

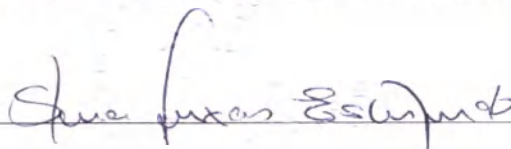
RECONHECIMENTO DE ASSINATURA

Eu, Sílvia Seixas Estupendo, reconheço a assinatura do documento anexo de, **Cláudia Marina Souto Ranito Lourenço**, feita perante mim pela própria, pessoa cuja identidade verifiquei por exibição do cartão de cidadão **12070018 2 ZY1** válido até 13/05/2019 emitido pela República Portuguesa, na qualidade de sócia e gerente com poderes para o acto em representação da sociedade "**MED BONE - MEDICAL DEVICES, UNIPessoal, LDA**" conforme verifiquei pela certidão permanente disponível em www.bde.portaldocidadao.pt, a qual consultei hoje, através do código de acesso **5402-7502-6305**, que me foi facultado. -----

Oeiras, 03 de Julho de 2019 -----

A Colaboradora (20003/1)

Expressamente autorizada para a pratica deste acto pela Notária, Lic. Izabel Maria Lopes de Campos Barreto, nos termos do nº 1 do artº 8º do Estatuto do Notariado, conforme registo de autorização publicado em 28 de Dezembro de 2018 no sitio www.notarios.pt



Conta PB - 2663/2019

Conferida

(O presente reconhecimento de assinatura não ressalva qualquer deficiência ou inexactidão do conteúdo do documento apresentado)



APPROVE

Manager

Medbone-Medical Devices, Lda

Claudia Ranito Claudia Ranito

« 3 » July 2019 r.

INSTRUCTIONS FOR USE

For medical device:

Synthetic Bone Substitute ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP

I. Device Identification

I.1. Device Name

Synthetic Bone Substitute ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP

I.2. Common Name

Synthetic Bone Substitute

I.3. Device Classification

Class III, according to Directive 93/42/EEC, Annex IX, Rule 8

I.4. Device Designs

ImproBone is available in granules (Figure 1).

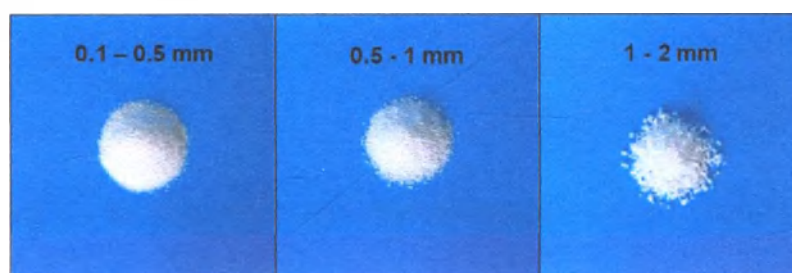


Figure 1 - Granules.

I.5. Device References

The references that are intended to be commercialized under the trade name of ImproBone are indicated on Table 1.

Table 1 - ImproBone references.

Reference	Size	Quantity*	Packaging System
ImproBone BCP			
IBB010505G	0,1 – 0,5 mm	0,5 g x 1 unit	Vial + Pouch
IBB050105G	0,5 – 1 mm		Vial + Pouch
IBB010505P	0,1 – 0,5 mm	0,5 g x 5 unit	Vial + Pouch
IBB050105P	0,5 – 1 mm		Vial + Pouch
IBB010510G	0,1 – 0,5 mm	1 g x 1 unit	Vial + Pouch
IBB050110G	0,5 – 1 mm		Vial + Pouch
IBB010210G	1 – 2 mm		Vial + Pouch
IBB010510P	0,1 – 0,5 mm	1 g x 5 unit	Vial + Pouch
IBB050110P	0,5 – 1 mm		Vial + Pouch
IBB010210P	1 – 2 mm		Vial + Pouch

ImproBone TCP			
IBT010505G	0,1 – 0,5 mm	0,5 g x 1 unit	Vial + Pouch
IBT050105G	0,5 – 1 mm		Vial + Pouch
IBT010505P	0,1 – 0,5 mm	0,5 g x 5 unit	Vial + Pouch
IBT050105P	0,5 – 1 mm		Vial + Pouch
IBT010510G	0,1 – 0,5 mm	1 g x 1 unit	Vial + Pouch
IBT050110G	0,5 – 1 mm		Vial + Pouch
IBT010210G	1 – 2 mm		Vial + Pouch
IBT010510P	0,1 – 0,5 mm	1 g x 5 unit	Vial + Pouch
IBT050110P	0,5 – 1 mm		Vial + Pouch
IBT010210P	1 – 2 mm		Vial + Pouch

* Quantity - mass of substance in vial (g) X quantity of vials in a package.

2. Manufacturer Details

Medbone – Medical Devices Ltd

Centro Empresarial Lusworld II, Rua Pé de Mouro, nº26, 2710-335 Sintra, Portugal

Tel: (+351) 210 938 956; Fax: (+351) 211 946 681; Website: www.medbone.eu

3. Device Description

Indications for use: filling of bone voids or defects of the skeletal system that are not intrinsic to the stability of the bony structure.

Purpose and scope: porous synthetic ceramics intended for filling of bone voids or defects of the skeletal system that are not intrinsic to the stability of the bony structure.

Undesirable effects: undesirable side effects are not revealed.

Contraindications: The same as for bone grafts in general: acute or chronic infections at the surgical site, metabolic affections as well as the bone sites which can cause the passage of ceramic particles into articular cavities or meningeal gaps; or when the stabilization of the defect is not possible.

Sterility: The product is sterilized in its double wrapping by gamma radiation at the minimum dose of 25 kGy. The sterility is only guaranteed if packaging is undamaged. DO NOT RESTERILISE. Single use only.

Operating conditions

Item	Range
Temperature in °C	+1 - +30
Humidity in % (non-condensing)	≤ 70
Air Pressure in kPa	60 - 106

Transportation: The products are transported by all modes of transport in covered vehicles with protection against atmospheric precipitation, in accordance with the rules of transport operating on transport of this type, at temperatures from 1 to 40°C ± 2°C and humidity of 40-80% ± 2%. The product should not be exposed to long-term exposure to heat sources, direct sunlight and ionizing radiation during transport.

8
B4
A

Storage conditions: The products must be stored at temperatures between 20 to 40°C $\pm$ 5°C and humidity of 0-80% $\pm$ 5%.

Utilization: The product must not be used after expiration date and must be disposed of (no special disposal is necessary).

3.1. ImproBone BCP is a synthetic macroporous ceramic, containing hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate, that does not incorporate a medicinal substance, nor tissues or blood products. The porous synthetic ceramic, containing beta tricalcium phosphate has been widely studied in the market and is not new. ImproBone BCP is a sterile, single use, product that is gamma ray radiated using 25kGy. The macroporous ceramic allows an excellent osteointegration, as well as a total vascularization of the implant due to the interconnected porosity. ImproBone BCP is designed for the filling of bone voids or defects of the skeletal system, replacing the bone structure gap. Due to the interconnected porosity of ImproBone BCP, the implant can be total vascularized which allows an excellent osteointegration. New bone formation will occur and slowly replace the porosity of the implant, and the implant itself.

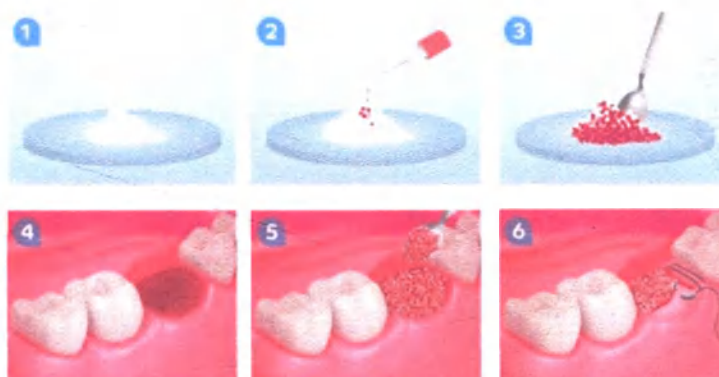
3.2. ImproBone TCP is a synthetic macroporous ceramic, containing beta tricalcium phosphate, that does not incorporate a medicinal substance, nor tissues or blood products. The porous synthetic ceramic, containing beta tricalcium phosphate has been widely studied in the market and is not new. ImproBone TCP is a sterile, single use, product that is gamma ray radiated using 25kGy. The macroporous ceramic allows an excellent osteointegration, as well as a total vascularization of the implant due to the interconnected porosity. ImproBone TCP is designed for the filling of bone voids or defects of the skeletal system, replacing the bone structure gap. Due to the interconnected porosity of ImproBone TCP, the implant can be total vascularized which allows an excellent osteointegration. New bone formation will occur and slowly replace the porosity of the implant, and the implant itself.

4. Intended Use

ImproBone is a porous synthetic ceramic, designed for the filling of bone voids or defects of the skeletal system that are not intrinsic to the stability of the bony structure.

