

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU
KOZMETİK ÜRÜNLERDE GÜVENLİLİK DEĞERLENDİRMESİNE
İLİŞKİN KILAVUZ SÜRÜM 1.0

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 olmalıdır. İş bu Kılavuz, Kozmetik Yönetmeliği'nin 12 nci maddesi gereğince bir kozmetik ürünün güvenlik değerlendirilmesinin yapılabilmesi için kozmetik üreticilerine yol göstermek amacıyla hazırlanmıştır.

Kapsam

MADDE 2- Bu Kılavuz, Kozmetik Yönetmeliği'nin 4 üncü maddesinde yer alan üretici tanımı vasfıyla piyasaya kozmetik ürün arz eden üreticiler için hazırlanmıştır.

Dayanak

MADDE 3- 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 dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4- Bu Kılavuzda yer alan;

(a) **AKS:** Kozmetik ürünün iç ambalajının açıldıktan sonra veya ilk kullanımını takiben insan sağlığına zarar vermeden ya da üründe herhangi bir etkinlik kaybına sebebiyet vermeden, kozmetik ürün güvenliğini sürdürebileceği kullanım süresini,

(b) **CAS (Chemical Abstracts Service Number-Kimyasal Kuramlar Servis Numarası):** Kimyasal maddenin, "Kimyasal Kuramlar Servisi" tarafından verilen numarasını,

(c) **EINECS (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances-Avrupa Mevcut Ticari Kimyasal Maddeler Envanteri):** 18 Eylül 1981 tarihi itibarıyla Avrupa Topluluğu Piyasasında yer alan bütün maddelerin tanımlayıcı listesini,

(ç) **ELINCS (European List of Notified Chemical Substances-Avrupa Bildirimi Yapılmış Kimyasal Maddeler Listesi):** 18 Eylül 1981'den sonra Avrupa Topluluğu Piyasasına arz edilen ve Avrupa Komisyonu'na bildirim yapılması suretiyle bir ELINCS numarası tahsis edilen bütün yeni maddeleri,

(d) **Güvenlilik 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,

(e) **Güvenlilik 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,

(f) INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredients-Uluslararası Kozmetik Ürün Bileşenleri Terminolojisi): Uluslararası kozmetik ürün bileşenleri terminolojisini,

(g) LD50 (Median Lethal Dose-Letal Doz 50): Deney hayvanlarının %50 sinin ölümüne neden olan dozu,

(ğ) LO(A)EL (Lowest Observed Adverse Effect Level-İstenmeyen Etkinin Gözlendiği En Düşük Düzey): İstenmeyen etkinin gözlendiği maddenin mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilen en düşük uygulama miktarını,

(h) LOEL (Lowest Observed Effect Level-Gözlenen En Düşük Etki Düzeyi): Etkinin gözlendiği maddenin mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilen en düşük uygulama miktarını,

(ı) MoS (Margin of Safety-Güvenlilik Sınırı): Güvenlilik sınırını,

(i) NO(A)EL (No Observed Adverse Effect Level-Herhangi Bir İstenmeyen Etkinin Gözlenmediği En Yüksek Düzey): İstenmeyen etkinin gözlenmediği maddenin mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilen en yüksek uygulama miktarını,

(j) SED (Systemic Exposure Dose-Sistemik Maruziyet Dozu): Sistemik maruziyet dozunu, kan dolaşımına geçmesi beklenen kozmetik bileşeninin mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden miktarını,

(k) QRA (Quantitative Risk Assessment-Kantitatif Risk Analizi): Kantitatif risk analizini,

ifade eder.

Güvenlilik Değerlendirme Sorumlusunun Görevleri

MADDE 5- (1)Bütün kaynaklardan elde ettiği mevcut verileri gözden geçirerek bu kılavuz doğrultusunda kozmetik ürün güvenlilik raporunu hazırlar.

(2) Ürünün piyasaya sürülmesini takiben ortaya çıkan ilgili ilave bilgiler ışığında; ürünün formülünde, hammadde temin edilen kaynaklarda veya önerilen kullanım şeklinde yapılacak herhangi bir değişiklikte güvenlilik değerlendirme raporunun güncel tutulmasını sağlar.

Kozmetik Ürün Güvenlilik Raporu

MADDE 6- (1) Ürün bilgi dosyasında “Kozmetik Ürün Güvenlilik Bilgileri” başlığı altında yer alması gereken bilgiler “Kozmetik Ürün Güvenlilik Raporu” olarak muhafaza edilmelidir.

(2) Üretici, ürün piyasaya arz edildikten sonra ortaya çıkan ilgili ilave bilgileri göz önünde bulundurarak kozmetik ürün güvenlilik raporunun güncellenmesini sağlamalıdır.

(3) Kozmetik Ürün Güvenlilik Raporu asgari olarak Kısım A ve Kısım B başlıkları altında yer alan gerekli bilgileri içermelidir. Kısım A ürün güvenliliği için gerekli tüm verilerin toplanmasını amaçlarken, Kısım B ürünün güvenliliği ile ilgili verilerden yola çıkarak sonuca ulaşılması için gerekçelendirmeyi düzenlemelidir. Kısım A ve Kısım B’ye ilişkin detaylar aşağıda verilmiştir.

Kısım A: Kozmetik Ürün Güvenlilik Bilgisi

Kozmetik ürün güvenlilik raporunun Kısım A'sında kozmetik ürünün güvenli olduğunun kanıtlanması için gerekli olan bilgiler yer almalıdır. Bu bilgiler, güvenlilik değerlendirme sorumlusuna, kozmetik ürünün tanımlanmış tehlikelerine bağlı olarak, insan sağlığı üzerinde oluşturabileceği riskin tanımlanması ve miktarının belirlenmesine olanak sağlamalıdır.

Güvenlilik değerlendirme sorumluları ürünün tipine bağlı olarak istenen bazı verilerin ürün güvenliliğinin değerlendirilmesi noktasında gerekli olup olmadığını değerlendirebilir. Ancak bu tür durumlarda, Kısım A'da spesifik verilerin yokluğu güvenlilik değerlendirme sorumlusu tarafından açıkça gerekçelendirilmeli ve Kısım B'de tartışma kısmında gerekçelendirme tekrarlanmalı ve geçerliliği kanıtlanmalı/valide edilmelidir.

Kısım A'da istenen veriler, güvenilir kaynaklardan alınmalıdır. Örneğin; tedarikçilerden alınan veriler, bilimsel makaleler, ürünün kendisi veya içerdiği maddelere ilişkin çalışma sonuçları, benzer formülasyonlarda erişilebilir veriler, bilgisayar modellemeleri vb. Güvenlilik raporunda ürüne ilişkin verilerin uygunluğu vurgulanmalıdır.

Kısım A'da aşağıda 1'den 10 kadar verilen başlıklardaki bilgiler yer alır:

1) Kozmetik ürünün kalitatif ve kantitatif özellikleri

Bu başlık altında hammaddeden başlayarak bitmiş kozmetik ürünün eksiksiz olarak kalitatif ve kantitatif bileşimi açıklanmalıdır. Hammaddeler kozmetik ürünün üretiminde kullanılan madde veya karışımlardır. Her bir maddenin amaçlanan fonksiyonu belirtilmelidir.

Her bir hammaddenin (varsa kimyasal ismi, INCI, CAS, EINECS/ELINCS dahil) ismi, kimliği (kalitatif) ve miktarını belirten ağırlık yüzdelerinin yer aldığı tüm ürün bileşimi verilmelidir. Gerekçelendirilmedikçe sayısal verilerde aralıklar kullanılmamalıdır (örneğin; viskozite ya da pH ayarlayıcı). Eğer aralık verilmesi kaçınılmaz ise toksikolojik değerlendirmeler ve hesaplamalarda en yüksek konsantrasyon değeri kullanılmalıdır. Hammaddede tedarikçilerinin belirtilmesi yararlı olacaktır.

