

# TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

## KOZMETİK ÜRÜNLERİN ANALİZLERİNE İLİŞKİN KILAVUZ

### **Amaç**

**MADDE 1-** (1) Kozmetik Yönetmeliğinin 6 ncı maddesi gereğince piyasaya arz edilen bir kozmetik ürün, normal ve üretici tarafından öngörülebilir şartlar altında uygulandığında veya ürünün sunumu, etiketlenmesi, kullanımına dair açıklamalara veya üretici tarafından sağlanan bilgiler dikkate alınarak önerilen kullanım şartlarına göre uygulandığında, insan sağlığı açısından güvenli olmalıdır. Aynı Yönetmeliğinin 11 inci maddesi gereğince kozmetik ürün üreticileri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna göre üretim yapmakla yükümlüdürler. Bu kapsamda iş bu Kılavuz, Kozmetik Yönetmeliğinin 16 ncı maddesine dayanılarak hazırlanan Tebliğler ve güncel gelişmeler ışığında, ürün güvenliliğinin belirlenmesinde kullanılan analitik yöntemlerin ve İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzunda bahsi geçen analiz yöntemlerinin seçilmesi, valide edilmesi ve bu yöntemlerin standardizasyonuna yönelik üreticiye yol göstermek amacıyla hazırlanmıştır.

### **Kapsam**

**MADDE 2-** (1) Bu Kılavuz, Kozmetik Yönetmeliği'nin 4 üncü maddesinde tanımlanan üreticiler için hazırlanmıştır.

### **Dayanak**

**MADDE 3-** (1) Bu Kılavuz; 30/03/2005 tarihli, 5324 sayılı Kozmetik Kanununun 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının d bendi ve 23/05/2005 tarihli, 25823 sayılı Kozmetik Yönetmeliğinin 6 ncı ve 11 inci maddelerine dayanılarak hazırlanmıştır.

### **Tanımlar**

**MADDE 4-** (1) Bu Kılavuzda geçen;

- a) AOAC: Açık adı AOAC International olan uluslararası bağımsız standart geliştirme organizasyonunu,
- b) CEN: Avrupa Standardizasyon Komitesi'ni (European Committee for Standardization),
- c) IUPAC: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği'ni (International Union of Pure and Applied Chemistry)
- ç) INCI: "International Nomenclature Cosmetic Ingredients" kelimelerinin kısaltması olup; uluslararası kozmetik ürün bileşenleri terminolojisini,
- d) İyi laboratuvar uygulamaları: Klinik çalışmalar dışındaki sağlık ve çevre güvenliği çalışmalarının planlanması, yapılması, izlenmesi, kaydedilmesi, arşivlenmesi ve rapor edilmesi şartları ve yönetim usulleri ile ilgili kalite sistemini,
- e) Kozmetik ürün: İnsan vücudunun dış kısımlarına; epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlarına veya dişler ile ağız mukozasına uygulanmak üzere

hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, bunları korumak, iyi bir durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek olan bütün madde veya karışımları,

f) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,

g) Standart operasyon prosedürleri (SOP): Yapılan işlemleri standart hale getirerek uygulamalar arasındaki farklılıkların ortadan kaldırılıp etkin bir kalite düzeyinin sağlanması amacıyla yapılacak olan faaliyete ilişkin işlem basamaklarının ayrıntılı olarak belirtildiği dokümanları,

ğ) TSE: Türk Standartları Enstitüsünü,

h) Üretici: Kozmetik Yönetmeliği'nin 4 üncü maddesinde tanımlanan üreticiyi,

ı) Validasyon; Bir yöntemin, sürecin, cihazın veya sistemin beklendiği gibi çalıştığını ve istenen sonuçları verdiğini kanıtlanması için gereken işlemler bütünü, ifade eder.

### **Genel gereklilikler**

**MADDE 5-** (1) Bu Kılavuzda bahsi geçen uygulamalar, 9/3/2010 tarihli ve 27516 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmelik hükümlerine uygun olarak yapılır.

