

82389

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by: Molly Aldrich Wintrow

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of: Molly Aldrich Wintrow
whose commission expires on: August 7, 2026

Certified

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 21 December, 2022

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 8534561

9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:

William Francis Galvin

William F
Secretary of the Commonwealth



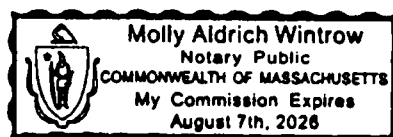
prepared by MLam



On this 15 day of December, 2022, I certify that the attached document is a true, exact complete copy made by me of the Instruction for use manufactured by Anika Therapeutics, Inc. at 32 Wiggins Avenue, Bedford MA, 01730, USA.

Molly Aldrich Wintrow
Notary Public

15 December 2022
Date



ANIKA THERAPEUTICS, INC.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
www.anikatherapeutics.com

TEL: 1-781-451-1100
FAX: 1-781-471-1100
E-MAIL: info@anikatherapeutics.com

Configuration for the Russian Federation
Конфигурация для Российской
Федерации Version/Версия №3

Instruction for use
ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Synovial fluid implant for intra-articular injections ANIKA (Anika) in a single-chamber syringe, without a needle, with a plug, in the execution:

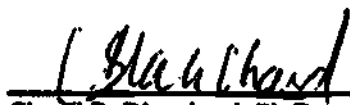
- I. Sodium hyaluronate solution MONOVISC, 22 mg/ml (2.20%) – 4.0 ml;
- II. Sodium hyaluronate solution ORTHOVISC, 15 mg / ml (1.50%) - 2.0 ml.

Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой, в исполнении:

- I. Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл;
- II. Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл.

Manufacturer / производства: ANIKA Therapeutics, Inc, 32 Wiggins Avenue, Bedford, MA, 01730, United States

Signature / подпись



Cheryl R. Blanchard, Ph.D.
President and CEO
Anika Therapeutics, Inc.

Date/Дата: December /Декабрь 2022

1. Наименование медицинского изделия

«Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой», в исполнении:

I. Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл;

II. Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл;

(далее по тексту - медицинское изделие «ANIKA» (Аника))

2. Производитель медицинского изделия и место производства

ANIKA THERAPEUTICS, Inc, 32 Wiggins Avenue, Bedford, MA 01730, United States

www.anikatherapeutics.com

E-mail: customerservice@anika.com

+1-781-457-9000

3. Уполномоченный представитель производителя медицинского изделия

ООО «Медсервис», 129366, г. Москва, ул. Космонавтов, д. 6, подвал, пом. I, ком. 27, оф. 1, +7(495) 776-09-39, info@med-ser.com

4. Назначение

Медицинское изделие предназначено для применения в качестве вязкоупругого средства или замены синовиальной жидкости для лечения остеоартрита коленного сустава.

5. Показания

Медицинское изделие «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой», применяется в качестве вязкоупругого средства или замены синовиальной жидкости в коленных суставах человека.

Медицинское изделие «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» хорошо подходит для симптоматического лечения дисфункции коленных суставов человека, в частности остеоартрита. Препарат выполняет функцию смазки и оказывает механическую поддержку поверхности сустава.

6. Противопоказания

Медицинское изделие «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» состоит из натрия гиалуроната с поперечными связями и может содержать незначительное количество грамположительных бактериальных белков.

Ниже перечислены фоновые заболевания, которые являются относительными или абсолютными противопоказаниями к применению медицинского изделия:

- Повышенная чувствительность к веществам, входящим в состав медицинского изделия

- Ранее существовавшее инфекционное поражение кожи в области сустава, в который предполагается ввести препарат
- Установленное инфекционное поражение сустава, в который предполагается ввести препарат
- Установленные системные расстройства свертывания крови

Вспомогательное лекарственное вещество: гексациетонид триамцинолона, противопоказано в случае:

- Активный туберкулез
- Кератит простого герпеса
- Острые психозы
- Системные микозы и паразитозы (стронгилоидные инфекции)

7. Побочные действия

Гиалуроновая кислота является природной составляющей тканей организма человека. Соответствие каждой партии медицинского изделия критериям качества подтверждено результатами тщательной проверки. Поскольку молекулы натрия гиалуроната не проявляют воспалительных свойств, принято считать, что возникновение любых воспалительных реакций являются следствием процедуры введения препарата.

Иногда внутрисуставное введение натрия гиалуроната может сопровождаться развитием преходящего отека и дискомфорта легкой или средней степени тяжести. Инъекция может сопровождаться незначительным риском общих осложнений, характерных для внутрисуставного введения препаратов, в частности, инфицирования и кровотечения.

8. Ограничения применения

Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) предназначен для постоянного размещения (более 30 суток) и имплантации в тело пациента.

Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) классифицируется как медицинское изделие, контактирующее с внутренней средой и тканями организма более 30 суток.

Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) предназначено для использования только одним пациентом.

Повторная стерилизация Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) запрещена.

Повторное использование игл или шприцов, используемых для инъекции Медицинское изделие «ANIKA» (Аника), может привести к передаче возбудителей инфекции, а также переносимых с кровью патогенов (включая вирусы ВИЧ и гепатита), тем самым подвергая опасности пациентов, врачей и персонал учреждения.

Использованные иглы или шприцы следует утилизировать после каждой процедуры инъекции. Их не следует сохранять для последующих процедур с тем же пациентом.

В СЛУЧАЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ИЛИ ВСКРЫТИЯ ВНУТРЕННЕЙ УПАКОВКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ЗАПРЕЩЕНО.

Не допускается любое использование медицинского изделия, не соответствующее указаниям по применению.

Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) предназначено для использования со стерильной инъекционной иглой, выбранной врачом (в основном размера 18-21) (игла не входит в состав изделия).

Не допускается производить инъекцию Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) с использованием иглы другого размера.

После выполнения инъекции Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) запрещается производить движение поршня шприца назад (на всасывание), если игла с установленным шприцом находится в теле пациента.

Количество препарата Медицинское изделие «ANIKA» (Аника), необходимого для

инъекций, зависит от анатомических особенностей пациента. Его определяет врач, который осуществляет данную манипуляцию. Оно должно определяться врачом, который осуществляет данную манипуляцию. Оставшийся после введения препарат использовать не следует. После проведения процедуры пациент подлежит тщательному наблюдению.

Следует избегать избыточного введения Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) в полость сустава.

В случае усиления болевых ощущений по мере введения Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) следует прекратить инъекцию и извлечь иглу.

После внутрисуставной инъекции возможно возникновение проходящей боли или образование отека.

В течение 48 часов после таких инвазивных процедур, как внутрисуставные инъекции, пациентам рекомендуется воздержаться от любых серьезных нагрузок, связанных с поднятием тяжестей, а также от продолжительных физических нагрузок (более одного часа), подобных тем, что возникают при беге или игре в теннис.

БЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ. Безопасность и эффективность Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) для беременных женщин не были исследованы.

КОРМЯЩИЕ ГРУДЬЮ ЖЕНЩИНЫ. Данные о том, выводится ли Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) из организма женщины с молоком во время кормления, отсутствуют. Безопасность и эффективность Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) для кормящих грудью женщин не были исследованы.

ДЕТИ. Безопасность и эффективность Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) для пациентов возраста 21 год и младше не были исследованы.

Не использовать Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) по истечении срока годности.

Не допускается перемещать содержимое шприца в другие шприцы аналогичных и любых других конфигураций для последующего его использования, указанного в назначении изделия, так как это может нарушить стерильность содержимого медицинского изделия и причинить вред пациенту.

Необходимое количество Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) вводится в полость пораженного сустава с помощью стерильной одноразовой иглы для подкожных инъекций иглы к шприцу с препаратом выполняется квалифицированным специалистом с соблюдением правил асептики, утвержденных в данном медицинском учреждении. При введении в коленный сустав обычно применяются иглы размером 18-21 G. Решение о выборе той или иной иглы в каждом отдельном случае должен принимать врач, проводящий манипуляцию. Перед введением препарата врач должен обеспечить его правильное проникновение в синовиальное пространство сустава.

9. Сведения о возможности извлечения и замены медицинского изделия

«Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» представляет собой стерильную, рассасывающуюся, вязкоупругую жидкость, состоящую из редкосшитого гиалуроната натрия (NaHA). Гиалуронат с поперечной связью получают посредством реакции патентованного перекрёстносшивающего агента р-фенилен бис-этилкарбодиимида (БКДИ), с гиалуронатом. Перекрёстносшивающий агент включен в молекулу гиалуроната. Модификация химической структуры путем сшивания предназначена для увеличения времени рассасывания после инъекции.

Извлечение медицинского изделия Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) не предусматривается и невозможно.

В случае если пациент испытывает побочную, неблагоприятную реакцию к внутрисуставной инъекции, предусматривается аспирация образца синовиальной жидкости из колена пациента, в который выполнялась инъекция, посредством использования стерильной

иглы и стерильного шприца, для последующей передачи образца на анализ и тестирование на наличие признаков загрязнения и последующего решения вопроса – лечения симптомов реакции пациента. Инструкция по применению медицинского изделия включает главу: «Порядок работы», «Выполнение внутрисуставной инъекции», в которой содержится информация:

«Инъекции Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) производятся врачом, обученным асептической процедуре и имеющим подготовку в проведении технической методики внутрисуставных инъекций при проведении вискоапплементарной терапии.», таким образом, для выполнения надлежащим образом выполненной инъекции, необходимо, чтобы лечащий врач, выполняющий инъекции Медицинское изделие «ANIKA» (Аника), имел информацию об истории заболевания пациента, состояние его здоровья, результаты необходимых анализов.

10. Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия

Пользователь (и) – врач, обученный асептической процедуре и имеющий подготовку в проведении технической методики внутрисуставных инъекций при проведении вискоапплементарной терапии.

Данное изделие является имплантируемым и предназначен для использования в условиях ЛПУ только врачами - специалистами имеющими квалификационные навыки работы с изделиями данного вида.

Уполномоченный персонал – персонал/специалисты ООО «Медсервис», Россия, с соответствующим образованием.

11. Общее описание и принцип действия медицинского изделия

«Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» представляет собой стерильную, рассасывающуюся, вязкоупругую жидкость, состоящую из редкосшитого гиалуроната натрия (NaHA). Гиалуронат с поперечной связью получают посредством реакции патентованного перекрёстносшивающего агента р-фенилен бис-этилкарбодиимида (БКДИ), с гиалуронатом. Перекрёстносшивающий агент включен в молекулу гиалуроната. Модификация химической структуры путем сшивания предназначена для увеличения времени рассасывания после инъекции.

Гиалуронат (гиалуроновая кислоту или ГК) представляет собой встречающийся в природе высокомолекулярный полисахарид, состоящий из повторяющихся дисахаридных блоков N-ацетил-d-глюкозамина и d-глюкуроновой кислоты, соединенных чередующимися гликозидными связями β 1-3 и β 1-4. Глюкуроновая кислота преимущественно находится в форме глюкуроната при физиологическом значении pH.

Гиалуроновая кислота синтезируется в организме человека и, согласно химической классификации, относится к гликозаминогликанам. В организме человека гиалуроновая кислота также представлена в форме высокомолекулярного соединения, состоящего из повторяющихся последовательностей двух модифицированных простых сахаров - глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Длинные и большие молекулы ГК обеспечивают высокую вязкость и смазывание для сопротивления сдавливанию, что позволяет суставам и коже выдерживать такую нагрузку, растяжение, а также физические травмы и истирание, которые не способна выдержать ни одна другая ткань тела.

ГК является важным компонентом межклеточного матрикса - материала, заполняющего пространство между клетками таких различных тканей и органов, как кожа, сухожилия, мышцы и хрящи, высокие концентрации ГК присутствуют в соединительной ткани. Она выводится через лимфатическую систему и расщепляется в ходе стандартных ферментативных процессов до низкомолекулярных метаболитов (дисахаридов, моносахаридов и мочевины).

Ввиду консервативной структуры гиалуроната у разных видов характер высокоочищенного гиалуроната практически полностью не зависит от его источника. Гиалуронат фармацевтической чистоты, используемый при синтезе MONOVISC, получен в результате бактериальной ферментации (*S. Equi*). Данный исходный материал используется в вариантах исполнения, имеющих маркировку CE: ORTHOVISC, производимых компанией "Аника Терапьютикс, Инк."

Принцип действия Медицинского изделия «ANIKA» (Аника) обусловлен биосовместимостью и физико-химическими свойствами раствора гиалуроната натрия, находящегося в составе медицинского изделия, который является эквивалентом естественного гиалуроната натрия, вырабатываемого в организме человека.

Гиалуронат натрия, входящий в состав Медицинское изделие «ANIKA» (Аника), восполняет сниженное вследствие развития остеоартрита содержание естественного гиалуроната натрия, обеспечивая устранение болевого синдрома и тугоподвижности коленного сустава, за счет смазывающих и амортизирующих свойств.

Игла поставляется отдельно и совместима с адаптером с насадкой Люэра шприца согласно ISO 594-2.

Внутрисуставное обогащение синовиальной жидкости инъекциями гиалуроната натрия способствует улучшению или восстановлению вязкоупругих свойств естественной синовиальной жидкости. Гиалуронат натрия отвечает за вязкоупругие свойства синовиальной жидкости, таким образом вязкоэластичное протезирование позволяет компенсировать недостаточность гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости или снижение её вязкости, смягчить внешние нагрузки на сустав, обеспечивает смазывание, восстановление упругости и вязкости, амортизацию, увлажнение и обволакивание суставных поверхностей, покрывая смазывающим защитным споем хрящ и рецепторы синовии. Это помогает увеличить объём движений и обеспечивает механическую защиту тканей полости сустава, что в свою очередь может улучшать течение остеоартроза.

Биодеградация каждого варианта исполнения медицинского изделия происходит в срок от 12 до 24 недель. Клинический эффект лечения сохраняется в течение не менее 6 месяцев.

Резорбция гиалуроната натрия составляет около 4-6 недель.

12. Меры предосторожности

Рекомендуется придерживаться известных мер предосторожности по введению препаратов в полость суставов.

Применение натрия гиалуроната по описанному способу могут проводить только специалисты, владеющие методикой введения препаратов в полость суставов.