Hammaddede olarak temin edilen ticari karışımların bileşimine giren tüm maddeler (doğrudan eklenen koruyucular, antioksidanlar, şelat yapıcılar, tamponlayıcı ajanlar, çözücüler, diğer eklenenler vb.) bitmiş ürün formülasyonunda tanımlanmalı ve miktarları belirtilmelidir. Hammaddeleri korumak için kullanılan koruyucular gibi dolaylı olarak eklenen maddeler de dahil olmak üzere tüm maddelerin miktarları ve amaçlanan fonksiyonları belirtilmelidir.

Kimyasal olarak iyi tanımlanmış maddelerin miktarları, molekül formülleri ve analitik özellikleri (safılık derecesi, majör safsızlıkların tanımlanması, kullanılan test yöntemleri ve kriterler) verilmelidir.

Kompleks bileşenlerin bulunması halinde; bunların bileşimleri, etkileri açısından maddelerin (fiziksel, kimyasal, enzimatik, biyoteknolojik ve mikrobiyolojik basamakları içeren, imalat ve saflaştırma işlemleri) tanımlanması için kullanılan maddeler ve karışımın net bir tanımı ile birlikte yapısı ve miktarı verilmelidir. Kullanılan test yöntemleri ve safılık kriterleri verilmelidir. Kompleks bileşenlere ilişkin örnekler mineral, bitkisel, hayvansal veya biyoteknolojik kaynaklı bileşenleri de içerir.

Koku (ya da aroma) bileşenleri karışımı, koku alma, koku arttırma, koku koruma ya da karıştırmaya yönelik fonksiyonel bileşenler, güzel koku (ya da aroma) vermek veya kötü bir

kokuyu bastırmak için formüle edildiğinde ve kozmetik ürüne eklendiğinde; isim, kod numarası ve tedarikçinin kimliği verilmelidir. Koku (ya da aroma) bileşiminde kullanım aralığı düzenlenmiş maddeler hakkındaki kalitatif ve kantitatif bilgiler güvenilirlik raporunda da yer almalıdır.

2) Kozmetik ürünün fiziksel/kimyasal özellikleri ve stabilitesi

Bu başlık altında kozmetik ürünün kendisi, kullanılan maddelerin veya karışımların fiziksel ve kimyasal özellikleri verilir. Kozmetik ürünün güvenilirliğini bu özellikler etkiliyorsa, uygun bir güvenilirlik değerlendirmesi oldukça önemlidir. Örneğin; fizikokimyasal özellikler, ilgili toksikolojik parametrelerin araştırılması ihtiyacının belirlenmesine yardımcı olabilir. Aynı zamanda, bitmiş ürünler ile madde veya karışımların fizikokimyasal özellikleri, kalite açısından uygunluğun kabul alt sınırını belirler.

İlaveten bu başlık altında, makul öngörülebilir depolama koşulları altında kozmetik ürünlerin stabilitesinin değerlendirilmesi gerekir. Amaç, kozmetik ürünün stabilitesinin ürünün kalite ve güvenilirliğini etkileyip etkilemediğini değerlendirmek ve AKS ile minimum dayanma süresinin tespit edilmesi için bu bilginin kullanılmasıdır.

a) Madde veya karışımların fiziksel ve kimyasal özellikleri

Bu tanımlama kozmetik üründe bulunan her bir madde ve karışımın fizikokimyasal özelliklerini içerir. Örneğin; kimyasal tanımlama, fiziksel özellik, molekül ağırlığı, çözünürlük, partiyon katsayısı, madde saflığı, belirli madde ve karışımların karakterizasyonu ile ilgili diğer parametreler ve polimerler için, ortalama molekül ağırlığı ve aralığı vb.

Gerektiğinde, özellikle nanomateryaller için, fizikokimyasal özellikler maddelerin partikül büyüklüğü dağılım eğrisini içermelidir.

Kozmetik üreticileri, hammadde özelliklerinin tedarikçiler tarafından doğru bir şekilde belgelendirildiğine emin olmalıdır. Spesifikasyonlar üründe fiili olarak kullanılan her hammadde için erişilebilir olmalıdır. Fonksiyona bağlı olarak ek spesifikasyonlara ihtiyaç duyulabilir. Örneğin; UV emiciler için, absorpsiyon spektrumları sağlanmalıdır.

Fizikokimyasal özellikler ve spesifikasyonların (üründe yer alan her madde ve karışım için) tanımlaması için referans metotlar verilmelidir.

Ürünün niteliğine ve teknolojisine göre; renk, koku, görünüm, pH, yoğunluk, viskozite gibi özellikleri, kabul kriterleri ve test yöntemleri tablo halinde verilmelidir.

b) Bitmiş kozmetik ürünün fiziksel ve kimyasal özellikleri

Bu tanımlama, bitmiş ürün spesifikasyonlarını içerir. Her spesifikasyon, ilgili limitleriyle birlikte verilmelidir (örneğin; pH 5.5 ve 6.5 arasında).

Bitmiş ürünün fizikokimyasal özelliklerinin ve spesifikasyonlarının her tanımlaması için, referans metotlar verilmelidir.

c) Kozmetik ürünün stabilitesi

Makul öngörülebilir saklama koşulları altında, kozmetik ürünün stabilitesinin incelenmesinde gereklilik olarak, eğer stabilize saklama koşullarına bağlı ise, bu koşullar hakkındaki bilgi tedarik zinciri boyunca devam ettirilmelidir ve eğer nihai kullanıcıyla ilgili olması durumunda ürün etiketinde belirtilmelidir.

Ürünün minimum dayanma süresinin tespiti için kullanılan yöntem açıklanmalıdır. Spesifik koruma uyarıları belirtilmelidir.

Belirtilen minimum dayanma süresinin doğrulanması için kullanılan tüm mevcut veriler listelenmelidir. Yürütülen stabilite çalışmasının tutarlılığının tespiti ve ürün için seçilen minimum dayanma süresinin uygunluğunun kontrolü için, stabilite çalışmalarına özgü testlerin açıklaması ve bu testlerin sonuçları verilmelidir. Bunlara ek olarak aşağıdakiler de sağlanmalıdır:

1) Stabilite testinde kullanılan ürünün bileşiminin piyasada fiilen bulunan ürünle aynı olduğunun kanıtı.

2) Koruyucu etkinlik çalışmalarının sonuçları, örneğin; mevcut ise tarama-zorlama testi (challenge test)

3) Uygulanabilir olduğunda, açıldıktan sonra kullanım süresi ve gerekçesi.

Kullanılan ambalaj ve kabın tipinden kaynaklanan stabilite problemlerinin olmadığından emin olmak amacıyla piyasada kullanılması planlanan kaplar ve inert kaplara ilişkin stabilite testleri gerçekleştirilmelidir.

3) Mikrobiyolojik kalite

Bu başlık altında bitmiş ürün ve hammaddelerin (maddeler veya karışımlar) kabul edilebilir mikrobiyolojik spesifikasyonlarının mikrobiyolojik açıdan tespit edilmesidir. Özel bir popülasyonda ve/veya hassas vücut bölgelerinde kullanılması amaçlanan kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik spesifikasyonlarına özel dikkat gösterilmelidir. Göz çevresinde, genel olarak mukoza zarlarında, hassas deriye, üç yaş altı çocuklarda, yaşlılarda veya riskli bağışıklık yanıtı gösteren kişilerde kullanılması planlanan kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik spesifikasyonlarına özel bir dikkat gösterilmelidir.

Ayrıca, mikrobiyolojik kaliteye ilişkin bilgi, koruyucu sistemin etkinliğinin doğrulanması ve normal koşullar altında depolanan kozmetik ürünün belirtilen minimum dayanma süresinin ve bitmiş ürünün açıldıktan sonra kullanım süresinin doğrulanması güvenilirlik açısından önemlidir.

a) Maddeler ve karışımların mikrobiyolojik kalitesi

Mikrobiyolojik kalitenin ana parametreleri orijinal kontaminasyon düzeyi ve mikrobiyal üreme olasılığıdır. Mikrobiyal üremeye en duyarlı hammaddelere (maddeler ve karışımlar) (örn; su-bazlı karışımlar, proteince zengin maddeler, bitkisel ya da hayvansal hammaddeler) özellikle dikkat gösterilmelidir. Diğer taraftan mikrobiyal üremeyi desteklemeyen organik çözeltiler gibi hammaddeler de bulunmaktadır.

b) Bitmiş ürünün mikrobiyolojik kalitesi

Mikrobiyolojik duyarlılıkla ilgili olarak, üç ürün kategorisi arasında fark vardır:

1. Düşük mikrobiyolojik riskli ürünler: Bitmiş üründe tarama-zorlama testi veya mikrobiyolojik kalite testlerinin gerekli olmadığı, düşük mikrobiyolojik riskli ürünler (örn; alkol içeriği > % 20 olan ürünler, organik çözeltilere dayalı ürünler, yüksek/düşük pH ürünleri) için bilimsel doğrulama sağlanmalıdır.