5. Mechanism of Action

According to the size and geometry of the bone defect, the surgeon establishes the appropriate dosage form to be applied. Before implantation, ImproBone should be impregnated with patient's blood or autologous bone marrow, in order to introduce blood cells, growth factors and, in the case of bone marrow, osteoprogenitor cells into the graft. After the impregnation step, the device should be immediately placed into the bone defect, in contact with cancellous tissue. The bone surface must be freshened and slightly bleeding to ensure an appropriate supply of blood cells and growth factors to the entire graft material. The filling of the bone defect must be completed with a slight impaction and the wound closure must be complete and airtight. The combination of ImproBone with any medical substance during implantation is carried out under the surgeon's responsibility. The steps necessary for the application of the devices are illustrated in Figure 2.



BS
A

Figure 2 - ImproBone application steps (1 to 3) Impregnate the implant with patient's blood or autologous bone marrow; (4) ImproBone and should be put in contact with cancellous tissue; the bone surface must be freshened and slightly bleeding; (5) the filling must be complete with slight impaction; (6) the wound closure must be complete and airtight.

6. Precautions

As with any surgical procedure, care should be exercised in treating individuals with preexisting conditions that may affect the success of the surgical procedure. This includes individuals with bleeding disorders of any etiology, long-term steroidal therapy, immunosuppressive therapy, or high dosage radiation therapy.

Avoid overfilling the bone defect site or attempt to pressurize the treatment site.

ImproBone should not be used at infected sites.

ImproBone is not intended for load-bearing uses. It is important to ensure that the area where the ImproBone have been implanted be properly secured mechanically with rigid fixations to strengthen the surroundings.

Attempts should not be made to modify the size of the granules or to change their shape.

ImproBone must be properly secured to prevent potential migration and should only be use in surgical procedures where bone grafts substitutes are adequately contained.

7. Composition

7.1. **ImproBone BCP** consists of 75% of hydroxyapatite and 25% of β -TCP and comply with ISO 13779-1:2008 - Implants for surgery - Hydroxyapatite - Part 1: Ceramic hydroxyapatite.

Table 2 - ImproBone BCP composition.

Compound	Synonyms	Formula	CAS Number	Supplier
Beta-Tricalcium Phosphate	Tricalcium diphosphate	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	7758-87-4	Himed
Hydroxyapatite	Calcium hydroxyphosphate	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	12167-74-7	Himed

7.2. ImproBone TCP consists of a pure phase beta tricalcium phosphate with a crystalline phase of 100% and comply with the ASTM F1088 - 04a(2010) - Standard Specification for Beta-Tricalcium Phosphate for Surgical Implantation.

Table 3 - ImproBone TCP composition.

Compound	Synonyms	Formula	CAS Number	Supplier
Beta-Tricalcium Phosphate	Tricalcium diphosphate	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	7758-87-4	Plasma Biotol Ltd.

8. Technical Characteristics

The technical characteristics of each reference of ImproBone are presented on Table 4.

Table 4 – Dimensions and weight.

Description	Dimensions	Weight
Granules: 1.0 - 2.0 mm	Granules selected through sieving method – 1.0 mm Sieve	NA
Granules: 0.5 - 1.0 mm	Granules selected through sieving method – 0.5 mm Sieve	NA
Granules: 0.1 - 0.5 mm	Granules selected through sieving method – 0.106 mm Sieve	NA

9. Sterilization Method

ImproBone TCP is sterilized by gamma radiation at Synergy Health, now part of STERIS, at the Reading Facility site (Marcus Close Reading Berkshire RG30 4EA United Kingdom). The Synergy Health firm is certified by the means of the system ISO 9001 / EN ISO 13485 by the BSI certifying body firm and is a registered FDA facility n° 3002807310.

9.1 Description of the Sterilization Method

- After the production and packaging stages, the boxes of ImproBone are placed in a sterilization carton, designed to fit the aluminum sterilization tote at Synergy Health.
- Each sterilization carton can fit 192 units of products that are packed with the following requirements:
 - Products boxes are packed with the lateral side label with the barcode facing up;
 - Product boxes are packed in layers of 8 rows of 6 boxes (48 product boxes per layer);
 - Each sterilization carton can fit 4 layers of products.
- After filled, the sterilization containers are sealed and sent to Synergy Health facilities in Reading, United Kingdom.
- After arrival at Synergy Health facilities, the sterilization containers are unloaded off the truck into the processing facility and loaded in the established sterilization tote.

Dosimeters are then placed, and the product is exposed to the radiation field.

Monitoring dosimeters are analyzed while product is quarantined.

9.2 Sterilization Validation

The sterilization method was validated according to EN ISO 11137-1:2006 "Sterilization of health care products

– Radiation – Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices", EN ISO 11137-2:2013 "Sterilization of health care products – Radiation –Part 2: Establishing the sterilization dose, EN ISO 11737-1:2006 "Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 1: Determination of a population of microorganisms on products" and EN ISO 11737-2:2009 "Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process".

The validation of the sterilization method included: maximum dose compatibility test, VDmax method and dose mapping.

9.2.1 Maximum Dose Compatibility

Maximum dose compatibility was performed in order to determine the maximum dose for routine sterilization. For this purpose, samples were sterilized at a dose of 25kGy, 35kGy, 40 kGy and 80kGy. After sterilization, samples were randomly selected and analyzed in terms of porosity, biocompatibility, phase purity and presence of trace elements.

No differences were found in the sterilization of samples at 25kGy, 35kGy, 40 kGy and 80kGy. Based on these results, dose specification was defined between 25kGy and 40 kGy.

9.2.2. VDmax Method

VDmax method was performed to justify the use of 25kGy as a sterilization dose on the pouch package.

VDmax method was performed by the company Microbiological Validation Services (MVS) Limited, UK. The MVS Limited firm is certified by the means of the system ISO 9001 / EN ISO 13485 by the SGS certifying body firm.

A summary of the results of the VDmax performed on the pouch is presented on Table 5.

The results of the VDmax performed on pouch demonstrated that the use of 25kGy as a sterilization dose is substantiated to give a Sterility Assurance Level of 10^{-6} .

Table 5 - VDmax method – Pouch.

Product Bioburden	The average bioburden was determined as 19 cfu per product.
Verification Dose	The product was exposed to the dose required. Acceptance criteria were met.
Sterility Test	Microbial growth was detected in 0 samples.
Determination of Sterilization Dose	Acceptance criteria were met. The confirmatory experiment was not required.

2.3. Dose Mapping

Dose Mapping outlines the distribution of adsorbed dose across the products within the agreed processing specification (minimum dose - 25kGy and maximum dose - 40kGy) using Co60 Gamma Irradiation.

Dose mapping was conducted by Synergy Health, the company responsible for the routine sterilization process. Since the routine sterilization process is performed with mixed-up references, dose mapping was performed on the extreme cases, using a minimum container weight and maximum container weight.

Results of both sterilization containers indicate that the delivered dose achieves the requested dose specification of 25 kGy minimum dose and 40 kGy maximum dose. In order to meet this specification during routine processing the recorded dose at Reference Dose must be between 26.2 kGy and 37.0 kGy in the case of the minimum weight sterilization carton and between 29.0 kGy and 37.7 kGy in the case of the maximum weight sterilization carton. Based on these results Reference Dose was established between 26.2 kGy and 37.7 kGy.

10. Shelf-Life

ImproBone presents a 5-year shelf-life according to the Package Validation. Real-Time Package and Stability outcomes support the validated shelf-life.

11. Biocompatibility

Biocompatibility was evaluated according to ISO 10993-1, "Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process". Biocompatibility testing was performed by NAMSA, France. NAMSA is certified to ISO 13485:2003 and ISO 9001:2008 and is accredited to ISO 17025:2005. All tests were performed according to the requirements defined in 21 CFR 58, 820 (U.S. Food and Drug Administration, Good Laboratory Practices and Quality System regulations).

The following biocompatibility tests (Table 6) have been completed and the results support the biocompatibility and safety of the devices.

Table 6 – Biocompatibility testing results.

BIOCOMPATIBILITY	TCP RESULTS	BCP RESULTS
Cytotoxicity	PASS	PASS
Intracutaneous Irritation Test	PASS	PASS
Maximization Sensitization Test	PASS	PASS
Pyrogen Test	PASS	PASS
Acute Systemic Toxicity	PASS	PASS

Q
BG
S

12. Primary Container Closer System

The primary packaging of ImproBone granules is constituted by the vial. ImproBone primary packaging systems were selected based on the convenience of the opening method for the user and based on the quantity/dimensions of the product that was intended to place inside. The possible interactions between the primary container and the product was confirmed during research and development through the packaging validation and monitored/confirmed in real-time through the real-time package ageing validation and real-time stability, as already presented on points 13 and 14, respectively, of this document.

No product alteration was found in the course of these analysis. This outcome indicates that the primary containers selected do not cause any effect on the product.