Количество медицинского изделия, необходимого для инъекций, зависит от анатомических особенностей пациента. Его определяет врач, который осуществляет данную манипуляцию. Оно должно определяться врачом, который осуществляет данную манипуляцию. Оставшийся после введения препарат использовать не следует. После проведения процедуры пациент подлежит тщательному наблюдению. Следует избегать избыточного введения медицинского изделия в полость сустава.

В случае усиления болевых ощущений по мере введения медицинского изделия следует прекратить инъекцию и извлечь иглу.

После внутрисуставной инъекции возможно возникновение проходящей боли или образование отека.

В течение 48 часов после таких инвазивных процедур, как внутрисуставные инъекции, пациентам рекомендуется воздержаться от любых серьезных нагрузок, связанных с поднятием тяжестей, а также от продолжительных физических нагрузок (более одного часа), подобных тем, что возникают при беге или игре в теннис.

Беременные женщины. Безопасность и эффективность медицинского изделия для беременных женщин не были исследованы.

Кормящие грудью женщины. Данные о том, выводится ли медицинское изделие из организма женщины с молоком во время кормления, отсутствуют. Безопасность и эффективность этого медицинского изделия для кормящих грудью женщин не были исследованы.

Дети. Безопасность и эффективность медицинского изделия для пациентов детского возраста (21 год и младше) не были исследованы.

13. Инструкция по применению медицинского изделия

Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) имеет схему лечения, в зависимости от варианта исполнения обычно состоящую из 1 или 3 инъекций (с интервалом от одной до двух недель). Благоприятные эффекты уменьшения боли и улучшения функций могут длиться до 6 месяцев.

Вариант исполнения Медицинское изделие «ANIKA» (Аника) Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл (далее по тексту MONOVISC) разработаны для обеспечения аналогичных преимуществ препарата Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл (далее по тексту - ORTHOVISC) посредством однократной инъекции.

Препарат MONOVISC доставляет количество ГК, сравнимое с тем, которое доставляется при полной схеме из 3 инъекций, рекомендованной для препарата ORTHOVISC.

ПРЕЖДЕ, ЧЕМ ПРИСТУПИТЬ К РАБОТЕ С МЕДИЦИНСКИМ ИЗДЕЛИЕМ, СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Вариант исполнения «Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл» применяется в более запущенных формах остеоартрита, при более выраженной боли и изменениях в суставе.

Вариант исполнения «Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл» применяется в менее запущенных формах остеоартрита, при менее выраженной боли и изменениях в суставе.

Для обеспечения длительного облегчения боли концентрация достаточно высока, чтобы обеспечить терапию, но не слишком высока, чтобы ее нельзя было вводить.

Схему лечения определяет врач, исходя из клинической картины заболевания.

Медицинское изделие предназначено для однократного внутрисуставного введения натрия гиалуроната с поперечными связями для лечения симптомов остеоартрита.

Необходимое количество вводится в полость пораженного сустава с помощью стерильной одноразовой иглы для подкожных инъекций соответствующего размера. Присоединение стерильной иглы к шприцу выполняется квалифицированным специалистом. При введении в коленный сустав обычно применяются иглы размером 18-21 G. Решение о выборе той или иной иглы в каждом отдельном случае должен принимать врач, проводящий манипуляцию. Перед введением врач должен обеспечить его правильное проникновение в синовиальное пространство сустава.

14. Порядок работы

Подготовка к выполнению внутрисуставной инъекции при проведении вискоасплементарной терапии коленного сустава

1. Расположить пациента на кушетке в положении лежа на спине, нога, в колено которой предусматривается выполнять внутрисуставную инъекцию, должна быть слегка согнутой в колене;

2. Положить подушку под колени пациента, чтобы расслабить квадрицепсы и надколенные сухожилия;

3. Произведите местную анестезию уколom (инъекцией) обезболивающего препарата;

4. Перед установкой иглы, тщательно нащупайте костный край коленной чашечки, надавливая который, можно легко перемещать коленную чашечку;

5. Произведите обеззараживание поверхности кожи в месте выполнения укола инъекционной иглой;

Медицинское изделие предназначено для использования со стерильной инъекционной иглой.

5. Дождитесь полного испарения обеззараживающего средства с поверхности кожи пациента.

Выполнение внутрисуставной инъекции

Произведите инъекцию медицинского изделия с помощью стерильной инъекционной иглы калибра.

Инъекция может быть выполнена либо с боковой, либо с медиальной стороны коленной чашечки, а также ниже верхнего края коленной чашечки.

Инъекции медицинского изделия производятся врачом, обученным асептической процедуре и имеющим подготовку в проведении технической методики внутрисуставных инъекций при проведении вискоасплементарной терапии.

Медицинское изделие применяется с интервалом в семь дней (один раз в неделю). В зависимости от тяжести дегенеративных изменений в суставе, предусматривается применение от одной до трех инъекций (с интервалом один раз в неделю) по отношению к одному суставу. Последующая инъекция изделия определяется врачом по результатам анализов.

По окончании работы (после выполнения внутрисуставной инъекции)

1. После выполнения инъекции обеспечить пациенту покой в положении лежа на приблизительно продолжительность от двадцати до тридцати минут.

Стационарного наблюдения по отношению к пациенту не требуется.

Нога пациента, в коленный сустав которой была совершена внутрисуставная инъекция, должна находиться в слегка согнутом расслабленном состоянии (подушка расположена под коленями пациента);

2. После истечения состояния покоя пациента (приблизительной продолжительности от двадцати до тридцати минут) пациенту возможно свободно передвигаться без помощи вспомогательных средств.

15. Пути вывода из организма:

Гиалуронат натрия выводится из организма в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, в организме человека гиалуронат натрия расщепляется ферментами гиалуронидазами. Продукты разложения гиалуронат натрия олигосахариды и крайне низкомолекулярные гиалуронаты, которые выводятся из организма человека естественным образом через печень и почки.

16. Технические характеристики медицинского изделия

MONOVISC

Характеристика	Номинальное количество, % или спецификация
Описание	Прозрачная, бесцветная, вязкая жидкость
Концентрация гиалуроната натрия	22 мг/мл (2,20%) $\pm$ 5 мг/мл
pH	6,2-7,6
Молекулярная масса (рассчитана на основании внутренней вязкости)	1 – 2,9 x 10 ⁶ Да
Кинетическая вязкость	1 980 - 49 505 сСт
Динамическая вязкость	2 000 – 8 000 мПа*с
Натрия хлорид	0,78 мг/мл
Стерильность по Фарм. США	Стерилен
Объем	$\geq$ 4 мл
Осмоляльность	280-340 мОсм
Вода для инъекций	< 97.56%
Двухосновный фосфат натрия	0,12%
Фосфат калия, одноосновный	0,02%
Калия хлорид	0,02%
Бактериальный эндотоксин	$\leq$ 0.30 EU/мл
Степень поперечного сшивания (%)	3,8
Остаточное содержание сшивающего агента	<5,1 ч/млн

ORTHOVISC

Характеристика	Номинальное количество, % или спецификация
Описание	Прозрачная, бесцветная, вязкая жидкость
Концентрация гиалуроната натрия	15 мг/мл (1,50%) $\pm$ 2 мг/мл
pH	5,5-7,0
Молекулярная масса (рассчитана на основании внутренней вязкости)	1 – 2,9 x 10 ⁶ Да

Кинематическая вязкость	55 000 - 70 000 сСт
Динамическая вязкость	80 000 – 100 000 мПа*с
Внутренняя вязкость	1 723 – 3 953 мл/г
Натрия хлорид	8,55-9,45 мг/мл
Стерильность по Фарм. США	Стерилен
Объем	≥ 2 мл
Осмоляльность	306-372 мОсм
Вода для инъекций	< 94,245% - 94,155%
Протеин	≤ 34 мг/кг
Бактериальный эндотоксин	≤ 0.25 EU/мл
Степень поперечного сшивания (%)	3,8
Остаточное содержание сшивающего агента	<4,5 ч/млн

17. Описание технических характеристик основных частей

Шприц для MONOVISC

Объем шприца – на 4 мл.

Величина усилия нажатия на поршень шприца для извлечения растворов гиалуроната натрия ≤ 12 Н (Ньютонов).

Выступание поршня шприца – 40 мм (±10%).

Значение «мертвого» пространства – не более 0,1 мл.

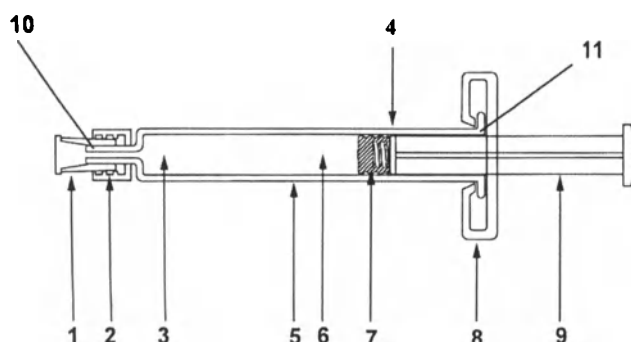


Рисунок 1. Шприц

Таблица 1

Обозначение	Описание
1	Защитный колпачок с наконечником колпачка
2	Адаптер с насадкой Луер-Лок
3	Камера шприца

4	Пробка плунжера
5	Цилиндр шприца
6	Камера шприца
7	Уплотнительное кольцо поршня
8	Упор для пальцев
9	Плунжер (поршень)
10	Наконечник колпачка
11	Задняя часть цилиндра шприца для надевания упора для пальцев

Размеры шприца для MONOVISC:

Цилиндр шприца для MONOVISC

Схема 1 Размерные характеристики цилиндра шприца

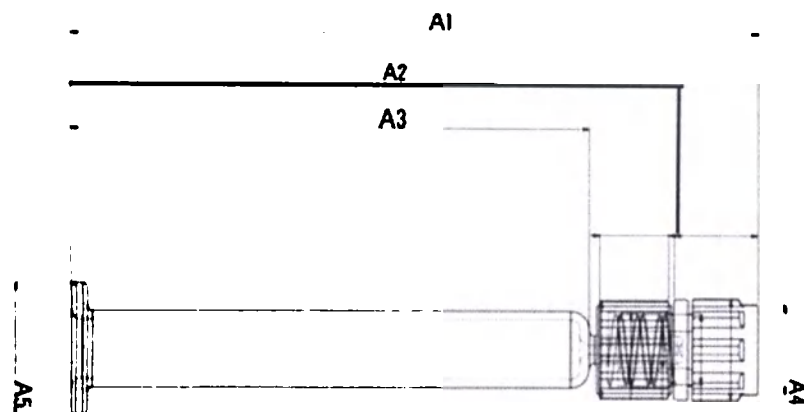


Таблица 2 Размерные характеристики цилиндра шприца на 4 мл

Измеряемый параметр	Размер, мм
A1	$86 \pm 1,0$
A2	$77 \pm 0,5$
A3	$67 \pm 0,25$
A4	$10 \pm 0,10$
A5	$23 \pm 0,1$

Толщина стенки цилиндра шприца: $1,1 \pm 0,1$ мм

A1: Общая длина от внешнего основания защитного колпачка до задней части цилиндра шприца для надевания упора для пальцев;

A2: Длина от внешнего основания адаптера с насадкой Луер-Лок до задней части цилиндра шприца для надевания упора для пальцев;

А3: Длина от внутреннего края основания стенки цилиндра шприца с защитным колпачком (стенка основания возле адаптера с насадкой Луер-Лок) до задней части цилиндра шприца для надевания упора для пальцев;

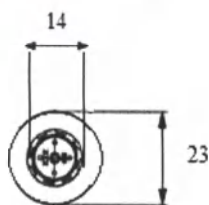
А4: Внешний диаметр адаптера с насадкой Луер-Лок;

А5: Внутренний диаметр цилиндра шприца с защитным колпачком.

Задняя часть цилиндра шприца 4 мл для надевания упора для пальцев:

Диаметр внешний: $23 \pm 0,75$ мм.

Диаметр внутренний: $14 \pm 0,65$ мм



Наконечник колпачка

Наконечник цилиндра шприца 4 мл совместим с адаптером с насадкой Луер-Лок

Адаптер с насадкой Луер-Лок

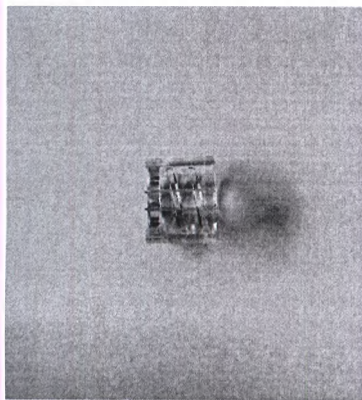


Рисунок 2 Адаптер с насадкой Луер-Лок, вид сбоку

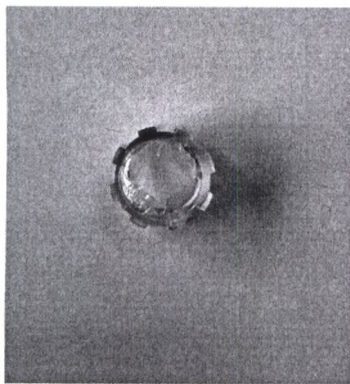


Рисунок 3 Адаптер с насадкой Луер-Лок, вид спереди



Рисунок 4 Адаптер с насадкой Луер-Лок, вид сзади

Адаптер с насадкой Луер-Лок имеет конфигурацию Male, конический фитинг диаметром внутренней резьбы 4 мм, конусностью 6%

Диаметр внешний: $10 \pm 0,75$ мм.

Диаметр внутренний: $8 \pm 0,65$ мм

Адаптер с насадкой Луер-Лок надевается на наконечник цилиндра шприца производителем во время производства медицинского изделия.

Наконечник колпачка



Рисунок 5

Наконечник колпачка, вид сбоку (4 мл)

Рисунок 6

Наконечник колпачка, вид сзади (4 мл)
(внутренняя сторона)

Рисунок 7

Наконечник колпачка, вид спереди (4 мл)
(внешняя сторона)

Размерные характеристики:

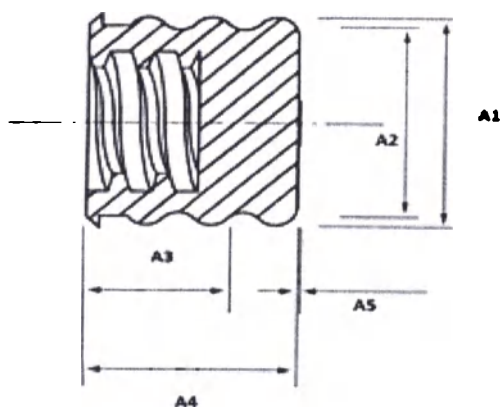
Длина: $13,8\text{мм} \pm 0,5$.

