

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan:  
**KOZMETİK ÜRÜNLERDE GÜVENLİLİK**  
**DEĞERLENDİRMESİNE İLİŞKİN KILAVUZ SÜRÜM 3.0**

---

## 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. İşbu Kılavuz, Kozmetik Yönetmeliğinin 12 nci maddesi gereğince bir kozmetik ürünün güvenlik değerlendirilmesinin yapılabilmesi için kozmetik üreticilerine yol göstermek amacıyla hazırlanmıştır.

### Kapsam

**MADDE 2-** (1) Bu Kılavuz, Kozmetik Yönetmeliğinin 4 üncü maddesinde yer alan üretici tanımı vasfıyla piyasaya kozmetik ürün arz eden üreticiler için hazırlanmıştır.

### Dayanak

**MADDE 3-** (1) 23/05/2005 tarihli ve 25823 sayılı Kozmetik Yönetmeliğinin 12 nci maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

### Tanımlar

**MADDE 4-** (1) 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) BMD (Benchmark Dose-Kıyaslamalı değerlendirme dozu):** NOAEL ve LOAEL değerlerine alternatif olarak önerilen, kıyaslama cevabı (BMR) seviyesine karşılık gelen dozu, Seçilen %5 veya %10 insidansa göre deneysel olarak düşük fakat ölçülen dozun, matematiksel model ile tahminidir. Kontrole kıyasla önceden öngörülmüş seviyede değişen cevaba karşılık gelen dozu,

c) **BMDL (Kıyaslamalı değerlendirme dozu alt güvenlilik sınırı):** Öngörülen BMR dan daha büyük bir etki gösterme ihtimali olmayan dozu,

ç) **BMR (Benchmark Response- Kıyaslamalı değerlendirme cevabı):** Kontrole kıyasla önceden öngörölmüş seviyede değişen cevabı,

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

e) **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,

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

g) **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 Yönetmeliğinin 12 nci maddesi gereğince bitmiş üründe yapılan değerlendirme raporunu,

ğ) **Güvenlilik değerlendirme sorumlusu:** Eczacılık diplomasına sahip bir kişi tarafından veya tıp, diş hekimliği, biyoloji, kimya, biyokimya, mikrobiyoloji veya eşdeğer diplomaya sahip toksikoloji dalında veya kozmetik ürün güvenlilik değerlendirmesi alanında sunulan teorik ve uygulamalı müfredat programını tamamlayanlara verilen bir belgeye sahip kişiyi,

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

ı) **In silico:** Bilgisayar modelleri kullanılarak yapılan deneyleri,

ii) **In vitro:** Laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda yapılan deneyleri,

j) **In vivo:** Yaşayan organizma içinde yapılan deneyleri,

k) **LD<sub>50</sub> (Median Lethal Dose-Letal Doz 50):** Deney hayvanlarının %50 sinin ölümüne neden olan dozu,

l) **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,

m) **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,

n) **MoS (Margin of Safety-Güvenlilik Sınırı):** Güvenlilik sınırı,

o) **NO(A)EL (No Observed Adverse Effect Level-Herhangi Bir İstenmeyen Etkinin Gözlenmediği En Yüksek Düzey):** Sıçan, fare, tavşan veya köpeklerde yapılan 28 gün, 90 gün gibi uzun süreli tekrarlanan doz kronik toksisite, karsinogenesisite, teratojenisite test çalışmalarının sonuçlarıdır. Uygulamaya bağlı olarak istenmeyen etkinin gözlenmediği maddenin mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilen en yüksek uygulama miktarını,

ö) **POD (Point of Departure- Hareket noktası):** Eşik değeri olan ve eşik değeri olmayan bileşikler için risk değerlendirmesinde kullanılacak doza bağlı cevap noktasını,

p) **POD<sub>sys</sub>: Sistemik** olarak emilen bir maddenin oranını kullanarak oral POD'dan hesaplanan bir maddeye ait sistemik maruziyetin risk değerlendirmesinde kullanılacak doza bağlı cevap noktasını,

r) **Retansiyon faktör:** Kozmetik ürünün kullanımından sonra ciltte ne kadarının muhafaza edildiğinin/ tutunduğunun bir ölçüsü olarak kullanılan bir katsayıyı,

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

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

t) **T25: Normal** görülme sıklıklarına göre düzleme yapıldıktan sonra, test edilen deney hayvanı türünün standart yaşam süresi içinde, spesifik bir dokuda hayvanların %25 inde tümör gözlenen kronik günlük dozu (mg/kg/gün),

u) **T50:** Toksik etkinin canlıların %50 sinde görüldüğü dozu,

ü) **Toksikolojik Sorun Eşik Değeri (TTC- Threshold of Toxicological Concern):** Bir kimyasal madde için insanlar tarafından maruz kalındığında dikkate değer bir sağlık riski oluşturmayacak eşik değeri,

ifade eder.

### **Güvenlilik Değerlendirme Sorumlusunun Görevleri**

**MADDE 5-** (1) Güvenlilik değerlendirme sorumlusu, bütün kaynaklardan elde ettiği mevcut verileri gözden geçirerek bu kılavuz doğrultusunda kozmetik ürün güvenlilik değerlendirme 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 Değerlendirme Raporu**

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

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

(3) Kozmetik Ürün Güvenlilik Değerlendirme Raporu asgari olarak Kısım A ve Kısım B başlıkları altında gerekli bilgileri içermelidir. Kısım A, ürün güvenliliği için gerekli tüm verileri, Kısım B ise ürünün güvenliliği ile ilgili verilerden yola çıkarak hazırlanan değerlendirme ve gerekçelendirmeyi içerir. Kısım A ve Kısım B'ye ilişkin detaylar aşağıda verilmiştir.

### **Kısım A: Kozmetik Ürün Güvenlilik Bilgileri**

Kozmetik ürün güvenlilik değerlendirme raporu Kısım A'da 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 olmadığına karar verebilir. Ancak bu tür durumlarda, Kısım A'da spesifik verilerin yokluğu güvenlilik değerlendirme sorumlusu tarafından açıkça gerekçelendirilmeli, ayrıca Kısım B'de tartışma kısmında gerekçelendirme tekrarlanmalı ve geçerliliği kanıtlanmalıdır/valide edilmelidir.

Kısım A'da istenen veriler, güvenilir kaynaklardan alınmalıdır. Güvenlilik değerlendirme raporunda tedarikçilerden alınan veriler, bilimsel makaleler, ürünün kendisi veya içerdiği maddelere ilişkin çalışma sonuçları, benzer formülasyonlar için erişilebilir veriler, bilgisayar modelleri ve benzerleri ürüne ilişkin verilerin uygunluğunu vurgulamalıdır. Kısım A'da aşağıda 1'den 10'a kadar verilen başlıklardaki bilgiler yer alır:

### 1) Kozmetik ürünün kantitatif ve kalitatif bileşimi

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 ismi (varsa kimyasal ismi, INCI, CAS, EINECS/ELINCS dahil), kimliği (kalitatif) ve miktarını (kantitatif) 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. Hammadde tedarikçilerinin belirtilmesi yararlı olacaktır.

Hammadde 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 dâhil olmak üzere tüm maddelerin miktarları ve amaçlanan fonksiyonları belirtilmelidir.

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

Kompleks bileşenlerin bulunması halinde; bunların bileşimleri, etkileri açısından bu kompleks bileşenlerin tanımlanması (fiziksel, kimyasal, enzimatik, biyoteknolojik ve mikrobiyolojik basamakları içeren, imalat ve saflaştırma işlemleri) için kullanılan maddeler ve karışımın net bir tanımı ile birlikte yapısı ve miktarı verilmelidir. Kullanılan test yöntemleri ve saflik kriterleri verilmelidir. Kompleks bileşenler mineral, bitkisel, hayvansal veya biyoteknolojik kaynaklı maddeleri de içerebilir.

## 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 güvenliğini bu özellikler etkiliyor ise uygun bir güvenilirlik değerlendirmesi oldukça önemlidir. Örneğin; fizikokimyasal özellikler, ilgili toksikolojik parametrelerin araştırılmasına yönelik ihtiyacın belirlenmesine yardımcı olabilir. Aynı zamanda, bitmiş ürünler ile madde veya karışımların fizikokimyasal özellikleri, kalite açısından uygunluğun kabul edilebilir alt sınırının belirlenmesine yardımcı olur.

İlaveten bu başlık altında, makul öngörülebilir depolama koşulları altında kozmetik ürünlerin stabilitesi/dayanıklılığının değerlendirilmesi gerekir. Amaç, kozmetik ürünün stabilitesinin ürünün kalite ve güvenliğini 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, safsızlıkların karakterizasyonu, sıvı bileşiklerin buhar basıncı, 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.

Üründe yer alan her madde ve karışıma ait fizikokimyasal özellikler ve spesifikasyonların tanımlaması için referans metotlar verilmelidir.

Ürünün niteliğine ve teknolojisine göre; renk, koku, görünüm, pH, yoğunluk, viskozite gibi özellikleri için 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 tanımlanması için referans metotlar verilmelidir.

### c) Kozmetik ürünün stabilitesi

Makul öngörülebilir saklama koşulları altında, kozmetik ürünün stabilitesinin

incelenmesinde (stabilite saklama koşullarına bağlı ise) bu koşullar hakkındaki bilgi tedarik zinciri boyunca devam ettirilmeli, nihai kullanıcıyla ilgili olması durumunda ise 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 sonuçlarının verilmesi gereklidir. Bunlara ek olarak aşağıdaki bilgiler de sağlanmalıdır:

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

2) Koruyucu etkinlik çalışmalarının sonuçları, örneğin; 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 ambalaj ve kaplara ilişkin stabilite testleri gerçekleştirilmelidir.

### **3) Mikrobiyolojik kalite**

Bu başlık altında bitmiş ürün ve hammaddelerin (maddeler veya karışımlar) kabul edilebilir mikrobiyolojik spesifikasyonlarının tespitine ilişkin bilgiler yer alır. Özel bir popülasyonda ve/veya hassas vücut bölgelerinde kullanılması amaçlanan kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik spesifikasyonlarına özellikle dikkat edilmelidir. Göz çevresinde, genel olarak mukoza zarlarında, hassas deride, üç yaş altı çocuklarda, yaşlılarda veya riskli bağışıklık yanıtı gösteren kişilerde kullanılması planlanan kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik spesifikasyonları büyük önem arz eder.

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 güvenlilik 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 edilmelidir. 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/yığın (bulk) ve bitmiş ürünlerin, paketlenmede 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 testleri sonucunda elde edilen koloni oluşturabilir mikroorganizma sayısının izin verilen limitlere uygun olması gerekmektedir.

## **2) Safsızlıklar, kalıntılar, ambalaj materyali 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. Bitmiş üründe kalıntı olarak yasaklı madde bulunduğu teknik olarak kaçınılmazlığının kanıtı sağlanmalıdır.

Kalıntılar, 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 vb. kaynaklardan meydana gelebilir.

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

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

- Maddeler ve karışımların saflığı;
- Yasaklı madde kalıntısı olması durumunda, teknik olarak kaçınılmazlığının kanıtı;
- Ambalaj materyalinin ilgili özellikleri, özellikle saflık ve stabilite.

Ambalaj materyali ve safsızlıkların analizi için tedarikçiden elde edilen veriler önemlidir.

### a) Maddeler ve karışımların saflığı

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

Safsızlıklar, hammaddelerde istenmeyen maddelerdir.

Bir kalıntı, bitmiş üründeki küçük miktarda istenmeyen maddedir. Bitmiş üründe kalıntıların varlığı iki şekilde değerlendirilebilir:

- 1) Hammaddenin imalat işlemiyle (maddenin kaynağı, üretim işlemi, sentez yolu, ekstraksiyon yöntemi, kullanılan yöntem vb.) ilgili bilgiye bağlı olarak, her hammadde için spesifikasyonlar/teknik veriler yoluyla;
- 2) Hammaddelerdeki ve eğer gerekli ise bitmiş üründeki (üretim süreci boyunca ve sonrasında potansiyel olarak ortaya çıkan nitrözaminler gibi) olası safsızlıkların fizikokimyasal analizi yoluyla.

Bazı kalıntıların yasal konsantrasyon limitleri vardır. Yasaklı olmayan ve herhangi bir yasal konsantrasyon limiti olmayan ancak tüketici güvenliğini etkileme olasılığı olan bitmiş üründeki kalıntıların güvenlilik değerlendirme sorumlusu tarafından güvenlilik değerlendirmelerinin yapılması gerekir.

### 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, güvenlilik değerlendirme sorumlusu, kalıntıların seviyelerinin toksikolojik açıdan kabul edilebilir olup olmadığına ve ürünün hala güvenli olup olmadığına karar vermek zorundadır. Özellikle genotoksik ve karsinogenik maddelerin eşik düzeyde olmadığı durumlarda, kozmetik endüstrisi bitmiş kozmetik üründeki bu maddeleri engellemek için iyi uygulamalarını geliştirmeye devam etmelidir.

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



### c) Ambalaj materyalinin ilgili özellikleri

Ambalaj materyali formülasyon ile doğrudan temas halinde olan bir kap (primer ambalaj) anlamına gelir. Bitmiş ürün ile doğrudan 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 materyalinden madde geçişi

Ürün ile doğrudan temas halinde olan ambalaj materyalinin ilgili özelliklerine ilişkin bilgiler potansiyel risklerin tahminine izin vermelidir. İlgili özellikler aşağıdakileri içerebilir:

- 1) Ambalaj materyalinin bileşimi, katkı maddeleri gibi teknik maddeler de dâhil olmak üzere,
- 2) Teknik olarak kaçınılmaz olan safsızlıklar,
- 3) Ambalajdan olası geçiş.

Bu riskleri değerlendirmek güvenlilik 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 güvenliliğini etkileyecek şekilde bozunuyorsa uygun ambalaj kullanılmalıdır.

### 3) Normal ve makul olarak öngörülebilir kullanım

Bu başlıktaki bilgiler güvenlilik değerlendirme sorumlusu açısından uygun bir maruziyet senaryosu belirlenebilmesi 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 gerekçelendirilmelidir. Normal planlanan kullanımı ile makul olarak öngörülebilir kullanımının net bir şekilde açıklanması sağlanmalıdır. Örneğin; bir şampuan için normal (planlanan) kullanım bunu kafa derisinde kullanmak, makul olarak öngörülebilir (planlanmayan) kullanım ise ürünün duş jeli olarak kullanımını olacaktır. Yutma net bir yanlış kullanımdır.

#### 4) Kozmetik ürüne maruziyet

Maruziyet değerlendirmesi, risk değerlendirmesinin temel parçasıdır. Bu başlık altında normal ya da makul olarak öngörülebilir kullanım koşullarında her bir kullanım ve kullanım sıklığı için insan vücudunun dış kısımları veya dış 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 bölgesi (örn; tüm vücut, gözler, ağız boşluğu),
- Uygulanan ürünün deriye temas ettiği alan (cm<sup>2</sup>),
- Normal ve makul olarak öngörülebilir kullanım koşullarında, uygulama başına miktar (örneğin; şampuan duş jeli olarak kullanıldığında) (g),
- Uygulanan ürünün temas süresi ve uygulama sıklığı,
- Muhtemel (öngörülebilir) maruziyet yolları (örneğin; dış 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) veya maruz kalan kişiler. Belirli bir popülasyonun potansiyel maruziyeti de dikkate alınmalıdır (kuaförler vb.).
- Partikül büyüklüğünün maruziyet üzerine etkisi.

Yukarıda yer alan durumlara ilişkin birtakım bilgilere Kılavuz Ek 3 ve Ek 4'te yer 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 yapılabilir.

Eğer mevcut veriler yetersiz ise, makul olarak öngörülebilir kullanım koşulları göz önünde bulundurularak daha kötü bir maruziyetin varsayılması önerilir. Diğer taraftan ürüne maruz kalan belirli bir hedef popülasyon da hesaba katılmalıdır.

Profesyonel kullanım ürünlerinde hedeflenen tüketiciler ve maruz kalan profesyoneller için çeşitli maruziyet senaryoları göz önünde bulundurulmalı; maruziyet sıklığı, maruziyet süresi ve maruz kalınan cilt yüzeyinin boyutu, inhalasyonla muhtemel maruziyeti dikkate alınmalıdır. Örneğin; şampuanlarda, tüketiciler için risk değerlendirmesi yapılırken, kuaförler açısından ellerin günde birçok kez maruziyeti ile kafa derisinin daha seyrek maruziyeti dikkate alınmalıdır.

Maruz kalınan miktar hesaplamalarında, toksikolojik etkiler de dikkate alınmalıdır. (Örneğin; maruziyetin derinin birim alanına veya birim vücut ağırlığına göre hesaplanması gerekir). Doğrudan uygulama yolu dışında maruz kalınan diğer yollar nedeniyle ortaya çıkacak ikincil maruziyet olasılıkları da dikkate alınmalıdır (Örneğin; spreylerin istemsiz solunumu, dudak ürünlerinin istemsiz olarak yenmesi/yutulması vb.). Maruziyet sonucunda ortaya çıkacak partikül büyüklüğüne bağlı muhtemel etkiler özellikle dikkate alınmalıdır.

## 5) Formülde yer alan maddelere maruziyet değerlendirmesi

Kozmetik üründe bulunan maddelerin her birinin maruziyet değerlendirilmesinin yapılması 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 dış 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.

Kısım A (6)'da "Kozmetik ürüne maruziyet" başlığında belirtilen bilgiler dikkate alınarak, kozmetik ürünün içerdiği maddelerin SED değerleri hesaplanır. Hesaplama yöntemleri bu kılavuz ekinde yer alan EK 2'de verilmektedir.

## 6) Formülde yer alan maddelerin toksikolojik profili

Bu başlık altında bitmiş üründeki her bir maddenin toksikolojik tehlikesinin tanımlaması, potansiyel maruziyetinin belirlenmesi ve risk karakterizasyonunun düzenlenmesi gerekir. Bunlar risk değerlendirme işleminin üç temel basamağı olması nedeniyle büyük önem taşırlar. Dikkate alınması gereken bitiş noktaları; maruziyet yolları, ürünün kullanım koşulları, fizikokimyasal özellikleri ve maddenin muhtemel emilimi gibi birtakım etkenlerdir. İlgili bitiş noktalarının seçimi kendi kararlarını doğrulaması gereken güvenilirlik değerlendirme sorumlusunun sorumluluğunda olmalıdır.

### a) Güvenlilik değerlendirmesinin 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 detaylı bir şekilde tanımlanmalı (Kısım A'da) ve güvenilirlik değerlendirmesinde değerlendirilmelidir (Kısım B'de).

İnsan deneyimleri ve hayvan testlerine alternatif metotlar 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.

Güvenlilik değerlendirmesi prosedürü aşağıdaki koşulları sağlamalıdır;

**1. Tehlikenin tanımlanması:** Bileşiğe ait toksikolojik özelliklerin belirlenmesi gereklidir. İnsan sağlığına potansiyel zararının olup olmadığı uygun verilerle tanımlanmış olmalıdır. Bunlar; *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* testler, *in silico* metotlar, benzer maddeden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi (çapraz okuma), klinik çalışmalar, vaka çalışmaları, epidemiyolojik çalışmalar ve ürün piyasaya çıktıktan sonra elde edilmiş veriler olabilir.

**2. Maruziyet değerlendirmesi:** İnsan maruziyeti, kozmetik ürünün belirtilen fonksiyonlarına ve kozmetik bileşenin kullanımına, ürün içinde bulunan miktarına ve kullanım sıklığına göre uygun verilerle hesaplanır. Maruziyet düzeyinin belirlenmesi sistemik dolaşıma geçen, takiben doku/organlara dağılan miktarın hesaplanması yani kozmetik ürünlerde sistemik maruziyet dozunun (SED) hesaplanması ile yapılır.

Tek bir ürün maruziyeti, bir ürün kategorisindeki tek bir kozmetik bileşene tek bir yolla maruziyeti tanımlar.

Çoklu maruziyet, kılavuzda belirtilen, aynı bileşene tekli maruziyetlerin toplamını ifade etmektedir. Yani tüm ürün kategorilerindeki aynı kozmetik bileşene tüm maruziyet yolları ile maruziyeti tanımlar. Deriden emilim miktarı veya yüzdesinin belirlenmesi gereklidir.

Gerekli durumlarda duyarlı tüketici grupları (hamileler, çocuklar) için ayrıntılı değerlendirme yapılır.

Genel olarak sadece kozmetik bileşen olarak kullanılan maddeler için maruziyet dikkate alınır. Karsinojen, mutajen, reprotoksik (üreme sistemine toksik) maddeler gibi kozmetik dışı kullanımı olan maddeler kapsam dışıdır (Bakınız Kozmetik Yönetmeliği Ek Madde 3).

**3. Doz- cevap ilişkisinin değerlendirilmesi:** Alınan maddenin dozu ile maruz kalan popülasyonda istenmeyen etkilerin görülme sıklığı/şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi işlemidir. Maruziyet ve toksik cevap arasındaki ilişki için uygulamada bir kalkış noktası yani POD belirlenir. POD, doz cevap noktası olarak insana uyarlanan en düşük dozun (eşik limit değeri olan ve olmayan bileşikler) başlangıç noktasıdır. NOAEL değerleri POD olarak kullanılabilir.

Kullanılabilir *in-vivo* verilerin mevcut olduğu durumlarda eşik limit değeri olan ve olmayan kozmetik bileşenler için kullanılacak yöntemde BMD kullanılabilir.

Yapılan risk değerlendirmesinde kullanılacak olan POD hesaplamasında BMD yaklaşımı kullanılabilir. Hem Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı (EFSA) hem de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ayrıca, POD'u türetmek için BMD yaklaşımının insan sağlığı risk değerlendirmesi için bir başlangıç noktası olarak kullanılabileceğini belirtmiştir.

BMD kullanımının NOAEL, TD25 veya TD50 (Toksik etkinin canlıların %50 sinde görüldüğü doz) verilerine tercih edilmesinin avantajları ;

- Mevcut doz- cevap verisinin kullanımına olanak sağlar.
- Doz cevap eğrisinin şeklinin göz önünde bulundurulmasını sağlar.

- Doz aralığına daha az bağımlıdır.
- Doz-cevap eğrisinden elde edilen verilerdeki belirsizliklerin istatistiksel metotlar kullanılarak miktarının tayinini sağlar (EFSA, 2016).

Bir eşik limit değeri olan bileşenler için NOAEL, LOAEL(toksik etkinin görüldüğü en düşük dozu), BMDL (en düşük BMD değeri) değerleri POD olarak kullanılabilir.

**4. Risk karakterizasyonu:** Çeşitli koşullarda maruz kalınması halinde ortaya çıkacak istenmeyen sağlık etkilerinin görülme sıklığının hesaplanması işlemidir.

Risk karakterizasyonunda sistemik etkiler öncelikli olarak değerlendirilir. Eşik etki görüldüğü durumlarda dermal toksisite verisi yoksa MoS; çoğunlukla oral toksisite çalışma verilerinden aşağıda yer alan denklem ile hesaplanır.

$$\text{MoS} = \frac{\text{POD}_{\text{sys}}}{\text{SED}}$$

POD<sub>sys</sub> bir maddeye sistemik olarak maruz kalınan dozu tanımlar. Maddenin sistemik olarak absorbe olan oranından elde edilen oral POD değeri ile hesaplanır. Bu denklemde POD<sub>sys</sub>, BMDL veya alternative olarak, eğer BMDL hesaplanamıyorsa NOAEL veya LOAEL'dir.

Eşik limit değeri olmayan bileşikler için (ör: eşik limit değer olmayan karsinojenik bileşikler), yaşam boyu risk genellikle BMD10 dan hesaplanır. (% 10 cevap için Benchmark doz cevabı)

#### **b) Tüm ilgili toksikolojik bitiş noktaları için maddelerin toksikolojik profilleri**

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

1) En değerli toksisite bilgisi olarak, 11 Aralık 2013 tarihli 28848 sayılı Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmeliği uyarınca ve test metotlarını belirleyen 11 Aralık 2013 tarihli 28842 sayılı Maddelerin ve Karışımların Fiziko-Kimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmeliği, geçerliliği kabul edilmiş uluslararası kılavuzlara veya standartlara (örneğin; Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü- Organization for Economic Cooperation 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 veriler,

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-aktivite ilişkileri (Quantitative Structure Activity Relationships-QSAR) model çıktılarından 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, güvenilirlik değerlendirme sorumlusu “kanıtların ağırlığı” yaklaşımı doğrultusunda insanlarda istenmeyen etkilerin benzerliğini değerlendirebilir. Uygun bir risk değerlendirmesi için ön koşul, yeterli veriye erişilebilirliktir.

Toksikolojik profil değerlendirmesi çok sayıda farklı toksik etki sonucuna göre yapılabilir. Hangi sonucun ilgili olduğuna dair son karar; güvenilirlik değerlendirme sorumlusu tarafından maruziyet, ürünün kullanımı, maddelerin fizikokimyasal özellikleri, maddelere ait deneyimler vb. göz önünde bulundurularak ürüne özel verilmelidir. Gerektiğinde bölgesel etkilere (örn. iritasyon ve foto-toksikite) dikkat edilmelidir.

Toksikolojik profille ilgili olabileceği toksik etki sonuçları:

- İlgili uygulama yollarına karşı akut, kronik, subkronik toksikite,
- 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,

- Teratojenisite ve reproduktif toksisite,
- Toksikokinetik (absorbsiyon, dağılıma, metabolizasyon, eliminasyon- ADME çalışmaları);
- Foto-indüklenmiş toksisite;

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 güvenilirlik değerlendirmesi için ek bilgiler gerekir.

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

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

Uygun toksik etki sonuçları için, risk karakterizasyonu işleminde daha fazla kullanım için en uygun konsantrasyonlar, NOAEL veya LOAEL değerleri belirlenmelidir. Toksik etki sonuçları spesifik verileri ve bunların yorumlanmasına dair ilave bilgi, Avrupa Kimyasal Ajansı (The European Chemicals Agency-ECHA) tarafından hazırlanan kılavuzlarda bulunabilir. Örneğin; mineral, hayvansal, bitkisel ve biyoteknolojik kaynaklı bazı kozmetik bileşenlerin toksikolojik profillerini değerlendirebilmek için gerekli olan tanımlamalara ait kaynağa, işleme, organizmaya vb. dikkatlice değinilmelidir. Eğer belirgin risklere yeterince değinilemezse veya verilerin sağlamlığına dair şüpheler kalırsa, ilave belirsizlik faktörleri tanımlanabilir veya ilave verinin oluşturulmasına ihtiyaç duyulabilir.

### c) Bütün belirgin absorpsiyon yollarının değerlendirilmesi

Deri, oral ve solunum 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 güvenilirlik sınırı olarak tanımlanır.

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

$$\text{Sistemik maruziyet dozu (SED)} = \text{Dış maruziyet} \times \text{absorpsiyon}$$

Absorpsiyon çeşitli dış yollardan gerçekleşebilir: deri yolu, ağız yolu veya solunum yolu.

Eğer kozmetik ürün için tasarlanan maruziyet, güvenilirlik verisinde yer alan uygulama yoluyla aynı doğrultuda değilse, sistemik maruziyeti ifade edebilecek şekilde tahmin edilerek dönüştürülmelidir.

### 1. Deriden maruziyet sonrası absorpsiyon

Üründeki bir maddenin deriden absorpsiyonu hem bileşene ait faktörlere (örn. LogPow, molekül ağırlığı), hem de taşıyıcı bileşen içindeki davranışına bağlıdır. Bir maddenin deriden *in vivo* insan absorpsiyonu; hayvan ve insan cildinde yapılan *in vitro* çalışmalardan mevcut olan veriler kullanılarak değerlendirilebilir. Hiçbir ölçüm verisi yok ise ve bilimsel olarak geçerli *in siliko* metot kullanılarak hiçbir absorpsiyon hızı tespit edilemiyorsa veya varsayılan absorpsiyon hızları mevcut ise, sistemik maruziyet hesaplaması için en kötü durum değeri olarak % 100 veya oral biyoyararlanımın bile %100 olmadığı göz önünde bulundurularak %50 alınabilir. Molekül ağırlığı 500 Da'nın üzerinde olduğunda ve log Pow -1'den küçük veya 4'ten büyük olduğunda, deriden absorpsiyon değeri % 10 olarak kabul edilebilir.

SCCS'nin görüşlerinde (2000-2014) bulunan ek maddelerin geriye dönük incelenmesi, aşağıdaki fizikokimyasal özelliklerle karakterize edilen kozmetik bileşenlerin çok düşük deriden emilime sahip olacağına göstergesi olabileceğini göstermiştir:

- Molekül ağırlığı > 500 Da,
- Yüksek derecede iyonlaşma,
- Log Pow  $\leq -1$  veya  $\geq 4$ ,
- Topolojik polar yüzey alanı > 120 Å<sup>2</sup>
- Erime noktası > 200°C

### 2. Oral maruziyet sonrası absorpsiyon

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

### 3) İnhalasyon sonrası absorpsiyon

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

Ayrıca tırnak cilalarındaki toluen gibi uçucu bileşikler içeren kozmetik ürünlerde, 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 etkilere yönelik 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 olan veriler karşılanmadığında, gerektiğinde her madde için farklı bir güvenli doz ifadesi belirtilebilir. NOAEL değeri erişilebilir olmadığında, NOEL, LOAEL, LOEL gibi diğer referans toksikoloji değerleri,



güvenlilik sınırının hesaplanmasında kullanılabilir. 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 üründe 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. Yine de bu durumlarda ciltte veya mukoz membranlarda muhtemel lokal etkiler 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, fizikokimyasal özellikleri arasına dâhil 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 ilave riskten kaçınmak veya en azından bunları değerlendirmek için maddenin safsızlık profilini kontrol etmek önemlidir. Toksikolojik çalışmalardan gelen güvenlilik verilerinin yokluğunda, toksikolojik endişe eşik değeri belirgin safsızlıkların güvenliliğini değerlendirmek için faydalı bir araç olabilir.

3. 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) Bilgi kaynaklarının tanımlanması

Bileşen hakkındaki en küçük 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 her birinin tedarikçileri ile 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 yetkili bilimsel bir 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. 11 Aralık 2013 tarihli 28848 sayılı Maddelerin Ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik altında yer alan sınıflandırma kullanılabilir.

6. Ürünün imalatçısı tarafından gerçekleştirilen veya elde edilen çalışmalar,

7. *In silico* tahmin (QSAR),

8. 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.

9. Kimyasal Güvenlilik Değerlendirme Raporu veya 11 Aralık 2013 tarihli 28248 sayılı Maddelerin Ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi Ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmeliğe istinaden gönderilen sağlam çalışma özetleri.

Bir takım madde ve/veya karışımlar için tüm uygun toksikolojik parametreleri tespit etmeye yetecek kadar çalışma 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 dâhil edilmelidir.

Bir maddenin toksik etkisinin değerlendirilmesi kapsamında NOAEL, LOAEL ve BMD değerlerinin kullanıldığı POD yaklaşımına dayanarak hesaplanan güvenilirlik sınırı (MoS) dikkate alınmalıdır. Aynı zamanda emilimin 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:

- Nanomateriyaller de dâhil 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.

## 7) 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 değerlendirme 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 dâhil edilebilir.

Kozmetik ürün/ürünler ile ilgili istenmeyen etkiler ve ciddi istenmeyen etkiler hakkındaki tüm veriler erişilebilir olmalıdır. İstatistik verileri de dâhil 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. Güvenlilik değerlendirme sorumlusunun, güvenlilik değerlendirmesini gözden geçirmeyi gerekli görebileceği, formülasyon için iyileştirmeler önerebileceği veya benzer ürünlerin güvenlilik değerlendirmesini yaparken bu bilgiyi kullanabileceği durumlar göz önünde bulundurularak kolay erişilebilir durumda olmalıdır.

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

## 8) Kozmetik ürün bilgisi

Bu başlık altında gönüllü insanlarla yapılmış mevcut çalışmalar ya da diğer ilgili alanlarda risk değerlendirmelerinden elde edilen teyit edilmiş ve doğrulanmış bulgular gibi 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 değerlendirme raporunun Kısım B'sinde ürün güvenliliğinin değerlendirilmesi verilmelidir. Ürün için tanımlanan tüm risklerin dikkate alınması ve güvenlilik değerlendirme sorumlusunun değerlendirmesi gereklidir.

Kozmetik ürün güvenlilik değerlendirme raporunun B Kısımını aşağıdakileri kapsar:

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

#### **1) Değerlendirme sonucu**

Bu başlık altında kozmetik ürünün güvenliliği 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 yer alan 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) Gerekeçlendirme**

Bu başlık altında Kısım A'da yer alan değerlendirmelerin ve Kısım B'de yer alan beyanların temelini oluşturan bilimsel gerekeçlendirmenin 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 bu erişilebilir veriler uzman değerlendirmesinin sonucu oluşturulmalıdır. 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 bu verilerin yokluğunu gerekeçlendirmelidir.

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 kanıt 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 veya değerlendirilmemesi, gerektiğinde gerekçelendirilmelidir.

Stabilitenin kozmetik ürünün güvenliliği üzerindeki etkisi uygun şekilde değerlendirilmelidir.

Güvenlilikle ilgili tüm erişilebilir bilgilere dayanan, güvenlik değerlendirme için gerekçelendirmeyi içeren ve güvenlik değerlendirme sorumlusunu ürünün güvenliliği hakkında kapsamlı bir sonuca yönlendiren şekilde olmalıdır.

Güvenlilik değerlendirme sorumlusunun, formülasyonda ve bitmiş kozmetik üründe bulunan maddelerin tek tek veya karışımlarının planlı ve makul öngörülebilir maruziyet koşullarını dikkate alması gerekmektedir.

Mevcut tüm bilgilerin geçerliliğini/güvenilirliğini analiz etmek ve değerlendirmek, güvenlik değerlendirme sorumlusunun görevidir. Güvenlilik değerlendirme sorumlusu güvenlik 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 güvenlik değerlendirme**

Maddeler ve/veya karışımların güvenlik değerlendirme üç ana adımdan oluşmaktadır:

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

Koku ve tat bileşenleri için; bileşimler hakkındaki bilginin güvenilir olduğunu gösteren güvenlik değerlendirme, bitmiş kozmetik ürün için o karışımın tedarikçisi tarafından kozmetik üreticisine sağlanabilir.

#### **b) Kozmetik ürünün güvenlik değerlendirme**

Kozmetik ürünün güvenlik değerlendirme 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 ait güvenilirlik değerlendirmesi 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 ürünlerdeki tek tek maddeler/karışımlar arası kimyasal reaksiyona bağlı muhtemel etkiler gibi.

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

Üründe veya mevzuatta değişiklikler gerçekleştiğinde (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.

Kozmetik ürün güvenilirlik değerlendirme raporunun güncellemesi için yapılan işlemlere ilişkin bilgi; üretici ile güvenilirlik değerlendirme sorumlusu arasında bilginin 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 onaylanması**

Bu başlık altında kozmetik ürün güvenilirlik değerlendirme raporunun ilgili gereklilikleri karşılaması sağlanmalıdır ve bu kapsamda güvenilirlik değerlendirme sorumlusuna dair kanıtlar verilmelidir. Güvenlilik değerlendirme sorumlusu, Kozmetik Yönetmeliğinde belirtildiği şekilde gerekli bilgi ve deneyime sahip, tam bir güvenilirlik değerlendirmesi hazırlamak için profesyonel olmalıdır. Güvenlilik değerlendirmesinin sonucu, hazırlanış tarihi belirtilerek ve değerlendirici tarafından formülasyon ile net bir ilişki kurularak 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 almalıdır. Bu raporun güvenilirlik değerlendirme sorumlusu tarafından tarih belirterek imzalanması gerekmektedir.

#### **Yürürlük**

**MADDE 7-** (1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

**Yürütme**

**MADDE 8-** (1) Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

## EK-1

### MİKROBİYOLOJİK KALİTE VE TARAMA ZORLAMA TESTİ

Mikrobiyolojik kalite kontrol sınırlarında iki ayrı kozmetik ürün kategorisi tanımlanmıştır.