13. List of International Standards

Standard / Guideline No.	Standard / Guideline name and description
93/42/EEC (MDD)	Council directive concerning medical device
EN ISO 13485:2012	Medical devices – Quality management systems Requirements for regulatory purposes
EN ISO 14971:2012	Application of Risk Management to Medical Devices
EN ISO 11607-1: 2009	Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
EN ISO 11607-2: 2006	Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly process
EN ISO 14155:2011	Clinical Investigation of medical devices for human subjects - Part 1: General requirements
EN ISO 11137-1:2006	Sterilization of healthcare products - Radiation - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of sterilization process for medical devices
EN ISO 11137-2:2013	Sterilization of healthcare products - Radiation - Part 2: Establishing the sterilization dose
EN ISO 10993-1:2009	Biological Evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management system process
EN ISO 10993-5:2009	Biological Evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in-vitro cytotoxicity
EN ISO 10993-18:2005	Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of materials
EN ISO 11737-1:2006	Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 1: Determination of a population of microorganisms on products
EN ISO 11737-2:2009	Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process
EN ISO 14630:2009	Non-active surgical implants - General requirements
EN 1041:2008	Information supplied by the manufacturer of medical devices
EN 556-1:2001	Sterilization of Medical Devices - Requirements for the Medical Devices to be designated "Sterile" - Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices
EN ISO 9001:2008	Quality management systems - Requirements
EN ISO 10993-19:2006	Biological evaluation of medical devices - Part 19: Physio-chemical, morphological and topographical characterization of materials

EN ISO 14644-1:1999	Cleanrooms and associated controlled environments -Part 1: Classification of air cleanliness
EN ISO 14644-3:2005	Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 3: Test methods
ISO 15223-1:2012	Medical device labels, labeling and information to be supplied - Part 1: General Requirements
ASTM F1088 / 04a	Standard Specification for Beta-Tricalcium Phosphate for Surgical Implantation
ISO 13779-1:2008	Implants for surgery - Hydroxyapatite - Part 1: Ceramic hydroxyapatite

Handwritten notes:
 1310
 Q

4. Description of Packaging and Labeling

4.1 Packaging

ImproBone is individually packaged in glass vials (Figure 3).



Figure 3 – Glass Vial.

The vials are inserted inside a pouch (Figure 4) which constitutes the sterile barrier.



Figure 4 – Vial pouch.

The pouches are labeled, with labels that identify the reference, lot number, quantity, expiry date, etc.

sterilization indicator is placed in each pouch to indicate if the product inside is sterile. The sterilization indicator is a round label with 10 mm of diameter. Before gamma irradiation this label is yellow and turns red after sterilization (Figure 5).



Figure 5 – Final box with the sterilization indicator.

The pouches and blisters are contained in a box, with the patient labels and the instructions for use. Each box is labeled on the outside with a label identifying the reference, lot number, quantity, expiry date, etc. and with a sterilization indicator.

The outside packaging of Improbone BCP and Improbone TCP are showed in the Figures below:

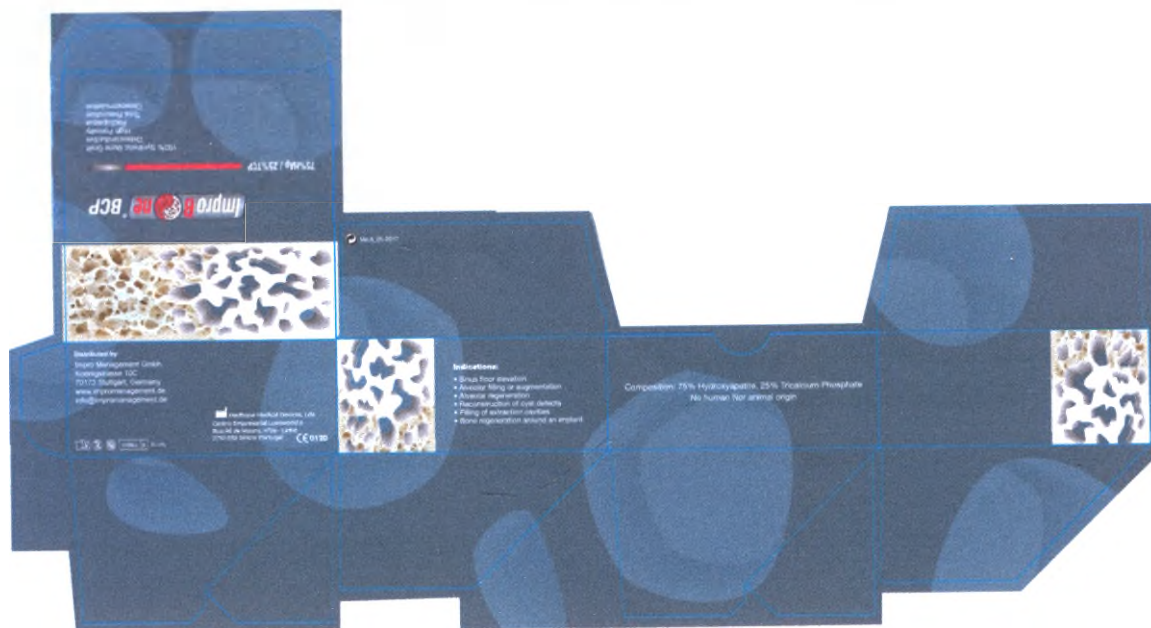


Figure 6 - ImproBone BCP Box (opened).


 B12
 A

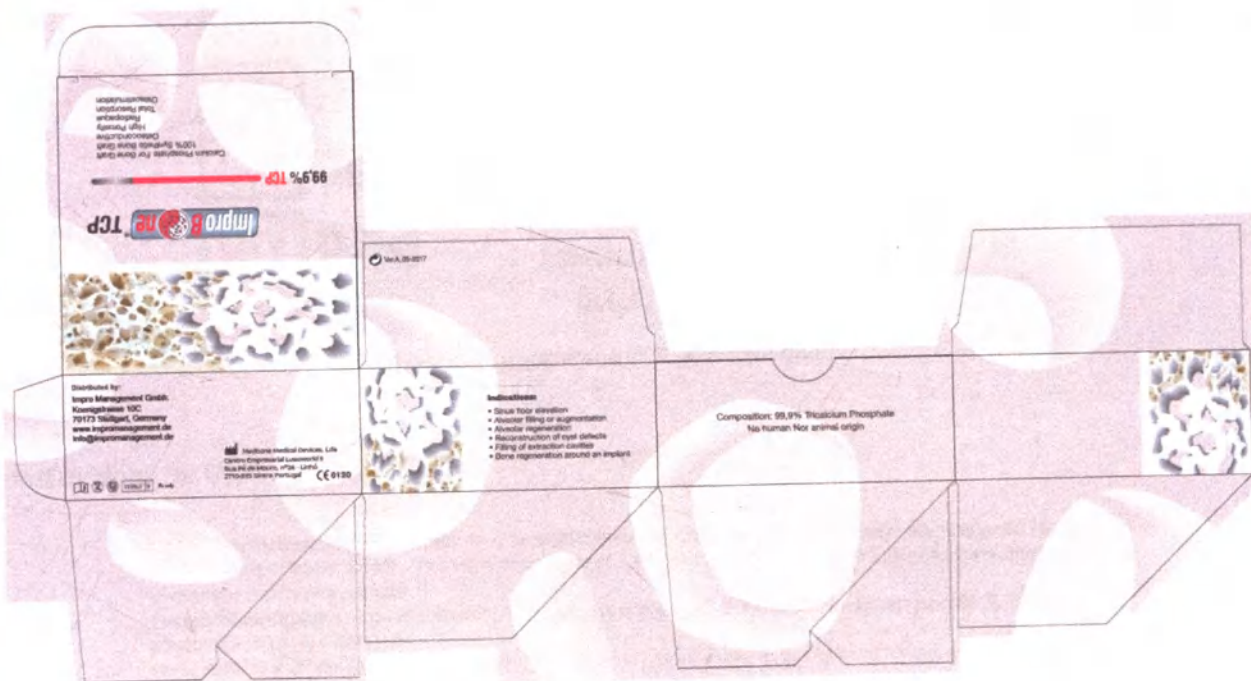


Figure 7 - ImproBone TCP Box (opened).

14.2 Labeling

Representative labels of Improbone TCP and BCP are presented below. The label configuration in the pouch, blister, patient and box is the same.

Granules: 0.1-0.5 mm

REF IBB010505G

LOT 00000

QTY 0.5g

Ver.02



SN 000000

Manufacture Date: 0000-00-00

Expiration Date: 0000-00-00

Figure 8 - ImproBone BCP (example only).

Granules: 0.1-0.5 mm

REF IBT010505G

LOT 00000

QTY 0.5g

Ver.02



SN 000000

Manufacture Date: 0000-00-00

Expiration Date: 0000-00-00

Figure 9 - ImproBone TCP (example only).

14.3 Instructions for Use

En Description: ImproBone®BCP is a synthetic ceramic, containing calcium phosphate, designed for the filling of bone defects. The ceramic consists of a mixture of two types of calcium phosphate, tricalcium phosphate and hydroxyapatite.

Composition: Biphasic Porous Ceramic 75 % hydroxyapatite (+/- 5 %) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ and 25 % tricalcium phosphate (+/- 5 %) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

Presentation/Storage: The calcium phosphate ceramic is manufacture in the form of blocks, granules, crunch, cylinders and wedges. Store at room temperature.

Properties – Effects: The calcium phosphate ceramics are rapidly osseointegrated due to their chemical composition which is similar to the mineral phase of the human bone, and due to the interconnected porosity allowing a total vascularization of the implant. Since the tricalcium phosphate is more soluble than the hydroxyapatite, this biphasic composition enhances the ceramic resorption, allowing an optimal resorption rate compatible with the physiology of the bone cells.