Внутренний диаметр имеет коническую форму, диапазон от 3,8 до 4,2 мм.

Уплотнительное кольцо поршня

Уплотнительное кольцо поршня имеет внутреннее резьбовое отверстие для вкручивания в него резьбового соединения, находящегося на поршне шприца. По бокам уплотнительного кольца поршня имеются боковые ребра, расположенные вокруг уплотнительного кольца поршня, представляя снаружи два диаметра: по внешнему основанию бокового ребра и по внутреннему основанию бокового ребра (См. рисунок 5, 6, 7).

Рисунок 8 Уплотнительное кольцо поршня шприц 4мл (размеры представлены в мм.)



- A1: Наружный диаметр 1 (по внешнему основанию бокового ребра)
 A2: Наружный диаметр 2 (по внутреннему основанию бокового ребра)
 A3: Длина внутренней стороны с резьбовым соединением
 A4: Общая длина
 A5: Высота конгревного тиснения

Таблица 3 Размерные характеристики

Измеряемый параметр	Размер, мм
A1	$12 \pm 0,1$
A2	$10 \pm 0,1$
A3	$6 \pm 0,1$
A4	$8 \pm 0,1$
A5	0,8



Рисунок 9
 Уплотнительное кольцо поршня, вид спереди (с внутренней стороны второй камеры шприца)



Рисунок 10
 Уплотнительное кольцо поршня, вид сзади (Внутренняя сторона с резьбовым отверстием. Со стороны поршня шприца)



Рисунок 11
 Уплотнительное кольцо поршня, вид сбоку

Упор для пальцев

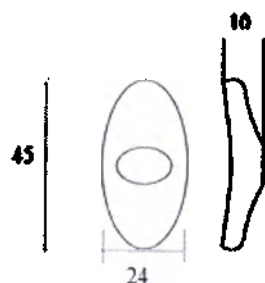


Рисунок 12 Упор для пальцев 4мл

Размерные характеристики:

Длина 45 мм $\pm 5\%$

Ширина 24 мм $\pm 5\%$

Высота 10 мм $\pm 5\%$

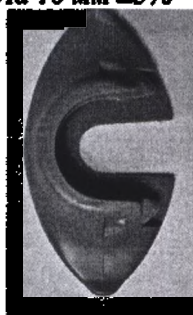


Рисунок 13 Вид сверху
(со стороны поршня шприца)

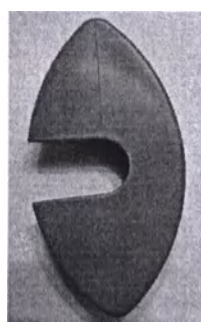


Рисунок 14 Вид снизу
(со стороны цилиндра шприца)

Плунжер (поршень)

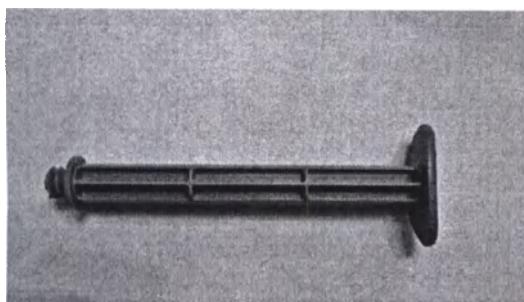


Рисунок 15 Плунжер (поршень) 4 мл

Размерные характеристики:

Общая длина: 76 мм $\pm 5\%$

Длина резьбового соединения: 5 мм $\pm 5\%$

Длина упора: 25 мм $\pm 5\%$

Ширина упора: 14 мм $\pm 5\%$

Размеры шприца для ORTHOVISC:

Цилиндр шприца для ORTHOVISC

Схема 2 Размерные характеристики цилиндра шприца

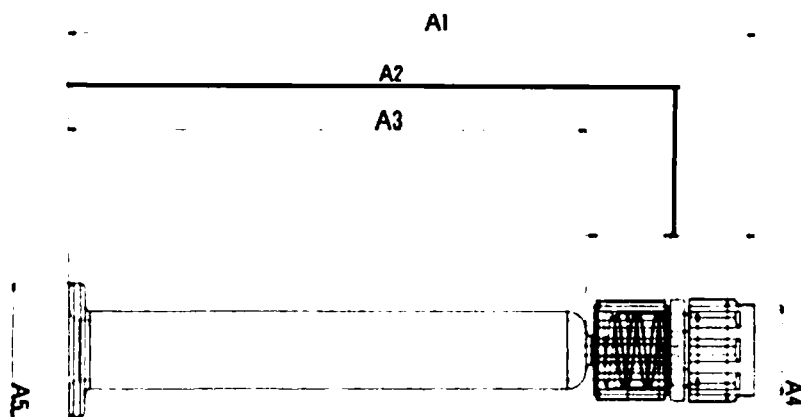


Таблица 4 Размерные характеристики цилиндра шприца на 2 мл

Измеряемый параметр	Размер, мм
A1	$92 \pm 1,0$
A2	$82 \pm 0,5$
A3	$74 \pm 0,25$
A4	$10 \pm 0,10$
A5	$10 \pm 0,1$

Толщина стенки цилиндра шприца: $1,1 \pm 0,1$ мм

A1: Общая длина от внешнего основания защитного колпачка до задней части цилиндра шприца для надевания упора для пальцев;

A2: Длина от внешнего основания адаптера с насадкой Луер-Лок до задней части цилиндра шприца для надевания упора для пальцев;

A3: Длина от внутреннего края основания стенки цилиндра шприца с защитным колпачком (стенка основания возле адаптера с насадкой Луер-Лок) до задней части цилиндра шприца для надевания упора для пальцев;

A4: Внешний диаметр адаптера с насадкой Луер-Лок;

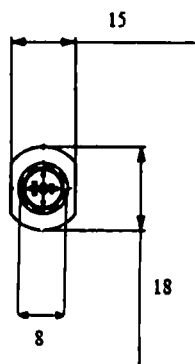
A5: Внутренний диаметр цилиндра шприца с защитным колпачком;

Задняя часть цилиндра шприца 2 мл для надевания упора для пальцев:

Диаметр внешний широкой части: $18 \pm 0,75$ мм.

Диаметр внешний узкой части: $15 \pm 0,75$ мм.

Диаметр внутренний: $8 \pm 0,65$ мм



Наконечник колпачка

Наконечник цилиндра шприца 2 мл совместим с адаптером с насадкой Луер-Лок

Адаптер с насадкой Луер-Лок

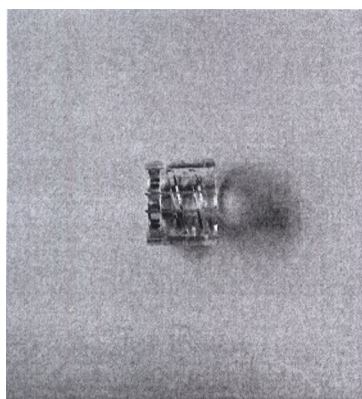


Рисунок 16 Адаптер с насадкой Луер-Лок, вид сбоку

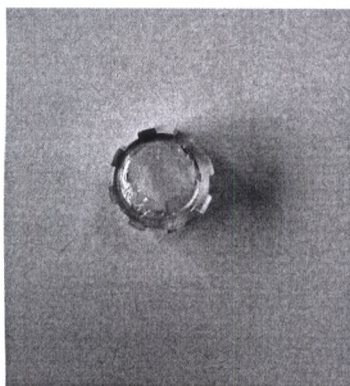


Рисунок 17

Адаптер с насадкой Луер-Лок, вид спереди



Рисунок 18

Адаптер с насадкой Луер-Лок, вид сзади

Адаптер с насадкой Луер-Лок имеет конфигурацию Male, конический фитинг диаметром внутренней резьбы 2 мм, конусностью 6%

Диаметр внешний: $10 \pm 0,75$ мм.

Диаметр внутренний: $8 \pm 0,65$ мм

Адаптер с насадкой Луер-Лок надевается на наконечник цилиндра шприца производителем во время производства медицинского изделия.

Наконечник колпачка



Рисунок 19

Наконечник колпачка, вид сбоку (2 мл)

Рисунок 20

Наконечник колпачка, вид сзади (2 мл)
(внутренняя сторона)

Рисунок 21

Наконечник колпачка, вид спереди (2 мл)
(внешняя сторона)

Размерные характеристики:

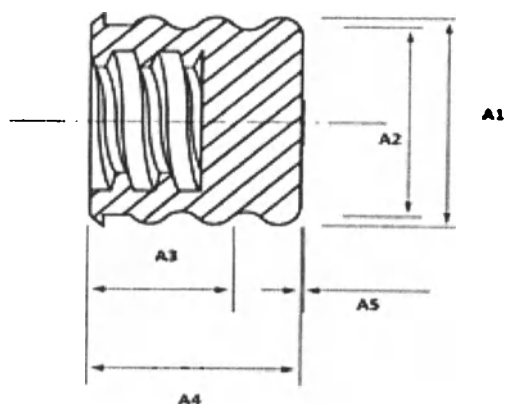
Длина: $13,8\text{мм} \pm 0,5$.

Внутренний диаметр имеет коническую форму, диапазон от 3,8 до 4,2 мм.

Уплотнительное кольцо поршня

Уплотнительное кольцо поршня имеет внутреннее резьбовое отверстие для вкручивания в него резьбового соединения, находящегося на поршне шприца. По бокам уплотнительного кольца поршня имеются боковые ребра, расположенные вокруг уплотнительного кольца поршня, представляя снаружи два диаметра: по внешнему основанию бокового ребра и по внутреннему основанию бокового ребра (См. рисунок 19, 20, 21).

Рисунок 22 Уплотнительное кольцо поршня шприц 2мл (размеры представлены в мм.)



A1: Наружный диаметр 1 (по внешнему основанию бокового ребра)

A2: Наружный диаметр 2 (по внутреннему основанию бокового ребра)

A3: Длина внутренней стороны с резьбовым соединением

A4: Общая длина

A5: Высота конгревного тиснения

Таблица 5 Размерные характеристики

Измеряемый параметр	Размер, мм
A1	$12 \pm 0,1$
A2	$10 \pm 0,1$
A3	$6 \pm 0,1$
A4	$8 \pm 0,1$
A5	0,8



Рисунок 23

Уплотнительное кольцо поршня, вид спереди (с внутренней стороны второй камеры шприца)

Рисунок 24

Уплотнительное кольцо поршня, вид сзади (Внутренняя сторона с резьбовым отверстием. Со стороны поршня шприца)

Рисунок 25

Уплотнительное кольцо поршня, вид сбоку

Упор для пальцев

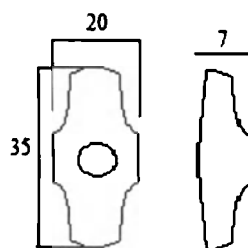


Рисунок 26 Упор для пальцев 2мл

Размерные характеристики:

Длина 35 мм $\pm 5\%$

Ширина 20 мм $\pm 5\%$

Высота 7 мм $\pm 5\%$



Рисунок 27 Вид сверху
(со стороны поршня шприца)

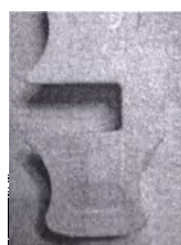


Рисунок 28 Вид снизу
(со стороны цилиндра шприца)

Плунжер (поршень)

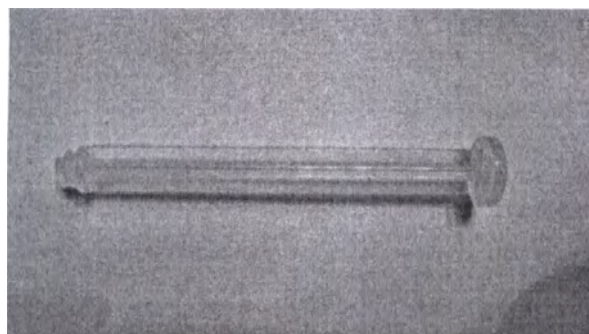


Рисунок 29 Плунжер (поршень) 2 мл

Размерные характеристики:

Общая длина: 72 мм $\pm$ 5%

Длина резьбового соединения: 5 мм $\pm$ 5%

Диаметр упора: 13 мм $\pm$ 5%

18. Материалы изготовления изделия

Наименование изделия/части изделия	Материал изготовления	Марка материала	Вид контакта с организмом ГОСТ 52770-2007	стерилизация
1. Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл;	Концентрация гиалуроната натрия - 22 мг/мл (2,20%) $\pm$ 5 мг/мл Вода для инъекций - < 97,56% Натрия хлорид - 0,78 мг/мл Двухосновный фосфат натрия - 0,12% Фосфат калия, одноосновный - 0,02% Калия хлорид - 0,02%	HG-512	Постоянный (более 30 сут) контакт с внутренней средой и тканями организма	Горячим паром
2. Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл;	Концентрация гиалуроната натрия - 15 мг/мл (1,50%) $\pm$ 2 мг/мл Вода для инъекций - < 94,245% - 94,155% Натрия хлорид - 8,55-9,45 мг/мл Протеин - $\leq$ 34 мг/кг	HG-352		Горячим паром
Шприц 4 мл.	Цилиндр шприца Наконечник колпачка выполняет	Боросиликатное стекло типа I Elastomer West	Кратковременный (менее 24 ч) опосредованный контакт с	Оксидом этилена

	защитную функцию колпачка. Защитный колпачок Уплотнительное кольцо Смазывающее вещество Плунжер (поршень): Пробка плунжера Упор для пальца Адаптер Луер-Лок	7025/65 серый, краситель IR 305 Полипропилен C4220 (бесцветный) медицинская резина FM257/2 краситель CarbonBlack Силиконовая жидкость DC 360 полистирол Bormed HD 850 MO эластомер, FM257/2 краситель CarbonBlack Полипропилен PPH5060 поликарбонат (Makrolon 2658)	неповрежденной кожей (медперсонал работает в перчатках)	
Упаковка	Синтетическая бумажная крышка - Тайвек ламинирование, конфигурация 2-Ур, Блистерный лоток	Полипропилен бесцветный UNC1073B TTPF 515LKJ6	Кратковременный (менее 24 ч) опосредованный контакт с неповрежденной кожей (медперсонал работает в перчатках)	Оксидом этилена
Шприц 2 мл.	Цилиндр шприца Наконечник колпачка выполняет защитную функцию колпачка. Защитный колпачок Уплотнительное кольцо	Боросиликатное стекло типа I Elastomer West 7025/65 серый, краситель IR 305 Полипропилен C4220 (бесцветный) медицинская резина FM257/2 краситель CarbonBlack	Кратковременный (менее 24 ч) опосредованный контакт с неповрежденной кожей (медперсонал работает в перчатках)	Оксидом этилена

	Смазывающее вещество	Силиконовая жидкость DC 360		
	Плунжер (поршень):	полистирол Bormed HD 850 MO		
	Пробка плунжера	эластомер, FM257/2 краситель CarbonBlack		
	Упор для пальца	Полипропилен PPH5060		
	Адаптер Луер-Лок	поликарбонат (Makrolon 2658)		
Упаковка	Синтетическая бумажная крышка - Тайвек	Полипропилен бесцветный UNC1073B	Кратковременный (менее 24 ч) опосредованный контакт с неповрежденной кожей (медперсонал работает в перчатках)	Оксидом этилена
	ламинирование, конфигурация 2-Up,	TTPF		
	рулон материала для пакетов	0501A		

19. Стерильность

Медицинское изделие поставляется стерильным.

Процесс стерилизации шприца медицинского изделия проводится с применением оксидом этилена в стерильной камере.

Процесс стерилизации шприца с имплантатом проводится с использованием горячего пара под давлением с помощью парового стерилизатора.

Этот процесс стерилизации осуществляется с использованием горячего пара под давлением в вакуумной среде паровым стерилизатором при температуре 121 ° С. Процесс стерилизации занимает 30 минут после того, как температура парового стерилизатора достигнет 121 ° С.

Стерилизация блистерного лотка и упаковки производится оксидом этилена в стерильной камере.

Процесс сборки готового продукта производится в стерильном помещении.

Медицинские изделия, предназначенные для применения у человека, должны пройти испытание на стерильность для доказательства отсутствия возможных контаминирующих микроорганизмов, а также для обеспечения безопасности и качества продукта. Тест на стерильность является методом выявления присутствия жизнеспособных форм микроорганизмов и обычно используется в качестве инструмента оценки соответствия медицинских изделий требованиям по стерильности.

Процесс стерилизации соответствует международным стандартам EN 554, EN 556-1, ISO 17665-1:2006, ISO 11135:2014, GB18279-2015.

20. . Методы и средства дезинфекции и предстерилизационной очистки

Изделие является одноразовым, поставляется стерильным, дезинфекции и очистке не подлежит.

В процессе производства гиалуроновая кислота проходит несколько ступеней очистки от

примесей остаточных протеинов и эндотоксинов, присущих бактериальной клетке.

Благодаря низкой концентрации остаточных ингредиентов бактериального происхождения, не проявляет аллергенных свойств и перед процедурой не требуется проведения аллергопробы.

21. Требования к техническому обслуживанию и ремонту медицинского изделия

Изделие предназначено только для однократного применения. Не подлежит повторному использованию, переработке или стерилизации. Ремонту не подлежит.

22. Требования к охране окружающей среды

Класс опасности по морфологическому составу: Б. Опасные отходы.

В случае, если изделие не использовалось и упаковка не подвергалась вскрытию, класс опасности, исходя из субъектов морфологического состава: А. Изделие не опасно.

Медицинское изделие производится в условиях чистых помещений в соответствии с EN ISO 14698-1 для исключения контаминации. Потенциальная биологическая опасность: любые предметы, контактирующие с кровью и биологическими жидкостями, даже после обработки могут быть источниками распространения трансмиссивных вирусных инфекций.

Изделие не генерирует собственную энергию и не поглощает энергию пользователя. Изделие не токсично при температуре, не выделяет в окружающую среду токсичных веществ, не оказывает вредного воздействия на организм человека при непосредственном контакте.

Изделие может поставляться во многие страны, сохраняя свою целостность при переменных климатических условиях.

Изделие не содержит газообразных компонентов в своем составе.

Медицинские изделия не имеют специальных требований по защите окружающей среды.

23. Международные стандарты

ИСО 13485:2016, ГОСТ Р ИСО 14630-2017, ГОСТ ISO 11607-1-2018, ГОСТ Р ИСО 15223-1-2020, ГОСТ ISO 10993-1-2011, ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009, ГОСТ ISO 10993-5-2011, ГОСТ ISO 10993-6-2011, ГОСТ ISO 10993-7-2011, ГОСТ ISO 10993-10-2011, ГОСТ ISO 10993-11-2011, ГОСТ 31209-2003, ГОСТ Р 52770-2016, ГОСТ 31214-2016, ГОСТ 31870-2012, ГОСТ Р 55227-2012.

24. Символы на упаковке (для всех вариантов исполнения):

Наименование медицинского изделия с указанием варианта исполнения	«Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой», в исполнении: 1. Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл; 2. Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл;
Объем заполнения	4 мл или 2 мл
Название и адрес производителя	
Дата производства	

Номер партии	
Использовать до	
Надпись “Стерильно” и вид стерилизации шприца: температурная	
Не допускается повторная стерилизация	
Не использовать в случае повреждения упаковки	
Не использовать повторно	
Осторожно хрупкое	
Беречь от влаги	
Условия хранения	
Предохранять от воздействия прямого солнечного света	
Смотрите инструкцию по применению	
Внимание! Перед использованием обратитесь к инструкции	
Данные о государственной регистрации изделия	Регистрационное удостоверение № **/** от **/**/****

25. Условия транспортировки и хранения медицинского изделия, срок хранения

Транспортировка возможна всеми типами транспортных средств на любые расстояния. Рекомендуемая температура транспортировки и хранения: от +2°C до +25°C.

Изделие хранить в сухом темном месте при значениях относительной влажности от 40 до 70%.

Атмосферном давлении 500 – 1060 гПа

Без конденсации, вдали от солнечных лучей.

Не подвергать воздействию солнечных лучей. Не подвергать замораживанию.

Не допускать воздействия органических растворителей, ионизирующего излучения или

ультрафиолетовых лучей, так как это может привести к порче пластиков.

Срок хранения изделия составляет 24 месяца (2 года) с момента производства.

26. Срок годности

Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл - Срок годности - 3 года с момента стерилизации при соблюдении условий транспортирования и хранения.

Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл - Срок годности - 2 года с момента стерилизации при соблюдении условий транспортирования и хранения.

Вскрытое медицинское изделие следует немедленно использовать и утилизировать сразу же после использования.

27. Гарантийные обязательства

Компания ANIKA THERAPEUTICS, Inc гарантирует, что при разработке и производстве изделия были приняты разумные меры предосторожности.

Обязательство компании ANIKA THERAPEUTICS, Inc в рамках данной гарантии ограничивается заменой настоящего изделия. Компания ANIKA THERAPEUTICS, Inc не несет ответственность за повторно использованные, повторно обработанные или повторно стерилизованные изделия и не предоставляет какие-либо прямые или подразумеваемые гарантии в отношении таковых изделий, в том числе, помимо прочего, в отношении их пригодности для продажи или соответствия определенным целям.

28. Требования к техническому обслуживанию и ремонту медицинского изделия

Изделие предназначено только для однократного применения. Не подлежит повторному использованию, переработке или стерилизации. Не подлежит техническому обслуживанию и ремонту.

29. Порядок осуществления утилизации и уничтожения медицинского изделия

После однократного применения изделие подлежит утилизации в соответствии с правилами больничного учреждения, федеральным или местным законодательствам.

Использованное медицинское изделие, в том числе и иглы для инъекций, не полностью использованные шприцы утилизируют согласно указанному классу опасности медицинских отходов по СанПиН 2.1.7.2790-10. Медицинские изделия с истекшим сроком годности, медицинские изделия в поврежденной упаковке утилизировать как медицинские отходы класса А по СанПиН 2.1.7.2790-10.

Вредное влияния на окружающую среду при утилизации изделий, в соответствии с применимыми национальными руководствами, отсутствует.

10. Рекламация

Производитель медицинского изделия:	ANIKА THERAPEUTICS, Inc, 32 Wiggins Avenue, Bedford, MA 01730, United States www.anikatherapeutics.com E-mail: customerservice@anika.com +1-781-457-9000
Разработчик медицинского изделия:	ANIKА THERAPEUTICS, Inc, 32 Wiggins Avenue, Bedford, MA 01730, United States www.anikatherapeutics.com E-mail: customerservice@anika.com

	+1-781-457-9000
Уполномоченный представитель производителя:	ООО «Медсервис», 129366, г. Москва, ул. Космонавтов, д. 6, подвал, пом. I, ком. 27, оф. 1, +7 (495) 776-09-39, info@med-ser.com

ПРИЛОЖЕНИЕ №1

Исследование на стерильность медицинского изделия

«Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» вариант исполнения «Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл»; (Партия: 0000005502, Годен до 21/12/05).

Название : ANIKA THERAPEUTICS, Inc

Адрес : 32 Wiggins Avenue, Bedford, MA 01730, United States

Представитель : Robert Williams

Место проведения испытаний

32 Wiggins Avenue, Bedford, MA 01730, United States

Резюме

Целью данного теста является получение информации в отношении соответствия требованиям по стерильности изделия «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» вариант исполнения «Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл»

Данный тест был проведен в соответствии с «Фармакопеей США». Для проверки результатов теста на стерильность были проведены тест на соответствиетребованиям и валидационные тесты в отношении бактериостатических и фунгистатических свойств.

Тесты были проведены методом прямого посева. Получены следующие результаты.

- А) Результаты теста на стерильность культуральной среды показали отсутствие роста микроорганизмов. Результат теста на ростостимулирующую способность показал, что среды соответствовали требованиям, так как имел место отчетливо видимый рост микроорганизмов.
- В) Результаты валидационных тестов на бактериостатическое и фунгистатическое действие показали, что все исследуемые микроорганизмы наблюдались в исследуемых контейнерах в количествах, сравнимых с таковыми в положительном контроле (т.е., остаточная антимикробная активность отсутствовала).
- С) Результат теста на стерильность показал отсутствие видимых признаков микробного роста.

При условиях проведения данного теста результат теста на стерильность исследуемого изделия соответствовал требованиям.

1. Введение

Медицинские изделия, предназначенные для применения у человека, должны пройти испытание на стерильность для доказательства отсутствия возможных контаминирующих микроорганизмов, а также для обеспечения безопасности и качества продукта. Тест на стерильность является методом выявления присутствия жизнеспособных форм микроорганизмов и обычно используется в качестве инструмента оценки соответствия медицинских изделий требованиям по стерильности.

Результаты теста на стерильность должны быть подтверждены тестом на бактериостатические и фунгистатические свойства, чтобы продемонстрировать, что исследуемое изделие сам по себе не ингибирует рост микробных контаминантов, которые могут присутствовать в образце.

Целью данного теста является получение информации в отношении соответствия требованиям по стерильности исследуемого препарата. Данный тест был проведен в соответствии с национальными требованиями к данным видам медицинских изделий. Для проверки результатов теста на стерильность были проведены тест на соответствие требованиям и валидационные тесты в отношении бактериостатических и фунгистатических свойств. Тесты были проведены методом прямого посева.

1.1. Календарный план теста

- Дата начала : 24 апреля 2020 г.
- Дата завершения : 23 мая 2020 г.

2. Материалы и методы

2.1. Исследуемое изделие

- АРТ.: «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» вариант исполнения «Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл»

2.2. Тест на соответствие требованиям

2.2.1. Тест на стерильность культуральной среды

Жидкую тиогликолевую среду (или аналогичную тиогликолевую среду) инкубировали при температуре в диапазоне от 30 °С до 35 °С, а казеин-соевую питательную среду - при температуре в диапазоне от 20 °С до 25 °С в течение 14 дней. Ни в одной из исследуемых сред рост микроорганизмов не наблюдался.

2.2.2. Тест на ростостимулирующую способность

Инокулированные исследуемые контейнеры с каждой из сред, каждый из которых содержал менее 100 жизнеспособных микроорганизмов, перечисленных в таблице ниже или других штаммов, признанных эквивалентными этим штаммам, инкубировали при температуре, указанной для теста на стерильность. Должен был наблюдаться явный рост каждого из исследуемых микроорганизмов не позднее 3 дней в случае бактерий и не позднее 5 дней в случае грибов.

Среды	Испытуемые штаммы	Инкубация
Жидкая тиогликолевая среда	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	(32,5 ± 2,5) °C, Аэробные
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	
	<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 11437	
Казеин-соевая питательная среда		(22,5 ± 2,5) °C,
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	Аэробные
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	
	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	

2.3. Валидационные тесты на бактериостатическое и фунгистатическое действие

В каждую из двух пробирок с каждой из сред для теста на стерильность [жидкая тиогликолевая среда (или аналогичная тиогликолевая среда) и казеин-соевая питательная среда] вносили посевной материал, содержащий менее 100 жизнеспособных микроорганизмов стандартных штаммов или других эквивалентных штаммов. Указанную часть исследуемого препарата вносили в одну из засеянных пробирок с каждой средой. Другая засеянная пробирка использовалась в качестве положительного контроля. Продолжительность процедуры при каждой соответствующей температуре составляла не более 5 дней.

Если рост любого из исследуемых микроорганизмов в исследуемых пробирках не наблюдался или не был визуально сравнимым с таковым в положительном контроле или был слабым, признавалось наличие антимикробной активности препарата. В этом случае использовался соответствующий нейтрализующий агент, который не подавлял рост микроорганизмов или увеличивал объем среды.

2.4.1. Метод

Герметичные контейнеры вскрывались с соблюдением правил асептики после обработки их наружных поверхностей соответствующим быстродействующим дезинфектантом. Контейнеры, запаянные под вакуумом, вскрывались после устранения вакуума стерильной иглой с подсоединенным стерильным воздушным фильтром.