**Kategori 1:** Göz bölgesinde ve mukoza zarlarında kullanılmak üzere, 3 yaşın altındaki çocuklar için özel olarak tasarlanmış ürünler.

**Kategori 2:** Diğer ürünler.

Kozmetik üründe oluşacak mikrobiyal bulaşmalar üretim, doldurma aşamasında veya tüketici kullanımı sırasında olmak üzere iki farklı kaynaktan meydana gelir. Kozmetik ürünün açıldığı andan son kullanma tarihine kadar tüketici için mikrobiyal güvenliğin sağlanması, ürünün kalitesinin ve özelliklerinin korunması gereklidir.

Ürünün kalitesini ve tüketicinin güvenliğini sağlamak için, piyasaya sürülen bitmiş ürünün her partisinin rutin mikrobiyolojik analizini yapmak gerekir. Bazı gerekçelendirilmiş durumlarda (örn. Alkol içeriği > % 20), son ürün testi gerekli değildir (ISO 29621, 2010).

EN ISO 17516: 2014 Kozmetik Standardı - Mikrobiyoloji - Mikrobiyolojik limitler, kozmetik endüstrisi tarafından uluslararası standart olarak yaygın olarak kullanılmaktadır

Bir kozmetik ürün, geliştirilme aşamasında muhafaza edilmesinin etkinliği, depolama ve kullanım sırasında mikrobiyal stabilitesi deneysel olarak değerlendirilmelidir.

Avrupa standartlarında ISO 17516: 2014 e göre belirlenmiş limitler aşağıda tabloda verilmiştir.

**Tablo 1.** Kozmetik üründeki mikrobiyolojik limit

Mikroorganizma Tipi	Kategori 1	Kategori 2
Toplam aerobik mezofilik mikroorganizma ( Bakteri+küf+maya)	$\leq 1 \times 10^2$ cfu/ g veya ml <sup>a</sup>	$\leq 1 \times 10^3$ cfu/ g veya ml <sup>b</sup>
Escherichia coli	1 g ve ml de bulunmamalı	1 g ve ml de bulunmamalı
Pseudomonas aeruginosa	1 g ve ml de bulunmamalı	1 g ve ml de bulunmamalı
Staphylococcus aureus	1 g ve ml de bulunmamalı	1 g ve ml de bulunmamalı
Candida albicans	1 g ve ml de bulunmamalı	1 g ve ml de bulunmamalı
Plak sayım yönteminin doğal değişkenliği nedeniyle, USP-Amerikan Farmakopesi Bölüm 61 veya EP- Avrupa Farmakopesi Bölüm 2.6.12 ye göre, Sonuçların yorumlanması, a> 200 CFU / g veya ml, b> 2000 CFU / g veya ml ise sonuçlar sınır dışı kabul edilir. Not - Sabouraud Dekstroz agarında bakteri kolonileri tespit edildiğinde, antibiyotik içeren Sabouraud Dekstroz agar kullanılabilir.		



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 verebilmesi amacıyla 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*, *Candida albicans* ve *Aspergillus brasiliensis* 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 etmektedir. Spesifik bir ürünü kontamine etme kapasitesi olan mikroorganizmalar, tarama-zorlama testi için en doğru mikroorganizmalardır. Bunlara ilaveten, müessesede dâhili olarak yaygın görülebilen bakteri ve mantarların izole edilerek tarama-zorlama testine dâhil edilmesi ile özel amaçlı olarak kullanılmaları mümkündür.

Bitmiş kozmetik üründe, koruyucuların veya bileşenlerinin mikrobisidal aktiviteleri ürünün niteliğini değiştirecek miktarda ise tarama-zorlama testi sırasında; konsantrasyonları 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.

## EK-2

### SİSTEMİK MARUZ KALMA DOZUNUN (SED) HESAPLANMASI

**SED:** Sistemik maruziyet dozu. Kan dolaşımına geçmesi beklenen kozmetik bileşenin miktarıdır. Birimi mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilir. Deriden emiliminin rapor edilme biçimine bağlı olarak SED iki yöntemle hesaplanabilir:

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

$$\text{SED} = \frac{\text{DA}_a (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3} \text{mg}/\mu\text{g} \times \text{SSA} (\text{cm}^2) \times f (\text{gün}^{-1})}{\text{Vücut ağırlığı}}$$

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

**DA<sub>a</sub> ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ):** Birim yüzeydeki deriden emilim miktarı (kullanım koşulları taklit edilerek yapılan deney sonucunda elde edilir) .

**SSA ( $\text{cm}^2$ ):** Bitmiş ürünün temas ettiği cilt yüzey alanı (her bir ürün tipi için geçerli SSA değeri Tablo 2’de verilmektedir).

**f ( $\text{gün}^{-1}$ ):** Bitmiş ürünün uygulama sıklığı (  $f \geq 1$ )

**Vücut ağırlığı ( kg ) :** Standart olduğu kabul edilen yetişkin insan ağırlığı (60 kg).

SED’in hesaplanması için, cilt yüzeyinin, incelenen maddeyi içeren bitmiş kozmetik ürünle ve ayrıca günlük ürün uygulama sıklığıyla muamele edilmesi gerektiği dikkate alınmalıdır. Deriden absorpsiyon çalışmasının kendisinin uygun tasarımında diğer tüm değişkenler göz önünde bulundurulmalıdır.

2) **Uygulanan ürünün % olarak deriden emilim miktarı biliniyor ise;**

$$\text{SED} = A (\text{E}_{\text{ürün}}) (\text{mg}/\text{kg vücut ağırlığı}/\text{gün}) \times C (\%) / 100 \times \text{DA}_p (\%)/100$$

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

**E<sub>ürün</sub> (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 3’ye bakınız).

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

**DA<sub>p</sub> (%):** Ürünün deriden emilim yüzdesi

Bazı kozmetik maddeleri için tek bir ürün tipinde maruz kalınan değerler EK-4’te yer alan Tablo 3’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 dayanılarak tayin edilmiştir.

Gerçek uygulama sayısı Tablo 3'deki varsayılan değerleri türetmek için varsayılan standart uygulama frekansından farklıysa, ilgili ürün kategorisine ait SED buna göre uyarlanmalıdır.

## SİSTEMİK DOZUN BİRİKMESİ

### a) Tüm ürün kategorileri aynı alım oranına veya fraksiyonuna sahipse;

Toplam SED, alım yoluna bağlı toplam harici maruz kalmanın bu alım oranı veya fraksiyon ile çarpılmasıyla hesaplanabilir.

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 gerçekleşebilecek en ciddi vaka göz önünde bulundurularak, 17,4 g/gün veya 269 mg/kg vücut ağırlığı/gün toplam değeri MoS hesaplanmasında kullanılmak zorundadır.

### b) Bazı ürün kategorileri diğerlerinden farklı bir oranda alınırsa;

Toplam SED; tek harici maruziyetlerin belirli alım oranlarıyla çarpılması ile elde edilir.

### c) Maruz kalınan yolların farklılığı neticesinde metabolizmalarının da farklılığı ortaya çıkıyorsa;

Maruziyet yoluna özgü SED değerleri eklenebilir. Farklı yollarla maruziyetin toplam etkisinin gösterilebilmesi için fizyolojik tabanlı farmakokinetik modelleme (PBPK) yapılarak toplam maruziyet hesaplanması gerekir.

Güneş koruyucular, yılın belli dönemlerinde kullanılmaları nedeniyle Tablo 4 te yer almamaktadır.

Hesaplama da kullanılan değerler aşağıdaki tabloya yansıtılmalıdır.

MaddeninINCI adı	Konsantrasyonu C (%)	Alıkonma faktörü <sup>(1)</sup> (deride tutulma değeri)	Deriden emilim DAa (µg/cm <sup>2</sup> )	Deriden emilim oranı DAp (%)	SED (mg/kg vücut ağırlığı/gün)

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

## EK-3

**Tablo 2:** Ürün tipine göre maruz kalınan cilt yüzey alanı ve ürün tipine göre uygulama sıklığı.

Ürün Tipi	Yüzey alanı (cm <sup>2</sup> )	Uygulama Bölgesi	Uygulama sıklığı
<b>Banyo, duş ürünleri</b>			
Duş jeli	17500	Toplam vücut alanı	1,43/gün
El yıkama sabunu	860	Eller	10/gün <sup>3</sup>
Banyo yağı, tuzlar vs.	16340	Vücut, baş	1/gün
<b>Saç Bakım Ürünleri</b>			
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 / kalıcı saç	580	Başın ½'si	1/ay (30 dakika)
<b>Cilt Bakım Ürünleri</b>			
Vücut losyonu	15670	Tüm vücut alanı (kadın)	2,28/gün
Yüz kremi	565	Başın ½'si (kadın)	2,14/gün
(+boyun bölgesine)	320 <sup>1</sup>		
(+boynun arkasına)	80 <sup>2</sup>		
El kremi	860	Eller	2/gün
<b>Makyaj</b>			
Likit fondöten	565	Başın ½'si (kadın)	1/gün
Makyaj temizleyici	565	Başın ½'si (kadın)	1/gün
Göz farı	24		2/gün
Maskara	1,6		2/gün
Göz kalemi	3,2		2/gün
Ruj, dudak kremleri	4.8 <sup>3</sup>		2/gün
<b>Deodorant/ antiperspirant</b>			
Deodorant spray <sup>4</sup> ve sprey olmayanlar <sup>5</sup>	200	Her iki koltuk altı	2/gün
<b>Koku vericiler</b>			
EDT	200	Tüm vücut	1/gün
Parfüm sprey	100	eller	1/gün
<b>Erkek kozmetikleri</b>			
Tıraş kremi	305	Başın dörtte biri	1/gün
Tıraş sonrası ürünler	305	Başın dörtte biri	1/gün
<b>Güneş koruma</b>			
Güneş koruma	17500	Tüm vücut alanı	2/gün

1 İn vitro deriden emilim tahlilinin kullanım koşulları altında gerçekleştirilmemesi durumunda, ilave bir düzeltme faktörü eklenebilir.

2 Bu Avrupa değerlerinin yanı sıra, ABD EPA'sının insan vücudunun ilgili bölümlerinin cilt yüzey alanları için varsayılan değerler de yayınladığı belirtilmelidir (US EPA, 1997).

3 Danimarka Çevre Bakanlığı, Çevre Koruma Ajansı: Sağlık ve çevre değerlendirmeleri de dâhil olmak üzere sıvı el sabunları araştırması.

4 Düşük maruz kalma sıklığı nedeniyle hesaplanmayan günlük maruz kalma değeri

5 Steiling ve ark., 2014: 'etanol bazlı' ana bileşen olarak etanol içeren ürün kategorileridir.

## EK-4

**Tablo 3:** Kozmetik ürün tipine göre tahmin edilen günlük maruziyet düzeyleri.

Tipi	Günlük Olarak Uygulanan Tahmini Miktar $q_x$ (g/gün)	Uygulanan Bağlı (Rölatif) Miktar (mg/kg ağırlık/gün) $q_x$	Alıkonma Faktörü (Uygulama sıklığı) $F_{ret}$	Hesaplanmış Günlük Maruziyet (g/gün)	Hesaplanmış Bağlı (Rölatif)Günlük Maruziyet (mg/kg/ağırlık/gün (A)/ (Eürün)
<b>Banyo, Duş Ürünleri</b>					
Duş jeli	18,67 g	279,2	0,01	0,19	2,79
El yıkama sabunu	20,00 g	-	0,01	0,20	-
<b>Saç Bakımı</b>					
Şampuan	10,46 g	150,49	0,01	0,11	1,51
Saç kremi	3,92 g	-	0,01	0,04	0,67
Saç şekillendirme ürünleri	4,00 g	57,40	0,1	0,40	5,74
Yarı kalıcı saç boyaları (ve losyonları)	35 mL (uygulama başına)	-	0,01	Hesaplanmış değildir	-
Oksitleyici / sabit saç boyaları	100mL (uygulama başına)	-	0,01	Hesaplanmış değildir	-
<b>Cilt Bakımı</b>					
Vücut losyonu	7,82 g	123,20	1,0	7,82	123,20
Yüz kremi	1,54 g	24,14	1,0	1,54	24,14
El kremi	2,16 g	32,70	1,0	2,16	32,70
<b>Makyaj</b>					
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, dudak kremi	0,057 g	0,90	1,0	0,057	0,90
<b>Deodorant</b>					
Deodorant sprey olmayan	1.50	22.08	1.0	1.50	22.08
Deodorant sprey	0.69	10.00	1.0	0.69	10.0
Deodorant aerosol sprey (etanol içeren)	1.43	20.63	1.0	1.43	20.63
<b>Ağız bakım</b>					
Diş macunu (yetişkin)	2.75	43.29	0.05	0.138	2.16
Ağız yıkama suyu	21.62	325.40	0.10	2.16	32.54

**Tablo 4:** Kozmetikte kullanılan koruyuculara toplam maruziyetin belirleyici olarak hesaplanması için ürün maruziyetleri

Maruz kalınan ürün tipi	Ürün kategorisi	Maruz kalınan ürün miktarı (E <sub>ürün</sub> ) (g/gün)	Vücut ağırlığına <sup>1</sup> göre ayarlanmış maruz kalınan ürün miktarı (mg/kg/vücut ağırlığı/gün)
Durulanan saç ve vücut temizleyici ürünler	Duş jeli	0.19	2.79
	El yıkama sabunu	0.20	3.33
	Şampuan	0.11	1.51
	Saç kremi	0.04	0.67
Durulanmayan saç ve vücut temizleyici ürünler	Vücut losyonu	7.82	123.20
	Yüz kremi	1.54	24.14
	El kremi	2.16	32.70
	Deodorant sprey olmayan	1.50	22.08
	Saç şekillendirme ürünleri	0.40	5.74
Makyaj ürünleri	Likit fondöten	0.51	7.90
	Makyaj temizleyici	0.50	8.33
	Ruj	0.06	0.90
	Göz farı	0.02	0.33
	Maskara	0.025	0.42
	Göz kalemi	0.005	0.08
Ağız bakım ürünleri <sup>2</sup>	Diş macunu	0.14	2.16
	Ağız yıkama suyu	2.16	32.54
<b>TOPLAM</b>		<b>17.4</b>	<b>269</b>

1 Hesaplamalarda 60 kg'lık varsayılan değer değil, çalışmaya katılan kişilerin özgül vücut ağırlığı kullanılmıştır.

2 Ağız bakım ürünü kategorileri düzeltilmemiştir ve burada sadece deriden maruziyeti (mukoza) temsil ettiği varsayılmaktadır.