2. Tek kullanımlık ürünler ve açılmayan ürünler: Bitmiş üründe sadece mikrobiyolojik kalite testinin gerekli olduğu, tek kullanımlık ürünler ve açılmayan ürünler

(örneğin; havayla temas etmeden ürünün dozlamasına yardımcı ambalajlar) için bilimsel gerekçe sağlanmalıdır.

3. Bitmiş üründe hem tarama-zorlama testi hem de mikrobiyolojik kalite testinin gerekli olduğu tüm diğer ürünler.

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 hammaddenin, dökme (bulk) ve bitmiş ürünlerin, paketlemede kullanılan malzemelerin, personelin, ekipmanın, hazırlık ve depolama odalarının mikrobiyolojik kontrolünü içermelidir.

Tarama-zorlama testi sonuçları verilmelidir. Kılavuz EK 1’de ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

Göz çevresine, mukozaya, hassas deriye, üç yaşından küçük çocuklara, yaşlılara ve ileri derecede zayıflamış bağışıklık yanıtı gösteren kişiler vb.’ne uygulanan kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik tarama testlerinin sonucunda koloni oluşturabilir mikroorganizma sayısının izin verilen limitlere uygun olması gerekmektedir.

4) Safsızlıklar, kalıntılar, ambalaj materyali bilgisi hakkında bilgi

Bu başlık altında kozmetik ürünlerin formülasyonuna kasten eklenmeyen maddeleri içerip içermediği ve bunların güvenilirlik üzerinde etkisinin olup olmadığı incelenmelidir.

Safsızlıklar, hammaddelerde istenmeyen maddelerdir.

Kalıntı, bitmiş üründeki küçük miktarda istenmeyen maddedir. Kalıntılar, bitmiş ürünün güvenliliği açısından incelenmelidir. Yasaklı maddelerin kalıntıları bulunduğu teknik olarak kaçınılmazlığının kanıtı sağlanmalıdır.

Kalıntılar aşağıdaki kaynaklardan meydana gelebilir: hammaddeler/maddelerdeki safsızlıklar; üretim işlemi; normal saklama koşulları altında ve/veya ambalaj materyali ile temas yoluyla üründe açığa çıkabilecek potansiyel kimyasal değişiklik/etkileşim ve/veya madde geçişi gibi.

Ambalajdan formülasyona madde geçişi olabileceğinden, ambalaj malzemesinin ilgili özellikleri dikkate alınmalıdır.

“Safsızlıklar, kalıntılar, ambalaj materyali hakkında bilgi” aşağıdaki üç özel konuya değinmelidir:

- maddeler ve karışımların saflığı;
- yasaklı maddelerin kalıntıları durumunda, teknik olarak kaçınılmazlığının kanıtı;
- ambalaj materyalinin ilgili özellikleri, özellikle saflık ve stabilite.

Ambalaj materyali ve safsızlıkların analizi için, tedarikçiden elde edilen veriler kritik önem taşımaktadır ve bu veriler tercih edilmelidir.

a) Maddeler ve karışımların saflığı

Safsızlık ve kalıntılar gibi istenmeyen maddelerin varlığı, bitmiş ürünün güvenliliği üzerinde etkili olabilir. İlgili istenmeyen maddelerin toksikolojik olarak belirlenmesi ve hammaddelerin (maddeler ve karışımlar) saflığı hakkında veriler bulunmalı ve bu maddeler ürünün güvenilirlik değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır.

Safsızlıklar, hammaddelerde istenmeyen maddelerdir.

Bir kalıntı, bitmiş ürünlerdeki küçük miktarda istenmeyen maddedir.

Bitmiş üründe kalıntıların varlığı iki şekilde değerlendirilebilir:

1) Hammaddenin (maddenin kaynağı, üretim işlemi, sentez yolu, ekstraksiyon yöntemi, kullanılan yöntem vb.) imalat işlemiyle ilgili bilgiye bağlı olarak, her hammadde için spesifikasyonlar/teknik veriler yoluyla;

2) Hammaddelerdeki ve eğer gerekli ise bitmiş ürünlerdeki (üretim süreci boyunca ve sonrasında potansiyel olarak ortaya çıkan nitrozaminler gibi) olası safsızlıkların fizikokimyasal analizi yoluyla.

Bazı kalıntıların yasal konsantrasyon limitleri vardır. Yasaklanmayan madde kalıntılarının varlığında ve bunların herhangi bir yasal konsantrasyon limiti yoksa; ancak, tüketici güvenliğini etkilemesi bekleniyorsa, güvenilirlik değerlendirme sorumlusu tarafından güvenilirlik değerlendirmesinin yapılmasına ihtiyaç vardır.

b) Yasaklı madde kalıntılarının teknik olarak kaçınılmazlığının kanıtı

Tüm bilinen safsızlıklar ve kalıntıların toksikolojik etkisini incelemek için maddeler ve karışımların saflığı bölümünde belirtilen prosedürün takip edilmesi gerekirken, bitmiş üründe kalıntı olarak bulunan yasaklı maddeler için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Varlığı teknik olarak kaçınılmaz olan maddeler için kozmetik üreticileri teknik olarak kaçınılmazlığın kanıtını sağlamalıdır. Bu doğrultuda bu kalıntıların varlığını, gerekli bütün imkânları kullanarak doğrulamak zorundadırlar. İyi imalat uygulamaları altında, yasaklı madde kalıntılarının varlığı mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Ayrıca, güvenilirlik değerlendirme sorumlusu, kalıntıların seviyelerinin toksikolojik açıdan kabul edilebilir olup olmadığına ve ürünün hala güvenli olup olmadığına karar vermek zorundadır. Özellikle genotoksik ve karsinojenik maddelerin eşik düzeyde olmadığı durumlarda, kozmetik endüstrisi bitmiş kozmetik ürünlerdeki bu maddeleri (ALARA prensibi) engellemek için iyi uygulamalarını geliştirmeye devam etmelidir.

Mevzuatın ilgili hükümleri gereğince insan sağlığının korunması sağlanmalıdır. Bitmiş ürün (stabilite sorunları) içindeki maddelerin parçalanmasıyla, koruma ve taşıma problemleriyle veya hammaddelerin etkileşimiyle ortaya çıkan kalıntılar, iyi imalat uygulamaları yoluyla ya da ürünün yeniden formüle edilebilmesi yoluyla önlenmelidir.

c) Ambalaj materyalinin ilgili özellikleri

Ambalaj materyali formülasyon ile direkt temas halinde olan bir kap (ya da primer ambalaj) anlamına gelir. Bitmiş ürün ile direkt temas halinde olan ambalaj materyalinin ilgili özellikleri kozmetik ürünün güvenliliği için önemlidir. Aşağıdaki unsurlara bağlı olarak, ambalaj malzemesi, kozmetik ürün formülasyonu ve dış çevre ile temas kombinasyonunun bitmiş ürünün güvenliliği üzerine etkisi olabilir:

1. Ürün ve ambalaj materyali arasındaki etkileşim
2. Ambalaj materyalinin engelleyici özellikleri
3. Ambalaj materyaline/materyalinden madde geçişi

Ürün ile direkt temas halinde olan ambalaj materyalinin ilgili özelliklerine ilişkin bilgi, potansiyel risklerin tahminine izin vermelidir. Örneğin; ilgili özellikler aşağıdakileri içerebilir:

1) Ambalaj materyalinin bileşimi, katkı maddeleri gibi teknik maddeler de dahil olmak üzere

2) Teknik olarak kaçınılmaz olan safsızlıklar

3) Ambalajdan olası geçiş

Bu riskleri değerlendirmek güvenlik değerlendiricisine bağlıdır.