Applications: The calcium phosphate ceramics are designed for the filling of bone voids or defects of the skeletal system that are not intrinsic to the stability of the bony structure.

Warning: The calcium phosphate ceramics cannot be subjected to any mechanical loading.

Indication for Implantation:

1. ImproBone®BCP can be used in the form of blocks, granules, crunch, cylinders or wedges.
2. ImproBone®BCP in the form of granules helps to fill empty irregular spaces.
3. Impregnate the implant with patient's blood or autologous bone marrow.
4. ImproBone®BCP should be put in contact with cancellous tissue. The bone surface must be freshened and slightly bleeding.
5. The filling must be complete with slight impaction.
6. The wound closure must be complete and airtight.
7. The combination of ImproBone®BCP with any medical substance during implantation is carried out under the Surgeon's responsibility.

Undesirable Effects: No undesirable secondary effects have been recorded.

Contraindications: The same as for bone grafts in general: acute or chronic infections at the surgical site, metabolic affections as well as the bone sites which can cause the passage of ceramic particles into articular cavities or meningeal gaps; or when the stabilization of the defect is not possible.

Sterility: The product is sterilized in its double wrapping by gamma radiation at the minimum dose of 25 kGy. The sterility is only guaranteed if packaging is undamaged. DO NOT RESTERILIZE. Single use only.

Advantages: No immunological risk; No risk of infection; Radiopaque; Avoids painful removal of autologous graft; Shorter operating time.

Waste Disposal: Improbone is environment-friendly. No special disposal is necessary. Packaging material is recyclable.

Transportation: The products are transported by all modes of transport in covered vehicles with protection against atmospheric precipitation, in accordance with the rules of transport operating on transport of this type, at temperatures from 1 to 40°C ± 2°C and humidity of 40-80% ± 2%. The product should not be exposed to long-term exposure to heat sources, direct sunlight and ionizing radiation during transport.

Storage conditions: The products must be stored at temperatures between 20 to 40°C ± 5°C and humidity of 40-80% ± 5%.

Authorized Representative on the territory of Russian Federation is Limited Liability Company "Implant Guru" (LLC "Implant Guru"), legal address: Russia, 105062, Moscow, Pokrovka street, bid .43, str. 2. Tel: 8(495) 627-637-0, E-mail: info@implantshop.ru

Figure 13 - English wording of ImproBone BCP IFU.

CE
F14
9



Description: ImproBone®TCP is a synthetic ceramic, containing 99,9% tricalcium phosphate (beta-TCP), designed for the filling of bone voids or defects.

Composition: Porous Ceramic 99,9% tricalcium phosphate - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

Presentation /Storage: The calcium phosphate ceramic is manufacture in the form of blocks, granules, crunch, cylinders and wedges. Store at room temperature

Properties – Effects: The macroporosity of ImproBone®TCP allows an excellent osteointegration, as well as a total vascularization of the implant due to the interconnected porosity. ImproBone®TCP is highly bioactive and undergoes total or partial resorption. It is replaced by bone during healing process.

Applications: The calcium phosphate ceramics are designed for the filling of bone voids or defects of the skeletal system that are not intrinsic to the stability of the bony structure.

Warning: The calcium phosphate ceramics cannot be subjected to any mechanical loading.

Indication for Implantation:

1. ImproBone®TCP can be used in the form of blocks or granules, cylinders and wedges.
2. ImproBone®TCP in the form of granules helps to fill empty irregular spaces.
3. Impregnate the implant with patient's blood or autologous bone marrow.
4. ImproBone®TCP should be put in contact with cancellous tissue. The bone surface must be freshened and slightly bleeding.
5. The filling must be complete with slight impaction.
6. The wound closure must be complete and airtight
7. The combination of ImproBone®TCP with any medical substance during implantation is carried out under the Surgeon's responsibility.

Undesirable Effects: No undesirable secondary effects have been recorded.

Contraindications: The same as for bone grafts in general: acute or chronic infections at the surgical site, metabolic affections as well as the bone sites which can cause the passage of ceramic particles into articular cavities or meningeal gaps; or when the stabilization of the defect is not possible.

Sterility: The product is sterilized in its double wrapping by gamma radiation at the minimum dose of 25 kGy.

The sterility is only guaranteed if packaging is undamaged. DO NOT RESTERILIZE. Single use only.

Advantages: No immunological risk; No risk of infection; Radiopaque
Avoids painful removal of autologous graft; Shorter operating time

Waste Disposal: Improbone is environment-friendly. No special disposal is necessary. Packaging material is recyclable.

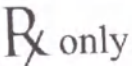
Transportation: The products are transported by all modes of transport in covered vehicles with protection against atmospheric precipitation, in accordance with the rules of transport operating on transport of this type, at temperatures from 1 to $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ and humidity of $40-80\% \pm 2\%$. The product should not be exposed to long-term exposure to heat sources, direct sunlight and ionizing radiation during transport.

Storage conditions: The products must be stored at temperatures between 20 to $40^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ and humidity of $40-80\% \pm 5\%$.

Authorized Representative on the territory of Russian Federation is Limited Liability Company "Implant Guru" (LLC "Implant Guru"), legal address: Russia, 105062, Moscow, Pokrovka street, bid .43, str. 2. Tel: 8(495) 627-637-0, E-mail: info@implantshop.ru.

Figure 14 – English wording of ImproBone TCP IFU.

4.4 Symbols

Symbol	Description
	Reference
	Lot number
	Quantity
	Serial Number
Ver.	Version of document
	CE Mark
	See instructions for use
	Do not reuse
	Do not use if the product sterilization barrier or its packaging is compromised
	Sterilized using irradiation
	Manufacturer
	Caution: Federal (U.S.A.) law restricts this device to sale by or on the order of a physician or dentist

B.16
a

4.7. Guarantees of Manufacturer

ImproBone is solely an aid to bone grafting. Successful results may not be achieved in every surgical case. Reoperation to remove or replace an implant may be required due to specific medical conditions or device failure.

Content of package is STERILE unless opened or damaged. Read expiration date before use. Do not use if expiration date has been exceeded. Do not use if the package is damaged.

ImproBone is opaque to x-rays and may mask areas under or above the implant on a radiograph.

Each dose of ImproBone is designed to be use in one patient only. Do NOT re-use or re-sterilize.

The effect of ImproBone on patients with the following conditions is unknown:

- Documented renal disease
- Metabolic bone disease
- Pregnancy or nursing
- Radiation bone therapy
- Long-term infection
- Cardiovascular disease precluding elective surgery
- Pregnant, lactating women
- Pediatric patients

The effect of mixing ImproBone with any other substance other than saline solution, autologous blood, bone or bone marrow aspirate is not known.

Do NOT use strong mechanical forces applied when inserting the cylinders or blocks. Do NOT overfill or attempt to pressurize the bony defect site, as this may lead to extrusion of the product beyond the site of its intended application and damage to the surrounding tissues, or may lead to fat embolization or embolization of the device in the bloodstream.

Andie Rente

Перевод с португальского языка на русский язык

Нотариальная контора г. Оэйраш
Изабель Баррето

Подтверждение подлинности подписи

Я, Сильвия Сеиксас Эступендо, подтверждаю, что на предстоящем документе была поставлена подпись Клаудии Марины Соуто Ранито Лоуренсо, личность установлена при предъявлении идентификационной карты гражданина № 12070018 2 ZY1, действительной до 13.05.2019, выданной в Республике Португалия, действующей в качестве руководителя, уполномоченного на представление компании «MED BONE – MEDICAL DEVICES, UNIPessoal, LDA», подтверждено сегодня на основании действующего сертификата на сайте www.portaldaempresa.pt, код доступа 5402-7502-6305, который был предоставлен мне.

Г. Оэйраш, 3 июля 2019 г.

Сотрудник (20003/1)

Разрешение на нотариальную деятельность выдано нотариусу Изабель Мария Лопес де Кампос Баррето, в соответствии с пунктом 1 статьи 8 Нотариального Устава, что опубликовано в реестре от 23 декабря 2018 года на сайте www.notarios.pt.

/Подпись/

Учетная запись РВ – 2663/2019

Заверено

/Подпись/

Тисненная печать: Нотариус Изабель Мария Лопес де Кампос Баррето

(Это подтверждение подписи не распространяется на содержание документа)

Перевод с английского языка на русский язык

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone ВСП, ImproBone TCP			
	Инструкция по применению			
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С	Стр. 1 из 16

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель

Medbone-Medical Devices, Lda (Медбон-Медикал Девайсис, Лда)

_____ Claudia Ranito

(Клаудия Ранито)

«3» июля _____ 2019 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Материал стоматологический костнозамещающий ImproBone в вариантах исполнения:
ImproBone ВСП, ImproBone TCP

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP			
	Инструкция по применению			
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С	Стр. 2 из 16

1. Идентификация продукта

1.1. Название продукта

Материал стоматологический костнозамещающий ImproBone в вариантах исполнения: ImproBone BCP, ImproBone TCP.

1.2. Общее наименование

Синтетический костно-замещающий материал

1.3. Классификация продукта

Класс III, в соответствии с Директивой 93/42/ЕЕС, Приложение IX, Статья 8

1.4. Формы продукта

Материал ImproBone выпускается в гранулах (Рис. 1).