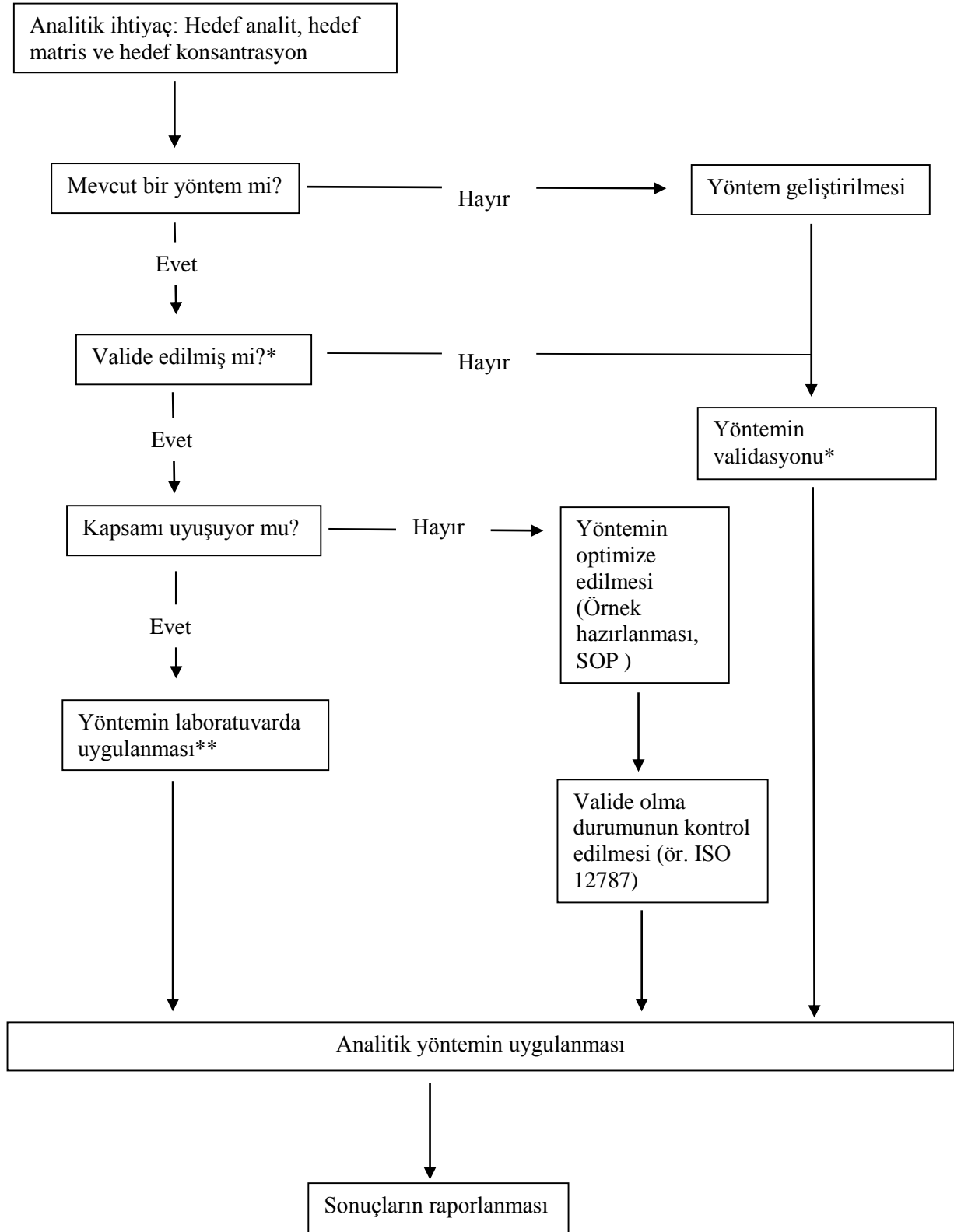
(2) Sonuçların sağlam ve güvenilir olması için bu kılavuzda bahsi geçen analizler TS EN ISO/IEC 17025 - Deney ve kalibrasyon laboratuvarlarının yeterliliği için genel şartlar standardı esaslarına göre yapılır.

### **Kozmetik ürünler için uygun analitik yöntemlerin seçilmesi ve valide edilmesi**

**MADDE 6-** (1) Uygunluk kontrolleri ürünün Kozmetik Yönetmeliğinin 7 nci maddesine uygun olup olmadığının kontrolüne imkân verecek bir analitik yöntemle yapılmalıdır.

