

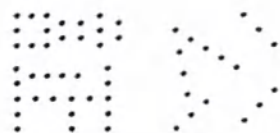
DECLARATION

I, Futoshi Inoue, President and Representative Director of Kitazato Corporation, do hereby solemnly and sincerely declare that the attached document herewith is the original of "Instruction for Use of Medical Device".

Futoshi INOUE

President and Representative Director
Kitazato Corporation

Date: 18th day of December, 2019

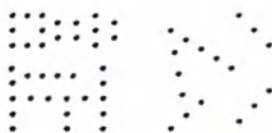


KITAZATO®

Instruction for Use
for Medical Device

**Thawing solutions
for oocytes and embryos, kits»**

Manufactured by Kitazato Corporation



1. Name of Medical Device

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit'

1. Thawing Solution (TS): 2 vials 4,0 mL;
2. Diluent Solution (DS): 1 vial 4,0 mL;
3. Washing Solution (WS): 1 vial 4,0 mL.

Manufacturer: Kitazato Corporation, 81 Nakajima, Fuji-city, Shizuoka 416-0907, Japan.

Place of manufacturing: Kitazato Corporation Shizuoka Office, 81 Nakajima, Fuji-city, Shizuoka 416-0907, Japan.

2. Use of Medical Device

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' are used in Assisted Reproductive Technologies (ART) for thawing of oocytes and embryos.

3. Potential customers

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' are intended to be used by medical specialists trained in fertility treatment.

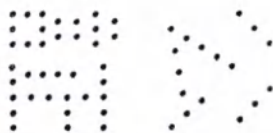
4. Functional Characteristics. Description of Device Operation

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' ensure safe process of thawing of vitrified oocytes and embryos.

The Solutions are universal and suitable for thawing of oocytes and embryos at all stages of development.

During thawing procedures the Solutions are used in sequence. Each of them has specially designed content required for the reproductive cells at every stage of procedure in order to assure their safety and maximize survival rate after thawing.

'Solutions for Thawing of oocytes and embryos, kit' allow to remove cryoprotectants from cells. 'Solutions for Thawing of oocytes and embryos, kit' contain a lower concentration of trehalose compared to vitrification solutions. Trehalose is one of the most widely used and proven non-penetrating cryoprotectants. By gradually reducing the concentration of trehalose, thawing solutions prevent excessive cell expansion during the thawing process and help to restore normal osmotic pressure in them.



In order to ensure safe thawing process for cells it is very important to follow strictly the protocol and time tracking, indicated by manufacture in the present IFU.

Name of Solution	Function
Thawing Solution (TS)	TS contains Trehalose that regulates osmotic pressure. The TS is intended to thaw the cryopreserved Oocyte or Embryo.
Diluent Solution (DS)	DS contains Trehalose that regulates osmotic pressure. The DS is intended to dilute the thawed Oocyte or Embryo.
Washing Solution (WS)	WS is intended to wash the diluted Oocyte or Embryo. The composition of the WS is same as the composition of the BS.

Kitazato is recognized as one of the pioneering brands in driving and improving vitrification. Its greatest contribution in this field has been the development of the vitrification and thawing system which has become the global leader in vitrification of oocytes and embryos, in all stages of development.

Due to the minimum volume cooling it is possible to realize highest cooling & warming rates resulting in over 90% post-thaw survival.

After over a decade on the market, Kitazato Vitrification and Thawing products has been applied in over 1,500,000 clinical cases in over 90 countries and 2,200 assisted reproduction centers. Hundreds of scientific publications certify their excellent results.

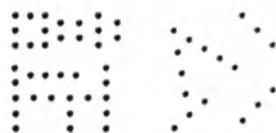
5. Indications for Use

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' are used for warming of oocytes and embryos provide the following advantages for the patients;

- provides an opportunity to limit the number of embryos transferred while maximizing the usable embryo per oocyte retrieval ratio at each stimulation attempt, which is invading treatment with physically stressful and also costly for patients.
- For fertility preservation which improve their potential to achieve pregnancy at later maternal age, by cryopreservation of oocytes retrieved at younger age or before patients start oncology treatment.
- Maximize opportunity for pregnancy by oocyte donation cycle, pre-implantation genetic diagnosis or by advancing embryo transfer until the endometrium recovers to increase embryo respectability.

6. Contraindications

- Do not re-sterilize.
- To avoid contamination, do not re-use.



- Do not use solution that shows cloudiness or has turned yellow.
- Do not use if any problems are observed in the specification of the container or labeling (number, color, name, volume).
- Sterile if the package is unopened or undamaged. Do not use if the package is opened or damaged.
- The media must be received in the original unopened container and refrigerated at 2 to 8 °C.
- Do not use if the media were not stored under refrigeration (2 to 8 °C).
- Do not use the media with expired shelf life.
- Do not use for injection.

7. Potential Side Effects

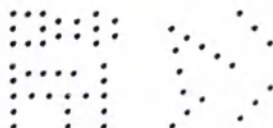
There are no side effects.

8. Cautions for Use

The following warnings and precautions are included on the label. Warning and precautions include symbols to communicate to the user:

WARNINGS

- Read the instructions for use prior to use.
- Use the thawing solutions to thaw the oocytes or embryos vitrified with vitrification solutions.
- This product is intended to be used by medical specialists trained in fertility treatment.
- Aseptic technique should be used.
- Use sterilized equipment and materials only.
- Decontaminate the workroom for aseptic procedures.
- Follow procedures in an environmentally controlled room.
- Avoid eye contact or contact with skin. In case of eye or skin contact immediately wash thoroughly with water.
- Devices and disposables used together with solutions should be intended for such use. Before use familiarize yourself with the safety instructions for the devices used together.
-
- Observe all federal, state and local environmental regulations when discarding the product.
- Request a qualified waste disposal contractor to dispose the products as residual and non-reusable solutions.



- Dispose the contaminated containers and packages in the same way as the containers with the product inside.
- In case of infection, dispose the product appropriately in a prescribed manner.
- The user shall be responsible for any problems caused by non-conformity to the present IFU.

All warnings and precautions necessary for the use of this device are included in the documentation accompanying the device.

9. Transportation and Storage Conditions

Transportation of 'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' should be made at +2 – +8°C.