Formülasyon ve ambalaj arasındaki etkileşim/uygunluk çalışmaları, primer ambalaj materyalinden ürüne küçük miktarda potansiyel madde geçişinin test edilmesine izin verir. Bu testler spesifik ve ilgili test koşulları altında gerçekleştirilir. Ancak kozmetik ürünler için standart prosedürler yoktur. Formülasyon ve primer ambalaj materyali hakkındaki bilgiye ve deneyimli uzman görüşüne bağlı olarak uygun bir değerlendirme yapılabilir.

Geçiş, saklama koşullarına bağlı ise doğru koşullar ürün ambalajında belirtilmelidir. Eğer formülasyon hava ve ışığa duyarlıysa ve ürünün etkinliğini ve güvenliğini etkileyecek şekilde bozunuyorsa uygun ambalaj kullanılmalıdır.

5) Normal ve makul olarak öngörülebilir kullanım

Bu başlıktaki bilgiler güvenlik değerlendirme sorumlusu açısından uygun bir maruziyet senaryosu belirleyebilmesi için önemlidir. Planlanan kullanım şekli, ürünün yanlış kullanımının engellenmesi amacıyla tüketiciye uygun bir şekilde iletilmelidir. Ayrıca etikette yer alan uyarılar ve diğer açıklamalar tanımlanan normal ve makul olarak öngörülebilir kullanım ile tutarlı olmalıdır.

Ürünün kullanım şekli ve sıklığı hakkında bilgi yer almalıdır. Özellikle ürünün etiketinde yer alan uyarılar ve diğer açıklamalar ışığında değerlendirme gerektirilmelidir. Normal planlanan kullanımı ile makul öngörülebilir kullanımının net bir şekilde açıklanması sağlanmalıdır. Örneğin; bir şampuan için normal planlanan kullanım bunu kafa derisinde kullanmak olacaktır, bunun için makul olarak öngörülebilir bir (planlanmayan) kullanım, duş jeli olarak kullanımı olacaktır. Yutma net bir yanlış kullanım olacaktır. Bu amaçla, bir pratik yaklaşım yararlı olabilir. Örneğin; ürün tanıtımının ve ürünün kullanım amacının gösterilmesi için bir ambalaj fotoğrafı ya da çizimi verilebilir.

6) Kozmetik ürüne maruziyet

Maruziyet değerlendirmesi, risk değerlendirmesinin temel parçasıdır. Bu başlık altında normal ya da makul öngörülebilir kullanım koşullarında her bir kullanım ve kullanım sıklığı için insan vücudunun dış kısımları veya diş ve ağız boşluğundaki mukoza zarı ile temas halinde bulunan kozmetik ürünün miktarı hesaplanmalıdır. Maruziyet değerlendirmesi amacıyla kullanılan somut koşulların açıklamasında aşağıdaki parametreler de dikkate alınmalıdır:

- Ürün tipi (örn; durulanan, durulanmayan),
- Uygulama alanı (örn; tüm vücut, gözler, ağız boşluğu),
- Normal ve makul öngörülebilir kullanım koşullarında, uygulama başına miktar, (örneğin; şampuan duş jeli olarak kullanıldığında),
- Süre ve sıklık,
- Muhtemel (öngörülebilir) maruziyet yolları (örneğin; diş macunu ve dudak parlaticısı için oral maruziyet ya da aerosol ve çözücüler için inhalasyon yolu ile maruziyet),
- Kullanım için hedef grup (örn; 3 yaş altı çocuklar, yetişkinler),

- Partikül büyüklüğünün maruziyet üzerine etkisi.

Yukarıda yer alan durumlara ilişkin birtakım bilgiler Kılavuz Ek 3, Ek 4, Ek 5'te verilmiştir.

Tablolar belirli kozmetik ürünler için günlük maruziyet değerlerini içermiyorsa, diğer maruziyet hesaplama yolları kullanılabilir. Çeşitli alternatifler mümkündür. Örneğin; hesaplamalar ya cilt yüzey verilerine ya da kullanıcı deneyimi verilerine bağlı olarak gerçekleştirilebilir.

Eğer mevcut veriler yetersiz ise, öngörülebilir kullanım koşulları göz önünde bulundurularak daha kötü bir maruziyetin varsayılması önerilir. Diğer taraftan ürüne maruz kalan belirli bir hedef popülasyon ve popülasyonlar hesaba katılmalıdır. Örneğin; profesyonel kullanım ürünlerinde maruziyet sıklığı, maruziyet süresi ve maruz kalan cilt yüzeyinin boyutu, inhalasyonla muhtemel maruziyete göre (örneğin; şampuanlarda, tüketiciler için risk değerlendirmesi yapılırken, kuaförler açısından ellerin günde birçok kez maruziyeti ile kafa derisinin daha seyrek maruziyeti dikkate alınmalıdır) hedeflenen tüketiciler ve maruz kalan profesyoneller için çeşitli maruziyet senaryoları göz önünde bulundurulmalıdır.

Kısım A 5. "Normal ve makul olarak öngörülebilir kullanım" başlık 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 kalan miktar hesaplamalarında, toksikolojik etkiler de dikkate alınmalıdır (Örneğin; maruziyetin derinin birim alanına veya birim vücut ağırlığına göre hesaplanması gerekir). Doğrudan uygulama yolu dışında maruz kalan diğer yollar nedeniyle ortaya çıkacak ikincil maruziyet olasılıkları da dikkate alınmalıdır (Örneğin; spreylerin istemsiz solunumu, dudak ürünlerinin istemsiz olarak yenmesi/yutulması vb.). Partikül büyüklüğüne bağlı maruziyet sonucunda ortaya çıkacak muhtemel etkiler özellikle dikkate alınmalıdır.

7) Formülde yer alan maddelere maruziyet

Kozmetik üründe bulunan maddelerin her birine maruziyetin değerlendirilmesi her bir maddeyle ilişkili riskin değerlendirilmesi için gereklidir. Bu başlık altında normal ya da makul öngörülebilir kullanım koşullarında her kullanım için insan vücudunun dış kısımları veya diş ve ağız boşluğundaki mukoza zarı ile temas halinde bulunan her maddenin miktarının belirlenmesi gerekir.

Kozmetik üründeki maddelerin her birine maruziyet, bitmiş ürüne maruziyetten ve bitmiş üründeki maddelerin tek tek konsantrasyonlarından hesaplanır. Her maddenin potansiyel riskinin değerlendirilmesi için bu maruziyetin hesaplanması gereklidir. Maddelere tek tek maruziyet, ürünün kantitatif bileşiminden hesaplanır. Ürünün kullanımı süresince maddeler açığa çıkar veya salınırsa maruziyet hesaplanmalı ve güvenlik değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır.

Kısım A 6. “Kozmetik ürüne maruziyet” başlığında belirtilen bilgiler dikkate alınarak, kozmetik ürünün içerdiği maddelerin SED değeri ile ifade edilmekte ve hesaplama yöntemleri bu kılavuz ekinde yer alan EK 2, EK 3, EK 4’ te verilmektedir.

8) Formülde yer alan maddelerin toksikolojik profili

Bu başlık altında bitmiş ürünlerdeki her bir maddenin toksikolojik tehlikesinin tanımlanması, potansiyel maruziyetinin belirlenmesi risk karakterizasyonunun düzenlenmesi gerekir. Bunlar risk değerlendirme işleminin üç temel basamağı olması nedeniyle büyük önem taşırlar. Dikkate alınması gereken bitiş noktaları, aynı zamanda gerekli veriler, maruziyet yolları, ürünün kullanım koşulları, fizikokimyasal özellikleri ve maddenin muhtemel emilimi gibi birtakım etkenlere dayanır. İlgili bitiş noktalarının seçimi kendi kararlarını doğrulaması gereken güvenilirlik değerlendirme sorumlusunun sorumluluğı olmalıdır.

a) Güvenlilik değerlendirilmesinin bir parçası olarak toksikolojik profili ilgilendiren genel hususlar

Her maddenin veya karışımın toksikolojik profilinin ilgili unsurları, her maddenin maruziyet durumu, intrinsik toksisitesi (veya tehlikesi) ve ürünün kullanımının spesifik koşulları (Kısım A’da) detaylı bir şekilde tanımlanmalı ve güvenilirlik değerlendirmesinde değerlendirilmelidir (Kısım B’de).

İnsan deneyimleri, hayvan çalışmaları veya hayvan testlerine alternatif metotlar, tehlikeli maddelere maruz kalan insanlar için sağlık riskini belirlemede faydalı olacaktır. Toksikolojik profiller için insanlara dair risk ile ilişkilendirilebilecek tehlikeleri belirlemede toksikolojik çalışmalar kullanılmaktadır. Gerçekleştirilen çalışmaların kalitesini ve sınırlamalarını göz önünde bulundurmak gereklidir. İnsan sağlığı açısından riski anlamak ve yeni bilgiye ihtiyaç olup olmadığına karar vermek için çalışmanın geçerliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Uluslararası kılavuzlar doğrultusunda yürütülen çalışmalar faydalı olmaktadır; ancak, bütün çalışmalar bu standartları karşılamamaktadır. Bu nedenle, her madde için toksikolojik profil değerlendirmesi yapılırken bu tür çalışmaların sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır.

b) Tüm ilgili toksikolojik bitiş noktaları için maddelerin toksikolojik profilleri

Her madde için toksikolojik profil, tehlike belirleme ve doz-cevap karakterizasyonu yoluyla tespit edilmektedir. Toksikolojik profil geliştirirken ilk önemli adım maddenin intrinsik özellikleri hakkında tüm ilgili bilgileri toplamaktır. Bu bilgi aşağıdakileri içermelidir:

1. En değerli toksisite bilgisi olarak, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals-REACH) hakkında 1907/2006 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi’nin Yönetmeliği uyarınca test metotlarını belirleyen 440/2008 sayılı Avrupa Komisyonu Yönetmeliğine, geçerliliği kabul edilmiş uluslararası kılavuzlara veya standartlara (örneğin; Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü- Organization for Economic Co-operation and Development-OECD Test Kılavuzları) uygun olarak, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilen gerçek test verileri,

2. Test kılavuzunun en son benimsenmiş/kabul edilmiş versiyonuna veya İyi Laboratuvar Uygulama standartlarına uygun olarak elde edilmeyen; fakat, geçerli kabul edilen verilerin olması;

3. Toksikiteyi tahmin etmek için tarama çalışması olarak kullanılan geçerli test sistemlerinden gelen *in vitro* veriler veya alternatif veriler;

4. İnsan verisi ve/veya deneyimi. Genelde risk tanımlaması için insanlar üzerinde toksikolojik çalışmaları yapmak kabul edilebilir değildir. Fakat mevcut veri veya deneyim söz konusu ise, bunlar son değerlendirmeye dâhil edilmelidir,

5. Gıda veya tıbbi ürünler gibi diğer endüstrilerdeki klinik çalışma ve uygulamalardan gelen verileri de içeren insan (klinik) verileri,

6. Piyasa gözetim denetimden elde edilen veriler,

7. Yalnızca ilgili hedef popülasyon için güvenli kullanım düzeylerinin sağlanmasında kullanılabilen insan gönüllü uyumluluk çalışmaları,

8. Bileşenin toksisitesini, madde gruplamalarını ve kantitatif yapı-etki ilişkileri (Quantitative Structure Activity Relationships-QSAR) model çıktılarında gelen test dışı verileri tahmin etmek için ilgili maddelerin kimyasal yapısı ve özelliklerine dayanan çapraz okuma yaklaşımları.

Bütün erişilebilir kaynaklardan elde edilen verilere dayanarak ve verilerin kalitesini göz önünde bulundurarak, güvenlilik değerlendirme sorumlusu “kanıtların ağırlığı” yaklaşımı doğrultusunda insanlarda istenmeyen etkilerin benzerliğini değerlendirebilir. Uygun bir risk değerlendirmesi için ön koşul, yeterli veriye erişilebilirliktir.

Toksikolojik profil çok sayıda farklı bitiş noktasına değinebilmektedir. Hangi bitiş noktalarının konuyla ilgili olduğuna dair son karar, güvenlilik değerlendirme sorumlusu tarafından maruziyet, ürünün kullanımı, maddelerin fizikokimyasal özellikleri, maddelere ait deneyimler vb. göz önünde bulundurulurken ürüne özel verilmelidir. Gerektiğinde bölgesel etkilere (örn. iritasyon ve foto-toksikite) dikkat edilmelidir. Kesin bir bitiş noktasının konuyla ilgili olmadığı düşünülmesi bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Toksikolojik profille ilgili olabileceği düşünülen bitiş noktaları:

- İlgili uygulama yollarına karşı akut toksisite,
- İritasyon ve korozivite,
- Cilt iritasyonu ve cilt korozivitesi,
- Mukoz membran iritasyonu (göz iritasyonu),
- Cilt hassasiyeti,
- Dermal/perkütanöz absorpsiyon,
- Tekrarlanmış doz toksisitesi (normal 28- veya 90-gün çalışmaları),
- Mutajenisite/genotoksikite,
- Karsinogenisite,
- Üreme toksisitesi,
- Toksikokinetik (absorpsiyon dağılımı metabolizasyon eliminasyon- ADME çalışmaları);
- Foto-indüklenmiş toksisite;

Uygun bitiş noktaları için, risk karakterizasyonu işleminde daha fazla kullanım için en uygun konsantrasyonlar, NOAEL veya LOAEL değerleri belirlenmelidir. Bitiş noktası

spesifik verileri ve bunların yorumlanmasına dair ilave bilgi, Avrupa Kimyasal Ajansı (The European Chemicals Agency-ECHA) tarafından hazırlanan 1907/2006 numaralı Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin REACH Yönetmeliğini tadil eden spesifik rehberde bulunabilir. Örneğin; mineral, hayvansal, bitkisel ve biyoteknolojik kaynaklı bazı kozmetik bileşenler için, (Bilinmeyen veya Değişken Bileşimli Maddelere, Kompleks reaksiyon ürünlerine veya biyolojik maddelere veya REACH altındaki ‘Tanımsız, Değişken Yapıda, Biyolojik kaynaklı maddelerin (Unknown, Variable Composition, Biological origin -UVCB-) toksikolojik profillerini değerlendirebilmek için tanımlamaları ilişkili kaynağa, işleme, organizmaya vb. dikkatlice değinmelidir. Eğer belirgin risklere yeterince değinilemezse veya verilerin sağlamlığına dair şüpheler kalırsa, ilave belirsizlik faktörleri tanımlanabilir veya ilave verinin oluşturulmasına ihtiyaç duyulabilir.

c) Bütün belirgin absorbsiyon yollarının değerlendirilmesi

Dermal, oral ve inhaler maruziyet yolu insanların kozmetik ürünlere ilişkin potansiyel maruziyet yollarıdır. Sistemik maruziyetin hesaplanması, ilgili NOAEL değeriyle kıyaslamak için gereklidir. Bu iki değer arasındaki oran, ürünün güvenli kabul edilebileceği veya edilemeyeceğinin belirteci olan güvenlilik sınırı olarak tanımlanır.

Absorbsiyon bir maddenin biyoyararlanımı ile bağlantılıdır ve güvenlilik sınırının hesaplanması için gereklidir. Sistemik maruziyet aşağıdaki şekilde hesaplanır:

Sistemik maruziyet dozu (SED) = Dış maruziyet × absorbsiyon

Absorbsiyon çeşitli dış yollardan gerçekleşebilir: dermal, oral veya inhaler.

Eğer kozmetik ürün için tasarlanan maruziyet güvenlilik verisinde yer alan uygulama yoluyla aynı doğrultuda değilse, dış kestirim (ekstrapolasyon) düşünülmelidir.

1. Dermal maruziyet sonrası absorbsiyon

Üründeki bir maddenin dermal absorbsiyonu hem intrinsik faktörlere (örn. LogPow, molekül ağırlığı), hem de taşıyıcıdaki davranışına bağlıdır. Bir maddenin dermal *in vivo* insan absorbsiyonu; *in vivo* hayvan çalışmaları ile hayvan ve insan cildinde yapılan *in vitro* çalışmalardan mevcut olan veriler kullanılarak değerlendirilebilir. Hiçbir ölçüm verisi yok ise ve bilimsel olarak geçerli *in silico* metot kullanılarak hiçbir absorbsiyon hızı tespit edilemiyorsa veya varsayılan absorbsiyon hızları mevcut ise, sistemik maruziyet hesaplaması için en kötü durum değeri olarak % 10 alınmalıdır. Molekül ağırlığı 500 Da'nın üzerinde olduğunda ve log Pow -1'den küçük veya 4'ten büyük olduğunda, dermal absorbsiyon değeri % 10 olarak kabul edilebilir.

2. Oral maruziyet sonrası absorbsiyon

Kabul edilebilir öngörülebilir bir kullanım ağızdan almayı gerektirirse, maruziyet senaryolarına oral yol dahil edilebilir.

3) İnhalasyon sonrası absorbsiyon

Sprey uygulamalarında kullanılan bütün maddeler ve bazı tozların sistemik maruziyetini tespit etmek için inhalasyon yolu göz önünde bulundurulmalıdır.

Ayrıca tırnak cilalarındaki toluen gibi çeşitli maddelerin doğrudan kullanımını durumunda farkında olmayarak solunabilen uçucu bileşikler içeren kozmetik ürünlere, ikincil inhalasyon maruziyeti de dikkate alınabilir.

ç) Sistemik etkilerin göz önünde bulundurulması ve güvenlilik sınırının hesaplanması

Bitmiş kozmetik ürünün sistemik toksisitesi için ürünün güvenlilik değerlendirmesi her maddenin verisine bağlıdır. Risk karakterizasyonu, genellikle potansiyel olarak ölçülemeyen istenmeyen etkilerin uzman değerlendirmesini, bunu takip eden belirsizlik faktörünü veya güvenlilik sınırının hesaplanmasını içerir. Bu hesaplama maddenin sistemik maruziyetine ve onun toksikolojik parametrelerine dayanır. Güvenlilik sınırının hesaplanması için gerekli olanlar karşılanmadığında, gerektiğinde her madde için farklı bir güvenli doz ifadesi uygun olabilir. NOAEL değeri erişilebilir olmadığında, NOEL, LOAEL, LOEL gibi diğer referans toksikoloji değerleri, güvenlilik sınırının hesaplanmasında kullanılabilir. Diğer alanlarda riski nitelikleme ve nicelleme için kullanılan İstatistikî Alt Sınır (İAS) veya Gerçek Güvenli Dozlar kozmetiklerde maruziyet ve bu referans dozları kıyaslamak suretiyle, oluşturulan maruziyete dair bir ilişki kurularak kozmetik ürünlerin güvenlilik değerlendirmesinin içeriğinde kullanılabilir. Aksi takdirde, belirli bir üründeki belirli bir maddenin güvenliliği gösterilemez. Spesifik bir maruziyet yolu için güvenlilik sınırı (MoS), aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{MoS} = \text{NOAEL} / \text{SED}$$

Absorbsiyon hızı (genellikle % veya $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ olarak ifade edilir), sıklık ve retansiyon faktörlerinin, eksternal maruziyet ($\text{mg}/\text{kg bw}/\text{gün}$) ile birleştirilmesiyle elde edilir.

Bir maddenin bitmiş bir üründeki kullanımını güvenli beyan etmek için, genellikle güvenlilik sınırının en az 100 olması gerektiği kabul edilir.

Güvenlilik sınırını hesaplamak için seçilen NOAEL değeri, uzun-dönem tekrarlanmış doz toksisite çalışmalarından (sub-akut, sub-kronik ve/veya kronik toksisite testleri, karsinojenite testleri, teratojenite testleri, üreme toksisitesi vb.) alınmalıdır. Maddenin kullanım şartları, hassasiyet türleri vb. yönünden en alakalı çalışmadan elde edilen değer, en düşük NOAEL değeri olacaktır.

Yalnızca tek doz testlerinden (en azından sub-akut testlerden elde edilen NOAEL değeri yerine) elde edilen LD50 verisine dayanan güvenlilik sınırı hesaplaması, güvenli kullanımı savunmak için kullanılamaz.

Biyoyararlanımın olmadığı kesin olarak gösterilebildiğinde, güvenlilik sınırının hesaplanmasına gerek yoktur. Bu durumlarda ciltte veya mukoz membranlarda muhtemel lokal etkiler yine de dikkate alınmalıdır.

d) Ürünün veya maddelerin belirli karakteristiklerinin toksikolojik profiller üzerine etkisi

1. Partikül büyüklüğü: Partikül büyüklüğü ve dağılımının maddenin toksisitesi üzerinde etkisi olabilir. Bunların bitmiş ürünün güvenliliği üzerine etkisi olduğu göz ardı edilemediğinde, bunların fizikokimyasal özellikleri arasına dahil edilmesi ve güvenlilik değerlendirmesi boyunca dikkate alınması gerekir. Konuyla ilgili en son bilimsel görüşler takip edilebilir (Örneğin; Gelişen ve Yeni Tanımlanan Sağlık Riskleri Bilimsel Komitesi-Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks-SCENIHR, SCCS).

2. Madde ve hammaddelerdeki safsızlıklar: Safsızlıkların herhangi bir maddenin toplam toksisitesi üzerinde majör etkisi olabilir. Safsızlıklardan gelen herhangi ilave riskten kaçınmak veya en azından bunları değerlendirmek için maddenin safsızlık profilini kontrol

etmek önemlidir. Toksikolojik çalışmalardan gelen güvenilirlik verilerinin yokluğunda, toksikolojik endişe eşik değeri belirgin safsızlıkların güvenilirliğini değerlendirmek için faydalı bir araç olabilir.

Toksikolojik çalışmalar, maddenin toksikolojik profilini karakterize etmek için kullanıldığında, toksikolojik çalışmada kullanılan maddenin saflık ve safsızlık profili tanımlanmalıdır. Eğer kozmetik ürün profilinde fiilen kullanılan partilerin karşılaştırılabilir bir safsızlık profili yoksa farkların değerlendirilmesi gerekmektedir.

e) Çapraz okuma tekniği

Çapraz okuma tekniği için çok sayıda yaklaşım vardır. Bu tekniğin kullanımı ispatlanmalı ve gerekçelendirilmelidir.

f) Bilgi kaynaklarının tanımlanması

Madde hakkındaki minimum bilginin dahi toksikolojik profilin belirlenmesi için değerlendirilmesi gerekir. Bu bilgi toksikolojik çalışmalardan elde edilebilir. Eğer insan tecrübelerinden kaynaklanan veriler varsa bunlar dikkate alınmalıdır.

QSAR veya köprüleme yaklaşımları gibi diğer araçlar yalnızca toksisite tahminleri olup bunların kanıt ağırlığı doğrulanmış ve gerekçelendirilmiş olmalıdır.

Aşağıdaki veri kaynakları dikkate alınmalıdır:

1. Formülasyondaki hammaddelerin ayrı ayrı tedarikçileri ile birlikte dosyada yer alabilecek ve tedarikçinin kozmetik ürün üreticisi ile paylaşması gereken güvenilirlik ve kalite verileri. Bu, bitmiş ürün formülasyonundaki her kozmetik bileşenin güvenilirliğini göstermek için ilgili verinin erişilebilirliğini dikkate almada önemli bir husustur.

2. Eğer bir SCCS görüşü varsa, görüşte kullanılan NOAEL değeri kullanılmalıdır. Güvenlilik değerlendirme sorumlusu en güncel bilimsel görüşü göz önünde bulundurmalıdır.

3. Eğer SCCS'den farklı bir yetkili bilimsel komitenin görüşü varsa, sonuçların ve kısıtlamaların beklenen kullanıma uygulanabilirliği sağlanarak, görüşte kullanılan NOAEL değeri kullanılabilir.

4. Eğer hiç bilimsel görüş yoksa her maddenin toksikolojik profilini karakterize etmek için bilgi sağlamak gerekecektir. Veriler çeşitli veri tabanlarından veya bilimsel makalelerden elde edilebilir.

5. Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin EC 1272/2008 sayılı Regülasyonu altında yer alan sınıflandırma kullanılabilir.

6. Ürünün imalatçısı tarafından gerçekleştirilen veya elde edilen çalışmalar.

7. *In silico* tahmin (QSAR).

8. Köprüleme yaklaşımı.

9. Maddenin kozmetik dışı kullanımları (gıda maddeleri, gıda katkı maddesi, gıda ile temas eden malzemeler, biyosidaller, REACH değerlendirmeleri) da maddenin toksikolojik profili üzerine bilgileri tamamlamak için kullanılabilir.

10. Erişilebilir olduğunda Kimyasal Güvenlilik Raporu (Chemical Safety Report–CSR) veya EC 1907/2006 sayılı Regülasyon'a istinaden gönderilen sağlam çalışma özetleri. Bir takım madde ve/veya karışımlar üzerinde, tüm uygun toksikolojik parametreleri tespit etmeye yetecek kadar çalışılma mevcut değildir. Bu eksik parametreler veya diğer maddeler (örneğin; benzer yapılar) için sonradan edinilen toksikolojik verileri kullanan yaklaşıma

dayanan risk karakterizasyonu veya kozmetik ürünler dışında diğer kullanımlar (gıda, biyosidaller, farmasötik ürünler, vs.) için gerekçeler rapora dahil edilmelidir.

NO(A)EL'e dayanarak hesaplanan güvenlilik sınırı (MoS) dikkate alınmalıdır. Aynı zamanda emiliminin tüm önemli toksikolojik profilleri değerlendirilmelidir. Kılavuzun EK 5 ve EK 6 bölümlerinde bu değerlerin nasıl hesaplanacağı ayrıntılı olarak verilmiştir. 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

Bu başlık altında ürünün pazara arzından sonra güvenliliğinin denetlenmesi ve gerektiğinde düzeltici faaliyetlerine ilişkin bilgilere yer verilmelidir. Bu amaçla, ürünün piyasaya arzı sonrası kullanımında üründen kaynaklanan istenmeyen etkileri toplayacak, belgelendirecek, nedensellik kuracak ve yönetecek bir sistem kurulmalı ve ciddi istenmeyen etkiler olduğunda, Kurum bilgilendirilmelidir.

Kozmetik ürün güvenlilik raporu, kozmetik ürünün veya ilgiliyse diğer kozmetik ürünlerin, istenmeyen ve ciddi istenmeyen etkileri üzerine istatistiksel verileri de içeren bütün erişilebilir verileri içermelidir. Özellikle nedensellik değerlendirmesine göre söz konusu kozmetik ürüne; büyük ihtimalle atfedilen, muhtemelen atfedilen, açıkça atfedilemeyen veya atfedilmesi mümkün olmayan durumlara ilişkin istenmeyen etkilerle ilgili bilgiler bu kısımda verilmelidir. İstenmeyen etkilerin yıllık sayısı ve tipi gibi veriler, istatistiksel veri formunda bu kısma dahil edilebilir.

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. Üreticinin rapor edilen ciddi istenmeyen etkilere ilişkin tedbirlerinin olması halinde, alınan düzeltici ve önleyici tedbirler tanımlanmalı ve bu kısımda verilmelidir. İstenmeyen ve ciddi istenmeyen etkiler ile ilgili bilgiler güncel tutulmalıdır ve güvenlilik değerlendirmesini gözden geçirmeyi gerekli görebilecek, formülasyon için iyileştirmeler önerebilecek veya benzer ürünlerin güvenlilik değerlendirmesini yaparken bu bilgiyi kullanabilecek güvenlilik değerlendirme sorumlusu için düzenli erişilebilir durumda olmalıdır.

Planlı olmayan kullanımın ciddi istenmeyen etkileri gibi ilave kozmetovijilans verisi, güvenlilik değerlendirme sorumlusunun göz önünde bulundurması gereken faydalı bilgilerdendir.

10) Kozmetik ürün hakkında bilgiler

Bu başlık altında gönüllüler üzerinde yapılan çalışmaların varlığı gibi ürüne veya benzer formülasyonlara ait veya diğer ilgili alanlarda gerçekleştirilmiş, risk

değerlendirmelerinin usulüne uygun olarak onaylanmış ve doğrulanmış bulgular gibi, spesifik maddelere ilişkin diğer ilgili bilgiler verilmelidir.

Gıda ve ilaçlar gibi diğer ürün tiplerinde de kullanılan maddeler veya karışımlar hakkında bilgilere atıflar burada verilebilir.

Güvenliliğe 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 bulguları burada verilebilir.

Kısım B: Kozmetik Ürün Güvenlilik Değerlendirmesi

Kozmetik ürün güvenlilik raporunun Kısım B'sinde ürün güvenliliğinin değerlendirilmesi verilmelidir. Ürün için tanımlanan tüm risklerin dikkate alınması ve güvenlilik değerlendirme sorumlusunun değerlendirilmesi gereklidir.

Kozmetik ürün güvenlilik raporunun B Kısımını aşağıdakileri kapsar:

1. Değerlendirme sonucu,
2. Etiketlenmiş uyarılar ve kullanım talimatları,
3. Gerekçeleştirme,
4. Güvenlilik değerlendirme sorumlusunun referans mektubu ve nihai onayı.

1) Değerlendirme sonucu

Bu başlık altında kozmetik ürünün güvenliği ile ilgili beyan ve değerlendirmenin sonuç bilgileri yer almalıdır. Sonuç; normal veya makul öngörülebilir kullanım şartlarında kullanıldığında ürünün güvenli olduğu, kısıtlamalar ile güvenli olduğu veya insan sağlığı için güvenli olmadığı belirtilmelidir.

2) Etiketle verilen uyarılar ve kullanma talimatları

Herhangi bir uyarı ve kullanma talimatının gerekliliği konusundaki beyanlar etikette yer almalıdır. Ürünün güvenli kullanımını sağlamak için, Kozmetik Yönetmeliği Ek III ve Ek IV'ünde listelenenlere ilaveten, hangi uyarıların veya kullanma talimatlarının etiketlenmesine gerek duyulduğunun belirlenmesi güvenlilik değerlendirme sorumlusunun görevidir.

3) Gerekçeleştirme

Bu başlık altında Kısım A'da yer alan değerlendirmeler ve Kısım B'de yer alan beyanların temelini oluşturan bilimsel gerekçeleştirmenin açıklanması gerekir. Bu açıklama Kısım A'da ortaya konulan açıklayıcı bilgilere dayandırılmalıdır. İlgili hallerde, güvenlilik sınırı hesaplanır ve yorumlanır.

Güvenlilik değerlendirmesi her bir kozmetik ürüne özel olarak hazırlanmalı ve erişilebilir verinin uzman değerlendirmesinin sonucu olmalıdır. Güvenlilik değerlendirme sorumlusu, bir güvenlilik değerlendirmesini yürütmek için ihtiyaç duyduğu tüm bilgilerin erişilebilir olmasını sağlamak, değerlendirilecek ürün hakkındaki verilerin uygunluğunu kontrol etmek ve Kısım A'ya göre gerek duyulan verilerin ilgili veya gerekli olmadığını düşünüyorsa verilerin yokluğunu gerekçelendirmelidir.

Bir kozmetik ürünün güvenliliği hakkında sonuç çıkarmak için güvenlilik değerlendirme sorumlusunun formülasyonda yer alan her bir maddenin, karışımın ve bitmiş

ürünün güvenliliğini değerlendirmesi gerekir. Belirlenen bütün riskler için sonuçlar; ürünün insan sağlığı açısından güvenli sayılabileceğini gösterecek yeterli kanıtı dayanmalıdır.