(2) Yöntemlerin validasyonu için TS EN ISO/IEC 17025 standardı, TS 5822-1 ISO 5725-1, TS 5822-2 ISO 5725-2, TS 5822-3 ISO 5725-3, TS 5822-4 ISO 5725-4, TS 5822-5 ISO 5725-5 ve TS 5822-6 ISO 5725-6 standartları (Ölçme metotlarının ve sonuçlarının doğruluğu standartları, 6 bölüm) veya ilgili IUPAC kılavuzları kullanılabilir.

(3) Analiz için uygun yöntemin seçilmesine yönelik yaklaşımda aşağıda Şekil 1.'de verilen sistematik ve aşamalar izlenebilir:



**Şekil 1.** Kozmetiklerde yapılacak analitik kontroller için uygun yöntemlerin seçilmesi.

\*Uluslararası validasyon kriterlerine göre, bu Kılavuzun 8 ve 9 uncu maddelerine ve “TS 5822 - ISO 5725” standartlarına bakınız.

\*\* TS EN ISO/IEC 17025 standardı gerekleri uygulanmalıdır.

Analiz için uygun yöntemin seçilmesine yönelik aşamalar:

a) Birinci aşama uygun analitik yöntemlerin incelenmesidir. Analizin ihtiyacı ve gerekleri belirlendiğinde, mevcut analitik yöntemler ve valide olma durumları incelenir. Kurum tarafından belirlenmiş bir yöntem, TSE veya uluslararası bir standardın (ISO, CEN vb.) mevcut olup olmadığı değerlendirilir. Bunların mevcut olmaması halinde geçerliliği kanıtlanmış dâhili yöntemlere başvurulabilir.

b) İkinci aşama validasyon durumuna göre analitik yöntemin seçilmesidir. Analizin ihtiyacına göre, uygun bir valide edilmiş yöntemin mevcut olması halinde analiz için bu yöntem kullanılır. Uygun valide yöntemin belirlenmesindeki sıra; Kurumun belirlediği yöntemler, TSE, ISO veya CEN standardı, diğer uluslararası harmonize protokoller, birkaç uluslararası laboratuvarın ortak çalışması sonucu (ring-trial) valide edilmiş yöntemler ve tek laboratuvar tarafından valide edilmiş yöntemler şeklindedir.

c) Üçüncü aşama ölçülenin, seçilen yöntemin kapsamı dışında olması durumudur. Uygun bir yöntemin mevcut olması ancak birebir uyuşmuyor olması durumunda (örneğin farklı bir kozmetik matris, farklı bir konsantrasyon gibi) bulunan her sonucun valide edilmesi suretiyle yöntemin kapsamı genişletilebilir (örneğin kromatografik yöntemler için ISO 12787 standardı).

ç) Dördüncü aşama hiçbir valide yöntemin bulunmaması durumudur. Mevcut bir valide yöntemin bulunmaması durumunda uygun bir yöntem geliştirilmeli ve valide edilmelidir. Bu Kılavuzun 8 ve 9 uncu maddelerinde, tek laboratuvar validasyonu sırasında valide yöntemler için tesis edilmesi gereken performans kriterlerine yer verilmiştir. Bazı parametrelerin validasyon tasarımından çıkarılması durumunda bu kararın validasyon raporunda belirtilmesi ve gerekçelendirilmesi gerekir.

(4) Aşağıda kozmetik ürünlerin analizinde kullanılan yöntemlere ilişkin bazı uluslararası harmonize standartlara örnekler verilmiştir:

- “TS 11885 Temizlik maddeleri - El yıkamada kullanılan” başlıklı TSE standardı, sabun dışında el yıkamada kullanılan temizlik maddeleri için numune alma, muayene ve deneyleri içerir.

- “TS 9676 Şampuanlar-Sentetik-Saç temizliğinde kullanılan” başlıklı TSE standardı, saç temizliğinde kullanılan şampuanlara yönelik bir standarttır.

- “TS EN ISO 11609 Diş Hekimliği - Diş temizlik malzemeleri - Gereklere, deney yöntemleri ve işaretleme” başlıklı TSE standardı, kozmetik amaçlı kullanılan diş macunları da dâhil olmak üzere diş temizlik malzemelerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri için gereklere yönelik bir standarttır.

- “TS EN ISO 22718 Kozmetikler - Mikrobiyoloji - Staphylococcus aureus aranması” başlıklı TSE standardı, kozmetik ürünlerde Staphylococcus aureus aranmasına ilişkin bir TSE standardıdır.

- “TS EN ISO 21150 Kozmetikler - Mikrobiyoloji - Escherichia coli aranması” başlıklı TSE standardı, kozmetik ürünlerde Escherichia coli aranmasına ilişkin bir TSE standardıdır.

- “TS EN ISO 22717 Kozmetikler - Mikrobiyoloji - Pseudomonas aeruginosa aranması” başlıklı TSE standardı, kozmetik ürünlerde Pseudomonas aeruginosa aranmasına ilişkin bir TSE standardıdır.

- “TS EN ISO 18416 Kozmetikler - Mikrobiyoloji - Candida albicans aranması” başlıklı TSE standardı, kozmetik ürünlerde Candida albicans aranmasına ilişkin bir TSE standardıdır.

- “TS EN ISO 21149 Kozmetikler – Mikrobiyoloji – Aerobik mezofilik bakterilerin tespiti ve sayımı” başlıklı TSE standardı, kozmetikler içerisinde bulunan aerobik mezofilik bakterilerin tespiti ve sayımına ilişkin bir standarttır.

- “EN 16342” sayılı CEN standardı, sürfaktan içeren kepek önleyici kozmetik ürünlerde INCI adları ile “zinc pyrithione”, “piroctone olamine” ve “climbazole” adlı bileşenlerin kantitatif tayinine ilişkin bir standarttır.

- “EN 16343” sayılı CEN standardı, kozmetik preparatlardaki INCI adı ile iodopropynyl butylcarbamate (3-iodo-2-propynyl butylcarbamate) tayinine ilişkin bir standarttır.

- “EN 16344” sayılı CEN standardı, kozmetik ürünlerde UV filtrelerin incelenmesi ve 10 UV filtresinin kantitatif tayinine ilişkin bir standarttır.

### **Kozmetiklerde kullanılan analitik yöntemlerin standardizasyonu**

**MADDE 7-** (1) Kozmetiklerde kullanılan analiz yöntemlerinin standardizasyonu gerekli hallerde ve aşağıdaki durumlarda yapılabilir:

- a) Sağlık riski açısından gerekli görülmesi,
- b) Kozmetiklerin analizinde sık kullanılması durumunda,
- c) Ölçümlerin farklı laboratuvarlar arasında harmonizasyonu için yasal gerekliliklerin yerine getirilmesi,
- ç) Yöntemin sağlam ve güvenilir olması için,
- d) Teknolojik gelişmeler, aletler ve maliyet verimliliğinin dikkate alınması gerekliliği durumunda.

(2) Bir analitik yöntemin tam validasyonu için birkaç laboratuvarın ortak çalışması ve kendi aralarında karşılaştırma yapmaları (ring trial), laboratuvar içi standart sapmayı (repeatability: tekrarlanabilirlik) ve laboratuvarlar arası standart sapmayı (reproducibility: uyarlık/tekrar elde edilebilirlik) belirlemeyi amaçlar. Genellikle yöntem geliştiricisi tarafından laboratuvarlarda değerlendirilen tespit ve miktar ölçümü limitleri, özgünlük ve kesinlik belirlenmesini amaçlamaz. Ortak çalışma yaklaşımı için temel ön koşullar yöntemin doğruluğu (örneğin recovery rate: geri elde oranı) ve sağlamlığı (örneğin faktöriyel tasarım yaklaşımlarının kullanılması) tek laboratuvar validasyonu sırasında belirlenir.

(3) Kantitatif yöntemlerin validasyonu için laboratuvarların ortak çalışması tasarımı “TS 5822 - ISO 5725” standartlarında ve IUPAC Harmonize Protokolünde belirtilmektedir ve bunlar şu şekilde özetlenebilir:

- a) En az beş farklı materyal (aynı analit ve farklı matris/konsantrasyon kombinasyonları),
- b) Şahit/kör numunelerin çoklu gönderilmesi (IUPAC/AOAC protokol gereği),
- c) Geçerli sonuçlar veren en az sekiz laboratuvar,
- ç) Aykırı değer değerlendirmesi (Cochran – laboratuvar içi varyasyon, Grubbs – laboratuvarlar arası varyasyon)
- d) Aykırı değerlerin atılmasından sonra elde edilen sonuçların Varyans Analizi ile

performans kriterlerinin hesaplanması.

