

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU
KOZMETİK ÜRÜNLERDE GÜVENLİK DEĞERLENDİRMESİNE İLİŞKİN
KILAVUZ

Amaç

MADDE 1- Kozmetik Yönetmeliği'nin 6 ncı maddesi gereğince piyasaya arz edilen bir kozmetik ürün, normal ve üretici tarafından öngörülebilir makul kullanım şartları altında uygulandığında insan sağlığına zarar vermeyecek nitelikte olması gerektiğinden iş bu Kılavuz Kozmetik Yönetmeliği'nin 12 nci maddesi gereğince bir kozmetik ürünün güvenlik değerlendirmesinin yapılabilmesi için yol göstermek amacıyla hazırlanmıştır.

Dayanak

MADDE 2- 24/03/2005 tarihli ve 5324 sayılı Kozmetik Kanunu ile 23/05/2005 tarihli ve 25823 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Kozmetik Yönetmeliği'nin 12 nci maddesine istinaden hazırlanmıştır.

Kapsam

MADDE 3- Bu Kılavuz Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından Kozmetik Yönetmeliği'nin 4 üncü maddesinde yer alan üretici tanımı vasfıyla piyasaya kozmetik ürün arz eden üreticiler ve denetimle görevli personel için hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4- Bu Kılavuzda yer alan;

a) Güvenlik değerlendirmesi: Bir kozmetik ürün için; ürün bileşenlerinin toksikolojik karakteri, kimyasal yapısı ve maruz kalma seviyeleri, ürünün kullanımına sunulduğu hedef kitlenin veya ürünün uygulanacağı bölgenin belirgin maruziyet özellikleri göz önünde bulundurularak Kozmetik Yönetmeliği'nin 12 nci maddesi gereğince bitmiş üründe yapılan değerlendirme raporunu,

b) Güvenlik değerlendirme sorumlusu: Eczacılık, veterinerlik, biyoloji, kimya, biyokimya, toksikoloji, mikrobiyoloji, dermatoloji, tıp veya eşdeğer bir bilim dalında diploma sahibi ve yeterli tecrübeyi haiz, güvenlik değerlendirmesini yapmaya ve güvenlik bilgilerini güncellemeye yetkili kişiyi,

c) NO(A)EL: İstenmeyen etkinin gözlenmediği maddenin mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilen en yüksek uygulama miktarını,

ç) SED: Sistemik maruziyet dozunu, kan dolaşımına geçmesi beklenen kozmetik bileşeninin mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden miktarını,

d) MoS: Güvenlik sınırını,

e) LD₅₀: Deney hayvanlarının %50 sinin ölümüne neden olan dozu,

f) QRA: Kantitatif risk analizini,
ifade eder.

Güvenlik Değerlendirme Sorumlusunun Görevleri

MADDE 5- Bütün kaynaklardan elde ettiği mevcut verileri gözden geçirerek bu kılavuz doğrultusunda kozmetik ürün güvenlik raporunu hazırlar. Ürünün piyasaya sürülmesini takiben ortaya çıkan ilgili ilave bilgiler ışığında; ürün formülü, hammadde temin edilen kaynaklar veya önerilen kullanım şeklinde yapılacak herhangi bir değişiklikte Güvenlik Değerlendirme Raporunun güncel tutulmasını sağlar.

Kozmetik Ürün Güvenlik Raporu

MADDE 6- Ürün bilgi dosyasında “Kozmetik Ürün Güvenlik Bilgileri” başlığı altında yer alması gereken bilgiler “Kozmetik Ürün Güvenlik Raporu” olarak muhafaza edilmelidir. Bu rapor iki bölümden oluşmalı, Kısım A ve Kısım B olmak üzere aşağıdakileri içermelidir:

Kısım A: Kozmetik Ürün Güvenlik Bilgisi

1. Kalitatif ve kantitatif kompozisyonu

Ürün bileşenlerinin kimyasal tanımı (kimyasal adı, INCI, CAS, EINECS/ELINCS isimleri), kullanım amacı, parfüm ve aromatik bileşenlerin adı, kod numarası ve tedarikçinin kimliği yer almalıdır.

Ürünün formülasyonuna giren, tüm maddelerin Kozmetik Yönetmeliği'nin teknik eklerine uygunluğu değerlendirilmelidir. Ürün içerisinde; Kozmetik Yönetmeliği (KY)-Ek III listesinde yer alan maddeler var ise formüldeki konsantrasyon yüzdeleri ve limitlere uygunluğu kontrol edilir. Boyar maddelerin uygunluğu KY-Ek IV, koruyucuların uygunluğu KY-Ek VI, UV filtrelerinin uygunluğu KY- Ek VII' de belirtilen limit ve şartlar dikkate alınarak değerlendirilir.

2. Fiziksel/kimyasal karakteri ve stabilitesi

a) Fiziksel/kimyasal karakteri: Ürünün niteliğine ve teknolojisine göre; renk, koku, görünüm, pH, yoğunluk, viskozite gibi özellikleri, kabul kriterleri ve test yöntemleri tablo halinde verilmelidir.

b) Stabilitesi: Bir kozmetik ürünün, normal şartlar altında depolandığı takdirde, başlangıçtaki fonksiyonlarını yerine getirmeye devam ettiği ve güvenli olmaya devam ettiği süre olan minimum dayanma süresinin belirlenmesi için yapılan stabilite çalışmaları, izlenen özellikleri ve test sonuçlarının özetidir. Bu sürenin otuz ayı geçtiği durumlarda ürünün açılmasından itibaren tüketiciye zarar vermeden kullanılabileceği süreye ilişkin stabilite çalışmaları, test yöntemleri ve sonuçları tablo halinde verilmelidir.

3. Mikrobiyolojik kalite

Kozmetik üreticisi, İyi İmalat Uygulamalarına ve Mikrobiyolojik Kalite Yönetimine uyarak cihaz ve malzemelerin temiz, ürünlerin patolojik mikroorganizmasız olmasını sağlamalı, özel temizleme, sanitasyon ve kontrol prosedürlerini tanımlayarak takip etmelidir.

Prosedürler ayrıca hammadde, dökme ve bitmiş ürünleri, paketleme malzemesi, personel, ekipman, hazırlık ve depolama odalarının mikrobiyolojik kontrolünü içerir.

Tarama-zorlama testi (challenge test) sonuçları yer almalıdır. Kılavuz EK 1'de ayrıntılı şekilde bahsedilmiştir.

Göz çevresine, mukozaya, hasar görmüş ciltlere, üç yaşından küçük çocuklara, yaşlılara ve ileri derecede zayıflamış bağışıklık yanıtı gösteren kişilere uygulanan kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik tarama testlerinin sonucunda koloni oluşturabilir mikroorganizma sayısının izin verilen limitlere uygun olması gerekmektedir.

4. Safsızlıklar, kalıntılar, ambalaj materyali bilgisi

Madde ve karışımların saflık durumu, üründe yasaklanmış maddelerin kalıntılarının bulunması halinde bunların teknik olarak kaçınılmaz olduğuna ilişkin kanıtlar ile ambalaj materyallerinin gerekli özellikleri (özellikle saflığı ve stabilitesi) yer almalıdır.

5. Normal ve makul olarak öngörülebilir kullanım

Ürünün normal ve makul olarak öngörülebilir kullanımları hakkında bilgidir. Ürünün kullanım şekli ve sıklığı hakkında bilgi yer almalıdır. Özellikle ürünün etiketinde yer alan uyarılar ve diğer açıklamalar ışığında değerlendirme gerekçelendirilmelidir.

6. Kozmetik ürüne maruziyet

Kısım A (5) dikkate alınarak, kozmetik ürüne maruziyet bilgileri aşağıdaki gibi ifade edilmelidir.

- 1) Uygulama yeri/yerleri,
- 2) Uygulanan ürünün deriye temas ettiği alan (cm²),
- 3) Uygulanan ürünün miktarı (g),
- 4) Uygulanan ürünün temas süresi ve uygulama sıklığı,
- 5) Normal ve makul öngörülebilir maruziyet yolları,
- 6) Hedeflenen veya maruz kalan kişi/kişiler.

Maruz kalınan miktar hesaplamalarında, toksikolojik etkiler de dikkate alınmalıdır (Örneğin; maruziyetin derinin birim alanına veya birim vücut ağırlığına göre hesaplanması gerekir).

Doğrudan uygulama yolu dışında maruz kalınan diğer yollar nedeniyle ortaya çıkacak ikincil maruziyet olasılıkları da dikkate alınmalıdır (Örneğin; spreylere istemsiz solunumu, dudak ürünlerinin istemsiz olarak yenmesi/yutulması vs.).

Partikül büyüklüğüne bağlı maruziyet sonucunda ortaya çıkacak muhtemel etkiler özellikle dikkate alınmalıdır.

7. Formülde yer alan maddelere maruziyet

Kısım A (6)'da belirtilen bilgiler dikkate alınarak, kozmetik ürünün içerdiği maddelere maruziyet dozu SED (mg/kg vücut ağırlığı/gün) değeri ile ifade edilir ve hesaplama yöntemleri bu kılavuz ekinde yer alan EK 2, EK 3, EK 4' te verilmektedir.

8. Formülde yer alan maddelerin toksikolojik profili

İstenmeyen etkinin gözlenmediği maddenin en yüksek uygulama miktarına [NO(A)EL] dayanarak hesaplanan güvenlik sınırı (MoS) dikkate alınmalıdır. Aynı zamanda emiliminin tüm önemli toksikolojik profilleri değerlendirilmelidir. EK 5 ve EK 6'da bu değerlerin nasıl hesaplanacağı ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Toksikolojik profil değerlendirilirken aşağıdakilerden kaynaklanan herhangi bir muhtemel etki üzerinde özellikle durulur:

- nanomateryaller de dahil olmak üzere partikül büyüklükleri,
- kullanılan maddelerin ve hammaddelerin safsızlıkları,
- bu maddelerin birbiri ile etkileşimi.

Yapılan karşılaştırmalı değerlendirmeler uygun şekilde doğrulanır, kanıtlanır ve gerekçelendirilir.

Bilginin kaynağı açıkça tanımlanır.

9. İstenmeyen etkiler ve ciddi istenmeyen etkiler

Kozmetik ürün/ürünler ile ilgili istenmeyen etkiler ve ciddi istenmeyen etkiler hakkındaki tüm veriler erişilebilir olmalıdır. İstatistiki veriler de dahil olmak üzere tüm istenmeyen ve ciddi istenmeyen etkilere dair bilgilerin ürün bilgi dosyasında bulunması zorunludur.

10. Kozmetik ürün bilgisi

Güvenliğe ilişkin diğer bilgiler; örneğin gönüllü insanlarla yapılmış mevcut çalışmalar ya da diğer ilgili alanlarda gerçekleştirilen risk değerlendirmelerinin uygun bir şekilde teyit edilmiş ve doğrulanmış olan bulgularıdır.

Kısım B: Kozmetik Ürün Güvenlik Değerlendirmesi

1. Değerlendirme sonucu

Kozmetik ürünün güvenliği ile ilgili beyan ve değerlendirmenin sonuç bilgileri bu bölümde yer almalıdır.

2. Etiketle verilen uyarılar ve kullanma talimatları

Etiketle herhangi bir uyarı ve kullanma talimatının gerekliliği konusunda beyan bu bölümde yer almalıdır.

3. Gerekçeleştirme

Kısım A'da elde edilen değerlendirme sonucu ile ve Kısım B'de yer alan beyanların temelini oluşturan bilimsel gerekçeleştirmenin açıklanmasıdır. Bu açıklama Kısım A'da ortaya konulan açıklayıcı bilgilere dayandırılır. İlgili hallerde, güvenlik sınırı hesaplanır ve yorumlanır.

Diğerlerine ilaveten, üç yaşın altındaki çocuklar için veya yalnızca dış genital bölge temizliği için kullanılması amaçlanan kozmetik ürünlere ilişkin özel değerlendirmeler yapılır.

Kozmetik ürünün içerdiği maddelerin olası etkileşimleri değerlendirilir.

Farklı toksikolojik profillerin değerlendirilmesi ve değerlendirilmemesi, gerektiği şekilde gerekçeleştirilir.

Stabilitenin (dayanıklılığın) kozmetik ürünün güvenliği üzerindeki etkisi uygun şekilde değerlendirilir.

4. Güvenlik değerlendirme sorumlusu ile ilgili bilgiler ve Kısım B'nin onayı

Güvenlik değerlendirme raporunu hazırlayan sorumlunun ismi ve adresi,

Güvenlik değerlendirme sorumlusunun diploması ve yeterli tecrübesi olduğuna ilişkin bilgiler ve belgeler (Kozmetik Yönetmeliği 12 nci maddesinde belirtilmiştir),

Güvenlik değerlendirme sorumlusunun imzası ve tarih.

Yürürlük

MADDE 7- Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 8- Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

Güvenlik Değerlendirme Kılavuzu

Kozmetik Yönetmeliğinin 12 nci maddesine göre kozmetik ürün için "Bitmiş ürün değerlendirmesi" yapılması zorunlu olup kozmetik ürünlerin değerlendirilmesine ilişkin bilgi, belge ve raporların ürün bilgi dosyasına "Güvenlik Değerlendirmesi" başlığı altında dosyalanması gerekmektedir.

Kozmetik üreticileri ve denetimle ilgili personelin yararlanması amacıyla hazırlanan "Kozmetik Ürünlerde Güvenlik Değerlendirmesi Kılavuzu" 26/06/2012 tarih ve 60433 sayılı makam oluru ile yürürlüğe girmiştir.

EK-1

Depolama ve kullanım süresince ürünün mikrobiyolojik olarak stabilitesinin sağlanması amacıyla, geliştirme aşamasındaki kozmetik ürün formülasyonunda yer alan, koruyucunun etkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme bir tarama testi aracılığı ile yapılır. Bu testin, ürünün üretiminden normal depolama ve kullanım koşullarında tüketilinceye kadar, bozulma veya enfekte olma riskine karşı, formülde yer alan koruyucu(lar) tarafından korunabileceği konusunda bir güvence vermesi nedeniyle bütün kozmetikler için yapılması gerekmektedir.

Tarama testi, bitmiş ürün formülünün yapay kontaminasyona maruz bırakılarak mikrobiyal kontaminasyon riskinin değerlendirilmesine dayanır. Testlerin tekrarlanabilirliğinin sağlanması amacıyla kullanılacak mikroorganizmalar; kültür koleksiyonlarından alınmış *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* standardize suşları olmalıdır.

Günümüzde, kozmetik bir üründe tarama testi için kullanılan mikroorganizmaların spesifik bir kozmetik ürünü kontaminasyon kapasiteleri veya mikroorganizmaların taksonomik statülerine, başlangıç konsantrasyonlarına, bekletme (inkübasyon) koşulları ile ıslah ortamlarına oranla, tarama testlerinin güvenilirliği ve tutarlılığı için daha fazla önem arz etmektedir. Spesifik bir ürünü kontamine etme kapasitesi olan mikroorganizmalar tarama testi için en doğru mikroorganizmalardır. Bunlara ilaveten, firmada dahili olarak yaygın görülebilen bakteri ve mantarların izole edilerek tarama testine dahil edilmesi ile özel amaçlı olarak kullanılmaları mümkündür.

Bitmiş kozmetik üründe, koruyucuların veya bileşenlerinin mikrobisidal aktiviteleri ürünün niteliğini değiştirecek miktarda ise tarama testleri sırasında; dilüsyon, filtrasyon, nötralizanların ilavesi ya da diğer yöntemlerle ayarlanmalıdır.

Mikrobiyolojik kontroller ve tarama testleri, teknik personel tarafından uygulanmış/denetlenmiş ve valide edilmiş olmalıdır. Üretici ürününün koruyucu etkinliğini deneysel olarak tarama testi ile garantilemek zorundadır.

Mikrobiyolojik tarama testi sonuçları ve rutin olarak yapılacak mikrobiyolojik testlerin ürün bilgi dosyasının hangi bölümünde olduğu ile ilgili bilgi, güvenlik değerlendirmesi raporunda bulunmalıdır.

Test mikroorganizmaları, spesifikasyonlar ve test yöntemleri tablo halinde özet olarak verilmelidir.

Bitmiş ürün için kabul kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Toplam aerob mezofilik mikroorganizma sayısı 1000 cfu/g'dan az olmalıdır.
- Toplam küf ve maya sayısı 1000 cfu/g'dan az olmalıdır.
- Göz çevresi ve bebek ürünlerinde mikroorganizma sayısı 100 cfu/g'dan az olmalıdır.

- Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus ve Candida albicans adlı patojen mikroorganizmalar bitmiş kozmetik ürün içinde kesinlikle bulunmamalıdır.

EK-2

SED: Sistemik maruziyet dozu. Kan dolaşımına geçmesi beklenen kozmetik bileşenin miktarıdır. Birimi mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilir. Eldeki veriler ışığında SED iki yöntemle hesaplanabilir:

1) Birim yüzeydeki dermal emilim miktarı ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) biliniyor ise;

$$\text{SED} = \frac{\text{DAa } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3} \text{mg}/\mu\text{g} \times \text{SSA } (\text{cm}^2) \times \text{F}(\text{gün}^{-1})}{60}$$

SED (mg/kg vücut ağırlığı/gün): Sistemik maruziyet dozu.

DAa ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$): Birim yüzeydeki dermal emilim miktarı (kullanım koşulları taklit edilerek yapılan deney sonucunda elde edilir).

SSA: Bitmiş ürünün temas ettiği cilt yüzey alanı (her bir ürün tipi için geçerli SSA değeri Tablo 1’de verilmektedir).

F (gün^{-1}): Bitmiş ürünün uygulama sıklığı.

60 kg: Standart olduğu kabul edilen insan ağırlığı.

2) Uygulanan ürünün % olarak dermal emilim miktarı biliniyor ise hesaplama yöntemi;

$$\text{SED} = \text{A } (\text{mg}/\text{kg vücut ağırlığı/gün}) \times \text{C}(\%) / 100 \times \text{DAp } (\%)/100$$

SED (mg/kg vücut ağırlığı/gün): Sistemik maruziyet dozu.

A (mg/kg vücut ağırlığı/gün): Vücut ağırlığının kg’ı başına uygulanan ürün miktarı ile uygulama sıklığına bağlı olarak bir kozmetik ürüne günlük maruziyet (Tablo 2’ye bakınız).

C (%): Maruziyeti hesaplanacak olan maddenin bitmiş ürün içerisindeki yüzde konsantrasyonu.

DAp (%): Ürünün dermal emilim yüzdesi (kullanım koşulları taklit edilerek yapılan deney sonucunda elde edilmekte olup bilinmiyor ise ürünün %100 emiliminin olduğu kabul edilir).

Güneş losyonu için, günlük 18,0 g’lık uygulama gerçek değer olarak kabul edilmektedir.

Bazı kozmetik maddeleri için tek bir ürün tipinde maruz kalınan değerler EK-4’te yer alan Tablo 2’de açıklanmıştır, ancak bu tüm bileşenlere olan maruziyeti açıklamayabilir. Bunlar sadece bitmiş kozmetik üründe değil, aynı tüketici tarafından kullanılan çok sayıda kozmetik ürün için de gözden geçirilmelidir. Bu toplam maruziyet değerlendirmesi, vakalara dayanarak tayin edilmiştir.

Koruyucular için, bir insanın cildine günlük uygulayabileceği, tüm kozmetik ürünler için global günlük maruziyet dozu olarak hesaplanması önerilmektedir. En son maruz kalınan değerler ve tüketicinin kullandığı kozmetik ürünlerden aynı koruyucuyu içeren gerçekleşebilecek en ciddi vaka göz önünde bulundurularak, 17,4 g/gün veya 269 mg/kg vücut ağırlığı/gün toplam değeri MoS hesaplanmasında kullanılmak zorundadır.

Güneş koruyucular, yılın belli dönemlerinde kullanılmaları nedeniyle bu listede yer almamaktadır. Hesaplama kullanılan değerler aşağıdaki tabloya yansıtılmalıdır.

Maddenin INCI adı	Konsantrasyonu C (%)	Alıkonma faktörü ⁽¹⁾ (deride tutulma değeri)	Dermal emilim DAa ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Dermal emilim oranı DAp (%)	SED (mg/kg vücut ağırlığı/gün)

⁽¹⁾ Uygulamanın ıslak cilde yapılması, ürünün durulanması veya doğrudan uygulanıp cilt üzerinde bırakılması gibi kullanım şekline göre.

EK-3

Tablo 1: Ürün tipine göre maruz kalınan cilt yüzey alanı ve ürün tipine göre uygulama sıklığı.

Ürün Tipi	Yüzey alanı (cm ²)	Parametreler	Uygulama sıklığı
Banyo, duş ürünleri			
Duş jeli	17500	Toplam vücut alanı	1,43/gün
El yıkama sabunu		Eller	10/gün
Banyo yağı, tuzlar vs.	16340	Vücut, baş	1/gün
Saç Bakım Ürünleri			
Şampuan	1440	Eller, başın ½'si	1/gün
Saç kremi	1440	Eller, başın ½'si	0,28/gün
Saç şekillendirme ürünleri	1010	Eller, başın ½'si	1,14/gün
Yarı kalıcı saç boyaları (ve losyonları)	580	Başın ½'si	1/hafta (20 dakika)
Oksitleyici/sabit saç boyaları	580	Başın ½'si	1/ay (30 dakika)
Cilt Bakım Ürünleri			
Vücut losyonu	15670	Tüm vücut alanı	2,28/gün
Yüz kremi	565	Başın ½'si	2,14/gün
El kremi	860	Eller	2/gün
Makyaj			
Likit fondöten		Başın ½'si	1/gün
Makyaj temizleyici	565	Başın ½'si	1/gün
Göz farı	24		2/gün
Maskara	16		2/gün
Göz kalemi	32		2/gün
Ruj	4		2/gün
Koku vericiler			
Deodorant, aerosol, EDT	200	Koltuk altı	2/gün
Parfüm sprej	100		1/gün
Erkek kozmetikleri			
Tıraş kremi	305	Başın dörtte biri	1/gün
Tıraş sonrası ürünler	305	Başın dörtte biri	1/gün

Güneş ürünleri	17500	Tüm vücut alanı	2/gün
----------------	-------	-----------------	-------

EK-4

Tablo 2: Kozmetik ürün tipine göre tahmin edilen günlük maruziyet düzeyleri

Tipi	Günlük Olarak Uygulanan Tahmini Miktar	Uygulanan Bağlı (Rölatif) Miktar (mg/kg ağırlık/gün)	Alıkonma Faktörü (Uygulama sıklığı)	A (g/gün) Hesaplanmış Günlük Maruziyet	Hesaplanmış Bağlı (Rölatif) Günlük Maruziyet (mg/kg/ağırlık /gün)
Banyo, Duş Ürünleri					
Duş jeli	18,67g	279,2	0,01	0,19	2,79
El yıkama sabunu	20,00 g	-	0,01	0,20 ³	
Saç Bakımı					
Şampuan	10,46 g	150,49	0,01	0,11	1,51
Saç kremi	3,92 g	-			0,60
Saç şekillendirme ürünleri	4,00 g	57,40	0,1	0,40	-
Yarı kalıcı saç boyaları (ve losyonları)	35 mL (uygulama başına)	-		Hesaplanmış değildir	-
Oksitleyici/sabit saç boyaları	100mL (uygulama başına)	-	0,1	Hesaplanmış değildir	-
Cilt Bakımı					
Vücut losyonu	7,82 g	123,20	1,0	7,82	123,20
Yüz kremi	1,54 g	24,14	1,0		24,14
El kremi	2,16 g	32,70	1,0	2,16	32,70
Makyaj					
Likit fondöten	0,51 g	7,90	1,0	0,51	7,90
Makyaj temizleyici	5,00 g	-	0,1	0,50	8,33
Göz farı	0,02 g	-	1,0	0,02	0,33
Maskara	0,025 g	-	1,0	0,025	0,42
Göz kalemi	0,005 g	-	1,0	0,005	0,08
Ruj	0,057 g	0,90	1,0	0,057	0,90

EK-5

Güvenlik sınırının (MoS) hesaplanması:

Bütün belirgin emilim yolları dikkate alınarak ve deneyler sonucu gözlemlenen toksikolojik veriler ışığında belirlenen NO(A)EL değerine dayanarak sistemik etkiler ve güvenlik sınırı (MoS) hesaplanır. Bu değerlendirme yapılamıyor ise nedeni uygun bir şekilde gerekçelendirilmelidir.

$$\text{MoS} = \frac{\text{NO(A)EL}}{\text{SED}} \geq 100$$

MoS: Ürün bileşeninin güvenlik sınırıdır.

NO(A)EL: Sıçan, fare, tavşan veya köpeklerde yapılan 28 gün, 90 gün gibi uzun süreli tekrarlanan doz kronik toksisite, karsinojenisite, teratojenisite test çalışmalarının sonuçlarıdır. İstenmeyen etkinin gözlenmediği maddenin en yüksek uygulama miktarıdır.

Tedavi veya uygulamaya bağlı olarak hiç istenmeyen etki görülmeyen en yüksek doz veya maruz kalınan madde miktarı birimi mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilir.

SED: Sistemik maruz kalınma dozu. Kan dolaşımına geçmesi beklenen miktardır. Birimi mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilir.

Maddelerin toksikolojik güvenlik sınırı (MoS değeri) 100'ün üzerinde olan ürünler güvenli kabul edilir.

Erişkinlerde MoS 100'den büyük, doğumda itibaren çocuklar için ise aşağıda belirtilen değerlerde olmalıdır;

230: doğumda

180: 6 aylık olana kadar

160: 12 aylık olana kadar

150: 5 yaşına kadar

130: 10 yaşına kadar

Kozmetik ürünün içerdiği maddelerin toksikolojik profili değerlendirilirken lokal toksisite değerlendirmesi (mukoza, deri ve göz tahrişi), deri hassasiyeti ve UV emilimi durumunda ışıkla indüklenen toksisite konularına özel önem verilmelidir. Hesaplamada kullanılan değerler aşağıdaki tabloya yansıtılmalıdır. Alınan bilginin kaynağı dipnot olarak belirtilmelidir.

Maddenin INCI adı	SED (mg/kg vücut ağırlığı/gün)	NO(A)EL (mg/kg/ vücut ağırlığı)	MoS [NO(A)EL/SED]	Toksikolojik değerlendirme (varsa LD ₅₀ değeri, Maddenin MSDS'inde yer alan toksikolojik
----------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	----------------------	--

				bilgiler vb.)

Formülasyondaki her ürün bileşeni için bu değerlendirmenin yapılması gerekmektedir.

Örnek Değerlendirme: %5 çinko piritiyon içeren şampuanın değerlendirilmesi aşağıdaki gibi olmalıdır.

Çinko piritiyon ile ilgili olarak Avrupa Birliği Komisyonu Bilimsel Komitesi (SCCS) bilimsel görüş dokümanında yer alan referans bilgilerinde aşağıdakiler verilmektedir:

Çinko piritiyon'un perkütan emilimi: %0,03 ile %3,4 arasında değişmektedir (hesaplama %3,4 kabul edilmiş olup güvenlik değerlendirmesi hesaplarında emilimin en yüksek olduğu değer kullanılır).

NO(A)EL: 5mg/kg/gün

A (mg/kg vücut ağırlığı/gün): Tablo 2'den alınmıştır.

SED= A (mg/kg vücut ağırlığı/gün) ×C (%)/100 ×DAp (%)/100

SED= 1,51 ×5(%)/100 ×3,4(%)/100

SED= 0,002567 mg/kg vücut ağırlığı/gün

MoS= NO(A)EL/SED

MoS=5/0,0026= 1923>100 olduğundan bu maddenin bu formülasyonda ve bu ürünün kullanım şekli ile kullanımı güvenlidir.

Tüm ürün bileşenlerinin NO(A)EL değerinin bulunması mümkün olmayabilir. Bu durumda alternatif yöntemler kullanılarak NO(A)EL değerleri belirlenmelidir. Bir formülasyonda bulunan ürün bileşenlerinin ne kadar çoğunun MoS değeri hesaplanabilmişse o oranda iyi bir güvenlik değerlendirmesi yapılmıştır anlamı çıkarılır. Özellikle de aktif maddelerin MoS değerlerinin hesaplanabilmiş olması önemlidir.

Ancak NO(A)EL değerlerine ulaşamadığından ürün bileşenlerinin MoS değerleri büyük oranda hesaplanamıyor ise bu değerlendirme ürünün uygulama yerine ve öngörülen kullanımına göre; cilt tahrişi, göz tahrişi (mukoza tahrişi), cilt hassasiyeti testleri ile desteklenmelidir.

Parfüm, EDT ve kolonya tipi ürünlerde bitmiş ürün güvenlik profili

Gizlilik ilkesi nedeniyle bir esansın içeriğindeki tüm hammaddelerin ve bu hammaddelerin miktarlarının sadece parfüm üreticisinin ve yetkilendirdiği personel tarafından bilinebilir olması nedeniyle parfüm, EDT ve kolonya tipi ürünlerde esansların bitmiş ürünlerdeki güvenlik değerlendirmelerinin esans üreticisi tarafından yapılması ve "Kantitatif Risk Analizine (QRA)" ilişkin belgenin ve parfüm bileşenlerinin IFRA uygunluk sertifikasının, IFRA kategorisi ve kullanım oranı bilgisinin, yetkili kişinin isim ve imzasının ürün güvenlik bilgileri arasında bulunması zorunludur.

EK-6

Bitmiş ürün üzerinde güvenlik değerlendirmesi yapılabilmesi için içeriğinde yer alan tüm maddelerin her birinin toksikolojik profili incelenmelidir. Toksikolojik profil incelenirken;

- NO(A)EL değeri
- Toksikolojik yapı
- Hedef bölge
- Etki mekanizmaları ve yapı etki ilişkisi (QSAR)
- Dermal emilim miktarı veya yüzdesinin belirlenmesi gerekmektedir.

Bu bilgiler aşağıdaki araştırmalar sonucunda belirlenebilir:

- Akut toksisite
- Kronik toksisite
- Sub-kronik toksisite
- 28 gün tekrarlanan toksisite
- 90 gün tekrarlanan toksisite
- Dermal emilim
- Teratojenisite ve reproduktif toksisite
- Toksikokinetik
- Mutajenisite
- Karsinojenisite
- Cilt tahrişi
- Göz tahrişi (mukoza tahrişi)
- Cilt hassasiyeti
- Fototoksisite ve fotomutajenisite
- İnsan verileri

Bu testleri uygulayan birimlerin GLP (İyi Laboratuvar Uygulamaları) gerekliliklerini karşılıyor olmaları zorunludur. Bitmiş çalışmalar ve sağlanan sonuçlar açıklanırken testlerin bitmiş ürün içinde kullanılacak madde ile aynı fiziksel ve kimyasal özelliklerdeki maddeler olduğunu açıkça belirtmeleri gerekmektedir.

Bazı durumlarda, örneğin bitmiş ürün formülasyonunda kullanılan çözücüler, toksisite çalışmalarında kullanılanlardan farklı ise ve muhtemelen bazı içerik maddelerinin cilde nüfuzunu ya da tahriş edici özelliğini artırıcı etkisi varsa daha iyi bir güvenlik değerlendirmesi için ek bilgiler gerekir.

İçerik maddelerinin toksikolojik etkiye neden olma olasılığı ya da içerik maddeleri arasında etkileşim sonucu oluşan bir toksikolojik durum mevcut ise bitmiş ürüne ait özel toksikolojik bilgiye ihtiyaç duyulur. Bir içerik maddesine dair azaltılmış emilim ya da düşük tehlike iddiası bulunuyorsa, formülasyona göre bu iddia somut verilerle desteklenmelidir.

İçerik maddelerinin bileşimi toksikolojik etki yaratacak yeni bir madde oluşumuna olanak veriyorsa bitmiş ürün hakkında ek toksikolojik bilgiye ihtiyaç duyulacaktır.