Üç yaşın altındaki çocuklar için veya yalnızca dış genital bölge temizliği için kullanılması amaçlanan kozmetik ürünlere ilişkin ilave özel değerlendirmeler yapılmalıdır.

Kozmetik ürünün içerdiği maddelerin olası etkileşimleri değerlendirilmelidir.

Farklı toksikolojik profillerin değerlendirilmesi ve değerlendirilmemesi, gerektiği şekilde gerekçelendirilmelidir.

Stabilitenin kozmetik ürünün güvenliliği üzerindeki etkisi uygun şekilde değerlendirilmelidir.

Tüm erişilebilir güvenlilikle ilgili bilgilere dayanan, güvenlilik değerlendirmesi için gerekçelendirme, güvenlilik değerlendirme sorumlusunu ürünün güvenliliği hakkında kapsamlı bir sonuca yönlendiren hususları düzenlemelidir.

Gerekçelendirmelerinde güvenlilik değerlendirme sorumlusunun tanımlanan tüm riskleri ile formülasyonda ve bitmiş kozmetik üründe bulunan maddelerin tek tek veya karışımların planlı ve makul öngörülebilir maruziyet koşullarını dikkate alması gerekmektedir.

Mevcut tüm bilgilerin geçerliliğini/güvenilirliğini analiz etmek ve değerlendirmek, güvenlilik değerlendirme sorumlusunun görevidir. Güvenlilik değerlendirme sorumlusu güvenlilik değerlendirmesi yapabilmek için mevcut verilerin yeterli olup olmadığına veya tek bir madde veya bitmiş kozmetik ürün hakkında ilave verilerin temin edilmesine ihtiyaç olup olmadığına karar verebilmelidir.

a) Maddeler ve/veya karışımların güvenlilik değerlendirmesi

Maddeler ve/veya karışımların güvenlilik değerlendirmesi üç ana adımdan oluşmaktadır:

1. Madde ve karışımların risk karakterizasyonu,
2. Lokal ve sistemik maruziyetin değerlendirilmesi (absorbsiyon verisi dikkate alınarak),
3. Sistemik etkilerin risk değerlendirmesi (güvenlilik sınırının hesaplaması) ve lokal etkilerin (cilt alerjisi, cilt iritasyonu gibi) risk değerlendirmesi.

Koku ve tat bileşenleri için; bileşimler hakkındaki bilginin güvenilir olduğu gösteren güvenlilik değerlendirmesi, bitmiş kozmetik ürün için o karışımın üreticisi tarafından kozmetik üreticisine sağlanabilir.

b) Kozmetik ürünün güvenlilik değerlendirmesi

Kozmetik ürünün güvenlilik değerlendirmesi üç ana hususu kapsamaktadır:

1. Bütün maddelerin/karışımların tek tek lokal ve sistemik etkilerine dayanan risk değerlendirmesinin özeti,
2. Maddelerin/karışımların ayrı ayrı değerlendirilmesi yolu ile yapılamayan değerlendirmelerde ürüne ilave güvenlilik değerlendirme yapılması. Örneğin; formülasyonun cilt uyumluluğu, bir bileşenin diğer bileşenin absorpsiyon hızını arttırabilmesi gibi muhtemel kombinasyon etkilerin değerlendirilmesi, ambalaj maddesiyle etkileşimden

kaynaklanan muhtemel etkiler veya formüle edilmiş üründeki tek tek maddeler/karışımlar arası kimyasal reaksiyona bağlı muhtemel etkiler gibi.

3. Stabilité, mikrobiyolojik kalite, ambalajlama, kullanım talimatlarını ve kullanım tedbirlerini içeren etiketleme gibi güvenilirlik değerlendirmesini etkileyen diğér faktörler.

Üründe veya mevzuatta değişiklikler gerçekteştiğinde (örneğin; üreticinin yaptığı değişiklikler, mevzuatta formülasyonda yer alan maddelerden birine getirilen kısıtlama, formülasyon veya ambalaj gereklilikleri gibi hususlarda) mevzuata uygunluğu kontrol edilmeli, güvenilirlik değerlendirmesi yeniden gözden geçirilmeli ve gerekliyse güncellenmelidir. Aşağıdaki şartlardan bir veya daha fazlası söz konusu ise, güvenilirlik değerlendirmesi yeniden gözden geçirilmeli ve gerekliyse güncellenmelidir:

- Maddeler hakkında, var olan güvenilirlik değerlendirmesinin sonucunu değiştirebilecek, yeni bilimsel bulgular ve toksikolojik veriler erişilebilir durumda ise,
- Hammaddelerin formülasyonunda veya spesifikasyonlarında değişiklik olmuş ise,
- Kullanım koşullarında değişiklikler olmuş ise,
- Hem makul öngörülebilir kullanım şartları altında, hem de kötüye kullanma durumunda istenmeyen etkilerin yapısı, şiddeti ve sıklığı açısından artan eğilim mevcut ise.

Yapılar ve işlemler, kozmetik ürün güvenilirlik raporunun güncellemesi için ilgili bilginin, üretici ve güvenilirlik değerlendirme sorumlusu arasında etkin bir şekilde aktarımı ile sağlanmalıdır. Bir güncelleme gerektiğinde güvenilirlik değerlendirme sorumlusu aracılık yapacak pozisyonda olmalıdır.

4) Güvenlilik değerlendirme sorumlusu ile ilgili bilgiler ve Kısım B'nin onayı

Bu başlık altında kozmetik ürün güvenilirlik raporunun ilgili gereklilikleri karşılama ve bu kapsamda güvenilirlik değerlendirme sorumlusuna dair kanıtlar verilmelidir. Güvenlilik değerlendirme sorumlusu, Kozmetik Yönetmeliği'nde belirtildiği şekilde, gerekli bilgi ve deneyime sahip, tam bir güvenilirlik değerlendirmesi hazırlamak için profesyonel olmalıdır. Güvenlilik değerlendirmesinin sonucu, hazırlanış tarihinin belirtilerek imzalanması veya değerlendirici, formülasyon ve değerlendirme tarihi arasında net bir ilişki kuracak şekilde imzalanmalıdır.

Güvenlilik değerlendirme raporunda; güvenilirlik değerlendirme sorumlusunun ismi, adresi, diploması ve yeterli tecrübesi olduğuna ilişkin bilgiler ve belgeler (Kozmetik Yönetmeliği 12 nci maddesinde belirtilmiştir) yer almalı ve bu raporu güvenilirlik değerlendirme sorumlusu tarih belirterek imzalaması gerekmektedir.

Yürürlük

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

Yürütme

MADDE 8- Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

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

Bitmiş kozmetik üründe, koruyucuların veya bileşenlerinin mikrobisidal aktiviteleri ürünün niteliğini değiştirecek miktarda ise tarama-zorlama testi 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 değerlendirme 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 üründe 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 (µg/cm²) biliniyor ise;

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

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

DAa (µg/cm²): 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;

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

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 küresel günlük maruziyet dozu olarak hesaplanması önerilmektedir. En son maruz kalınan değerler ve tüketicinin kullandığı kozmetik ürünlerden aynı koruyucuyu içeren gerçekleştirebilecek 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 da 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 boya ları (ve losyonları)	35 mL (uygulama başına)	-		Hesaplanmış değildir	-
Oksitleyici/ sabit saç boya ları	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

Güvenlilik 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 güvenlilik 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 güvenlilik sınırıdır.

NO(A)EL: Sıçan, fare, tavşan veya köpeklerde yapılan 28 gün, 90 gün gibi uzun süreli tekrarlanan doz kronik toksisite, karsinogenesis, 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 güvenlilik 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. Hesaplama 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 LD50 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 güvenlilik 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 güvenlilik 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 güvenlilik 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 güvenlilik 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 güvenlilik bilgileri arasında bulunması zorunludur.

EK-6

Bitmiş ürün üzerinde güvenlik değerlendirme 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
- Fototoksikite ve fotomutajenisite
- İnsan verileri

Bu testleri uygulayan birimlerin İyi Laboratuvar Uygulamaları (Good Laboratory Practice - GLP) 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 değerlendirme 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.