(4) Standart operasyon prosedürleri de doğruluk/geri elde (laboratuvarların ortak çalışması sonucu belirlenen uzlaşılan değerin nominal değere oranından elde edilir) ve teşhis limiti (limit of detection: LOD)/tayin limiti (limit of quantification: LOQ) değerine (tek laboratuvar validasyonu tarafından sağlanır) ilişkin bir tahmin sağlayabilir.

#### **Analiz yöntemlerinin karakterizasyonu**

**MADDE 8-** (1) Analiz yöntemleri; doğruluk, uygulanabilirlik (matris ve konsantrasyon aralığı), teşhis limiti, saptama limiti, kesinlik, tekrarlanabilirlik, uyarlık, geri elde, seçicilik, hassasiyet, doğrusallık, ölçüm belirsizliği ve gerekirse seçilebilecek diğer kriterlere göre karakterize edilmelidir:

(2) Bu maddenin birinci fıkrasında bahsi geçen kesinlik değerleri “TS 5822 - ISO 5725” standartları veya IUPAC Uluslararası Harmonize Protokolü gibi ortak çalışmalar konusunda uluslararası kabul görmüş bir protokole uyumlu olarak yürütülmüş olan birkaç laboratuvarın ortak çalışması sonucu elde edilir. Kesinlik değeri analitik yöntemler için performans kriterleri belirlenmişse kriter uyumluluk testleri sonucu da elde edilebilir.

(3) Tekrarlanabilirlik ve uyarlık değerleri uluslararası kabul görmüş bir şekilde belirtilmelidir (Örneğin TS 5822 - ISO 5725 ve IUPAC’a göre %95 güven aralığı). Ortak çalışma sonuçları ulaşılabilir olmalıdır.

(4) Çeşitli gruptaki ürünlere aynı şekilde uygulanabilen analiz yöntemleri, sadece tek bir çeşit ürüne uygulanabilen yöntemlere tercih edilmelidir.

(5) Analiz yöntemlerinin sadece tek laboratuvarında valide edilebildiği durumlarda IUPAC Harmonize Kılavuzu gibi bir protokole uyumlu olarak veya analitik yöntemler için performans kriterleri belirlenmişse kriter uyumluluk testlerine göre valide edilmelidir.

#### **Tek laboratuvar validasyonu için gerekli performans parametreleri**

**MADDE 9-** (1) Aşağıdaki bilgi ve performans parametreleri genel olarak bir analitik yöntemin tek laboratuvar validasyonu için gereklidir. Ancak yöntemin amaçlanan kullanımına bağlı olarak bazı parametreler dikkate alınmayabilir. Validasyon tasarımından bazı parametrelerin çıkarılması durumunda bu kararın validasyon raporunda uygun bir şekilde belirtilmesi ve gerekçelendirilmesi gerekir.

<b>Test materyali hakkında bilgi</b>	
Tanım	
Köken	
Matris	
Form	
Analit	

Konsantrasyon	
Test örnekleri	
Depolama	
Güvenlik önlemleri	
Materyal Güvenlik Bilgi Formu (MSDS)	
Diğer:	

<b>Test yöntemi hakkında bilgi</b>	
Aletler	
Yöntem	
Standartlar /RM /CRM	
Diğer:	

<b>İncelenecek parametreler</b>
<input type="checkbox"/> Seçicilik/Girişimler
<input type="checkbox"/> Doğrusallık
<input type="checkbox"/> Matrisin kalibrasyona etkisi
<input type="checkbox"/> Çalışma aralığı
<input type="checkbox"/> Teşhis limiti
<input type="checkbox"/> Tayin limiti
<input type="checkbox"/> Tekrarlanabilirlik
<input type="checkbox"/> Günler arası kesinlik
<input type="checkbox"/> Geri elde
<input type="checkbox"/> Doğruluk
<input type="checkbox"/> Sağlamlık
<input type="checkbox"/> Belirsizlik ve izlenebilirlik
<input type="checkbox"/> Diğer:

### **Yürürlük**

**MADDE 10 -** (1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

### **Yürütme**

**MADDE 11-** (1) Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.