

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU
GÖNÜLLÜLER ÜZERİNDE YAPILACAK OLAN KOZMETİK ÜRÜN VEYA
HAMMADDELERİNİN ETKİNLİK ÇALIŞMALARINI VE GÜVENLİLİK
ÇALIŞMALARINA İLİŞKİN KILAVUZ SÜRÜM 1.0

Amaç

MADDE 1- (1) Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik gereklerine istinaden iş bu Kılavuz, gönüllüler üzerinde yapılacak olan kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkinlik çalışmaları ve güvenlilik çalışmaları ile ilgili olarak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılacak başvurularla ilgili olarak yol göstermek üzere hazırlanmıştır.

Kapsam

MADDE 2- (1) Bu Kılavuz, gönüllüler üzerinde kozmetik ürün veya hammaddeleri ile yapılacak olan etkinlik çalışmaları ve güvenlilik çalışmalarını gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişiler için hazırlanmıştır.

Dayanak

MADDE 3- (1) Bu Kılavuz 20/09/2015 tarihli ve 29481 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'e dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4- (1) Bu kılavuzda geçen;

- a) Bulber konjonktiva: Konjonktivanın göz küresini örten kısmını,
- b) Deskuamasyon: Derinin epitel tabakasının iri veya ufak parçalar hâlinde dökülmesi, deri soyulması, pul pul dökülmesini,
- c) Çalışma protokolü: Kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkinlik çalışmaları, güvenlilik çalışmaları veya klinik araştırmalarının amacını, yöntemini, uygulanacak istatistiksel yöntemleri ve çalışma veya araştırmaya ait düzenlemeleri detaylı olarak tanımlayan belgeyi,
- ç) Enflamasyon: Canlı dokunun her türlü canlı, cansız yabancı etkene veya içsel/dışsal doku hasarına verdiği selüler (hücresele), humoral (sıvısal) ve vasküler (damarsal) bir seri yanıtını,
- d) Karşılaştırma ürünü: Çalışmada referans olarak kullanılan ürün veya plaseboyu,
- e) Konjonktiva: Göz kapakların iç kısmını ve göz küresinin kornea dışındaki ön kısmını örten mukozal yapıyı,
- f) Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurulu: Kozmetik ürün veya hammaddeleri ile yapılacak çalışma veya araştırmaya katılacak gönüllülerin haklarının, sağlık yönünden güvenliğinin ve esenliğinin korunması, çalışma veya araştırmacının ilgili mevzuata uygun şekilde yapılmasının ve takip edilmesinin sağlanması amacıyla çalışma veya araştırma protokolü, araştırmacıların uygunluğu, çalışma veya araştırma yapılacak yerlerin yeterliliği ve gönüllülerin

bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler, gönüllülerden alınacak olurlar hakkında ve çalışma veya araştırmalar ile ilgili diğer konularda bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere Kurumca teşkil edilecek veya onaylanacak bağımsız kurulları,

g) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,

ğ) Kontrol grubu: Çalışma veya araştırmada, popülasyonu temsil etme açısından deney grubu ile aynı özelliklere sahip olan, ancak çalışma veya araştırma maddesi veya ürününe tabi tutulmayan karşılaştırma grubunu,

h) Palpebral konjonktiva: Konjonktivanın göz kapak iç yüzeylerini örten kısmını,

ı) Pasif difüzyon: Hücre zarlarında enerji gerektirmeden elektrokimyasal maddelerin çok yoğun ortamdaki az yoğun ortama geçmelerini sağlayan difüzyonu,

i) Plasebo: Amaca yönelik özgül bir etkinliđi olmayan telkin maddesini veya ürünü,

j) Referans ürün: Çalışma ürünüden beklenen etkinliğe ve güvenliliğe benzer şekilde etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmış ürünü,

k) Stratum korneum: Epidermisin ölü hücrelerden oluşan en dış tabakasını,

l) UVA ışını: 320- 400 nm dalga boyları arasındaki güneş ışınlarını,

m) UVB ışını: 290-320 nm dalga boyları arasındaki güneş ışınlarını, ifade eder.

Gönüllüler üzerinde yapılan etkinlik çalışmaları

MADDE 5- (1) Gönüllüler üzerinde yapılan etkinlik çalışmaları aşağıdakilerden biri olabilir:

a) Duyusal testler: Gönüllüler veya uzmanların duyusal geri bildirimine bağlı olarak yapılan testlerdir. Temel olarak gözlenen ve algılanan parametreler hakkında bilgi vermelidir.

1) Kişisel değerlendirme çalışmaları:

1.1. Tüketici değerlendirme testleri: Tüketicilere uygulanan kozmetik ürün veya hammaddelerinin genel etkisine dayanan testlerdir. Testin değerlendirmesinde gönüllülerden anket vasıtasıyla toplanan veriler temel alınmaktadır. Deđerlendirmede nitelik ve nicelik faktörlerini göz önünde bulundurarak uygun grubun seçilmesi, hata içermeyen anket formu oluşturularak veri güvenliğinin sağlanması, veri analizi yöntemlerinin test öncesinde tanımlanması hususlarına dikkat edilmelidir.

1.2. Kozmetik ürünler ile ilgili eğitim almış katılımcılar tarafından yapılan duyusal değerlendirme çalışmaları: Yapılan değerlendirme, ürünün önceden belirlenmiş kriterlere uygunluğu konusunda kozmetik ürün veya hammaddelerinin özelliklerini tanımlar. Çalışma protokolüne uygun olarak eğitimli katılımcılar tarafından yürütülür.

2) Profesyoneller tarafından yapılan değerlendirme:

2.1. Tıbbi gözetim altındaki çalışmalar: Uygun sağlık personeli gözetiminde uygulanır. Gözlem ve/veya skorlamaya dayalı olarak yapılır. Başlangıç değerlerinin kontrol grubu, plasebo ya da referans ürünlerle kıyaslanması sonucu değerlendirme yapılmaktadır.

2.2. Diğer profesyonellerin gözetiminde yapılan çalışmalar: Amaca yönelik profesyonel-liğe sahip kişiler (estetisyenler vb.) tarafından yürütülen çalışmalardır. Bu çalışmalarda, incelenen ürünün performansı önceden belirlenmiş bir skalada dokusal ve görsel açıdan değerlendirilir.

Beklenen etkilerin algılanıp algılanmadığını değerlendirebilmek için gönüllüler tarafından yapılan oto değerlendirme ile bu testler birleştirilebilir.

b) Aletsel testler: Daha önce tanımlanmış çalışma protokolü ile ürünün ilgili parametresini kantitatif (sayısal) olarak ölçebilen testlerdir. Cihazı kullanabilecek kalifiye bir eleman gereklidir. Ölçümler kontrollü laboratuvar koşullarında (uygun nem, sıcaklık) yapılır. Profesyonel kişilerce değerlendirilmesi gereken aletsel ölçümler ile derinin su kaybı, nemi, rengi, elastikiyeti, yüzey özellikleri, pH'ı ve sebum miktarı gibi özellikler belirlenebilir.

1) Deri neminin ölçülmesi: Bazı kozmetiklerin ana fonksiyonlarından biri deriyi nemlendirmektir. Beklenen etkileri arasında derinin nemlenmesi veya nem kaybının önlenmesi olan ürünler için bu ölçüm yapılabilmektedir. İlaveten deri neminin azalması bazı kozmetiklerin istenmeyen etkileri olarak ortaya çıkabilmekte ve bu amaçla da deri nemi ölçülebilmektedir. Deri nemi ölçümünde kullanılan cihazlar derinin elektriksel özelliklerinden yararlanarak nem ölçümü yaparlar. Uygun cihaz ve yöntemlerin kullanımı ile derideki nem artışı kantitatif olarak saptanabilir.

2) Deriden su kaybının ölçülmesi: Stratum korneumdan su kaybı, derinin alt tabakalarından gelen suyun pasif difüzyonla buharlaşması ve terlemeyle gerçekleşmektedir. Epidermis yoluyla su kaybının (Trans Epidermal Water Loss-TEWL) incelenmesi derinin bariyer özelliğindeki farklılıkları ve uygulanan ürünün TEWL üzerindeki etkilerini açıklamaya yardımcı olur. Özellikle kozmetik ürünlerin iritasyon potansiyelinin incelenmesinde bu teknik sıklıkla kullanılır.

3) Sebum ölçümü: Sebum lipidleri, keratin ve hücre membran yapılarını içeren bir salgıdır. Özellikle kıl foliküllerinden ve yağ bezlerinden salgılanır. Deriye uygulanan topik formülasyonların, hormonal ve çevresel faktörlerin sebum üzerindeki etkilerinin incelenmesi, derinin sebum miktarı ölçülerek deri tipinin tayin edilebilmesi, yüzey lipidlerinin miktarının değerlendirilmesi uygun cihaz veya tekniklerin kullanılmasıyla mümkündür.

4) Deri pH'sının ölçümü: Derinin doğal asidik pH'sı hastalıklar, kozmetik ürünler ve özellikle sabunlar ile değişikliğe uğrayabilmektedir. Günümüzde deriye uygulanan ürünlerin deri pH'sı ile uyumlu olması önem kazanmıştır. Deri pHmetre'si ile deri yüzeyindeki suda çözünen maddelerin varlığında, derinin pH değerleri ölçülmektedir.