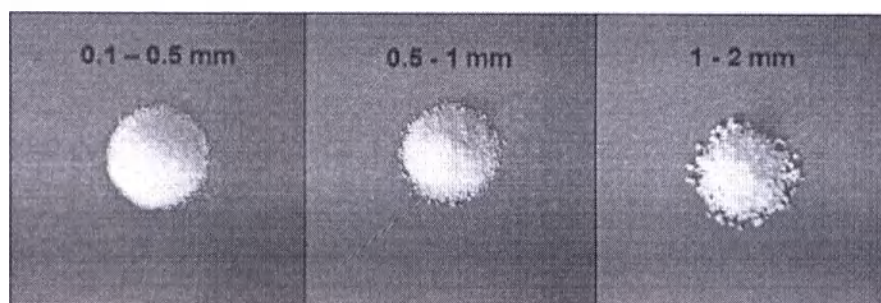


Рис. 1 - Гранулы.

1.5. Артикулы

Ссылки, которые предназначены для коммерческого назначения под торговым названием Материал ImproBone, указаны в таблице 1.

Таблица 1 - справочные источники по Материалу ImproBone.

Код	Размер	Количество*	Система упаковки
ImproBone BCP			
IBB010505G	0,1 – 0,5 мм	0,5 г x 1 шт	Флакон + пакет
IBB050105G	0,5 – 1 мм		Флакон + пакет
IBB010505P	0,1 – 0,5 мм	0,5 г x 5 шт	Флакон + пакет
IBB050105P	0,5 – 1 мм		Флакон + пакет
IBB010510G	0,1 – 0,5 мм	1 г x 1 шт	Флакон + пакет
IBB050110G	0,5 – 1 мм		Флакон + пакет
IBB010210G	1 – 2 мм		Флакон + пакет
IBB010510P	0,1 – 0,5 мм	1 г x 5 шт	Флакон + пакет
IBB050110P	0,5 – 1 мм		Флакон + пакет
IBB010210P	1 – 2 мм		Флакон + пакет

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP			
	Инструкция по применению			
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С	Стр. 3 из 16

ImproBone TCP			
IBT010505G	0,1 – 0,5 мм	0,5 г x 1 шт	Флакон + пакет
IBT050105G	0,5 – 1 мм		Флакон + пакет
IBT010505P	0,1 – 0,5 мм	0,5 г x 5 шт	Флакон + пакет
IBT050105P	0,5 – 1 мм		Флакон + пакет
IBT010510G	0,1 – 0,5 мм	1 г x 1 шт	Флакон + пакет
IBT050110G	0,5 – 1 мм		Флакон + пакет
IBT010210G	1 – 2 мм		Флакон + пакет
IBT010510P	0,1 – 0,5 мм	1 г x 5 шт	Флакон + пакет
IBT050110P	0,5 – 1 мм		Флакон + пакет
IBT010210P	1 – 2 мм		Флакон + пакет

*Количество – масса материала во флаконе (г) X количество флаконов в упаковке.

2. Данные производителя

Medbone-Medical Devices, Lda (Медбон-Медикал Девайсис, Лда), Португалия.
Centro Empresarial, Lusoworld II, R Pe de Mouro 26, 2710-335 Sintra, Portugal.
Тел.: (+351) 210 938 956, Факс: (+351) 211 946 681, веб-сайт: www.medbone.eu

3. Описание устройства

Показания к применению: заполнение костных пустот или дефектов скелетной системы.

Назначение и область применения: Представляет собой пористую синтетическую керамику, предназначенную для заполнения костных пустот или дефектов скелетной системы, которые не являются неотъемлемой частью стабильности костной структуры.

Побочные эффекты: нежелательные побочные эффекты не выявлены.

Противопоказания: в целом, противопоказания аналогичны указанным для процедур с костными трансплантатами: острые и хронические инфекции в операционном поле, связанные с обменом веществ заболевания, наличие риска проникновения керамических частиц в суставные полости или области вокруг мозговой оболочки через определенные участки кожи, а также невозможность стабилизации дефекта.

Стерильность: продукт стерилизуется в двойной обертке минимальной дозой гамма-излучения 25 кГР. Стерильность может быть гарантирована только если упаковка не повреждена. НЕ ПОДВЕРГАТЬ ПОВТОРНОЙ СТИРИЛИЗАЦИИ. Только для одноразового применения.

Условия эксплуатации.

Условие окружающей среды	Значение
Температура воздуха, °C	+1...+30
Влажность воздуха, без образования конденсата	≤ 70 %
Атмосферное давление, кПа	60...106

Транспортировка: Изделия транспортируются всеми видами закрытых транспортных средств с защитой от атмосферного воздействия и в соответствии с правилами транспортировки, применимыми к транспорту такого типа, при температуре от 1 до 40°C±2°C и влажности 40-80%±2%. Изделие не должно подвергаться длительному воздействию источников тепла, прямых солнечных лучей и ионизирующего излучения во время транспортировки.

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP			
	Инструкция по применению			
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С	Стр. 4 из 16

Условия хранения: Изделия должны храниться при температуре от 20 до 40°C±5°C и влажности 40-80%±5%

Утилизация: Improbone является экологически безопасным изделием. Не требуется никакая специальная утилизация. Упаковочный материал подвергается повторной переработке.

3.1. ImproBone BCP представляет собой синтетическую пористую керамику, содержащую гидроксиапатит и бета трикальцийфосфат, которая не включает ни лекарственные вещества, ни ткани, ни продукты на основе крови. Пористая синтетическая керамика, содержащая бета трикальцийфосфат, широко изучена на рынке и не нова. ImproBone BCP - это стерильное одноразовое изделие, гамма-облученная с использованием 25 кГр. Пористая керамика обеспечивает отличную остеоинтеграцию, а также полную васкуляризацию имплантата благодаря связанной пористости. ImproBone BCP предназначен для заполнения костных пустот или дефектов скелетной системы, заполняя полости костной структуры. Благодаря взаимосвязанной пористости ImproBone BCP графт может быть полностью васкуляризован, что обеспечивает отличную остеоинтеграцию. Новообразованная кость медленно заместит полости графта и сам графт.

3.2. ImproBone TCP представляет собой синтетическую пористую керамику, содержащую бета трикальцийфосфат, которая не включает ни лекарственные вещества, ни ткани, ни продукты на основе крови. Пористая синтетическая керамика, содержащая бета трикальцийфосфат, широко изучена на рынке и не нова. ImproBone TCP - это стерильное одноразовое изделие, гамма-облученная с использованием 25 кГр. Пористая керамика обеспечивает отличную остеоинтеграцию, а также полную васкуляризацию имплантата благодаря связанной пористости. ImproBone TCP предназначен для заполнения костных пустот или дефектов скелетной системы, заполняя полости костной структуры. Благодаря взаимосвязанной пористости ImproBone TCP графт может быть полностью васкуляризован, что обеспечивает отличную остеоинтеграцию. Новообразованная кость медленно заместит полости графта и сам графт.

4. Целевое использование

Материал ImproBone представляет собой пористую синтетическую керамику, предназначенную для заполнения костных пустот или дефектов скелетной системы, которые не являются неотъемлемой частью стабильности костной структуры.

5. Механизм действия

Согласно размеру и геометрии дефекта кости, хирург устанавливает подходящую лекарственную форму для применения. Перед имплантацией материал ImproBone следует пропитать кровью пациента или аутологичным костным мозгом, чтобы ввести в трансплантат клетки крови, факторы роста и, в случае костного мозга, клетки остеопорогена.

После стадии пропитки препарат должен быть немедленно помещен в дефект кости - введен в контакт с губчатой тканью. Поверхность кости должна быть обработана и слегка кровоточить, чтобы обеспечить необходимый запас клеток крови и факторов роста для всего трансплантатного материала.

Заполнение костного дефекта должно быть проведено с небольшим нажимом, и закрытие раны должно быть полным и герметичным.

Сочетание материала ImproBone с любым медицинским веществом во время имплантации осуществляется под ответственность хирурга.

Этапы, необходимые для применения препарата, показаны на рисунке 2.

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP			
	Инструкция по применению			
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С	Стр. 5 из 16

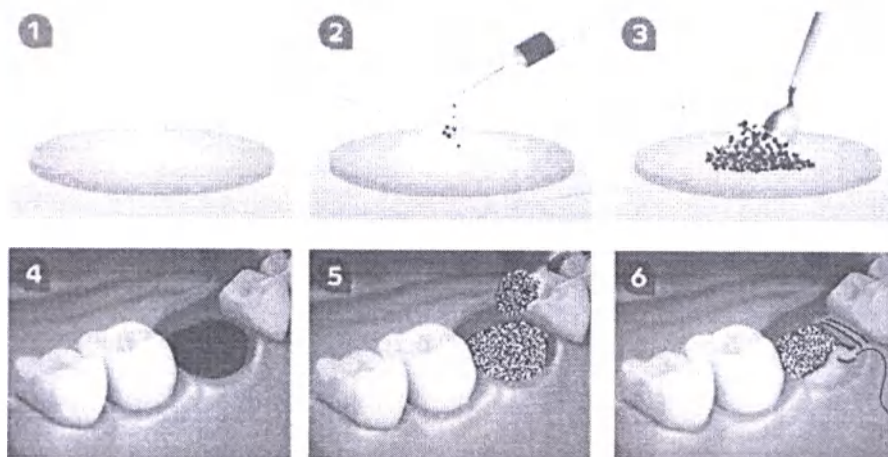


Рис. 2.- Этапы применения материала ImproBone (1 - 3). Пропитайте трансплантат кровью пациента или аутогенным костным мозгом; (4) ImproBone следует ввести в контакт с губчатой тканью; поверхность кости должна быть очищена и слегка кровоточить; (5) заполнение должно быть полным с небольшой утрамбовкой; (6) закрытие раны должно быть полным и герметичным.

6. Меры предосторожности

Как и при любой хирургической процедуре, следует проявлять осторожность при лечении людей с существующими состояниями, которые могут повлиять на успех хирургической процедуры. Сюда относятся лица с нарушениями кровотечения любой этиологии, долговременной стероидной терапии, иммуносупрессивной терапии или высокодозной лучевой терапии.

Избегайте переполнения костного дефекта или давления на область подсадки.

Материал ImproBone не следует использовать в инфицированных областях.

Материал ImproBone не предназначен для использования с нагрузкой. Важно обеспечить жесткую механическую иммобилизацию области подсадки материала ImproBone, а также укрепление и фиксацию окружающих тканей.

Не следует предпринимать попыток изменить размер гранул или изменить их форму.

7. Химический состав

7.1. ImproBone BCP состоит из 75% гидроксиапатита и 25% β -TCP и соответствует стандарту ISO 13779-1: 2008 - Имплантаты для хирургии - Гидроксиапатит - Часть 1: Керамический гидроксиапатит.

Таблица 2 - химический состав ImproBone BCP.

Компонент	Синонимы	Формула	Номер CAS	Поставщик
Бета-трикальцийфосфат	Трикальций дифосфат	β -Ca ₃ (PO ₄) ₂	7758-87-4	Himed
Гидроксиапатит	Гидроксифосфат кальция	Ca ₅ (PO ₄) ₃ (OH)	12167-74-7	Himed

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP			
	Инструкция по применению			
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С	Стр. 6 из 16

7.2. ImproBone TCP состоит из бета-трикальцийфосфата чистой фазы с 100% кристаллической фазой и соответствует стандарту ASTM F1088-04a (2010) - стандартной спецификации для бета-трикальцийфосфата для хирургической имплантации.

Таблица 3 - ImproBone TCP

Компонент	Синонимы	Формула	Номер CAS	Поставщик
Бета-трикальцийфосфат	Трикальций дифосфат	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	7758-87-4	Plasma Biotol Ltd.

8. Технические данные

Технические характеристики каждой формы выпуска материала ImproBone представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Габариты и вес.

Описание	Габариты	Вес
Гранулы: 1,0 - 2,0 мм	Гранулы, выбранные методом просеивания - 1,0 мм сито	Неприм.
Гранулы: 0,5 - 1,0 мм	Гранулы, выбранные методом просеивания - 0,5 мм сито	Неприм.
Гранулы: 0,1 - 0,5 мм	Гранулы, выбранные методом просеивания - 0,106 мм сито	Неприм.

9. Метод стерилизации

Материал ImproBone стерилизуется гамма-излучением в Synergy Health, входящем в состав STERIS в Ридинг (Marcus Close Reading, Беркшир RG30 4EA, Великобритания). Фирма Synergy Health сертифицирована по системе ISO 9001 / EN ISO 13485 сертификационной организацией BSI, и является учреждением, зарегистрированным в FDA под номером 3002807310.

9.1. Описание метода стерилизации

- После этапов производства и упаковки коробки ImproBone помещаются в стерилизационный контейнер, предназначенный для установки в алюминиевую стерилизационную емкость в компании Synergy Health.
- Каждая стерилизационная коробка может вместить 192 единиц продукта, которые упаковываются со следующими требованиями:
 - Коробки для продукта упаковываются с боковой этикеткой и штрих-кодом наверху;
 - Ящики с продуктом упаковываются слоями из 8 рядов по 6 ящиков (48 ящиков в каждом слое);
 - Каждый стерилизационный контейнер вмещает 4 слоя продукта.
- После полного заполнения контейнеры для стерилизации запечатываются и отправляются в Synergy Health в Ридинге, Великобритания.
- После прибытия в медицинские учреждения Synergy Health контейнеры для стерилизации выгружаются с грузовика в систему обработки и загружаются в штабелируемую стерилизационную емкость.

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP			
	Инструкция по применению			
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: C	Стр. 7 из 16

- Затем помещаются дозиметры, и продукт подвергается воздействию поля излучения.
- Мониторинг дозиметров анализируется, пока продукт помещается в карантин.

9.2. Валидация стерилизации

Метод стерилизации был подтвержден в соответствии с EN ISO 11137-1: 2006 «Стерилизация продуктов здравоохранения – Облучение – Часть 1: Требования к разработке, валидации и рутинному контролю процесса стерилизации для медицинских изделий», EN ISO 11137-2: 2013 «Стерилизация продуктов здравоохранения - Радиация - Часть 2: Установка дозы стерилизации, EN ISO 11737-1:2006, Стерилизация медицинских изделий - Микробиологические методы - Часть 1: Определение популяции микроорганизмов по продуктам» и EN ISO 11737-2: 2009 «Стерилизация медицинских устройств. Микробиологические методы. Часть 2: Тесты на стерильность, проводимые с целью определения, подтверждения и контроля процесса стерилизации».

Валидация метода стерилизации Материала ImproBone включала: тест на совместимость с максимальной дозой, метод VDmax и топографирование дозы.

9.2.1. Максимальная доза

Максимальная доза совместимости была применена для определения максимальной дозы для обычной стерилизации. С этой целью образцы Материала ImproBone стерилизовали дозой 25 кГр, 35 кГр, 40 кГр и 80 кГр. После стерилизации образцы были случайно выбраны и проанализированы с точки зрения пористости, биосовместимости, чистоты фаз и наличия микроэлементов.

Не было обнаружено различий в стерилизации образцов при 25 кГр, 35 кГр, 40 кГр и 80 кГр. Исходя из этих результатов, спецификация дозы для ImproBone была определена между 25 кГр и 40 кГр.

9.2.2. Метод VDmax

Метод VDmax был выполнен с целью обоснования использования 25 кГр в качестве стерилизационной дозы для на пакетах.

Метод VDmax был выполнен компанией Microbiological Validation Services (MVS) Limited, Великобритания. Компания MVS Limited сертифицирована по системе ISO 9001 / EN ISO 13485 сертификационным органом SGS.

Сводка результатов VDmax, указанная на пакете, представлена в таблице 5.

Результаты VDmax, выполненные на пакете, показали, что использование 25 кГр в качестве стерилизационной дозы обеспечивает гарантированный уровень стерильности 10^{-6} .

Таблица 5 - Метод VDmax – Пакет.

Бионагрузка продукта	Средний бионагрузка была определена как 19 КОЕ на продукт.
Проверочная доза	Продукт подвергался воздействию требуемой дозы. Критерии приемки были удовлетворены.
Испытание на стерильность	Микробный рост был обнаружен в 0 образцов.
Определение стерилизационной дозы	Критерии приемки были удовлетворены. Подтверждающий эксперимент не требуется.

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone ВСП, ImproBone ТСР			
	Инструкция по применению			
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С	Стр. 8 из 16

9.2.3. Топографирование дозы

Топографирование дозы описывает распределение адсорбированной дозы по продуктам в рамках согласованной спецификации обработки (минимальная доза - 25 кГр и максимальная доза - 40 кГр) с использованием гамма-облучения Co60.

Топографирование дозы проводилось компанией Synergy Health, ответственной за рутинный процесс стерилизации материала ImproBone.

Поскольку рутинный процесс стерилизации материала ImproBone выполняется со смешанными ссылками, топографирование дозы выполнялось в крайних случаях, используя минимальный вес контейнера и максимальный вес контейнера.

Результаты стерилизационных контейнеров показывают, что использованная доза достигает требуемой спецификации минимальной дозы 25 кГр и максимальной дозы 40 кГр. Чтобы соответствовать этой спецификации при обычной обработке, зарегистрированная доза в эталонной дозе должна составлять от 26,2 кГр до 37,0 кГр для стерилизационного контейнера минимального веса и от 29,0 кГр до 37,7 кГр для стерилизационного контейнера максимального веса. На основании этих результатов была установлена эталонная доза между 26,2 кГр и 37,7 кГр.

10. Срок хранения

Срок хранения материала ImproBone составляет 5 лет согласно результатам валидации упаковки. Результаты исследования старения в реальном времени и стабильности упаковки помогают подтверждению срока хранения.

11. Биосовместимость

Биосовместимость ImproBone была оценена согласно ISO 10993-1, «Оценка биологического действия медицинских изделий, Часть 1: Оценка и испытания в рамках процесса управления рисками». Испытания биосовместимости были проведены NAMSA, Франция. Компания NAMSA имеет сертификаты ISO 13485:2003 и ISO 9001:2008, и аккредитована согласно ISO 17025:2005. Все испытания проводились в соответствии с требованиями, установленными в 21 CFR 58, 820 (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США, надлежащая лабораторная практика и правила системы качества).

Была проведена биологическая оценка (Таблица 6), и результаты подтвердили биосовместимость и безопасность препарата.

Таблица 6 – Результаты испытаний на биосовместимость.

ИСПЫТАНИЯ НА БИОСОВМЕСТИМОСТЬ	РЕЗУЛЬТАТЫ ТСР	РЕЗУЛЬТАТЫ ВСП
Цитотоксичность	ПРОХОДИТ	ПРОХОДИТ
Испытание на внутрикожное раздражение	ПРОХОДИТ	ПРОХОДИТ
Испытание на увеличение сенсибилизации	ПРОХОДИТ	ПРОХОДИТ
Испытание на пирогенность	ПРОХОДИТ	ПРОХОДИТ
Острая системная токсичность	ПРОХОДИТ	ПРОХОДИТ

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP		
	Инструкция по применению		
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С Стр. 9 из 16

12. Система первичного запечатывания контейнеров

Первичная упаковка гранул материала ImproBone состоит из флакона. Системы первичной упаковки материала ImproBone были выбраны на основе удобства метода открытия для пользователя и на основе количества / размеров продукта, который должен был размещаться внутри.

Возможное взаимодействие исходного контейнера с продуктом было подтверждено в ходе исследования и разработки посредством валидации упаковки, а также проконтролировано посредством валидации старения в реальном времени и стабильности в реальном времени, как уже продемонстрировано в пунктах 13 и 14, соответственно, настоящего документа.

В ходе анализа не было обнаружено изменений продукта. Этот результат показывает, что выбранные первичные контейнеры не влияют на продукт.

13. Список международных стандартов

Стандарт / Норматив №	Стандарт / Наименование и описание норматива
93/42/EEC (MDD)	Директива Совета по медицинскому оборудованию
EN ISO 13485:2012	Медицинские приспособления - Система менеджмента качества - Требования для целей регулирования
EN ISO 14971:2012	Применение управления рисками к медицинским изделиям
EN ISO 11607-1: 2009	Упаковка медицинских приспособлений с финишной стерилизацией - Часть 1: Требования к материалам, системам защиты стерильности и упаковочным системам
EN ISO 11607-2: 2006	Упаковка медицинских приспособлений с финишной стерилизацией - Часть 2: Валидация требований к процессам формовки, герметизации и сборки
EN ISO 14155:2011	Клинические исследования медицинских приспособлений, предназначенных для человека - Часть 1: Общие требования
EN ISO 11137-1:2006	Стерилизация продуктов медицинского назначения – Облучение – Часть 1: Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации для медицинских устройств
EN ISO 11137-2:2013	Стерилизация продуктов медицинского назначения – Облучение – Часть 2: Установка дозы стерилизации
EN ISO 10993-1:2009	Оценка биологического действия медицинских изделий, Часть 1: Оценка и испытания в рамках процесса управления рисками
EN ISO 10993-5:2009	Оценка биологического действия медицинских изделий, Часть 5: Испытания на in-vitro цитотоксичность
EN ISO 10993-18:2005	Оценка биологического действия медицинских изделий, Часть 18: Химическая характеристика материалов
EN ISO 11737-1:2006	Стерилизация медицинских изделий - Микробиологические методы - Часть 1: Определение популяции микроорганизмов на изделиях
EN ISO 11737-2:2009	Стерилизация медицинских изделий - Микробиологические методы - Часть 2: Тесты на стерильность, проводимые с целью определения, подтверждения и контроля процесса стерилизации.
EN ISO 14630:2009	Неактивные хирургические имплантаты - Общие требования
EN 1041:2008	Информация, предоставляемая производителем медицинских приборов
EN 556-1:2001	Стерилизация медицинских изделий - Требования к медицинским приспособлениям с маркировкой «Стерильно» - Часть 1: Требования к медицинским приспособлениям с финишной стерилизацией

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP		
	Инструкция по применению		
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С Стр. 10 из 16

EN ISO 9001:2008	Система менеджмента качества - Требования
EN ISO 10993-19:2006	Оценка биологического действия медицинских изделий, Часть 19: Физио-химическая, морфологическая и топографическая характеристика материалов
EN ISO 14644-1:1999	Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды - Часть 1: Классификация чистоты воздуха.
EN ISO 14644-3:2005	Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды - Часть 3: Метод испытания
ISO 15223-1:2012	Символы, используемые на этикетках медицинских приборов, предоставляемая маркировка и информация - Часть 1: Общие требования
ASTM F1088 / 04a	Стандартная спецификация для бета-трикальцийфосфат для хирургических имплантатов
ISO 13779-1:2008	Имплантаты для хирургии - Гидроксиапатит - Часть 1: Керамический гидроксиапатит

14. Описание упаковки и маркировки

14.1. Упаковка

Материал ImproBone упаковывается в индивидуальный флакон или пакет в зависимости от формы выпуска. Гранулы вставляют в стеклянные флаконы (рис. 3).

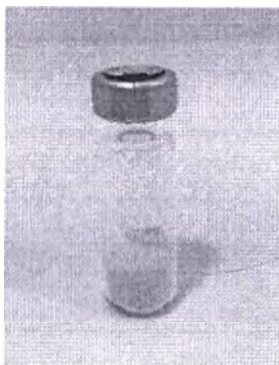


Рис. 3 – Стеклянный флакон.

Флаконы помещаются внутрь пакета (рис. 3), который представляет собой стерильный барьер в этих упаковочных системах.



Рис. 4 – Пакет для флакона.

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP		
	Инструкция по применению		
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С Стр. 11 из 16

Пакеты помечены этикетками, на которых указаны артикулы, номер партии, количество, дата истечения срока годности и т.д.

Индикатор стерилизации помещается в каждый пакет, чтобы указать, является ли продукт внутри стерильным. Индикатор стерилизации представляет собой круглую этикетку диаметром 10 мм. Перед гамма-облучением эта этикетка желтая и после стерилизации становится красной (рис. 5).

Пакеты помечены этикетками, на которых указаны артикулы, номер партии, количество, дата истечения срока годности и т.д.

Индикатор стерилизации помещается в каждый пакет, чтобы указать, является ли продукт внутри стерильным. Индикатор стерилизации представляет собой круглую этикетку диаметром 10 мм. Перед гамма-облучением эта этикетка желтая и после стерилизации становится красной (рис. 7).

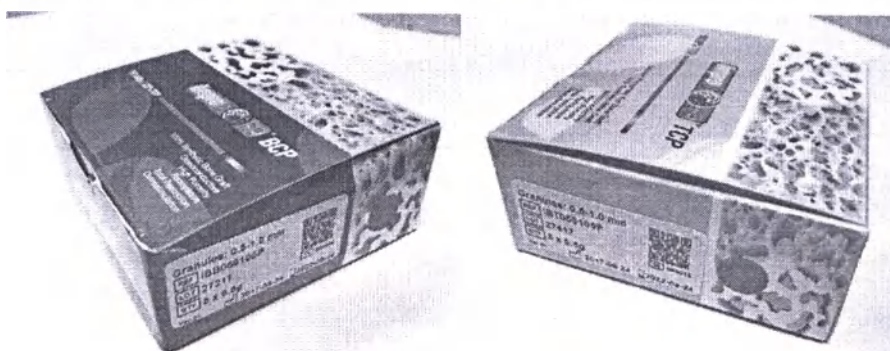


Рис. 5 – Конечная коробка с отметкой о стерилизации

Пакеты содержатся в коробке, с этикетками для пациента и инструкциями по использованию. Каждый ящик помечен снаружи этикеткой, обозначающей ссылку, номер партии, количество, дату истечения срока годности и т.д., а также индикатор стерилизации.

Внешняя упаковка ImproBone BCP, ImproBone TCP показаны на рисунках ниже:

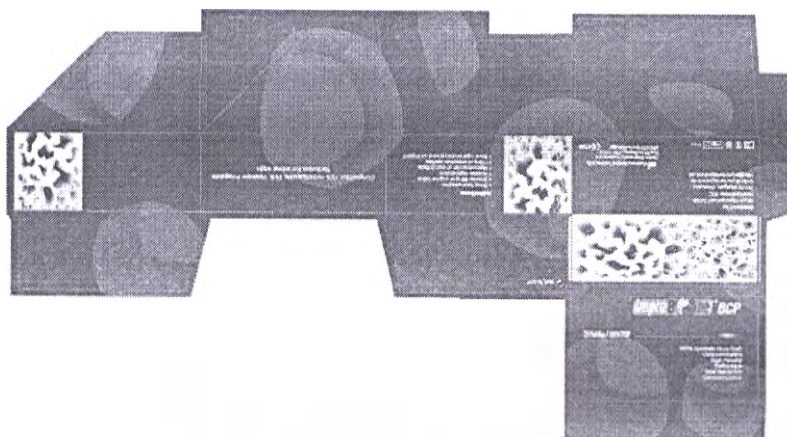


Рис. 6 - Коробка ImproBone BCP (вскрытая).

