	0	0	0	0	0	2M	NA

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 19 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 3													
Граница соприкосновения исследуемого/контрольного образца и кости													
84 день													
Челюсть	Сторона	Образец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальцифицированный материал	Объем образования новой кости	Резорбция/ремоделирование кости	Полиморфические ядросодержащие клетки	Моноуклеары	Плазматиче	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Исследуемый	Ростральное	5D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	5E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12E	0	2F	1M	2M	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	5F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10F	0	1M	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				11F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12F	0	2M	2M	2M	0	0	0	1M	2M
	Левая	Контрольный	Ростральное	5A	0	1F	2M	3M	0	0	0	0	2M
				10A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	5B	0	2F	2M	3M	0	0	0	1M	2M
				10B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12B	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	5C	0	2F	2M	3M	0	1M	0	1M	2M
				10C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12C	0	1M	2M	2M	0	0	0	1M	2M
Нижняя	Правая	Исследуемый	Ростральное	5J	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				10J	0	1M	2M	3M	0	0	0	1M	2M
				11J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12J	0	1F	1M	1M	0	0	0	1M	2M
			Срединное	5K	0	1F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				10K	0	1M	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				11K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12K	0	1F	1M	1M	0	0	0	1M	2M
			Каудальное	5L	0	1F	1M	1M	0	0	0	1M	1M
				10L	0	2F	3M	3M	0	0	0	0	2M
				11L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12L	0	1F	2M	3M	0	0	0	1M	2M
	Левая	Контрольный	Ростральное	5G	0	2F	0	0	0	0	0	1M	2M
				10G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12G	0	0	1M	1M	0	0	0	1M	2M
			Срединное	5H	0	2F	1M	1M	0	0	0	1M	2M
				10H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12H	0	0	1M	1M	0	0	0	0	1M
			Каудальное	5I	0	2F	1M	2M	0	0	0	1M	2M
				10I	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				11I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				12I	0	0	1M	1M	0	0	0	1M	2M

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 20 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 4													
Граница соприкосновения костного имплантата и кости													
7 день													
Челюсть	Сторона	Обращец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальцифицированный материал	Объем образования новой кости	Резорбция/ремоделирование кости	Полимерфические ядросодержащие клетки	Мононуклеары	Плазмашиты	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Исследуемый	Ростральное	1D	1M	0	0	2M	0	0	0	1M	2M
				2D	0	0	2M	3M	0	0	0	2M	1M
				3D	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	2M
				4D	0	0	2M	2M	0	0	0	3M	2M
			Срединное	1E	2M	0	2M	3M	0	0	0	0	2M
				2E	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	1M
				3E	0	0	3M	2M	0	0	0	4M	2M
				4E	0	0	1M	3M	0	0	0	1M	1M
			Каудальное	1F	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				2F	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	1M
				3F	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				4F	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
	Левая	Контрольный	Ростральное	1A	0	0	3M	2M	0	0	0	0	3M
				2A	2M	0	2M	1M	0	0	0	1M	2M
				3A	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
				4A	0	0	3M	3M	0	0	0	2M	1M
			Срединное	1B	2M	0	2M	3M	0	0	0	2M	3M
				2B	2M	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
				3B	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				4B	0	0	3M	3M	0	0	0	0	1M
			Каудальное	1C	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				2C	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	1M
				3C	0	0	2M	2M	0	0	0	0	1M
				4C	2M	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
Нижняя	Правая	Исследуемый	Ростральное	1J	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2J	0	0	0	1M	0	0	0	1M	1M
				3J	0	0	1M	1M	0	0	0	1M	2M
				4J	3M	0	2M	3M	0	0	0	3M	2M
			Срединное	1K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				2K	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
				3K	0	0	1M	2M	0	0	0	1M	1M
				4K	0	0	2M	1M	0	0	0	1M	1M
			Каудальное	1L	1M	0	2M	2M	0	0	0	0	2M
				2L	0	0	2M	1M	0	0	0	1M	1M
				3L	0	0	1M	2M	0	0	0	1M	1M
				4L	3M	0	2M	2M	0	0	0	1M	2M
	Левая	Контрольный	Ростральное	1G	1M	0	2M	3M	0	0	0	2M	1M
				2G	0	0	1M	1M	0	0	0	1M	1M
				3G	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				4G	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	1M
			Срединное	1H	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
				2H	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	1M
				3H	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				4H	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
			Каудальное	1I	1M	0	2M	2M	0	0	0	2M	1M
				2I	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	0
				3I	0	0	1M	2M	0	0	0	1M	2M
				4I	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	2M

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 21 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 4													
Граница соприкосновения костного имплантата и кости													
42 день													
Челюсть	Сторона	Образец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальцифицированный материал	Объем образования новой кости	Резорбции/ремоделирование кости	Полиморфические ядра/держание клетки	Моноуклеары	Плазматиты	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Исследуемый	Ростральное	6D	0	0	1M	3M	0	0	0	0	3M
				7D	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	1M
				13D	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	2M
				14D	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	1M
			Срединное	6E	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7E	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	2M
				13E	0	0	4M	4M	0	0	0	2M	1M
				14E	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	1M
		Каудальное		6F	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7F	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	1M
				13F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				14F	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	1M
	Левая	Контрольный	Ростральное	6A	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	4M
				7A	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	2M
				13A	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
				14A	0	0	3M	4M	0	0	0	2M	1M
			Срединное	6B	0	0	4M	3M	0	0	0	3M	2M
				7B	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	1M
				13B	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	1M
				14B	0	0	2M	3M	0	0	0	1M	2M
		Каудальное		6C	0	0	1M	2M	2M	1M	1M	1M	2M
				7C	0	0	4M	3M	0	0	0	1M	2M
				13C	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	2M
				14C	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	1M
Нижняя	Правая	Исследуемый	Ростральное	6J	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7J	0	0	4M	4M	0	0	0	2M	2M
				13J	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				14J	0	0	3M	4M	0	0	0	2M	2M
			Срединное	6K	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	1M
				7K	0	0	3M	3M	0	0	0	2M	1M
				13K	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	1M
				14K	0	2F	2M	2M	0	0	0	1M	2M
		Каудальное		6L	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	2M
				7L	0	0	2M	2M	0	0	0	1M	1M
				13L	0	0	3M	3M	0	0	0	1M	2M
				14L	0	2F	1F	0	0	1M	0	1M	2M
	Левая	Контрольный	Ростральное	6G	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7G	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	2M
				13G	0	0	4M	2M	0	0	0	2M	1M
				14G	0	0	4M	4M	0	0	0	1M	1M
			Срединное	6H	0	0	3M	4M	0	0	0	1M	1M
				7H	0	0	3M	1M	0	0	0	1M	2M
				13H	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				14H	0	0	2M	3M	0	0	0	2M	1M
		Каудальное		6I	0	0	2M	4M	0	0	0	1M	1M
				7I	0	0	1M	4M	0	0	0	2M	1M
				13I	0	0	3M	2M	0	0	0	1M	1M
				14I	0	0	4M	3M	0	0	0	2M	1M

[Логотип компании «Матрисел»]	Отчет о верификации	Документ: QP-VER-03005-A
	Обзор исследования GLP 13-02011 -G1 об имплантации дентальной барьерной мембраны собакам породы бигль	Издание: 27 января 2014 г.
		Страница 22 из 23

ПРИЛОЖЕНИЕ 4													
Граница соприкосновения костного имплантата и кости													
84 день													
Целость	Сторона	Образец	Положение	Животное/участок	Кровотечение	Промежуточный некальцифицированный материал	Объем образования новой кости	Резорбция/ремоделирование кости	Полиморфические ядрышкодержателки	Мононуклеары	Плазмашиты	Васкуляризация	Фиброз
Верхняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	5D	0	0	3М	3М	0	0	0	1М	2М
				10D	0	0	2М	2М	0	0	0	1М	2М
				11D	0	0	1М	2М	0	0	0	1М	3М
				12D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Срединное	5E	0	0	3М	3М	0	0	0	2М	2М
				10E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				11E	0	0	2М	2М	0	0	0	2М	3М
				12E	0	0	1М	1М	0	0	0	1М	2М
			Каудальное	5F	0	0	2М	2М	0	0	0	2М	1М
				10F	0	0	3М	2М	0	0	0	3М	2М
				11F	0	0	2М	3М	0	0	0	1М	2М
				12F	0	0	1М	1М	0	0	0	2М	2М
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	5A	0	0	3М	4М	0	0	0	2М	2М
				10A	0	0	3М	4М	0	0	0	1М	2М
				11A	0	0	3М	3М	0	0	0	2М	2М
				12A	0	0	3М	2М	0	0	0	1М	3М
			Срединное	5B	0	0	3М	3М	0	0	0	1М	2М
				10B	0	0	3М	4М	0	0	0	2М	3М
				11B	0	0	2М	3М	0	0	0	2М	2М
				12B	0	0	4М	3М	0	0	0	3М	2М
			Каудальное	5C	0	0	4М	3М	0	0	0	2М	3М
				10C	0	0	2М	2М	0	0	0	1М	2М
				11C	0	0	2М	2М	0	0	0	2М	3М
				12C	0	0	2М	2М	0	0	0	2М	2М
Нижняя	Правая	Исследуемый	Рост-ральное	5J	0	0	3М	2М	0	0	0	1М	2М
				10J	0	0	3М	3М	0	0	0	2М	1М
				11J	0	0	2М	2М	0	0	0	1М	1М
				12J	0	0	3М	2М	0	0	0	2М	1М
			Срединное	5K	0	1F	1М	3М	0	0	0	2М	2М
				10K	0	0	4М	4М	0	0	0	2М	3М
				11K	0	0	2М	2М	0	0	0	1М	1М
				12K	0	0	2М	2М	0	0	0	1М	2М
			Каудальное	5L	0	0	3М	4М	0	0	0	2М	2М
				10L	0	0	4М	4М	0	0	0	2М	3М
				11L	0	0	3М	3М	0	0	0	2М	2М
				12L	0	0	3М	3М	0	0	0	2М	1М
	Левая	Контрольный	Рост-ральное	5G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				10G	0	0	2М	2М	0	0	0	1М	2М
				11G	0	0	3М	3М	0	0	0	2М	2М
				12G	0	0	2М	2М	0	0	0	2М	2М
			Срединное	5H	0	0	2М	2М	0	0	0	2М	1М
				10H	0	0	4М	4М	0	0	0	3М	2М
				11H	0	0	3М	3М	0	0	0	1М	3М
				12H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			Каудальное	5I	0	0	3М	3М	0	0	0	1М	2М
				10I	0	0	5М	4М	0	0	0	2М	3М
				11I	0	0	2М	2М	0	0	0	1М	2М
				12I	0	0	3М	3М	0	0	0	1М	2М

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Herrn Notar Dr. Thomas Förl

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Siegel des Notars

Bestätigt

5. in Aachen

6. am 19. September 2017

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8. unter Nr. 91 aE – 1531/2017

9. Stempel

10. Unterschrift:

In Vertretung



(Dr. Voormann)



Апостиль
(Гаагская конвенция от 05 октября 1961 г.)

1. Страна: Федеративная Республика Германия

Настоящий официальный документ

2. подписан г-ном нотариусом д-ром Томасом Фёрлом

3. выступающим в качестве нотариуса в Аахене

4. скреплен печатью/штампом нотариуса

Удостоверено

5. в Аахене

6. 19 сентября 2017 г.

7. Президентом Земельного суда в Аахене

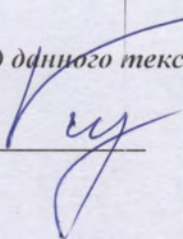
8. за № 91 аЕ - 1531/2017

9. Печать/штамп: [Круглая печать Президента земельного суда Аахен]

10. Подпись исполняющего обязанности: /Подпись/ Д-р Ворманн

На прошивке документа: [Круглая печать Президента земельного суда Аахен]

Перевод данного текста сделан мной, переводчиком Клепневым Виктором Игоревичем.



Российская Федерация

Город Москва

Девятого ноября две тысячи семнадцатого года

Я, Акимов Глеб Борисович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Клепнева Виктора Игоревича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 7-44409.

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: ----- руб.



Г.Б. Акимов

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 229 лист(а)(ов)

Нотариус