Transportation from the manufacturing site to a customer is performed in the cold chain. For delivery to the customer, the carton boxes with the solutions are taken from the cooling chamber and are packed in insulated shipping containers from styrene with cold packs.

All the deliveries for long distances are made by air cargo and are tracked in order to avoid delays. Also the delivery by road is allowed when is made by auto truck equipped with the refrigerators adjusted for the required temperature regulation range.

During transportation it is necessary to avoid high temperature, high humidity, direct sunlight and water wet.

Upon receipt the solutions should be stored in cooling chamber or refrigerator at +2 – +8°C until the expiry date indicated on the package avoiding direct sunlight. Do not freeze.

10. Terms of Use

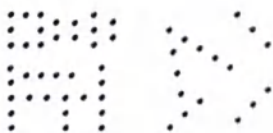
The use of 'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' is allowed only in the sterile laboratories with observance of the aseptic techniques. The device is not allowed for at-home use.

The procedures should be performed in the area with appropriate ventilation and air conditioning.

Temperature and % of CO₂ in the incubators should be controlled on the permanent basis with the independent measurement devices and should be compared with the indications on their displays.

For all the manipulations with oocytes and embryos only sterile non-toxic disposables should be used in order to avoid a risk of bacterial inoculation and contamination.

During thawing procedure the solutions are used together with the pipettes (for dosing the solutions, together with the pipettors), tips (for manipulation with cells, together with the holders), Petri dishes 35 mm and repro plates (it is recommended to use Repro Plates with six wells).



11. Safety Requirements

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' should be used only by medical specialist of fertility treatment with observance of the aseptic techniques.

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' should not be deliberately used for purposes other than intended. Misuse or incorrect operation may cause cell tissue injury.

During use of Vitrification and Thawing Solutions for oocytes and embryo, kits the strict compliance with the terms of Instruction for Use is essential.

12. Content and Characteristics of Solutions



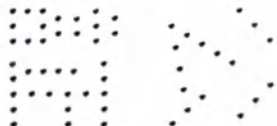
Contains:

Component Name	Volume	Quantity	Cap Color of Tube
Thawing Solution (TS)	4.0 mL	2	Red
Diluent Solution (DS)	4.0 mL	1	Yellow
Washing Solution (WS)	4.0 mL	1	White

Composition

Thawing Solution (TS)

Ingredient of Solution	Purpose
Trehalose	Osmotic adjuster
Hydroxypropyl Cellulose	Substitution of Blood Albumin
HEPES sodium salt	Buffer
HEPES	Buffer
Sodium Bicarbonate	pH adjuster
Polyvinylpyrrolidone	Thickener
Medium*	Basal Medium
Deionized, Distilled Water	Solvent

**Diluent Solution (DS)**

Ingredient of Solution	Purpose
Trehalose	Osmotic adjuster
Hydroxypropyl Cellulose	Substitution of Blood Albumin
HEPES sodium salt	Buffer
HEPES	Buffer
Sodium Bicarbonate	pH adjuster
Polyvinylpyrrolidone	Thickener
Medium*	Basal Medium
Deionized, Distilled Water	Solvent

Washing Solution (WS)

Ingredient of Solution	Purpose
Hydroxypropyl Cellulose	Substitution of Blood Albumin
HEPES sodium salt	Buffer
HEPES	Buffer
Sodium Bicarbonate	pH adjuster
Polyvinylpyrrolidone	Thickener
Medium*	Basal Medium
Deionized, Distilled Water	Solvent

Specification

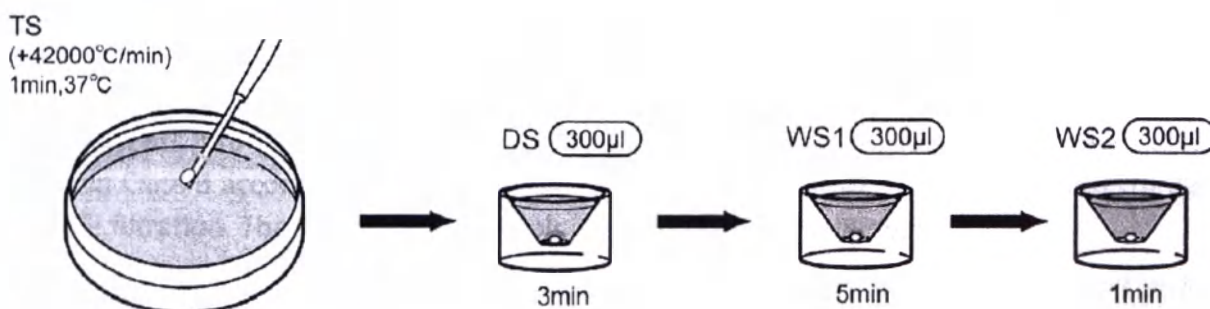
Item	Specification
Appearance (Color)	Clear, Particle Free /Rose Pink
pH	7.20 – 7.60
Osmolality	Thawing Solution (TS): 1600-2000 mM/kg Diluent Solution (DS): 830-1020 mM/kg Washing Solution (WS): 240-300 mM/kg
Sterility	No microbial growth
Endotoxin	≤ 0.25 EU/mL
Mouse Embryo Assay	One cell mouse embryo testing is performed using fresh mouse embryos. Test results indicate the percentage of mouse embryos developing fully expanded blastocyst after 96 hours exposing in the sample. Greater than or equal to 80 %.

Specification for each batch of the Solutions can be found in the Certificate of Analysis for the exact LOT.

All the solutions are intended for single use only. The shelf life of the Solutions is 3 month from the date of issue of certificate of analysis.

One kit of solutions enables to thaw up to 16 oocytes or embryos.

13. Instruction for Use



Preparation

1. Warm **TS** vial with a cap and a Petri Dish in an incubator to 37 °C. Pour the full content of **TS** into the Petri Dish.
2. Drop 300 µl each of **DS**, **WS1** and **WS2** on the Repro Plate with micropipette.
NOTE: Use pasteur pipette that has a suitable internal diameter for Oocyte (External diameter: 120 µm) or Embryo.

Thawing

1. Quickly immerse the Cryotop strip completely into the **TS**. Leave it for 1 minute.
2. Aspirate the Oocyte (Embryo) with the pasteur pipette and gently place it on the **BOTTOM** of the **DS**. Leave it for 3 minutes.
3. Aspirate the Oocyte (Embryo) with the pasteur pipette and gently place it on the **BOTTOM** of the **WS1**. Leave it for 5 minutes.
- 4.
5. Aspirate the Oocyte (Embryo) with the pasteur pipette and gently place it on the **TOP** of the **WS2**. After the Oocyte (Embryo) drops to the bottom of the, repeat this process twice.
6. Transfer the Oocyte (Embryo) to a culture dish containing the appropriate culture medium. Incubate the Oocyte (Embryo) in a 37 °C incubator to complete recovery.
NOTE: Oocytes for 2 hours and Embryos for 3 hours as an idea.

For complete instruction for the thawing procedure of oocytes and embryos, please refer to Vitrification Protocol for Cryotop Method attached as a separate file.

13. Compliance with International Standards

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' meet the provisions of the MDD 93/42/ECC with the amendments as of Directive 2007/47/EC.

Hermetically closed and unbroken packaging assures sterility. Do not use solutions if sterile packaging is broken.

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' are manufactured and filled into sterile vials in aseptic conditions according to EN ISO 13408-1. For the production of 'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' the sterile raw materials and components are used, and the filtration of components into final product and the filling into vials are performed in a LAF-unit Class A, located in Class B according to Good Manufacturing Practice (GMP). The solutions are sterilized by sterile filtration. The sterile fill of the vials is assured by media fill test.

Vials and caps are sterilized by gamma irradiation. The sterilization process meets the terms of standard ISO 11137 according to which Sterility Assurance Level (SAL) 10^{-6} is adequately assured at the sterilization dose 15.0 kGy.

The tightly closed and sealed package assures sterility of the product. Do not use the solutions if sterile packaging is broken.

In case of transportation and storage in accordance with the instructions of the manufacturer 'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' are stable up to their expiry date, indicated on the labels attached to the vials and carton boxes.

After warming the rest of the solutions should be discarded.

After opening it is allowed to use and store the solutions in cooling chamber or refrigerator during 2 days, after that they should be disposed.

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' during use, transportation and storage do not have an adverse impact on human or environment.

Used solutions should be disposed in compliance with the requirements of national legislation in regard to disposal and destruction of medical waste.

The rest of solutions and empty vials are recommended to be disposed in single use water resistant containers for dangerous medical waste with adherent cap, which avoids inadvertent opening of the container.

It is necessary to contact a qualified waste disposal contractor to dispose the solutions as residual and unsuitable for reuse.

18. Packaging and Labelling

'Thawing Solutions for oocytes and embryos, kit' are supplied in sterile vials with screw caps made of polypropylene (primary packaging). Cap of each vial has silicone rubber pad for leak resistance.

Each solution has individual color-coding of cap. For convenience of user each cap also has letter identification of solution and number of step according to Thawing Protocol (See Vitrification Protocol for Cryotop Method).

For filling and sealing of vials with solutions the aseptic process is used according to EN ISO 13408-1. Every time prior to the production process the sealing machine is performed is inspected under startup and also after change of the settings and sizes of the vials. Adjusted and inspected on the permanent basis sealing process allows to provide firm adherence of the cap, avoid leakage and assure antimicrobial barrier.

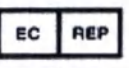
For supply to the end-users the vials with the solutions are packed into the carton boxes (secondary packaging) which protect the solutions during storage and transportation.

The vials and carton boxes with the solutions are supplied with the labels. . The labels contain the following information: product name, intended use, content and volume of vials, reference, batch code (LOT), product code, expiry date, single use product indication, sterility indication and sterilization method, prohibition of use in case of damaged package and re-sterilization, storage conditions as well as name and address of the manufacture and EU representative, CE mark.

The labels on the vials due to their small size contain only partial information on the product: letter identification of the solution, batch code (LOT), expiry date, single use product indication, storage conditions and number of step according to Thawing Protocol (See Vitrification Protocol for Cryotop Method).

Symbols on Labels

STERILE A	Sterilized using Aseptic Processing Techniques
	Do not reuse
REF	Catalogue number

	Batch Code (LOT)
	Storage Temperature
	Use by
	Consult instructions for use
	Do not use if the package is damaged
	Do not re-sterilize
	Manufacturer
	EC Representative
	CE mark

According to the requirements of national legislation in terms of labelling of medical devices the labels in Russian language are placed on the packaging of the product.

19. Contents of Delivery

'Thawing Solutions for oocytes and embryos' are supplied in kits of 4 vials of 1.5 mL / 4.0 mL packed into a carton box and accompanied by Instruction for Use.

20. Warranty

The manufacture guarantees the quality of device during its shelf life when stored and used properly.

The manufacture is not liable for any damage resulting from misuse or incorrect operation or failure to follow the cautions or instructions contained in the instruction for use or the instruction manual for any compatible medical equipment.

21. Reclamation

In case of claims concerning the quality of medical device, please contact Manufacture and / or its Authorized Representative.

Manufacturer:

Kitazato Corporation
81 Nakajima, Fuji-city, Shizuoka 416-0907, Japan
Tel.: +81-545-66-2202 / Fax: +81-545-60-5772
E-mail: info@kitazato.co.jp

Place of manufacturing:

Kitazato Corporation Shizuoka Office
81 Nakajima, Fuji-city, Shizuoka 416-0907, Japan
Tel.: +81-545-66-2202 / Fax: +81-545-60-5772
E-mail: info@kitazato.co.jp

Authorized Representative in Russian Federation:

EkoZdrav Ltd.
6, Yartsevskaya St., 1st floor, premises 2, room 11 Moscow 121351, Russia
Tel.: +7 (916) 640-24-44
E-mail: info@ekozdrav.ru



Futoshi Inoue
President and Representative Director
Kitazato Corporation
Date: 18th day of December, 2019

Registered No. '20-0007

NOTARIAL CERTIFICATE

THIS IS TO CERTIFY:

That **Mr. Hisashi HAYASHI**, a duly authorized agent of **Mr. Futoshi INOUE**, President and Representative Director of **Kitazato Corporation**, being legally constituted and existing in accordance with the laws of Japan, has stated in my presence that the said **Mr. Futoshi INOUE** has acknowledged himself that the signature on the attached document is his own.

Dated this 6th day of January, 2020.

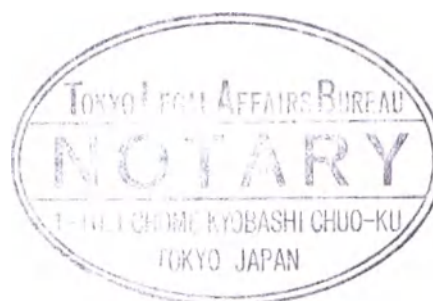


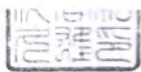
KIKUO ASAKA

NOTARY

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU

My commission expires : March 2, 2022.





令和2年登録第 0007 号

認 証

嘱託人・株式会社北里コーポレーションの代表取締役 井上太 (Mr. Futoshi INOUE)
の代理人林寿は、本公証人に対し、署名者本人が添付書面「宣言書」の署名を自認し
た旨陳述した。

よって、これを認証する。

令和2年 1 月 6 日、本公証人役場において

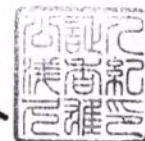
東京都中央区京橋一丁目1番10号

東京法務局所属

公 証 人

Notary

浅香 紀久雄
Kikuo ASAKA



証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

令和2年 1 月 6 日

東京法務局長

山西宏紀



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kikuo ASAKA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Kikuo ASAKA, Notary

Certified

5. at Tokyo

6. JAN. - 6. 2020

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 20- № 003005

9. Seal/stamp:

10. Signature



T. TANAKA

Toshie TANAKA

For the Minister for Foreign Affairs



Логотип / «КИТАЗАТО»

ЗАЯВЛЕНИЕ

Я, Футоши Иноуэ, Президент и Уполномоченный директор компании Kitazato Corporation / «Китазато Корпорейшн», настоящим официально и искренне заявляю, что прилагаемый документ является верной копией Инструкции по применению на медицинское изделие.

/Подпись/

Футоши ИНОУЭ
Президент и Уполномоченный директор
Kitazato Corporation / «Китазато Корпорейшн»
От 18 декабря 2019 г.
/Печать: Китазато Корпорейшн/

Инструкция по применению
на медицинское изделие

**«Растворы для размораживания ооцитов и
эмбрионов в наборе»**

Производства Kitazato Corporation / «Китазато Корпорейшн»
Япония

1. Наименование медицинского изделия

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе»:

1. Раствор для размораживания (TS): 2 флакона 4,0 мл;
2. Раствор для дилуции (DS): 1 флакон 4,0 мл;
3. Промывочный раствор (WS): 1 флакон 4,0 мл.

Производитель: Kitazato Corporation/ «Китазато Корпорейшн», 81 Nakajima, Fuji-city, Shizuoka 416-0907, Япония.

Место производства: Kitazato Corporation Shizuoka Office/Китазато Корпорейшн Сидзуока
Офис, 81 Nakajima, Fuji-city, Shizuoka 416-0907, Япония.

2. Назначение медицинского изделия

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» используются в сфере вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) для размораживания ооцитов и эмбрионов.

3. Потенциальные потребители

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» предназначены для использования квалифицированными специалистами, прошедшими обучение лечению бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий.

4. Функциональные характеристики. Принцип действия

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» обеспечивают безопасный процесс размораживания ооцитов и эмбрионов, прошедших процедуру витрификации (сверхбыстрого замораживания).

Растворы являются абсолютно универсальными и подходят для размораживания ооцитов и эмбрионов на всех стадиях развития.

В процессе размораживания растворы используются последовательно. Каждый из них имеет специально разработанный состав, определенный потребностями репродуктивных клеток на каждой стадии выполнения процедуры для того, чтобы обеспечить их безопасность и максимизировать уровень выживаемости.

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» позволяют вывести криопротекторы из клеток. «Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» содержат меньшую концентрацию трегалозы по сравнению с растворами для

витрификации. Трегалоза относится к наиболее широко используемым в настоящее время и апробированным непроникающим криопротекторам. Путем постепенного снижения концентрации трегалозы растворы для размораживания препятствуют чрезмерному расширению клеток в процессе размораживания и способствуют восстановлению в них нормального осмотического давления.

Чтобы обеспечить безопасный процесс размораживания для клеток, важно четко следовать протоколу и хронометражу, установленным производителем в настоящей инструкции по применению.

Наименование раствора	Функция
Раствор для размораживания (TS)	Раствор TS содержит трегалозу, которая регулирует осмотическое давление. Раствор TS предназначен для размораживания криоконсервированных ооцитов или эмбрионов.
Раствор для дилуции (DS)	Раствор DS содержит трегалозу, которая регулирует осмотическое давление. Раствор DS предназначен для дилуции размороженных ооцитов или эмбрионов.
Раствора для промывки (WS)	Раствор WS предназначен для промывки ооцитов или эмбрионов после дилуции. Состав раствора WS аналогичен составу раствора BS.

Kitazato/ «Китазато» является одной из ведущих торговых марок в области продвижения и совершенствования процедуры витрификации. Ее значительным вкладом в данной сфере стала разработка системы витрификации и размораживания, ставшей мировым лидером в области витрификации ооцитов и эмбрионов на всех стадиях развития.

Благодаря проведению замораживания в малом объеме среды для поддержания высокой скорости охлаждения и нагревания достигается уровень выживаемости ооцитов и эмбрионов свыше 90% после размораживания.

За более чем десятилетие своего присутствия на рынке продукция для витрификации и размораживания Kitazato получила применение в свыше 1,500,000 клинических случаев в более 90 странах и 2,200 центрах вспомогательной репродукции. Полученные непревзойденные результаты находят подтверждение в сотнях научных публикаций.

5. Показания к применению

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» используются для размораживания ооцитов и эмбрионов, прошедших процедуру витрификации (сверхбыстрого замораживания), и имеют следующие преимущества для пациентов:

- Обеспечивают возможность сократить количество переносимых эмбрионов и, при этом, максимизировать долю эмбрионов хорошего качества, полученных в результате забора ооцитов после каждой попытки стимуляции, которая сама по себе несет физический стресс и также является дорогостоящей для пациентов;
- Помогают сохранить фертильность, что способствует росту потенциала при попытках забеременеть в позднем материнском возрасте благодаря криоконсервации ооцитов после забора в юном возрасте, или же перед началом лечения онкологических заболеваний у пациентов;
- Максимизируют вероятность наступления беременности в программах донорства ооцитов, при преимплантационной генетической диагностике или при отложенном переносе эмбрионов, когда дается дополнительное время для восстановления эндометрия с целью повышения благоприятных условий для эмбриона.

6. Противопоказания

- Не стерилизуйте повторно.
- Во избежание контаминации не используйте повторно.
- Не используйте помутневшие или пожелтевшие растворы.
- Не используйте в случае каких-либо несоответствий в спецификациях упаковки или маркировки (количество, цвет, наименование, объем).
- Герметично закрытая и неповрежденная упаковка обеспечивает стерильность. Не используйте растворы при нарушении целостности стерильной упаковки.
- Растворы должны храниться в закрытой оригинальной упаковке при температуре от +2 до +8 °C.
- Не используйте и утилизируйте растворы, который хранились не в холодильнике (от +2 до +8 °C).
- Не используйте растворы после истечения срока годности.
- Не используйте для инъекций.

7. Потенциальные побочные эффекты

Побочные эффекты отсутствуют.

8. Меры предосторожности

- Перед применением ознакомьтесь с содержанием инструкции по использованию.
- Перед использованием проверьте характеристики и маркировку флаконов (номер, указанный сверху крышки, цвет крышки, цвет этикетки флакона, название раствора и объем).
- Используйте растворы для размораживания для размораживания ооцитов и эмбрионов, прошедших процедуру витрификации с использованием растворов для витрификации.

- Данные изделия предназначены только для использования квалифицированными специалистами, прошедшими обучение лечению бесплодия методом вспомогательных репродуктивных технологий.
- При использовании применяйте асептические меры.
- Используйте только стерильное/стерилизованное оборудование и материалы.
- Перед использованием проведите обеззараживание рабочего помещения.
- Используйте только в помещениях с регулируемым микроклиматом.
- Носите стерильные/стерилизованные перчатки, шапку, халат, чтобы предотвратить контаминацию.
- Для четкого соблюдения протокола используйте таймер во время работы. Подготовьте резервный таймер на случай разрядки батареи.
- Изделия и приспособления, применяемые совместно с растворами, должны быть предназначены для данного использования. Перед применением ознакомьтесь с инструкциями по эксплуатации изделий, используемых совместно.
- Избегайте попадания растворов в глаза или на открытые поверхности кожи. При попадании в глаза или контакте с кожными покровами незамедлительно промойте обильным количеством воды.
- Ооциты и эмбрионы с морфологическими аномалиями, или ооциты и эмбрионы плохого качества не подходят для криоконсервации.
- Работа с клетками должна включать двойную проверку со стороны оператора во избежание путаницы.
- Перед переносом проведите промывку или инкубацию с целью восстановления эмбрионов в соответствующей среде.
- Соблюдайте требования всех федеральных, государственных и местных законодательных актов при утилизации изделий.
- Необходимо обратиться к квалифицированному подрядчику по утилизации отходов для утилизации растворов как остаточных и непригодных для повторного применения.
- Необходимо утилизировать пустые флаконы и упаковку так же, как флаконы с продуктом внутри.
- В случае контаминации утилизируйте изделие надлежащим образом в установленном порядке.
- После помещения на хранение проверяйте уровень жидкого азота в криохранилище один раз в две недели.
- Пользователь несет ответственность за любые проблемы, возникшие в результате несоблюдения настоящей инструкции по применению.

Все предостережения и меры предосторожности включены в сопроводительную документацию к изделию.

9. Условия транспортировки и хранения

Транспортировка «Растворов для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» должна осуществляться при температуре от +2 до +8°C.

Транспортировка от завода-изготовителя до заказчика осуществляется в системе «холодовая цепь». Для отправки заказчику упаковки с растворами поступают из холодильной комнаты и упаковываются в транспортные термоконтейнеры из стирола с хладоэлементами на основе льда.

Все перевозки на дальние расстояния осуществляются грузовой авиацией и отслеживаются, чтобы избежать задержек. Также допускается перевозка наземным автомобильным транспортом, оборудованным рефрижераторами, настроенными на поддержание необходимого диапазона температур.

В процессе транспортировки следует избегать воздействия высоких температур, прямых солнечных лучей и попадания влаги.

После получения растворы следует хранить в холодильной камере или рефрижераторе при температуре от +2 до +8°C до даты, указанной на упаковке, предохраняя от доступа света. Не допускается замораживание.

10. Условия применения. Изделия, используемые совместно с медицинским изделием

Использование «Растворов для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» допускается только в стерильных лабораторных помещениях с соблюдением правил асептики. Изделия не подлежат домашнему использованию.

Проведение процедур допускается только в помещениях с хорошей вентиляцией и кондиционированием воздуха.

Температура и уровень углекислого газа (% CO₂) в инкубаторах должны регулярно контролироваться с помощью независимых измерительных приборов и сравниваться с показаниями на их дисплеях. Также регулярно должны проходить поверку температуры термостолы лабораторных микроскопов.

Для осуществления манипуляций с ооцитами и эмбрионами совместно должны использоваться только стерильные нетоксичные расходные материалы для исключения риска бактериального заражения или контаминации.

При применении растворов в рамках процедуры размораживания совместно используются пипетки (для дозирования растворов, совместно с дозирующим устройством), наконечники (для манипуляций с клетками, совместно с ручкой-держателем), чашки Петри диаметром 35 мм и планшеты (рекомендуется использовать репродуктивные лотки с шестью углублениями).

11. Требования безопасности

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» должны использоваться только специалистами репродуктивной медицины с соблюдением правил асептики.

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» не должны преднамеренно быть использованы не по назначению. Ошибки при эксплуатации могут нанести вред тканям клеток.

При применении «Растворов для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» обязательным условием является строгое соблюдение положений инструкции по использованию.

12. Состав и характеристики растворов



Растворы в составе:

Наименование	Объем	Количество	Цвет крышки флакона
Раствор для размораживания (TS)	4.0 мл	2	Красный
Раствор для дилуции (DS)	4.0 мл	1	Желтый
Раствора для промывки (WS)	4.0 мл	1	Белый

Состав растворов

Раствор для размораживания (TS)

Компонент	Функция
Трегалоза	Осмотический регулятор
Гидроксипропилцеллюлоза	Заменитель альбумина крови
HEPES натриевая соль	Буфер
HEPES	Буфер
Бикарбонат натрия	Регулятор pH
Поливинилпирролидон	Загуститель
Базовая среда	Основная питательная среда
Деионизированная дистиллированная вода	Растворитель

Раствор для дилуции (DS)

Компонент	Функция
Трегалоза	Осмотический регулятор
Гидроксипропилцеллюлоза	Заменитель альбумина крови
HEPES натриевая соль	Буфер
HEPES	Буфер
Бикарбонат натрия	Регулятор pH
Поливинилпирролидон	Загуститель
Базовая среда	Основная питательная среда
Деионизированная дистиллированная вода	Растворитель

Раствора для промывки (WS)

Компонент	Функция
Гидроксипропилцеллюлоза	Заменитель альбумина крови
HEPES натриевая соль	Буфер
HEPES	Буфер
Бикарбонат натрия	Регулятор pH
Поливинилпирролидон	Загуститель
Базовая среда	Основная питательная среда
Деионизированная дистиллированная вода	Растворитель

Спецификация

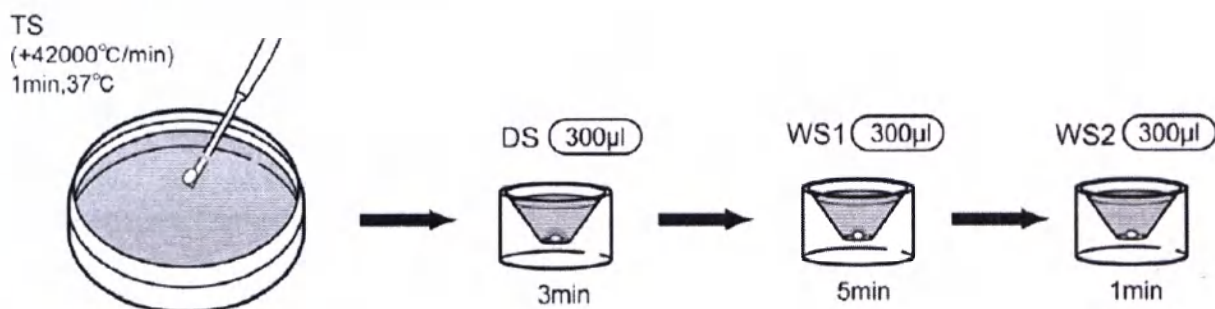
Показатель	Спецификация
Внешний вид (цвет)	Чистый, без частиц и взвесей / бледно-розовый
pH	7.20 – 7.60
Осмолярность	Раствор для размораживания (TS): 1600-2000 ммоль/кг * Раствор для дилуции (DS): 830-1020 ммоль/кг Раствор для промывки (WS): 240-300 ммоль/кг
Стерильность	Отсутствует рост микроорганизмов
Эндотоксины	≤ 0.25 EU/мл
Тест на мышинных эмбрионах	Исследование на одноклеточных мышинных эмбрионах проводится с использованием свежих эмбрионов. Результаты теста показывают процент экспандированных бластоцист через 96 часов после воздействия на образец. ≥ 80 %

Спецификация каждой партии растворов представлена в Сертификате анализа к конкретному ЛОТу.

Все растворы предназначены для однократного использования. Срок годности растворов составляет 3 месяца с момента выпуска сертификата анализа.

Один набор растворов позволяет разморозить до 16 ооцитов или эмбрионов.

13. Инструкции по использованию



Подготовка

1. Нагрейте флакон с раствором **TS**, закрытый пробкой, и чашку Петри в инкубаторе до температуры 37 °C. Затем вылейте все содержимое в чашку Петри.
2. Поместите по 300 мкл растворов **DS**, **WS1** и **WS2** в репродуктивный лоток с помощью микропипетки

ПРИМЕЧАНИЕ: используйте пастеровскую пипетку с подходящим внутренним диаметром для ооцита (внешний диаметр 120 мкм) или эмбриона.

Размораживание

1. Быстро окуните пленочный носитель Криотопа в раствор **TS**. Оставьте на 1 минуту.
2. Захватите ооцит (эмбрион) с помощью пастеровской пипетки и аккуратно поместите его на **ДНО** лунки с раствором **DS**. Оставьте на 3 минуты.
3. Захватите ооцит (эмбрион) с помощью пастеровской пипетки и аккуратно поместите его на **ДНО** лунки с раствором **WS1**. Оставьте на 5 минут.
4. Захватите ооцит (эмбрион) с помощью пастеровской пипетки и аккуратно поместите его на **ПОВЕРХНОСТЬ** лунки с раствором **WS2**. После того, как ооцит (эмбрион) упадет на **ДНО** лунки с раствором **WS2**, снова повторите ту же процедуру в растворе **WS2**.
5. Перенесите ооцит (эмбрион) в чашку для культур с соответствующей культуральной средой. Поместите ооцит (эмбрион) в инкубатор с температурой 37 °C для завершения восстановления.

ПРИМЕЧАНИЕ: обычно ооциты оставляют в инкубаторе на два часа, а эмбрионы – на три часа.

За подробной инструкцией по осуществлению процедуры размораживания ооцитов и эмбрионов обратитесь к Протоколу витрификации для метода Cryotop / «Криотоп».

14. Соответствии международным стандартам

При производстве «Растворов для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» используется Система управления качеством, соответствующая требованиям ISO 13485:2016.

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» удовлетворяют обязательным требованиям, установленным Директивой MDD 93/42/EEC с учетом изменений/дополнений Директивы 2007/47/ЕС.

15. Стерилизация

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» производятся и разливаются в стерильные флаконы-пробирки в асептических условиях в соответствии с EN ISO 13408-1. В процессе производства растворов используется стерильное сырье и компоненты, все операции по смешиванию компонентов в готовые растворы и их фасовке в пробирке проводятся в зоне А, находящейся в окружающей среде типа В в соответствии с Надлежащей производственной практикой (Good Manufacturing Practice (GMP)). Полученные растворы проходят стерилизацию механическим способом – стерилизующая фильтрация. Стерильное наполнение утверждается путем проверки наполнения сред.

Флаконы и крышки стерилизуются гамма-излучением. Стерилизация отвечает требованиям ISO 11137, согласно которым поддерживается гарантированный уровень стерильности (SAL) 10^{-6} , который в достаточной мере гарантируется при стерилизующей дозе 15.0 кГр.

Герметично закрытая и неповрежденная упаковка обеспечивает стерильность. Не используйте растворы при нарушении целостности стерильной упаковки.

16. Стабильность и срок годности

При транспортировке и хранении в соответствии с указаниями производителя «Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» сохраняют стабильность вплоть до даты истечения срока годности, указанного на этикетках флаконов и картонных упаковок.

После нагревания неиспользованные растворы необходимо утилизировать.

После вскрытия допускается хранение и использование растворов в холодильной камере или рефрижераторе в течение 2 дней, после чего их необходимо утилизировать.

17. Требования к охране окружающей среды

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» при использовании, транспортировке и хранении не оказывают негативного воздействия на человека и окружающую среду.

18. Утилизация

Использованные растворы должны быть утилизированы в соответствии с требованиями внутреннего законодательства по утилизации продуктов медицинского назначения.

Необходимо утилизировать пустые флаконы и упаковку так же, как флаконы с продуктом внутри.

Остатки растворов и пустые флаконы рекомендуется утилизировать в одноразовые непромокаемые влагостойкие контейнеры для опасных медицинских отходов с крышкой, обеспечивающей их герметизацию и исключающей возможность самопроизвольного вскрытия.

Необходимо обратиться к квалифицированному подрядчику по утилизации отходов для утилизации растворов как остаточных и непригодных для повторного применения.

19. Упаковка и маркировка

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов в наборе» поставляются в стерильных пробирках с завинчивающимися крышками, изготовленных из полипропилена (первичная упаковка). Пробка каждого флакона снабжена прокладкой из силиконового каучука для обеспечения герметичности.

Каждый раствор имеет индивидуальную цветовую кодировку крышки. Для удобства пользователя на каждую крышку также нанесено буквенное обозначение раствора и номер шага в соответствии с последовательностью использования согласно Протоколу размораживания (См. Протокол витрификации для метода Cryotop / «Криотоп»).

Для наполнения и закрытия пробирок с растворами используется асептический процесс в соответствии с EN ISO 13408-1. Каждый раз перед началом производства осуществляется проверка закупорочной машины в процессе запуска, а также после изменения настроек или размеров пробирок. Отлаженный закупорочный процесс, находящийся под постоянным контролем, обеспечивает плотное прилегание крышки к пробирке, исключающее утечки и гарантирующее антибактериальный барьер.

Для поставки конечным потребителям флаконы-пробирки с растворами помещаются в картонные упаковки (вторичная упаковка), которые обеспечивают защиту растворов во время хранения и транспортировки.

На упаковки и флаконы с растворами нанесены этикетки. Информация на этикетках упаковок содержит: наименование продукта, назначение, состав и объем флаконов, номер по каталогу, код партии (ЛОТ), код продукта, срок годности, требование об однократности использования, информацию о стерильности изделия и методе стерилизации, запрет использования при поврежденной упаковке и повторной стерилизации, условиях хранения, а также наименование и адрес завода-изготовителя и представителя в ЕС, маркировка CE.

Этикетки флаконов ввиду их малого размера содержат лишь частичную информацию по продукту: буквенное обозначение раствора, код партии (ЛОТ), срок годности, информацию о производителе, требование об однократности использования, информацию о стерильности изделия и методе стерилизации, запрет использования при поврежденной упаковке и повторной стерилизации, условия хранения и номер шага в соответствии с последовательностью использования согласно Протоколу размораживания (См. Протокол витрификации для метода Cryotop / «Криотоп»).

Для обращения изделий на территории Российской Федерации в соответствии с законодательством на упаковку изделий наносится этикетка на русском языке.

Символы на этикетке

	Стерилизация с применением методов асептического производства
	Не использовать повторно
	Номер по каталогу
	Код партии (ЛОТ)
	Температура хранения
	Использовать до даты
	Внимание: перед использованием ознакомьтесь с инструкциями
	Не использовать, если упаковка повреждена
	Не стерилизовать повторно
	Производитель
	Представитель в ЕС
	Маркировка CE

20. Комплект поставки

«Растворы для размораживания ооцитов и эмбрионов» поставляются в наборах по 4 флакона объемом 4.0 мл, помещенных в одну общую картонную упаковку, совместно с инструкцией по использованию.

21. Гарантийные обязательства

Производитель гарантирует качество растворов в течение всего срока годности при правильном хранении и эксплуатации.

Производитель не несет ответственность за любой урон, возникший вследствие неправильного использования или несоблюдения указаний и мер предосторожностей, содержащихся в инструкции по эксплуатации.

22. Рекламации

При возникновении претензий по поводу качества медицинского изделия обращайтесь к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Производитель:

Kitazato Corporation / Китазато Корпорейшн
81 Nakajima, Fuji-city, Shizuoka 416-0907, Япония
Тел.: +81-545-66-2202 / Факс: +81-545-60-5772
E-mail: info@kitazato.co.jp

Место производства:

Kitazato Corporation Shizuoka Office / Китазато Корпорейшн Сидзуока Офис
81 Nakajima, Fuji-city, Shizuoka 416-0907, Япония
Тел.: +81-545-66-2202 / Факс: +81-545-60-5772
E-mail: info@kitazato.co.jp

Уполномоченный представитель в Российской Федерации:

Общество с ограниченной ответственностью «ЭкоЗдрав»
121351 Россия, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 6, эт. 1, пом. 2, ком. 11
Тел.: +7 (916) 640-24-44
E-mail: info@ekozdrav.ru

/Подпись/

Футоши Иноуэ
Президент и Уполномоченный директор
Kitazato Corporation/ «Китазато Корпорейшн»
Дата: 18 декабря 2019 года
/Печать: Китазато Корпорейшн/

БЮРО ПО ЮРИДИЧЕСКИМ ВОПРОСАМ ТОКИО

Кикую Асака, Нотариус

НОТАРИАЛЬНАЯ КОНТОРА КИОБАШИ

■ 1-1-10, Киобаши, Чуо-ку, Токио, 104-0031, Япония

■ Тел. 03-3271-4677

Факс 03-3271-3606

Регистрационный № '20-0007

НОТАРИАЛЬНОЕ СВИДЕТЕЛЬСТВО

НАСТОЯЩИМ УДОСТОВЕРЯЕТСЯ:

Что Г-н Хисаши ХАЯШИ, уполномоченный в установленном порядке представитель Г-на Футоши ИНОУЕ, Президента и Уполномоченного директора компании **Kitazato Corporation** / «Китазато Корпорейшн», законно учрежденной и действующей в соответствии с законодательством Японии, в моем присутствии удостоверил, что вышеупомянутый Г-н Футоши ИНОУЕ подтвердил подлинность своей подписи на прилагаемом документе.

От 6 января 2020 г.

/Подпись/

КИКУО АСАКА

НОТАРИУС

БЮРО ПО ЮРИДИЧЕСКИМ ВОПРОСАМ ТОКИО

Моя лицензия истекает: 2 марта 2022 г.

/Печать нотариуса при Бюро по юридическим вопросам Токио/

/Печать: Бюро по юридическим вопросам Токио;
1-10, 1 ЧОМ КИОБАШИ ЧУО-КУ,
ТОКИО, ЯПОНИЯ; НОТАРИУС/

2020 год, запись № 0007

Нотариальное удостоверение

Настоящим удостоверяется, что заказчик нотариального удостоверения Хисаши ХАЯШИ, являющийся представителем Президента и уполномоченного директора компании Kitazato Corporation / «Китазато Корпорейшн» Г-на Футоши ИНОУЕ, заявил в присутствии настоящего нотариуса, что вышеуказанный Г-н Футоши ИНОУЕ подтвердил собственноручное подписание прилагаемого документа.

6 января 2020 года, Офис настоящего нотариуса
1-1-10 Кёбаси, район Тюо, Токио, Япония
При Бюро по юридическим вопросам Токио

Нотариус

Кикиу АСАКА

Печать: /Печать нотариуса при Бюро по юридическим вопросам Токио/

Подтверждение

Настоящим подтверждается, что указанная выше подпись является подписью нотариуса при Бюро по юридическим вопросам Токио, а также что прикрепленная печать является подлинной.

6 января 2020 года

Начальник Бюро по юридическим вопросам Токио

Хироки Яманиши

Печать: /Печать начальника Бюро по юридическим вопросам Токио/

АПОСТИЛЬ

(Гаагская конвенция от 5 октября 1961 года)

1. Страна: ЯПОНИЯ

Настоящий официальный документ

2. подписан: Кикиу АСАКА

3. выступающим/ей в качестве Нотариуса Бюро по юридическим вопросам Токио

4. скреплён печатью/ штампом: Кикиу АСАКА, Нотариус

Заверен

5. в Токио

6. 6 января 2020 года

7. Министерством иностранных дел

8. 20-№ 003005

9. Печать/ штамп:

10. Подпись:

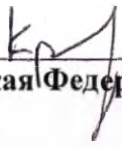
/Подпись/

/Печать: Министерство иностранных дел* Япония/

Тошие ТАНАКА

От имени Министра иностранных дел

перевод данного текста выполнен переводчиком Краплиным Денисом Александровичем


Российская Федерация

Город Москва.

Двадцатого января две тысячи двадцатого года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Краплина Дениса Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

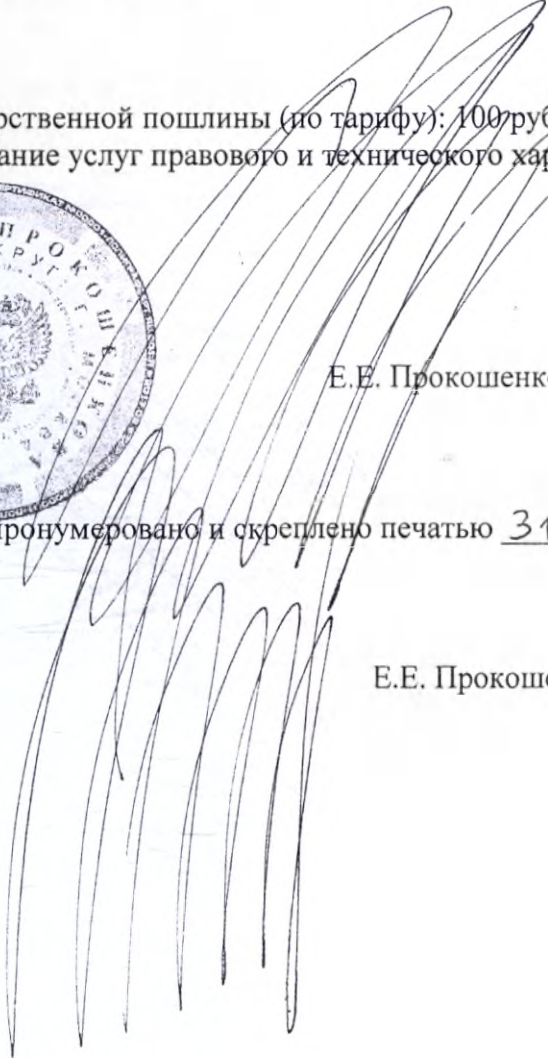


Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2020- 1-1883

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. коп.




Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 31 лист(-а,-ов).

Е.Е. Прокошенкова



Двадцать первого января две тысячи двадцатого года

1-235

Зарегистрировано в реестре № 217/06-33/01-001
Взыскано государственной пошлиной по тарифу
Уплатено за оказание услуг государственного технического характера
320р. 1600р.
Е.Е. Прокошенкова

320 р. 1600 г
Е.Е. Прокошенкова



32 ЛИСТОВ.

~~Homapryc~~