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP		
	Инструкция по применению		
Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С	Стр. 12 из 16

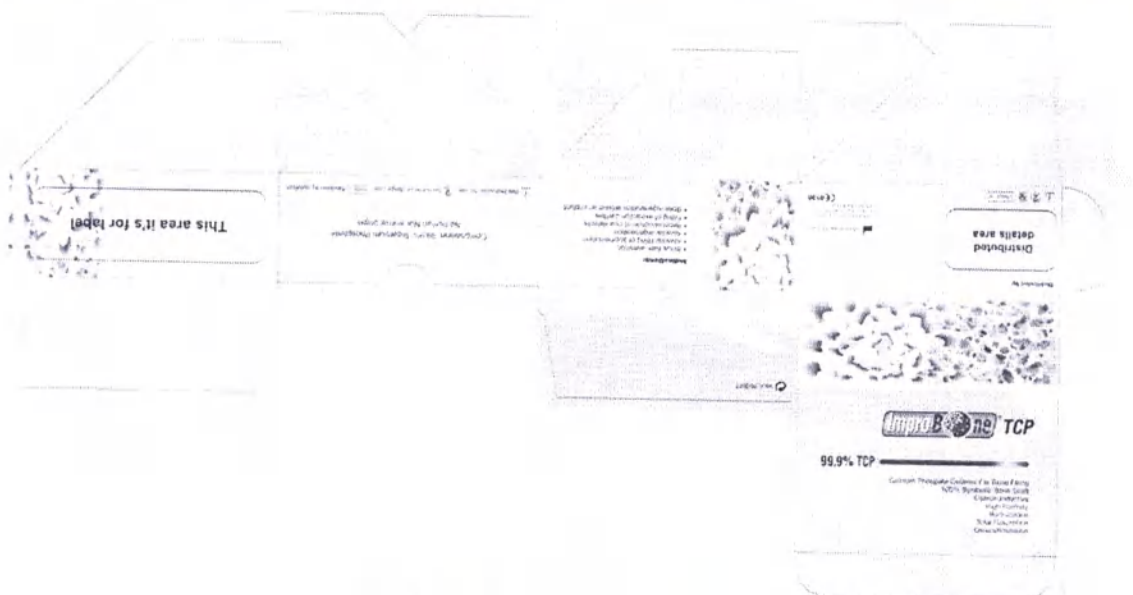


Рис. 7 - Коробка ImproBone TCP (вскрытая).

14.2. Этикетка

Ниже представлены этикетки ImproBone BCP, ImproBone TCP.

Granules: 0.1-0.5 mm

REF	IBB010505G
LOT	00000
QTY	0.5g

Ver.02


SN 000000
Manufacture Date: 0000-00-00
Expiration Date: 0000-00-00

Таблица 8 - Этикетки ImproBone BCP (только образцы).

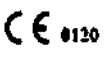
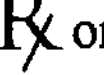
Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone ВСП, ImproBone TCP		
	Инструкция по применению		
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: С Стр. 14 из 16

Описание: ImproBone® TCP представляет собой пористую синтетическую керамику, содержащую 99,9% трикальцийфосфат (бета-TCP), предназначенную для заполнения костных пустот или дефектов скелетной системы. Состав: Пористая керамика 99,9% трикальцийфосфата – Ca₃(PO₄)₂ Форма выпуска/ Хранение: Кальций-фосфатная керамика производится в форме блоков, гранул, крапч, цилиндров и призм. Хранить в комнатной температуре. Свойства-воздействие: Макропористость ImproBone® TCP позволяет достичь полной остеоинтеграции, а взаимосвязанная пористая структура способствует комплексному новообразованию кровеносных сосудов в имплантате. ImproBone® TCP характеризуется высокой биоактивностью и подвергается полной или частичной резорбции. В процессе заживления он заменяется костью. Примечание: кальций-фосфатная керамика разработана для заполнения полостей костной ткани или устранения дефектов костной системы, которые нарушают устойчивость костной структуры. Предупреждение! Кальций-фосфатная керамика не должна подвергаться каким-либо механическим нагрузкам. Указания по имплантации: 1) ImproBone® TCP используется в форме гранул. 2) ImproBone® TCP в форме гранул применяется для заполнения пустот, имеющих неправильную форму. 3) Имплантат должен быть пропитан кровью пациента или костным мозгом. 4) ImproBone® TCP должен соприкасаться с губчатым веществом кости. Края поверхности кости должны быть освежены и слегка кровоточить. 5) Имплантат должен быть уплотнен на месте. 6) Ушивание раны должно быть полным и воздухонепроницаемым. 7) Хирург несет ответственность за использование совместно с ImproBone® TCP каких-либо других медицинских препаратов во время имплантации. Побочные эффекты: нежелательные побочные эффекты не выявлены. Противопоказания: в целом, противопоказания аналогичны указанным для процедур с костными трансплантатами: острые и хронические инфекции в операционном поле, связанные с обменом веществ заболевания, наличие риска проникновения керамических частиц в суставные полости или области вокруг мозговой оболочки через определенные участки кожи, а также невозможность стабилизации дефекта. Стерильность: продукт стерилизуется в двойной упаковке минимальной дозой гамма-излучения 25 кГр. Стерильность может быть гарантирована только если упаковка не повреждена. НЕ ПОДВЕРГАТЬ ПОВТОРНОЙ СТИРИЛИЗАЦИИ. Только для одноразового применения. Преимущества: иммунологическая угроза отсутствует, отсутствие риска заражения, рентгеноконтрастность, отсутствует необходимость болезненного извлечения аутоотрансплантата, сокращение времени операции. Утилизация: Improbone является экологически безопасным изделием. Не требуется никакая специальная утилизация. Упаковочный материал подвергается повторной переработке. Транспортировка: Изделия транспортируются всеми видами закрытых транспортных средств с защитой от атмосферного воздействия и в соответствии с правилами транспортировки, применимыми к транспорту такого типа, при температуре от 1 до 40°C±2°C и влажности 40-80%±2%. Изделие не должно подвергаться длительному воздействию источников тепла, прямых солнечных лучей и ионизирующего излучения во время транспортировки. Условия хранения: Изделия должны храниться при температуре от 20 до 40°C±5°C и влажности 40-80%±5% Уполномоченный представитель на территории Российской Федерации – Компания с ограниченной ответственностью «Имплант Гуру» (ООО «Имплант Гуру»), с зарегистрированным офисом по адресу: Россия, 105062, г. Москва, улица Покровка, 43, стр. 2. Тел.: 8(495) 627-637-0, e-mail: info@implantshop.ru

Рис. 14. Инструкция по эксплуатации ImproBone TCP.

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP		
	Инструкция по применению		
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: C Стр. 15 из 16

14.4. Символьные обозначения

Символическое обозначение	Описание
	Код
	Номер партии
	Количество
	Дата изготовления
	Применение
Ver.	Версия документа
	Маркировка CE
	См. инструкцию по эксплуатации
	Не использовать повторно
	Не следует использовать при нарушении стерильного барьера продукта или его упаковки
	Стерилизован облучением
	Производитель
	Предупреждение: Федеральный закон (США) ограничивает продажу данного препарата только врачам общей практики или стоматологам

Medbone / Медбон	Техническая документация для регистрации ImproBone: ImproBone BCP, ImproBone TCP			
	Инструкция по применению			
	Выдано: QR	Дата: 02.07.2019	Версия: C	Стр. 16 из 16

14.5. Гарантии производителя

- Материал ImproBone является только вспомогательным средством для костной пластики. Успешные результаты не могут быть достигнуты в каждом хирургическом случае. Повторная операция по удалению или замене имплантата может потребоваться из-за определенных медицинских состояний или отказа устройства.

Содержимое упаковки СТЕРИЛЬНО, если упаковка не вскрыта или не повреждена. Перед использованием прочитайте дату истечения срока годности. Не используйте, если срок годности был превышен. Не используйте, если упаковка повреждена.

- Материал ImproBone рентгеноконтрастен и может скрывать области под или над подсаженным графтом на рентгенограмме.
- Каждая доза материала ImproBone предназначена для использования только на одном пациенте. Не используйте и не стерилизуйте повторно.
- Влияние материала ImproBone на пациентов со следующими состояниями неизвестно:
 - Зарегистрированная почечная болезнь
 - Метаболическая болезнь кости
 - Беременность или кормление грудью
 - Радиационная терапия костной ткани
 - Долгосрочная инфекция
 - Сердечно-сосудистые заболевания, исключая плановое оперативное вмешательство
 - Беременные, кормящие женщины
 - Педиатрические пациенты
- Эффект от смешивания материала ImproBone с любым другим веществом, кроме солевого раствора, аутологичной крови, кости или аспирата костного мозга, неизвестен.
- НЕ прилагайте чрезмерные механические усилия при установке цилиндров или блоков. НЕ переполняйте или не пытайтесь утрамбовать область костного дефекта, это может привести к выходу продукта за пределы области его предполагаемого применения и повреждению окружающих тканей или может привести к эмболизации жиров или эмболизации устройства в кровотоке.

Штамп компании: Medbone Biomaterials / Медбон Биоматериалс
/Подпись/

Перевод данного текста выполнен переводчиком Колещук Натальей Григорьевной

Российская Федерация

Город Москва

Шестнадцатого июля две тысячи девятнадцатого года

Я, Акимов Глеб Борисович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Колещук Натальи Григорьевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/09-н/77-2019-

63-769

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб.



Г.Б. Акимов



Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 34 лист(-а, -ов).

Нотариус: