SBM
Science & Bio Materials

Certification for Information in Dossier

The submitted dossier for the Russian application contains the following:

- Technical Documentation for **Bioabsorbable Interference Screw ComposiTCP**

I certify that the documents which are submitted are true and accurate to the best of my knowledge. In addition, S.B.M. SAS takes responsibility for any legal obligations related to this submission.

Me Delphine FOIX Notaire à Lourdes
certifie que la signature apposée ci-contre
émane de Mme Anne COSPIN
Fait à Lourdes le 18/11/2019

Anne COSPIN
Quality/Environment and
Regulatory Affairs Manager
S.B.M. SAS

SBM - Z.I. du Monge - 65100 Lourdes - France - E-mail : contact@sbm-fr.com - Site web : www.sbm-france.fr
Général : +33 (0)5 62 42 21 01 (Tél.) - +33 (0)5 62 42 21 00 (Fax) - **Commercial** : +33 (0)5 62 42 32 12 (Tél.) - +33 (0)5 62 42 32 52 (Fax)
ЭЛЕКТРОННАЯ КОПИЯ ОФОРМЛЕНА ЦЕНТРОМ ИСПЫТАНИЙ И РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ
S.A.S au capital de 400 000 € - R.C. Tarbes B383 791 118 - Siret 383 791 118 00029 - APE 3250 A

Содержание

1 Основные сведения о медицинском изделии 4

1.1 Наименование медицинского изделия 4

1.2 Варианты исполнения 4

1.3 Сведения о разработчике / производителе медицинского изделия 4

1.4 Уполномоченный представитель на территории РФ 4

1.5 Адрес места производства 5

1.6 Назначение медицинского изделия, установленное производителем 5

2 Перечень показаний к применению, противопоказаний, возможных побочных действий медицинского изделия 5

2.1 Показания к применению 5

2.2 Противопоказания к применению 5

2.3 Возможные побочные действия 5

3 Меры предосторожности и рекомендации при применении 6

3.1 Меры предосторожности 6

3.2 Рекомендации при применении 6

4 Потенциальные потребители 7

5 Классификация медицинского изделия 7

6 Техническое описание, параметры и характеристики медицинского изделия 7

6.1 Общий вид медицинского изделия 8

6.2 Основные технические характеристики 9

6.3 Используемые материалы 14

7 Данные о производстве медицинского изделия 15

8 Описание принадлежностей, медицинских изделий или изделий, не являющихся медицинскими, но предусмотренных для использования в комбинации с заявленным медицинским изделием 16

9 Информация о стерилизации изделия 17

10 Упаковка 17

10.1 Стерильная упаковка 17

10.2 Потребительская упаковка 18

10.3 Материалы упаковки 19

10.4 Комплект поставки 19

11 Маркировка 20

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

11.1 Маркировка изделия и упаковки 20
11.2 Расшифровка символов маркировки 24
12 Условия эксплуатации, хранения и транспортировки 25
12.1 Условия эксплуатации 25
12.2 Условия хранения 25
12.3 Условия транспортировки 25
13 Резюме по управлению рисками 26
14 Перечень национальных и международных нормативных документов / стандартов, которым соответствует медицинское изделие 28
15 Данные о лекарственных средствах, входящих в состав медицинского изделия 29
16 Перечень материалов животного и (или) человеческого происхождения, входящих в состав медицинского изделия 29
17 Процесс проектирования, разработки и валидации ПО 29
18 Техническое обслуживание и ремонт 29
19 Информация об утилизации 29
20 Гарантии производителя, срок службы 30
21 Рекламации 30
22 Приложения 31
23 Приложение 1. Перечень рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и описание мер по управлению этими рисками в целях снижения их до допустимого уровня 32
24 Приложение 2. Технические испытания 52
25 Приложение 3. Валидация процесса стерилизации 57
26 Приложение 4. Валидация стерильной упаковки 66
27 Приложение 5. Отчет о биосовместимости 69
27.1 Биологические характеристики нового композиционного материала β-ТКФ/PLDLLA, применяемого в хирургии позвоночника: исследования In vitro и in vivo 69
27.2 Информация о сенсибилизации 78
27.3 Информация о цитотоксичности 92
27.4 Испытание на индукцию обратных мутаций 99
27.5 Испытание на гемолиз 100
28 Приложение 6. Испытания на животных 107

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

1 Основные сведения о медицинском изделии

1.1 Наименование медицинского изделия

Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP

1.2 Варианты исполнения

1. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 7x20 мм
2. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 7x25 мм
3. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 8x20 мм
4. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 8x25 мм
5. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 9x25 мм
6. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 7x20 мм
7. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 7x25 мм
8. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 8x20 мм
9. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 8x25 мм
10. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 8x30 мм
11. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 9x30 мм
12. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9x25 мм
13. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9x30 мм
14. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9x35 мм
15. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 10x25 мм
16. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10x30 мм
17. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10x35 мм
18. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 11x30 мм
19. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 11x35 мм

1.3 Сведения о разработчике / производителе медицинского изделия

S.B.M. SAS (Эс.Би.Эм. САС);

Юр. адрес: Zl du Monge 65100 LOURDES, France (Франция);

1.4 Уполномоченный представитель на территории РФ

ООО «Зиммер СНГ», 119048, Российская Федерация, г. Москва

Юр. адрес: 119048, Российская Федерация, город Москва, улица Усачева, дом 29, корпус 9, помещение 15;

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Телефон: +7 (495) 980-08-85.

E-mail: per.cis@zimmerbiomet.com.

1.5 Адрес места производства

S.B.M. SAS (Эс.Би.Эм. CAC), Zl du Monge 65100 LOURDES, France (Франция);

1.6 Назначение медицинского изделия, установленное производителем

Винт интерферентный рассасывающийся CompositCP предназначен для интерферентной фиксации при реконструкции передней крестовой связки.

2 Перечень показаний к применению, противопоказаний, возможных побочных действий медицинского изделия

2.1 Показания к применению

Винт интерферентный CompositCP 30 предназначен для интерферентной фиксации при реконструкции передней крестообразной связки. Винт интерферентный CompositCP 60 используется только для интерферентной фиксации мягкотканного трансплантата, к примеру из подколенного сухожилия, при реконструкции передней крестообразной связки. Винты канюлированы и поставляются в различных размерах (смотрите коммерческую документацию). Винты имеют специфическую форму головки, что позволяет достичь более равномерного распределения напряжения под воздействием скручивания. Для достижения оптимального результата, интерферентные винты CompositCP необходимо имплантировать при помощи указанных отверток, которые находятся в комплекте инструментов.

- Винты с полной резьбой рекомендуется использовать в целях уменьшения давления на винт. Использование винтов CompositCP целесообразно, когда имплантируются винты диаметром 10-11 мм и с использованием техники KJ (кость - сухожилие - кость) для CompositCP 30.

- Винты с закругленной головкой рекомендуется использовать для снижения трения на трансплантат, особенно при феморальной фиксации и мягкотканного трансплантата для CompositCP 60.

2.2 Противопоказания к применению

- Несостоятельность костной ткани (включая опухли и сильный остеопороз), склонная оказывать влияние на установку винта.
- Острая инфекция.
- Аллергия на материал имплантата.
- Условия, которые могут ограничить способность и/или желание пациента ограничить деятельность и/или соблюдать указания во время периода лечения и реабилитации.

2.3 Возможные побочные действия

Известные нежелательные побочные эффекты, указанные ниже, базируются на последней/самой новой информации.

- Несостоятельность фиксации,
- Воспалительная реакция на материалы,
- Расширение канала,

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

- Поломка винта во время операции,
- Эффузия и киста,
- Инфекция,
- Несостоятельность трансплантата
- Эффузия сустава,
- Поломка и смещение имплантата,
- Артрит,
- Повреждение трансплантата,
- Усталость сустава,
- Неполная или замедленная резорбция,
- Боль,
- Циклоп-синдром,
- Потеря подвижности.

3 Меры предосторожности и рекомендации при применении

3.1 Меры предосторожности

Применение интерферентного винта ComposiTCP требует глубокие познания об анатомии и биомеханике коленного сустава и о реконструктивной хирургии двигательного аппарата. Хирурги, желающие использовать изделие, должны пройти подходящее обучение. Хирург должен проинформировать пациента о необходимости временного ограничения его/её физической активности и о мерах предосторожности, которые необходимо предпринять после установки имплантата.

3.2 Рекомендации при применении

1) Винты интерферентные ComposiTCP должны быть использованы только для реконструкции передней крестообразной связки.
2) Пока происходит приростание имплантата, фиксацию при помощи этого изделия следует считать временной и место имплантирования нельзя подвергать чрезмерной нагрузке или какого-либо другого напряжения. Преждевременная нагрузка на винт или преждевременное возобновление деятельности может привести к выпадению, изгибу или смещению винта. В связи с этим, необходимо обеспечить подходящую фиксацию, с последующей наблюдаемой реабилитацией на период от 4-х до 6-и недель после операции или до тех пор, пока не появятся клинические доказательства приростания трансплантата.
3) Винты интерферентные ComposiTCP должны быть полностью скрыты под поверхностью сустава.
4) Винты интерферентные ComposiTCP должны вкручиваться специальной отверткой. Нельзя использовать никакой другой отвертки, несмотря на то как бы она не была похожа на специальную по внешнему виду, так как это может привести к поломке винта.
5) ComposiTCP 30: в кости должен быть засверлен тоннель диаметром равным диаметру винта. При использовании трансплантата кость - сухожилие - кость, диаметр тоннеля должен быть на 1 мм больше диаметра винта. ComposiTCP 60: Диаметр засверленного тоннеля кости должен быть как минимум равным диаметру винта.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

6) До установки винта направители нельзя скручивать или изгибать, так как это может воспрепятствовать установки винта или привести к его поломке.
7) Винты интерферентные ComposiTCP нельзя резать или изменять ни при каких обстоятельствах.
8) Отвертку нельзя подвергать изгибу или нажиму.
9) Плотность кости оказывает влияние на силу фиксации интерферентного винта ComposiTCP. Малая плотность кости требует адаптированный послеоперационный курс лечения, особенно во время периода реабилитации; использование дополнительной пластины для фиксации уровня берцовой кости может способствовать снижению риска смещения трансплантата.

Для более подробной информации обратитесь к хирургической технике и инструкциям, связанным с применением имплантатов ComposiTCP.

4 Потенциальные потребители

Данное медицинское изделие должно быть использовано только специально обученным персоналом, в условиях операционных ЛПУ.

5 Классификация медицинского изделия

Класс в зависимости от потенциального риска применения – 3.

Вид медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией: 246310

Тип и длительность контакта с организмом человека – изделия постоянного контакта (более 30 суток) с мягкими и костными тканями

Кратность применения медицинского изделия – изделие однократного применения

Инвазивность – медицинское изделие инвазивное, вводимое хирургическим путем.

Стерильность – медицинское изделие стерильное.

Применение для жизненно важных органов (сердце, центральная система кровообращения, центральная нервная система) – Изделие не имеет контакт с жизненно важными органами.

Класс электробезопасности – не применимо, медицинское изделие - неактивное.

6 Техническое описание, параметры и характеристики медицинского изделия

Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP – это рассасывающийся, биокомпозитный интерферентный винт, применяемый для фиксации связок, сухожилий, мягких тканей или для костно-сухожильно-костного восстановления при операциях на колене. Интерферентный винт изготовлен из биоразлагаемого и остеокондуктивного материала Duosorb (бета-трикальцийфосфата и поли-L/DL-молочной кислоты (синонимы - PLDLLA, сополимер L-лактида и DL-лактида)).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Варианты исполнения медицинского изделия различаются по следующим параметрам:

- По процентному соотношению используемых материалов:
  - Винты ComposiTCP 30 состоят из композитного материала Duosorb с соотношением компонентов: 30% бета-трикальцийфосфата (β-ТКФ) и 70% и поли-L/DL-молочной кислоты (PLDLLA);
  - Винты ComposiTCP 60 состоят из композитного материала Duosorb с соотношением компонентов: 60% бета-трикальцийфосфата (β-ТКФ) и 40% и поли-L/DL-молочной кислоты (PLDLLA).
- По форме винта:
  - С закругленной головкой;
  - С полной резьбой (синоним – конический винт).
- По размерам:
  - Диаметр винта от 7 до 11 мм;
  - Длина винта от 20 до 35 мм.

Многообразие вариантов исполнения позволяет подобрать оптимальный имплантат под каждый конкретный случай.

Винты ComposiTCP 30 предназначены для интерферентной фиксации при реконструкции передней крестообразной связки. Винты ComposiTCP 60 используются для интерферентной фиксации мягкотканого трансплантата, к примеру, из подколенного сухожилия, при реконструкции передней крестообразной связки.

Винты с полной резьбой рекомендуется использовать в целях уменьшения давления на винт. Винты с закругленной головкой рекомендуется использовать для снижения трения на трансплантат, особенно при феморальной фиксации и мягкотканого трансплантата для ComposiTCP 60.

Данное изделие является совместимым с МРТ.

Извлечение изделия не предусмотрено.

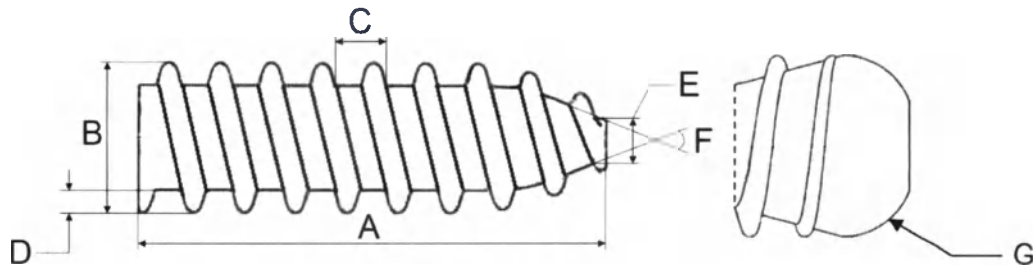
6.1 Общий вид медицинского изделия

Рисунок 1 – Общий вид винта интерферентного рассасывающегося ComposiTCP с закругленной головкой

Рисунок 2 – Общий вид винта интерферентного рассасывающегося ComposiTCP с полной резьбой

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

6.2 Основные технические характеристики



A: Длина; **B:** Диаметр; **C:** Шаг резьбы; **D:** Высота резьбы; **E:** Диаметр вершины; **F:** Угол сужения вершины; **G:** Радиус закругления головки (для винтов с закругленной головкой).

Рисунок 3 – Схематическое представление винта интерферентного рассасывающегося ComposiTCP

Таблица 1 – Основные технические характеристики

Наименование	Характеристики
1. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 7x20 мм	Длина, мм: 20 ± 1 Диаметр, мм: 7 ± 1 Масса, г: 0,56 ± 0,09 Шаг резьбы, мм: 2,50 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $0,85\ ^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,4 ± 0,5 Угол сужения вершины: 20° ± 1°
2. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 7x25 мм	Длина, мм: 25 ± 1 Диаметр, мм: 7 ± 1 Масса, г: 0,69 ± 0,11 Шаг резьбы, мм: 2,50 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $0,85\ ^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,4 ± 0,5 Угол сужения вершины: 20° ± 1°
3. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 8x20 мм	Длина, мм: 20 ± 1 Диаметр, мм: 8 ± 1 Масса, г: 0,59 ± 0,09 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $1,20\ ^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,0 ± 0,5 Угол сужения вершины: 22,5° ± 1°

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

4. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 8x25 мм	Длина, мм: 25 ± 1 Диаметр, мм: 8 ± 1 Масса, г: 0,75 ± 0,12 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $1{,}20\ ^{0}_{-0{,}015}$ Диаметр вершины, мм: 2,0 ± 0,5 Угол сужения вершины: 22,5° ± 1°
5. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 9x25 мм	Длина, мм: 25 ± 1 Диаметр, мм: 9 ± 1 Масса, г: 0,99 ± 0,15 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $1{,}40\ ^{0}_{-0{,}015}$ Диаметр вершины, мм: 2,2 ± 0,5 Угол сужения вершины: 22,5° ± 1°
6. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 7x20 мм	Длина, мм: 20 ± 1 Диаметр, мм: 7 ± 1 Масса, г: 0,63 ± 0,10 Шаг резьбы, мм: 2,50 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $0{,}85^{0}_{-0{,}015}$ Диаметр вершины, мм: 2,40 ± 0,25 Угол сужения вершины: 20° ± 1° Радиус закругления головки, мм: 3,5 ± 0,5 Высота головки, мм: 3 ± 1
7. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 7x25 мм	Длина, мм: 25 ± 1 Диаметр, мм: 7 ± 1 Масса, г: 0,78 ± 0,12 Шаг резьбы, мм: 2,50 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $0{,}85\ ^{0}_{-0{,}015}$ Диаметр вершины, мм: 2,40 ± 0,25 Угол сужения вершины: 20° ± 1° Радиус закругления головки, мм: 3,5 ± 0,5 Высота головки, мм: 3 ± 1
8. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 8x20 мм	Длина, мм: 20 ± 1 Диаметр, мм: 8 ± 1

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

	Масса, г: 0,73 ± 0,11 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: 1,20 $^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,0 ± 0,5 Угол сужения вершины: 22,5° ± 1° Радиус закругления головки, мм: 3,5 ± 0,25 Высота головки, мм: 3,3 ± 0,25
9. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 8х25 мм	Длина, мм: 25 ± 1 Диаметр, мм: 8 ± 1 Масса, г: 0,88 ± 0,14 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: 1,20 $^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,0 ± 0,5 Угол сужения вершины: 22,5° ± 1° Радиус закругления головки, мм: 3,5 ± 0,25 Высота головки, мм: 3,3 ± 0,25
10. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 8х30 мм	Длина, мм: 30 ± 1 Диаметр, мм: 8 ± 1 Масса, г: 1,06 ± 0,16 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: 1,20 $^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,0 ± 0,5 Угол сужения вершины: 22,5° ± 1° Радиус закругления головки, мм: 3,5 ± 0,25 Высота головки, мм: 3,3 ± 0,25
11. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 9х30 мм	Длина, мм: 30 ± 1 Диаметр, мм: 9 ± 1 Масса, г: 1,36 ± 0,21 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: 1,40 $^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,2 ± 0,5 Угол сужения вершины: 22,5° ± 1° Радиус закругления головки, мм: 3,5 ± 0,25 Высота головки, мм: 3,3 ± 0,25

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

12. Винт интерферентный рассасывающийся CompositCP 60 с закругленной головкой 9х25 мм	Длина, мм: 25 ± 1 Диаметр, мм: 9 ± 1 Масса, г: 1,32 ± 0,20 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: 1,40 $^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,2 ± 0,25 Угол сужения вершины: 22,5° ± 1° Радиус закругления головки, мм: 3,5 ± 0,25 Высота головки, мм: 3,3 ± 0,25
13. Винт интерферентный рассасывающийся CompositCP 60 с закругленной головкой 9х30 мм	Длина, мм: 30 ± 1 Диаметр, мм: 9 ± 1 Масса, г: 1,59 ± 0,24 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: 1,40 $^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,2 ± 0,25 Угол сужения вершины: 22,5° ± 1° Радиус закругления головки, мм: 3,5 ± 0,25 Высота головки, мм: 3,3 ± 0,25
14. Винт интерферентный рассасывающийся CompositCP 60 с закругленной головкой 9х35 мм	Длина, мм: 35 ± 1 Диаметр, мм: 9 ± 1 Масса, г: 1,91 ± 0,29 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: 1,40 $^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,2 ± 0,25 Угол сужения вершины: 22,5° ± 1° Радиус закругления головки, мм: 3,5 ± 0,25 Высота головки, мм: 3,3 ± 0,25
15. Винт интерферентный рассасывающийся CompositCP 60 с закругленной головкой 10х25 мм	Длина, мм: 25 ± 1 Диаметр, мм: 10 ± 1 Масса, г: 1,70 ± 0,26 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: 1,40 $^{0}_{-0,015}$ Диаметр вершины, мм: 2,47 ± 0,25 Угол сужения вершины: 20° ± 1°

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

	Радиус закругления головки, мм: 3,01 ± 0,25 Высота головки, мм: 3 ± 0,5
16. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10х30 мм	Длина, мм: 30 ± 1 Диаметр, мм: 10 ± 1 Масса, г: 2,07 ± 0,31 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $1{,}40\ ^{0}_{-0{,}015}$ Диаметр вершины, мм: 2,40 ± 0,25 Угол сужения вершины: 20° ± 1°
17. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10х35 мм	Длина, мм: 35 ± 1 Диаметр, мм: 10 ± 1 Масса, г: 2,48 ± 0,38 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $1{,}40\ ^{0}_{-0{,}015}$ Диаметр вершины, мм: 2,40 ± 0,25 Угол сужения вершины: 20° ± 1°
18. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 11х30 мм	Длина, мм: 30 ± 1 Диаметр, мм: 11 ± 1 Масса, г: 2,67 ± 0,41 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $1{,}40\ ^{0}_{-0{,}015}$ Диаметр вершины, мм: 2,40 ± 0,25 Угол сужения вершины: 20° ± 1°
19. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 11х35 мм	Длина, мм: 35 ± 1 Диаметр, мм: 11 ± 1 Масса, г: 3,15 ± 0,48 Шаг резьбы, мм: 2,75 ± 0,25 Высота резьбы, мм: $1{,}40\ ^{0}_{-0{,}015}$ Диаметр вершины, мм: 2,40 ± 0,25 Угол сужения вершины: 20° ± 1°

Для всех вариантов исполнения:

Прочность при кручении: для винтов с диаметром 7 мм – более 3,5 Н; для винтов с диаметром 8 мм – более 4 Н; для винтов с диаметром 9 мм / 10 мм / 11 мм – более 5 Н.

Крутящий момент привода: от 0,63 до 0,77;

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Осевая вырывающая сила: более 120Н.

6.3 Используемые материалы

В таблице 2 перечислены материалы, используемые при производстве медицинского изделия

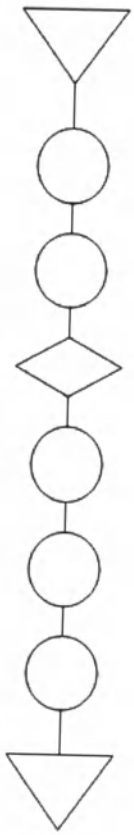
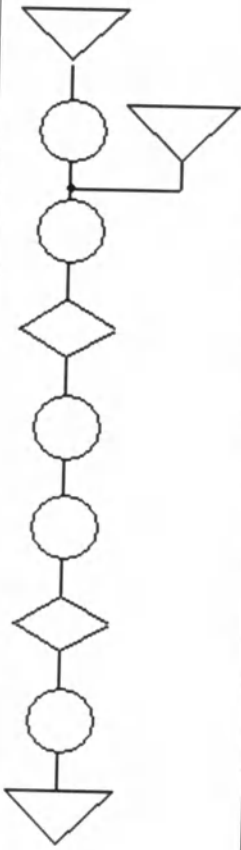
Таблица 2 – Используемые материалы

Наименование	Материал
1. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 7х20 мм 2. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 7х25 мм 3. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 8х20 мм 4. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 8х25 мм 5. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой 9х25 мм 6. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 7х20 мм 7. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 7х25 мм 8. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 8х20 мм 9. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 8х25 мм 10. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 8х30 мм 11. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой 9х30 мм	Композитный материал Duosorb: Бета-трикальцийфосфат (β-ТКФ) – 30%; Сополимер L-лактида и DL-лактида (80/20) (PLDLLA) – 70%
12. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9х25 мм 13. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9х30 мм 14. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9х35 мм 15. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 10х25 мм 16. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10х30 мм 17. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10х35 мм 18. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 11х30 мм 19. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 11х35 мм	Композитный материал Duosorb: Бета-трикальцийфосфат (β-ТКФ) – 60%; Сополимер L-лактида и DL-лактида (80/20) (PLDLLA) – 40%

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

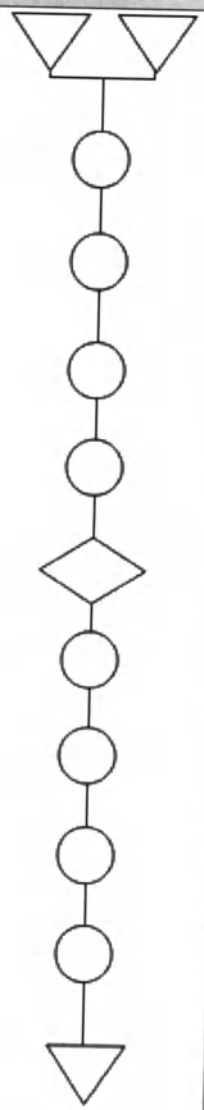
7 Данные о производстве медицинского изделия

Таблица 3 – Схема производственного процесса (фазы 1 и 2)

Фаза 1 – Химический синтез порошка β-ТКФ		**Фаза 2 - Производство гранул β-ТКФ**	
Схема процесса	**Фаза**	**Схема процесса**	**Фаза**
	Создание запаса химических реагентов		Создание запаса порошка
	Предварительная подготовка		Приготовление смеси порошка β-ТКФ с диспергаторами
	Синтез		Гранулирование
	Контроль		Просеивание
	Отжимка		Обжиг
	Кальцинация		Обеспыливание
	Гомогенизация		Взвешивание
	Хранение		Обеззараживание
			Хранение

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 4 – Схема производственного процесса (фаза 3)

Фаза 3 – Изготовление имплантата из композитного материала путем литья	
Схема процесса	**Фаза**
	Создание запаса исходных материалов
	Приготовление пресс-формы
	Монтирование пресс-формы
	Приготовление смеси
	Литье
	Контроль
	Упаковка (сверхчистая)
	Упаковка (внешняя)
	Нанесение маркировок
	Стерилизация
	Заключительная проверка/передача на склад

8 Описание принадлежностей, медицинских изделий или изделий, не являющихся медицинскими, но предусмотренных для использования в комбинации с заявленным медицинским изделием

Винты интерферентные рассасывающиеся должны вкручиваться специальными отвертками, предназначенными для установки винтов интерферентных ComposiTCP, производства S.B.M. SAS (Эс.Би.Эм. САС):

Отвертка для установки винтов интерферентных ComposiTCP ø 6 мм: Ref. 110026103 /Отвертка для установки винтов интерферентных ComposiTCP ø 7, 8 мм: Ref. 110004607. Отвертка для установки винтов интерферентных ComposiTCP ø 9, 10, 11 мм: Ref. 905274. Метчик ø 6 мм– ref.: 110026104.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Хирургические инструменты являются предметом изнашивания при нормальном использовании. Инструменты, которые использовались более длительное время, или были подвергнуты воздействию чересчур большой силы, склонны к поломке. Хирургические инструменты следует использовать только по их назначению. Рекомендуется регулярно проверять все инструменты на предмет износа и деформации.

9 Информация о стерилизации изделия

Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP поставляется стерильным.

Изделие стерилизуется методом гамма-излучения в соответствии с ISO 11137 «Стерилизация медицинской продукции - Радиационная стерилизация - Часть 1: Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий - Часть 2: Установление стерилизующей дозы - Часть 3: Руководство по вопросам дозиметрии». Изделие стерилизуется до уровня SAL 10^{-6}

Допустимые дозы для стерилизации гамма-излучением: 25 кГр.

Отчет по валидации стерилизации см. в Приложении 3.

Отчет по валидации стерильной упаковки см. в Приложении 4.

10 Упаковка

10.1 Стерильная упаковка

Винты интерферентные рассасывающиеся ComposiTCP укладываются по отдельности в двойную стерильную упаковку, что облегчает соблюдение требований к асептике. Винты упаковывают в двойные термосвариваемые пакеты, изготовленные из соэкструдированной алюминизированной пленки PerfecFlex с покрытием EZ Peel.

Таблица 5 – Стерильная упаковка, технические характеристики

Упаковка	**Характеристики**	
Первичная	Габаритные размеры: 75 х 160 мм, масса: не более 1,5г.	
Вторичная	Габаритные размеры: 100 х 220 мм, масса: не более 3,5г.	
Основные характеристики	**Единицы измерения**	**Типовое значение**
Поверхностная плотность	$г/м^2$	90
Проницаемость О2	$мл/м^2$ ч/атм 23°С и 60% ОВ	< 0,1
Водопаропроницаемость	$г/м^2$ сут. 38°С и 90% ОВ	< 0,1
Параметры сварки	°С	120-200
Прочность сварных швов	Н/15 мм	< 1,5
Пленка имеет общую концентрацию свинца, кадмия, ртути и гексавалентного хрома меньше 100 ед./мил		

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

* Для всех приведенных в таблице характеристик погрешность измерений составляет 10%, если не указано иное.

