

KILAVUZ



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

KOZMETİK ÜRÜNLERİN ANALİZLERİNE İLİŞKİN KILAVUZ

KÜD-KLVZ-39-REV.02

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	29.09.2017
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	15.11.2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	07.12.2023

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi:
<https://www.titck.gov.tr> Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr



Amaç

MADDE 1- (1) Bu Kılavuz, Kozmetik Ürünler Yönetmeliğinin 15 inci 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 sorumlu kişiye yol göstermek amacıyla hazırlanmıştır.

Kapsam

MADDE 2- (1) Bu Kılavuz, Kozmetik Ürünler Yönetmeliğinin 6 ncı maddesinde tanımlanan sorumlu kişiler için hazırlanmıştır.

Dayanak

MADDE 3- (1) Bu Kılavuz; 30/03/2005 tarihli, 5324 sayılı Kozmetik Kanununun 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (d) bendi ve 08.05.2023 tarihli 32184 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan Kozmetik Ürünler Yönetmeliği 5 inci ve 6 nci 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) **Kurum:** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,
- f) **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,
- g) **TSE:** Türk Standartları Enstitüsünü,
- ğ) **Sorumlu kişi:** Kozmetik Ürünler Yönetmeliği’nin 6 ncı maddesinde tanımlanan sorumlu kişiyi,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KÜD-KLVZ-39	20.02.2017	07.12.2023	2	2/9

h) **Validasyon:** Bir yöntemin, sürecin, cihazın veya sistemin beklendiği gibi çalıştığını ve istenen sonuçları verdiğini kanıtlanması için gereken işlemler bütünü,

1) **Yönetmelik:** Kozmetik Ürünler Yönetmeliği'ni,
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 Yönetmeliğin 17 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 metodlarının 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.

Analiz için uygun yöntemin seçilmesine yönelik aşamalar:

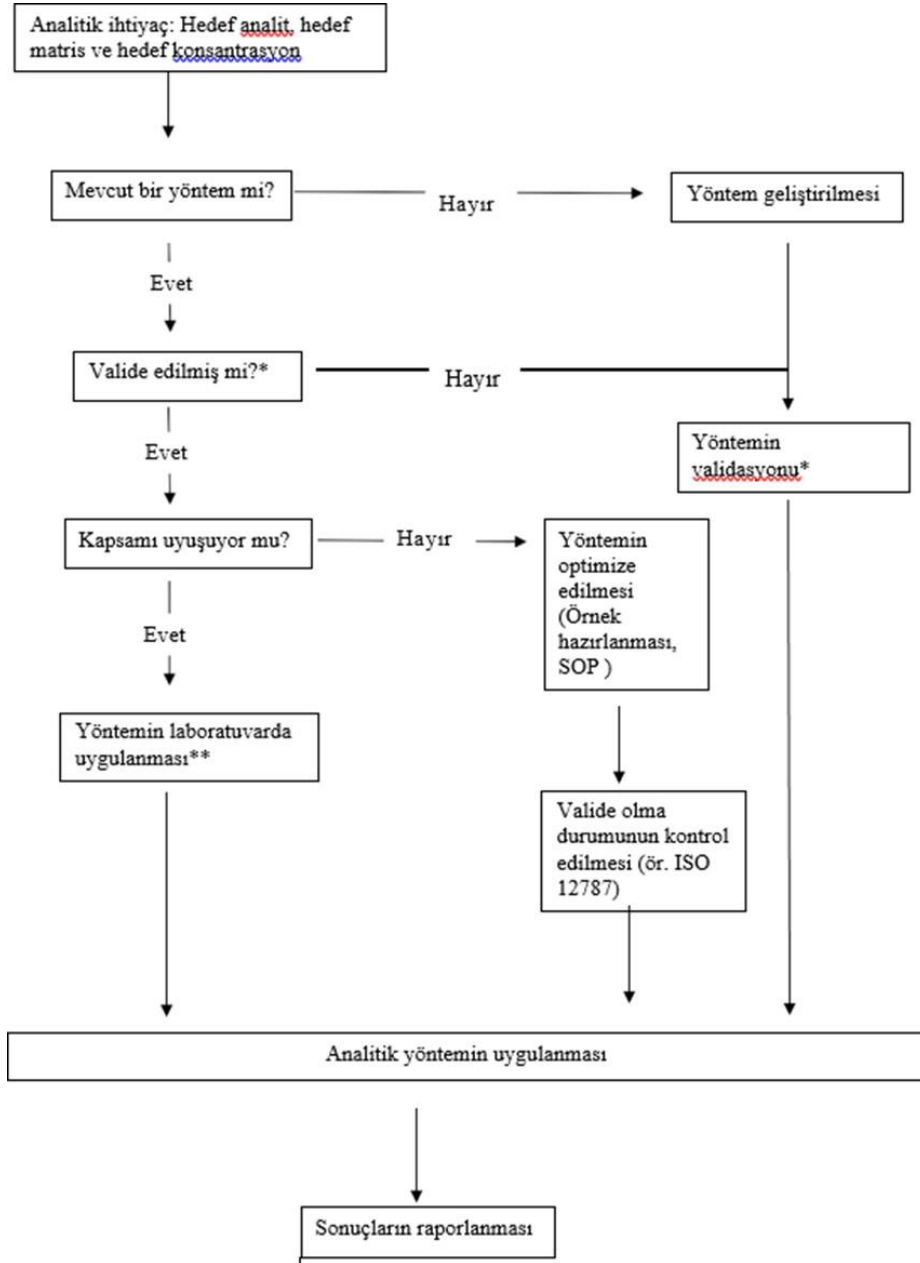
a) Birinci aşama uygun analitik yöntemlerin incelenmesidir. Analizin ihtiyacı ve gerekleri belirlendiğinde, mevcut analitik yöntemler ve valide olma durumları incelenir. Kurum tarafından belirlenmiş bir yöntem, TSE veya uluslararası bir standardın (ISO, CEN vb.) mevcut olup olmadığı değerlendirilir.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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KÜD-KLVZ-39	20.02.2017	07.12.2023	2	3/9

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.



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.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KÜD-KLVZ-39	20.02.2017	07.12.2023	2	4/9

(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 - Gereker, deney yöntemleri ve işaretleme” başlıklı TSE standardı, kozmetik amaçlı kullanılan diş macunları da dâhil olmak üzere diş temizlik malzemelerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri için gerekliliklere 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.

- “TSE EN ISO 18415 Kozmetikler – Mikrobiyoloji - Belirli ve belirli olmayan mikroorganizmaların aranması” başlıklı TSE standardı, kozmetik ürünlerdeki belirli mikroorganizmaların ve diğer aerobik mezofilik belirtilmemiş mikroorganizmaların tespiti ve tespiti için genel kuralları sunmaktadır.

- “TSE EN ISO 16212 Kozmetikler - Mikrobiyoloji - Maya ve küfün sayımı” başlıklı TSE standardı, aerobik inkübasyon sonrası seçici agar besi ortamı üzerindeki kolonilerin sayımı ile kozmetiklerde bulunan maya ve küf sayımı için genel kılavuzları içermektedir.

- “TSE EN ISO 11930 - Kozmetikler - Mikrobiyoloji - Bir kozmetik ürünün antimikrobiyal korumasının değerlendirilmesi” başlıklı TSE standardı, bir koruma ürününün genel antimikrobiyal korumasını değerlendirirken, koruma etkinliği testi veya mikrobiyolojik risk değerlendirmesi veya her ikisi tarafından üretilen verilerin yorumlanması için bir prosedür sunmaktadır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KÜD-KLVZ-39	20.02.2017	07.12.2023	2	5/9

- “TS EN ISO 24444 Kozmetikler - Güneşten korunma deney metotları - Güneş koruma faktörü (SPF) 'nün in vivo tayini” başlıklı TSE standardı, güneşten koruyucu ürünlerin güneşten koruma faktörünün in vivo olarak saptanması için bir yöntem belirlemektedir.

- “TS EN ISO 24443:2012 UVA koruma güneş kreminin in vitro tayini” başlıklı TSE standardı, güneşten koruyucu ürünlerin UVA korumasını karakterize etmek için in vitro bir yöntem belirlemektedir.

- “TS EN ISO 24442:2011 Kozmetikler - Güneşten korunma deney yöntemleri - UVA koruma güneş kreminin in vivo tayini” başlıklı TSE standardı, topikal güneşten koruyucu ürünlerin UVA koruma faktörünü değerlendirmek için in vivo bir yöntem belirlemektedir.

- “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,
- 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.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KÜD-KLVZ-39	20.02.2017	07.12.2023	2	6/9

(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 değer 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 laboratuvar da 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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KÜD-KLVZ-39	20.02.2017	07.12.2023	2	7/9

parametrelerin çıkarılması durumunda bu kararın validasyon raporunda uygun bir Şekilde belirtilmesi ve gerekçelendirilmesi gerekir.

Test materyali hakkında bilgi	
Tanım	
Köken	
Matris	
Form	
Analit	
Konsantrasyon	
Test örnekleri	
Depolama	
Güvenlik önlemleri	
Materyal Güvenlik Bilgi Formu (MSDS)	
Diğer:	

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

İncelenecek parametreler	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Seçicilik/Girişimler
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Doğrusallık
<input type="checkbox"/>	Matrisin kalibrasyona etkisi
<input type="checkbox"/>	Çalışma aralığı
<input type="checkbox"/>	Teşhis limiti
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Tayin limiti
<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/> Belirsizlik ve izlenebilirlik
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Diğer:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KÜD-KLVZ-39	20.02.2017	07.12.2023	2	8/9

Yürürlük

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

Yürütme

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

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
1	15.11.2022	Uygulamada gelişen durumlar neticesinde güncellenmiştir.
2	07.12.2023	Kozmetik Ürünler Yönetmeliğinin yürürlüğe girmesi nedeni ile güncellenmiştir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KÜD-KLVZ-39	20.02.2017	07.12.2023	2	9/9