



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
ADANA GENETİK HASTALIKLAR
TANI VE TEDAVİ MERKEZİ (AGENTEM)



16/12/2020

AGTM-21

İlgili Makama;

Merkezimize 28.08.2020 tarihinde ulaşan ve 23.08.2020 imalat tarihli (Ref. No:OZ KBB 1600 ve Lot No: OZ KBB 1600-1) '*nanopartikül lipozomlar*' üzerinde aşağıda laboratuvar kontrolleri detayları ile verilen çalışmalar neticesinde, söz konusu ürünün;

- a) Hem viral (SARS-CoV-2 dahil) hem de bakteriyal etkinliğinin olduğu
- b) Toksik etkiye yol açmadığı
- c) Sağlıklı hücrelerin canlılığı üzerine negatif etkisinin görülmediği
- d) İnsan solunum sistemi (trakeo-bronşiyal) hücreleri üzerine hem rejeneratif hem de proliferatif etkisinin olduğu

sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tüm çalışmalarda kullanılan laboratuvar koşulları Çukurova Üniversitesi kontrolünde TS EN ISO 11737-2 standartları ile uyumlu ilkeler çerçevesinde gerçekleştirilmiş olup, merkezimiz Avrupa Kalite Kontrol süreçlerine dâhil çalışmalar yürütmektedir.

İlgili rapor istek üzerine düzenlenmiş olup 1 (bir) adet deney süreçleri ve sonuçlarını açıklayıcı Ek'e sahiptir. Ek talep doğrultusunda T.C. EBYS sistemi üzerinden de gerekli raporlama yapılabilir.

Bilgilerinize sunulur.

Öğr. Gör. İbrahim BOGA

Laboratuvar Sorumlusu

Doç. Dr. Atıl BİŞGİN

ÇÜ AGENTEM Merkez Müdürü

EK: 06.11.2020 tarih AGTM-17 numaralı rapor ektir.

ÖN ÇALIŞMA SONUÇLARI

Ürünün biyolojik etkisi ve olası toksik etkisini de araştırmak üzere öncelikle epitelyal hücre kültürü yapıldı. Bunun için Balcalı Hastanesi Biyobankasında bulunan epitelyal doku parçası çözme işlemi sonrası serum fizyolojik (%0,09 NaCl) içine alınarak steril petri kapları içerisinde küçük parçalara ayrıştırıldı. İçerisinde %10 fetal bovin serum ve %1 antibiyotik bulunan önceden hazırlanmış medyum kültüre edildi. Hücre kültür kaplarında yeterli olgunluk ve doygunluğa ulaştıktan sonra ürünün değişen dozları ile değişen sürelerde inkübasyona bırakıldılar.

İn-vitro Organotipik Ortamda Trakeo-Bronşiyal Epitelyal Hücre Kültürü Üzerine Etkisi

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Biyobankası'ndan temin edilen ve genel olarak insan respiratuvar sistem virüslerinin hedeflediği trakeo-bronşiyal epitelyal hücreler organotipik kültür ortamı sağlayacak şekilde Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) altyapısında bulunan biyoreaktör sistem aracılı hücre kültürü işlemine tabi tutulmuştur. Bu süreçte, içerisinde %10 fetal bovin serum ve %1 antibiyotik bulunan, önceden hazırlanmış medyum (DMEM) ile 48 saat 37°C ve %5 CO₂ içeren 3-boyutlu, kapalı sistem biyoreaktör (Synthecon RCCS-4HD, ABD) içerisinde inkübe edildikten sonra hazır besi yeri ile yıkama işlemleri yapılarak 48 saat daha hücre kültürüne devam edilmiştir. Bu süre sonunda %0.25 tripsin-EDTA ile tripsine edilerek hücreler biyoreaktör sistemin pasajlamaya imkan veren diğer ünitelerine yine aynı besiyeri içerisine pasajlanmıştır. Buralara ekimi yapılan hücreler yüzey alanını %80 oranında kaplayana kadar renk ve pH değişikliğine istinaden besiyeri yenilemeleri ile kültür idame ettirilmiştir. Hücreler bulundukları ortamlarda doygunluk seviyesine ulaşınca tek bir haznedeki hücreler tripsin aracılı işleme maruz bırakılarak 3-boyutlu hücre kültürü yüzeyinden ayrıştırılıp yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Geri kalan hazneler de ise etken madde çalışmaları zaman ve doz ayarlı olarak devam ettirilmiştir. Çalışmalar neticesinde hücre proliferasyonuna da pozitif etkisi belirlenmiştir.

Bu çalışma NASA ve Synthecon firması ortaklığı ile geliştirilen ve birebir insan doğasını taklit etme yeteneğine sahip özellikteki biyoreaktörler ve kültür ortamları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Resim 1: Çalışmalarda kullanılan organotipik ortam sağlamak üzere kullanılan 3-boyutlu hücre kültürü sistemi aşağıda sunulmuştur.



Organotipik Ortam Sağlamak Üzere Kullanılan 3-Boyutlu Hücre Kültürü Sistemi

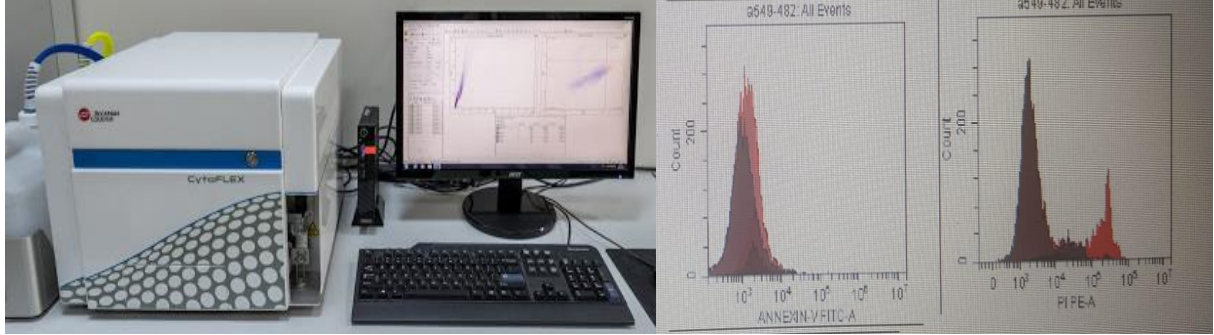
Yıkamalar sonrası hücreler sayılarak akım sitometri ile canlılık testi uygulandı. Resüspanse edilmiş hücreler 3 lazerli akım sitometri cihazında (CytoFlex, Becman Coulter, ABD) 10000 hücre oluncaya kadar okutuldu ve canlılık boyası (7AAD) ile boyama yapılarak kültürden elde edilen hücrelerin canlılık yüzdeleri tayin edildi. Ayrıca kültüre edilmiş ve toplanacak seviyede olan kültüre hücreler yıkanarak 500 μ L hacimde bir ependorfa alındı. Bu hücre süspansiyonu üzerine 100 μ L %0.4'lük tripan mavisı solüsyonu eklenerek oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildikten sonra içerisinden 10 μ L alındı. Bu alınan hacim, hücre sayımı slaytına (cell counting chamber slides) konularak, hücre görüntüleme ve sayım cihazında (Countess II, ThermoFisher, ABD) okutularak hücre canlılık yüzdeleri tayin edildi.

Tabloda da görüleceği üzere sağlıklı konakçı hücreler üzerinde ne proliferasyon ne de canlılık üzerine etkisinin görülmemesi ürünün toksik etkiye yol açmayacağıının bulgusu olarak düşünülmektedir.

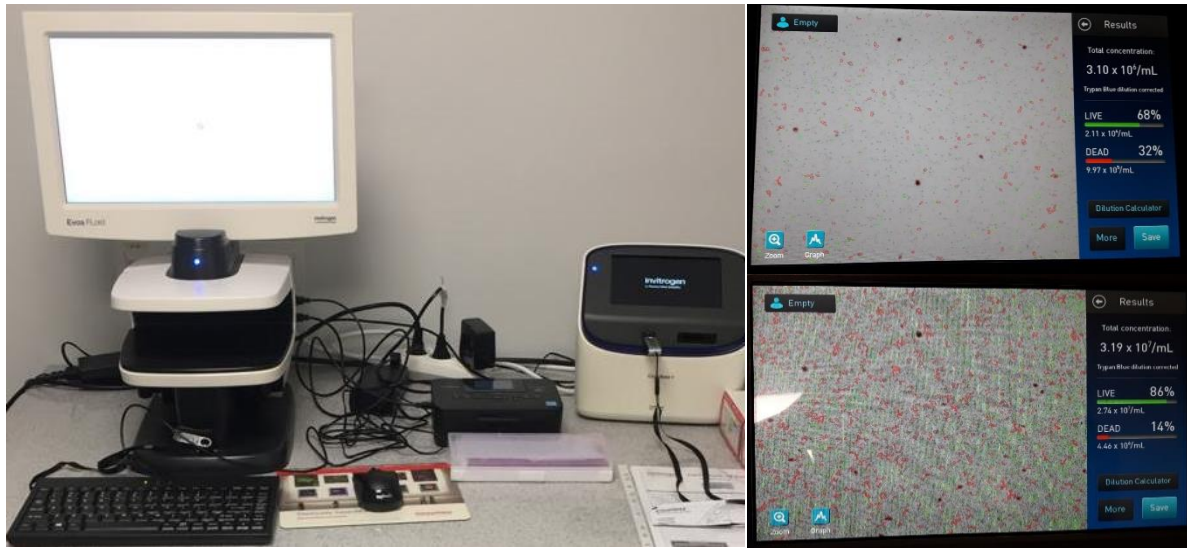
DOZ	İNKÜBASYON SÜRESİ	CANLILIK (%)
Kontrol - 0	2 saat	67
Kontrol - 0	24 saat	60
1600 ppm	2 saat	67
1600 ppm	12 saat	74
1600 ppm	24 saat	88
1000 ppm	2 saat	66
1000 ppm	12 saat	61
1000 ppm	24 saat	59
600 ppm	2 saat	68
600 ppm	12 saat	68
600 ppm	24 saat	67
300 ppm	2 saat	69

300 ppm	12 saat	68
300 ppm	24 saat	69

Resim 2: Kullanılan akım sitometri cihazı (CytoFlex, Becman Coulter, ABD) ve örnek canlılık testi çalışmasına ait görüntüler aşağıda sunulmuştur.



Resim 3: Hücre görüntüleme ve hücre sayım cihazında (Countess II, ThermoFisher, ABD) gerçekleştirilen hücre canlılık çalışmalarına ait örnek görseller sunulmuştur.



Etken maddenin viral lizat üzerindeki etkisi hem başlangıç volüme olan etkisi hem de cDNA dönüşümüne olan etkisi açısından doz ve zaman bağımlı olarak florometrik olarak ölçülmüş olup, aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Student t-testi ile yapılan istatistiksel analizlerde 1000 ppm'de 5 dakikalık inkübasyon süresinde istatistiksel olarak anlamlı etkinlik tespit edilmesi daha önce yapılmış olan bakteriyal etkinlik çalışmaları ile de örtüşmekte olup, çalışma konusu ürünün hem viral hem de bakteriyal etkinliğinin olabileceği sonucunu düşündürmektedir.

Başlangıç Konsantrasyonu (florometre - ng/ul)	Örnek	İnkübasyon süresi	Son Konsantrasyonu (florometre - ng/ul)	cDNA kons. (florometre - ng/ul)
56,4	KONTROL	-	56,42	23,4
46,8	1600 ppm	30 sn	40,9*	26,7*
50,1		1 dk	22,5*	17,8*
38,8		5 dk	14,4*	7,8*
29,6	1000 ppm	30 sn	29,6	26,06
44,6		1 dk	42,4	25,6
71		5 dk	28,8*	16,62*
21,2	600 ppm	30 sn	21,2	24,5
59		1 dk	59,6	23,9
50		5 dk	49,5	23,52
98,2	300 ppm	30 sn	98,6	28,8
36,8		1 dk	36,8	26,56
28,8		5 dk	28,75	23,4



Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Mikrobiyoloji Laboratuvarı
16059 Bursa, Türkiye
Telefon: +90 (224) 295 41 15
Faks: +90 (224) 295 41 49

Belge No: 20201117-01

17 Kasım 2020

Sonofarma İlaç Kimya Sanayi Ticaret Ltd. Şti. dikkatine,

Göndermiş olduğunuz Ref No: OZ KBB 1600 Lot No: OZ KBB 1600-1 Üretim tarihi: 23-8-2020 Nano partikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl içerikli solüsyon numunenize, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Antimikrobiyal Etkinlik Test Laboratuvarı'nda ASTM F1980 standardına göre hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) testleri, ISO 11737-2 standardına göre sterilite testleri ve CLSI M07 A9 standardından uyarlanan test yöntemine göre de antibakteriyel etkinlik testleri yapılmış ve sonuçları Ek 1'de verilmiştir.

Saygılarımızla,

Prof.Dr. Cüneyt ÖZAKIN
Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Uzm.
Dip./Uzm.Tes. No: 62190/41640

Test Raporu

Test Rapor No	: 20201117-01
İlgili Kişi/ Firma	: Ümit SABANCI / Sonofarma İlaç Kimya Sanayi Ticaret Ltd. Şti.
Numune Bilgisi	: Ref No: OZ KBB 1600 Lot No: OZ KBB 1600-1 Üretim tarihi: 23-8-2020 Nano partikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl içerikli solüsyon
Test Tarihleri	: 05.10.2020-17.11.2020
Sayfa Sayısı	: 6

Değerlendirme

Göndermiş olduğunuz solüsyon numunenize, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Antimikrobiyal Etkinlik Test Laboratuvarı'nda ASTM F1980 standardına göre hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) testleri, ISO 11737-2 standardına göre sterilite testleri ve CLSI M07 A9 standardından uyarlanan test yöntemine göre de antibakteriyel etkinlik testleri yapılmıştır.

CLSI M07 A9 standardından uyarlanan test yöntemine göre solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) bakterisine karşı 2 saat sonrasında ve *Escherichia coli* (ATCC 25922) bakterisine karşı ise 1 saat sonrasında antibakteriyel (bakterisidal) etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir.

ASTM F1980 standardına göre solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) testleri ile 365 gün (1 yıl) Gerçek Zamanlı Yaşlandırma (RT)'ya karşılık olarak Hızlandırılmış Yaşlandırma Zamanı (AAT) 37 gün olarak hesaplanmıştır. Hızlandırılmış Yaşlandırma Zamanı 37 gün sonunda, solüsyonların stabil kaldığı tespit edilmiştir.

Hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) testleri sonrası solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının ISO 11737-2 standardına göre yapılan sterilite testlerinde, solüsyonlarda herhangi bir bakteri üremesi görülmemiştir.

Solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının ASTM F1980 standardına göre 365 gün hızlandırılmış yaşlandırması (stabilite) sonrası, CLSI M07 A9 standardından uyarlanan test yöntemine göre *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) bakterisine karşı 2 saat sonrasında ve *Escherichia coli* (ATCC 25922) bakterisine karşı ise 1 saat sonrasında antibakteriyel (bakterisidal) etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir.



Dr. Perihan ERKAN ALKAN

Yöntem

Solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının antibakteriyel etkinlikleri, CLSI M07 A9 standart test yönteminden uyarlanan yöntemle göre belirlenmiştir.

Test Yöntemi	: CLSI M07 A9
Numune Bilgisi	: Ref No: OZ KBB 1600 Lot No: OZ KBB 1600-1 Üretim tarihi: 23-8-2020 Nano partikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl içerikli solüsyon
Bakteri Türü	: <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923) ve <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)
İnkübasyon Sıcaklığı	: 37°C ± 1°C
Uygulama süreleri	1-360 dakika arası
Çalışma Tarihi	: 14.11.2020-15.11.2020

Antibakteriyel Etkinliğin Belirlenmesi

Staphylococcus aureus (ATCC 25923) ve *Escherichia coli* (ATCC 25922) bakteri süspansiyonları 1×10^5 yoğunluğa ayarlanarak 1.000 ppm ve 1.600 ppm solüsyonlara uygulanmıştır. 2-360 dakika süreleri sonunda kültür ortamına aktarılmış ve sonrasında besiyerlerinde üreme olup olmadığı değerlendirilmiştir. Test sonuçları, Çizelge 1 ve 2'de verilmiştir.

Çizelge 1. *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)'a karşı antibakteriyel etkinlik değerleri

Numune adı	2 dakika	10 dakika	30 dakika	1 saat	2 saat	3 saat	6 saat
	Bakteri üremesi						
1.000 ppm	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok
1.600 ppm	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok

Çizelge 2. *Escherichia coli* (ATCC 25922)'ye karşı antibakteriyel değerleri

Numune adı	2 dakika	10 dakika	30 dakika	1 saat	2 saat	3 saat	6 saat
	Bakteri üremesi						
1.000 ppm	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
1.600 ppm	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok

CLSI M07 A9 standardından uyarlanan test yöntemine göre solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) bakterisine karşı 2 saat sonrasında ve *Escherichia coli* (ATCC 25922) bakterisine karşı ise 1 saat sonrasında antibakteriyel (bakterisidal) etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir.

Yöntem

Solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) testleri, ASTM F1980 standardına göre belirlenmiştir.

Test Yöntemi	: ASTM F1980
Numune Bilgisi	: Ref No: OZ KBB 1600 Lot No: OZ KBB 1600-1 Üretim tarihi: 23-8-2020 Nano partikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl içerikli solüsyon
Gerçek Zamanlı Yaşlandırma (RT)	: 365 gün (1 yıl)
Bağıl Nemlilik (%)	: 55
Ortam Sıcaklığı (T _{RT})	: 22°C
Hızlandırılmış Yaşlandırma Sıcaklığı (T _{AA})	: 55°C
Arrhenius Denklemi Q ₁₀	: 2
Etüv Tipi	: Nüve FN 120
Çalışma Tarihi	: 05.10.2020-16.11.2020

Hızlandırılmış Yaşlandırmanın (stabilite) Belirlenmesi

Solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamaları, 55°C sıcaklığa ayarlanmış Nüve FN 120 marka etüv içerisinde hızlandırılmış yaşlandırmaya (stabilite) maruz bırakılmış ve Arrhenius Denklemi $[Q_{10}(T_{AA}-T_{RT})/10]$ ile hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) zamanı hesaplanmıştır. Test sonuçları, Çizelge 3'te verilmiştir.

Çizelge 3. Hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) zamanı

Numune adı	Hızlandırılmış Yaşlandırma Sıcaklığı (AAF)	Hızlandırılmış Yaşlandırma Zamanı (AAT)	Yaşlandırma (Stabilite)
1.000 ppm	9,85	37,06	Stabil
1.600 ppm	9,85	37,06	Stabil

ASTM F1980 standardına göre solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) testleri ile 365 gün (1 yıl) Gerçek Zamanlı Yaşlandırma (RT)'ya karşılık olarak Hızlandırılmış Yaşlandırma Zamanı (AAT) 37 gün olarak hesaplanmıştır. Hızlandırılmış Yaşlandırma Zamanı 37 gün sonunda, solüsyonların stabil kaldığı tespit edilmiştir.

Yöntem

Hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) testleri sonrası solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının sterilite testleri, ISO 11737-2 standardına göre belirlenmiştir.

Test Yöntemi	: ISO 11737-2
Numune Bilgisi	: Ref No: OZ KBB 1600 Lot No: OZ KBB 1600-1 Üretim tarihi: 23-8-2020 Nano partikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl içerikli solüsyon
İnkübasyon Sıcaklığı	: 37°C ± 1°C
Uygulama süreleri	: 14 gün
Çalışma Tarihi	: 14.11.2020-15.11.2020

Sterilite Testlerinin Belirlenmesi

Solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarında, Triptone soy broth besiyerinde 30±2°C sıcaklıkta ve 14 gün süresince aerobik mezofilik bakteri üreyip üremediği, Sıvı Tiyoglikolat besiyerinde 30±2°C sıcaklıkta ve 14 gün süresince anaerobik mezofilik bakteri üreyip üremediği, Triptone soy broth ve Sıvı Tiyoglikolat besiyerlerinde 30±2°C sıcaklıkta ve 14 gün süresince negatif kontrolünde bakteri üreyip üremediği, Triptone soy broth ve Sıvı Tiyoglikolat besiyerlerinde 30±2°C sıcaklıkta ve 14 gün süresince pozitif kontrolünde *Bacillus atropheus* üreyip üremediği gözlemlenmiştir. Test sonuçları, Çizelge 4'te verilmiştir.

Çizelge 4. Hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) testleri sonrası solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının sterilite değerleri

Parametreler	1.000 ppm	1.600 ppm
Aerobik mezofilik bakteri	Üreme yok	Üreme yok
Anaerobik mezofilik bakteri	Üreme yok	Üreme yok
Negatif kontrol	Üreme yok	Üreme yok
Pozitif kontrol <i>Bacillus atropheus</i>	Üreme var	Üreme var

Hızlandırılmış yaşlandırma (stabilite) testleri sonrası solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının ISO 11737-2 standardına göre yapılan sterilite testlerinde, solüsyonlarda herhangi bir bakteri üremesi görülmemiştir.

Yöntem

Solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının ASTM F1980 standardına göre 365 gün hızlandırılmış yaşlandırması (stabilite) sonrası antibakteriyel etkinlikleri, CLSI M07 A9 standardından uyarlanan test yöntemine göre belirlenmiştir.

Test Yöntemi	: CLSI M07 A9
Numune Bilgisi	Ref No: OZ KBB 1600 Lot No: OZ KBB 1600-1 Üretim tarihi: 23-8-2020 Nano partikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl içerikli solüsyon
Bakteri Türü	: <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923) ve <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)
İnkübasyon Sıcaklığı	: 37°C ± 1°C
Uygulama süreleri	1-360 dakika arası
Çalışma Tarihi	: 14.11.2020-15.11.2020

Antibakteriyel Etkinliğin Belirlenmesi

ASTM F1980 standardına göre 365 gün hızlandırılmış yaşlandırması (stabilite) sonrası *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) ve *Escherichia coli* (ATCC 25922) bakteri süspansiyonları 1×10^5 yoğunluğa ayarlanarak 1.000 ppm ve 1.600 ppm solüsyonlara uygulanmıştır. 2-360 dakika süreleri sonunda kültür ortamına aktarılmış ve sonrasında besiyerlerinde üreme olup olmadığı değerlendirilmiştir. Test sonuçları, Çizelge 5 ve 6'da verilmiştir.

Çizelge 5. *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)'a karşı antibakteriyel etkinlik değerleri

Numune adı	2 dakika	10 dakika	30 dakika	1 saat	2 saat	3 saat	6 saat
	Bakteri üremesi						
1.000 ppm (365 gün yaşlandırma)	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok
1.600 ppm (365 gün yaşlandırma)	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok

Çizelge 6. *Escherichia coli* (ATCC 25922)'ye karşı antibakteriyel değerleri

Numune adı	2 dakika	10 dakika	30 dakika	1 saat	2 saat	3 saat	6 saat
	Bakteri üremesi						
1.000 ppm (365 gün yaşlandırma)	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
1.600 ppm (365 gün yaşlandırma)	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok

Solüsyonun 1.000 ppm ve 1.600 ppm uygulamalarının ASTM F1980 standardına göre 365 gün hızlandırılmış yaşlandırması (stabilite) sonrası, CLSI M07 A9 standardından uyarlanan test yöntemine göre *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) bakterisine karşı 2 saat sonrasında ve *Escherichia coli* (ATCC 25922) bakterisine karşı ise 1 saat sonrasında antibakteriyel (bakterisidal) etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir.



Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi

SENSİTİZASYON RAPORU (TS EN ISO 10993-10:2010)



Kayıt/Rapor No	2020.11.329
Rapor Tarihi	02.11.2020
Test Başlangıç Bitiş Tarihi	24.09.2020-28.10.2020
Talepte Bulunan Firma-Enstitü	Sonofarma İlaç Kimya Sanayi Tic. Ltd. Şti
Talepte Bulunan Firma-Enstitü Adresi	Demirci Mah. Kavaklıdere Cad. D blok Apt. No: 9 D/A Nilüfer/BURSA
Ürün Adı	Bariyer Solüsyonu
İstenen Testler	<i>In Vitro</i> Sitotoksikite Testi, Deri İritasyon Testi, Oral Mukozal İritasyon, <i>In vivo</i> Akut oküler iritasyon Testi, Sensitizasyon testi, Burun Mukozal İritasyon testi.
Uygulanan Test	Sensitizasyon Testi
Uygulanan Test Standardı	TS EN ISO 10993-10:2010

Raporu Onaylayan

Prof. Dr. Necdet DEMİR (PhD)

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Kayıt/Rapor No: 2020.11.329

Rapor 4 (Dört) sayfadan oluşmaktadır. Raporunda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

Rapor İndeksi

1. Test materyali Bilgileri
2. Sensitizasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Bilgileri
3. Sensitizasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Raporu
4. Sensitizasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Sonucu

1. Test Materyali Bilgileri

1.1. Ürün/Cihaz adı: Bariyer Solüsyonu

1.2. Test materyalinin fiziksel özellikleri: Nanopartikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl.

Ref No: OZ KBB 1600

Lot: OZ KBB 1600-1

Ü.T:23.08.2020

2. Sensitizasyon testi (ISO 10993-10) Bilgileri

Sensitizasyon testi TS EN ISO 10993-10:2010 standardında belirtilen Kapalı Yama-Buehler Deneyi yöntemiyle, testte kullanılan deney hayvanı TS EN ISO 10993-2:2006 standardı, materyal hazırlanması Ek-A standardı yönlendirmeleri dikkate alınarak yapılmıştır.

Deney hayvanı ve Bakımı

Deney başlangıcında 300 g ila 500 g ağırlığında olan tek bir suştan akraba olmayan 10 adet her iki cinsiyette (5 erkek, 5 dişi) sağlıklı genç yetişkin albino kobaylar (Guinea pig) kullanılmıştır. Hayvanlar uyarıma maruz bırakılmadan 24 saat önce tüylerinden arındırıldıktan sonra uygulama yapılacak bölgeler tıraşlandı. Hayvanlar kafeslere alınmadan önce tüylerinden arındırılan bölgeler ılık suyla tamamen yıkanıp havluyla kurulandı. Tüylerin kırılmasında 2 saat sonra deney yerleri Tablo 1 de verilen Magnusson ve Kligman derecelendirmesine göre derecelendirildi.

Tablo 1 - Magnusson and Kligman derecelendirme ölçeği

Yama deneyi reaksiyonu	Derecelendirme ölçeği
Görünür bir değişim yok	0
Ayrık veya yamalı eritem	1
Orta derecede ve bitişik eritem	2
Belirgin eritem	3
Ciddi eritem ve/veya şişme	4

Test materyali hazırlanması

Test materyali ISO 10993-10 ek A A.2.2 Sıvı deney malzemeleri başlığı altında verilen; Sıvılar seyreltilmeden veya doğrudan çöktürme ile veya uygulanamaz ise uygun bir sıvı ile seyreltilerek deneye tabi tutulmalıdır direktifine göre kullanım dozu olan 1600 ppm olarak uygulama yapılmıştır.

Negatif kontrol olarak serum fizyolojik emdirilmiş emici gazlı bez kullanıldı. Pozitif kontrol olarak laboratuvarımızda % 0,8 lik paraformaldehit solüsyonu kullanılmaktadır.



Kayıt/Rapor No: 2020.11.329

Rapor 4 (Dört) sayfadır oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

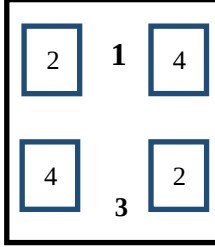
ND Biyolojik ve Medikal Ürün, Tıbbi Cihaz, Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

Ana Deney-İndükleme fazı

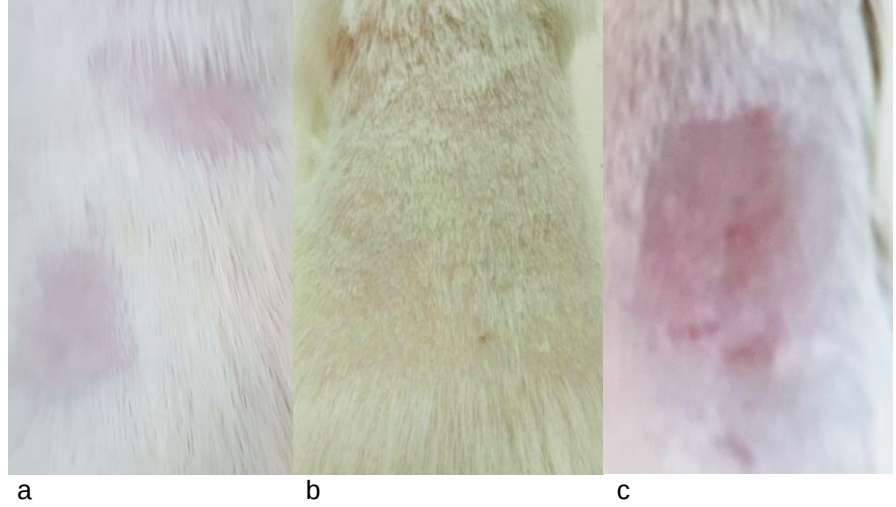
Bariyer Solüsyonu emdirilmiş gazlı bez traşlı alanın sol üst ve sağ alt bölgelerine direk temas edecek şekilde uygulandı. Örnekler bu şekilde 6 saat süreyle hayvanın tıraşlanmış sırt derisiyle temas halinde tutuldu. Tıraşlanmış alana uygulanmış örnekler gazlı bezle örtülüp dıştan plasterle korundu. Bu uygulama üç hafta boyunca haftada üç kez gerçekleştirildi.

2.4. Ana deney-Uyarım fazı

Üç hafta indükleme uygulamasını takiben iki hafta dinlenme süreci sonrası, örnekler daha önce indüksiyon yapılmış alanların karşı taraflarına uyarılma deneyi için uygulanarak 6 saat tutuldu. Uyarım uygulamasını takiben 24. ve 48. saatlerde değerlendirme yapıldı.



- 1-Kranial uç
2-İndükleme test bölgesi
3-Kavdal uç
4-Uyarım test bölgesi



Şekil 2- Uygulama bölgeleri, Negatif kontrol (a), test grubu (b) ve pozitif kontrolde (c) uyarım fazından 48 saat sonra uygulama alanlarının görünümü.

2.5. Hayvanların Gözlenmesi

İndükleme fazında üç hafta boyunca, haftada üç uygulamayı takiben 24±2 ve 48±2 saatlerde Magnusson ve Kligman derecelendirmesine göre gözlem gerçekleştirildi. İki haftalık aradan sonra yapılan uyarım yamasının kaldırılmasından 24±2 ve 48±2 saat sonra da tekrar derecelendirme yapıldı.

3. Sensitizasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Raporu

Magnusson ve Kligman derecelendirmesine göre test ve kontrol hayvan gözlem kayıtları aşağıda tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2: Gruplarda Magnusson ve Kligman Derecelendirmesi

Uygulama Tarihleri	İndüksiyon birinci hafta			İndüksiyon ikinci hafta			İndüksiyon üçüncü hafta			Uyarım	24. saat	48. saat
	24.09.20	26.09.20	28.09.20	31.09.20	02.10.20	04.10.20	07.10.20	09.10.20	12.10.20			
1. Negatif Kontrol ♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. Negatif Kontrol ♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3. Negatif Kontrol ♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4. Negatif Kontrol ♀	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5. Negatif Kontrol ♀	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1. Pozitif Kontrol ♂	1	1	1	1	2	2	2	2	3	2	2	2
2. Pozitif Kontrol ♂	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2
3. Pozitif Kontrol ♂	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
4. Pozitif Kontrol ♀	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2
5. Pozitif Kontrol ♀	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	2	2
1. Test Hayvanı ♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. Test Hayvanı ♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Kayıt/Rapor No: 2020.11.329

Rapor 4 (Dört) sayfadandır oluşmaktadır. Raporunda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

3. Test Hayvanı ♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4. Test Hayvanı ♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5. Test Hayvanı ♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. Test Hayvanı ♀	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7. Test Hayvanı ♀	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8. Test Hayvanı ♀	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9. Test Hayvanı ♀	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10. Test Hayvanı ♀	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

4. TS EN ISO 10993-10:2010 Standartlarında Sensitizasyon Testi Sonucu:

Bariyer Solüsyonu ürününün Kapalı Yama-Buehler Deneyi yöntemiyle yapılan sensitizasyon testinde, 5 hafta boyunca yapılan uygulamalar ve gözlemlerde deneklerin hiç birinde, numunelerin, duyarlılık/hassasiyet göstergesi olan herhangi bir eritem ve ödem görünümüne neden olmadığı belirlenmiştir.

TS EN ISO 10993-10:2010 standardının direktifi doğrultusunda, Kapalı Yama- Buehler Deneyi yöntemiyle yaptığımız test gözlemlerimizin değerlendirilmesi sonucunda “Bariyer Solüsyonu” ürünün gecikmiş duyarlılık oluşturuca etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir.



Kayıt/Rapor No: 2020.11.329

Rapor 4 (Dört) sayfadan oluşmaktadır. Raporunda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA



Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi

IN VITRO SİTOTOKSİSİTE TEST RAPORU
(TS EN ISO 10993-5:2009)



Kayıt/Rapor No	2020.11.328
Rapor Tarihi	02.11.2020
Test Başlangıç Bitiş Tarihi	24.09.2020-05.10.2020
Talepte Bulunan Firma-Enstitü	Sonofarma İlaç Kimya Sanayi Tic. Ltd. Şti.
Talepte Bulunan Firma-Enstitü Adresi	Demirci Mah. Kavaklıdere Cad. D blok Apt. No: 9 D/A Nilüfer/BURSA
Ürün Adı	Bariyer Solüsyonu
İstenen Testler	<i>In Vitro</i> Sitotoksosite Testi, Deri İritasyon Testi, Oral Mukozal İritasyon, <i>In vivo</i> Akut oküler iritasyon Testi, Sensitizasyon testi, Burun Mukozal İritasyon testi.
Uygulanan Test	Sitotoksosite Testi
Uygulanan Test Standardı	TS EN ISO 10993-5:2009
Sonuç Yorum	Sitotoksik potansiyele sahip değildir.
Ek	<i>In Vitro</i> Sitotoksosite Test Raporu

Raporu Onaylayan

Prof. Dr. Necdet DEMİR (PhD)

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Kayıt/Rapor No: 2020.11.328

Rapor 4 (Dört) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü,
Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

IN VITRO SİTOTOKSİSİTE TEST RAPORU

Rapor İndeksi

1. Test Materyali Bilgileri
2. *In Vitro* Sitotoksosite Test Bilgileri
3. *In Vitro* Sitotoksosite Test Sonucu

1. Test materyali Bilgileri

1.1.Ürün/Cihaz Adı: Bariyer Solüsyonu

1.2.Test materyalinin fiziksel özellikleri: Nanopartikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl.

Ref No: OZ KBB 1600

Lot: OZ KBB 1600-1

Ü.T:23.08.2020

2. *In Vitro* Sitotoksosite Test Bilgileri

Sitotoksosite; canlı hücreler üzerindeki toksik etki oranını ifade eder. Sitotoksosite testleri, toksik olduğu düşünülen maddenin, uygun hücre kültüründe, hücre çoğalma oranı ve hücre üzerindeki toksik etkisi dikkate alınarak değerlendirme yapılan testlere denir. Bu test sistemleri; morfolojik olarak hücre hasarın gözlenmesi, hücre hasarın çeşitli ölçüm yöntemleri ile belirlenmesi, hücre büyümenin belirlenmesi, hücre metabolizmadaki herhangi bir değişikliğin belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Sitotoksosite testleri *in vivo* veya *in vitro* olarak yapılabilmektedir. *In vitro* testlerde, sitotoksitesi araştırılan madde artan konsantrasyonlarda hücrelere uygulanır. Bu maddenin hücre morfolojisi ve hücrelerin yaşama oranları üzerine etkileri araştırılır.

MTT yöntemi [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid]: Bu yöntemde MTT formazana indirgenir, bu esnada oluşan renk kolorimetrik olarak ölçülür. Oluşan formazan miktarı canlı hücre sayısını verir. MTT, hücrelere aktif olarak absorbe olan ve mitokondriye bağlı bir reaksiyon ile renkli, suda çözünmeyen formazana indirgenen bir maddedir. Hücrelerin MTT indirgeme özelliği hücre canlılığının ölçütü olarak alınır ve MTT analizi sonucunda elde edilen boya yoğunluğu canlı hücre sayısı ile korelasyon göstermektedir

Bu araştırmada kullanılan test sistemi aşağıdaki standartlara dayanmaktadır;

TS EN ISO 10993-5:2009, Biological evaluation of medical devices - Part 5:Tests for *in vitro* cytotoxicity.

TS EN ISO 10993-1:2018, Biological evaluation of medical devices - Part 1:Evaluation and testing.

TS EN ISO 10993-12:2012, Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials.

USP 31, 2008, Chapter 87 - Biological reactivity tests, *in vitro*



Kayıt/Rapor No: 2020.11.328

Rapor 4 (Dört) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

2.1. Test materyali ve kontrol özütünün hazırlanması

Test materyali, negatif ve pozitif gruplarının özütlemesi TS EN ISO 10993-12:2012 standartlarına uygun olarak 24 saat 37 °C'de 1600 ppm bariyer solüsyonu ile çalışma yapıldı.

2.2. Hücre Kültürü Şartları

Sitotoksikite test çalışması için ATCC firmasından temin edilen BALB/c 3T3 (CCL-163) hücre dizisi kullanıldı. Hücreler, %10 FBS (fetal sıgır serumu) ve %2 glutamin ile desteklenmiş DMEM (dulbecco's modified eagle ortamı) (ATCC Kat No: 30-2006) besiyerinde çoğaltılarak, %5 CO₂'li etüvde 37°C'de inkübe edildi. ATCC'nin önerdiği şekilde hücrelerin tripsinasyonu için %0,25 tripsin, %0,03 EDTA karışımı kullanıldı. Hücreler kültür medyumunu içerisinde süspanse edilerek 96 kuyucuklu pleytlere her bir kuyucukta 10⁴ hücre olacak şekilde 100µl aktarıldı.

2.3. Doz uygulama konsantrasyonları

24 saatlik hücre kültürü şartlarından sonra kültür üzerindeki medyum uzaklaştırılarak 100µl test materyali, pozitif ve negatif kontrol özütlerinden eklendi. Tüm dozlar en az 5 tekrar olacak şekilde uygulandı. 48 saatlik %5 CO₂'li etüvde 37°C'de % 95 nemde bekleme sonunda pleytler incelendikten sonra kültür medyumunu uzaklaştırıldı.

Negatif kontrol (NK): Poli etilen tüp

Pozitif kontrol (PK): DMSO (Dimetilsülfoksit) seri dilusyonları (10-30 v/v)

Test Materyali (TM) konsantrasyonları: 100 -30-10 -3-v/v

Pleytlerin incelenmesinden sonra, kültür ortamı kuyucuklardan uzaklaştırıldı. 50 µl MTT çözeltisi her bir test kuyucuğuna ilave edildi. Pleytler 2 saat 37 °C inkübe edildi. Sonra MTT çözeltisi kuyucuklardan uzaklaştırılarak her bir kuyucuğa 100 µl izopropanol ilave edildi. 570 nm filtre içeren mikropilaka okuyucu ile absorbans ölçümleri alındı ve değerlendirme yapıldı

2.4 Sitotoksik etkininin değerlendirilmesi

Test materyalinin canlılık oranının %70 den az olması sitotoksik olarak değerlendirilir.

3. Analiz Sonucu

Tablo 1. MTT Testi ile sitotoksik etkilerin nicel ölçümü sonuçları.

	Optik yoğunluk (OD) ortalama değeri 570 nm ± standart sapma (SS)				Canlılık %			
	% Dilusyon konsantrasyonları (v/v)				% Dilusyon konsantrasyonları (v/v)			
	100	30	10	3	100	30	10	3
TM	0,244±0,08	0,276±0,05	0,29±0,03	0,31±0,06	76,25	86,25	90,62	96,87
NK	0,32±0,05				100			
PK		0,078±0,02	0,1±0,06			24,37	31,25	
BLANK	0,046±0,002							



Kayıt/Rapor No: 2020.11.328

Rapor 4 (Dört) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

% canlılık değeri aşağıda bulunan formüle göre belirlenmiştir.

$$\text{Canlılık \%} = 100 \times \text{OD}_{570\text{TM}} / \text{OD}_{570\text{NK}}$$

$\text{OD}_{570\text{TM}}$ = Blank çıkarıldıktan sonra test materyalinin optik yoğunluk değerinin ortalama değeridir.

$\text{OD}_{570\text{NK}}$ = Blank çıkarıldıktan sonra negatif kontrolün optik yoğunluk değerinin ortalama değeridir.

TS EN ISO 10993-5:2009 standardının direktifi doğrultusunda yapılan deney sonuçlarına göre test materyali “Bariyer Solüsyonu” ürününün sitotoksik etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir.



Kayıt/Rapor No: 2020.11.328

Rapor 4 (Dört) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA



Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi

İRRİTASYON TEST RAPORU (TS EN ISO 10993-10:2010)



Kayıt/Rapor No	2020.10.318
Rapor Tarihi	16.10.2020
Test Başlangıç Bitiş Tarihi	12.10.2020-15.10.2020
Talepte Bulunan Firma-Enstitü	Sonofarma İlaç Kimya Sanayi Tic. Ltd. Şti.
Talepte Bulunan Firma-Enstitü Adresi	Demirci Mah. Kavaklıdere Cad. D blok Apt. No: 9 D/A Nilüfer/BURSA
Ürün Adı	Bariyer Solüsyonu
İstenen Testler	<i>In Vitro</i> Sitotoksikite Testi, Deri İritasyon Testi, Oral Mukozal İritasyon, <i>In vivo</i> Akut oküler iritasyon Testi, Sensitizasyon testi, Burun Mukozal İritasyon testi.
Uygulanan Test	İritasyon Testi
Uygulanan Test Standardı	TS EN ISO 10993-10:2010

Raporu Onaylayan

Prof. Dr. Necdet DEMİR (PhD)

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Kayıt/Rapor No: 2020.10.318

Rapor 3 (Üç) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

Rapor İndeksi

1. Test materyali Bilgileri
2. İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Bilgileri
3. İrritasyon testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Raporu
4. İrritasyon testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Sonucu

1. Test Materyali Bilgileri

1.1.Ürün/Cihaz Adı: Bariyer Solüsyonu

1.2.Test materyalinin fiziksel özellikleri: Nanopartikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl.

Ref No: OZ KBB 1600

Lot: OZ KBB 1600-1

Ü.T:23.08.2020

2. İrritasyon testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Bilgileri:

İrritasyon testi TS EN ISO 10993-10:2010 standardı, testte kullanılan deney hayvanı TS EN ISO 10993-2:2006 standardı, materyal hazırlanması TS EN ISO 10993-12:2013 standardı yönlendirmeleri dikkate alınarak yapılmıştır.

Deney hayvanı ve Bakımı: Deney hayvanı olarak üç adet sağlıklı genç 2-3 kg vücut ağırlığına sahip Yeni Zelanda albino tavşanlar kullanıldı.

Test materyali hazırlanması: Test materyali TS EN ISO 10993-10:2010 ek A A.2,2 Sıvı deney malzemeleri başlığı altında verilen; Sıvılar seyreltilmeden veya doğrudan çöktürme ile veya uygulanamaz ise deneye tabi tutulmalıdır direktifine göre kullanım dozu olan 1600 ppm dozunda uygulanmıştır.

Gruplar: Pozitif kontrol olarak Sodium lauryl sulphate (SLS), negatif kontrol olarak distile su kullanılmıştır.

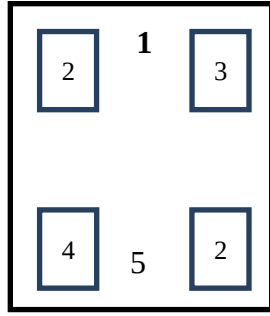
Uygulama: Bariyer Solüsyonu emdirilmiş spanç şekil 2 de gösterildiği gibi 2 nolu örnek uygulama bölgelerine direk temasta tutulmuştur. Pozitif kontrol alanına (3 nolu alan) SLS emdirilmiş spanç uygulanmıştır. Numuneler gazlı bezle örtülerek bandajla sabitlenmiş ve 4 saat süreyle sırt derisiyle topikal olarak teması sağlanmıştır.



Kayıt/Rapor No: 2020.10.318

Rapor 3 (Üç) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA



- 1- Kranial uc
- 2- Numune Test bölgeleri
- 3- Pozitif kontrol
- 4- Negatif kontrol
- 5- Kaval uc



Şekil 2- Uygulama bölgeleri ve 24. (a), 72. (b) saatlerde irritasyon görünüşleri; pozitif kontrol dışında tahriş etkisinin bulunmadığı izlenmekte.

Hayvanların Gözlenmesi ve İrritasyon indeksinin belirlenmesi: Uygulama bölgeleri 4. Saatlik uygulamadan sonra ($1 \pm 0,1$) s, (24 ± 2) s, (48 ± 2) s ve (72 ± 2) saatlerde incelenerek tablo 1 de verilen deri reaksiyon skoruna göre değerlendirilerek birincil irritasyon indeksi belirlendi. Hesaplama standartta belirtildiği şekliyle 1. saat hesaplama alınmadı.

Tablo 1: Deri reaksiyonu için puanlama sistemi

Reaksiyon	Tahriş skoru
Eritem ve Eskar Oluşumu	
Eritem yok	0
Çok hafif eritem (zor algılanabilen)	1
İyi tanımlanan eritem	2
Orta düzeyde eritem	3
Ciddi eritem (pancar gibi kırmızı) ile eritemin derecelendirilmesini önleyen eskar oluşumu arasında	4
Ödem oluşumu	
Ödem yok	0
Çok hafif ödem	1
Belirgin ödem (Belirgin ödem alanı sınırları şişkinliği)	2
Orta düzeyde ödem (yaklaşık 1mm yükselmiş)	3
Şiddetli ödem (1mm fazla yükselmiş ve uygulama alanının dışına taşmış)	4
Tahriş için olası en yüksek puan	8

Tablo 2: Birincil veya Kümülatif irritasyon indeksi kategorileri değerlendirme tablosu

Ortalama puan	Yanıt Sınıflandırması
0-0,4	Önemsiz
0,5-1,9	Hafif
2-4,9	Orta derecede
5-8	Şiddetli

3. İrritasyon Testi Raporu (TS EN ISO 10993-10:2010)

TS EN ISO 10993-10:2010 standardına göre yapılan gözlemler ve değerlendirmeleri Tablo 3 ve Tablo 4 de verilmiştir.



Kayıt/Rapor No: 2020.10.318

Rapor 3 (Üç) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

Tablo 3: İrritasyon skoru

Hayvan No	Gruplar	Uygulama alanları	Gözlem							
			Eritem				Ödem			
			1. saat	24. saat	48. saat	72. saat	1. saat	24. saat	48. saat	72. saat
1	Numune	Sol ön	1	0	0	0	0	0	0	0
		Sağ arka	1	0	0	0	0	0	0	0
	Pozitif kontrol	Sağ ön	4	4	3	1	3	2	2	1
	Negatif kontrol	Sol Arka	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Numune	Sol ön	1	1	0	0	0	0	0	0
		Sağ arka	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pozitif kontrol	Sağ ön	3	3	2	1	3	2	0	0
	Negatif kontrol	Sol Arka	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Numune	Sol ön	0	0	0	0	0	0	0	0
		Sağ arka	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pozitif kontrol	Sağ ön	3	3	2	1	2	2	1	0
	Negatif kontrol	Sol Arka	0	0	0	0	0	0	0	0

Tablo 4: Skor ortalaması

Örnek	Birincil İrritasyon Skoru			Birincil İrritasyon İndeksi
	Tavşan 1	Tavşan 2	Tavşan 3	
Numune	0,0±0,0	0,083±0,289	0,0±0,0	0,027
Pozitif kontrol	2.167±1,169	1.333±1,211	1.500±1,049	1.666
Negatif kontrol	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0

4. TS EN ISO 10993-10:2010 Standartlarında İrritasyon Testi sonucu

Bariyer Solüsyonu iritasyon (tahriş) deneyinde uygulama sonrası 24. 48. 72. saatlerde yapılan gözlem değerlerine (Tablo 3, 4) bağlı olarak yapılan değerlendirmede, deneklerin hiçbirinde örneklerin dikkate değer eritem ve ödeme neden olmadığı belirlendi.

TS EN ISO 10993-10:2010 standardının direktifi doğrultusunda yapılan deney sonuçlarına göre Bariyer Solüsyonu ürününün herhangi bir tahriş edici etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir.

ONAY**Kayıt/Rapor No: 2020.10.318**

Rapor 3 (Üç) sayfadandır. Raporunda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA



Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi

ORAL MUKOZA İRRİTASYON TEST RAPORU (TS EN ISO 10993-10:2010)



Kayıt/Rapor No	2020.11.348
Rapor Tarihi	16.11.2020
Test Başlangıç Bitiş Tarihi	06.11.2020
Talepte Bulunan Firma-Enstitü	Sonofarma İlaç Kimya Sanayi Tic. Ltd. Şti.
Talepte Bulunan Firma-Enstitü Adresi	Demirci Mah. Kavaklıdere Cad. D blok Apt. No: 9 D/A Nilüfer/BURSA
Ürün Adı	Bariyer Solüsyonu
İstenen Testler	<i>In Vitro</i> Sitotoksikite Testi, Deri İritasyon Testi, Oral Mukozal İritasyon, <i>In vivo</i> Akut oküler iritasyon Testi, Sensitizasyon testi, Nazal Mukozal İritasyon testi.
Uygulanan Test	Oral Mukoza İritasyon Testi
Uygulanan Test Standardı	TS EN ISO 10993-10:2010

Raporu Onaylayan
Prof. Dr. Necdet DEMİR (PhD)

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Kayıt/Rapor No:2020.11.348

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

Rapor İndeksi

1. Test materyali Bilgileri
2. Oral Mukozal İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Bilgileri
3. Oral Mukozal İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Raporu
4. Oral Mukozal İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Sonucu

1.Test Materyali Bilgileri

1.1.Ürün/Cihaz Adı: Bariyer Solüsyonu

1.2.Test materyalinin fiziksel özellikleri: Nanopartikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl.

Ref No: OZ KBB 1600

Lot: OZ KBB 1600-1

Ü.T:23.08.2020

2. Oral Mukozal İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Bilgileri

Oral mukozal iritasyon testi TS EN ISO 10993-10:2010 standardı, testte kullanılan deney hayvanı TS EN ISO 10993-2:2006 standardı, materyal hazırlanması TS EN ISO 10993-12:2012 standardı yönlendirmeleri dikkate alınarak yapılmaktadır. Test oral dokuyla temas etmesi tasarlanan malzemeler için ve güvenlik verileri diğer yollarla elde edilemediği durumlarda uygulanmaktadır.

2.1.Deney hayvanı ve Bakımı

Hayvanlar TS EN ISO 10993-2:2006'de belirtildiği gibi bakılarak ortama alıştırıldı. Test için tek bir suştan akraba olmayan her iki cinsiyette sağlıklı genç yetişkin Suriye hamsterları kullanıldı. Her bir hayvana ketamin/Xylazin anestezisi altında iç yanak cepi içerisine ürün örneği emdirilmiş gazlı bez yerleştirildi. Maruz kalma süresi malzemenin beklenen gerçek kullanım süresini yansıtmaması kuralına göre değerlendirilerek, örnek 1 saat süreyle iç yanak cebinde tutuldu.

2.2.Test materyali hazırlanması

Test materyali ISO 10993-10 ek A A.2.2 Sıvı deney malzemeleri başlığı altında verilen; Sıvılar seyreltilmeden veya doğrudan çöktürme ile veya uygulanamaz ise deneye tabi tutulmalıdır direktifine göre kullanım dozu olan 1600 ppm dozunda uygulanmıştır.

Negatif kontrol olarak serum fizyolojik emdirilmiş emici gazlı bez kullanıldı. Pozitif kontrol olarak pH 2 ve altında olan sıvıların tahriş edici kabul edilmesi kuralı dayanak alınarak laboratuvarımızda pH 1,5 ye ayarlanmış HCl asit solüsyonu kullanılmıştır.

2.3.Gruplar: Her hayvanın sol iç yanak kesesi deney örneği için, karşı taraf (Sağ) iç yanakları ise negatif kontrol olarak değerlendirildi. Sağ taraf iç yanak kesesi içerisine herhangi bir materyal yerleştirilmedi, sadece serum fizyolojik ile yıkanarak deney sonunda diseke edildi.



Kayıt/Rapor No:2020.11.348

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

2.4.Uygulama: Ketamin/Xylazin anestezisi altında iç yanakları boşaltılarak serum fizyolojikle yıkanan Suriye hamsterlarının sol iç yanak kesesine Bariyer Solüsyonu kullanım dozu 1600 ppm emdirilmiş gazlı bez yerleştirildi. Deneğin örneğe 1 saat maruz kalmasını takiben, örnek çıkartıldı ve iç yanak, diğer yanak içini kontamine etmemeye dikkat ederek serum fizyolojik solüsyonuyla yıkandı. Deney (Sol) ve kontrol (sağ) iç yanak keseleri makroskobik olarak çizelge 1 e göre değerlendirildi. Deney 1 saatlik temas sonunda sonlandırıldı.

Çizelge 1- Ağız ve Penil reaksiyonlar için derecelendirme sistem

Reaksiyon	Sayısal Derecelendirme
Eritem ve eskar oluşumu	
Eritem yok	0
Çok hafif eritem (zorlukla fark edilebilir)	1
Belirgin eritem	2
Orta derecede eritem	3
Ciddi eritem (pancar gibi kırmızı) ile eritemin derecelendirilmesini önleyen eskar oluşumu arasında	4
Dokulardaki diğer ters değişimler kaydedilmeli ve rapor edilmelidir.	

2.5.Makroskobik değerlendirme: Standart direktifine göre maruz kalma süresi malzemenin beklenen gerçek kullanım süresini yansıtmalı, ancak 5 dakikadan daha kısa olmamalıdır. Uzun süreli kronik maruziyetlerde gerçekleştirilen tekrarlanan gözlem derecelendirmesi (Çizelge 1) toplanır ve bu toplam uygulama tekrarı olan 4 e bölünür. Subakut kullanımı olan cihaz olması nedeniyle uygulama birer saatlik aralarla, 4 kez gerçekleştirildi. Örnek uygulanan sol iç yanak gözlemleri serum fizyolojikle yıkanan sağ taraf iç yanakları (negatif kontrol) ile karşılaştırıldı.

Çizelge 2 - Ağız, penil, rektal ve vajinal doku reaksiyonunun mikroskopik incelenmesi için derecelendirme sistemi

Reaksiyon	Sayısal Derecelendirme
Epitel	
Normal, sağlam	0
Hücre dejenerasyonu veya yassılaşması	1
Metaplazi	2
Fokal erozyon	3
Genel erozyon	4
Lökosit infiltrasyonu (her yüksek nüfuz alanı için)	
Yok	0
En az (25'ten daha az)	1
Hafif (26 ila 50)	2
Orta (51 ila 100)	3
Belirgin (100'den daha büyük)	4
Vasküler konjesyon	
Yok	0



Kayıt/Rapor No:2020.11.348

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

En az	1
Hafif	2
Orta	3
Belirgin, damarların yıkımı ile birlikte	4
Ödem	
Yok	0
En az	1
Hafif	2
Orta	3
Belirgin	4

Çizelge 3 - İrritasyon (Tahriş) İndeksi

Tahriş İndeksi	
0	Yok
1 - 4	En az
5 - 8	Hafif
9 - 11	Orta
12 - 16	Ciddi

3. Oral Mukozal İrritasyon Testi Raporu (ISO 10993-10)

TS EN ISO 10993-10:2010 standardına göre yapılan makroskobik gözlemler ve değerlendirmeleri Tablo 3 verilmiştir. Yapılan makroskobik incelemede örnek uygulanmış iç yanak mukozasında, kontrollere benzer şekilde herhangi bir tahriş görünümü (eritem veya eskar) izlenmemiştir. Pozitif kontrollerde mukozal erozyon alanları dikkat çekmiştir (Şekil 1) Ortalama tahriş indeksi pozitif kontrol dışında her hayvan için sıfır (0) olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3: Makroskobik irritasyon skoru

Hayvan No	Uygulama alanları	Gözlem	
		Eritem	Eskar
1	Sol Yanak (Deney)	0	0
	Sağ Yanak (Negatif Kontrol)	0	0
2	Sol Yanak (Deney)	0	0
	Sağ Yanak (Negatif Kontrol)	0	0
3	Sol Yanak (Deney)	0	0
	Sağ Yanak (Negatif Kontrol)	0	0
Pozitif Kontrol	Sol Yanak (Pozitif Kontrol)	4	3
	Sağ Yanak (Negatif Kontrol)	0	0



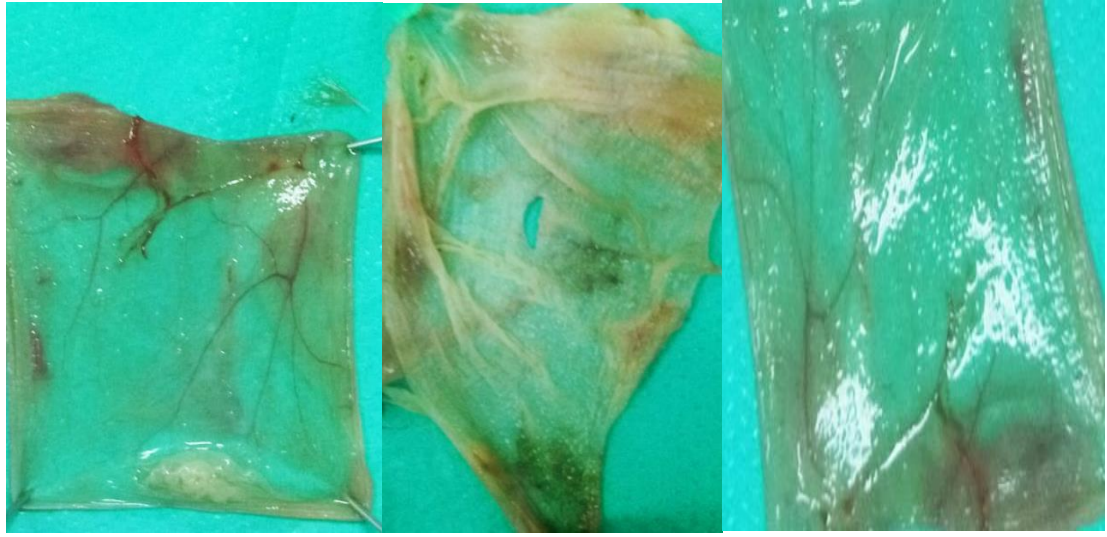
Kayıt/Rapor No:2020.11.348

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

Çizelge 4: Mikroskobik irritasyon skoru

Reaksiyon	Sayısal Derecelendirme							
	1. Denek		2. Denek		3. Denek		Pozitif Kontrol	
	Sol Yanak (Deney)	Sağ Yanak (Negatif Kontrol)	Sol Yanak (Deney)	Sağ Yanak (Negatif Kontrol)	Sol Yanak (Deney)	Sağ Yanak (Negatif Kontrol)	Sol Yanak (Deney)	Sağ Yanak (Negatif Kontrol)
Epitel	0	0	0	0	0	0	3	0
Lökosit infiltrasyonu (her yüksek nüfuz alanı için)	0	0	0	0	0	0	2	0
Vasküler konjesyon	0	0	0	0	0	0	1	0
Ödem	0	0	0	0	0	0	0	0



a

b

c

Şekil 1: Test ürneği (a), pozitif kontrol (b) ve negatif kontrole ait iç yanak kesesi makroskobik görünümü

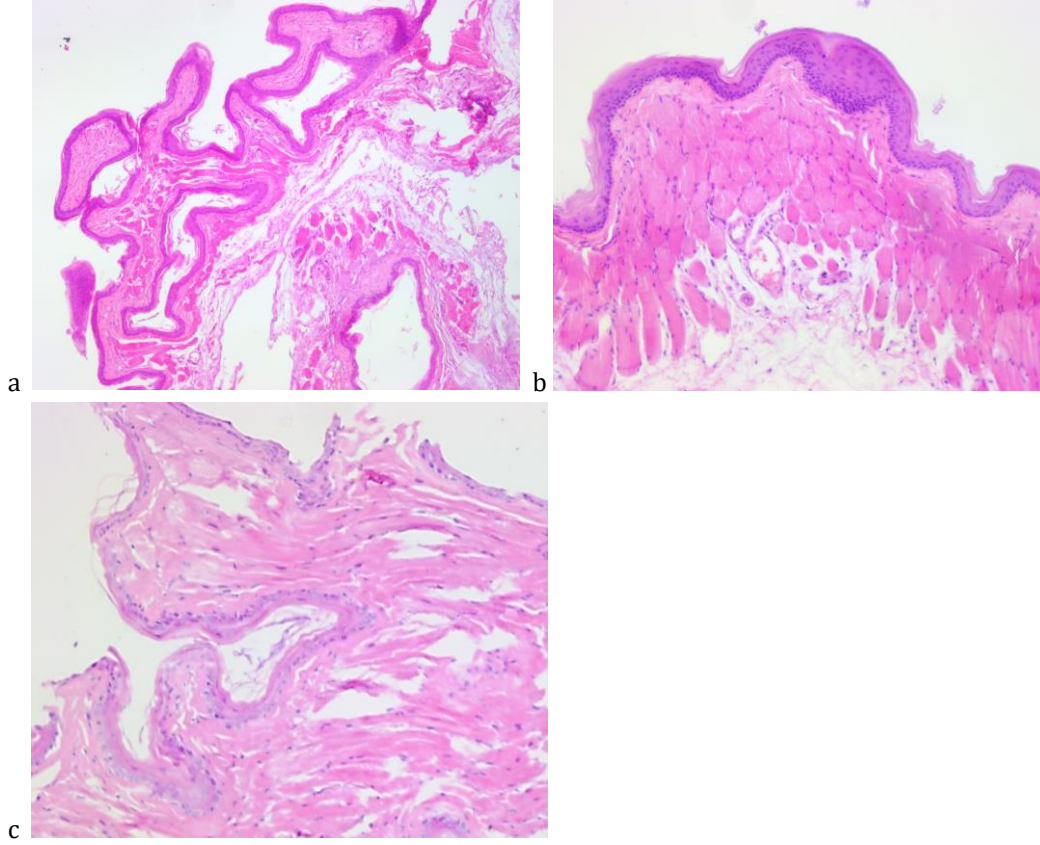
Test ürünü uygulanmış gruptan, histopatolojik inceleme için alınan iç yanak örneklerinden hazırlanan Hematoksilen-Eosin (HE) boyanmış preparatlar mikroskop altında incelendiğinde, mukozada, epitelde herhangi bir erozyona ya da ulserasyona lökosit infiltrasyonu ve vasküler konjesyona rastlanmadı (Şekil 2).



Kayıt/Rapor No:2020.11.348

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA



Şekil 2: Test örneği (a), negatif kontrole (b) ve pozitif kontrole (c) ait iç yanak kesesi örneklerinin mikroskopik görünümü.(Hematoksilen-Eosin boyaması)

Histopatolojik inceleme için alınan iç yanak örneklerinden hazırlanan Hematoksilen-Eosin (HE) boyanmış preparatlar mikroskop altında incelenerek, mukozada epitel de herhangi bir erozyona ya da ulserasyon oluşup oluşmadığı, lökosit infiltrasyonu, vasküler konjesyon gerçekleşip gerçekleşmediği değerlendirildi. Işık mikroskopik histopatolojik incelemede, deneklerde Bariyer Solüsyonu ürünü örneklerinin uygulamasının oral mukozal yapılarda tahriş edici görünümü yansıtan hiçbir bulguya rastlanılmadı (Şekil 1-2).

Oral dokuyla temas etmesi olası malzemeler için uygulanan (TS EN ISO 10993-10) oral mukozal irritasyon deneyinin makroskopik ve histopatolojik değerlendirmeleri sonuçlarına göre Bariyer Solüsyonu ürününün oral mukoza üzerinde iritan etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir.

ONAY



Kayıt/Rapor No:2020.11.348

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA



Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi

NAZAL MUKOZA İRRİTASYON TEST RAPORU (TS EN ISO 10993-10:2010)



Kayıt/Rapor No	2020.11.349
Rapor Tarihi	16.11.2020
Test Başlangıç Bitiş Tarihi	02.11.2020-06.11.2020
Talepte Bulunan Firma-Enstitü	Sonofarma İlaç Kimya Sanayi Tic. Ltd. Şti.
Talepte Bulunan Firma-Enstitü Adresi	Demirci Mah. Kavaklıdere Cad. D blok Apt. No: 9 D/A Nilüfer/BURSA
Ürün Adı	Bariyer Solüsyonu
İstenen Testler	<i>In Vitro</i> Sitotoksikite Testi, Deri İritasyon Testi, Oral Mukozal İritasyon, <i>In vivo</i> Akut oküler iritasyon Testi, Sensitizasyon testi, Nazal Mukozal İritasyon testi.
Uygulanan Test	Nazal Mukoza İritasyon Testi
Uygulanan Test Standardı	TS EN ISO 10993-10:2010

Raporu Onaylayan
Prof. Dr. Necdet DEMİR (PhD)

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Kayıt/Rapor No:2020.11.349

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporunda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

Rapor İndeksi

1. Test materyali Bilgileri
2. Nazal Mukozal İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Bilgileri
3. Nazal Mukozal İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Raporu
4. Nazal Mukozal İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Sonucu

1.Test Materyali Bilgileri

1.1.Ürün/Cihaz Adı: Bariyer Solüsyonu

1.2.Test materyalinin fiziksel özellikleri: Nanopartikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl.

Ref No: OZ KBB 1600

Lot: OZ KBB 1600-1

Ü.T:23.08.2020

2. Nazal Mukozal İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Bilgileri

Nazal mukozal irritasyon testi TS EN ISO 10993-10:2010 standardı, testte kullanılan deney hayvanı TS EN ISO 10993-2:2006 standardı, materyal hazırlanması TS EN ISO 10993-12:2012 standardı yönlendirmeleri dikkate alınarak yapılmaktadır. Test nazal dokuyla temas etmesi tasarlanan malzemeler için ve güvenlik verileri diğer yollarla elde edilemediği durumlarda uygulanmaktadır.

2.1.Deney hayvanı ve Bakımı

Hayvanlar TS EN ISO 10993-2:2006'de belirtildiği gibi bakılarak ortama alıştırıldı. Test için tek bir suştan akraba olmayan her iki cinsiyette sağlıklı genç yetişkin 12 adet (6 deney, 6 kontrol) BalbC fare kullanıldı. Her bir hayvana burun boşluğuna 4 gün süreyle 1600 ppm bariyer solüsyonundan tek doz (1 ml) damlatıldı.

2.2.Test materyali hazırlanması

Test materyali ISO 10993-10 ek A A.2.2 Sıvı deney malzemeleri başlığı altında verilen; Sıvılar seyreltilmeden veya doğrudan çöktürme ile veya uygulanamaz ise uygun bir sıvı ile seyreltilerek deneye tabi tutulmalıdır direktifine göre kullanım dozu olan 1600 ppm olarak uygulanmıştır.

Karşılaştırma sadece serum fizyolojik kullanılan Negatif kontrol grubuyla yapılmıştır. Pozitif kontrol 4 günlük irritan uygulaması hayvan refahi bakımından etik bulunmadığından uygulanmamıştır.

2.3.Gruplar: Burun boşluğuna 4 gün süreyle 1600 ppm bariyer solüsyonundan tek doz (1 ml) damlatılarak deney grubu oluşturuldu. Kontrol grubu ise 4 gün aynı miktarda serum fizyolojik solüsyonunun burun boşluğuna damlatılmasıyla oluşturuldu.



Kayıt/Rapor No:2020.11.349

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

2.4.Uygulama: 4 günlük uygulama sonrası yüksek doz Ketamin/Xylazin anestezisi altında ötenaziye alınan deneklerin burunları diseke edilerek %10 luk formalin fiksatifini takiben kemiklerin yumuşatılması için dekalsifikasyon işlemine alındı.

Çizelge 1- Nazal reaksiyonlar için derecelendirme sistemi

Reaksiyon	Sayısal Derecelendirme
Eritem ve eskar oluşumu	
Eritem yok	0
Çok hafif eritem (zorlukla fark edilebilir)	1
Belirgin eritem	2
Orta derecede eritem	3
Ciddi eritem (pancar gibi kırmızı) ile eritemin derecelendirilmesini önleyen eskar oluşumu arasında	4
Dokulardaki diğer ters değişimler kaydedilmeli ve rapor edilmelidir.	

2.5.Makroskobik değerlendirme

Test örneğinin 4 günlük uygulaması boyunca hayvanlar klinik olarak gözlemlendiler. Deney ve kontrol gubu deneklerinde burun kızarıklığı, akıntı, huzursuzluk belirtileri izlenmedi. Hayvanlar normal beslenmelerine ve sosyal davranışları gösterdiler.

2.6.Mikroskobik değerlendirme

Nazal mukozal irritasyon testinde mikroskobik değerlendirme vajinal, rektal, penil irritasyon testlerindeki incelenen parametreler göz önünde bulundurularak yapıldı (Çizelge 2).

Çizelge 2 - Ağız, penil, rektal ve vajinal doku reaksiyonunun mikroskopik incelenmesi için derecelendirme sistemi

Reaksiyon	Sayısal Derecelendirme
Epitel	
Normal, sağlam	0
Hücre dejenerasyonu veya yassılaşması	1
Metaplazi	2
Fokal erozyon	3
Genel erozyon	4
Lökosit infiltrasyonu (her yüksek nüfuz alanı için)	
Yok	0
En az (25'ten daha az)	1
Hafif (26 ila 50)	2
Orta (51 ila 100)	3
Belirgin (100'den daha büyük)	4
Vasküler konjesyon	
Yok	0



Kayıt/Rapor No:2020.11.349

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

En az	1
Hafif	2
Orta	3
Belirgin, damarların yıkımı ile birlikte	4
Ödem	
Yok	0
En az	1
Hafif	2
Orta	3
Belirgin	4

Çizelge 3 - İrritasyon (Tahriş) İndeksi

Tahriş İndeksi	
0	Yok
1 - 4	En az
5 - 8	Hafif
9 - 11	Orta
12 - 16	Ciddi

3. Nazal Mukozal İrritasyon Testi Raporu (ISO 10993-10)

TS EN ISO 10993-10:2010 standardına göre yapılan makroskobik gözlemler ve mikroskobik değerlendirmeleri Tablo 3 verilmiştir. Yapılan makroskobik incelemede örnek uygulanmış iç yanak mukozasında, kontrollere benzer şekilde herhangi bir tahriş görünümü (eritem veya eskar) izlenmemiştir. Pozitif kontrollerde mukozal erozyon alanları dikkat çekmiştir (Şekil 1) Ortalama tahriş indeksi pozitif kontrol dışında her hayvan için sıfır (0) olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3: Mikroskobik irritasyon skoru

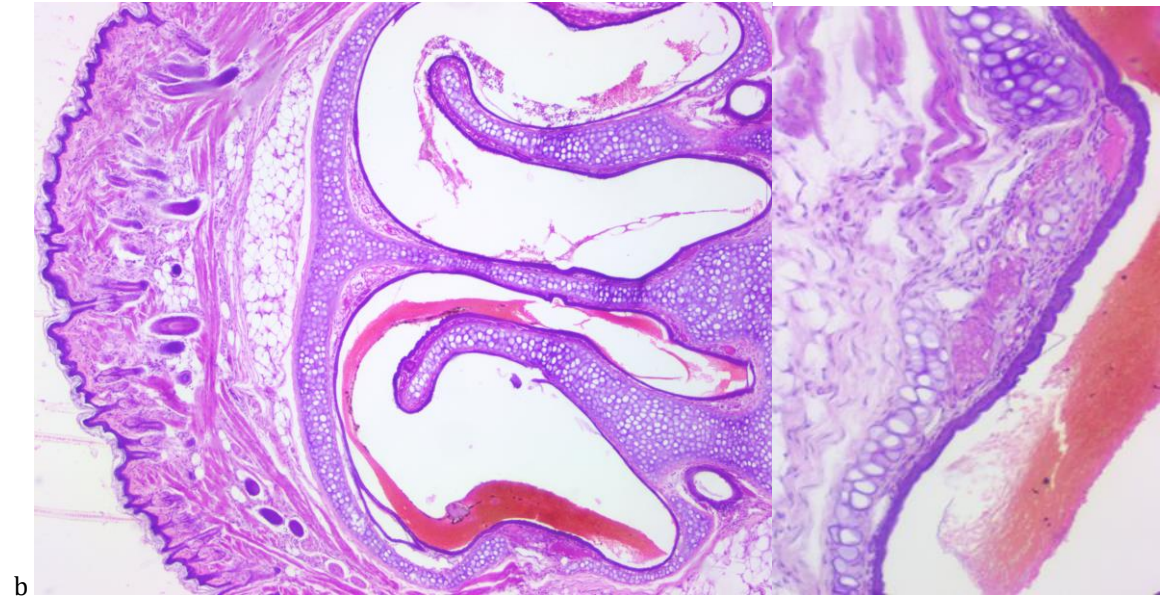
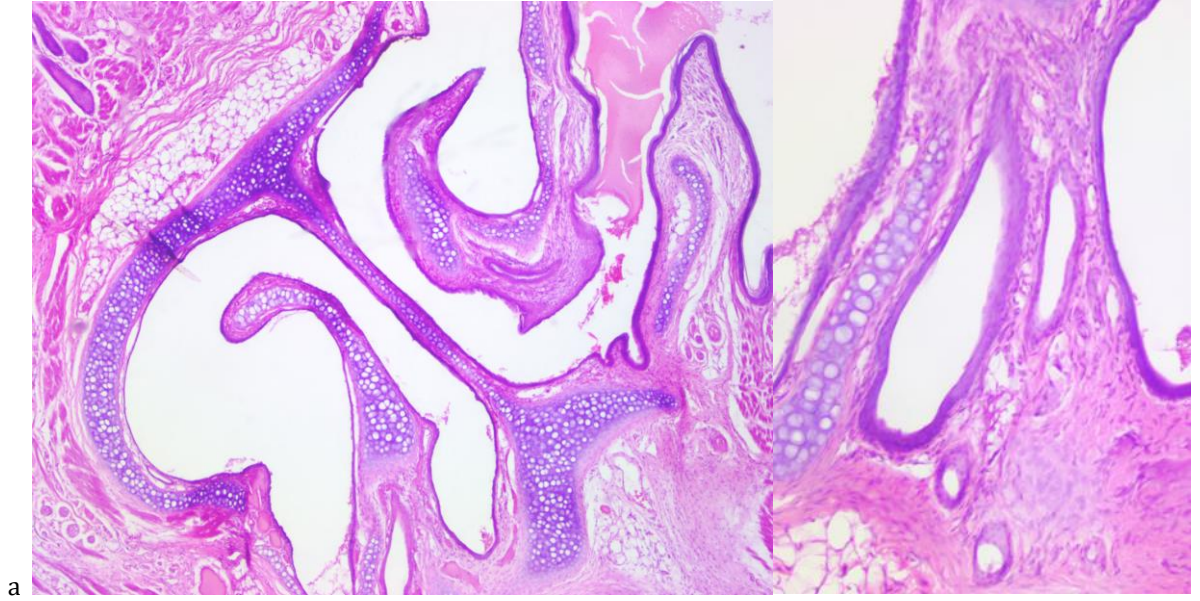
Gruplar	Hayvan No	Epitel	Lökosit infiltrasyonu (her yüksek nüfuz alanı için)	Vasküler konjesyon	Ödem	Tahriş İndeksi
Negatif Kontrol Grubu	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0
Deney Grubu	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0



Kayıt/Rapor No:2020.11.349

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA



b

Şekil 2: Test kontrol (a) test örneği Bariyer solusyonu (b) gruplarına ait nazal konkalar ve burun mukozası örneklerinin mikroskopik görünümü.(Hematoksilen-Eosin boyaması)

Histopatolojik inceleme için alınan burun örneklerinden hazırlanan Hematoksilen-Eosin (HE) boyanmış preparatlar mikroskop altında incelenerek, mukozada epitel de herhangi bir erozyona ya da ulserasyon



Kayıt/Rapor No:2020.11.349

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

oluşup oluşmadığı, lökosit infiltrasyonu, vasküler konjesyon gerçekleşip gerçekleşmediği değerlendirildi. Işık mikroskopik histopatolojik incelemede, deneklerde Bariyer Solüsyonu ürünü örneklerinin uygulamasının nazal mukozal yapılarda tahriş edici etkisini yansıtan hiçbir bulguya rastlanılmadı (Şekil 1-2).

Nazal dokuyla temas etmesi olası malzemeler için uygulanan (TS EN ISO 10993-10) nazal mukozal irritasyon deneyinin makroskopik ve histopatolojik değerlendirmeleri sonuçlarına göre Bariyer Solüsyonu ürününün nazal mukoza üzerinde irritan etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir.

ONAY



Kayıt/Rapor No:2020.11.349

Rapor 6 (Altı) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA



Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi

OKÜLER İRRİTASYON TEST RAPORU (TS EN ISO 10993-10:2010)

Kayıt/Rapor No	2020.11.343
Rapor Tarihi	10.11.2020
Test Başlangıç Bitiş Tarihi	07.11.2020
Talepte Bulunan Firma-Enstitü	Sonofarma İlaç Kimya Sanayi Tic. Ltd. Şti.
Talepte Bulunan Firma-Enstitü Adresi	Demirci Mah. Kavaklıdere Cad. D blok Apt. No: 9 D/A Nilüfer/BURSA
Ürün Adı	Bariyer Solüsyonu
İstenen Testler	<i>In Vitro</i> Sitotoksite Testi, Deri İritasyon Testi, Oral Mukozal İritasyon, <i>In vivo</i> Akut oküler iritasyon Testi, Sensitizasyon testi, Burun Mukozal İritasyon testi.
Uygulanan Test	Oküler İritasyon Testi
Uygulanan Test Standardı	TS EN ISO 10993-10:2010

Raporu Onaylayan
Prof. Dr. Necdet DEMİR (PhD)

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Kayıt/Rapor No: 2020.11.343

Rapor 3 (Üç) sayfadan oluşmaktadır. Raporu yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Ulugbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

Rapor İndeksi

1. Test materyali Bilgileri
2. Oküler İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Bilgileri
3. Oküler İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Raporu
4. Oküler İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Sonucu

1. Test Materyali Bilgileri

1.1.Ürün/Cihaz Adı: Bariyer Solüsyonu

1.2.Test materyalinin fiziksel özellikleri: Nanopartikül lipozomlar, gliserin, hyaluronik asit, mentol, distile su, NaCl.

Ref No: OZ KBB 1600

Lot: OZ KBB 1600-1

Ü.T:23.08.2020

2. Oküler İrritasyon testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Bilgileri:

Deney oküler tahriş oluşturma potansiyeline sahip malzeme veya ürünün test edilmesini amaçlamaktadır.Oküler tahriş deneyi sadece, diğer yollarla güvenlik bilgisi elde edilemediğinde ve göz veya göz kapağıyla temas edecek malzemeler için uygulanmalıdır.

Test materyali hazırlanması: Test materyali TS EN ISO 10993-10:2010 ek A da belirtilen yönlendirmelere uygun olarak gerçekleştirilir. Teste tabii tutulacak malzemesi sıvı ise, bir gözün alt konjunktival kesesine 0,1 ml seyreltilmeden (1600 ppm dozda) damlatılır. Deney malzemesi sprey pompası içinde ise, pompadan çıkartılır ve sıvılarda olduğu gibi 0,1 mL damlatılarak test edilir.

Deney hayvanı ve Bakımı: Tek bir suştan her iki cinsiyette 2 kg ila 3 kg ağırlığında sağlıklı genç yetişkin 3 adet albino tavşanlar kullandı. Hayvanlar TS EN ISO 10993-2:2006'da belirtilen ortam şartlarında barındırıldı.

Uygulama: Deneyin başlangıcından en fazla 24 h önce her bir tavşanın her iki gözü oküler bir anormalliğin olup olmadığını belirlemek için gözle muayene edilir.

Gözler muayene edildiğinde, % 2 sodyum floresein BP (İngiliz Farmokopesi) herhangi kornea hasarını gözle görebilmek için kullanılabilir.

Deney numunesi konjunktival keseye damlatıldıktan sonra göz kapakları yaklaşık 1 saat süreyle bir arada tutuldu.

Hayvanların Gözlenmesi ve İrritasyon indeksinin belirlenmesi: yaklaşık (1 ± 0,1) s, (24 ±2) s, (48 ±2) s ve (72 ±2) s'da muayene edilir. Herhangi bir lezyon izlenmediğinden gözlemlerin daha uzun sürelerle ilerletilmesine gerek görülmedi.

Gözlemler Tablo 1'de verilen oküler lezyonları derecelendirme ölçeğine göre derecelendirildi.



Kayıt/Rapor No: 2020.11.343

Rapor 3 (Üç) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Ulugbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

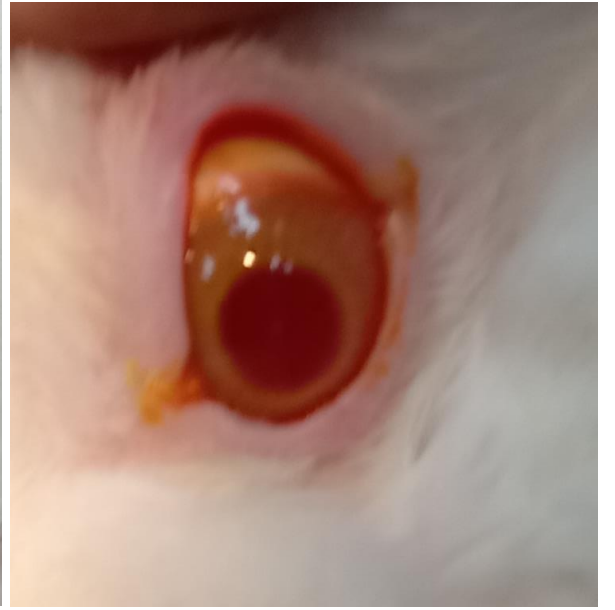
Tablo 1: Oküler lezyonların derecelendirme sistemi

Reaksiyon	Sayısal Derecelendirme
1-KORNEA	
Opaklık derecesi (en yoğun alan)	
Opaklık yok	0
Dağılmış veya yayılmış alanlar, irisin ayrıntıları açıkça görülebilir	1*
Kolayca ayırt edilebilir yarısaydam alanlar, irisin ayrıntıları hafif bulanık	2*
Opak alanlar, irisin ayrıntıları görülebilir değil, gözbebeği büyüklüğü zor ayırt edilebilir	3*
Opak, irisin ayrıntıları görülemez	4*
Etkilenen kornea alanı	
Dörtte bir alan (veya daha az), sıfır değil	0
Dörtte bir alandan daha geniş, yarısından az	1
Yarısından daha geniş, ancak dörtte üçünden daha az	2
Dörtte üçünden daha geniş, bütün alana kadar	3
2-İRİS	
Normal	0
Normalin üstünde kıvrılmalar, konjesyon şişmesi, kornea çevresi enjeksiyonu (herhangi biri veya tamamı veya bunların kombinasyonu), ışığa hâlâ tepki veren iris (tembel reaksiyon pozitif)	1*
İşığa karşı tepkisiz, kanama, büyük yıkım (herhangi biri veya tamamı)	2*
3. Konjunktivalar	
Kızarıklık [kornea ve iris hariç plevral (göz kapağına ait) ve bulber (göze ait) konjunktiva]	
Damarlar normal	0
Damarlar normalin üstünde tamamıyla dolmuş	1*
Daha yaygın, koyu kırmızı (deeper crimson red), her bir damar kolaylıkla ayırt edilebilir değil	2*
Yaygın koyu kırmızı (beefy red)	3*
Kemozis	
Şişme yo	0
Normalin üstünde şişme (niktitan membran dâhil)	1*
Göz kapaklarının kısmen dışa dönmesi ile birlikte belirgin şişme	2*
Yarı kapalı göz kapakları ile birlikte şişme	3*
Yaklaşık yarı kapalı ila tamamen kapalı göz kapağı ile birlikte şişme	4*
Akıntı	
Akıntı yok	0
Normalden farklı herhangi miktarda (normal hayvanların iç kantusunda gözlenen küçük miktarlar hariç)	1
Göz kapaklarının ve göz kapağı bitişindeki tüylerin nemlenmesi ile birlikte akıntı	2
Göz kapaklarının ve tüylerin nemlenmesi ile birlikte akıntı ve göz çevresindeki kaydedeğer alan	2
*Pozitif sonuç	

**Kayıt/Rapor No:** 2020.11.343

Rapor 3 (Üç) sayfadandır. Raporu oluşturmak için kullanılan materyaller, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün, Tıbbi Cihaz, Araştırma, Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA



a b
Şekil 1: Kontrol (a)ve test grubu (b) deneklerde oküler görünüm.

3. Oküler İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) Raporu

Sol gözüne Bariyer solüsyonu ürünü 0.1ml damlatılan tavşanların, damlatmadan yaklaşık $(1 \pm 0,1)$ saat sonra her iki gözü de muayene edilerek değerlendirildi. Uygulamadan kaynaklanan herhangi bir konjunktival tahrişle ilgili bir belirti gözlenemedi. % 2 sodyum floresein damlatılarak yapılan muayenede ortaya çıkan kalıcı veya diğer kornea tahrişi belirtileri görülmediğinden gözlem süresinin uzatılmasına gerek duyulmadı.

Değerlendirmeler Tablo 1'e göre derecelendirildi. Hiçbir hayvanda herhangi bir pozitif reaksiyon izlenmedi. Hayvanlarda hafif ya da konjunktival zarın soyulması ve ülserasyon, kornea delinmesi (perforasyon), gözün ön odacığında kan veya püy olması) veya – Kanlı veya tüylü (cerahatli) akıntı veya – Ciddi kornea ülserasyon gibi oküler değişikliklere rastlanmadı.

Tablo 2: Oküler lezyonların derecelendirme sonuçları

Reaksiyon	Sayısal Derecelendirme
1-Kornea	0
2-Iris	0
3. Konjunktivalar	
Kızarıklık [kornea ve iris hariç palpebral (göz kapağına ait) ve bulber (göze ait) konjunktiva]	0
Kemozis	0
Akıntı	0



Kayıt/Rapor No: 2020.11.343

Rapor 3 (Üç) sayfadan oluşmaktadır. Raporda yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA

4. Oküler İrritasyon Testi (TS EN ISO 10993-10:2010) sonucu

Bariyer solüsyonu malzemesinin oküler irritasyon deneyinde kontrol gözlerle uygulama yapılan gözler değerlendirildiğinde herhangi bir farklılığın oluşmadığı, Bariyer Solüsyonu malzemesinin oküler yapılarda (Konjunktival, kornea, iris) herhangi bir tahriş oluşturduğunu yansıtan değişikliğe neden olmadığı belirlendi.

TS EN ISO 10993-10:2010 standardının direktifi doğrultusunda yapılan “Oküler İrritasyon Testi” gözlemlerine göre “Bariyer Solüsyonu” ürününün oküler tahriş etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir.

ONAY



Kayıt/Rapor No: 2020.11.343

Rapor 3 (Üç) sayfadandır. Raporu yer alan bulgular ve sonuçlar test edilen materyale aittir, Rapor içeriği ticari veya reklam amaçlı olarak çoğaltılamaz ve kullanılamaz. Kamu Kurumları haricinde hukuki işlemlerde delil olarak kullanılamaz.

ND Biyolojik ve Medikal Ürün. Tıbbi Cihaz. Araş. Lab. Deney Hiz. San. Tic. Ltd. Şti. Pınarbaşı Mah. Hürriyet Cad. Akdeniz Üniversitesi Kampüsü, Antalya Teknokenti Uluğbey ARGE Binası 3/A Bodrum Kat Ofis No: B-32 Konyaaltı-ANTALYA