5) Deri renginin ölçümü: Derinin fiziksel özelliklerinden birisi olan renk, pigmentasyon, kan akımı ve deskuamasyona bağlı olarak kişiden kişiye farklılık gösterir. Melanin pigmenti derinin rengini veren pigmentlerden birisidir. Patolojik durumlar hakkında bilgi vermesi açısından derinin rengi, klinik dermatolojide önemli bir yer tutar. Kozmetik açıdan ise, iritan etki gösteren, iritasyonu engelleyen, bronzlaştırıcı ve renk açıcı ürünlerin değerlendirilmesinde farklı aletlerle deri rengi ölçülmektedir.

6) Derideki kan akımının ölçülmesi: Lazer Doppler Akışölçer (Lazer Doppler Flowmeter) (LDF) kan akış hızındaki değişiklikleri ölçen bir cihazdır. Dokunun hareketli bileşeni esas olarak derideki kan damarlarında dolaşan eritrositlerdir. LDF, hareketli bileşenlerden saçılan ışığın frekansındaki kaymayı saptayarak kan akımını ölçer. LDF derinin iritasyonunu ve eritemini ölçmek için kullanılır.

7) Deri esnekliğinin ölçülmesi: Deri, biyomekanik olarak, hem viskoz hem de elastik bileşenlere sahiptir. Bu bileşenlerden dolayı, esnek, viskoz ve plastik özellikler taşımaktadır.

Yaşlanma, fotoyaşlanma, hastalıklar ve bazı kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkisiyle derinin esnekliğinde oluşan değişiklikler uygun cihazlarla incelenir.

8) Derinin yüzey yapısının incelenmesi: Deri yaşlandıkça, topografik yapısında değişiklikler olur. Derinin bariyer yapısının bütünlüğünün bozulması sonucunda pürüzler veya düzleşme belirginleşir. Mikroskopik yöntemler veya farklı prensipler ile çalışan cihazlarla derinin yüzey yapısı görüntülenebilir. Derinin kopyası olan ince replikanın üzerine gönderilen ışığın emilimi ile görüntüleme yapılır.

Gönüllüler üzerinde yapılan güvenilirlik çalışmaları

MADDE 6- (1) Test edilen kozmetik ürün veya hammaddelerinin cilt ve mukoz membran ile uyumunun değerlendirildiği çalışmalardır.

a) Deri iritasyon testleri: Kozmetik ürün veya hammaddelerinin deride iritasyona yol açıp açmadığına bakılır. Deri iritasyonunun herhangi bir belirtisi görüldüğü anda ürünün kullanımı hemen bırakılır. İki tip cilt iritasyon yöntemi genellikle kullanılır:

1) Kümülatif iritasyon testleri: Çözeltiler gönüllülerin sırtlarına veya ön kollarına uygulanır. Ardarda gelen günlerde kapalı veya yarı kapalı uygulanır. Referans ürünler olarak piyasada bulunan cilt toleransı iyi bilinen ürünler seçilir. Ciltte herhangi bir tepkimenin varlığının objektif olarak değerlendirildiği durumlarda enstrümental ölçüm genellikle gereksizdir. Kümülatif iritasyon testleri tek başına yeterli değildir. Ürünün gerçek uygulama bölgesi ve uygulama şartlarında kullanıldığı evde kullanım testleri ile desteklenmesi gerekmektedir.

2) Evde kullanım testleri: Gönüllüler kozmetik ürün veya hammaddelerini evlerinde normal kullanım koşullarında birkaç hafta boyunca uygularlar. Gönüllüler düzenli olarak istenmeyen etkilerin oluşup oluşmadığını kontrol eden yetkili değerlendiriciye rapor verirler. Bu yöntemin en büyük avantajı eritem, ödem, sıcaklık gibi belirtilerin yanında cilt iritasyonunun öznel işaretlerinin (kaşınma, yanma, batma gibi) de kontrol edilebilmesidir. Değerlendirmenin kesinliği için çok sayıda gönüllünün evde kullanım testlerinde yer alması gerekmektedir.

b) Oftalmolojik test: Kozmetik ürün veya hammaddelerinin göz ve göz çevresine teması sonucu göz ile uyumunun değerlendirildiği testtir. Bu testlerde gözyaşı salgılama zamanı, göz kapağı iritasyonu, palpebral konjonktiva iritasyonu, bulber konjonktiva iritasyonu ve korneada oluşacak bozukluk değerlendirilebilir. İritasyona bağlı oluşabilecek enflamasyonun şiddeti değerlendirmenin temel kriteridir.

c) Komedojenik test: Cilt altında bulunan yağ ile dış kaynaklı kir tabakasının birleşmesi sonucu gözeneklerin tıkanmasıyla komedon oluşur. Kozmetik ürün veya hammaddelerinin komedon oluşturma potansiyellerini belirlemek amacıyla birkaç hafta boyunca gönüllülerin sırtlarına uygulama yapılır. Bu sürenin sonunda bantlarla deri yüzeyinden komedonlar alınır. Komedonların varlığı mikroskopta sayı ve büyüklük açısından incelenir.

ç) Fototoksisite ve fotoduyarlılık testleri: Kozmetik ürün veya hammaddelerinin fototoksisite ve fotoduyarlılığa neden olup olmadığı foto-yama testleri ile belirlenir. Çalışma protokolünde belirtilen zaman aralıklarında numuneler cilde uygulanır. Test bölgeleri, UVA ve UVB ışınlarına maruz bırakılır. Belirlenen zaman aralıklarında cilt; eritem, ödem, pigmentasyon,

hassasiyet veya güneş yanığı oluşumu açısından değerlendirilir. Oluşan reaksiyon alerjik kontakt dermatit ile karıştırılmamalıdır.

Temel İlkeler

MADDE 7- (1) Kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkinliğini veya güvenliğini belirlemek için gönüllüler üzerinde kullanılan test yöntemleri için öncelikle testin tanımlanması, geçerliliğinin kanıtlanması ve amacının belirlenmesi gereklidir.

(2) Çalışma protokolü, testin planlanmasını, başlama ve bitiş zamanını, süresini ve çalışma koşullarını kapsar.

(3) Test sonuçları uygun şekilde kaydedilir ve gerekli durumlarda istatistiksel yöntemler kullanılır.

(4) Verilerin nasıl toplanacağı (gözlem defterleri, laboratuvar kitapları, elektronik veriler vb), hesaplamalar ve istatistiksel analiz yöntemleri belirlenmelidir. Aletsel ölçümlerle yapılan deneylerde elde edilen kantitatif sonuçların istatistiksel olarak anlamlı verilmesi uygundur. Karşılaştırma ürünü ile kıyaslama yapmak işlem geçerliliğini kolaylaştırır. Ekipman ve kullanılan ajanlar, ekipmanın tanımı ve özellikleri (marka model dâhil), kullanım şartları ve çalışmanın amacına uygun ölçüm yöntemi belirtilmelidir.

(5) Çalışmalarda aşağıdaki hususların göz önünde bulundurulması gerekmektedir:

- a) Çalışmalarda yeterli sayıda gönüllünün yer alması,
- b) Çalışmaya katılacak gönüllülerin uygulama ile ilgili sağlık probleminin olmaması veya muhtemel sağlık riskinin ön görülmemesi,
- c) Gönüllülerin çalışmadan 7 gün veya uygun görülen süre öncesine kadar uygulama ile etkileşebilecek (örneğin uygulama bölgesi ile ilgili) bir çalışmaya katılmamış olması,
- ç) Gönüllülerin çalışmadan 7 gün veya uygun görülen süre öncesine kadar antihistaminik, anti-enflamatuvar, kortikosteroid veya çalışma ile ilgili olumsuz veya olumlu etkileşime neden olabilecek ilaç tedavisi veya başka bir uygulama almış olmaması,
- d) Gönüllülerin gerekiyor ise, çalışmadan uygun görülen süre öncesine kadar çalışma ile ilgili olumsuz veya olumlu etkileşime neden olabilecek kozmetik veya diğer ürünleri kullanmamış olması veya başka bir uygulama almamış olması,
- e) Testlerde mutlaka bir kontrol grubunun olması (kontrol bölgesi, uygulama yapılmamış bölge veya karşılaştırma ürünü uygulanmış bölge olabilir),
- e) Çalışma yapılacak bölgenin mümkünse gerçek uygulama alanını temsil etmesi,
- f) Çalışma yapılacak ortamın sıcaklık, nem, hava akımı gibi özelliklerinin şartlandırılmış ve uygun olması,
- g) Yüzeydeki saç, kıl, ürün artığı gibi diğer maddelerden gelen etkileşimin çalışmanın niteliğine göre en aza indirilmesi,
- ğ) Aletsel çalışmalarda ölçülecek özellik için uygun cihaz seçimi,
- h) Aletsel çalışmalarda cihazın kalibrasyonunun yapılmış olması,
- ı) Aletsel ölçümlerin uygun ortam koşullarında yapılması, aletsel ölçümlerde ortam ve deney koşullarının protokolde belirtilen şartlarla uyumlu olması gerekmektedir.

Çalışma yapılacak yerler

MADDE 8- (1) Çalışma, çalışmanın vasfına uygun personel, ekipman ve imkânlarla sahip merkezlerde yapılır.

(2) Evde kullanım testleri için uygun personel, ekipman ve imkânlarla sahip merkezlere gerek yoktur. Söz konusu çalışmalar evde veya başka bir ortamda da yapılabilir.

Yürürlük

MADDE 9- (1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 10- (1) Bu Kılavuz hükümleri Kurum Başkanı tarafından yürütülür.