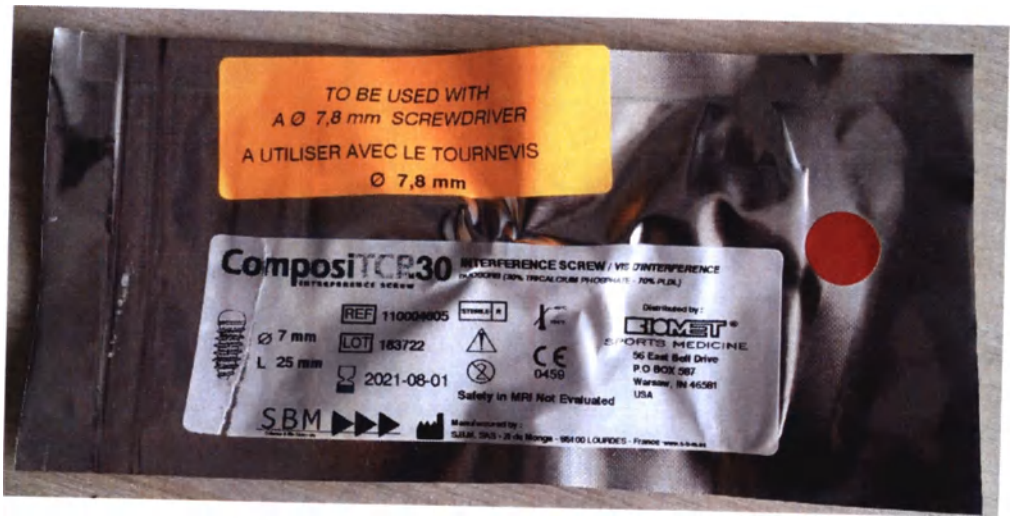


Рисунок 4 – Стерильная (первичная и вторичная) упаковка

10.2 Потребительская упаковка

Изделие в двухслойной стерильной упаковке дополнительно укладывают в картонную коробку, которую дополняют самоклеящимися этикетками с данными о серии, а также с каталожным номером изделия, которые предназначены для приклеивания в медицинскую карту больного. Все части упаковки надлежащим образом промаркированы. Каждая картонная коробка дополнительно может быть обернута полимерной пленкой с целью защиты от пыли.

Рисунок 5 – Потребительская (картонная) упаковка

Таблица 6 – Характеристики потребительской упаковки

Характеристика	Значение
Масса, г	Не более 55 г
Габаритные размеры, см (ДхШхВ)	21,5 х 11,5 х 2

* Для всех приведенных в таблице характеристик погрешность измерений составляет 10%, если не указано иное.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

На внешнюю стерильную упаковку и на англоязычную маркировку, расположенной на индивидуальной картонной упаковке, нанесена стерилизационная метка, изменяющая цвет с жёлтого на красный в процессе стерилизации.

10.3 Материалы упаковки

Перечень материалов, применяемых при изготовлении упаковки медицинского изделия, указан в таблице 7.

Таблица 7 – Материалы упаковки

Тип упаковки	Материал / марка материала
Стерильная упаковка	Соэкструдированная алюминизированная пленка PerfecFlex с покрытием EZ Peel.
Потребительская упаковка	Картон

10.4 Комплект поставки

Двойная стерильная упаковка содержит в себе один винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP.

Стерильная упаковка вместе с инструкцией и наклейками (4 шт.) пациента вкладывается в потребительскую упаковку, на которую наносятся маркировки производителя и стикер с информацией на русском языке. Стикер с информацией на русском языке наклеивается таким образом, чтобы не закрывать англоязычную маркировку Производителя.

Далее пользовательские упаковки (количество зависит от заказа на поставку) помещаются в транспортную упаковку вместе с дополнением к инструкции (в количестве не менее, чем 1 шт.).

На стерильную и потребительскую упаковку нанесен круглый индикатор стерилизации, который меняет цвет с желтого на красный под воздействием радиационной стерилизации.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

11 Маркировка

11.1 Маркировка изделия и упаковки

Маркировка упаковки

Маркировка производителя и маркировка на русском языке наносятся на потребительскую упаковку. Место для нанесения маркировки на русском языке выбирается таким образом, чтобы не перекрывать информацию, размещенную на англоязычной маркировке Производителя.

Маркировка производителя содержит:

- Наименование медицинского изделия;
- Наименование и адрес производителя;
- Срок годности;
- Код по каталогу;
- Номер партии;
- Дата производства;
- Сведения о максимальной температуре хранения и транспортировки;
- Способ стерилизации;
- Символ «Не использовать, если упаковка повреждена»;
- Символ «Внимание: см. инструкции по использованию»;
- Символ «Не использовать повторно»;
- Символ «Соответствие продукта требованиям по безопасности для потребителей, медико-санитарным требованиям и требованиям по безопасности для окружающей среды Европейского Союза» (при необходимости);

Маркировка на русском языке содержит, как минимум, следующие сведения:

- Наименование медицинского изделия на русском языке;
- Наименование производителя на русском языке;
- Сведения о представителе производителя в РФ;
- Сведения о выданном регистрационном удостоверении;
- Сведения о нетоксичности медицинского изделия;
- Знак соответствия при декларировании соответствия в системе ГОСТ Р (при необходимости).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

На рисунках 6 и 7 представлен макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 30 с закругленной головкой.

Рисунок 6 – Макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 30 с закругленной головкой

Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой XxXX мм

Производитель: Эс.Би.Эм. САС Франция XXXXXXXXX XXXXXX

Представитель производителя в РФ: ООО «Зиммер СНГ»

Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, дом 29, корп. 9 помещение 15
Тел: (495) 980 08 95

Регистрационное удостоверение № XXX **от** ЧЧ.ММ.ГГГГ

Дата изготовления | Назначение | Серия | Годен до: см. упаковку

см. инструкцию

НЕТОКСИЧНО см. символы на упаковке

Описание: Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с закругленной головкой XxXX мм

Рисунок 7 – Макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 30 с закругленной головкой на русском языке

На рисунках 8 и 9 представлен макет маркировки упаковки винтов рассасывающихся интерферентных ComposiTCP 30 с полной резьбой.

Рисунок 8 – Макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 30 с полной резьбой.

Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой XxXX мм

Производитель: Эс.Би.Эм. САС Франция XXXXXXXXX XXXXXX

Представитель производителя в РФ: ООО «Зиммер СНГ»

Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, дом 29, корп. 9 помещение 15
Тел: (495) 980 08 95

Регистрационное удостоверение № XXX **от** ЧЧ.ММ.ГГГГ

Дата изготовления | Назначение | Серия | Годен до: см. упаковку

см. инструкцию

НЕТОКСИЧНО см. символы на упаковке

Описание: Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 30 с полной резьбой XxXX мм

Рисунок 9 – Макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 30 с полной резьбой на русском языке

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

На рисунках 10 и 11 представлен макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 60 с закругленной головкой.

Рисунок 10 – Макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 60 с закругленной головкой

Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой XxXX мм

Производитель: Эс.Би.Эм. САС Франция XXXXXXXXX XXXXXX

Представитель производителя в РФ: ООО «Зиммер СНГ»

Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, дом 29, корп. 9 помещение 15
Тел: (495) 980 08 95

Регистрационное удостоверение № XXX **от** ЧЧ.ММ.ГГГГ
Дата изготовления Назначение Серия Годен до: см. упаковку
см. инструкцию
НЕТОКСИЧНО см. символы на упаковке

Описание: Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой XxXX мм

Рисунок 11 – Макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 60 с закругленной головкой на русском языке

На рисунках 12 и 13 представлен макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 60 с полной резьбой.

Рисунок 12 – Макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 60 с полной резьбой.

Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой XxXX мм

Производитель: Эс.Би.Эм. САС Франция XXXXXXXXX XXXXXX

Представитель производителя в РФ: ООО «Зиммер СНГ»

Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, дом 29, корп. 9 помещение 15
Тел: (495) 980 08 95

Регистрационное удостоверение № XXX **от** ЧЧ.ММ.ГГГГ
Дата изготовления Назначение Серия Годен до: см. упаковку
см. инструкцию
НЕТОКСИЧНО см. символы на упаковке

Описание: Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой XxXX мм

Рисунок 13 – Макет маркировки упаковки винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 60 с полной резьбой на русском языке

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Самоклеящиеся наклейки для приклеивания в медицинскую карту больного

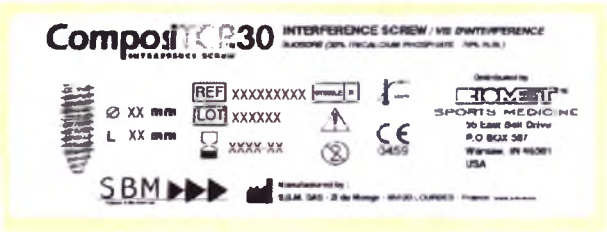


Рисунок 14 – Самоклеящаяся этикетка для винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 30 с полной резьбой.

Рисунок 15 – Самоклеящаяся этикетка для винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 30 с закругленной головкой.

Рисунок 16 – Самоклеящаяся этикетка для винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 60 с полной резьбой.

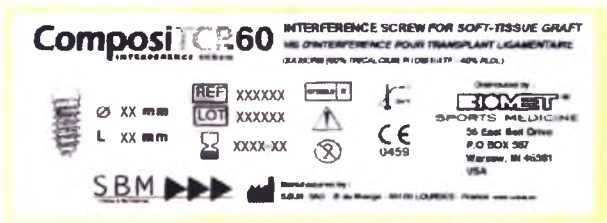
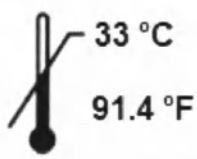


Рисунок 17 – Самоклеящаяся этикетка для винтов интерферентных рассасывающихся ComposiTCP 60 с закругленной головкой.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

11.2 Расшифровка символов маркировки

Таблица 8 – Расшифровка символов маркировки

Символ	Расшифровка
	Стерилизовано с помощью радиации
	Код по каталогу
	Номер партии
	Производитель
	Срок годности
	Не использовать повторно
	Символ «Внимание: см. инструкции по использованию»
	Дата производства
	Не использовать, если упаковка повреждена
	Максимальная температура хранения и транспортировки
	Соответствие продукта требованиям по безопасности для потребителей, медико-санитарным требованиям и требованиям по безопасности для окружающей среды Европейского Союза.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

12 Условия эксплуатации, хранения и транспортировки

12.1 Условия эксплуатации

Таблица 9 – Условия эксплуатации (после имплантации)

Характеристика	Значение
Температура, °С	От 32 до 42
Относительная влажность, %	До 100%
Атмосферное давление, гПа	От 700 до 1060

12.2 Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте.

Таблица 10 – Условия хранения

Характеристика	Значение
Температура, °С	До 33
Относительная влажность, %	От 50 до 80
Атмосферное давление, гПа	От 700 до 1060

12.3 Условия транспортировки

Таблица 11 – Условия транспортировки

Характеристика	Значение
Температура, °С	До 33
Относительная влажность, %	От 50 до 80
Атмосферное давление, гПа	От 700 до 1060

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

13 Резюме по управлению рисками

Оценка характера и критичности рисков

Оценка рисков проводилась с учетом серьезности/тяжести повреждений, которые могли привести к рассматриваемой опасности, с учетом частоты возникновения опасности и вероятности ее обнаружения. Тяжесть (G) и частоту (F) рассчитывают по упомянутым шкалам. Критичность (C), которую рассчитывают по следующей формуле: C = F x G. Для каждого идентифицированного риска определяют порог приемлемости в качестве величины C, при превышении которой риск не будет считаться приемлемым.

Таблица 12 – Категории тяжести последствий неисправности

Уровень G	**Тяжесть**	**Влияние на безопасность пациента**
1	Незначительный эффект	Любой вред, способный нарушить надлежащее функционирование изделия, но при этом оказывающий лишь незначительный эффект и не представляющий опасности для пациента
2	Значимый эффект	Любой вред, приводящий к нарушению надлежащего функционирования изделия
3	Большой эффект	Любой вред, способный спровоцировать утрату одной или нескольких важных функций/свойств изделия, но при этом характеризующийся незначительным риском травмирования или смертельного исхода пациента
4	Критический эффект	Любой вред, способный спровоцировать утрату одной или нескольких важных функций/свойств изделия и характеризующийся риском травмирования или смертельного исхода пациента

Таблица 13 – Категории частоты

Уровень G	**Тяжесть**	**Влияние на безопасность пациента**
1	0	Дефект никогда не наблюдается
2	Менее 0,1%	Дефект наблюдается очень редко
3	От 0,1 до 1%	Дефект вероятен
4	От 1 до 10%	Дефект наблюдается в известной степени часто
5	Более 10%	Дефект наблюдается достаточно часто

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 14 – Таблица приемлемости риска

Частота	Незначительный эффект	Значимый эффект	Большой эффект	Критический эффект
Чрезвычайно редко	1	2	3	4
Вероятно	2	4	6	8
В известной степени часто	3	6	9	12
Достаточно часто	4	8	12	16

	12 - 16	Неприемлемый риск
	5 - 9	Риск нежелателен, но считается приемлемым, если его дальнейшее снижение не оправдано с точки зрения медицинской пользы (критический)
	3 - 4	Риск считается приемлемым, но должен быть сокращен до практически достижимого уровня (пограничный)
	1 - 2	Незначительный риск

Информация о перечне рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и описании мер по управлению этими рисками в целях снижения их до допустимого уровня указана в приложении 1

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

14 Перечень национальных и международных нормативных документов / стандартов, которым соответствует медицинское изделие

Таблица 15 – Перечень международных нормативных документов / стандартов, которым соответствует медицинское изделие

Номер документа	Наименование
Материалы	
ASTM F1088A	Стандартная спецификация на бета-трикальцийфосфат, предназначенный для хирургической имплантации
ASTM F 1925	Стандартная спецификация для полукристаллических поли-(лактид)-полимеров и сополимеров для хирургических имплантатов
Упаковка	
EN ISO 11607-1	Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам
EN ISO 11607-2	Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 2. Требования к валидации процессов формирования, герметизации и сборки
EN ISO 15223-1	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
EN 1041 + A1	Изделия медицинские. Информация, предоставляемая изготовителем
EN 868-5	Материалы и системы для упаковки медицинских приборов, предназначенных для стерилизации. Часть 5. Термостойкие самозапечатывающиеся пакеты и рукава из пористых материалов и многослойной платиковой пленки. Требования и методы испытаний
ASTM F 1980	Стандартное руководство по ускоренному старению стерильных барьерных систем для медицинских изделий
Стерилизация	
EN 556-1	Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории "стерильные". Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации
EN ISO 11137-1 + A1	Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий
EN ISO 11137-2	Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы
EN ISO 11737-1	Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции
EN ISO 11737-2	Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации
Биосовместимость	
EN ISO 10993-1	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования
EN ISO 10993-3	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию
EN ISO 10993-5	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

EN ISO 10993-6	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации
EN ISO 10993-9	Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 9. Структура идентификации и квантификации потенциальных продуктов разложения)
ISO 10993-10	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия
EN ISO 10993-11	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия
EN ISO 10993-12	Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы
EN ISO 10993-18	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов
Общие положения	
EN ISO 14971	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
EN ISO 14630	Имплантаты хирургические неактивные. Общие требования
EN ISO 14155	Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика
ASTM F565-04	Практическое руководство по уходу и обращению с ортопедическими имплантатами и инструментами
EN 62366	Медицинские изделия. Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности
Система менеджмента качества	
ISO 9001	Системы менеджмента качества. Требования
ISO 9000	Системы менеджмента качества. Основные положения и терминология
EN ISO 13485	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования

15 Данные о лекарственных средствах, входящих в состав медицинского изделия

Медицинское изделие не содержит в своем составе лекарственных средств.

16 Перечень материалов животного и (или) человеческого происхождения, входящих в состав медицинского изделия

Медицинское изделие не содержит материалов человеческого или животного происхождения.

17 Процесс проектирования, разработки и валидации ПО

Не применимо к данному изделию.

18 Техническое обслуживание и ремонт

Изделие одноразового применения, не требует технического обслуживания и не подлежит ремонту. В случае порчи, изделие подлежит утилизации в соответствии с требованиями законодательства в стране применения.

19 Информация об утилизации

При повреждении целостности стерильной упаковки, а также при истечении срока годности изделие утилизируется в соответствии с правилами обращения с медицинскими

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

эпидемиологически безопасными отходами, приближенные по составу к твердым бытовым отходам.

Изделие, имевшее контакт с организмом пациента, утилизируется в соответствии с правилами обращения с медицинскими эпидемиологически опасными отходами.

20 Гарантии производителя, срок службы

Перед использованием изделия, хирург должен тщательно изучить следующие рекомендации, предупреждения и инструкции, а также доступную информацию, касающуюся изделия (например, публикации, касающиеся изделия, материалы по хирургической технике, инструкцию по применению). Гарантия Производителя не распространяется в случае, если изделие не используется при нормальных условиях, как указано в инструкции.

Компания S.B.M. SAS (Эс.Би.Эм. САС) не несет ответственности за осложнения, возникшие в результате использования данного изделия в целях, не соответствующих указанным, а также в результате несоблюдения хирургической техники или принятия неверных решений, выбора продукта и в связи подобными ситуациями вне контроля компании S.B.M. SAS (Эс.Би.Эм. САС).

Производитель гарантирует качество изделий при условии их применения в соответствии с рекомендациями.

Компания S.B.M. SAS (Эс.Би.Эм. САС) предоставляет гарантийные обязательства с учетом требований местного законодательства

При подаче рекламации клиенту следует обратиться к местному представителю компании S.B.M. SAS (Эс.Би.Эм. САС), который инициирует внутренний процесс работы с рекламациями и ответами на них.

Гарантийный срок годности (гарантийный срок сохранения стерильности) при соблюдении условий транспортировки и хранения: 3 года

Срок годности: 3 года.

Степень деградации (время полной резорбции): клинические наблюдения показали, что приблизительный срок резорбции имплантата составляет 5 лет, а приблизительный срок оссификации – от 6 до 15 лет в зависимости от используемой технологии имплантации и плотности кости в области установки имплантата.

21 Рекламации

Контактные данные для обращения по вопросам, связанным с эксплуатацией, техническим обслуживанием, качеством и соответствием изделий нормативным требованиям на территории Российской Федерации:

Общество с ограниченной ответственностью «Зиммер СНГ» (ООО «Зиммер СНГ»).

Юридический адрес: 119048, Российская Федерация, город Москва, улица Усачева, дом 29, корпус 9, помещение 15;

Контактный телефон: +7 (495) 980-08-85;

Электронный адрес: per.cis@zimmerbiomet.com.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

22 Приложения

Приложение 1. Перечень рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и описание мер по управлению этими рисками в целях снижения их до допустимого уровня

Приложение 2. Технические испытания

Приложение 3. Валидация процесса стерилизации

Приложение 4. Валидация стерильной упаковки

Приложение 5. Отчет о биосовместимости

Приложение 6. Испытания на животных

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

23 Приложение 1. Перечень рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и описание мер по управлению этими рисками в целях снижения их до допустимого уровня

Таблица 1 – Перечень рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и описание мер по управлению этими рисками в целях снижения их до допустимого уровня (Этап проектирования)

Этап проектирования																		
№ п/п	Опасное явление	Ранее проводилась оценка?	Справочный документ	Прогнозируемая последовательность событий (источник)	Опасная ситуация (последствие)	Вред	ЗАДАЧА			Действие, направленное на снижение риска	Справочный документ	Реализацию проверил - дата	ОСТАТОЧНЫЙ РИСК			Влияние на другие события	Новая опасность?	Опасность	Приемлемо?
							F	G	C				F	G	C				
1	Контаминация	☒	Отчет о валидации стерилизации/упаковка	Сырье/процесс	Бактериальная контаминация/ включения	Инфекция, септицемия	1	4	4	Контроль сырья/литье в стерильных условиях	Отчет «АЙКЕАР» (ICARE) № E902 A01	АС - 11 марта 2014 г.	0	4	0	Нет	☐		☒
2	Аллергия на материал	☒	Файл 980501	Материал	Расширение канала, скопление жидкости, остеолиз	Медленное заживление или отсутствие заживления	1	4	3	Добавление риска в инструкцию по применению (зарегистрирован только 1 случай)	Инструкция по применению	АС - 11 марта 2014 г.	1	4	4	Нет	☐		☒
3	Токсичность	☒	Отчеты	Материал	Воспалительна	Ухудше	1	4	4	Оценка	Отчеты	АС -	0	4	0	Нет	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

			«ЛЕМИ» (LEMI) № 2001-DDS477 и № 2008-ENP-3		я реакция	ние здоровья больног о				цитотокси чности и острой системной токсичност и. Известные нежелател ьные реакции отсутству ют.	«ЛЕМИ» (LEMI) № 2001-DDS477 и № 2008-ENP-3	11 ма рта 20 14 г.							
4	Острая воспалительная реакция	☒	Файл 980501	Материал	Расширение канала, скопление жидкости, остеолиз	Медлен ное заживле ние	1	3	3	Оценка воспалител ьной реакции. Никаких реакций не наблюдало сь.	Отчет «ЛЕМИ» (LEMI) № 2001-CAP467-2	АС - 11 ма рта 20 14 г.	1	3	0	Нет	☐		☒
5	Пирогенность	☒	Отчет «ЛЕМИ» (LEMI) № 2008-ENP-4	Сырье/проце сс	Бактериальная контаминация/ включения	Инфекц ия	1	3	3	Оценка пирогенно сти. Пирогенно сти не выявлено.	Отчет «ЛЕМИ» (LEMI) № 2008-ENP-4	АС - 11 ма рта 20 14 г.	1	3	3	Нет	☐		☒
6	Удлинение/мех анический разрыв до консолидации	☒	Файлы RD200201 RD200403 RD200201 RD205030 1 RD206110 1	Плохо подобранны е габариты	Расслабление связочного аппарата Перемещение имплантата во внутрисуставно е пространство	Отсутст вие заживле ния или медленн ое заживле ние, вывих коленно го	1	4	4	Механичес кие и биомехани ческие испытания для проверки конструкц ии Упоминан ие о риске	Файлы RD20020120 50301; 2061101; 2071101; 2120501	АС - 11 ма рта 20 14 г.	1	4	4	Нет	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

			RD2071101 et RD820			сустава, инфекция, воспаление				разрыва и смещения в инструкции по применению									
8	Непригодные для хирургической техники способы решения	☐		Плохо подобранные габариты	Имплантация невозможна	Неуспешная операция	**1**	**3**	**3**	Функциональные испытания	Форма эксплуатационной пригодности	АС - 11 марта 2014 г.	**1**	**1**	**1**		☐		☒
9	Острые края у имплантатов или инструментов	☐		Ненадлежащая конструкция	Травма больного/пользователя	Кровотечение в связи с отрывом фрагмента кости или трансплантата	**3**	**1**	**2**	Функциональные испытания	Форма эксплуатационной пригодности	АС-11 марта 2014 г.	**0**	**1**	**2**		☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 2 – Перечень рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и описание мер по управлению этими рисками в целях снижения их до допустимого уровня (Этап производства)

Этап производства																	
№ п/п	Опасное явление	Ранее проводилась оценка?	Справочный документ	Прогнозируемая последовательность событий (источник)	Опасная ситуация (последствие)	Вред	ЗАДАЧА			Действие, направленное на снижение риска	Справочный документ	Реализацию проверил - дата	ОСТАТОЧНЫЙ РИСК			Влияние на другие события	Новая опасность?	Опасность	Приемлемо?
							F	G	C				F	G	C				
38	Синтез порошка	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	-дозирующие насосы -ошибка взвешивания -ошибка вычисления	-неверная концентрация растворов (не учтен стехиометрический состав)	- переработка	4	2	8	-проверка насосов после синтеза -калибровка шкалы -обучение оператора	IF 94.01 - ред. F и IF 94.02 - ред. I PR 2002.09 - ред. D PR 2002.16 - ред. D	АС - 09 июля 2014 г.	2	2	4	8	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

39	Гранулирование/измельчение	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	-ошибка взвешивания порообразующих веществ/связующих веществ -дефект сита -дефект дробилки -ненадлежащее высушивание -не соответствующий требованиям гранулометрический состав и внешний вид	-плотность прессовки вне допустимых значений -крошимость изделия -невозможность выполнения операции	-пористость вне спецификации -брак	**3**	**3**	**9**	-внутрипроизводственная проверка -калибровка шкалы -обучение оператора	Заказ-наряд PR 2002.09 - ред. D PR 2002.16 - ред. D	АС - 09 июля 2014 г.	**1**	**3**	**3**	**9**	☐		☒
40	Ошибка взвешивания β-ТКФ или PLDLLA (литье)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	Детали с заусенцами (чистая комната)	Неверное соотношение β-ТКФ и PLDLLA	-Изделие не соответствует требованиям	**3**	**3**	**9**	Ежегодная калибровка	Планирование калибровки - отчет по калибровке DEMRY-RIEUL	АС - 09 июля 2014 г.	**0**	**3**	**0**	No	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

41	Высушивание смеси β-ТКФ и PLDLLA (литье)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	Неверная температура или длительность высушивания Осушитель не включен	Сложность производства	-Изделие не соответствует требованиям	2	3	6	Подготовка оператора Соблюдение процедуры	Форма оценки навыков - литье	АС - 09 июля 2014 г.	1	3	3	Нет	☐		☒
42	Грязный приемник (литье)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	Ненадлежащая очистка	Загрязнение изделий	-Изделие не соответствует требованиям	2	3	6	Подготовка оператора	Форма оценки навыков - литье	АС - 09 июля 2014 г.	1	3	3	Нет	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

43	PLDLLA не соответствует требованиям	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	-Не соблюдены спецификации на приемочный контроль -Условия хранения	Сложность производства	-Изделие не соответствует требованиям	2	3	6	- Приемочный контроль -Контроль температуры хранения (в морозильной камере)	Акт-наряд на приемку Регистрация температуры морозильной камеры	АС - 09 июля 2014 г.	1	3	3	Нет	☐		☒
44	Гранулы β-ТКФ не соответствуют требованиям	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	Забывчивость оператора Выбор неверного типа гранул	Сложность производства	-Изделие не соответствует требованиям	2	3	6	Подготовка оператора	Форма оценки навыков - литье	АС - 09 июля 2014 г.	1	3	3	Нет	☐		☒
45	Застревание материала в приборе	☒	Процесс анализа видов, последствий и критич	Регулятор не включен оператором по забывчивости	Сложность производства	Изделие не соответствует требованиям	2	2	4	Подготовка оператора Соблюдение процедуры	Форма оценки навыков - литье	АС - 09 июля 2014 г.	1	2	2	Нет	☐		☒
						Брак	2	2	4				1	2	2				

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

			ности отказов (FMECA)			Задержка производства	2	2	4				1	2	2			
46	Дефектная пресс-форма (литье)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	Шоковое воздействие	Сложность производства	Изделие не соответствует требованиям	4	2	8	Подготовка/уведомление оператора о риске	Форма оценки навыков - приготовление пресс-формы для литья	АС - 09 июля 2014 г.	1	2	2	Нет	☐	☒
						Брак	4	2	8				1	2	2			
						Задержка производства	4	2	8				1	2	2			
47	Неисправность/смещение пресс-машины КМ30 (литье)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	-Загрязнение или дефект гидравлической системы -Дефектные датчики давления/температуры	Сложность производства/производственный отказ	Изделие не соответствует требованиям	4	2	8	Профилактическое техническое обслуживание: Замена гидравлической жидкости -Проверка и калибровка датчиков КМ	Планирование профилактического технического обслуживания Отчет по калибровке/проверка КМ	АС - 09 июля 2014 г.	1	2	2	Нет	☐	☒
						Прерывание процесса производства	4	2	8				1	2	2			

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

48	Неисправность шнека литьевой машины (литье)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	Разложение/изнашивание	Наличие опилок	Изделие не соответствует требованиям	2	2	4	-Проверка общего состояния во время калибровки КМ	Отчет по калибровке/проверка КМ	АС - 09 июля 2014 г.	1	2	2	Нет	☐		☒
						Брак	2	2	4				1	2	2				
						Задержка производства	2	2	4				1	2	2				
49	Слишком высокое давление в пусковую фазу (литье)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	Параметры настройки	Трудность введения имплантата	Изделие не соответствует требованиям	2	2	4	Подготовка оператора Перечень параметров	Форма оценки навыков - литье	АС - 09 июля 2014 г.	1	2	2	Нет	☐		☒
						Брак	2	2	4				1	2	2				
50	Выключение или неисправность морозильной установки (литье)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критич	-Не включено оператором по забывчивости -Забивание внешнего вентилятора - Неисправност	Отрыв деталей при открытии пресс-формы	Изделие не соответствует требованиям	2	2	4	Подготовка оператора Профилактическое техническое обслуживание	Форма оценки навыков - литье Планирование профилактического технического обслуживания	АС - 09 июля 2014 г.	1	2	2	Нет	☐		☒
						Брак	2	2	4				1	2	2				

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

			ности отказов (FMECA)	ь системы кондиционирования воздуха		Задержка производства	2	2	4	морозильной установки			1	2	2				
51	Выключение или неисправность температурного регулятора (литье)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	-Не включено оператором по забывчивости	Застревание материала в горячей насадке	Изделие не соответствует требованиям	2	2	4	Подготовка оператора	Форма оценки навыков - литье	АС - 09 июля 2014 г.	1	2	2	Нет	☐		☒
						Брак	2	2	4				1	2	2				
						Задержка производства	2	2	4				1	2	2				

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

52	Условия упаковывания (чистая комната)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	- Неисправность воздухоочистной установки - Ненадлежащий порядок действий - Ненадлежащая очистка или непроведение очистки -Случайная травма оператора -Отключение электроэнергии	-Контаминация чистой комнаты -Несоблюдение ступенчатого перепада давления	-Риск контаминации изделия	2	4	8	-Ежедневная проверка на избыточное давление -Процедура очистки -Надлежащая практика для чистых комнат - обучение раз в 2 года -Процедура, уточняющая порядок действий в случае отключения электроэнергии или травмы оператора	PR 2004.04	АС - 09 июля 2014 г.	1	4	4	32	☐		☒
53	Детали с заусенцами (чистая комната)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критич	Пресс-форма, схема расположения стыков, горячая насадка	Большое количество заусенцев/ненадлежащая герметизация	-Риск пореза оператора	2	3	6	Проверка пресс-формы Использование перчаток, защищающих от порезов	PR 2004.04	АС - 09 июля 2014 г.	1	3	3	Нет	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

			ности отказов (FMECA)			-Изделие не соответствует требованиям	2	3	6				1	3	3				
						- Контаминация	2	3	6				1	3	3				
54	Упаковывание (чистая комната)	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	- Ошибочное/ненадлежащее применение термосварочной машины - Ошибочное/ненадлежащее применение штангенциркуля - Ненадлежащий порядок действий		-Изделие нестерильно	2	4	8	-Проверка термосварочной машины (ежемесячный пробоотбор) -Проверка штангенциркулей -Внутренние аудиты -Подготовка оператора	PR 2002.09 PR 95.19 PR 2002.16	АС - 09 июля 2014 г.	1	4	4	Нет	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

55	Третичная упаковка	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	-Выбор неверной этикетки -Опечатка - Путаница/ошибка счета	-Путаница в сериях -Ненадлежащие сведения	-Потеря отслеживаемости	3	3	9	-Подробные инструкции и описание -Повторная проверка другим оператором - Ограничения ввода данных	Справочные документы на упаковку WO	АС - 09 июля 2014 г.	1	3	3	Нет	☐		☒
						- Применение невозможно или неуместно	3	3	9				1	3	3				
56	Этикетирование - ошибка машины	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	Забивание печатающей головки	Смазанные этикетки	-Изделие не соответствует требованиям	3	2	6	- Профилактическое техническое обслуживание -Близкое расположение колпака установки -Параметры печати нельзя изменять	ENR2009.09 Уведомление оператора о риске	АС - 09 июля 2014 г.	1	2	2	Нет	☐		☒
						-Задержка производства	3	2	6				1	2	2				

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

57	Стерилизация гамма-излучением	☒	Процесс анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA)	-Бионагрузка вне спецификации - Несоблюдение плана (плотность коробки) -Потеря коробки при транспортировке	-Недостаточная интенсивность излучения -Слишком высокая интенсивность излучения	- Изделие нестерильно	2	4	8	- Периодическая проверка дозы -Контроль бионагрузки -Подготовка оператора -Внутренние аудиты	PR 2004.02 PR 2002.16 PR 95.19	АС - 09 июля 2014 г.	0	4	0	Нет	☐		☒
						- Повреждение изделия вследствие воздействия избыточного излучения	2	4	8				0	4	0				
						-Потеря отслеживаемости	2	4	8				0	4	0				
						- Брак/ненадлежащее качество	2	2	4				1	2	2				
						-Задержка производства	2	2	4				1	2	2				
						-Задержка производства	2	2	4				1	2	2				
						-Брак	2	2	4				1	2	2				

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

						-Задержка производства	2	2	4				1	2	2				
						-Брак	2	2	4				1	2	2				

Таблица 3 – Перечень рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и описание мер по управлению этими рисками в целях снижения их до допустимого уровня (Этап хранения и транспортировки)

Этап хранения и транспортировки																			
№ п/п	Опасное явление	Ранее проводилась оценка?	Справочный документ	Прогнозируемая последовательность событий (источник)	Опасная ситуация (последствие)	Вред	ЗАДАЧА			Действие, направленное на снижение риска	Справочный документ	Реализацию проверил - дата	ОСТАТОЧНЫЙ РИСК			Влияние на другие события	Новая опасность?	Опасность	Приемлемо?
							F	G	C				F	G	C				
41	Механическое повреждение во время транспортировки	☒	RD200201	Ударное воздействие на коробки	Изменение выкладки изделий	Внешний вид коробки	1	1	1	Коробки с изделиями плотно вложены в коробку большего размера; контроль транспортной линии	PR 2010.02	АС - 05 сентября 2013 г.	0	1	0	Нет	☐		☒
42	Условия хранения	☒	RD200201	Температура выше 40°С: несоблюдение условий	Деформация имплантата	Признание имплантата	1	2	1	Указание специфических условий хранения на	Модель упаковочных пакетов/ме	АС - 05 сентября 2013	0	2	0	Нет	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

				хранения		непригодным к использованию				упаковке и в инструкции по применению Контроль температуры в зонах хранения “Эс.Би.Эм. САС» (S.B.M. SAS)	шков Ежегодная регистрация температуры	г.								
43	Воздействие предельных температур во время транспортировки	☐	-	Температура выше 40°С: несоблюдение условий хранения	Деформация имплантата	Признание имплантата непригодным к использованию	1	2	1	Отображение условий хранения и потенциальных рисков	Справочные документы на упаковку	АС - 05 сентября 2013 г.	1	2	1	Нет	☐		☒
44	Пожар	☐	-	Электрозамыкание, вспышка, намеренный поджог	Разрушение изделий и производственного оборудования	Отсутствие изделий	1	4	4	Проверка и техническое обслуживание огнетушителей. Проверка и техническое обслуживание электроустановок. Случаев возгорания не зарегистрир	Отчеты по ежегодной проверке «СИКЛИ» (SICLI) и «АПАВ» (APAVE)	АС - 05 сентября 2013 г.	0	4	0	Нет	☐		☒
						Прекращение процесса производства	1	2	2				0	2	0				

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

										овано.									

Таблица 4 – Перечень рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и описание мер по управлению этими рисками в целях снижения их до допустимого уровня (Этап применения)

Этап применения																			
№ п/п	Опасное явление	Ранее проводилась оценка?	Справочный документ	Прогнозируемая последовательность событий (источник)	Опасная ситуация (последствие)	Вред	ЗАДАЧА			Действие, направленное на снижение риска	Справочный документ	Реализацию проверил - дата			ОСТАТОЧНЫЙ РИСК	Влияние на другие события	Новая опасность?	Приемлемо?
							F	G	C			F	G	C				
14	Хирургическая методика	☒	Файлы RD200201; 2050301; 2061101; 2071101	• Ненадлежащее положение канала • Избыточное напряжение в системе • Введение имплантата не в костную ткань, отсутствие контакта с костью • Чрезмерное стрессовое воздействие на винт • Деформация направляющей спицы (диаметр 0,9	Ненадлежащая фиксация Разрыв в периоперационный период Ослабление винта Неудачное введение винта	Разрыв или неисправность трансплантата, слабость связочного аппарата	1	4	4	Проверка инструмента Раздача описания адаптированной хирургической методики Добавление риска разрыва в периоперационный период в инструкцию по применению Обеспечение доступности	Файл RD 200201 Хирургическая методика для системы ComposiTCP	1	4	4	Да	☒	6	☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

				мм)						проводника направляющей спицы Расширение канюли с помощью спицы диаметром 1,1 мм («БИОМЕТ» (BIOMET))								
15	Травмирование пользователя	☐		Инструмент с острыми краями, колющий	Порез пользователя	Травмирование тканей, контаминация пациента/пользователя	1	4	4	Проверка устранения острых краев на этапе проектирования (случаев укола не зарегистрировано)	-	0	4	0	Нет	☐		☒
16	Дезинфекция	☒	Файл RD200201	Использование пакетов, подготовка имплантата	Негерметичное закрытие конверта для стерилизации	Контаминация пациента Инфекция	1	4	4	Двуслойные пакеты Добавление риска в инструкцию по применению	Отчет по валидации процесса стерилизации/упаковывания для «композитных материалов«	0	4	0	Нет	☐		☒
17	Идентификация	☒	Файл RD200201	Ошибка этикетирования	Ошибка выбора модели	Нарушение хирургической методики	1	2	2	Контроль этикетирования, предотвращение риска появления ошибки - конечная	Справочный документ для процесса упаковывания ComposiTCP R 2004.05	1	2	2	Нет	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

										проверка								
18	Недостаточное предупреждение о побочных эффектах	☒	Файл RD200201	Неполная инструкция по применению	Воздействие аллергенного материала на восприимчивого пациента, ткани вокруг имплантата не подходят для врастания связки	Воспалительная реакция, аллергия, отсутствие консолидации	1	3	3	Добавление побочных эффектов в инструкцию по применению	Инструкция по применению для системы ComposiTCP	1	3	3	Нет	☐		☒
19	Спецификации плохо подогнаны под практическое применение	☒	Файлы RD200201 2050301; 2061101; 2071101	Неисправность конструкции	Недостаточно крепкая Неэргономичная	Разрыв системы Ошибка позиционирования	1	4	4	Проверка морфологической адаптации (эргономичности) Проверка прочности	Файлы RD 2002012050301; 2061101; 2071101	1	4	4	Нет	☐		☒
20	Несовместимость с расходными материалами, принадлежностями, другими изделиями	☒		Плохо подобранные вспомогательные детали		Разрыв системы, остаточная слабость, ошибка позиционирования	1	3	3	Обеспечение наличия специальных инструментов Добавление в инструкцию по применению и этикетку Разбор	Файл RD 200201 Инструкция по применению для системы ComposiTCP	1	3	3	Нет	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

										претензий пользователей								
21	Отсутствие иммобилизации пациента/ Реабилитация	☒		Техническая ошибка, ненадлежащим образом подобранный режим активности пациента	Разрыв системы, повторное ослабление	Расшатывание, разрыв трансплантата	1	3	3	Добавление рекомендаций по применению и рисков в инструкцию по применению («Противопоказания»)	Инструкция по применению для системы ComposiTCP	1	3	3	Нет	☐		☒

Таблица 5 – Перечень рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и описание мер по управлению этими рисками в целях снижения их до допустимого уровня (Этап утилизации)

Этап утилизации																		
№ п/п	Опасное явление	Ранее проводилась оценка?	Справочный документ	Прогнозируемая последовательность событий (источник)	Опасная ситуация (последствие)	Вред	ЗАДАЧА			Действие, направленное на снижение риска	Справочный документ	Реализацию проверил - дата	ОСТАТОЧНЫЙ РИСК			Влияние на другие события	Новая опасность?	Опасность	Приемлемо?
							F	G	C				F	G	C				
62	Ненадлежащая утилизация упаковки и связанных принадлежностей	☐		Отсутствие информации/неосведомленность	Инфекция	Окружающая среда/персонал	1	2	8	Добавление сведений об утилизации в инструкцию по применению	Инструкция по применению	АС - 09 июля 2014 г.	1	2	2	Нет	☐		☒

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

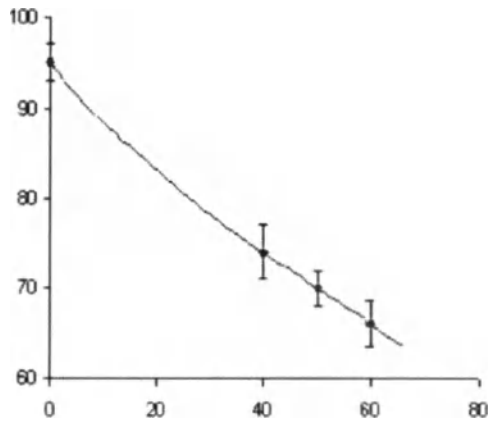
24 Приложение 2. Технические испытания

Проведена оценка влияния содержания бета-трикальцийфосфата (β-ТКФ) на механические характеристики композитного материала. Далее приведены результаты испытаний, выполненных исследовательской лабораторией "Эс.Би.Эм. САС» (S.B.M. SAS). Приведены средние результаты измерения 10 идентичных образцов, изготовленных в соответствии с валидированным процессом. Испытания выполнены "Эс.Би.Эм. САС» (S.B.M. SAS) и обобщены ниже.

Первичная устойчивость при изгибе

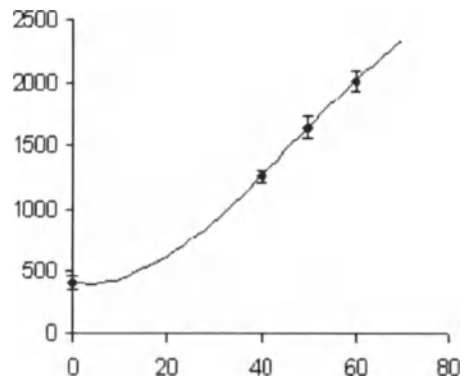
Динамика первичной устойчивости при изгибе (слева) и модуля упругости (справа) в качестве функции от содержания β-ТКФ

Устойчивость при изгибе (МПа)



Коэффициент нагрузки (%)

Модуль упругости (МПа)



Коэффициент нагрузки (%)

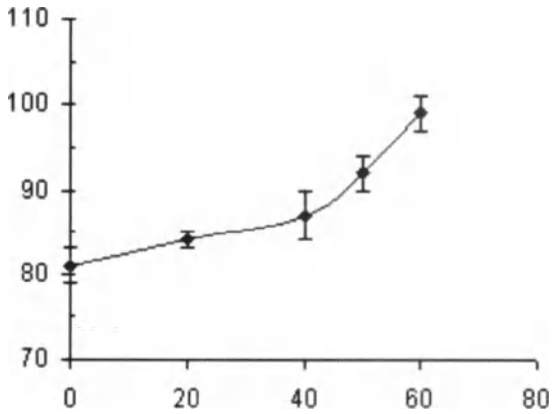
Динамика устойчивости при изгибе в зависимости от содержания β-ТКФ указывает на непрерывное снижение этого показателя при повышении содержания соответствующего минерала в составе композитного материала. Устойчивость при изгибе чистого полимера (PLDLLA) равна 100 МПа, тогда как для композитного материала Duosorb (содержание β-ТКФ 60% по массе) она составляет 69 МПа. Аналогичным образом наблюдалось увеличение модуля Юнга, что свидетельствует о повышении жесткости материала.

Первичная устойчивость при сжатии

Динамика первичной устойчивости при сжатии (слева) и модуля сжимаемости (справа) в качестве функции от содержания β-ТКФ

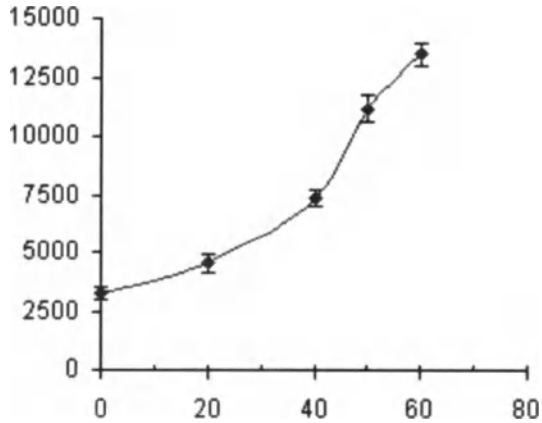
ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Устойчивость при сжатии (МПа)



Коэффициент нагрузки (%)

Модуль (МПа)



Коэффициент нагрузки (%)

Устойчивость при сжатии возрастает при увеличении процентного содержания β-ТКФ. Эта величина близка к 80 МПа для чистой PLDLLA и 100 МПа для композитного материала Duosorb (содержание β-ТКФ 60% по массе). Композитный материал характеризуется повышенным модулем сжимаемости, по сравнению с чистым полимером. Следует отметить, что в испытаниях на сжатие не наблюдалось случаев разрыва образцов при повышении содержания β-ТКФ.

Оценка прочности на разрыв

В данном испытании изучали трансплантат из костного штифта на уровне бугристости большеберцовой кости длиной от 20 до 25 мм и его образец с формой, близкой к квадратной, со стороной 10 мм.

Из центральной части надколенного сухожилия вдоль всей его длины вырезали полосу шириной 10 мм, после чего от надколенника отделили медианный и латеральный край сухожилия.

Подготовили канал длиной 10 мм, начиная от точки крепления сухожилия к большеберцовой кости.

В подготовленный канал ввели упомянутый костный штифт до расстояния от внутрисуставного конца примерно 10 мм и зафиксировали его винтом CompositCP (диаметром 9 мм).

После фиксации трансплантата (костный штифт + сухожилие) в канале большеберцовой кости с помощью винта CompositCP на приборе для механического испытания собрали конструкцию из надколенника и большеберцовой кости, используя 2 металлических стержня, зафиксированных перпендикулярно оси большеберцовой кости. В указанных условиях прикладывали тяговое усилие до разрыва параллельно оси большеберцовой кости и связки со скоростью 50 мм/мин$^{-1}$.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Полученные результаты приведены ниже:

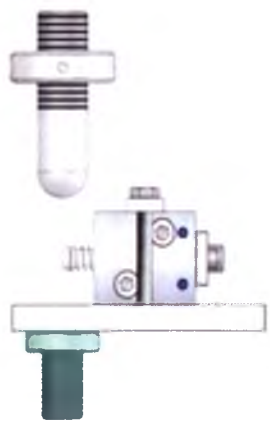
Материал	Устойчивость
Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA	726 ± 115 Н
Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA	735 ± 75 Н

Устойчивость к разрыву

Изучаемые образцы фиксировали винтами к испытательному прибору, моделируя этап винтовой фиксации. Тем не менее диаметр принта сборки был меньше такового для винта, что было необходимо для воспроизведения давления, прикладываемого к имплантату в реальных условиях применения.

Изучаемые изделия привинчивали к сборке динамометрическим ключом с целью воспроизведения условий винтовой фиксации. Во всех испытаниях винты продвигали на одинаковую глубину.

Мы прикладывали тяговое усилие со скоростью 2,5 мм/мин перпендикулярно оси винта до заданной точки, используя сборку с перечисленными ниже характеристиками. Таким образом, мы подняли величину тягового усилия до разрыва имплантата и деформации вплоть до разрыва.



Полученные результаты приведены ниже:

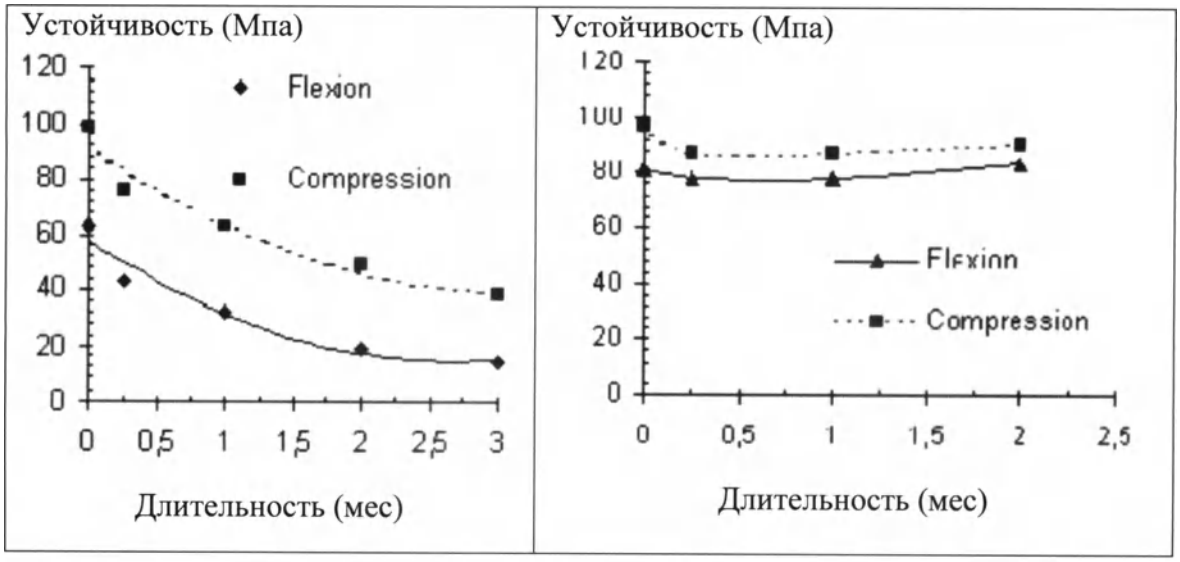
Материал	Сила (Н)	Смещение (мм)
Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA	171 ± 9	0,78 ± 0,05
Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA	190 ± 13	1,74 ± 0,21

Устойчивость к разрыву - моделирование в условиях in vivo

С целью моделирования влияния имплантации на устойчивость материала его образцы выдерживали в физиологическом растворе сыворотки температурой 37°С на протяжении до 3 месяцев. Ниже приведены средние результаты оценки 10 идентичных образцов.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Устойчивость к разрыву композитного материала Duosorb (слева) и чистой PLDLLA (справа) в качестве функции от длительности выдерживания в растворе в месяцах



Flexion – Изгиб

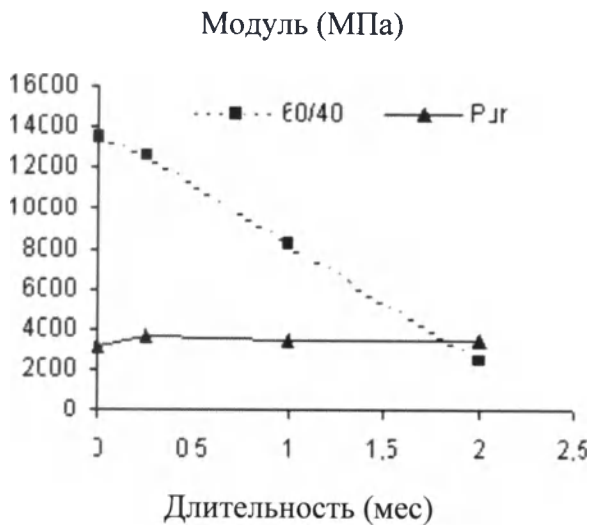
Compression – Сжатие

Выдерживание полимера PLDLLA в растворе в течение 2 месяцев (справа) не влияло на устойчивость материала к разрыву, тогда как для композитного материала с содержанием β-ТКФ 60% этот показатель снижался на 60%.

Спустя 2 месяца величины устойчивости при сжатии и изгибе для материала Duosorb составили 20 и 50 МПа соответственно.

Модуль сжимаемости - моделирование в условиях in vivo

Динамика модуля сжимаемости в качестве функции от длительности выдерживания в растворе для чистого полимера и композитного материала с содержанием β-ТКФ 60%.



Обсуждение

Полученные результаты указывают на то, что добавление β-ТКФ в возрастающем количестве к матрице из PLDLLA повышает устойчивость материала при сжатии, но снижает его устойчивость при изгибе. Устойчивость материала Duosorb при изгибе

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

составляет 69 МПа (меньше на 30%), а устойчивость при сжатии – 100 МПа (меньше на 20%).

Для сравнения, имплантаты из чистого β-ТКФ (со степенью пористости 30%) характеризуются устойчивостью при сжатии 60 МПа и устойчивостью при изгибе 10 МПа. Для композитного материала на основе PLDLLA и β-ТКФ (40/60) соответствующие показатели выше на 66 и 590% соответственно.

Основной интерес к таким композитным материалам связан с их эластичностью.

С точки зрения механических характеристик это проявляется приближением степени снижения молекулярной массы полимера и степени повышения скорости растворения в виде функции от содержания β-ТКФ. Гидролиз полимера, лежащий в основе его растворения, ведет к разрыву связей между мономерами и, как следствие, к их растворению. По мере прогрессирования растворения композитный материал становится менее устойчивым.

Эти результаты расходятся с опубликованными данными, согласно которым процент содержания положительно влиял на первичную механическую устойчивость, особенно при изгибе, и замедлял растворение материала.

Если не подвергать сомнению эти данные, то, прежде всего, можно заметить, что процесс производства указанных материалов отличается от применяемого нами процесса, но при этом размер частиц минерала, добавляемых к полимеру, ниже.

Экстраполяция in vitro результатов на характеристики материалов in vivo всегда затруднена ввиду сложности живых организмов. Например, по данным Флэффа, устойчивость композитных материалов, имплантируемых подкожно, снижается in vitro, но возрастает in vivo. Согласно публикации Верхейена и Фуракавы, устойчивость материалов снижается значительно медленнее in vivo, чем in vitro. Аналогично, по данным Ван Эльста, скорость растворения композитных материалов ниже в условиях in vivo, чем in vitro, что подкреплено наблюдениями Ясунаги. Приведенные результаты указывают на то, что композитные материалы на основе молочной кислоты имеют более низкую скорость растворения и степень снижения устойчивости in vivo, чем in vitro.

Из-за отсутствия возможности оценить механические характеристики in vivo мы считаем, что механические характеристики, измеряемые in vitro, соответствуют «наихудшему случаю», который может наблюдаться in situ. Как следствие, имплантат с площадью поверхности 1 $см^2$ может выдерживать силу сжатия 3 500 Н (357 кгс) спустя 3 месяца после имплантация без деформации или разрыва.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

25 Приложение 3. Валидация процесса стерилизации

СТЕРИЛИЗАЦИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

Винт ComposiTCP поставляется в стерильном виде.

Метод стерилизации

Винт ComposiTCP стерилизуется традиционным методом гамма-излучения. Стерилизация гамма-излучением осуществляется субподрядчиком, компанией «ИЗОТРОН» (ISOTRON), Франция, сертифицированной по ISO 11137 (2006 г.)

Описание метода валидации цикла стерилизации без уточнения результатов валидации

Процесс стерилизации гамма-излучением был валидирован в соответствии с ISO 11137 (2006 г.) «Стерилизация медицинской продукции - Радиационная стерилизация - Часть 1: Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий - Часть 2: Установление стерилизующей дозы - Часть 3: Руководство по вопросам дозиметрии».

Процесс стерилизации гамма-излучением был валидирован по методу VD max (25 кГр).

Валидационное исследование включает следующие этапы:

- Валидация метода определения бионагрузки и оценка бионагрузки: измерение на 10 приборах 1 последовательной серии - средний уровень бионагрузки 2 КОЕ
- Определение проверочной дозы = 4,8 кГр
- Облучение 10 образцов проверочной дозой - контроль стерильности: отрицательные результаты для 10 из 10 образцов
- Аттестация исследовательского центра и оборудования
- Схема загрузки
- Ежеквартальная проверка стерилизующей дозы

Описание упаковки, предназначенной для поддержания стерильности изделия, без уточнения результатов испытания целостности упаковки

Упаковка изделия ComposiTCP, поставляемая в стерильном виде, изготавливается из материала на основе ОПА/алюминия/ПЭ.

Упаковка изделия, поставляемая в стерильном виде, соответствует признанным стандартам Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) ISO 11607-1 «Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1: Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам» (2006 г.) и ISO 11607-2 «Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 2: Требования к валидации процессов формирования, герметизации и сборки» (2006 г.)

Гарантированный уровень стерильности (SAL)

Гарантированный уровень стерильности (SAL) составляет 10^{-6} на основании руководства FDA и требования Европейского гармонизированного стандарта EN 556-1 (2002 г.) «Стерилизация медицинских изделий - Требования к медицинским изделиям категории «стерильные». Часть 1: Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации».

Доза излучения в случае радиационной стерилизации

Допустимые дозы для текущей стерилизации гамма-излучением:

Минимальная = 25 кГр, максимальная = 35 Гр

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СРОКА ХРАНЕНИЯ

Срок годности винта ComposiTCP составляет 3 года с момента стерилизации. Трехлетний срок годности валидирован в соответствии с ASTM 1980-02.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ОТДЕЛА ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК

Проект: **RD AC AP OBJ DT 980501**	Номер серии: RD710	Выполнено: «Джей-Эс-Си» (JSC)
Торговое название: Duosorb		

Цель:
Измерение прочности на изгиб и растяжение образцов материалов Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA и Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA спустя 3 года хранения

Исходный материал:
- Образец Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA серии RD540 для оценки устойчивости к растяжению
- Образец Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA серии RD540 для оценки устойчивости к растяжению
- Образец Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA серии RD540 для оценки устойчивости к изгибу
- Образец Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA серии RD540 для оценки устойчивости к изгибу

Оборудование:
- Штангенциркуль HOREX 2212216
- Lloyd LR30k

Описание методики:

- Приготовление образцов для оценки устойчивости к растяжению и изгибу
- Измерение прочности на изгиб образцов материала Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA спустя 3 года хранения
- Измерение прочности на изгиб образцов материала Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA спустя 3 года хранения
- Измерение прочности на растяжение образцов материала Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA спустя 3 года хранения
- Измерение прочности на растяжение образцов материала Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA спустя 3 года хранения
- Измерение молекулярной массы 1/2 образца материала Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA для оценки прочности на изгиб спустя 3 года хранения
- Измерение молекулярной массы 1/2 образца материала Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA для оценки прочности на изгиб спустя 3 года хранения
- Результаты

Описание испытания:

Описание методики:

Собрали 10 образцов на этапах производства, контроля и оценки внешнего вида => образцы 6-10 использовали для измерения прочности ДО СТЕРИЛИЗАЦИИ.

Образцы упаковали в двойные пакеты из материала на основе ОПА/алюминия/ПЭ. В один пакет размещали образец для оценки прочности на изгиб и образец для оценки прочности на растяжение. Распределение образцов было следующим:

-5 серий образцов хранили в нестерильных двойных пакетах из материала на основе ОПА/алюминия/ПЭ
-оставшиеся 32 серии образцов стерилизовали и использовали, как указано ниже:
-5 образцов, прошедших стерилизацию, использовали для оценки ПОСЛЕ СТЕРИЛИЗАЦИИ
-20 образцов выдержали в растворе в течение 1, 2, 3 и 6 месяцев
-оставшиеся образцы оставили для оценки спустя X лет хранения

Минимальная и максимальная температура, зарегистрированная за три года хранения:
-минимальная температура: 21°C

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

-максимальная температура: 33°C

Приготовление образцов для оценки прочности на растяжение и изгиб

Образцы для оценки прочности на растяжение и изгиб приготовили в соответствии с инструкциями IC 2000.03 и IC 2000.04.

Результаты измерения приведены на прилагаемых листах.

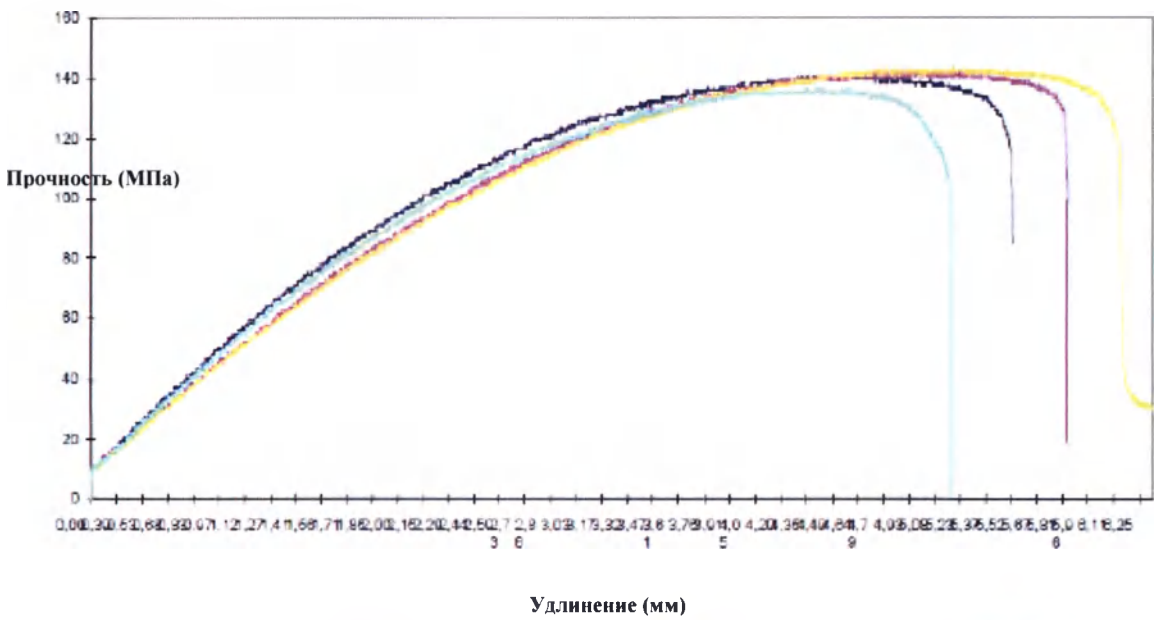
Измерение прочности на изгиб образцов материала Duosorb (30% β-ТКФ - 70% PLDLLA) спустя 3 года хранения

Испытания проведены в соответствии с IC 2000.03.

Название программы для образцов для оценки прочности на изгиб в системе Lloyd LR30K: FLEXION

Результаты:

Графики прочности на изгиб для образцов материала Duosorb (30% β-ТКФ - 70% PLDLLA) спустя 3 года хранения



Средняя прочность на разрыв: 81,48 МПа/отклонение: 1,79
Средний модуль: 1 265 МПа/отклонение: 80

Результаты испытаний записаны в документе № RD710F30.

Измерение прочности на изгиб образцов материала Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA спустя 3 года хранения

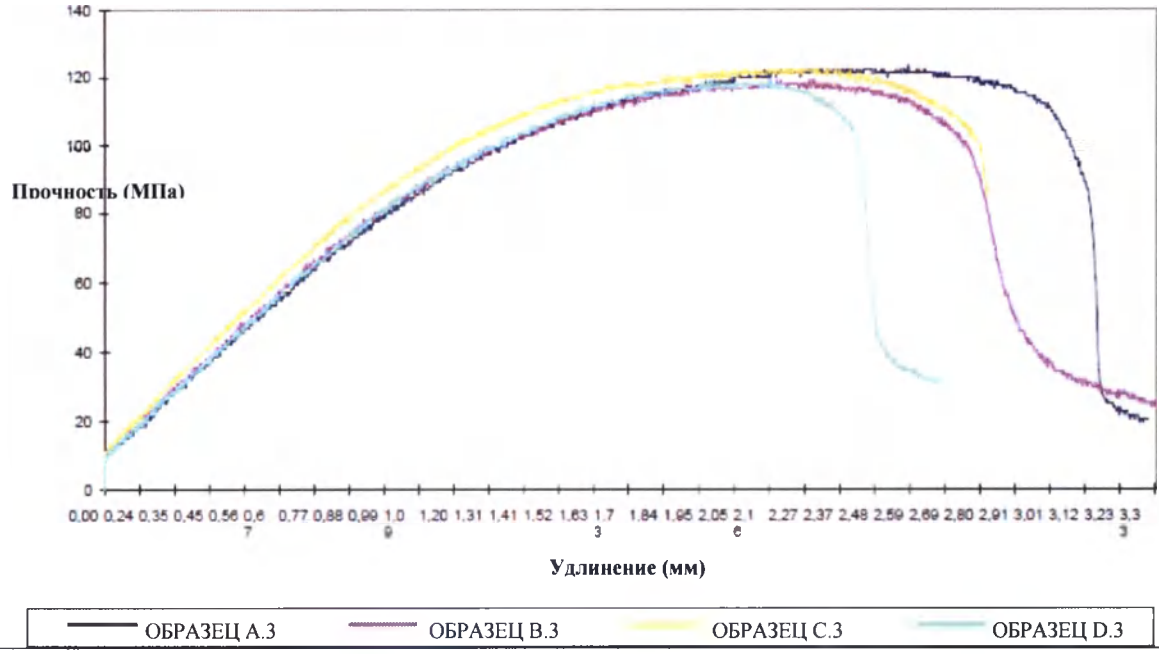
Испытания проведены в соответствии с IC 2000.03.

Название программы для образцов для оценки прочности на изгиб в системе Lloyd LR30K: FLEXION

Результаты:

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Графики прочности на изгиб для образцов материала Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA спустя 3 года хранения



Средняя прочность на разрыв: 69,95 МПа/отклонение: 1,14
Средний модуль: 2 244 МПа/отклонение: 91

Результаты испытаний записаны в документе № RD710F60.

Измерение прочности на растяжение образцов материала Duosorb (30% β-ТКФ - 70% PLDLLA) спустя 3 года хранения

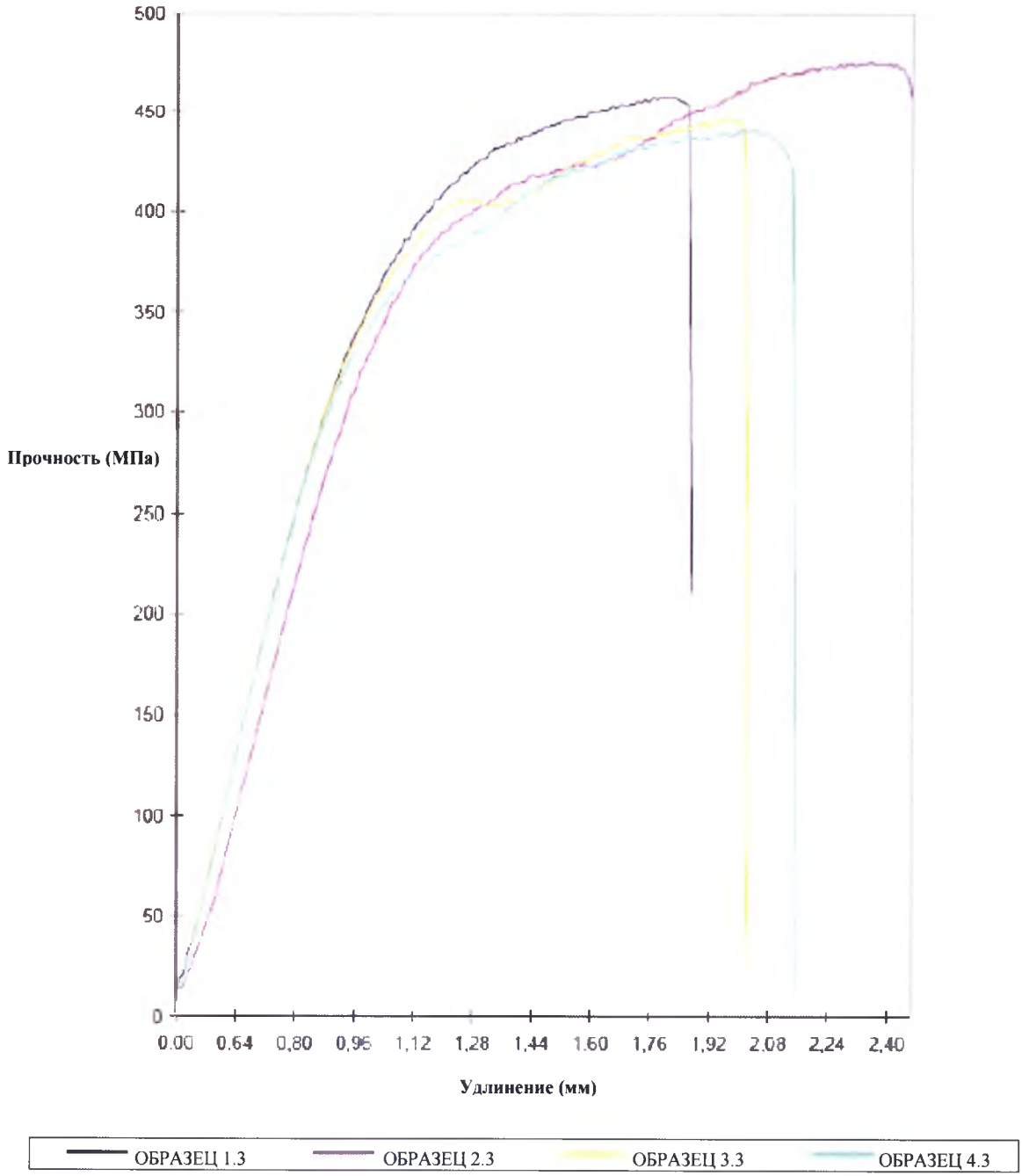
Испытания проведены в соответствии с IC 2000.04.

Название программы для образцов для оценки прочности на растяжение в системе Lloyd LR30K: TRAC2

Результаты:

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Графики прочности на изгиб для образцов материала Duosorb (30% β-ТКФ - 70% PLDLLA) спустя 3 года хранения



Средняя прочность на разрыв: 44,51 МПа/отклонение: 1,35
Средний модуль: 1 892 МПа/отклонение: 72

Результаты испытаний записаны в документе № RD710T30.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

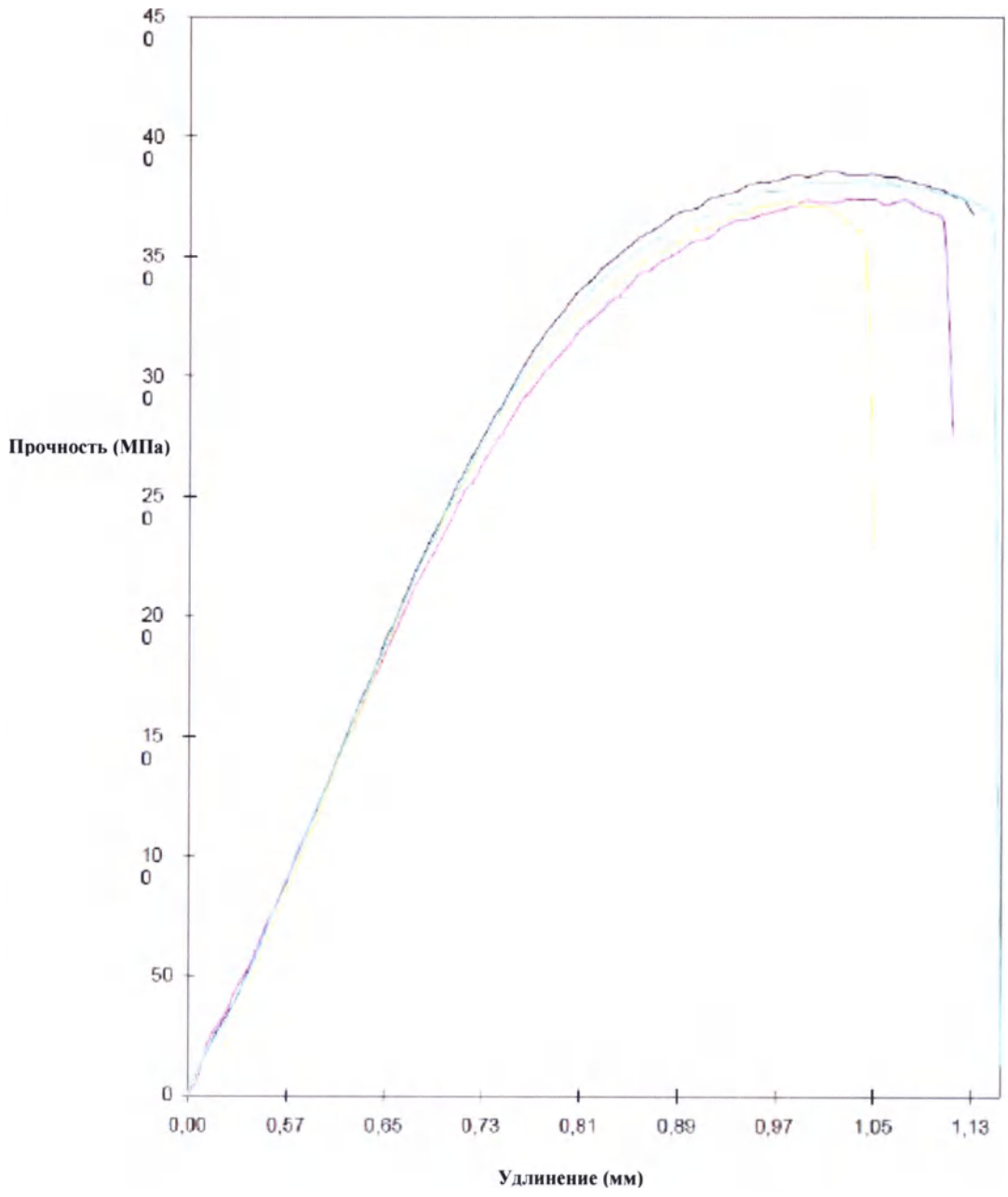
Измерение прочности на растяжение образцов материала Duosorb (30% β-ТКФ - 70% PLDLLA) спустя 3 года хранения

Испытания проведены в соответствии с IC 2000.04.

Название программы для образцов для оценки прочности на растяжение в системе Lloyd LR30K: TRAC2

Результаты:

Графики прочности на изгиб для образцов материала Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA спустя 3 года хранения



Средняя прочность на разрыв: 36,98 МПа/отклонение: 0,52
Средний модуль: 2 940 МПа/отклонение: 92

Результаты испытаний записаны в документе № RD710T60.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Результаты:

Образцы Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA

RD710 ОБРАЗЦЫ с содержанием β-ТКФ 30% (3 года хранения)	Прочность на разрыв при изгибе (МПа)	Отклонение прочности на разрыв при изгибе	Модуль упругости (МПа)	Отклонение модуля упругости	Прочность на разрыв при растяжении (МПа)	Отклонение прочности на разрыв при растяжении	Модуль растяжимости (МПа)	Отклонение модуля растяжимости	Молекулярная масса
	81,48	1,79	1 265	80	44,51	1,35	1 892	72	63 255

Образцы Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA

RD710 ОБРАЗЦЫ с содержанием β-ТКФ 60% (3 года хранения)	Прочность на разрыв при изгибе (МПа)	Отклонение прочности на разрыв при изгибе	Модуль упругости (МПа)	Отклонение модуля упругости	Прочность на разрыв при растяжении (МПа)	Отклонение прочности на разрыв при растяжении	Модуль растяжимости (МПа)	Отклонение модуля растяжимости	Молекулярная масса
	69,95	1,14	2 244	91	36,98	0,52	2 940	92	57 758

Таблица с результатами сравнения образцов для оценки прочности на растяжение и изгиб спустя 3 года хранения (и после асептического процесса (АП) стерилизации):

Влияние 3-летнего периода хранения на имплантаты в пакетах из ОПА/алюминия/ПЭ - Изученные показатели: механическая прочность и молекулярная масса										
ОБРАЗЦЫ с содержанием β-ТКФ 30%	Прочность на разрыв при изгибе (МПа)	Изменение АП	Модуль упругости (МПа)	Изменение АП	Прочность на разрыв при растяжении (МПа)	Изменение АП	Модуль растяжимости (МПа)	Изменение АП	Молекулярная масса	Изменение АП
После стерилизации RD540 Пакеты из материала на основе ОПА/алюминия/ПЭ	79,27	/	1 362	/	42,91	/	1 778	/	60 742	/
Спустя 3 года хранения Пакеты из материала на основе ОПА/алюминия/ПЭ	81,48	+3%	1 265	-8%	44,51	+4%	1 892	+6%	63 255	+4%
ОБРАЗЦЫ с содержанием β-ТКФ 60%	Прочность на разрыв при изгибе (МПа)	Изменение АП	Модуль упругости (МПа)	Изменение АП	Прочность на разрыв при растяжении (МПа)	Изменение АП	Модуль растяжимости (МПа)	Изменение АП	Молекулярная масса	Изменение АП
После стерилизации дозой от 27,9	69,3	/	2 174	/	34,21	/	2 675	/	61 249	/

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

до 31,4 кГр Пакеты из материала на основе ОПА/алюминия/ПЭ										
Спустя 3 года хранения Пакеты из материала на основе ОПА/алюминия/ПЭ	69,95	+1%	2 244	+3%	36,98	+8%	2 940	+10%	57 758	-7%

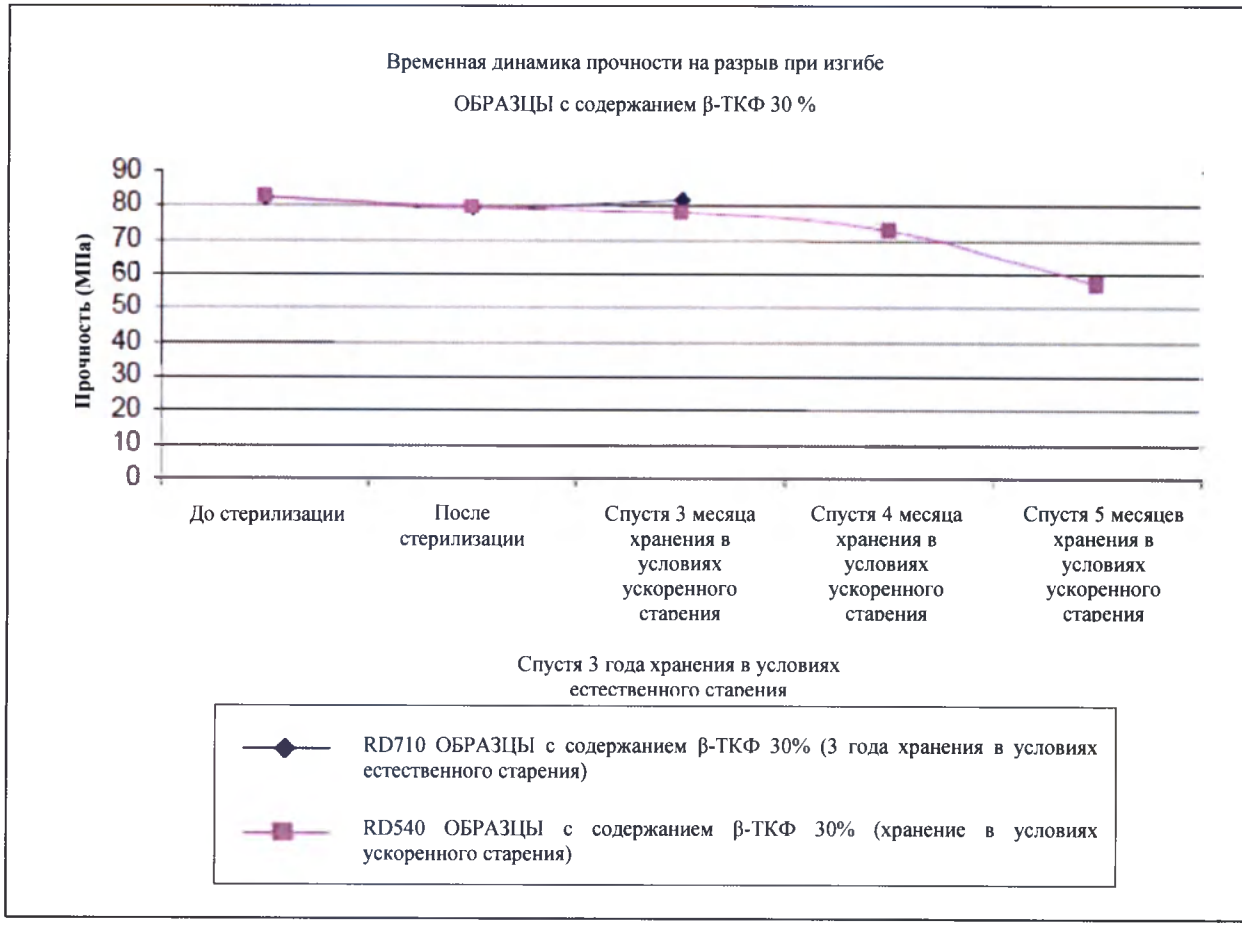
Сравнение результатов оценки прочности образцов материла Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA после хранения в условиях ускоренного и естественного старения:

RD710 ОБРАЗЦЫ с содержанием β-ТКФ 30% (3 года хранения)	Прочность на разрыв при изгибе (МПа)	Отклонение	Модуль упругости (МПа)	Отклонение	Прочность на разрыв при растяжении (МПа)	Отклонение	Модуль растяжимости (МПа)	Отклонение	Молекулярная масса
До стерилизации	82,21	1,54	1 369	33	44,26	1,22	1 832	42	281 591
После стерилизации/пакеты из материала на основе ОПА/алюминия/ПЭ	79,27	1,02	1 362	61	42,91	0,29	1 778	39	60 742
Спустя 3 года хранения Пакеты из материала на основе ОПА/алюминия/ПЭ	81,48	1,79	1 265	80	44,51	1,35	1 892	72	63 255

RD710 ОБРАЗЦЫ с содержанием β-ТКФ 30% (3 года хранения)	Прочность на разрыв при изгибе (МПа)	Отклонение	Модуль упругости (МПа)	Отклонение	Прочность на разрыв при растяжении (МПа)	Отклонение	Модуль растяжимости (МПа)	Отклонение	Молекулярная масса
До стерилизации	82,21	1,54	1 369	33	44,26	1,22	1 832	42	281 591
После стерилизации/пакеты из материала на основе ОПА/алюминия/ПЭ	79,27	1,02	1 362	61	42.91	0,29	1 778	39	60 742
Спустя 3 месяца хранения в условиях ускоренного старения	78,29	2,78	1 262	41	36,82	3,16	1 424	145	30 521
Спустя 4 месяца	72,73	3,1	1 353	56	40,2	1,11	1 755	109	18 220

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

хранения в условиях ускоренного старения									
Спустя 5 месяцев хранения в условиях ускоренного старения	56,88	7,87	1 332	32	31,8	5,39	1 732	61	12 721



Заключение:

Результаты оценки механической прочности и молекулярной массы образцов материалов Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA и Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA спустя 3 года хранения не отличаются от результатов оценки до и после стерилизации.

- Хранение образцов материалов Duosorb 30% β-ТКФ - 70% PLDLLA и Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA в течение 3 лет не оказывает значимого влияния на их механические свойства.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

26 Приложение 4. Валидация стерильной упаковки

Аттестация эксплуатационных качеств упаковки соэкструдированной алюминизированной пленки PerfecFlex с покрытием EZ Peel. – после двойной стерилизации и ускоренного старения, эквивалентного 5 годам

Цель: Подтвердить сохранение эффективности и эксплуатационных качеств соэкструдированной алюминизированной пленки PerfecFlex с покрытием EZ Peel, выполненной на двух вакуумных упаковщиках.

Сырьевой материал/номер партии

Соэкструдированная алюминизированная пленка PerfecFlex с покрытием EZ Peel., 75x160 мм – партии 151330 и 150684

Соэкструдированная алюминизированная пленка PerfecFlex с покрытием EZ Peel., 100x220 мм – партии 151331 и 132830

Пластина для наполнения Pullup – партия 151411

Используемое оборудование

- Универсальная машина для испытания на растяжение LLOYD LR50K
- Линейка длиной 20 см
- Ножницы
- Раствор метиленового синего
- Вакуумный упаковщик VAMA VB 450
- Вакуумный упаковщик MULTIVAC A 200

Порядок выполнения операций

Параметры применения упаковщика VAMA VB 450: T3V2

Параметры применения упаковщика Multivac A 200: T5.5 V2.5

Испытания проведены для соэкструдированной алюминизированной пленки PerfecFlex с покрытием EZ Peel

Для испытаний используются пакеты из соэкструдированной алюминизированной пленки размером 75x160, в которые вложены по одной пластине PullUp, помещенные в пакеты размером 100x220. Такой вариант представляет собой наихудший случай, следовательно, он используется в качестве модели.

Отбор проб проводится из 3 партий на 10 изделиях для каждого вида испытаний (на запаиваемость, отслаиваемость и герметичность).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Прочность запаивания: согласно стандарту NF EN 868- 5 Приложение D – согласно IC 99.02.

Отслаиваемость / ширина запаивания: согласно стандарту NF EN 868- 5 Приложение E – согласно IC 99.02.

Герметичность: согласно IC 2013.02

Партия 1:

Пакеты 75x160: упаковка от 27 мая 2015 г. (аттестация MULTIVAC) и от 09 июня 2015 г. (аттестация VAMA) – партия пакетов 150684, отбор 30 пакетов в начале цикла, отправка на двойную стерилизацию.

Пакеты 100x220: упаковка от 27 мая 2015 г. (аттестация MULTIVAC) и от 09 июня 2015 г. (аттестация VAMA) – партия пакетов 132830, отбор 30 пакетов в начале цикла, отправка на двойную стерилизацию.

Партия 2:

Пакеты 75x160: упаковка от 27 мая 2015 г. (аттестация MULTIVAC) и от 02 июня 2015 г. (аттестация VAMA) – партия пакетов 151330, отбор 30 пакетов в конце цикла, отправка на двойную стерилизацию.

Пакеты 100x220: упаковка от 27 мая 2015 г. (аттестация MULTIVAC) и от 09 июня 2015 г. (аттестация VAMA) – партия пакетов 151331, отбор 30 пакетов в конце цикла, отправка на двойную стерилизацию.

Партия 3:

Пакеты 75x160: упаковка от 28 мая 2015 г. (аттестация MULTIVAC) и от 12 июня 2015 г. (аттестация VAMA) – партия пакетов 150684, отбор 30 пакетов в начале цикла, отправка на двойную стерилизацию.

Пакеты 100x220: упаковка от 28 мая 2015 г. (аттестация MULTIVAC) и от 12 июня 2015 г. (аттестация VAMA) – партия пакетов 132830, отбор 30 пакетов в начале цикла, отправка на двойную стерилизацию.

Сводные результаты:

MULTIVAC A 200

		Соэкструдированная алюминизированная пленка PerfecFlex с покрытием EZ Peel (OPA/Alu/Peel)					
		75x160			100x220		
		Прочность запаивания (Н)	Ширина запаивания (мм)	Герметичность (да/нет)	Прочность запаивания (Н)	Ширина запаивания (мм)	Герметичность (да/нет)
PerfecFlex	Партия 1	6,9 ± 0,2	8	Да Отсутствие перфораций	5,8 ± 0,6	8	Да Отсутствие перфораций
	Партия 2	5,1 ± 0,2	8	Да Отсутствие перфораций	5,2 ± 0,3	8	Да Отсутствие перфораций
	Партия 3	6,6 ± 0,4	8	Да Отсутствие перфораций	5,9 ± 0,3	8	Да Отсутствие перфораций

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

		Соэкструдированная алюминизированная пленка PerfecFlex с покрытием EZ Peel (OPA/Alu/Peel)					
		75x160			100x220		
		Прочность запаивания (Н)	Ширина запаивания (мм)	Герметичность (да/нет)	Прочность запаивания (Н)	Ширина запаивания (мм)	Герметичность (да/нет)
PerfecFlex	Партия 1	7,5 ± 0,4	8,7 ± 0,7	Да Отсутствие перфораций	6,9 ± 1,0	9,0 ± 1,0	Да Отсутствие перфораций
	Партия 2	6,2 ± 0,5	8,6 ± 0,8	Да Отсутствие перфораций	6,8 ± 1,1	9,4 ± 0,6	Да Отсутствие перфораций
	Партия 3	7,0 ± 0,3	8,6 ± 0,5	Да Отсутствие перфораций	6,6 ± 0,4	8,7 ± 0,8	Да Отсутствие перфораций

Примечание: Во время испытаний на отслаиваемость для всех пакетов не должно быть расслаивания более 10 мм от сварного шва.

Отсутствие перфорации и проникновения окрашенного раствора в ходе испытаний на герметичность для всех пакетов.

Анализ

Соэкструдированная алюминизированная пленка PerfecFlex с покрытием EZ Peel имеют схожие эксплуатационные качества запаивания, выполненного на вакуумном упаковщике Multivac A 200 и на вакуумном упаковщике VAMA VB 450.

Заключение

Испытания, проведенные на пакетах из соэкструдированной алюминизированной пленки PerfecFlex с покрытием EZ Peel после стерилизации и ускоренного старения, эквивалентного 5 годам, соответствуют установленным критериям.

Результаты сопоставимы с результатами испытаний, проведенных до и после двойной стерилизации.

Проведенные испытания позволяют оценить эксплуатационные качества 2-х вакуумных упаковщиков: Multivac A 200 и VAMA VB 450.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

27 Приложение 5. Отчет о биосовместимости

27.1 Биологические характеристики нового композиционного материала β-ТКФ/PLDLLA, применяемого в хирургии позвоночника: исследования In vitro и in vivo

Цель: Цель данного исследования заключалась в том, чтобы оценить биологические характеристики композиционных материалов на основе PLDLLA/β-ТКФ in vitro и in vivo и сделать вывод относительно потенциальной возможности их применения в костной хирургии. Изготовление образцов с повышенным содержанием β-ТКФ (0–60% мас. %) осуществлялось методом литьевого формования. В исследовании in vitro проводилась оценка воспалительного потенциала путем определения уровня секреции ИЛ-1 моноцитами, пролиферации клеток (путем подсчета) и фенотипической экспрессии (ЩФ и коллагена I типа) в остеогенных клетках человека. Исследование in vivo проводилось с использованием имплантатов цилиндрической формы, изготовленных из композиционных материалов и содержащих 0, 60% или 100% β-ТКФ. Имплантаты были установлены в бедренную кость кроликов по протоколу, предложенному Катхагеном. С целью последующего сравнения материалов каждому животному в одно бедро был установлен имплантат с 60%-м содержанием β-ТКФ, а в другое бедро – имплантат с 0 или 100%-м содержанием β-ТКФ. Каждый материал и период имплантации исследовался на группе из пяти животных, таким образом, в общей сложности использовалось 30 животных. Это исследование показало, что увеличение содержания β-ТКФ в полимерной матрице молочной кислоты дозозависимым образом стимулирует пролиферацию остеогенных клеток человека и синтез внеклеточного костного матрикса. Результаты исследования in vivo показывают, что по сравнению с чистой PLDLLA, композиционные материалы, содержащие трикальцийфосфат, имели более высокую скорость деградации, вызывали менее выраженную воспалительную реакцию и способствовали развитию контактного остеогенеза. С точки зрения остеогенеза, композиционный материал, содержащий 60% β-ТКФ, не уступал костным трансплантатам из чистого трикальцийфосфата. По-видимому, этот материал пригоден для изготовления внутрикостных имплантатов, устанавливаемых в ситуациях с высоким уровнем механического напряжения.

ВВЕДЕНИЕ

β-трикальцийфосфат (β-ТКФ) является остеокондуктивным, абсорбируемым материалом, который используется в виде пористой керамики. Этот материал хорошо зарекомендовал себя в качестве заменителя костной ткани, а также при изготовлении имплантатов, используемых для реконструкции костей. В течение многих лет ТКФ успешно применяется в качестве дополнения или альтернативы для аутологичных костных трансплантатов, он обладает доказанной клинической эффективностью по многим показаниям. Но, как и любой керамический материал, ТКФ обладает определенной хрупкостью, имплантаты из этого материала внезапно разрушаются при отсутствии каких-либо пластических напряжений, что ограничивает клиническое применение ТКФ в хирургии конструкциями с низким уровнем напряжения.

С другой стороны, биоразлагаемые полимеры на основе алифатических сложных полиэфиров α-гидроксикислот, таких как сополимер L-лактида и DL-лактида (PLDLLA),

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

по модулю упругости близки к натуральной кортикальной кости и могут сохранять высокую прочность в течение длительного времени. Однако эти материалы могут вызывать неспецифический воспалительный тканевый ответ, что замедляет процесс заживления/ консолидации или активирует остеолитические реакции.

Для преодоления указанных недостатков были разработаны новые композиционные материалы на основе фосфатов кальция и сложных полиэфиров, проведена их оценка in vitro и in vivo. В отличие от «чистых» полимеров, композиционные материалы дозозависимым образом стимулируют фенотипическую экспрессию в остеогенных клетках, способствуют уменьшению реакции организма на инородные тела и улучшают заживление кости. В различных исследованиях оценивались материалы с разным содержанием фосфата кальция (гидроксиапатита (ГА) или β-ТКФ) – от 5 до 60 мас. %. Материалы с низким содержанием минералов (10 мас. %) могут вызывать умеренную воспалительную реакцию и, по сравнению с чистым сополимером L-лактида и DL-лактида (PLDLLA), не приводят к значимому улучшению ответа со стороны бедренной кости овец, поскольку повышенное содержание ГА в той же модели улучшает заживление кости и снижает воспалительный ответ костной ткани. Сходные результаты были получены и при имплантации композитов PLDLLA/β-ТКФ (массовая доля 70/30) в нижнюю челюсть и голень у собак; такие имплантаты постепенно замещаются нормальной костной тканью, не вызывая нежелательных реакций. Также сообщалось о существенном повышении степени и качества заживления кости у кроликов и крыс при использовании композиционных материалов, содержащих до 60 мас. % фосфата кальция.

Цель данного исследования заключалась в том, чтобы оценить биологические характеристики композиционных материалов на основе PLDLLA/β-ТКФ с повышенным содержанием минералов (0–60 мас. %) in vitro и in vivo, определить влияние концентрации β-ТКФ на поведение остеогенных клеток человека и реакцию костной ткани, а также сделать вывод относительно потенциальной возможности применения этих материалов в костной хирургии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы

Гранулы β-ТКФ получали путем гранулирования порошка β-ТКФ, очищенного от ГА и пирофосфата кальция, и последующего спекания на воздухе при температуре 1000°C. Качество очистки контролировали методами инфракрасной спектрометрии и рентгеновской дифракции. Затем гранулы просеивали через сита с размером отверстий менее 125 мкм. Смеси β-ТКФ и PLDLLA в соответствующих массовых соотношениях («Пурак Биохем» (Purac Bio-Chem), Горинхем, Нидерланды) готовили путем смешивания компонентов при температуре 60 ± 5 °C на воздухе в течение 24 часов, а затем придавали нужную форму и объем методом литьевого формования. Полученные образцы композиционных материалов стерилизовали гамма-излучением (25 кГр).

Керамические образцы из чистого β-ТКФ («Эс.Би.Эм. САС» (S.B.M. SAS), Лурд, Франция), без примесей ГА и пирофосфата кальция, имели суммарный поровый объем

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

50 ± 5% при размере пор 5–400 мкм. Качество очистки контролировали методами инфракрасной спектрометрии и рентгеновской дифракции.

Характеристики материалов приведены в таблице I.

Исследование *in vitro*

В исследовании *in vitro* осуществлялась оценка воспалительного потенциала путем определения уровня секреции ИЛ-1α моноцитами, пролиферации клеток (путем подсчета) и фенотипической экспрессии (щелочной фосфатазы (ЩФ) и коллагена I типа) в остеогенных клетках человека при контакте с образцами композиционных материалов PLDLLA/ β-ТКФ (l = 2 мм/ $\varnothing$ = 10 мм), содержащих 0, 30 и 60 мас. % β-ТКФ.

Таблица I

Характеристики образцов

Номинальное содержание β-ТКФ (мас. %)	Фактическое содержание β-ТКФ (мас. %)	Суммарный поровый объем (%)	M_v (кДа)
0	0	3 (1)[a]	115 (4)
30	31 (2)	8 (1)	85 (2)
60	59 (4)	11 (2)	78 (4)
100	100	51 (5)	

Приведенные значения рассчитывались как среднее арифметическое измерений, выполненных на пяти образцах каждой произведенной партии; M_v – молекулярная масса, определяемая путем измерения характеристической вязкости.
[a] В скобках приведено среднеквадратическое отклонение.

Оценка клеточной пролиферации выполнялась с использованием остеогенных клеток, полученных из костного мозга человека, поскольку рассматриваемые композиционные материалы предназначаются для использования в качестве костных имплантатов. Клетки высевали с исходной плотностью 5 000 клеток/см^2 в лунки предметного стекла (среда Дульбекко, модифицированная по способу Исков (IMDM) + фетальная телячья сыворотка (SVF), объемная доля 10%), содержащие образцы материала (по 36 лунок на каждый материал), а затем инкубировали, увеличивая продолжительность инкубации вплоть до 27 дней. Подсчет клеток в счётной камере Малассе осуществляли после трипсинизации клеточных слоев. Определение активности щелочной фосфатазы (ЩВ) осуществлялось колориметрическим методом с использованием субстрата п-нитрофенилфосфата. Для этого клетки осаждали путем центрифугирования суспензий, а полученную клеточную массу замораживали. Для оценки синтеза коллагена в лунки с образцами высевали клетки с начальной плотностью 40 × 10^3 клеток/см^2, стекла инкубировали в течение 48 часов, меняя культуральную среду (IMDM + 1% SVF) через 24 часа. Внеклеточный и внутриклеточный коллаген оценивали отдельно колориметрическим методом (Kit Biocolor S2000). Для оценки воспалительного потенциала моноциты-макрофаги, выделенные из периферической крови человека, культивировали в контакте с исследуемыми материалами (3,4 × 10^6 кл/лунка) в среде HAM F12, дополненной 10 об. % SVF и антибиотиками). Контакт с материалом может активировать клетки, вызывая синтез и секрецию цитокинов, в частности ИЛ-1α, что свидетельствует о развитии воспалительной реакции. Плотность клеток, находящихся в контакте с материалом, оценивали через 24 и

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

72 ч по описанному ранее протоколу. Также определяли количество внеклеточного и внутриклеточного ИЛ-1α, секретируемого клетками (ИФА-набор для определения концентрации интерлейкина 1-α «Кайман» (Cayman)). Лунка, содержащая клеточную культуру, использовалась в качестве отрицательного контроля, а культуральная среда, содержащая 10 мкг/мл липополисахаридов – в качестве положительного контроля.

Исследование *in vivo*

Исследование *in vivo* проводилось с использованием имплантатов цилиндрической формы (*l*=8 мм/ *Ø* = 6 мм), изготовленных из композиционных материалов и содержащих 0, 60% или 100% β-ТКФ. Имплантаты устанавливались в бедренную кость кроликов по протоколу, предложенному Катхагеном.

С целью последующего сравнения материалов каждому животному в одно бедро был установлен имплантат с 60%-м содержанием β-TCP, а в другое бедро – имплантат с 0 или 100%-м содержанием β-ТКФ. Каждый материал и период имплантации исследовался на группе из пяти животных, таким образом, в общей сложности использовалось 30 животных. Все животные были умерщвлены путем введения летальной дозы анестетика через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации. Бедренные кости кроликов фиксировали в 4% растворе формальдегида в течение нескольких недель. Каждую бедренную кость перепиливали над мыщелками в поперечном направлении и между мыщелками, чтобы добиться поперечного рассечения имплантата. Затем фрагменты промывали водой и деминерализовали в 5%-ом растворе динатрия ЭДТА. Имплантаты, содержащие PLDLLA, дегидратировали в серии растворов этанола возрастающей концентрации, а затем растворяли в хлороформе в течение нескольких часов. Затем фрагменты бедренной кости помещали в абсолютный этанол на 24 часа. После этого их погружали в раствор гидроксиэтилметакрилата (ГЭМА) на 48 часов, а затем на 24 часа – в раствор ГЭМА, содержащий активатор. После этого 5-мкм срезы полученных костных блоков окрашивали раствором Гимзы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование *in vitro*

Прежде всего, результаты исследования показали, что состав рассмотренных материалов не оказывал достоверного влияния (согласно критерию Манна-Уитни) на секрецию ИЛ-1α во внутриклеточных или внеклеточных компартментах. Концентрации, измеренные на каждом материале, были сопоставимы со значениями, полученными для отрицательного контроля, что в 10 раз меньше, чем для положительного контроля, независимо от продолжительности инкубации. Аналогичные результаты были получены в отношении пролиферации моноцитов. Ни один из рассмотренных материалов не оказывал цитотоксического действия.

Результаты оценки пролиферации остеогенных клеток (ОК) костного мозга представлены на рис. 1. На этом рисунке показано изменение количества ОК в зависимости от продолжительности культивирования для различных материалов. Плотность клеток увеличивалась не только со временем, но и с увеличением содержания β-ТКФ в

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

композиционном материале. Через 3 дня культивирования влияние, оказываемое составом имплантата, достигло уровня статистической значимости (согласно критерию Манна-Уитни). Например, в конце теста (через 27 дней), количество остеогенных клеток на поверхности 60%-го материала (61 000 ± 3 500 кл/см^2) было на 220% выше, чем на поверхности 0%-ого (27 300 ± 300 кл/см^2) и на 120% выше, чем на поверхности 30%-го материала (42 500 ± 3600 кл/см^2). Активность ЩФ была сопоставимой для всех материалов, однако содержание β-ТКФ в композиционном материале оказывало достоверное влияние на синтез коллагена I типа. Количество фиксированного коллагена во внеклеточном матриксе, оцениваемое из расчета на одну лунку [рис. 2 (a)] или на 10^6 клеток [рис. 2 (b)], возрастало с увеличением содержания ТКФ, достигая максимума при концентрации минералов, равной 60%.

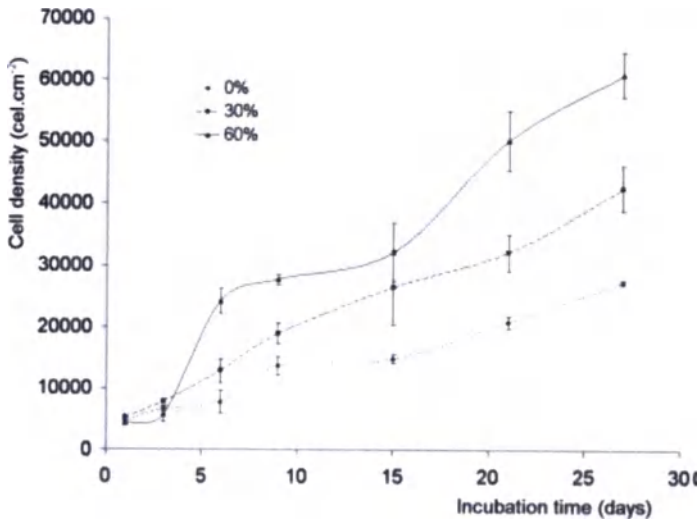


Рисунок 1. Изменение плотности остеогенных клеток человека на поверхности различных композиционных материалов в зависимости от продолжительности инкубационного периода

Cell density (cell.cm^{-2}) — Плотность клеток (кл/см^2)
Incubation time (days) — Продолжительность инкубации (дни)

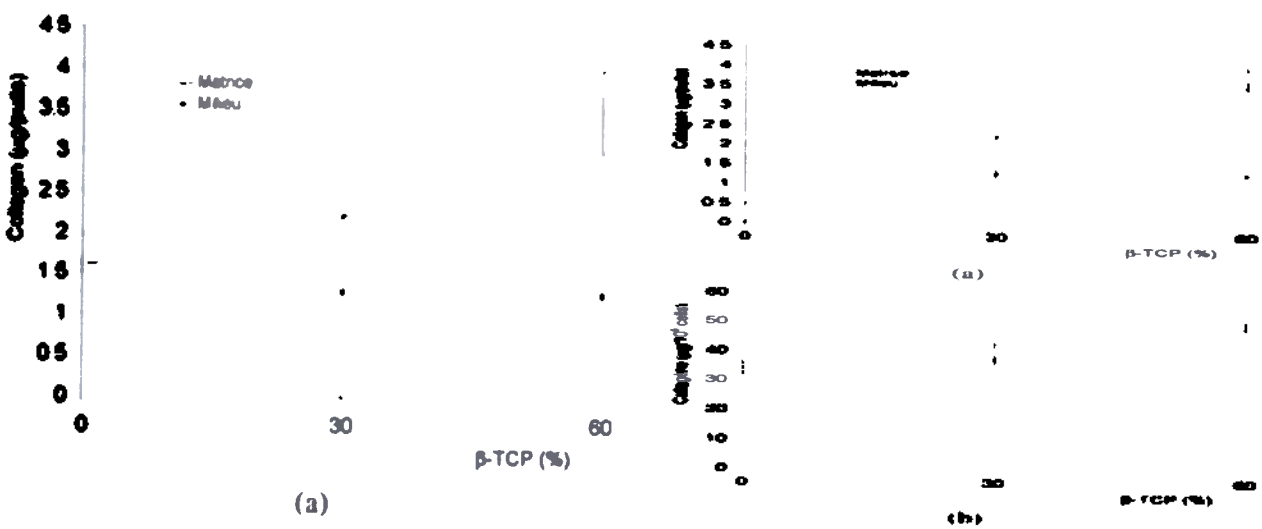


Рисунок 2. (a) Зависимость образования коллагена I типа (из расчета на одну лунку) от содержания β-ТКФ в исследуемых материалах. (b) Зависимость образования коллагена I

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

типа во внеклеточном матриксе (из расчета на 10^6 клеток) от содержания β-ТКФ в исследуемых материалах.

Collagen (μg/puits)	Коллаген (мкг/лунка)
Matrice	Матрица
Milieu	Среднее
β-TCP	β-ТКФ (%)
Collagen (μg/10^6 cells)	Коллаген (мкг/10^6 кл)

Исследование *in vivo*

В имплантатах из чистой PLDLLA признаки деградации не были обнаружены даже при самом длительном сроке имплантации. Имплантаты были окружены соединительной тканью с большим количеством макрофагов (рис. 3). Через 6 месяцев в некоторых макрофагах наблюдались фагоцитированные кристаллические частицы, при этом структура имплантата сохранялась. Выявлено несколько костных трабекул, находящихся в непосредственном контакте с имплантатами, через 6 месяцев в зоне контакта с материалом наблюдались зоны оссификации, разделенные тонким (в несколько микронов) слоем метахроматического материала. На границе контакта по-прежнему присутствовали макрофагальные клетки и коллаген.

При анализе композиционных материалов были обнаружены фрагменты костной ткани, которые находились в непосредственном контакте с имплантатами вскоре после имплантации. Эти фрагменты содержали остатки хрящевого матрикса и, вероятно, образовались в результате оссификации хондроида (рис. 4). Через 3 месяца имплантат продемонстрировал признаки деградации. В результате инфильтрации рыхлой соединительной ткани, содержащей костные трабекулы, произошла частичная деградация имплантата. Следует отметить, что в этих областях наблюдалось малое количество макрофагов. По внешнему виду они не отличались от наблюдаемых в зоне контакта с пористой керамикой из чистого β-ТКФ. Костная ткань находилась в непосредственном контакте с имплантатом. Через 6 месяцев в некоторых имплантатах произошел разлом. Фрагменты были относительно одинаковыми по размеру – несколько сотен микрон. Между фрагментами образовалась сеть костных трабекул (рис. 5).

Наблюдалось несколько макрофагов, содержащих полимерные частицы, однако они были весьма малочисленны. В целом, поверхность была эродирована, содержала многочисленные углубления глубиной в несколько сотен микрон. Свободные керамические частицы попали в трабекулы или медуллярные полости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований *in vitro* показывают, что увеличение содержания ТКФ в имплантатах на основе полимерной молочной кислоты стимулирует пролиферацию остеогенных клеток человека и синтез внеклеточного костного матрикса. Возрастание плотности клеток с увеличением содержания β-ТКФ в композиционном материале свидетельствует о том, что пролиферация клеток была вызвана присутствием β-ТКФ. Оценка синтеза коллагена во внеклеточном матриксе показала аналогичное увеличение количества коллагена в пересчете на одну клетку, что также свидетельствует о том, что

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

присутствие β-ТКФ в полимерной матрице стимулирует клеточную активность. Наилучшие результаты наблюдались при использовании композиционного материала с самым высоким содержанием минералов (60 мас. %). Известно, что динамика процессов заживления и консолидации кости путем эндохондральной оссификации напрямую связана с рекрутингом и фенотипической экспрессией остеогенных клеток в пораженном сегменте. Поэтому, с точки зрения консолидации кости, композиционные материалы могут быть более эффективными, чем чистые полимеры. В исследовании *in vitro* было показано, что добавление минералов улучшает биологическое поведение имплантатов. Эти результаты подтверждают гипотезы о материалах на основе PLDLLA/ β-ТКФ, а также более общую гипотезу о композиционных системах «абсорбируемый полиэфир–фосфаты кальция», которая заключается в том, что присутствие минералов в полимерной матрице интенсифицирует процессы пролиферации и фенотипической экспрессии остеогенных клеток *in vitro*.

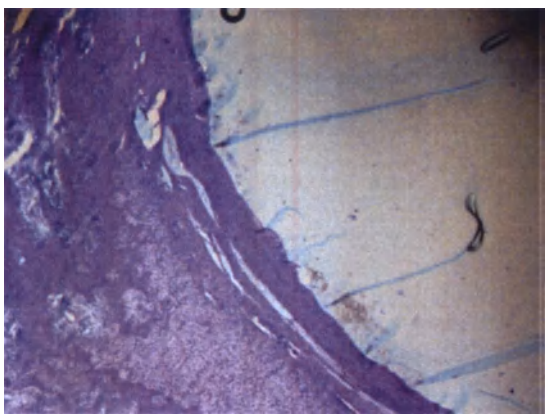


Рисунок 3. Плотная соединительная ткань, окружившая имплантаты из PLDLLA вскоре после имплантации. Зона оссификации развивается на некотором расстоянии от имплантата (окрашивание: толуидиновый синий, увеличение ×40).

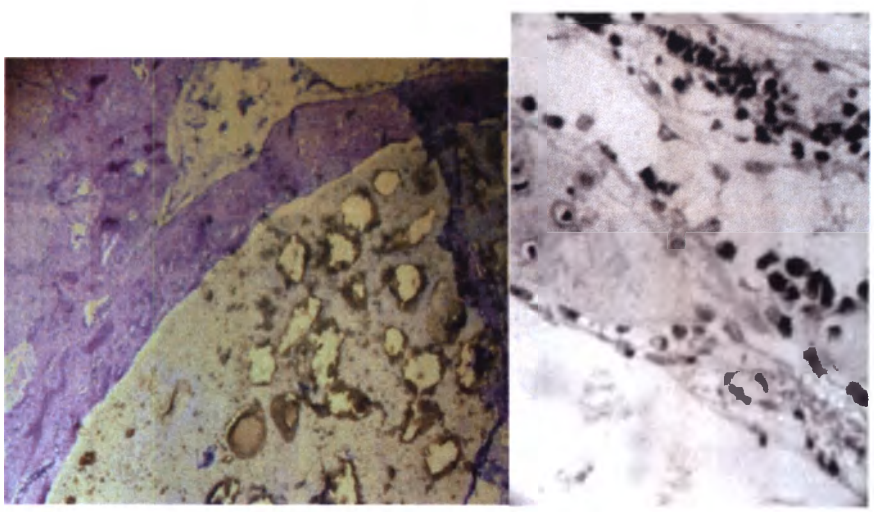


Рисунок 4. (a) Начальная стадия деградации композиционного материала. В целом структура имплантатов аналогична PLDLLA (окрашивание: толуидиновый синий). (b) Фрагмент костной трабекулы, контактирующей с композиционным материалом. Признаки реакции на инородное тело отсутствуют (окрашивание: толуидиновый синий, увеличение ×40).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

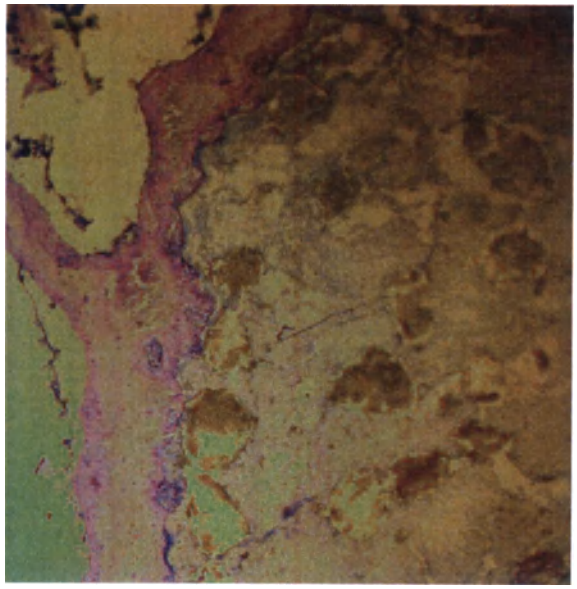


Рисунок 5. Неоднородная структура поверхности композиционного материала через 3 месяца. Частицы фосфата кальция высвобождаются из матрицы и интегрируются в костную ткань (окрашивание: толуидиновый синий, увеличение ×300).

Эти результаты также подтверждаются данными гистологического исследования, которые четко показывают, что имплантаты на основе чистой PLDLLA повсеместно окружены слоем соединительной ткани с большим количеством макрофагов, независимо от длины имплантата, тогда как при использовании композиционных материалов уже в первые несколько месяцев наблюдался рост костной ткани в непосредственном контакте с имплантатами, с постепенным созреванием к концу исследования. При этом заметной активации макрофагов не наблюдалось. Таким образом, с точки зрения консолидации кости *in vivo*, композиционные материалы могут быть более эффективными, чем чистая PLDLLA, обладая при этом такими же свойствами, как керамика из 100%-го β-ТКФ. Этот результат не удивителен, если рассмотреть свойства компонентов такого композиционного материала по отдельности. Известно, что чистые полимеры на основе молочной кислоты не оказывают цитотоксического действия и не вызывают воспаления *in vitro*, однако могут инициировать воспалительную реакцию *in vivo*, что подтверждается клиническими наблюдениями. Чистый β-ТКФ, напротив, способствует заживлению кости посредством остеокондукции и обрастает здоровой костной тканью, содержащей активные остеогенные клетки, без промежуточного фиброзного слоя. Таким образом, рассмотренные и аналогичные им композиционные материалы проявляют «гибридное» биологическое поведение, и, по мере увеличения содержания минералов, по своим свойствам приближаются к чистому ТКФ. Какие же механизмы задействованы в этом процессе?

Имплантаты на основе чистой полимолочной кислоты абсорбируются медленно, в течение нескольких лет, в зависимости от объема имплантата. Основным механизмом деградации является внутренний гидролиз, приводящий к внезапному высвобождению частиц разлагающегося полимера или мономера в конце процесса резорбции, что увеличивает кислотность в периимплантационной области. На этом этапе в фиброзной воспалительной ткани на поверхности имплантата наблюдается большое количество активных

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

макрофагов, содержащих частицы, образующиеся в результате гидролитической деградации. При отсутствии других причин, запускающих механизм активации макрофагов, можно предположить, что развитию этой реакции способствует увеличение концентрации мономера (падение pH) и рост количества мелких «фагоцитируемых» частиц. Мы же наблюдали значительную резорбцию имплантатов из композиционного материала а, следовательно, и полимера, без каких-либо признаков воспаления. Через 6 месяцев глубина поверхностной эрозии достигала нескольких сотен микрон, при этом наблюдалось очень малое количество макрофагов, некоторые из которых содержали полимерные частицы. Поэтому нельзя утверждать, что активация клеток во время резорбции полимерной матрицы обусловлена исключительно присутствием этих частиц. Мы знаем, что подкисление, сопровождающее процесс разложения полимеров молочной кислоты, также может вызывать воспалительную реакцию. В систематическом исследовании *in vitro* Лин и др. определяли pH растворов, содержащих различные композиционные материалы на основе сополимера L-лактида и DL-лактида (PDLA)/ТКФ. У чистого полимера pH стабилизировался на уровне 2,3, а у всех материалов, содержащих минералы, – на уровне 5, что свидетельствует о влиянии β-ТКФ на кислотность раствора. Автор объясняет этот результат более медленной кинетикой деградации композиционных материалов по сравнению с чистыми полимерами. Однако другие авторы подтвердили наше заключение о том, кинетика деградации возрастает с увеличением содержания минералов. Этот вывод, сделанный нами по результатам гистологического анализа, позволяет утверждать, что β-ТКФ стимулирует кинетику деградации композиционного материала и повышает pH раствора. Это может объясняться тем фактом, что частицы ТКФ увеличивают проницаемость материала, что приводит к более равномерному гидролизу полимерной матрицы в жидкой среде, тогда как гидролиз чистых полимерных материалов начинается с поверхности. В растворе β-ТКФ проявляет щелочные свойства и может нейтрализовывать кислотное действие гидролизованных полимерных цепей. β-ТКФ, будучи растворимым в кислых средах, растворяется в гидролизованном полимере, тем самым предотвращая подкисление среды. Это также может объяснять наблюдаемый высокий уровень активности остеобластов, поскольку развитие остеогенных клеток человека стимулируются продуктами растворения материалов, содержащих ионы кальция и фосфатов, таких как β-ТКФ. В общем случае активность остеобластов и время заживления могут быть связаны с концентрацией растворенных ионов фосфатов и кальция, т.е. с кинетикой растворения веществ с ионной кристаллической решеткой. Такая интерпретация согласуется с нашими наблюдениями и результатами крупных научных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это исследование показало, что увеличение содержания β-ТКФ в полимерной матрице молочной кислоты дозозависимым образом стимулирует пролиферацию остеогенных клеток человека и синтез внеклеточного костного матрикса.

Результаты исследования *in vivo* показывают, что по сравнению с чистой PLDLLA композиционные материалы, содержащие трикальцийфосфат, имели более высокую скорость деградации, вызывали менее выраженную воспалительную реакцию и способствовали развитию контактного остеогенеза.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

С точки зрения остеогенеза композиционный материал, содержащий 60% β-ТКФ, не уступал костным трансплантатам из чистого трикальцийфосфата. По-видимому, этот материал пригоден для изготовления внутрикостных имплантатов, устанавливаемых с целью консолидации и заживления кости. Должны быть проведены дополнительные исследования для оценки способности такого композиционного материала сохранять достаточную механическую прочность в течение времени, необходимого для обеспечения безопасной коррекции или стабилизации имплантированных костных фрагментов.

27.2 Информация о сенсибилизации

Данное исследование проведено с целью оценки контактного сенсибилизирующего потенциала испытуемого изделия у морских свинок-альбиносов после введения полярного и неполярного экстракта.

Исследование включало фазу индукции (внутрикожное введение экстракта с концентрацией 100% и поверхностное нанесение на кожу экстракта с концентрацией 100%) с использованием полярного или неполярного экстракта **COM6010030, Винта интерферентного рассасывающегося ComposiTCP 60 с полной резьбой 10х30 мм, серия № 132945**, в группах 2 или 4, включавших по 10 морских свинок соответственно, 14-дневную фазу отдыха и фазу провокации с однократным поверхностным нанесением на кожу испытуемых экстрактов с концентрацией 100% и носителя экстракта и накладыванием окклюзионной повязки на 24 часа. Протокол испытания был разработан в соответствии с *Руководством ОЭСР № 406 от 17 июля 1992 г. и Международным стандартом ISO 10993-10 (август 2010 г.) по оценке биологического действия медицинских изделий «Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия»*.

После снятия окклюзионной повязки (завершение фазы провокации) у особей из групп введения полярного испытуемого экстракта макроскопических кожных реакций аллергического характера не наблюдалось.

Кожные реакции непереносимости были выявлены у особей из группы отрицательного контроля.

У 20% (2 из 10) особей из группы введения неполярного испытуемого экстракта наблюдалась легкая эритема только через 24 часа после снятия окклюзионной повязки (завершение фазы провокации). Спустя 48 часов макроскопические кожные реакции аллергического характера отсутствовали.

У 40% (2 из 5) особей из группы отрицательного контроля легкая эритема наблюдалась только через 24 часа после снятия окклюзионной повязки.

В связи с обнаружением признаков раздражения кожи у особей из контрольной группы сенсибилизирующий потенциал оценивался только по тем реакциям в группах активного лечения, которые превышали по тяжести наиболее интенсивные реакции в контрольной группе. Таким образом, в ходе оценки после снятия окклюзионной повязки (завершение фазы провокации) у особей из группы введения неполярного испытуемого экстракта макроскопических кожных реакций аллергического характера зарегистрировано не было.

Так, на основании полученных результатов было вынесено заключение о том, что в указанных экспериментальных условиях полярные и неполярные экстракты испытуемого

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

изделия **COM6010030, Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10x30 мм, серия № 132945**, не оказывают сенсибилизирующего действия на кожу на основании Международного стандарта NF EN ISO 10993-10.

ОТЧЕТ ОБ ИСПЫТАНИИ

ИСПЫТУЕМОЕ ИЗДЕЛИЕ

• Идентификационные данные, присвоенные спонсором: **COM6010030 - 1. Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10x30 мм, серия № 132945**
• Дата получения: 10 апреля 2014 г.
• Количество: 6 x 2 г
• Контейнер: картонная коробка (n = 6)
• Номер серии: 132945
• Дата изготовления: октябрь 2013 г.
• Форма: твердое вещество
• Цвет: перламутрово-белый
• Условия хранения: 6 ± 3°C в защищенном от света месте
• Дата окончания срока годности: октябрь 2016 г.
• Состав: Duosorb 60% β-ТКФ - 40% PLDLLA

Изделию был присвоен следующий кодовый номер: **РН-14/0198.**

В данном исследовании были рассмотрены полярный и неполярный экстракты испытуемого изделия.

Приготовление полярного экстракта

Для первой индукционной пробы:
Был приготовлен экстракт испытуемого изделия **COM6010030 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 10x30 мм, серия № 132945**, с концентрацией 0,2 г/мл в физиологическом растворе. Для этого в мерную колбу, содержащую 2,1187 г испытуемого изделия, добавили 10,59 мл физиологического раствора с концентрацией 0,9% («Купер» (Cooper), серия № 19GG12GA).

Для получения экстракта содержимое колбы осторожно перемешивали в течение 70 часов при температуре от 39,2 до 39,9°C.

В качестве контроля использовали физиологический раствор («Купер» (Cooper), серия № 19GG12GA), выдержанный в тех же экспериментальных условиях.

Для второй индукционной пробы:
Был приготовлен экстракт испытуемого изделия **COM6010030 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10x30 мм, серия № 132945**, с концентрацией 0,2 г/мл в физиологическом растворе. Для этого в мерную колбу, содержащую 2,1077 г испытуемого изделия, добавили 10,54 мл физиологического раствора с концентрацией 0,9% («Купер» (Cooper), серия № 19GG12GA).

Для получения экстракта содержимое колбы осторожно перемешивали в течение 70 часов при температуре от 36,9 до 37,8°C.

В качестве контроля использовали физиологический раствор («Купер» (Cooper), серия № 19GG12GB), выдержанный в тех же экспериментальных условиях.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Для фазы провокации:
Был приготовлен экстракт испытуемого изделия **COM6010030 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10x30 мм, серия № 132945**, с концентрацией 0,2 г/мл в физиологическом растворе. Для этого в мерную колбу, содержащую 2,0909 г испытуемого изделия, добавили 10,45 мл физиологического раствора с концентрацией 0,9% («Купер» (Cooper), серия № 19GG12GB).

Для получения экстракта содержимое колбы осторожно перемешивали в течение 71 часа и 40 минут при температуре от 36,4 до 37,7°С.

В качестве контроля использовали физиологический раствор («Купер» (Cooper), серия № 19GG12GB), выдержанный в тех же экспериментальных условиях.

Приготовление неполярного экстракта
Для первой индукционной пробы:
Был приготовлен экстракт испытуемого изделия **COM6010030 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10x30 мм, серия № 132945**, с концентрацией 0,2 г/мл в хлопковом масле. Для этого в мерную колбу, содержащую 2,1065 г испытуемого изделия, добавили 10,53 мл хлопкового масла («СИГМА» (SIGMA), серия № MKBN8713V).

Для получения экстракта содержимое колбы осторожно перемешивали в течение 70 часов при температуре от 39,2 до 39,9°С. В качестве контроля использовали хлопковое масло («СИГМА» (SIGMA), серия № MKBN8713V), выдержанное в тех же экспериментальных условиях.

Для второй индукционной пробы:
Был приготовлен экстракт испытуемого изделия **COM6010030 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10x30 мм, серия № 132945**, с концентрацией 0,2 г/мл в хлопковом масле. Для этого в мерную колбу, содержащую 2,0721 г испытуемого изделия, добавили 10,36 мл хлопкового масла («СИГМА» (SIGMA), серия № MKBN8713V).

Для получения экстракта содержимое колбы осторожно перемешивали в течение 70 часов при температуре от 36,9 до 37,8°С.

В качестве контроля использовали хлопковое масло («СИГМА» (SIGMA), серия № MKBN8713V), выдержанное в тех же экспериментальных условиях.

Для фазы провокации:
Был приготовлен экстракт испытуемого изделия **COM6010030 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10x30 мм, серия № 132945**, с концентрацией 0,2 г/мл в хлопковом масле. Для этого в мерную колбу, содержащую 2,0556 г испытуемого изделия, добавили 10,28 мл хлопкового масла («СИГМА» (SIGMA), серия № MKBN8713V).

Для получения экстракта содержимое колбы осторожно перемешивали в течение 71 часа и 40 минут при температуре от 36,4 до 37,7°С.

В качестве контроля использовали хлопковое масло («СИГМА» (SIGMA), серия № MKBN8713V), выдержанное в тех же экспериментальных условиях.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Даты приготовления экстрактов указаны ниже:
29 апреля 2014 г. - 02 мая 2014 г.
06 мая 2014 г. - 09 мая 2014 г.
23 мая 2014 г. - 26 мая 2014 г.

МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ

Испытание было проведено в период с 29 апреля 2014 г. по 29 мая 2014 г. в лаборатории «ФИШЕ Био Девелопмент» (PHYCHER Bio développement), 14 Аллея Жака Латрия, Технополь Бордо Монтескье, F-33650 Мартийак (14 allée Jacques Latrille, Technopole Bordeaux Montesquieu, F-33650 Martillac), в соответствии с планом исследования, который был подписан 25 апреля 2014 г. руководителем исследования и утвержден 25 апреля 2014 г. монитором исследования, а также в соответствии с поправкой № 1 к плану исследования, которая была подписана 07 июля 2014 г. руководителем исследования и утверждена 07 июля 2014 г. монитором исследования. Протокол испытания был разработан на основании максимизационного теста Магнуссона и Клигмана (Журнал «Исследовательская дерматология», 1969 г.; 52, 268-276), руководства ОЭСР № 406 от 17 июля 1992 г. и Международного стандарта ISO 10993-10 (август 2010 г.) по оценке биологического действия медицинских изделий «Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия».

Условия содержания животных

Животных содержали по отдельности или по 2 особи в поликарбонатных контейнерах, дно которых было застлано обеспыленными опилками, а к крышке из нержавеющей стали крепились кормушка и поилка объемом 500 мл.

В ходе основного испытания поддерживалась температура от 19 до 25°C и относительная влажность от 30 до 70%.

Скорость воздухообмена составляла не менее 10 замен в час, а цикл освещения включал 12 часов непрерывного света (с 7:00 до 9:00) и 12 часов темноты и контролировался с помощью таймера.

Корм и питье

Питьевую воду (водопроводную воду из общественной системы водоснабжения) и корм («СЭЙФ» (SAFE), 106) предоставляли без ограничений.

Микробиологический и химический анализ воды проводился раз в шесть месяцев компанией «Еврофинс И-Пи-Эл» (Eurofins IPL) - Атлантик, Бордо.

Подготовка животных

В испытании использовали 30 особей морских свинок-альбиносов породы Dunkin-Hartley, которые были предоставлены животноводческим центром «ХАРЛАН» (HARLAN) (Крейцельвег, 53, 5961 НМ ХОРСТ - Нидерланды (Kreuzelweg 53, 5961 NM HORST - The Netherlands)). В начале испытания особи имели возраст от 4 до 5 недель и вес от 308 до 375 г.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

До начала испытания соблюдали период акклиматизации длительностью не менее 5 дней, во время которого поддерживали такие же условия содержания и питания, что и в ходе самого испытания.

До начала испытания особей помечали пикриновой кислотой или пронумерованным ушным кольцом.

Перед каждым нанесением испытуемого материала осторожно сбривали шерсть на соответствующей области:

-на межлопаточной области в фазу индукции;
-на поясничной области в фазу провокации.

Как минимум за 3 часа до первого считывания результатов (в фазу провокации) повторно сбривали шерсть в поясничной области.

Особей взвешивали в начале испытания, после второй индукционной пробы и в конце испытания.

Благополучие лабораторных животных

Стандартный план данного исследования был утвержден зарегистрированным Комитетом по этике № 76.

Данное исследование проведено в соответствии с руководствами по уходу и применению экспериментальных животных:

-Директива Совета Европейского союза 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г.
-Французский указ № 2013-118 от 01 февраля 2013 г.

Среду содержания экспериментальных животных надлежащим образом обогащали (Tunnel).

План и ход проведения исследования подразумевал причинение минимальных страданий или стресса экспериментальным животным в соответствии с указанными руководствами и внутренней процедурой поддержания благополучия лабораторных животных нашей компании. В частности, если обнаруживалось, что животное испытывает страдания, то оно могло быть умерщвлено по решению руководителя исследования.

Основное исследование

ПОЛЯРНЫЙ ЭКСТРАКТ
ГРУППА 1 (отрицательный контроль) : 5 самок морских свинок с ид. № C5156-C5160
ГРУППА 2 (группа активного лечения) : 10 самок морских свинок с ид. № C5096-C5105
НЕПОЛЯРНЫЙ ЭКСТРАКТ
ГРУППА 3 (отрицательный контроль) : 5 самок морских свинок с ид. № C5106-C5110
ГРУППА 4 (группа активного лечения) : 10 самок морских свинок с ид. № C5111-C5120

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Фаза индукции

1[я] внутрикожная индукционная проба с использованием полярного экстракта:

День 0

После сбривания шерсти в лопаточной области в нее проводили 3 (три) парные интрадермальные (И/Д) инъекции по 0,1 мл, по одной инъекции с каждой стороны позвоночника, как указано ниже:

ГРУППА 1 (отрицательный контроль):
- 2 и/д инъекции: полный адъювант Фрейнда, разбавленный физиологическим раствором до 50%
- 2 и/д инъекции: физиологический раствор
- 2 и/д инъекции: смесь указанных веществ в равных объемах:
  -полный адъювант Фрейнда с концентрацией 50% и физиологический раствор

ГРУППА 2 (группа активного лечения):
- 2 и/д инъекции: полный адъювант Фрейнда, разбавленный до 50% в физиологическом растворе
- 2 и/д инъекции: испытуемый экстракт с концентрацией 100%
- 2 и/д инъекции испытуемой смеси в равных объемах:
  -полный адъювант Фрейнда с концентрацией 50% и испытуемый экстракт с концентрацией 100%

2[я] местная индукционная проба с использованием полярного экстракта:

День 6

Всем особям из каждой группы на предварительно выбритую область лопатки наносили 10% раствор натрия лаурилсульфата в густом вазелине с целью индукции местного раздражения.

День 7

Всем особям в места предыдущих инъекций наносили испытуемый материал под окклюзионную повязку на 48 часов.

ГРУППА 1 (отрицательный контроль): 0,5 мл физиологического раствора
ГРУППА 2 (группа активного лечения): 0,5 мл испытуемого экстракта с концентрацией 100%

1[я] внутрикожная индукционная проба с использованием неполярного экстракта:

День 0

В предварительно выбритую область лопатки выполнили 3 (три) парные интрадермальные (И/Д) инъекции по 0,1 мл, по одной инъекции с каждой стороны позвоночника, как указано ниже:

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ГРУППА 3 (отрицательный контроль):

- 2 и/д инъекции: полный адъювант Фрейнда, разбавленный до 50% в физиологическом растворе
- 2 и/д инъекции: хлопковое масло
- 2 и/д инъекции: смесь указанных веществ в равных объемах:
  -полный адъювант Фрейнда с концентрацией 50% и хлопковое масло

ГРУППА 4 (группа активного лечения):

- 2 и/д инъекции: полный адъювант Фрейнда, разбавленный до 50% в физиологическом растворе
- 2 и/д инъекции: испытуемый экстракт с концентрацией 100%
- 2 и/д инъекции: смесь указанных веществ в равных объемах:
  -полный адъювант Фрейнда с концентрацией 50% и испытуемый экстракт с концентрацией 100%

2[я] местная индукционная проба с использованием неполярного экстракта:

День 6

Всем особям из каждой группы на предварительно выбритую область лопатки наносили 10% раствор натрия лаурилсульфата в густом вазелине с целью индукции местного раздражения.

День 7

Всем особям в места предыдущих инъекций наносили испытуемый материал под окклюзионную повязку на 48 часов.

ГРУППА 3 (отрицательный контроль): 0,5 мл хлопкового масла
ГРУППА 4 (группа активного лечения): 0,5 мл испытуемого экстракта с концентрацией 100%

Фаза покоя

Особей из всех групп оставили на 14 дней.

Фаза провокации

План данной фазы был идентичным для **ГРУППЫ 1 (отрицательный контроль) и ГРУППЫ 2 (группа активного лечения)**, включенным в испытание: на предварительно выбритую поясничную область наносили на 24 часа под окклюзионной повязкой:

-1 чашку полярного испытуемого экстракта с концентрацией 100% (минимальная неингибирующая концентрация, МНИК) и 1 чашку носителя экстракта (физиологический раствор) в качестве контроля.

План данной фазы был идентичным для **ГРУППЫ 3 (отрицательный контроль) и ГРУППЫ 4 (группа активного лечения)**, включенным в испытание: на предварительно выбритую поясничную область наносили на 24 часа под окклюзионной повязкой:
-1 чашку неполярного испытуемого экстракта с концентрацией 100% (МНИК) и 1 чашку носителя экстракта (физиологический раствор) в качестве контроля.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Интерпретация результатов

Оценки в 1 балл и выше в группе активного лечения, как правило, указывают на наличие сенсибилизирующего потенциала в том случае, если у контрольных животных соответствующий показатель составляет менее 1 балла. Если для контрольных животных получают оценку в 1 балл и выше, то сенсибилизирующий потенциал оценивают по кожным реакциям подопытных животных, которые превышают наиболее интенсивную реакцию у контрольных животных. Для подтверждения результатов первой провокационной пробы рекомендуют проводить вторую провокационную пробу. Результат испытания представляют в форме частоты положительных результатов провокационной пробы у подопытных и контрольных животных.

Иногда число животных с наблюдаемой реакцией может быть больше в группе активного лечения, чем в контрольной группе, однако интенсивность соответствующей реакции в этой группе может не превышать интенсивность реакции в контрольной группе. В таких случаях может потребоваться проведение повторной провокационной пробы для четкого определения характера реакции. При необходимости повторную провокационную пробу можно выполнить через 1-2 недели после первой провокационной пробы. При этом придерживаются методики, которая применялась в первой провокационной пробе, и изучают интактную область на боковой стороне тела животного.

В этих случаях в оценку рекомендуется включать группу отрицательного контроля.

За положительный результат принимают реакцию, которая наблюдается как минимум у 30% особей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выбранные концентрации

Основное исследование - полярный экстракт:

Фаза индукции, группа 2:
В фазу индукции выполняли интрадермальное введение испытуемого экстракта с концентрацией 100% в Д0 и местное нанесение испытуемого экстракта с концентрацией 100% в Д7 через 24 часа после нанесения раствора натрия лаурилсульфата.

После первой индукционной пробы кожных реакций не наблюдалось. У двух особей (2 из 10) через 24 часа после второй индукционной пробы отмечалась сухость кожных покровов в изучаемой области.

Фаза индукции, группа 1:
В фазу индукции выполняли интрадермальное введение носителя экстракта в Д0 и местное нанесение носителя экстракта в Д7 через 24 часа после нанесения раствора натрия лаурилсульфата.

После первой индукционной пробы кожных реакций не наблюдалось. У одной особи (1 из 5) через 24 часа после второй инъекционной пробы отмечалась сухость кожных покровов в изучаемой области.

Фаза провокации, группы 1 и 2:
Использовали испытуемый экстракт с концентрацией 100%.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Основное исследование - неполярный экстракт:

Фаза индукции, группа 4:
В фазу индукции выполняли интрадермальное введение испытуемого экстракта с концентрацией 100% в Д0 и местное нанесение испытуемого экстракта с концентрацией 100% в Д7 через 24 часа после нанесения раствора натрия лаурилсульфата.
После первой индукционной пробы кожных реакций не наблюдалось. У двух особей (2 из 10) через 24 часа после второй индукционной пробы отмечалась сухость кожных покровов в изучаемой области.

Фаза индукции, группа 3:
В фазу индукции выполняли интрадермальное введение носителя экстракта в Д0 и местное нанесение носителя экстракта в Д7 через 24 часа после нанесения раствора натрия лаурилсульфата.

После первой индукционной пробы кожных реакций не наблюдалось. У двух особей (2 из 5) через 24 часа после второй индукционной пробы отмечалась сухость кожных покровов в изучаемой области.

Фаза провокации, группы 3 и 4:
Использовали испытуемый экстракт с концентрацией 100%.

Оценка сенсибилизирующего потенциала

Общие результаты фазы провокации с испытуемыми экстрактами (результаты оценки через 24 и 48 часов) приведены в Таблицах 1 и 3.

Частные результаты макроскопической оценки в фазу провокации с испытуемыми экстрактами отображены в Таблицах 2 и 4.

Таблица 1

ОЦЕНКА СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА ПОЛЯРНОГО ЭКСТРАКТА - Фаза оценки

Общие результаты

Макроскопическая оценка (показания через 24 и 48 часов) кожных реакций

Группы	Время снятия показаний	Концентрации	ПОКАЗАТЕЛИ				% положительных реакций ≥ 1	% сенсибилизации животного[#]
			0	**1**	**2**	**3**		
Группа отрицательного контроля	24 ч	100%	**5**	**0**	**0**	**0**	0%	
	48 ч	100%	**5**	**0**	**0**	**0**	0%	
Группа лечения	24 ч	100%	10	**0**	**0**	**0**	0%	0%
	48 ч	100%	10	**0**	**0**	**0**	0%	0%

Шкала оценок

0 Без видимых изменений

1 Очаговая или неоднородная эритема

2 Умеренная и сплошная эритема

3 Интенсивная эритема и отек

[#]: % сенсибилизации животного = Сравнение интенсивности и стойкости реакций в местах заражения испытуемым материалом у подопытных и контрольных животных позволяет идентифицировать реакции сенсибилизации.

Если испытуемый материал при максимальной нераздражающей концентрации вызывает реакции у животных испытуемой группы согласно показаниям по прошествии 24 или 48 часов, эти реакции относят к сенсибилизирующему потенциалу. Это предполагает, что аналогичные реакции не наблюдались в местах заражения испытуемым материалом у животных контрольной группы. В случае обнаружения признаков раздражения кожи у особей из контрольной группы сенсибилизирующий потенциал оценивался только по тем реакциям в группах активного лечения, которые превышали по тяжести наиболее интенсивные реакции

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

в контрольной группе. Показатель заболеваемости представляет собой количество животных подопытной группы, у которых кожные реакции сильнее самой тяжелой реакции, наблюдаемой среди животных контрольной группы, и выражается в процентном отношении животных подопытной группы.

Таблица 2

ОЦЕНКА СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА ПОЛЯРНОГО ЭКСТРАКТА

Фаза оценки

Индивидуальные результаты

Макроскопическая оценка (показания через 24 и 48 часов) кожных реакций

Животные			100% (минимальная неингибирующая концентрация, МНИК)			
			24 часа		48 часов	
Группа отрицательного контроля			RFt	RFb	RFt	RFb
N° C	5156	F	0	0	0	0
N° C	5157	F	0	0	0	0
N° C	5158	F	0	0	0	0
N° C	5159	F	0	0	0	0
N° C	5160	F	0	0	0	0
Группа лечения			RFt	RFb	RFt	RFb
N° C	5096	F	0	0	0	0
N° C	5097	F	0	0	0	0
N° C	5098	F	0	0	0	0
N° C	5099	F	0	0	0	0
N° C	5100	F	0	0	0	0
N° C	5101	F	0	0	0	0
N° C	5102	F	0	0	0	0
N° C	5103	F	0	0	0	0
N° C	5104	F	0	0	0	0
N° C	5105	F	0	0	0	0

Ж: Женский пол

RFt: верхняя часть правого бока (участок, обработанный испытуемым экстрактом)

RFb: нижняя часть правого бока (участок, обработанный вспомогательным веществом)

Таблица 3

ОЦЕНКА СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА НЕПОЛЯРНОГО ЭКСТРАКТА - Фаза оценки

Общие результаты

Макроскопическая оценка (показания через 24 и 48 часов) кожных реакций

Группы	Время снятия показаний	Концентрации	ПОКАЗАТЕЛИ				% положительных реакций ≥ 1	% сенсибилизации животного[#]
			0	**1**	**2**	**3**		
Группа отрицательного контроля	24 ч	100%	**3**	**2**	**0**	**0**	40%	
	48 ч	100%	**5**	**0**	**0**	**0**	0%	
Группа лечения	24 ч	100%	8	**2**	**0**	**0**	20%	0%
	48 ч	100%	10	**0**	**0**	**0**	0%	0%
	Шкала оценок							
	0 Без видимых изменений							
	1 Очаговая или неоднородная эритема							
	2 Умеренная и сплошная эритема							
	3 Интенсивная эритема и отек							

[#]: % сенсибилизации животного = Сравнение интенсивности и стойкости реакций в местах заражения испытуемым материалом у подопытных и контрольных животных позволяет идентифицировать реакции сенсибилизации.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Если испытуемый материал при максимальной нераздражающей концентрации вызывает реакции у животных испытуемой группы согласно показаниям по прошествии 24 или 48 часов, эти реакции относят к сенсибилизирующему потенциалу. Это предполагает, что аналогичные реакции не наблюдались в местах заражения испытуемым материалом у животных контрольной группы. В случае обнаружения признаков раздражения кожи у особей из контрольной группы сенсибилизирующий потенциал оценивался только по тем реакциям в группах активного лечения, которые превышали по тяжести наиболее интенсивные реакции в контрольной группе. Показатель заболеваемости представляет собой количество животных подопытной группы, у которых кожные реакции сильнее самой тяжелой реакции, наблюдаемой среди животных контрольной группы, и выражается в процентном отношении животных подопытной группы.

Таблица 4

ОЦЕНКА СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА НЕПОЛЯРНОГО ЭКСТРАКТА

Фаза оценки

Индивидуальные результаты

Макроскопическая оценка (показания через 24 и 48 часов) кожных реакций

Животные			**100% (минимальная неингибирующая концентрация, МНИК)**			
			24 часа		**48 часов**	
Группа отрицательного контроля			**RFt**	**RFb**	**RFt**	**RFb**
N° C	5106	F	1	0	0	0
N° C	5107	F	0	0	0	0
N° C	5108	F	1	0	0	0
N° C	5109	F	0	0	0	0
N° C	5110	F	0	0	0	0
Группа лечения			**RFt**	**RFb**	**RFt**	**RFb**
N° C	5111	F	0	0	0	0
N° C	5112	F	0	0	0	0
N° C	5113	F	0	0	0	0
N° C	5114	F	0	0	0	0
N° C	5115	F	1	0	0	0
N° C	5116	F	0	0	0	0
N° C	5117	F	1	0	0	0
N° C	5118	F	0	0	0	0
N° C	5119	F	0	0	0	0
N° C	5120	F	0	0	0	0

Ж: Женский пол

RFt: верхняя часть правого бока (участок, обработанный испытуемым экстрактом)

RFb: нижняя часть правого бока (участок, обработанный вспомогательным веществом)

Животные			**100% (минимальная неингибирующая концентрация, МНИК)**	
			24 часа	**48 часов**
Группа отрицательного контроля			**Положительная реакция**	**Положительная реакция**
N° C	5106	F	1	0
N° C	5107	F	0	0
N° C	5108	F	1	0
N° C	5109	F	0	0
N° C	5110	F	0	0
Группа лечения			**Положительная реакция**	**Положительная реакция**
N° C	5111	F	0	0
N° C	5112	F	0	0
N° C	5113	F	0	0
N° C	5114	F	0	0
N° C	5115	F	1	0

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

N° C	5116	F	0	0
N° C	5117	F	1	0
N° C	5118	F	0	0
N° C	5119	F	0	0
N° C	5120	F	0	0

Положительная реакция: более серьезная реакция (эритема) на обработанном участке, чем на контрольном участке того же животного

После снятия окклюзионной повязки (завершение фазы провокации) у особей из групп введения полярного испытуемого экстракта макроскопических кожных реакций аллергического характера не наблюдалось.

Кожные реакции непереносимости были выявлены у особей из группы отрицательного контроля.

У 20% (2 из 10) особей из группы введения неполярного испытуемого экстракта наблюдалась легкая эритема только через 24 часа после снятия окклюзионной повязки (завершение фазы провокации). Спустя 48 часов макроскопические кожные реакции аллергического характера отсутствовали.

У 40% (2 из 5) особей из группы отрицательного контроля легкая эритема наблюдалась только через 24 часа после снятия окклюзионной повязки.

В связи с обнаружением признаков раздражения кожи у особей из контрольной группы сенсибилизирующий потенциал оценивался только по тем реакциям в группах активного лечения, которые превышали по тяжести наиболее интенсивные реакции в контрольной группе. Таким образом, в ходе оценки после снятия окклюзионной повязки (завершение фазы провокации) у особей из группы введения неполярного испытуемого экстракта макроскопических кожных реакций аллергического характера зарегистрировано не было.

Динамика набора веса

Динамика набора веса у особей из групп отрицательного контроля (группы 1 и 3) и групп активного лечения (группы 2 и 4) отображена в *Таблицах 5-8*.

В группах 1, 2, 3 и 4 нарушений набора массы тела не наблюдалось.

Таблица 5

ПРОЦЕСС ИЗМЕНЕНИЯ ВЕСА (в граммах)

ГРУППА 1 - ГРУППА ОТРИЦАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ - ПОЛЯРНЫЙ ЭКСТРАКТ

ЖИВОТНЫЕ	ПОЛ	Начало испытания (Д0)	(Д9)	Конец испытания (Д27)	Прибавка в весе
N° C 5156	F	315	321	443	128
N° C 5157	F	327	331	428	101
N° C 5158	F	315	325	446	131
N° C 5159	F	325	336	466	141
N° C 5160	F	308	338	420	112
Среднее значение		**318,0**	**330,2**	**440,6**	**122,6**
Среднеквадратическое отклонение		**7,9**	**7,2**	**17,8**	**15,9**

Ж: Женский пол

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 6					
ПРОЦЕСС ИЗМЕНЕНИЯ ВЕСА (в граммах)					
ГРУППА 4 - ГРУППА ЛЕЧЕНИЯ - НЕПОЛЯРНЫЙ ЭКСТРАКТ					
ЖИВОТНЫЕ	ПОЛ	Начало испытания (Д0)	(Д9)	Конец испытания (Д27)	Прибавка в весе
N° C 5111	F	353	363	473	120
N° C 5112	F	372	372	510	138
N° C 5113	F	344	362	483	139
N° C 5114	F	340	373	491	151
N° C 5115	F	375	377	516	141
N° C 5116	F	338	368	476	138
N° C 5117	F	371	375	520	149
N° C 5118	F	372	394	532	160
N° C 5119	F	363	335	484	121
N° C 5120	F	338	327	484	146
Среднее значение		**356,6**	**364,6**	**496,9**	**140,3**
Среднеквадратическое отклонение		**15,6**	**19,9**	**20,7**	**12,5**

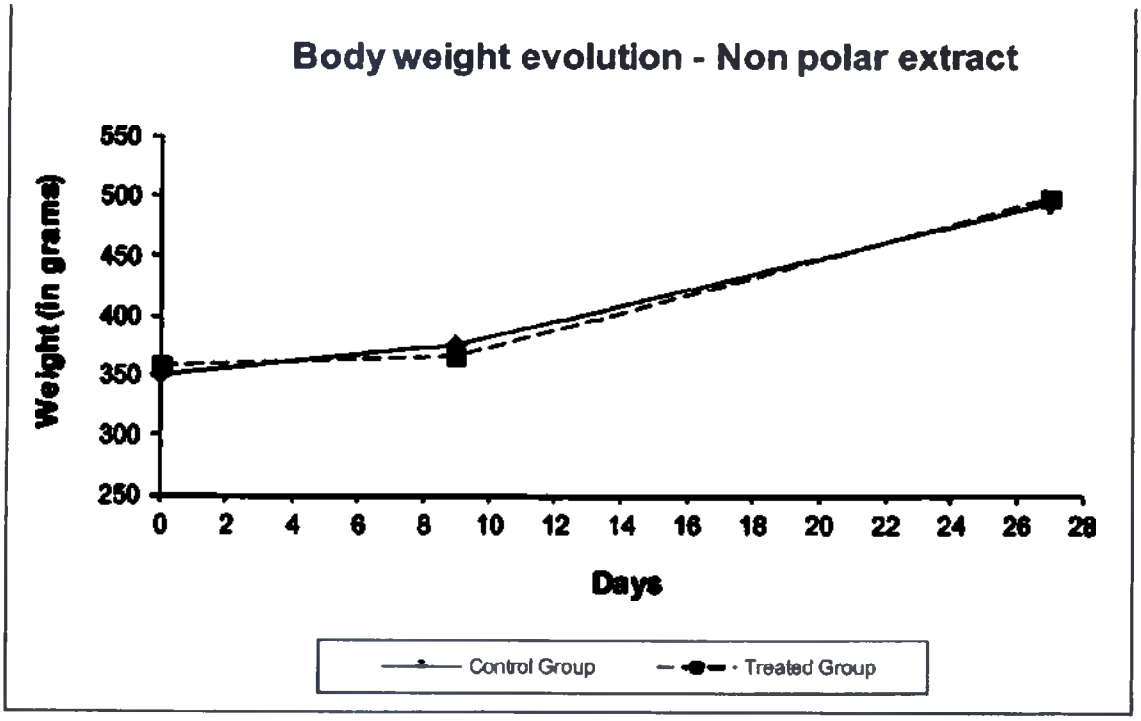
Таблица 7					
ПРОЦЕСС ИЗМЕНЕНИЯ ВЕСА (в граммах)					
ГРУППА 3 - ГРУППА ОТРИЦАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ - НЕПОЛЯРНЫЙ ЭКСТРАКТ					
ЖИВОТНЫЕ	ПОЛ	Начало испытания (Д0)	(Д9)	Конец испытания (Д27)	Прибавка в весе
N° C 5106	F	330	348	435	105
N° C 5107	F	358	383	513	155
N° C 5108	F	352	366	496	144
N° C 5109	F	353	392	498	145
N° C 5110	F	354	386	530	176
Среднее значение		**349,4**	**375,0**	**494,4**	**145,0**
Среднеквадратическое отклонение		**11,1**	**17,9**	**35,9**	**25,8**

Ж: Женский пол

Таблица 8					
ПРОЦЕСС ИЗМЕНЕНИЯ ВЕСА (в граммах)					
ГРУППА 4 - ГРУППА ЛЕЧЕНИЯ - НЕПОЛЯРНЫЙ ЭКСТРАКТ					
ЖИВОТНЫЕ	ПОЛ	Начало испытания (Д0)	(Д9)	Конец испытания (Д27)	Прибавка в весе
N° C 5111	F	353	363	473	120
N° C 5112	F	372	372	510	138
N° C 5113	F	344	362	483	139
N° C 5114	F	340	373	491	151
N° C 5115	F	375	377	516	141
N° C 5116	F	338	368	476	138
N° C 5117	F	371	375	520	149
N° C 5118	F	372	394	532	160
N° C 5119	F	363	335	484	121
N° C 5120	F	338	327	484	146
Среднее значение		**356,6**	**364,6**	**496,9**	**140,3**
Среднеквадратическое отклонение		**15,6**	**19,9**	**20,7**	**12,5**

Ж: Женский пол

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU



Body weight evolution - Non polar extract

Weight (in grams)
Days
Control Group
Treated Group

Процесс изменения веса - Неполярный экстракт
Вес (в граммах)
Дни
Контрольная группа
Группа лечения

Смертельные исходы

Во время исследования смертельные исходы отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленных результатов было вынесено заключение о том, что в указанных экспериментальных условиях полярные и неполярные экстракты испытуемого изделия **COM6010030 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с полной резьбой 10x30 мм, серия № 132945, не могут быть отнесены** к веществам с сенсибилизирующим действием на кожу, согласно Международному стандарту NF EN ISO 10993-10.

АРХИВ

Все исходные данные и заключительный отчет о данном исследовании будут сохранены в течение 10 лет в лаборатории «ФИШЕ Био Девелопмент» (PHYCHER Bio Développement) - ФРАНЦИЯ, под номером **SMKiso-PH-14/0198**. После истечения указанного периода будут соблюдены указания спонсора.

ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПЛАНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Приготовление экстрактов: Экстракты для первой индукционной пробы выдерживались при температуре от 39,2 до 39,9°C вместо установленных 37 ± 1 C.

Считается, что данное отклонение не повлияло на заключение по исследованию.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

27.3 Информация о цитотоксичности

Принцип исследования

Цель данного исследования заключается в оценке цитотоксичности испытуемого изделия на установленной клеточной линии. В данном исследовании будет определен биологический ответ клеток млекопитающих в условиях *in vitro* по заданным биологическим параметрам.

Монослой клеток линии A31, клоны Balb/c 3T3 (эмбриональные фибробласты мышей), подвергают воздействию испытуемого изделия (методом прямого контакта) на 24 часа. В конце периода инкубации оценивают цитотоксичность путем подсчета жизнеспособных клеток (испытание на исключение трипанового синего).

Стандарты

Данное исследование проводят согласно следующим стандартам:

-ISO 10993-1:2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1: Оценка и исследования в рамках процесса управления рисками»
-ISO 10993-5:2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5: Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*»
-ISO 10993-12:2012 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12: Приготовление проб и контрольные образцы»

График исследования

Дата начала исследования:	16 сентября 2013 г.
Дата начала эксперимента:	24 сентября 2013 г.
Дата завершения эксперимента:	26 сентября 2013 г.
Дата завершения исследования:	24 октября 2013 г.

Идентификация и определение характеристик испытуемого изделия

Полученное медицинское изделие

Наименование:	**COM6009025 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9x25 мм**
Серия:	**132013**
Серийный №:	-
Контейнер:	картон - пластмасса
Количество:	2 коробки
Состав:	Композитный материал (смесь полимерной фазы и керамической фазы): 60% β-ТКФ > 95% с ГАП < 5%), 40% PLDLLA (80 L-лактида /20 DL-лактида)
Физические свойства:	
-Внешний вид:	белого цвета
-Стерильность:	стерилизовано гамма-излучением
-Стабильность:	стабильно в обычных условиях хранения и обработки
Условия хранения:	при комнатной температуре
Дата окончания срока годности:	Июль 2016 г.
Дата получения:	06 сентября 2013 г.
Кодовый № «ЛЕМИ» (LEMI):	**FLO060913-1**

При приемке в лаборатории «ЛЕМИ» (LEMI) видимых дефектов обнаружено не было.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Часть медицинского изделия, подлежащая оценке: Н/П

Наименование:	-
Серия:	-
Серийный №:	-
Контейнер:	-
Количество:	-
Состав:	-
Физические свойства:	-
-Внешний вид:	-
-Стерильность:	-
-Стабильность:	-
Условия хранения:	-
Дата окончания срока годности:	-

Отрицательный абсолютный контроль

Питательная среда с добавкой 10% (об/об) эмбриональной телячьей сыворотки (FCS)

Наименование:	**Питательная среда: Среда Игла, модифицированная Дульбекком (DMEM)**
Идент. №:	Идент. № «ГИБКО» (GIBCO): 31966-021
Серия:	1252483
Физическое состояние:	жидкость
Цвет:	розовый (при pH 7,30 по данным поставщика)
Стабильность:	стабильно при комнатной температуре
FCS:	Идент. № «ГИБКО» (GIBCO): 10270-098, серия № 41F9712k (дата окончания срока годности: сентябрь 2016 г.)
Антибиотики:	-
Дата окончания срока годности:	Январь 2014 г.
Условия хранения:	от 2 до 8 С
Меры безопасности:	стандартные лабораторные условия

Отрицательный контроль

Наименование:	Покровные стекла Thermanox
Идент. №:	Идент. № «Датчер» (Dutcher): 055117
Серия:	1059846
Материал:	полистирол
Габариты:	Ø 13 мм, толщина 0,2 мм
Стерильность:	стерильно (стерилизация гамма-излучением)
Стабильность:	стабильно при комнатной температуре

Положительный контроль

Наименование:	**Диски (справочный документ: ISO 10993-12:2012 - Приложение А, для справки)**
Идент. №:	Кодовый № «Портекс Лтд» (Portex Ltd): 499-300-000-000, серия № M397020
Материал:	стабилизированный оловом ПВХ
Габариты:	Ø 13 мм, толщина 1 мм
Стерильность:	стерильно (автоклавная обработка: 121 С - 20 минут)
Стабильность:	стабильно при комнатной температуре

Испытуемое изделие

См. Раздел «Подготовка испытуемого изделия».

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Тест-система

Клетки линии A31, клон Balb/c 3T3 (ATCC CCL 163) (80-й пассаж), не содержащие микоплазм (СОП «ЛЕМИ» (LEMI) № MB05/02).

Подготовка испытуемого изделия

Из исследуемого изделия, COM6009025 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9x25 мм, серия № 132013 (кодовый № «ЛЕМИ» (LEMI): FLO060913-1), в стерильных условиях вырезают образцы площадью 1 $см^2$, которые используют без дополнительной подготовки.

Условия проведения испытания

Подготовка тест-системы

Клетки высеивают на многолуночные планшеты (6 лунок диаметром 35 мм) с исходной плотностью 35 000 клеток/$см^2$; в качестве питательной среды используют среду Игла, модифицированная Дульбекком (DMEM) с добавкой 10% (об/об) FCS. Добавки антибиотиков не используют. Культуры клеток инкубируют при 37 С в увлажненной среде с содержанием CO_2 5% (об/об) в течение 24 часов.

Использованные режимы инкубации

Испытуемое изделие	n = 3*
Отрицательный абсолютный контроль:	n = 3*
Отрицательный контроль:	n = 3*
Положительный контроль:	n = 3*

* Количество лунок с питательной средой

Методика испытания

Количество проб: изучают по 3 пробы испытуемого изделия, положительного и отрицательного контроля и отрицательного абсолютного контроля.

Испытание методом прямого контакта

Питательные среды изучают под микроскопом с целью проверки того, что клетки формируют субконфлюентный монослой, а их морфология не нарушена. Отработанную питательную среду заменяют свежей средой.

Испытуемые образцы осторожно помещают в центр каждой дублирующей лунки, покрывая 1 $см^2$, то есть примерно 10% площади поверхности клеточного слоя (~10 $см^2$).

Таким же образом подготавливают отрицательный и положительный контрольный образец.

Культуры клеток инкубируют при 37 С в увлажненной среде с содержанием CO_2 5% (об/об) в течение 24 часов.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Оценка цитотоксичности

Качественная оценка

В конце периода инкубации осторожно извлекают образцы испытуемого изделия. Получают фотографии (х 320), на которых виден клеточный слой, контактирующий с испытуемым изделием, отрицательным контролем, положительным контролем и отрицательным абсолютным контролем, с целью оценки морфологии и плотности клеток в культурах.

Количественная оценка

Удаляют питательную среду. Клетки разделяют (в течение 2 минут), используя 1 мл раствора трипсина («СИГМА» (SIGMA), идент. № T9935, серия SLBC5618V) (0,05% м/об) в сбалансированном растворе Хэнка без Ca^{++} и Mg^{++} с добавкой 1 ммоль/л ЭДТА («СИГМА» (SIGMA), идент. № ED2SS, серия BCBC2042V) и 10% об/об FCS. Затем добавляют 1 мл раствора трипанового синего («СИГМА» (SIGMA), идент. № T6146, серия № MKBH1047V) с концентрацией 0,2% м/об в 0,15 моль/л NaCl (инкубируют в течение 2 минут).

После этого выполняют подсчет жизнеспособных клеток (неокрашенных) на гемоцитометре (счетной камере Малассе) (СОП «ЛЕМИ» (LEMI) № MB08/23).

Представление результатов

Результаты выражают в количестве клеток на $см^2$ (плотность клеток).

Критерии оценивания и заключение

Для положительного контроля

Должно наблюдаться статистически значимое ингибирование роста клеток - более чем на 30% выше, по сравнению с отрицательным контролем.

Для испытуемого изделия

Качественная оценка:

Морфологию и плотность слоя клеток, контактирующего с испытуемым изделием, сравнивают с соответствующими характеристиками положительного и отрицательного контроля.

Количественная оценка:

Оценку цитотоксического действия испытуемого изделия проводят по ингибированию роста клеток.

Статистический анализ выполняют с использованием *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считают P-значения меньше 0,05. Однако, прежде всего, принимают во внимание биологическую значимость результатов.

Испытуемое изделие обладает цитотоксичностью, если степень ингибирования роста клеток превышает 30%.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Результаты

• Результаты качественной оценки отображены на фотографиях 1-6 в приложении
• Результаты количественной оценки приведены в таблице 1.

Интерпретация результатов

Качественная оценка

На фотографии 1 (х 320) виден слой клеток под отрицательным контролем: плотность клеток ниже, чем в непосредственной близости с отрицательным контролем (фотография 2) (механическое воздействие). Морфология клеток не нарушена.

На фотографии 2 (х 320) виден слой клеток в непосредственной близости с отрицательным контролем: морфология и плотность клеток соответствуют ожиданиям.

На фотографии 3 (х 320) видна морфология культуры под положительным контролем: плотность клеток очень низкая. Морфология клеток нарушена.

На фотографии 4 (х 320) видна морфология культуры в непосредственной близости с положительным контролем: плотность клеток низкая. Морфология клеток нарушена.

На фотографии 5 (х 320) виден слой клеток под испытуемым изделием: плотность клеток ниже, чем для отрицательного контроля (механическое воздействие), однако морфология клеток не нарушена.

На фотографии 6 (х 320) виден слой клеток в непосредственной близости с испытуемым изделием: морфология и плотность клеток сопоставимы с таковыми для отрицательного контроля.

Количественная оценка

Результаты сравнения плотности клеток культур, выдержанных с отрицательным абсолютным контролем, отрицательным контролем и испытуемым изделием, указывают на отсутствие статистически значимого ингибирования роста клеток.

Согласно ISO 10993-5, допустимым считается снижение роста клеток на 30%.

Испытуемый материал не проявлял цитотоксичности при прямом контакте.

Положительный контроль индуцировал снижение роста клеток на 55% ($P < 0,001$), что подтверждает достоверность результатов исследования.

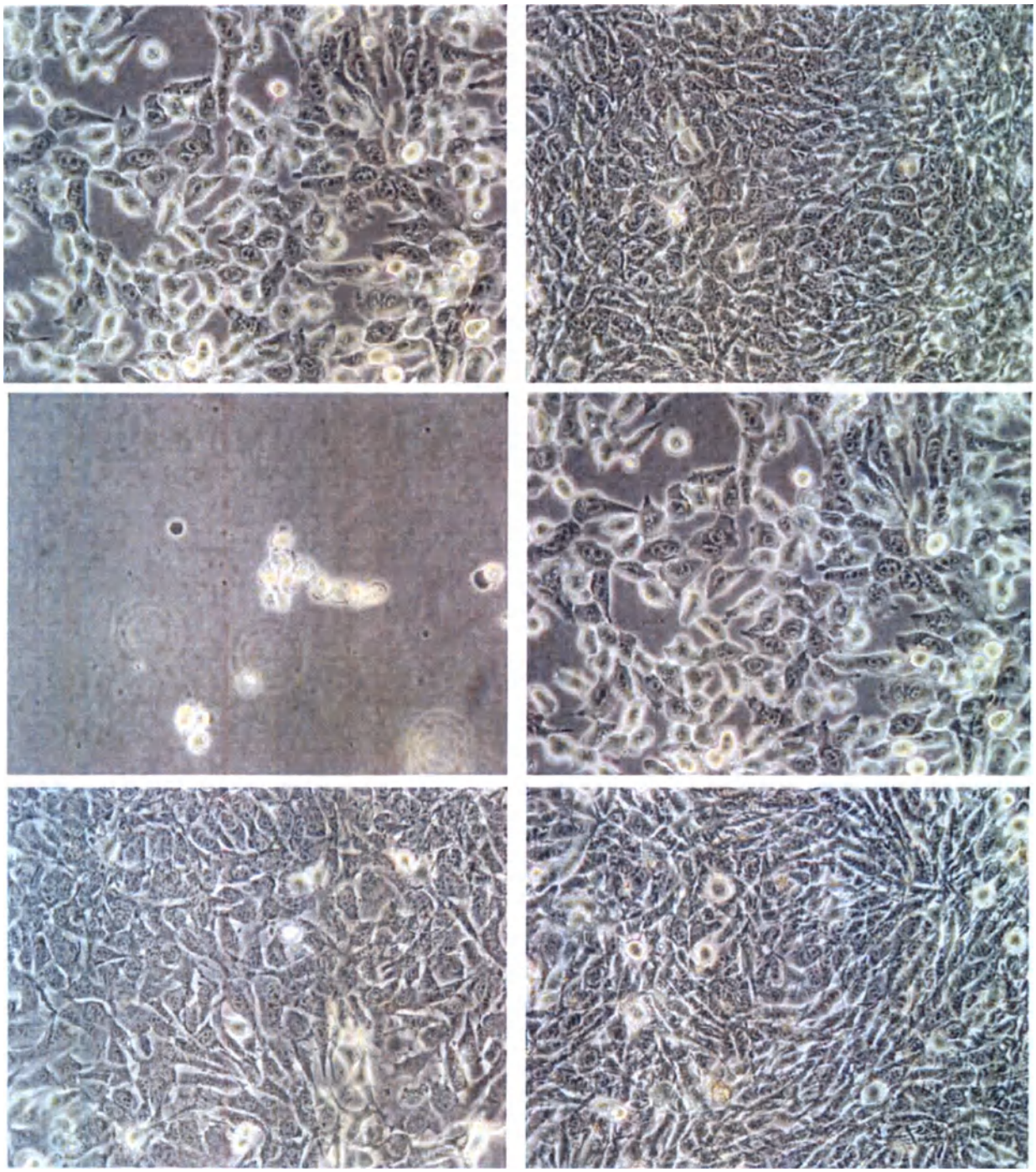
Заключение

Испытуемое изделие COM6009025 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9х25 мм, серия № 132013 (кодовый № «ЛЕМИ» (LEMI): FLO060913-1), поставляемое компанией «Эс-Би-Эм САС» (SBM SAS), не проявляет цитотоксичности в рамках оценки по ISO 10993-5:2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий - Исследования цитотоксичности: методы *in vitro*».

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ТЕХНИЧЕСКОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ

Результаты качественной оценки



1	2
3	4
5	6

1: Под отрицательным контролем
2: В непосредственной близости с отрицательным контролем
3: Под положительным контролем
4: В непосредственной близости с положительным контролем
5: Под испытуемым изделием
6: В непосредственной близости с испытуемым изделием

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Результаты количественной оценки

СЕРИЯ	Количество клеток/см^2	%	*p-значение*
COM6009025 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9x25 мм, серия № 132013 **Кодовый № «ЛЕМИ» (LEMI): FLO060913-1**	290 625 ± 8 455	98%*	*Н/З*
Отрицательный контроль (THERMANOX)	296 667 ± 17 369	-	-
Положительный контроль (стабилизированный оловом ПВХ)	132 708 ± 11 880	45%*	*p < 0,001*
Отрицательный абсолютный контроль (питательная среда)	300 625 ± 13 229	101%*	*Н/З*

Таблица № 1

* В сравнении с отрицательным контролем
Н/З: статистически незначимый (P > 0,05)

Испытуемое изделие обладает цитотоксичностью, если степень ингибирования роста клеток превышает 30%.

Испытуемое изделие COM6009025 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9x25 мм, серия № 132013 (кодовый № «ЛЕМИ» (LEMI): FLO060913-1), поставляемое компанией «Эс-Би-Эм САС» (SBM SAS), не обладает цитотоксичностью.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

27.4 Испытание на индукцию обратных мутаций

Экстракты изделия COM6009025 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9x25 мм, серия № 132384 (кодовые № «ЛЕМИ» (LEMI): FLO041013-El и FLO041013-E2 для испытания № 1, FL0111013-E1 и FL0111013-E2 для испытания № 2) изучены на способность к индукции обратных мутаций на четырех штаммах *Salmonella typhimurium* и одном штамме *Escherichia coli WP2(uvrA⁻) (pKM101)*. Данное испытание проведено в присутствии системы метаболической активации и в отсутствии таковой.

Было выполнено два независимых испытания.

Для испытания № 1 экстракты FLO041013-El (NaCl) и FLO041013-E2 (хлопковое масло) добавляли к штаммам в присутствии системы метаболической активации (смесь S9 5% об/об) и в отсутствии таковой.

Для испытания № 2 экстракты FLO041013-El (NaCl) и FLO041013-E2 (хлопковое масло) добавляли к штаммам после предварительной инкубации в присутствии системы метаболической активации (смесь S9 5% об/об) и без таковой.

Параллельно этим двум испытаниям проводили анализ отрицательного и положительного контроля. Положительные контроли индуцировали значимое повышение количества ревертатных колоний в сравнении с отрицательными контролями. Количество спонтанных реверсий, количество реверсий в положительных контролях (в присутствии системы метаболической активации и в отсутствии таковой) и соответствующие средние экспериментальные «исторические» значения, полученные в лаборатории, значимо не различались.

Полученные результаты указывают на достоверность двух обозначенных испытаний.

Повышения количества ревертантных колоний *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 и *Escherichia coli* WP2(uvrA⁻) (pKM 101) в присутствии испытуемых материалов (первичные экстракты и их разведения) (100%, 30%, 10%, 3% и 1% об/об) и системы метаболической активации и в отсутствии таковой не наблюдалось.

Заключение:

Экстракты изделия COM6009025 - Винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP 60 с закругленной головкой 9x25 мм, серия № 132384 (кодовый № «ЛЕМИ» (LEMI): FLO130913) в NaCl 0,15 моль/л и хлопковом масле, предоставленные компанией «Эс-Би-Эм САС» (SBM SAS), не индуцировали мутагенных изменений штаммов *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 и *Escherichia coli* WP2(uvrA⁻) (pKM 101) в присутствии системы метаболической активации и в отсутствии таковой.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

27.5 Испытание на гемолиз

Результат: Испытуемый материал не индуцирует гемолиза.

Обоснование

Данное испытание проводится с целью оценки острых гемолитических свойств испытуемого материала, предназначенного для применения в контакте с кровью человека, *in vitro*.

Справочные документы: -ISO 10993-4:2002 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4: Исследования изделий, взаимодействующих с кровью»

-ASTM F756-00 (2000 г.) Стандартный порядок оценки гемолитических свойств материалов

Идентификация испытуемого материала

- **Duosorb (60% β-ТКФ/40% PLDLLA), ИДЕНТ. №: COM6009035, СЕРИЯ № 082756**
- Источник: "Эс.Би.Эм. САС» (S.B.M. SAS)
- Стерилизовано гамма-излучением
- Дата получения: 07 ноября 2008 г.
- Кодовый № «ЛЕМИ» (LEMI): ENP071108-1

Испытание на жидком экстракте

Приготовление образцов испытуемого материала

Испытуемый материал, Duosorb (60% β-ТКФ 40% PLDLLA), идент. № COM6009035, серия № 082756 (кодовый № «ЛЕМИ» (LEMI): ENP071108-1), используют в чистом виде.

Приготовление жидкого экстракта согласно ISO 10993-12

Носитель экстракта: Стерильный и апирогенный 0,9% (м/об) NaCl
Условия экстрагирования: Экстрагирование выполняют в стерильных условиях в химически инертном сосуде

-температура при экстрагировании: 37 С
-длительность экстрагирования: 24
-осторожное перемешивание (20 оборотов/мин)
-отношение площади поверхности образцов испытуемого материала к объему носителя экстракта 0,2 г/мл

Холостой раствор: носитель экстракта, выдержанный в заданных условиях экстрагирования, без добавления испытуемого материала

Приготовление субстратов крови человека

Образцы человеческой крови, в которые в качестве антикоагулянта добавляют цитрат, собирают в стерильных условиях у 3 доноров (Французское учреждение крови) (ФУК).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Разведение субстратов крови

Концентрацию гемоглобина в каждом образце крови измеряют согласно указаниям из раздела «Определение концентрации гемоглобина» (80,4 ± 0,6 - 102,3 ± 8,5 - 109,1 ± 2,4 мг/мл).

Для испытания берут только образцы крови с концентрацией гемоглобина в плазме (3.3.2.b) меньше 1 мг/мл (0,16 - 0,27 - 0,27 мг/мл).

Общее содержание гемоглобина в каждом образце крови корректируют до 25,0 ± 2,5 мг/мл путем разведения надлежащим объемом физиологического раствора (26,91 ± 0,02 - 27,44 ± 0,55 - 26,49 ± 0,06 мг/мл).

Определение концентрации гемоглобина

a) *Концентрация гемоглобина в крови*
В пробирке для оценки гемолиза перемешивают 20 мкл крови и 5 мл реактива Драбкина (в течение 15 минут). На спектрофотометре («Контрон» (Kontron)) измеряют степень поглощения света (в произвольных единицах) при длине волны λ = 540 нм относительно реактива Драбкина.

b) *Концентрация гемоглобина в плазме*
В пробирке для оценки гемолиза перемешивают 100 мкл крови и 5 мл реактива Драбкина (в течение 15 минут). На спектрофотометре («Контрон» (Kontron)) измеряют степень поглощения света (в произвольных единицах) при длине волны λ = 540 нм относительно реактива Драбкина.

Концентрацию гемоглобина измеряют в трех повторностях по серии растворов классического образца для градуировки с концентрацией от 0,040 до 0,800 мг/мл (классический образец гемоглобина № 0325-006 «СТАНБИО» (STANBIO)).

Статическое испытание

Протокол

По 5 мл каждого из субстратов крови переносят в стерильных условиях в тестовые пробирки с завинчивающимися крышками (из полипропилена, стерильные, 50 мл), содержащие:

-4 мл жидкого экстракта (n = 3)
-4 мл холостого раствора (отрицательный контроль) (n = 3)

В качестве положительного контроля используют 200 мкл субстрата крови с добавкой 10 мл воды (n = 3).

Пробирки закрывают крышкой и выдерживают в устойчивом положении на пробирочном штативе в течение 4 часов при 37 С. В конце указанного периода инкубации содержимое всех пробирок центрифугируют (100 x G, 15 минут). Центрифугируют каждую из фракций бесклеточного супернатанта плазмы (700 x G, 5 минут). Для последующего анализа гемоглобина осторожно отделяют супернатант.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Определение концентрации гемоглобина

Перемешивают 1 мл супернатанта и 3 мл реактива Драбкина (в течение 15 минут). На спектрофотометре («Контрон» (Kontron)) измеряют степень поглощения света (в произвольных единицах) при длине волны $\lambda = 540$ нм относительно реактива Драбкина.

Концентрацию гемоглобина рассчитывают в трех повторностях с использованием серии растворов классического образца для градуировки с концентрацией от 0,040 до 0,800 мг/мл.

По приведенной ниже формуле рассчитывают **гемолитический индекс** (ГИ):

$$\text{ГИ (\%)} = \frac{\text{Свободный гемоглобин в супернатанте}}{\text{Общий гемоглобин в субстрате крови}} \times 100$$

Результаты

В Таблице 1 приведены результаты оценки уровня гемоглобина в супернатанте, а в Таблице 2 - соответствующие гемолитические индексы.

Средний ГИ, рассчитанный для положительного контроля по 3 образцам крови, которые были проанализированы в трех повторностях, составил 86,45 ± 4,65%.

Средний ГИ, рассчитанный для отрицательного контроля по 3 образцам крови, которые были проанализированы в трех повторностях, составил 0,19 ± 0,06%.

Средний ГИ, рассчитанный для жидкого экстракта по 3 образцам крови, которые были проанализированы в трех повторностях, составил 0,23 ± 0,04%.

Интерпретация результатов

Жидкий экстракт, полученный из образцов испытуемого материала, не проявлял гемолитической активности в отношении человеческой крови.

Концентрация гемоглобина (мг/мл)			
S1 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
26,91 ± 0,02	21,76 21,56 22,91 **22,08 ± 0,73**	0,03 0,03 0,03 **0,03 ± 0,00**	0,05 0,06 0,05 **0,05 ± 0,01**
S2 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
27,44 ± 0,55	23,69 23,61 23,51 **23,60 ± 0,09**	0,07 0,08 0,06 **0,07 ± 0,01**	0,07 0,08 0,08 **0,07 ± 0,01**
S3 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
26,49 ± 0,06	24,16 24,63 23,77 **24,19 ± 0,43**	0,05 0,04 0,06 **0,05 ± 0,01**	0,06 0,06 0,06 **0,06 ± 0,00**

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 1

Гемолитический индекс (%)			
S1 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
	80,86 80,12 85,14 **82,04 ± 2,71**	0,13 0,13 0,12 **0,12 ± 0,00**	0,05 0,23 0,17 **0,19 ± 0,03**
S2 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
	86,33 86,04 85,68 **86,02 ± 0,33**	0,26 0,27 0,21 **0,25 ± 0,04**	0,24 0,28 0,29 **0,27 ± 0,03**
S3 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
	91,20 92,98 89,73 **91,30 ± 1,63**	0,18 0,16 0,22 **0,19 ± 0,03**	0,22 0,23 0,23 **0,22 ± 0,01**

Таблица 2

Испытание методом прямого контакта

Приготовление образцов испытуемого материала

Используют испытуемые образцы, приготовленные согласно указаниям из раздела «Приготовление образцов испытуемого материала».

Приготовление субстратов крови человека

Образцы человеческой крови, в которые в качестве антикоагулянта добавляют цитрат, собирают в стерильных условиях у 3 доноров (Французское учреждение крови) (ФУК).

Разведение субстратов крови

Концентрацию гемоглобина в каждом образце крови измеряют согласно указаниям из раздела «Определение концентрации гемоглобина – *Концентрация гемоглобина в крови*» (80,4 ± 0,6 - 102,3 ± 8,5 - 109,1 ± 2,4 мг/мл).

Для испытания берут только образцы крови с концентрацией гемоглобина в плазме (3.3.2.b) меньше 1 мг/мл (0,16 - 0,27 - 0,27 мг/мл).

Общее содержание гемоглобина в каждом образце крови корректируют до 25,0 ± 2,5 мг/мл путем разведения надлежащим объемом физиологического раствора (26,91 ± 0,02 - 27,44 ± 0,55 - 26,49 ± 0,06 мг/мл).

Определение концентрации гемоглобина

a) *Концентрация гемоглобина в крови*
В пробирке для оценки гемолиза перемешивают 20 мкл крови и 5 мл реактива Драбкина (в течение 15 минут). На спектрофотометре («Контрон» (Kontron))

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

измеряют степень поглощения света (в произвольных единицах) при длине волны λ = 540 нм относительно реактива Драбкина.

b) *Концентрация гемоглобина в плазме*

В пробирке для оценки гемолиза перемешивают 100 мкл крови и 5 мл реактива Драбкина (в течение 15 минут). На спектрофотометре («Контрон» (Kontron)) измеряют степень поглощения света (в произвольных единицах) при длине волны λ = 540 нм относительно реактива Драбкина.

Концентрацию гемоглобина измеряют в трех повторностях по серии растворов классического образца для градуировки с концентрацией от 0,040 до 0,800 мг/мл.

Статическое испытание

Протокол

По 5,5 мл каждого из субстратов крови переносят в стерильных условиях в тестовые пробирки с завинчивающимися крышками (из полипропилена, стерильные, 50 мл), содержащие образцы испытуемого материала, как указано в разделе «Приготовление образцов испытуемого материала».

Отношение площади поверхности образцов испытуемого материала к объему субстратов крови составляет 3 $см^2$/мл.

В качестве *положительного контроля* используют 200 мкл субстрата крови с добавкой 10 мл воды (n = 3).

В качестве *отрицательного контроля* используют субстрат крови без добавок (n = 3).

Пробирки закрывают крышкой и выдерживают в устойчивом положении на пробирочном штативе в течение 4 часов при 37 С. В завершении указанного периода инкубации содержимое всех пробирок центрифугируют (100 x G, 15 минут). Центрифугируют каждую из фракций бесклеточного супернатанта плазмы (700 x G, 5 минут). Для последующего анализа осторожно отделяют супернатант, как указано в разделе «Определение концентрации гемоглобина».

Определение концентрации гемоглобина

Перемешивают 1 мл супернатанта и 3 мл реактива Драбкина (в течение 15 минут). На спектрофотометре («Контрон» (Kontron)) измеряют степень поглощения света (в произвольных единицах) при длине волны λ = 540 нм относительно реактива Драбкина. Концентрацию гемоглобина рассчитывают в трех повторностях с использованием серии растворов классического образца для градуировки с концентрацией от 0,040 до 0,800 мг/мл.

Концентрацию гемоглобина в плазме крови в каждом супернатанте определяют с использованием серии образцов для градуировки (мг/мл).

По приведенной ниже формуле рассчитывают **гемолитический индекс** (ГИ):

$$\text{ГИ (\%)} = \frac{\text{Свободный гемоглобин в супернатанте}}{\text{Общий гемоглобин в субстрате крови}} \times 100$$

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Результаты

В Таблице 3 приведены результаты оценки уровня гемоглобина в супернатанте, а в Таблице 4 - соответствующие гемолитические индексы (ГИ).

Средний ГИ, рассчитанный для положительного контроля по 3 образцам крови, которые были проанализированы в трех повторностях, составил 86,45 ± 4,65%.

Средний ГИ, рассчитанный для отрицательного контроля по 3 образцам крови, которые были проанализированы в трех повторностях, составил 0,23 ± 0,02%.

Средний ГИ, рассчитанный в присутствии изделия по 3 образцам крови, которые были проанализированы в трех повторностях, составил 0,24 ± 0,04%.

Интерпретация результатов

Испытуемый материал не проявлял гемолитической активности в отношении человеческой крови при прямом контакте с ней.

Концентрация гемоглобина (мг/мл)			
S1 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
26,91 ± 0,02	21,76 21,56 22,91 **22,08 ± 0,73**	0,06 0,08 0,06 **0,06 ± 0,01**	0,05 0,05 0,06 **0,05 ± 0,00**
S2 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
27,44 ± 0,55	23,69 23,61 23,51 **23,60 ± 0.09**	0,07 0,07 0,08 **0,07 ± 0,00**	0,07 0,08 0,08 **0,08 ± 0,01**
S3 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
26,49 ± 0,06	24,16 24,63 23,77 **24,19 ± 0,43**	0,06 0,06 0,05 **0,06 ± 0,01**	0,06 0,07 0,07 **0,07 ± 0,01**

Таблица 3

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Гемолитический индекс (%)			
S1 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
	80,86 80,12 85,14 **82,04 ± 2,71**	0,22 0,28 0,21 **0,24 ± 0,04**	0,20 0,20 0,21 **0,20 ± 0,01**
S2 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
	86,33 86,04 85,68 **86,02 ± 0,33**	0,24 0,26 0,28 **0,26 ± 0,02**	0,25 0,28 0,31 **0,28 ± 0,03**
S3 (субстрат)	**Положительный контроль**	**Отрицательный контроль**	**Экстракт**
	91,20 92,98 89,73 **91,30 ± 1,63**	0,23 0,21 0,19 **0,21 ± 0,02**	0,23 0,28 0,25 **0,25 ± 0,02**

Таблица 4

Заключение

Испытуемый материал, Duosorb (60% β-ТКФ/40% PLDLLA), идент. № COM6009035, серия № 082756 (кодовый № «ЛЕМИ» (LEMI): ENP071108-1), поставляемый "Эс.Би.Эм. САС» (S.B.M. SAS), не проявляет гемолитической активности в отношении крови человека (по результатам испытаний на экстракте и методом прямого контакта) в статических условиях, согласно оценке по ISO 10993-4:2002 и ASTM F756-00 (2000 г.) «Стандартный порядок оценки гемолитических свойств материалов».

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

28 Приложение 6. Испытания на животных

ЦЕЛЬ И ПРИНЦИПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования заключалась в качественной и количественной оценке токсического действия и скорости его развития после однократного системного введения испытуемого материала **Duosorb (60% β-ТКФ/40% PLDLLA), идент. № COM6009035**, мышам.

Данный испытуемый материал вводили в форме полярного экстракта внутривенно в одной группе лечения (группа активного лечения 2), а особям из другой группы (контрольная группа 1) аналогичным образом вводили соответствующий холостой контроль (носитель).

Испытуемый материал также вводили в форме неполярного экстракта интраперитонеально в одной группе лечения (группа активного лечения 4), а особям из другой группы (контрольная группа 3) аналогичным образом вводили соответствующий холостой контроль (носитель).

Животных ежедневно осматривали через 72 часа после введения на признаки токсичности.

Такой вид грызунов, как мыши, часто используется для оценки общетоксического действия биологических материалов указанным методом.

В данном исследовании была проведена оценка общетоксического действия испытуемого материала по критериям, установленным стандартом NF EN ISO 10993 от 11 января 2007 г., по оценке биологического действия медицинских изделий.

СПРАВОЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

• Раздел 6.5, часть 11, «Исследования общетоксического действия» стандарта NF EN ISO 10993 от 11 января 2007 г., который в целом соответствует Международному стандарту ISO 10993-11:2006.

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР

Исследовательский центр и технический персонал

«ЭВИК» (EVIC), ФРАНЦИЯ - подразделение токсикологических исследований

48 рю Жан Дювер, 33290 БЛАНКФОР

(48 rue Jean Duvert, 33290 BLANQUEFORT)

05 56 95 59 95

Руководитель исследования: Софи ФАЖЕТТ

Ответственный технический сотрудник: Мартин МЬЕРМОН

Этические принципы и утверждение исследовательского центра

Исследовательский центр проводит исследования в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, указанными в **Европейской**

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

директиве 86/609/ЕЭС от 24 ноября 1986 г., и планами, предварительно утвержденными внутренним комитетом по этике исследований на животных.

Исследовательский центр «ЭВИК ТОКС» (EVIC-TOX) осуществляет свою деятельность в соответствии с правилами GLP, что подтверждено **AFSSaPS** (указ от 14 марта 2000 г., опубликованный в Официальном журнале Французской республики от 23 марта 2000 г., и указ от 10 августа 2004 г., опубликованный в Официальном журнале Французской республики от 18 сентября 2004 г.) и **GIPC** (указ № 2006-1523 от 04 декабря 2006 г., опубликованный в Официальном журнале Французской республики от 06 декабря 2006 г.), а также в соответствии с Европейским стандартом NF EN ISO 9001, версия 2000.

ХРАНЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ

В конце исследования рабочие документы были поданы вместе с заключительным отчетом на хранение в архив исследовательского центра на 10 лет.

В конце указанного периода хранения исследовательский центр обсудит со спонсором вопрос о необходимости продолжения хранения, восстановления или уничтожения данных.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИСПЫТУЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ

Характеристики полярных испытуемых экстрактов

- Монитор исследования предоставил в целях испытания одну пробирку, содержащую 5,5 мл полярного экстракта с идент. № ENP201108-1 - NaCl для испытуемого материала **Duosorb (60% β-ТКФ/40% PLDLLA), идент. № COM6009035, серия № 082756.**
- Руководитель исследования предоставил в целях испытания одну пробирку, содержащую 10 мл полярного экстракта холостого контроля (носителя) с идент. № Blanc NaCl - 201108.

Эти вещества представляют собой прозрачные бесцветные жидкости.

Данные испытуемые материалы были закодированы под номерами 08-3297 и 08-3299.

Характеристики неполярных испытуемых экстрактов

- Монитор исследования предоставил в целях испытания одну пробирку, содержащую 5,5 мл неполярного экстракта с идент. № ENP201108-2 - кунжутное масло для испытуемого материала **Duosorb (60% β-ТКФ/40% PLDLLA), идент. № COM6009035, серия № 082756**.
- Руководитель исследования предоставил в целях испытания одну пробирку, содержащую 10 мл неполярного экстракта холостого контроля (носителя) с идент. № Blanc Huile Sésame - 201108.

Эти вещества представляют собой прозрачные жидкости желтого цвета.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Данные испытуемые материалы были закодированы под номерами 08-3298 и 08-3300.

Условия хранения: все испытуемые материалы хранились на протяжении всего испытания в оригинальной упаковке в холодильнике при температуре 5 ± 2 C в защищенном от света месте.

Пробоотбор: образцы испытуемых материалов не были поданы на хранение в библиотеку образцов исследовательского центра. Остатки испытуемых материалов были уничтожены в конце испытания.

ТЕСТ-СИСТЕМА

Вид: мыши-альбиносы линии NMRI-Han SPF (свободные от патогенной микрофлоры)

Поставщик: животноводческий комплекс исследовательского центра (33295 Бланкфор, Франция)

Вес: от 17 до 20 г в Д1

Количество и пол: 10 самцов и 10 нерожавших небеременных самок, 4 группы по 5 особей

Акклиматизация: не проводилась (животных транспортировали из животноводческого комплекса в экспериментальную зону исследовательского центра)

Идентификация: животных различали по номеру клетки и отметке пикриновой кислотой: положение отметки, различающееся для каждой особи, соответствовало номеру. С целью различения групп лечения на хвостах животных рисовали круги цветным маркером.

Условия содержания: экспериментальных животных содержали по 5 особей в поликарбонатных клетках размером 15 см x 31 см x 14 см с крышкой из нержавеющей стали.

В качестве регулярно сменяемой подстилки использовали обеспыленные древесные опилки, стерилизованные гамма-излучением. Подстилка поставлялась компанией «СИКСА» (SICSA) (94142 Альфорвиль, Франция).

Клетки располагались в помещениях ограниченного доступа в среде с немного повышенным давлением (минимум 10 мм в. ст.), кондиционируемым воздухом температурой 22 ± 2 C и контролируемой относительной влажностью (50 ± 20%), не считая циклов уборки и замены воздуха на свежий (профильтрованный через абсолютный фильтр) со скоростью примерно 10 циклов в час.

Искусственный световой цикл состоял из 12 часов света и 12 часов темноты.

Кормление: животным предоставлялся полноценный рацион в форме гранул A04-10, стерилизованных гамма-излучением, производства компании «СЭЙФ» (SAFE) (91360 Эпине-Сюр-Орж, Франция).

Питье: животным предоставлялась подкисленная питьевая вода в полипропиленовых бутылках с соской из нержавеющей стали. Не реже одного раза в 6 месяцев брали пробу

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

воды, которую отправляли на физико-химический и бактериологический анализ в специализированную контролирующую организацию.

МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ

Подготовка испытуемых материалов

Полярные и неполярные экстракты испытуемого изделия (6 $см^2$/мл, 37 С, 72 часа) и холостые контрольные носители (37 С, 72 часа) изучали в том виде, в котором они поставлялись монитором исследования.

Введение испытуемых материалов (01/ТО)

Перед введением испытуемых материалов животных взвешивали не натощак в Д1.

Внутривенное введение

Полярный экстракт испытуемого материала вводили одной группе из 5 особей (группа активного лечения 2) и группе холостого контрольного носителя (0,9% раствор NaCl) параллельно с введением еще одной группе из 5 особей (контрольная группа 1).

Испытуемый материал вводили в объеме **50 мл/кг** массы тела, а суммарный объем испытуемого материала или холостого контроля рассчитывали в индивидуальном порядке.

Экстракт испытуемого материала и холостой контрольный носитель вводили в однократной дозе в одну из латеральных хвостовых вен всем особям из группы активного лечения 2 (или из контрольной группы 1) с помощью одноразового шприца объемом 1 мл с иголкой подходящего размера (25 калибр) со скоростью 0,02 мл/с.

Интраперитонеальное введение

Неполярный экстракт испытуемого материала вводили одной группе из 5 особей (группа активного лечения 4) и группе холостого контрольного носителя (кунжутное масло) параллельно с введением еще одной группе из 5 особей (контрольная группа 3).

Испытуемый материал вводили в объеме **50 мл/кг** массы тела, а суммарный объем испытуемого материала или холостого контроля рассчитывали в индивидуальном порядке.

Экстракт испытуемого материала и холостой контрольный наполнитель вводили в однократной дозе интраперитонеально всем особям из группы активного лечения 4 (или из контрольной группы 3) с помощью одноразового шприца объемом 1 мл с иглой подходящего размера (25 калибр).

Масса тела

Измерение веса животных проводили регулярно, а именно в Д1/Т0 непосредственно перед введением испытуемого материала, а также в Д2, Д3 и Д4, то есть, через 24, 48 и 72 часа после введения.

Клинические наблюдения

Животных регулярно осматривали, а именно в день введения (сразу и через 4 часа после введения), а затем как минимум раз в день на протяжении 3 дней.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Животных осматривали в клетках, не прикасаясь к ним. Особей с отклонениями поведения вытаскивали из клетки и осматривали в индивидуальном порядке.

Изучали следующие показатели: спонтанная активность, рефлекс Прейера, респираторный эффект, судороги, тремор, температура, мышечный тонус, сила захвата, птоз век, мидриаз, слюноотделение, слезоотделение, оборотный рефлекс, пилоэрекция, диарея, летаргия, кома, изменения на коже, шерсти, глазах, слизистых оболочках и смертельный исход.

Результаты клинических наблюдений регистрировали в специальном журнале.

Интерпретация результатов

Оценку токсичности испытуемого материала проводили по следующим критериям:

- изменение массы тела
- клинические и поведенческие нарушения
- смертельные исходы, выражаемые в проценте от всех смертельных исходов, связанных с испытуемым материалом

Испытуемый материал соответствовал требованиям испытания, если ни у одной из особей, которым вводили испытуемый экстракт, биологические реакции значимо не превышали по интенсивности реакции у особей, которым вводили соответствующий холостой контрольный носитель.

Испытуемый материал не соответствовал требованиям испытания в случае смертельного исхода или выраженных симптомов токсичности у двух или более особей или снижения массы тела более чем на 10% у трех и более особей.

В случае обнаружения легких признаков токсичности у каких-либо из особей, которым вводили испытуемый экстракт, а также выраженных симптомов токсичности или летального исхода не более чем у одной особи исследование требовалось повторить на группах по 10 особей. Значительное снижение массы тела у всех особей в группе, даже в отсутствии других симптомов токсичности, требовало повторного проведения испытания в группах по десять особей.

Результаты повторного испытания соответствовали требованиям, если биологические реакции у всех 10 особей, которым вводили испытуемый экстракт, существенно не превышали по интенсивности реакции у 10 особей, которым вводили соответствующий холостой контрольный носитель.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частные результаты измерения веса животных во время испытания приведены в Приложении 1.

Прибавки массы тела животных соответствовали норме и были удовлетворительными в конце периода проведения эксперимента во всех 4 группах.

Результаты оценки клинических наблюдений обобщены в таблице из Приложения 2.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

У особей, которым вводили испытуемый экстракт в 0,9% NaCl (группа активного лечения 2) или в кунжутном масле (группа активного лечения 4) и холостой контрольный носитель (0,9% NaCl) (контрольная группа 1) или кунжутное масло (контрольная группа 3), значимых клинических признаков в период проведения испытания не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Испытуемый материал **Duosorb (60% β-ТКФ/40% PLDLLA), идент. № COM6009035**, который вводили в форме полярного экстракта внутривенно и неполярного экстракта интраперитонеально мышам, **соответствовал требованиям данного исследования.**

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Приложение 1

Частные результаты измерения массы тела (г)
Полярный носитель

Холостой контрольный носитель = Blanc NaCl - 201108

Контрольная группа 1 ***Холостой контрольный носитель***

Животное №	Вес (г)				
	Д1	Д2	Д3	Д4	Д4-Д1
9729	19,3	20,2	21,5	20,9*	1,6
9730	17,2	17,9	18,4	19,2	2,0
9731	17,7	19,1	20,5	22,2	4,5
9732	19,3	19,9	20,5	20,9	1,6
9733	19,2	19,4	20,0	20,8	1,6
Среднее	18,5	19,3	20,2	20,8	2,3
стандартное отклонение	1,0	0,9	1,1	1,1	1,3

Группа лечения 2 ***Полярный экстракт***

Животное №	Вес (г)				
	Д1	Д2	Д3	Д4	Д4-Д1
9734	18,1	18,8	19,1	19,9	1,8
9735	18,7	19,9	21,1	22,2	3,5
9736	18,9	19,8	20,1	21,0	2,1
9737	17,3	17,7	18,8	20,2	2,9
9738	19,5	19,7	20,4	20,8	1,3
Среднее	18,5	19,2	19,9	20,8	2,3
стандартное отклонение	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9

*** небольшое снижение** веса

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Частные результаты измерения массы тела (г)
Неполярный носитель

Холостой контрольный носитель = Blanc Huile Sesame - 201108

Контрольная группа 3 ***Холостой контрольный носитель***

Животное №	Вес (г)				
	Д1	Д2	Д3	Д4	Д4-Д1
9719	17,4	21,2	21,8	22,2	4,8
9720	18,5	19,5	21,2	21,7	3,2
9721	17,6	20,1	22,0	22,4	4,8
9722	18,0	20,6	21,9	21,8	3,8
9723	18,3	20,1	22,0	22,3	4,0
Среднее	18,0	20,3	21,8	22,1	4,1
стандартное отклонение	0,5	0,6	0,3	0,3	0,7

Группа лечения 4 ***Неполярный экстракт***

Животное №	Вес (г)				
	Д1	Д2	Д3	Д4	Д4-Д1
9724	18,3	18,9	20,4	21,4	3,1
9725	17,3	21,9	22,7	23,2	5,9
9726	18,6	20,9	22,7	22,8	4,2
9727	18,7	19,6	20,9	21,5	2,8
9728	18,7	21,2	22,2	23,0	4,3
Среднее	18,3	20,5	21,8	22,4	4,1
стандартное отклонение	0,6	1,2	1,1	0,9	1,2

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Приложение 2

Клинические наблюдения - полярный носитель

Холостой контрольный носитель = Blanc NaCl - 201108

Контрольная группа 1 ***Холостой контрольный носитель***

Срок наблюдения	Комментарии
Д1 (после введения)	Легкая пилоэрекция
Д1, Т4ч	НДН
Д2	НДН
Д3	НДН
Д4	НДН

Группа лечения 2 ***Полярный экстракт***

Срок наблюдения	Комментарии
Д1 (после введения)	Легкая пилоэрекция
Д1, Т4ч	НДН
Д2	НДН
Д3	НДН
Д4	НДН

Условные обозначения: НДН: новых данных нет

Клинические наблюдения - неполярный экстракт

Холостой контрольный носитель = Blanc Huile Sesame - 201108

Контрольная группа 3 ***Холостой контрольный носитель***

Срок наблюдения	Комментарии
Д1 (после введения)	Легкая пилоэрекция
Д1, Т4ч	НДН
Д2	НДН
Д3	НДН
Д4	НДН

Группа лечения 4 ***Неполярный экстракт***

Срок наблюдения	Комментарии
Д1 (после введения)	Легкая пилоэрекция
Д1, Т4ч	НДН
Д2	НДН
Д3	НДН
Д4	НДН

Условные обозначения: НДН: новых данных нет

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

[*Перевод с английского и французского языков на русский язык*]

[*На бланке компании «Эс. Би. Эм. САС»*]

Удостоверение информации в Досье

Досье, поданное в рамках заявки в Российской Федерации, содержит следующие документы:

- Техническая документация на **винт интерферентный рассасывающийся ComposiTCP**

Я удостоверяю, что, насколько мне известно, поданные документы являются верными и точными. Кроме того, компания «Эс. Би. Эм. САС» (S.B.M. SAS) принимает на себя ответственность по всем юридическим обязательствам, связанным с подачей документов.

Дата: 18 ноября 2019 г.

/подпись/

Анна Коспин
Менеджер отдела качества / охраны окружающей среды и нормативно-правового регулирования
«Эс. Би. Эм. САС» (S.B.M. SAS)

[*Штамп:*
Метр *Дельфин Фонт-Бассабер*, нотариус *г. Лурда*, удостоверяю, что подпись, поставленная *на настоящем документе*, является подписью *г-жи Анны Коспин.*
г. Лурд, 18 ноября 2019 г.]

/подпись/
[*Печать нотариуса*]

[*Далее следует текст документа «Техническая документация» для Винта интерферентного рассасывающегося ComposiTCP, представленного на русском языке.*]

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Перевод данного текста сделан мной, переводчиком Панковым Андреем Викторовичем.

_____

Российская Федерация

Город Москва
Двадцать пятого декабря две тысячи девятнадцатого года
Я, Мартынова Наталия Андреевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Акимова Глеба Борисовича, свидетельствую подлинность подписи переводчика Панкова Андрея Викторовича.
Подпись сделана в моем присутствии.
Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/09-н/77-2019- 98 - 3112
Взыскано государственной пошлины(по тарифу): 100 руб.
Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб.

_____ *Н.А. Мартынова*

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью ___ лист(а)(ов)

ВРИО нотариуса

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU