



TÜRK STANDARDLARI ENSTİTÜSÜ

MDR BİLGİLENDİRME SUNUMU
Biyouyumluluk, Teknik Dokümantasyon,
Kalite Yönetim Sistemi
09.11.2023



Türkiye Cumhuriyeti
SANAYİ VE TEKNOLOJİ BAKANLIĞI

MDR Bilgilendirme

Sunum İçeriği

- MDR Gereklilikleri
 - Biyouyumluluk
 - Teknik Dokümantasyon
 - Kalite Yönetim Sistemi
- MDD’de karşılaşılan problemler
- TSE Faaliyetleri
- Tıbbi Cihaz Sektöründen Beklentiler

EK I – GSPR

Madde 10 - Kimyasal, fiziksel ve biyolojik özellikler

Dikkat Edilecek Hususlar

- Malzeme Seçimi
 - Toksisite
 - Biyolojik dokular, hücreler ve vücut sıvıları arasında uyumluluk
- Proseslerin bitmiş ürüne etkisi

Biyouyumluluk Değerlendirmesi

- Kimyasal ve fiziksel spesifikasyonların teyidi

BİYOYUMLULUK

EN ISO 10993-1

Eski Yaklaşım
Onaylanmış Kuruluş
Üretici

- **Malzeme Karakterizasyonu**
- **Hayvan Testleri**



BİYOYUMLULUK

EN ISO 10993-1

Yeni Yaklaşım

- **Malzeme Karakterizasyonu**
- **Toksikolojik Risk Değerlendirmesi**
- **Hayvan Testleri (Gerekli ise)**

EN ISO 10993-18 & MDR -GSPR & Ek ZA'lar

MDR -GSPR	EN ISO 10993-18 maddeleri
10.1 Tıbbi cihazda kullanılacak malzemenin seçiminde, malzemenin: Toksisite özelliği Biyolojik doku, hücre ve vücut sıvıları arasındaki uyum dikkate alınmalı	Madde 5. 5 Genel kurallar Madde 6. Özelliklerin belirlenmesi işlemi
10.2 Tıbbi cihazları kalıntı ve kontaminantlar yönünden tehlikeleri asgariye indirecek şekilde tasarlanmalı	Madde 7. Kimyasal karakterizasyon parametreleri ve yöntemler Madde 7. Biyolojik değerlendirme verilerinin ve toplam biyolojik güvenlik değerlendirmesinin yorumlanması
10.3 Temas edilen malzemeler ile uyumu	
10.4 Kanserojen, mutajen, üreme toksik (CMR) – Kategori 1A ve 1B Endokrin Bozucu Ftalat ağırlıkça %0,1'den fazla içermemeli	Ek. A Toksikolojik risk değerlendirmesinde kullanılacak kimyasal karakterizasyon aşamaları

BİYOYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Kimyasal Karakterizasyon

Cihazın Tanımlanması

**Özütlenebilir &
süzülebilir madde profili**

BİYOUYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Cihazın Tanımlanması

- **Yapısal Özellikler**
 - FTIR Spektrumu (Spektroskopik parmak izi)
- **Termal Özellikler**
 - Camsı geçiş sıcaklığı (DSC)
 - Termal bozunum eğrisi (TGA)
 - Erime Akış Hızı (MFR)
- **Mekanik Özellikler**
 - Çekme dayanımı
 - Kopmada Uzama
 - Akma Dayanımı
 - Sertlik

BİYOUYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Cihazın Tanımlanması

- **Kimyasal Kompozisyon**
 - Optik Emisyon Spektroskopisi (OES)
 - İndüktif Eşleşmiş Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES)
- **Spektrofotometrik özellikler**
 - Sarılık İndeksi (YI)

BİYOUYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Özütlenebilir & süzülebilir madde profili

- **Yorucu ekstraksiyon**

- Klinik kullanımda cihazdan süzulebilen maddelerden daha fazla maddenin benzeştirilmiş test ortamında ekstrakte edilmesi

- **Kromatografik Analizler**

- Yarı-kantitatif, kantitatif analiz
- GC/MS
- LC/MS/MS

BİYOUYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Özütlenebilir & süzülebilir madde profili

- **Yorucu ekstraksiyon**
 - Klinik kullanımda cihazdan süzulebilen maddelerden daha fazla maddenin benzeştirilmiş test ortamında ekstrakte edilmesi
- **Kromatografik Analizler**
 - Organik kontaminantların ayrılması,
 - Nitel ve nicel analizlerin gerçekleştirilmesi
 - Yarı-kantitatif, kantitatif yöntemler
 - GC/MS
 - LC/MS/MS

BİYOUYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Özütlenebilir & süzülebilir madde profili

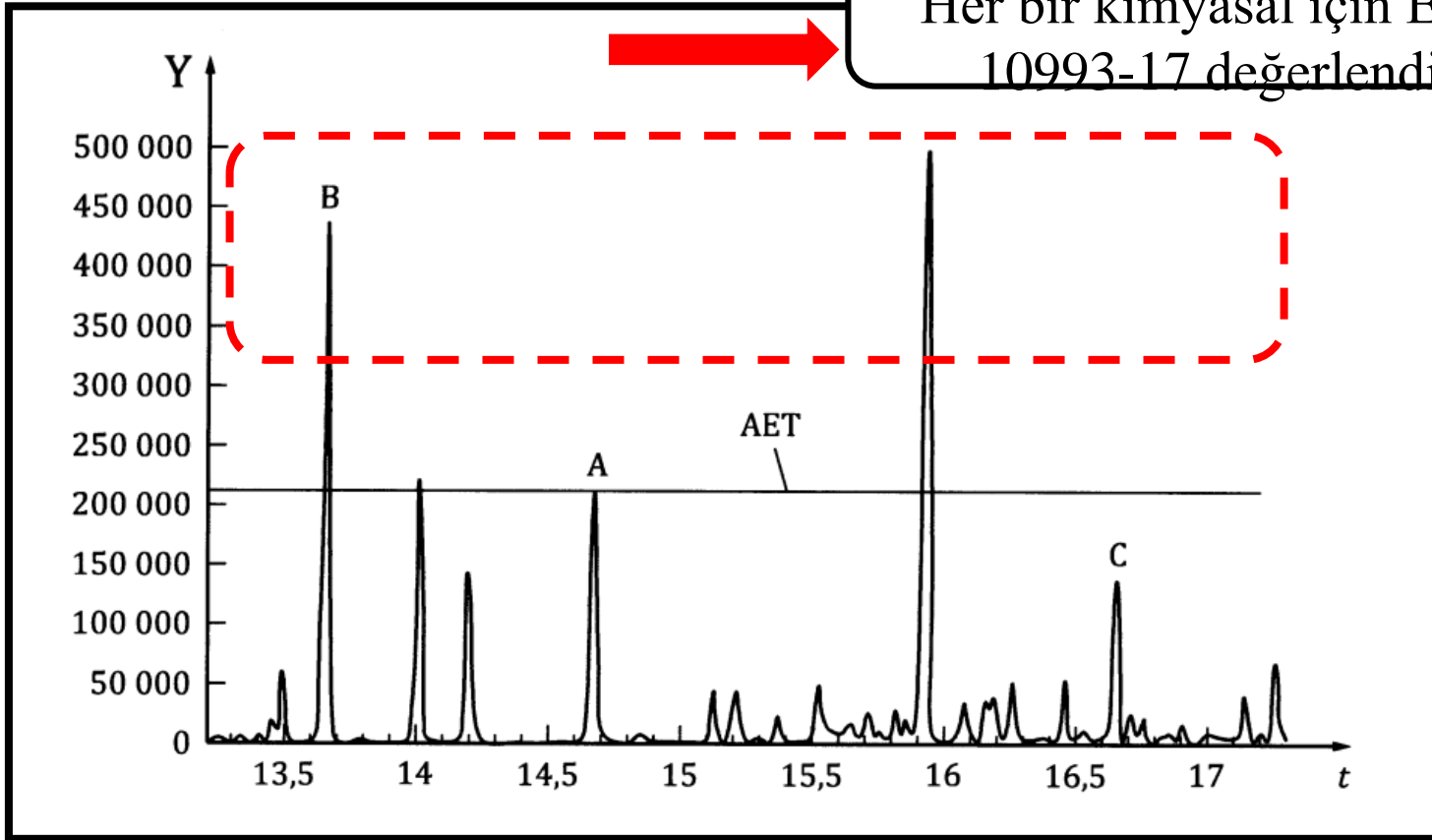
- **Spektroskopik Analizler**
 - Elementel göçlerin tayini (Ağır metal),
 - Nitel ve nicel analizlerin gerçekleştirilmesi
 - Kantitatif yöntemler
 - ICP-MS

analitik değerlendirme eşik değeri

AET

aşağıdaki değerde; analistin, süzülebilirlerin veya özütlenebilirlerin tanımlamasına gerek duymadığı veya miktar ölçümü veya bunların olası toksikolojik değerlendirmesi için raporlamaya gerek duymadığı eşik değeri

Tanımlanmasına ihtiyaç
Her bir kimyasal için EN ISO
10993-17 değerlendirme



EN ISO 10993-18:2020 –
Kimyasal Karakterizasyon Raporunun Uygunluęu – Ek F & Ek G
Gerekler

Metotla ilgili

- LOD (Algılama Limiti) ve LOQ (Tayin Sınırı)
- Linearite (Kalibrasyon Eğrisi)
- Analitik duyarlılık (LOQ)
- Analitik özgüllük (Numune içerisindeki malzemenin doęru ölçülmesi)
- Geri Kazanım
- Gerçeklik ve Kesinlik
- Tekrarlanabilirlik
- Tekrarüretilebilirlik

Çalışmalarının yapılmış olması gerekir.

EN ISO/IEC 17025 (Madde 7.6, Madde 7.7)

ISO 5725-2 (Tekrarlanabilirlik, tekrarüretilebilirlik)

ISO 5725-3 (Kesinlik)

ISO 5725-4 (Gerçeklik)

MDR – Ek II
Klinik öncesi veriler
İyi Laboratuvar Uygulamaları
(GLP)

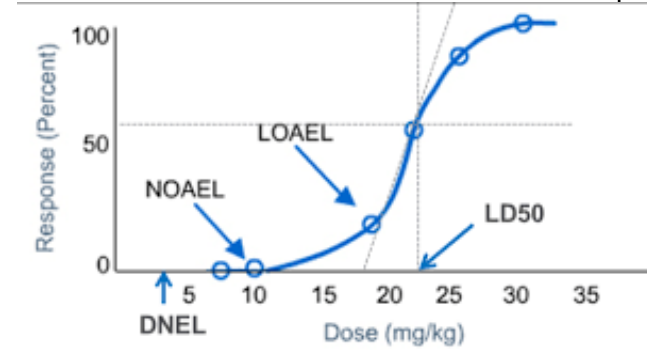
Akreditasyon
EN ISO 17025

MDR -GSPR	EN ISO 10993-17 maddeleri
<p>10.1</p> <p>Tıbbi cihazda kullanılacak malzemenin seçiminde, malzemenin:</p> <p>Toksisite özelliği</p> <p>Biyolojik doku, hücre ve vücut sıvıları arasındaki uyum dikkate alınmalı</p>	<p>Madde 4. Kabul edilebilir sınırların belirlenmesine yönelik genel prensipler</p> <p>Madde 5. Belirli sızabilir maddeler için tolere edilebilir alım değerlerinin belirlenmesi</p>
<p>10.2</p> <p>Tıbbi cihazları kalıntı ve kontaminantlar yönünden tehlikeleri asgariye indirecek şekilde tasarlanmalı</p>	<p>Madde 6. Tolere edilebilir maruz kalmanın hesaplanması</p> <p>Madde 7. Kimyasal karakterizasyon parametreleri ve yöntemler</p>
<p>10.3</p> <p>Temas edilen malzemeler ile uyumu</p>	<p>Madde 7 Uygulanabilirlik değerlendirmesi</p>
<p>10.4 Kanserojen, mutajen, üreme toksik (CMR) – Kategori 1A ve 1B</p> <p>Endokrin Bozucu</p> <p>Ftalat</p> <p>ağırlıkça %0,1'den fazla içermemeli</p>	<p>Madde 8 Fayda değerlendirmesi</p> <p>Madde 9 Kabul edilebilir sınırlar</p> <p>Madde 10 Raporlama Şartları</p>

EN ISO 10993-17–

- NOAEL: Olumsuz etkinin gözlemlenmediği seviye (toksikolojik veri – ECHA veritabanı – NIH Veritabanı – EPA Veritabanı - Kimyasal Değerlendirme Raporu)
- LOAEL: Gözlenen en düşük olumsuz etki seviyesi (toksikolojik veri – ECHA – Kimyasal Güvenlik Raporu)

$$NOAEL, LOAEL = \frac{mg}{kg \times day}$$



Hastaya sızabilecek
maksimum doz
belirlenmesi



EN ISO 10993-18 – Test
Raporu ekstrakte edilen
madde miktarı

EN ISO 10993-17 – Değerlendirme Raporu
Uzman Toksikolog (ERT)



NOAEL, LOAEL



National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubChem

About

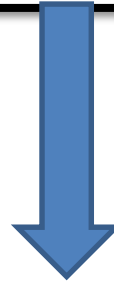
Posts

Submit

Contact

DATA SOURCES

Hazardous Substances Data Bank (HSDB)



**AMERİKA – ULUSAL SAĞLIK ENSTİTÜSÜ –
TEHLİKELİ MADDE VERİ BANKASI**



TÜRK STANDARDLARI ENSTİTÜSÜ

NOAEL, LOAEL

ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry

Search

ATSDR



[Advanced Search](#)

[A-Z Index](#)

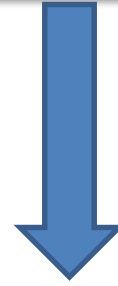
Toxicological Profiles

Toxicological Profiles

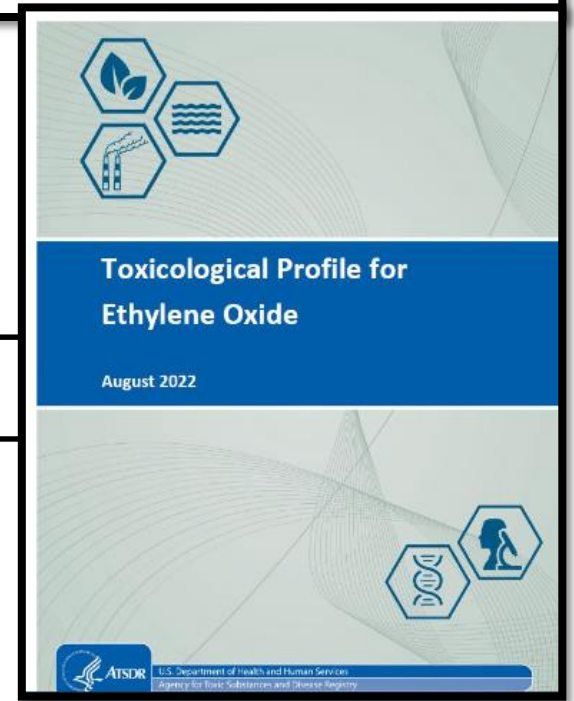


[Home](#) Toxicological Profiles

Toxicological Profiles



Toksik Maddeler Ajansı Veritabanı





NOAEL, LOAEL



Avrupa Kimyasal Ajansı Veritabanı

BİYOUYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Kimyasal Karakterizasyon

- Monomer
- Aktivatör
- Başlatıcı
- Hızlandırıcı
- Proses sıvıları
- Proses kalıntıları
- Antioksidanlar
- Eklentiler
- Katalizör

Biyoyumluluğu etkileyen kimyasallar

- Olumsuz etkileyen kimyasallar
- Olası olumsuz etkileyen kimyasallar
- Şüpheli kimyasallar
- Özütlenmesi
- Ayrılması
- Nitel ve nicel olarak tespit edilmesi
- Literatürde, tehlikeli veritabanlarındaki toksikolojik gösterge değerleri (NOAEL, LOAEL) hastaya sızabilecek maksimum dozun belirlenmesi
- Deney sonucu ve teorik değer karşılaştırılması

BİYOYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Kimyasal Karakterizasyon



Sınıf IIa, IIb implante edilmeyen cihazların klinik değerlendirmesi - Eşdeğer cihazın klinik verisi
Eşdeğerlilik değerlendirmesi

BİYOYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Kimyasal Karakterizasyon

Cihazın Tanımlanması

Özütlenebilir &
süzülebilir madde profili

Teknik Eşdeğerlilik

Teknik Eşdeğerlilik

BİYOUYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Kimyasal Karakterizasyon

Avantajlar

- **Birden fazla tedarikçi**
- **Tedarikçi değişikliği**
- **Teknik ve biyolojik eşdeğerlilik**

BİYOUYUMLULUK

EN ISO 10993-18

Kimyasal Karakterizasyon

MDR Uygulama Noktaları – Onaylanmış

Kuruluşlar

- Sınıf III cihazların gözetim tetkikleri – Güvenlilik ile ilgili testler
- Habersiz denetimler - Güvenlilik ile ilgili testler
- Teknik Dokümantasyon – Pre-klinik testler
- Kalite Yönetim Sistemi – Tedarik edilen hammaddenin doğrulanması
- Kalite yönetim sistemi içerisinde entegrasyonu (proseslerin karar kriteri) – Proseslerin izlenmesi ve gözden geçirilmesi
 - Ör. Girdi Kalite Kontrol Prosesi – Proses Karar Kriteri: Çekme Dayanımı (Mpa), Camsı Geçiş Sıcaklığı (Tg)
 - Yıkama Validasyonu: TOC miktarı

TEKNİK DÖKÜMANTASYON

Ürün Tanımı

Etiket ve Kullanım Kılavuzu

Tasarım ve Üretim Bilgileri

Genel Güvenlilik ve Performans Gereklere

Risk Analizi

Ürün Doğrulama

- Pre klinik testler (Performans ve güvenlilik)
- Klinik Değerlendirme Raporu

Piyasaya arz sonrası gözetim

- PMS Planı
- PSUR

Akreditasyon

KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

Dokümantasyon Gereklilikleri

Yönetimin Sorumluluğu

Kaynak Yönetimi

Ürün Gerçekleştirme

Ölçüm, Analiz, İyileştirme

KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

MDR Ek Gereklilikler

Mevzuata Uyum Sorumlusunun entegrasyonu

Klinik Değerlendirmenin Proses olarak ele alınması

UDI sisteminin entegrasyonu

Uygunluk Beyanının entegrasyonu

Kayıtların Saklama Süreleri

Vijilans durumlarının entegrasyonu

EN ISO 13485:A11



Teknik
Dokümantasyon

Kalite Yönetim
Sistemi



Risk Analizi

Ön-Klinik Testler, Ürün sunumunun kontrolü

Proses Validasyonu

Piyasaya arz sonrası takip

Biyouyumluluk
Malzeme
Karakterizasyonu

Klinik Değerlendirme
Önkoşul
Eşdeğerlilik

KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

MDD Karşılaşılan Durumlar

Teknik Dokümantasyon değerlendirmelerinde benzer ve aynı maddelerden uygunsuzlukların tespit edilmesi (gözetim tetkiklerinde)

- Ürün Tanımı, kullanım kılavuzu, klinik değerlendirme uyumu
- Risk Analizi
- Genel Güvenlilik ve Performans Gereklilikleri
- Proses validasyonları

Saha Denetimlerinde Proses Validasyonları uygulamalarındaki farklılıklar

Proses İzleme metotlarındaki farklılıklar

Denetim uygulama prensiplerindeki farklılıklar
(Denetçilerin harmonizasyonu)

KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

TSE Faaliyetleri

Kimyasal Karakterizasyon

- Ürün tanımlanması
- Özütlenbilir ve süzülebilir madde profilleri

Teknik Dokümantasyon Değerlendirmelerinde uygulanan çözümler

Kalite Yönetim Sistemi denetimlerinde uygulanan çözümler

KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

TSE Faaliyetleri

Kimyasal Karakterizasyon

Laboratuvar Altyapısı

- GC/MS
- LC/MS/MS
- FTIR
- Çekme cihazı
- Sertlik cihazı
- Optik Emisyon Spektrometresi
- ICP-MS
- ICP-OES
- DSC
- TGA
- CMM, Profil Projeksiyon

Malzeme tanımlanması, kimyasal kompozisyon testleri

Yarı kantitatif ve kantitatif analizleri - metot geliştirme

Uzman altyapısının geliştirilmesi

- Uygunluk Değerlendirme Personeli – Kimyasal Karakterizasyon alanında lisansüstü çalışmalar

KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

TSE Faaliyetleri

Kimyasal Karakterizasyon

Kimyasal Kompozisyon

- Optik Emisyon Spektroskopisi

Termal Özellikler

- Termal bozunum eğrisi (TGA)
- Camsı geçiş sıcaklığı

Boyut Kontrolleri

- CMM
- Profil Projeksiyon

Yapısal Özellikler

- FTIR

Özütlenebilir madde profilleri

- Ftalat
- Nitrozamin
- PAH
- Azoboyar madde
- Yarı Kantitatif (Metot geliştirme çalışmaları devam ediyor)

KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

TSE Faaliyetleri

Teknik Dokümantasyon Değerlendirme

Kalite Yönetim Sistemi Denetimi

Teknik Dokümantasyon Değerlendirme Talimatı

Kalite Yönetim Sistemi Değerlendirme Talimatı

Belgelendirme Föyleri

Proses Validasyon Föyleri

İstatistiksel Kontrol Teknikleri

Değerlendirme ve Denetim Metotlarının geçerli kılınması

Değerlendirme Sonuçlarının güvence altına alınması

Uygunluk Değerlendirme Personelinin yetkinliğinin objektif kriterler, istatistiksel kontrol teknikleri aracılığıyla izlenmesi

KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

TSE Faaliyetleri

Teknik Dokümantasyon Değerlendirme

Kalite Yönetim Sistemi Denetimi

Kalite Yönetim Sisteminde yer alan personelinin uzun süreli çalışması

Kalite Yönetim Sistemi personelinin görev tanımının MDR faaliyetleri ile sınırlı tutulması

Kalite Yönetim Sistemi personeline Lisansüstü çalışmalara, TÜBİTAK vb. projeler için teşvik edilmesi

Kalite Yönetim Sistemi birimine verilen önemin artırılması



TÜRK STANDARDLARI ENSTİTÜSÜ

TEŞEKKÜRLER

11/10/2023