Исследуемый образец засеивался в каждую пробирку с жидкой тиогликолевой средой и с казеин-соевой питательной средой.

Жидкую тиогликолевую среду инкубировали при температуре в диапазоне от 30 °C до 35 °C, а казеин-соевую питательную среду - при температуре в диапазоне от 20 °C до 25 °C в течение 14 дней. Исследуемые емкости просматривали на наличие роста микроорганизмов как минимум один раз между пятым и девятым днем, в общей сложности дважды. Если образец вызывал помутнение среды, что затрудняло определение наличия или отсутствия микробного роста, или в случае другой необходимости, соответствующие порции среды могли вноситься в свежие емкости с той же средой и инкубироваться при той же температуре в течение не менее 4 дней перед просмотром среды на наличие роста.

2.4.2. Заключение

При обнаружении микробного роста исследуемое изделие признавалось не соответствующим требованиям теста на стерильность. В случае неадекватности самогостеста на стерильность тест проводился повторно. Результат свидетельствует о соответствии исследуемого препарата требованиям по стерильности, так как не было обнаружено видимых признаков микробного роста.

3. Результаты

3.1. Тест на стерильность культуральной среды (таблица 1)

Результат теста на стерильность культуральной среды свидетельствует об отсутствии

роста микроорганизмов.

3.2. Тест на ростостимулирующую способность (таблица 2)

Результат теста на ростостимулирующую способность свидетельствует о наличии явного роста каждого из исследуемых микроорганизмов не позднее 3 дней в случае бактерий и не позднее 5 дней в случае грибов.

3.3. Валидационные тесты на бактериостатическое и фунгистатическое действие (таблица 3)

Результаты валидационных тестов на бактериостатическое и фунгистатическое действие

показали, что все исследуемые микроорганизмы наблюдались в исследуемых контейнерах в количествах, сравнимых с таковыми в положительном контроле.

3.4. Тест на стерильность (метод прямого посева) (таблица 4)

Результат теста на стерильность показал отсутствие видимых признаков микробного роста.

4. Обсуждение и вывод

В соответствии с национальными требованиями к данным видам медицинских изделий, результат теста на стерильность изделия «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» вариант исполнения «Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл»; (Партия: 0000005502, Годен до 21/12/05) был признан «соответствующим требованиям». Результат свидетельствует о соответствии исследуемого изделия требованиям по стерильности при данных условиях проведения теста.

Результаты и выводы применимы для всех вариантов исполнения медицинского изделия: «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» вариант исполнения Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл; Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл в равной мере, как и для испытанного исследуемого изделия: «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» вариант исполнения «Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл»; (Партия: 0000005502, Годен до 21/12/05)

Ответственность за любое последующее экстраполирование этих данных несет спонсор.

5. Список литературы

5.1. Национальная Фармакопея. Тест на стерильность

5.2. ФАРМАКОПЕЯ СОЕДИНЕННЫХ ШТАТОВ АМЕРИКИ 31, <71> Тесты на стерильность

6. Таблица

Таблица 1. Результаты теста на стерильность культуральной среды

Среда	Заключение по результатам инкубации	Заключение
Жидкая тиогликолевая среда	О.Р.	Соответствует требованиям

Казеин-соевая питательная среда	О.Р.	Соответствует требованиям
---------------------------------	------	---------------------------

✱ Р.:Рост, О.Р.: Отсутствие роста

Таблица 2.Результаты теста на ростостимулирующую способность

Среда	Штаммы	Количество посевного материала	Условия инкубации	Заключение
Жидкая тиогликолевая среда	<i>S. aureus</i>	< 100	Аэробные С, 3 дня	Р.
	<i>P. aeruginosa</i>	< 100	Аэробные (32,5 ± 2,5) °С, 3 дня	Р.
	<i>C. sporogenes</i>	< 100	Аэробные (32,5 ± 2,5) С, 3 дня	Р.
	<i>B. subtilis</i>	< 100	Аэробные С, 3 дня	Р.
Казеин-соевая питательная среда	<i>C. albicans</i>	< 100	Аэробные (22,5 ± 2,5) °С, 5 дней	Р.
	<i>A. niger</i>	< 100	Аэробные (22,5 ± 2,5) °С, 5 дней	Р.

✱ Р.:Рост, О.Р.: Отсутствие роста

Таблица 3.Результаты валидационных тестов на бактериостатическое и фунгистатическое действие

Среда	Штаммы	Количество посевного материала	Исследуемая среда	Контрольная среда	Заклучение
		инкубации			
Жидкая	<i>P. aeruginosa</i>	Аэробные (32,5 ± 2,5) °С, 7 дней	Р.	Р.	антимикробной активности
		Аэробные			Отсутствие
тиогликолевая среда	<i>aeruginosa</i>	< 100	С		10 0

Казеин-соевая питательная среда	<i>sporogenes</i>		(32,5 ± 2,5) °C, 7 дней Аэробные	Р.	Р.	антимикробной активности
			(32,5 ± 2,5) °C, 7 дней	Р.	Р.	Отсутствие антимикробной активности
	<i>B. subtilis</i>	< 100	Аэробные (22,5 ± 2,5) °C, 7 дней	Р.	Р.	Отсутствие антимикробной активности
	<i>C. albicans</i>	< 100	Аэробные (22,5 ± 2,5) °C, 7 дней	Р.	Р.	Отсутствие антимикробной активности
	<i>A. niger</i>	< 100	Аэробные (22,5 ± 2,5) °C, 7 дней	Р.	Р.	Отсутствие антимикробной активности

■ Р.:Рост, О.Р.: Отсутствие роста

Таблица 3. Результаты теста на стерильность (метод прямого посева)

Метод	Штаммы	Дата			Заключение
		начала	промежуточно	завершении	
		(07.08.2009)	й проверки (14.08.2009)	я (21.08.2009)	
Метод	Жидкая тиогликолевая среда	Исследуемое изделие Отрицательный	Посев Посев	О.Р. О.Р.	Соответствие требованиям
прямой	контроль				
о	Казеин-	Исследуемое изделие	Посев	О.Р.	О.Р.
посева	соевая	не			
	питательная среда	Отрицательный контроль	Посев	О.Р.	О.Р.
					Соответствие требованиям

■ Р.:Рост, О.Р.: Отсутствие роста

Приложение №2

Валидация процесса стерилизации в автоклаве

в соответствии со стандартом: EN 554; 1994, ISO17665-1:2006

1. Краткий обзор

Название: Валидация процесса стерилизации в автоклаве
Участок: ANIKA THERAPEUTICS, Inc, 32 Wiggins Avenue, Bedford, MA 01730, United States

Производитель стерилизатора: Changzhou Weipu Electronic Equipment Co., Ltd. Китай

Автоклав - WG-0.6JSF

Применяемый стандарт: EN 554, ISO 17665-1:2006

Период проведения исследования: 2019-5-21~2019-5-27

2. Цель

Этот отчет подготовлен по результатам валидации методики стерилизации, используемой в компании ANIKA THERAPEUTICS, Inc

и действителен для продуктов: «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» вариант исполнения Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) —4,0 мл; Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) — 2,0 мл которые стерилизуют в стерилизаторе компании — автоклаве.

3. Согласованные стандарты

EN 554:1994 Стерилизация медицинских изделий

-Валидация и рутинный контроль стерилизации влажным жаром.

EN 556-1:1994 Стерилизация медицинских изделий

-Требования к медицинским изделиям, маркированным как «Стерильные»

EN 11737-1:2006 Стерилизация медицинских изделий

-Оценка численности микроорганизмов в продукте Часть 1: Требования

EN ISO 13485:2003 Медицинские изделия

-Системы управления качеством — Требования к регулированию

ISO 17665-1:2006 *Стерилизация медицинских изделий*

-Требования к валидации и рутинному контролю — Промышленная стерилизация влажным жаром

4. Исследователи

4.1 Robert Williams, Grace Young

4.1.1. Обязанности: Оператор стерилизатора

4.1.2. Профессиональная деятельность

- Производственный отдел компании ANIKA THERAPEUTICS, Inc

- Завершенная программа обучения внутренней инспекции в соответствии с ISO 9001

- Управление автоклавом для стерилизации

4.1.3. Robert Williams, Grace Young

4.1.4. Обязанности

- Проверка физической квалификации эксплуатации

- Менеджер по валидации стерилизации

- Подготовка отчета о проведении валидации

4.1.5. Профессиональная деятельность

- Руководитель производственного отдела компании ANIKA THERAPEUTICS, Inc

Завершенная программа обучения внутреннему аудиту в соответствии с ISO 9001

- Завершенная программа обучения внутренней инспекции в соответствии с ISO 9001

4.1.6. Robert Williams, Grace Young

4.1.7. Обязанности

- Утверждение отчета о проведении валидации

- Утверждение результатов стерилизации

4.1.8. Профессиональная деятельность

- Представитель руководства компании ANIKA THERAPEUTICS, Inc

- Представитель руководства по управлению производством, назначенный компанией
- Завершенная программа обучения внутреннему аудиту в соответствии с ISO 9001

5. Ввод в эксплуатацию

5.1 Цель

Для получения и документального подтверждения того, что монтаж оборудования, используемого для предварительной обработки, стерилизации и аэрации, был выполнен в соответствии с рекомендованными требованиями, а также того, что оборудование во время работы функционирует в рамках предварительно заданных норм.

5.2 Начало

Начинают с калибровки всех контрольно-измерительных приборов процесса стерилизации.

5.3 Калибровка

Калибровку прибора осуществляют в калибровочной лаборатории. Указанная калибровочная лаборатория аккредитована в соответствии с ISO 17025.

6. Физическая квалификация эксплуатации

6.1 Стерилизатор

6.1.1. Изображение



6.1.2. Технические характеристики стерилизатора

- Производитель: Changzhou Weipu Electronic Equipment Co., Ltd. Китай

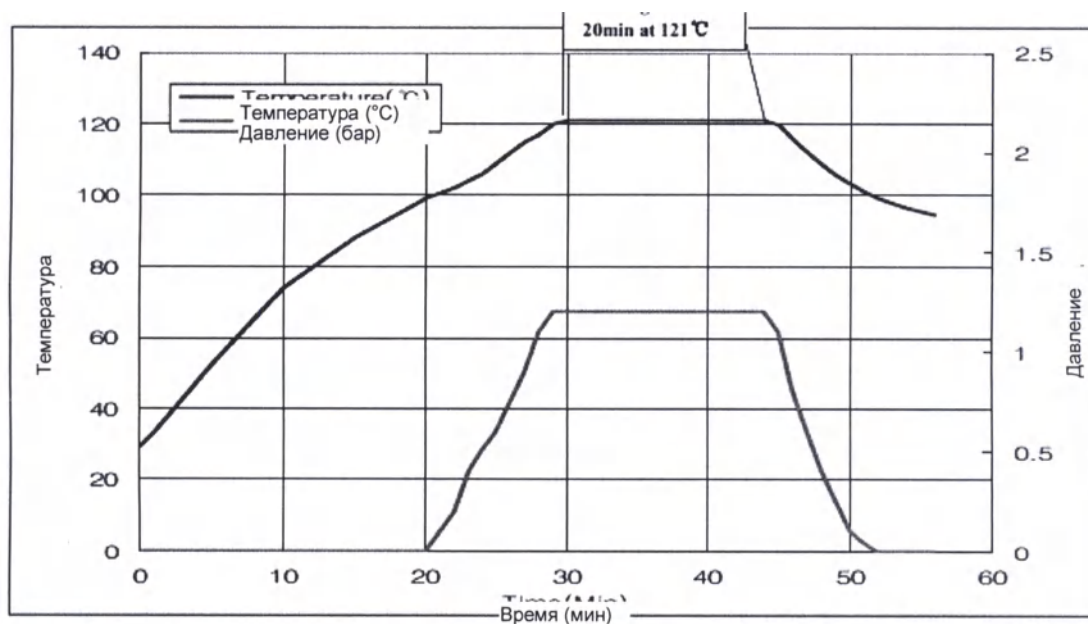
- Технические характеристики:

- Источник питания: 3 фазы, 400В/50 Гц
- Конструкция:
 - Камера из нержавеющей стали
 - Дверь из нержавеющей стали
 - Лотки из нержавеющей стали
 - Резервуар для воды из твердого пластика
 - Ручка двери из нержавеющей стали.
- Габаритные размеры: не более: г90 х ш85 х в110 (см) и не менее г89х ш82 х в95 (см)
- максимальные размеры (при открытой двери): не более: г85 х ш80 х в110 (см)
- Диаметр камеры: не менее 50 см
- Глубина камеры: не менее 60 см
- Объем резервуара: не менее 20 л
- Минимальный объем воды в резервуаре: 10 л
- Вес не более: 270 кг
- Объем камеры: не менее 160 л не более 165 л
- Общее тепло в час, передаваемое стерилизатором, <100 Вт/ч
- Максимальный уровень звука, создаваемый стерилизатором, составляет менее 70 дБа, фоновый шум – 60 дБа
- Класс защиты: I (МЭК 60601-1) (ГОСТ Р МЭК 60601-1-1-2007 Изделия медицинские электрические. Часть 1-1. Общие требования безопасности. Требования безопасности к медицинским электрическим системам)
- Сила тока: не более 9,6 А
- Потребляемая мощность, не более: 6 х 1000 Вт
- Принтер
- Возможность загрузки:
 - Колбы Эрленмейра не менее 8 х 3000 мл, 5 х 5000 мл;
 - Средние сосуды (Шота) не менее 8 х 5000 мл, 3 х 10000 мл
- Количество лотков 1, размер лотка не менее 32х78 см
- Планируемая температура: -10/141 °C
- Планируемое давление: -1/2,76 бар

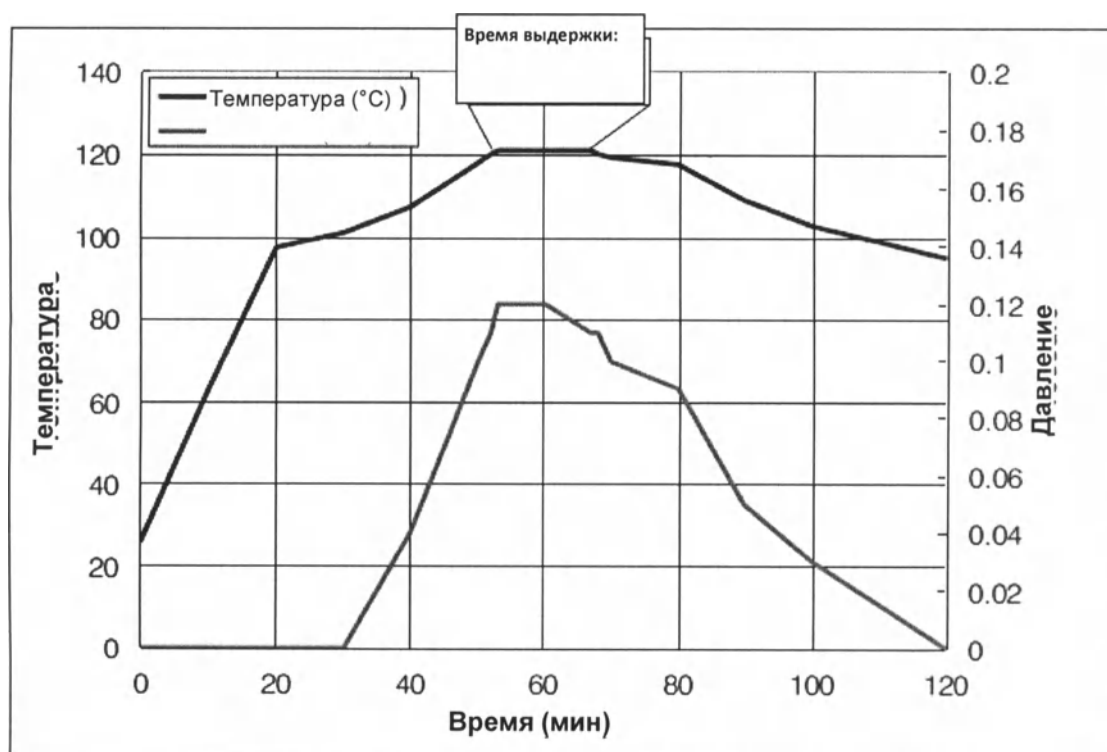
6.1.3. График цикла стерилизатора

А. Пустой

Время выдержки:



В. Загрузка



6.2. Требования к окружающей среде

6.2.1. Температуру в стерилизационной поддерживают в диапазоне 10~30 °С.

6.2.2. Обслуживание стерилизатора периодически записывают, в то время как состояние стерилизатора проверяют каждый раз перед началом работы.

6.3. Режим отказа

Повторную стерилизацию проводят в том случае, если цвет простерилизованной индикаторной бумаги не изменился, а биологические индикаторы показали рост после 24 часов инкубации.

7. Микробиологическая квалификация эксплуатации

7.1 Биологический индикатор EZTest (компании SGM Biotech)

7.1.1 Описание продукта

Биологический индикатор (БИ) предназначен для контроля процессов стерилизации паром. Готовый к применению БИ для циклов паровой стерилизации при 121 °С в гравитационном режиме состоит из полоски со спорами *Geobacillus stearothermophilus* (ATCC 7953); запечатанной стеклянной ампулы с ростовой средой и индикаторной системы для определения pH на основе бромкрезолового пурпурного; крышки цветового кодирования коричневого цвета с отверстиями для проникновения стерилизующего пара и гидрофобным фильтром в качестве бактериального барьера, а также содержит химический индикатор на этикетке, который после обработки изменяет цвет с розового на коричневый.

После стерилизации образец «раздавливают» для того, чтобы извлечь ростовую среду с обработанной полоской со спорами.

БИ инкубируют в течение 24 часов для визуального обнаружения изменений. Если цвет индикатора изменился на желтый, то это свидетельствует о наличии уцелевших спор и является положительным результатом.

7.1.2 Частота контроля

Биологические индикаторы должны быть помещены в соответствующий испытательный лоток или упаковку и использованы для контроля каждой загрузки. Таким образом, обеспечивается соответствующее проверочное заражение, и повышаются эксплуатационные характеристики процесса стерилизации.

8. Управление процессом и его контроль

8.1 Спецификация продукта

8.1.1. Название продукта: «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» вариант исполнения Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл; Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл

8.1.2. Процесс стерилизации

8.1.3. Применение

Эта инструкция регламентирует методику стерилизации и используемый режим работы стерилизатора для всех продуктов, которые требуют стерилизации паром.

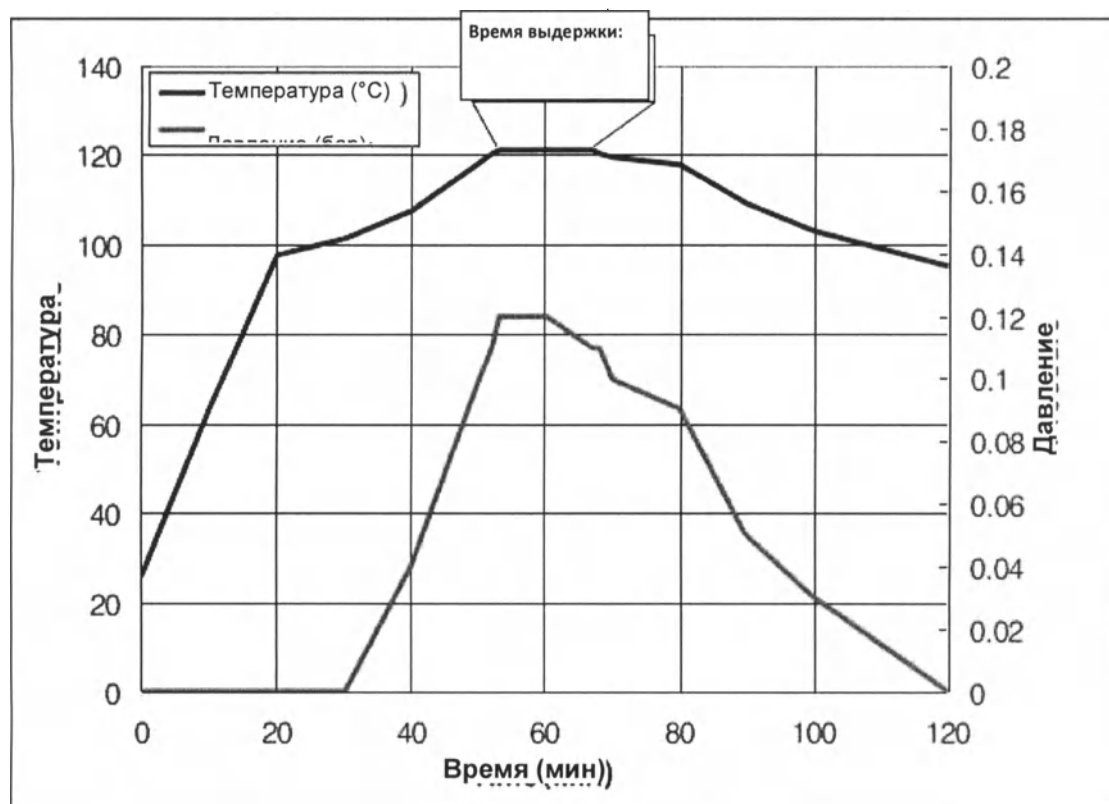
8.1.4. Качество продукта

-. Стерилизуемый паром объект после процесса стерилизации должен быть стерильным.

- Состояние простерилизованного продукта не должно измениться под воздействием температуры.
- После стерилизации продукт должен соответствовать нормам физических и химических испытаний.

8.1.5. Операционная процедура и методика

- Изображение: фактический цикл



8.2 Биологический контроль процесса — Метод с использованием биологического индикатора EZTest

- 8.2.1. Из коробки извлекают необходимое количество единиц EZTest.
- 8.2.2. Индикаторы идентифицируют путем нанесения соответствующей информации о процессе
- 8.2.3. EZTest помещают в подходящую испытуемую упаковку, которая отражает загрузку.
- 8.2.4. Эту испытуемую упаковку помещают в наиболее проблемную область стерилизатора, как правило, на нижнюю полку около двери за выпускным краном.
- 8.2.5. Выполняют в установленном порядке обработку загрузки.
- 8.2.6. Извлекают из стерилизатора и дают упаковке остыть в течение времени, достаточного для охлаждения индикатора, как минимум, 10 минут.
- 8.2.7. Извлекают из испытуемой загрузки биологические индикаторы EZTest.

- 8.2.8. Химический индикатор на этикетке при воздействии пара изменяет цвет с синего на черный. Это отличает единицы, которые подверглись воздействию пара, от тех, которые не подверглись воздействию.
- 8.2.9. Раздавливают стеклянную ампулу с культуральной средой с помощью SGM дробилки для активации культуры.
- 8.2.10. Помещают в подходящий инкубатор. Условия инкубации EZTest при стерилизации паром, пероксидом водорода или пропиленоксидом: 24 часа при температуре 55-60 °C.
- 8.2.11. После снятия показаний на или сразу после 48-го часа, записывают результаты для контрольного образца и обработанного биологического индикатора в соответствующем протоколе стерилизации. Символ (+) указывает на положительный результат, а символ (-) указывает на отрицательный результат.
- 8.2.12. Простерилизованные объекты до момента получения результатов биологического индикатора находятся на карантине.
- 8.2.13. Заполненные документы помещают в соответствующую папку.

9. Результат стерилизации

- 9.1. После инкубации в течение 24 часов в инкубаторе проверяют изменение цвета биологического индикатора.
- 9.2. Если цвет индикатора не изменился, то это означает, что он простерилизован.
- 9.3. Цвет БИ после 24 часов инкубации не должен измениться в течение трех повторов процесса стерилизации при установленных условиях температуры (121 °C) и времени выдержки (20 минут).

10. Вывод

Имеющийся в распоряжении компании ANIKA THERAPEUTICS, Inc

стерилизатор валидирован для стерилизации продуктов: «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой» вариант исполнения Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл; Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл

Валидация процесса стерилизации была выполнена в соответствии с EN554 и ISO 17665-

1:2008 и используется для оценки стерилизации.

Биологические индикаторы были помещены в лоток и инкубированы в течение 24 часов в инкубаторе. Стерилизация была выполнена три раза при 121 °C в течение 20 минут.

Все три раза биологический индикатор не изменял цвет после 24 часов инкубации. Таким образом, валидация выполнена в соответствии с установленными протоколами стерилизации.

Приложение I. Результаты теста на стерильность BIS.

Таблица 1: Результаты теста на стерильность Bis

Цикл Образец	Полуцикл I – 7мин	Полуцикл II – 7 мин	Полуцикл III – 7 мин	Полный цикл III – 15 мин
1	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста
2	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста
3	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста
4	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста
5	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста
6	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста
7	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста
8	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста
9	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста
Положительный контроль	Наблюдаемый рост - Формирователи спор	Наблюдаемый рост - Формирователи спор	Наблюдаемый рост - Формировател и спор	Наблюдаемый рост - Формировател и спор
Отрицательный контроль	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста

Критерии приема: Было отмечено «Нет роста» в 3 полуциклах и в 1 полном цикле. Все индикаторы положительного контроля показали «Рост» и индикаторы отрицательного контроля - "Нет роста". Поэтому результаты отвечают критериям приема.

Результаты теста на стерильность

Результаты теста на стерильность суммированы в следующей таблице:

Таблица 2: Результаты теста на стерильность

№	Результаты TSB	Результаты ThG	Окончательные Результаты
	Нет роста	Нет роста	Нет роста
	Нет роста	Нет роста	Нет роста
	Нет роста	Нет роста	Нет роста
	Нет роста	Нет роста	Нет роста
	Нет роста	Нет роста	Нет роста

Критерии приема: Было отмечено «Нет роста на препарат» во всех тестах в пробирках. Поэтому результаты отвечают критериям приема

Результаты анализа эндотоксина:

Результаты анализа эндотоксина суммированы в следующей таблице:

Таблица 3: Результаты анализа эндотоксина

№	Раствор	Концентрация эндотоксина [ЕУ/мл]
	1/10	<0.05
	1/10	<0.05
	1/10	<0.05

Критерии приема Анализа эндотоксина (USP 161):

Предел эндотоксина – не более 20 ЕУ/мл. Поэтому результаты отвечают критериям приема

Тест на продвижение роста (GPT):

Результаты GPT суммированы в следующей таблице:

Таблица 4: Результаты GPT

Тестируемый микроорганизм	TSB	ThG	Визуальное помутнение (Рост)	TSA
	Размер инокулята (CFU/мл)			Размер инокулята (CFU/мл)
	#10054	#10076		#10094
Золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus) ATCC 6538	45	24	Хороший рост	38
Сенная палочка (Bacillus subtilis) ATCC 6633	44	-	Хороший рост	69
Синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa) ATCC 9027	29	24	Хороший рост	39
Кандида белая (Candida albicans) ATCC 10231	34	-	Хороший рост	44
Аспергиллус нигер	23	-	Хороший рост	13

(Aspergillus niger) ATCC 16404				
Споры клостридия (Clostridium sporogenes) ATCC 11437	-	17	Хороший рост	-

Критерии приема: Все испытательные пробирки показали «Рост», поэтому результаты отвечают критериям приема

Тест на бактериостаз/ фунгистатическое действие (B/F)

Результаты B/F суммированы в следующей таблице:

Таблица 5: Результаты GPT

Тестируемый микроорганизм	TSB	ThG	Визуальное помутнение (Рост)
	Размер инокулята (CFU/мл)		
	#10054	#10076	
Золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus) ATCC 6538	35	35	Хороший рост
Сенная палочка (Bacillus subtilis) ATCC 6633	46	-	Хороший рост
Синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa) ATCC 9027	30	30	Хороший рост
Кандида белая (Candida albicans) ATCC 10231	36	-	Хороший рост
Аспергиллус нигер (Aspergillus niger) ATCC 16404	25	-	Хороший рост
Споры клостридия (Clostridium sporogenes) ATCC 11437	-	15	Хороший рост

Критерии приема: Все испытательные пробирки показали «Рост», поэтому результаты отвечают критериям приема.

Итоговая сводка результатов проверки

Таблица 6: Итоговая сводка результатов проверки

Название теста	Критерии	Пройден/Не пройден
Микрофлора	Теоретическая микрофлора ≤ 1000 CFU/препарат	Пройден
Тест на стерильность Bis	Нет роста в 3 полуциклах и 1 полном цикле	Пройден
Тест на стерильность	Нет роста на препарат во всех испытываемых пробирках	Пройден
Проверка размножения	Общая запись всех CFU на носитель в пределах приемлемого диапазона иска поставщика	Пройден
Анализ эндотоксина	Для медицинских препаратов предел эндотоксина – не более 20 EU/препарат.	Пройден
GPT	Рост во всех испытываемых пробирках	Пройден
Тест на бактериостаз/ фунгистатическое действие (B/F)	Рост во всех испытываемых пробирках	Пройден

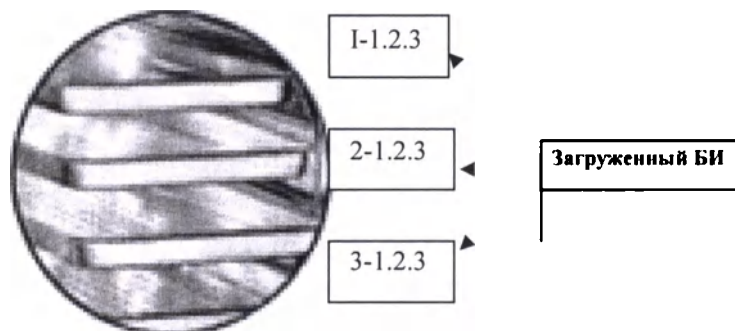
Согласно результатам испытаний, суммированным в таблице 6, проверка на тесты прошла по всем критериям. Поэтому, использование цикла стерилизации до помещения в вакуум согласно стандарту ISO 17665-1 поддерживается.

Критерии приема: Было отмечено «Нет роста» в 3 полуциклах и в 1 полном цикле. Все индикаторы положительного контроля показали «Рост» и индикаторы отрицательного контроля - «Нет роста». Поэтому результаты отвечают критериям приема.

Приложение II. Результаты стерилизации и протокол испытания по стерилизации продукта 1-я стерилизация

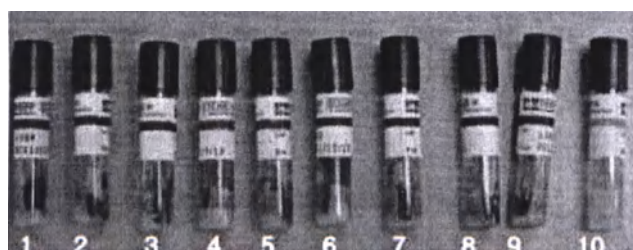
Дата стерилизации	21.05.2019			
Продолжительность стерилизации	20 минут			
Условия стерилизации	Температура	121 °C	Давление	1,2 бар

Схема загрузки стерилизуемого объекта

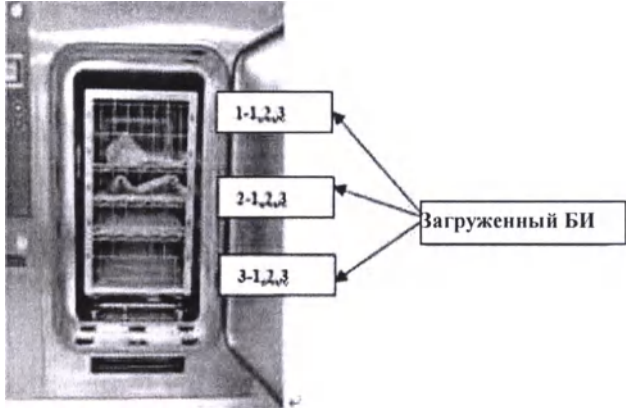
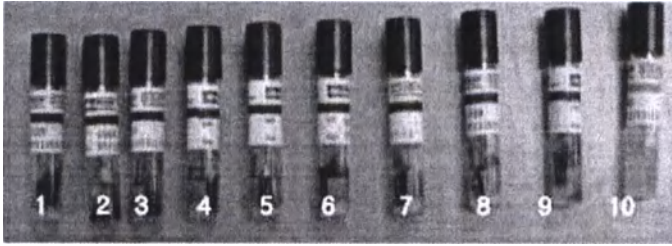


Разъяснение по обозначению размещения биологического индикатора (+: Положительный результат, -: Отрицательный результат)

	Размещение	Заключение	№	Размещение	Заключение	№	Размещение	Заключение
	1-1	-	5	2-2	-	9	3-3	-
	1-2	-	6	2-3	-	10	без ОА	+
	1-3	-	7	3-1	-			
	2-1	-	8	3-2	-			



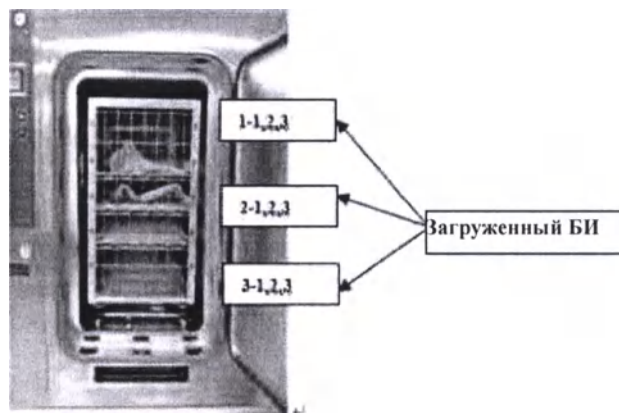
- Индикатор №: 1~10
- Время инкубации при 55 °С
Начало: 21.05.2019, (12:00)
Окончание: 22.05.2019, (12:00)
- Результаты
 - Цвет простерилизованного индикатора не изменился
 - Контрольный образец без обработки в автоклаве (ОА)

						(№ 10): цвет изменил ся																																				
Дата стерилизации				21.05.2019																																						
Продолжительность стерилизации				20 минут																																						
Условия стерилизации				Температура	121 °C	Да вле ние	1,2 бар																																			
Схема загрузки стерилизуемого объекта  																																										
Разъяснение по обозначению размещения биологического индикатора (+: Положительный результат, -: Отрицательный результат) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Размещение</th> <th>Заключение</th> <th>№</th> <th>Размещение</th> <th>Заключение</th> <th>Раз ме ще ние</th> <th>За кл ю че ние</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-1</td> <td>-</td> <td>5</td> <td>2-2</td> <td>-</td> <td>9 3-3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>-</td> <td>6</td> <td>2-3</td> <td>-</td> <td>1 без COA</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>1-3</td> <td>-</td> <td>7</td> <td>3-1</td> <td>-</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2-1</td> <td>-</td> <td>8</td> <td>3-2</td> <td>-</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								Размещение	Заключение	№	Размещение	Заключение	Раз ме ще ние	За кл ю че ние	1-1	-	5	2-2	-	9 3-3	-	1-2	-	6	2-3	-	1 без COA	+	1-3	-	7	3-1	-			2-1	-	8	3-2	-		
Размещение	Заключение	№	Размещение	Заключение	Раз ме ще ние	За кл ю че ние																																				
1-1	-	5	2-2	-	9 3-3	-																																				
1-2	-	6	2-3	-	1 без COA	+																																				
1-3	-	7	3-1	-																																						
2-1	-	8	3-2	-																																						
				1. Индикатор №: 1~10 2. Время инкубации при 55 °C Начало: 23.05.2019, (12:00) Окончание: 24.05.2019, (12:00) 3. Результаты 3.1. Цвет простерилизованного индикатора не изменился																																						

	3.2. Контрольный образец без обработки в автоклаве (ОА) (№ 10): цвет изменился
--	--

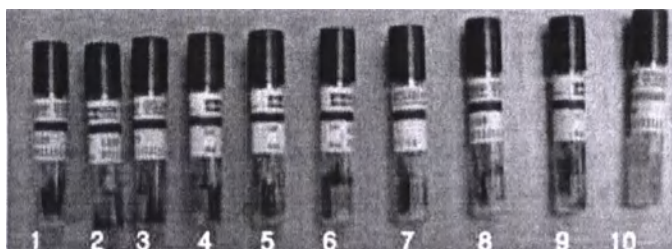
Дата стерилизации	23.05.2019			
Продолжительность стерилизации	20 минут			
Условия стерилизации	Температура	121 °С	Давление	1,2 бар

Схема загрузки стерилизуемого объекта



Разъяснение по обозначению размещения биологического индикатора (+: Положительный результат, -: Отрицательный результат)

№	Размещение	Заключение	№	Размещение	Заключение	№	Размещение	Заключение
	1-1	-	5	2-2	-	9	3-3	-
	1-2	-	6	2-3	-	10	без ОА	+
	1-3	-	7	3-1	-			
	2-1	-	8	3-2	-			



- Индикатор №: 1~10
- Время инкубации при 55 °С
Начало: 25.05.2019, (12:00)
Окончание: 26.05.2019, (12:00)
- Результаты
 - Цвет простерилизованного индикатора не изменился
 - Контрольный образец без обработки в автоклаве (ОА)(№ 10): цвет изменился

Приложение III. Стерилизационный цикл

1-й раз (начало 10:00) 10:00)21.05.2019		2-й раз (начало 10:00) 23.05.2019		3-й раз (начало 25.05.2019	
Температура (°C)	Давление (бар)	Температура (°C)	Давление (бар)	Температура (°C)	Давление (бар)
0	25,5	0	25,5	0	25,3
10	63,4	0	60,5	0	64,3
20	97,3	0	95,4	0	97,5
30	101	0	100,1	0	102,3
40	107,5	0,04	106,8	0,04	109,8
50	118,2	0,1	117,8	0,1	118,3
52	120	0,11	119,3	0,1	120,3
53	121	0,12	120,5	0,11	121
54	121	0,12	121	0,12	121
55	121	0,12	121	0,12	121
60	121	0,12	121	0,12	121
67	121	0,11	121	0,12	121
68	120,2	0,1	121	0,12	119,8
70	119,5	0,1	120	0,1	118,3
80	117,7	0,09	118,5	0,1	116,5
90	109	0,05	110	0,05	107
100	103	0,03	103,5	0,03	101
120	95	0	94,3	0	90,8

Следующая таблица подводит итог результатам испытаний микрофлоры и теоретическим испытаниям микрофлоры:

Таблица 2: результаты испытаний микрофлоры

Номер образца	Результат на продукт (CFU – колониеобразующие единицы)
	<1
	<1
	<1
	<1
	<1
Среднее 1	<1

ПРИЛОЖЕНИЕ №3

ОТЧЕТ ПО ВАЛИДАЦИИ УПАКОВКИ на медицинское изделие

«Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой»

1. Цели

Данный отчет подготовлен по результатам валидации и непрерывного поддержания процесса упаковки.

2. Ссылки на нормативные документы

2.1 ISO 11607: 1997 Упаковка медицинских изделий, прошедших окончательную стерилизацию

2.2 ISO 2859-1: 2001-03-01 Процедуры отбора образцов для проверки по параметрам - Часть 1: Схемы отбора образцов, представленные по приемочному пределу качества (acceptance quality limit - AQL), при выборочном контроле партий

3. Персонал

3.1 Распределение обязанностей

<Таблица 1. Распределение обязанностей>

Элемент	Кто проводил тест
Монтаж упаковочного оборудования	ANIKA THERAPEUTICS, Inc
Техническое обслуживание упаковочного оборудования	ANIKA THERAPEUTICS, Inc
Валидация упаковочного оборудования	Robert Williams
Управление упаковочным оборудованием	Grace Young
Проверка упаковки (тест на надежность герметизации упаковки, тест на проникновение красителя в упаковку)	ANIKA THERAPEUTICS, Inc

4. Метод упаковки и упаковочные материалы

4.1 Изделие

«Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой», в исполнении:

1. Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл;
2. Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл;

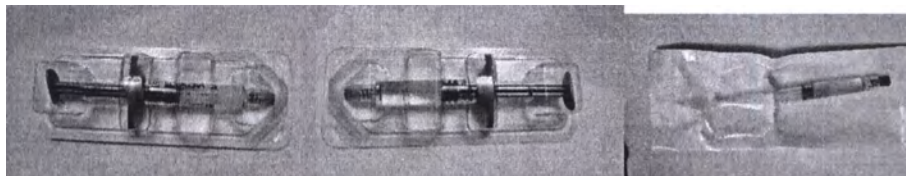
4.2 Упаковочные материалы и процедура упаковки

4.2.1 Упаковочные материалы

- синтетическая бумажная крышка - Тайвек

- ламинирование, конфигурация 2-Up,
- блистерный лоток

4.2.2 Форма упаковки



4.2.3 Процедура упаковки

Поместить один шприц, наполненный гелем, на автоматическую блистерную упаковочную машину (модель: WP-360, Производитель: Компания Changzhou Weipu Electronic Equipment Co., Ltd. Китай, герметизировать блистер листком тайвека с использованием автоматической блистерной упаковочной машины при температуре 215 °С, давлении 1,5 кгс/см в течение 6 секунд.

<Таблица 2. заданные значения регулировки автоматической блистерной упаковочной машины>

Элемент	Настройка	Диапазон
Температура	215	210-220 °С
Давление	1,5	1,0-2,0 (кгс/см)
Время	6	5,5-6,5 с

5. Упаковочное оборудование

5.1 Упаковочное оборудование

<Таблица 3. Спецификация оборудования>

Название оборудования	Регистрационный номер	Модель	Производитель (страна)
Автоматическая блистерная упаковочная машина	WP-2017092701	WP-360	Компания Changzhou Weipu Electronic Equipment Co., Ltd

5.2 Управление оборудованием

Управление оборудованием осуществляется в соответствии с системами управления качеством компании ANIKA THERAPEUTICS, Inc и периодически контролируется в соответствии с внутренним регламентом компании.

6. Квалификация монтажа (Installation Qualification - IQ)

Оценка автоматической блистерной упаковочной машины должна проводиться посредством IQ при валидации в соответствии с таблицей 3.

6.1 IQ

IQ должна проводиться в соответствии с требованиями руководства на оборудование после монтажа оборудования.

6.2 Спецификация оборудования должна быть подтверждена менеджером и проверена в соответствии с таблицей 3.

<Таблица 4. Проверочный список IQ автоматической блистерной упаковочной машины>

№	Проверочный список	Метод	Примечание
1	Проведена ли сборка оборудования после монтажа в соответствии с руководством?	Макроанализ, испытание в рабочих условиях	
2	Находится ли оборудование в исправном состоянии?	Испытание в рабочих условиях	
3	Выдерживаются ли размеры в целом хорошо?	Испытание в рабочих условиях	

7. Квалификация функционирования (Operation Qualification - O.Q.) [Приложение 2.]

7.1 Метод управления работой автоматической блистерной упаковочной машины

Автоматическая блистерная упаковочная машина должна управляться в соответствии с руководством.

7.2 Спецификация

<Таблица 5. Спецификация автоматической блистерной упаковочной машины>

Элементы	Автоматическая блистерная упаковочная машина
Габаритные размеры	1700мм*870мм*540мм
Регистрационный номер	WP-2017092701
Производитель	Changzhou Weipu Electronic Equipment Co., Ltd.
Электропитание	380 В

7.3 Квалификация функционирования

Квалификация функционирования должна быть проведена в соответствии с таблицей 4.

<Таблица 6. Проверочный список OQ автоматической блистерной упаковочной машины>

№	Проверочный список	Метод	Примечание
1	Достаточно ли тайвек контактирует с ПЭТ в ходе работы?	Проверка работы	-
2	Находится ли оборудование в исправном состоянии?	Проверка работы	См. стандартные операционные процедуры (СОП).
3	Соответствует ли время работы требованиям стандартных операционных процедур (СОП)?	Проверка времени	См. стандартные операционные процедуры (СОП).
4	Проводится ли процесс упаковки в соответствии с требованиями стандартных операционных процедур (СОП)?	Проверка процедуры	См. стандартные операционные процедуры (СОП).

8. Квалификация эксплуатации (Performance Qualification - P.Q.) [Приложение 3.]

8.1 Квалификация эксплуатации должна проводиться один раз в год периодически после завершения ОQ.

8.2 Отбор образцов для квалификации эксплуатации должен проводиться из каждой упаковочной машины одинаково.

8.3 Квалификация эксплуатации может быть заменена на испытание срока хранения.

8.4 Элемент испытания

8.4.1 Тест на надежность герметизации упаковки: Тест на надежность герметизации упаковки проведен в соответствии с ASTM F88-09.

8.4.2 Тест на проникновение красителя в упаковку: Тест на проникновение красителя в упаковку проведен в соответствии с ASTM F 1929-12.

9. Поддержание

9.1 Мониторинг и контроль

- Для поддержания процесса упаковки необходимо периодически проводить валидацию.
- В случае отрицательных данных мониторинга производственного процесса может проводиться повторная валидация после корректирующих мероприятий.

9.2 Внесение изменения в процесс или изделия

- Повторная валидация может проводиться для определения влияния различных изменений, вносимых в процессы или изделия.

9.3 Примеры причин для повторной валидации

Повторная валидация должна проводиться в следующих случаях.

- Внесение изменения в процесс производства изделий или в процесс валидации
- Проблема, связанная с безопасностью изделий
- Внесение изменения в конструкцию изделия в процессе производства
- Изменение местонахождения производственных предприятий
- Внесение изменений в процесс
- Ремонт, смена и расширение объекта по производству изделий в связи с существенными недостатками

10. Результат

10.1 Квалификация монтажа (Installation Qualification - I.Q.)

См. [Приложение 1].

10.2 Квалификация функционирования (Operation Qualification - O.Q.)

См. [Приложение 2].

10.3 Квалификация эксплуатации (Performance Qualification - P.Q.)

См. [Приложение 3].

10.3 Вывод

На основании представленных выше данных, результаты испытаний соответствуют критериям, а процесс упаковки компании ANIKA THERAPEUTICS, Inc.

соответствует требованиям стандарта

Протокол квалификации монтажа (Installation Qualification - I.Q.)

1. Монтаж проведен: ANIKA THERAPEUTICS, Inc.

2. Дата монтажа: 07.12.2018

3. Регистрационный номер: WP-2017092701

4. Место монтажа: 2-я упаковочная комната в чистом помещении

5. Квалификация монтажа (Installation Qualification - I.Q.)

- IQ должна проводиться в соответствии с требованиями руководства на оборудование после монтажа оборудования.

- Спецификация оборудования должна быть подтверждена менеджером и проверена в соответствии со следующей таблицей.

<Таблица 7. Проверочный список IQ>

№	Проверочный список	Метод	Результаты (Положительный/Отрицательный результат)
1	Проведена ли сборка оборудования после монтажа в соответствии с руководством?	Макроанализ, испытание в рабочих условиях	Положительный результат
2	Находится ли оборудование в исправном состоянии?	Испытание в рабочих условиях	Положительный результат
3	Выдерживаются ли размеры в целом хорошо?	Испытание в рабочих условиях	Положительный результат

Итоговый результат: Положительный результат

Дата проведения теста: 21.05.2020

Испытание провел: Robert Williams (Подпись)

Протокол квалификации функционирования (Operation Qualification - O.Q.)

1. Регистрационный номер: CD-023-SP

2. Образец: № ПАРТИИ 0000005202; 0000005502; 0000005602

«Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой», в исполнении:

1. Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл;
2. Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл;

3. Квалификация функционирования (Operation Qualification - O.Q.)

Квалификация функционирования должна быть подтверждена в соответствии со следующей таблицей.

<Таблица 8. Проверочный список OQ>

№	Проверочный список	Метод	Результаты (Положительный/Отрицательный результат)
1	Достаточно ли тайвек контактирует с ПЭТ в ходе работы?	Проверка работы	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ
2	Находится ли оборудование в исправном состоянии?	Проверка работы	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ
3	Соответствует ли время работы требованиям стандартных операционных процедур (СОП)?	Проверка времени	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ
4	Проводится ли процесс упаковки в соответствии с требованиями стандартных операционных процедур (СОП)?	Проверка процедуры	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Итоговый результат: Положительный результат

Дата проведения теста: 21.05.2020

Испытание провел: Robert Williams (Подпись)

Протокол квалификации эксплуатации (Performance Qualification - P.Q.)

1. Образец

1.1 «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой», в исполнении:

1. Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл;
2. Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл;

1.2 № партии: 0000005202 (далее Партия № 1)

№ партии: 0000005502 (далее Партия № 2)

№ партии: 0000005602 (далее Партия № 3)

1.3 Форма упаковки

1 Название изделия: (Название модели: Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл;), Партия №: 0000005502)

2 Название изделия: (Название модели: Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл

(1,50%) – 2,0 мл; Партия №: 0000005602)

2. Квалификация эксплуатации (Performance Qualification - P.Q.)

Квалификация эксплуатации проводится на образцах 3 партий для каждого процесса упаковки.

3. Результат

3.1 Тест на надежность герметизации упаковки: выдержало ли стерилизованное изделие нагрузку выше 1,2 Н в тесте на надежность герметизации упаковки, проведенном в соответствии с ASTM F88?

Тест на надежность герметизации упаковки

1. Испытуемое изделие:

«Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой»

2. Руководство по испытаниям: ASTM F 88: Надежность герметизации гибких барьерных материалов.

3 Испытательное оборудование:

Оборудование	Номер	Модель	Дата калибровки	Дата очередной калибровки
Испытательный стенд для параметров биомеханики	KTC-17-53	E3000	29.11.2018	29.11.2019

4. Результаты теста

	№ партии		Единицы измерения	Результаты		
				До ускоренного старения (0 мес.)	В середине срока ускоренного старения (1 год)	После ускоренного старения (2 года)
Элементы испытания	Раствор гиалуроната натрия MONOVIS C, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл;), Партия №: 000000550 2	образец 1	Н	8,954	7,845	9,245
		образец 2	Н	4,445	13,954	5,351
		образец 3	Н	5,596	8,325	6,854
	Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл;), Партия №: 000000560 2	образец 1	Н	7,225	7,852	8,458
		образец 2	Н	8,542	8,746	5,456
		образец 3	Н	6,365	13,785	8,354

3.2 Тест на проникновение красителя в упаковку: Пригодно ли стерилизованное изделие после упаковки по результатам теста на проникновение красителя в упаковку, проведенного в соответствии с ASTM F 1929-12

Тест на проникновение красителя в упаковку

1. Испытуемое изделие: «Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой»

2. Руководство по испытаниям: ASTM F 1929 : Выявление протечек герметизации в пористой медицинской упаковке по проникновению красителя.

3. Результаты теста

Элементы испытания	№ партии	Едини цы измер ения	Результаты		
			До ускоренного старения (0 мес.)	В середине срока ускоренного старения (1 год)	После ускоренного старения (2 года)
Тест на проникнове ние красителя в упаковку	Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл;), Партия №: 0000005502	-	Положительны й результат	Положительны й результат	Положительны й результат
	Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл;) Партия №: 0000005602	-	Положительны й результат	Положительны й результат	Положительны й результат

Штат Массачусетс
Уильям Фрэнсис Гэлвин
Секретарь штата

АПОСТИЛЬ

(Гаагская конвенция от 5 октября 1961 года)

1. Страна: Соединенные Штаты Америки
Настоящий официальный документ
2. был подписан: Молли Алдрич Уинтроу
3. выступающим(ей) в качестве: Нотариуса
4. скреплен печатью/штампом: Молли Алдрич Уинтроу
чьи полномочия истекают: 7 августа 2026 г.
- Удостоверено
5. в Бостоне, штат Массачусетс 6. 21 декабря 2022 г.
7. кем: Секретарем штата
8. за №: 8534561
9. Печать/Штамп: *Большая печать штата*
/Печать: ПЕЧАТЬ ШТАТА
МАССАЧУСЕТС/
10. Подпись:
/подпись/
Уильям Фрэнсис Гэлвин
Секретарь штата

подготовлено *MLam*

/Логотип: АНИКА (ANIKA)/

15 декабря 2022 года я удостоверяю, что прилагаемый документ является подлинной, точной полной копией, сделанной мной с Инструкции по применению, подготовленной «Аника Терапьютикс, Инк.» (Anika Therapeutics, Inc.), расположенной по адресу: 32 Виггинс Авеню, Бедфорд, штат Массачусетс, 01730, США (32 Wiggins Avenue, Bedford MA, 01730, USA).

/Подпись/
Нотариус

15 декабря 2022 г.
Дата

/Штамп: Молли Алдрич Уинтроу * Нотариус * ШТАТ МАССАЧУСЕТС * * Срок моих полномочий истекает * 7 августа 2026 г./

/Печать: Молли Алдрич Уинтроу * * ШТАТ МАССАЧУСЕТС * * Срок моих полномочий истекает * 7 августа 2026 г. * Нотариус/

**«АНИКА ТЕРАПЬЮТИКС,
THERAPEUTICS, INC.)**
32 Виггинс Авеню
Бедфорд, штат Массачусетс, 01730
www.anikatherapeutics.com

ИНК.» (ANIKA

**ТЕЛ.: 1-781-457-9
ФАКС: 1-781-457-9**

Адрес электронной почты: contact@anikatherapeutics.com

Конфигурация для Российской Федерации
Версия №3

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Имплантат синовиальной жидкости для внутрисуставных инъекций ANIKA (Аника) в шприце однокамерном, без иглы, с заглушкой, в исполнении:

- I. Раствор гиалуроната натрия MONOVISC, 22 мг/мл (2,20%) – 4,0 мл;**
- II. Раствор гиалуроната натрия ORTHOVISC, 15 мг/мл (1,50%) – 2,0 мл.**

Производства: «Аника Терапьютикс, Инк.» (Anika Therapeutics, Inc.), 32 Виггинс Авеню, Бедфорд, штат Массачусетс, 01730, Соединенные Штаты Америки (32 Wiggins Avenue, Bedford MA, 01730, United States)

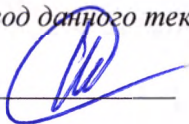
Подпись

/Подпись/

Черил Р. Бланчард (Cheryl R. Blanchard), доктор философии
Президент и генеральный директор
«АНИКА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.» (ANIKA THERAPEUTICS, INC.)

Дата: Декабрь 2022

Перевод данного текста выполнен переводчиком Котляровым Антоном Игоревичем.



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать третьего декабря две тысячи двадцать второго года

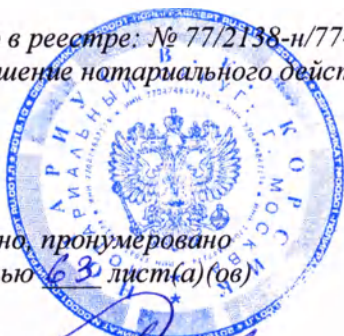
Я, Родина Ульяна Алексеевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Корсика Владимира Константиновича, свидетельствую подлинность подписи переводчика Котлярова Антона Игоревича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2138-н/77-2022-48-3203

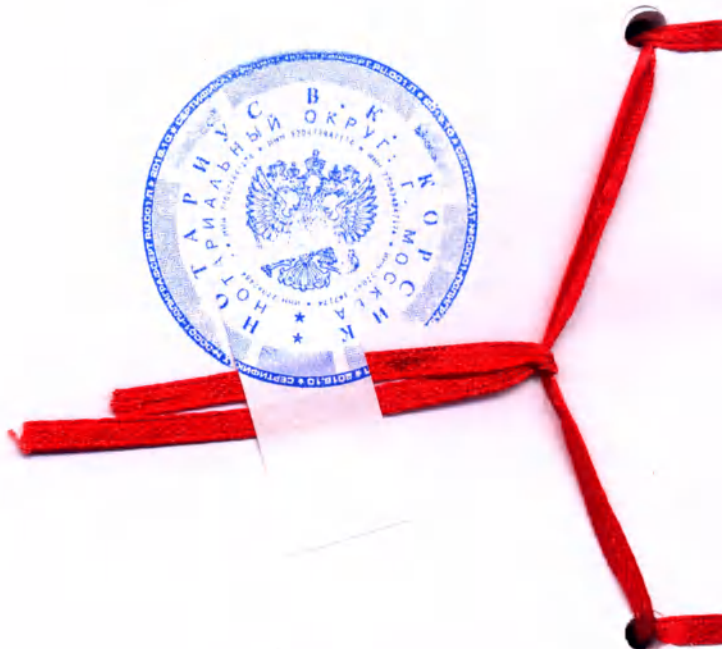
Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



У.А. Родина

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 63 лист(а)(ов)

ВРИО нотариуса



✓