Bu bağlamda ağız bakım ürünleri için E<sub>ürün</sub>'ın oral yolla maruz kalma değil deriden maruz kalmanın (mukoza yoluyla) hesaplanmasında kullanıldığını unutulmamalıdır. Eğer varsa, oral maruziyet ayrı olarak hesaplanmalıdır.

Tüketici ayrıca soluma yoluyla (örneğin sprey uygulamaları yoluyla) veya oral maruz kalma yoluyla kozmetik maddelere maruz kalabilir. Bu maruz kalma yolları **Tablo 2, 3 ve 4** için dikkate alınmaz, çünkü solunum ve oral risk durum bazında değerlendirilir.

## GÜVENLİLİK DEĞERLENDİRMESİ İÇİN HEDEFLenen DOZUN BELİRLENMESİ

Tehlike tanımlaması, SED (Sistemik Maruziyet Doz) ile kıyaslanarak değerlendirilen sistemik etkileri veya (Lokal Dış Doz) LED ile kıyaslanarak değerlendirilen lokal etkileri (cilt / göz irritasyonu, cilt hassasiyeti, güneş kaynaklı cilt reaksiyonları veya akciğerler üzerindeki etkiler vb.) işaret edebilir. LED; bileşenin vücutta temas ettiği yüzeyel dokudaki madde miktarı ile ilişkilidir.

Maruz kalma değerlendirmesinde, özel vücut giriş bölgeleri ve alınması olası olan yerler için LED'ler hesaplanır. Kozmetik maddeler için en önemli vücut girişleri cilt, solunum yolu ve ağızdır. Bunlar, dahili maruz kalma için alım yollarına tekabül eder (deri yolu, solunum yolu ve ağızdan kullanım). Seçilen ürünler için başka girişler de mümkündür; gözlerden (örneğin göz makyajı) veya genital bölgelerden (örneğin, intim sprey, intim kremler).

Örnek olarak, akciğerdeki LED (akciğer dokusu başına g başına bileşik miktarı), bir "bölgesel" NOAEL ile karşılaştırılabilir ve akciğerler üzerindeki etkiler için bölgesel bir MoS hesaplanabilir.

Harici maruziyet, dahili bir doza karşılık gelen sistemik maruziyeti hesaplamak için de kullanılabilir. SED'in hesaplanması için, ilgili maruz kalma yoluna özgü emilim dikkate alınmalıdır. Risk değerlendirmesi için MoS, SED'e dayanmaktadır.

### 1. Maruziyet Modelleri ve Kademeli Yaklaşım

Maruziyet, maruziyet senaryolarına göre, uygun maruziyet modelleri kullanılarak hesaplanır. Genel olarak harici maruziyet, maddenin bir bölgedeki konsantrasyon/fraksiyonunun, belirli bir bölgeye uygulanan ve oraya ulaşan madde miktarıyla çarpılmasıyla hesaplanır.

#### a) Deriden Maruziyet Modelleri

Kozmetikler için deri yolu genellikle en önemli olanıdır. Cilt maruziyetinin hesaplanmasında, ürünün sadece bir kısmının cilt üzerinde kaldığı dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, alınan uygun kısmı temsil eden bir retansiyon faktörü (Rf) kullanılır. Durulanmayan kozmetikler için (örneğin kremler, vücut losyonu, vb.) çoğunlukla 1 (Rf=1) (% 100) fraksiyon kullanılır, durulanan kozmetikler için (örn. Duş jeli, şampuan vb.) ilgili üründe daha küçük bir fraksiyon kullanılır (Rf =0.1). Tablo 3'de listelenmiştir.

Belirli bir ürün kategorisinden bir madde<sub>x</sub> için, günlük harici deriden maruziyet ( $E_{\text{deri}}$ ) aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

**Tablo 5:** Kozmetik ürün maruziyet miktar hesabı

$E_{\text{deri } x} = C_x \times q_x \times F_{\text{ret } x}$	
$E_{\text{deri } x}$ (mg/gün)	X kategorili ürünün deriden alınabilecek günlük harici maruziyet miktarı
x	Ürün kategorisi
$C_x$ (mg/g)	X kategorili ürünün içindeki bileşenin konsantrasyonu
$q_x$ (g/gün)	Ürün kategorisine göre gün başına uygulanan miktar
$F_{\text{ret } x}$	X kategorili ürüne spesifik retansiyon (tutulma) faktörü

Günlük miktar ( $q_x$ ) ve retansiyon faktörü ( $F_{\text{ret } x}$ ), söz konusu ürün kategorisine özgüdür ve maddeye bağlı değildir. Çarpıldıklarında,  $E_{\text{ürün}} = q_x \times F_{\text{ret } x}$ , en önemli ürün kategorileri için **Tablo 3**'de listelenen, ürün kategorisi başına günlük efektif tutarı verir. Bir maddenin bir üründeki konsantrasyonu veya oranı ile çarpıldığında, denklem (1)'de gösterildiği gibi,  $E_{\text{deri } x}$  ürün kategorisi başına bir maddenin harici deriden maruziyetini oluşturur.

Sadece en yaygın kategoriler için varsayılan değerler verilmiştir. Diğer tüm kozmetik ürün kategorileri için, bireysel şirketler ve / veya nitelikli güvenlik değerlendiricilerinin günlük maruziyet seviyesi ve / veya uygulama sıklığı hakkında durum bazında bir değerlendirme yapması gerekir.

Güneşten koruyucu ürünler için, MoS hesaplamasında **18.0 g/gün**, güvenlik değerlendirmesinde standart bir maruziyet değeri olarak kullanılır; ancak tüketici tarafından uygulanması önerilen bir miktar olarak ifade edilmez. Güneş koruyucu ürünlerin, güneş koruma faktörü (SPF) karşılaştırma testi için herbir güneş koruyucu ürün eşit miktarda ortalama yetişkin bir insan vücuduna  $2 \text{ mg/cm}^2$  (toplam miktar yaklaşık 36 g) uygulanmalıdır. Bununla birlikte,  $2 \text{ mg/cm}^2$  miktarı, laboratuvar koşulları altında tekrarlanabilir SPF sonuçları elde etmek için gerekli miktardır. Genellikle tüketiciler tarafından uygulanan miktardan daha yüksektir. Tüketicilerin güneş koruyucu ürünleri tüm vücut yüzeyine uyguladıklarında,  $0,5 - 1,3 \text{ mg/cm}^2$  miktar ürünlerin kullanım değerleri bildirilmiştir. Değerler, kullanılan çalışma protokolüne, ölçülen vücut üzerindeki yere ve diğer birçok faktöre bağlı gibi görünmektedir. Ürün sadece yüze uygulandığında, uygulanan miktar  $2 \text{ mg/cm}^2$ 'den daha yüksek olabilir. SCCS tarafından güvenlik hesaplamalarında kullanılan miktar gerçek tüketici kullanımını yansıtır ve tüm vücut alanını ( $17500 \text{ cm}^2$ ) dikkate alır. Sprey formda püskürtülebilir bir güneş koruyucu kullanılıyorsa inhalasyon yoluyla maruziyet de dikkate alınmalıdır.

Dudak bakım ürünlerinin güvenlik değerlendirmesi hesaplanırken bileşenlerin % 100 emileceği hesaba katılmalıdır.

Bu harici maruziyet, SED'i kimyasal ve yola özgü alım oranı ile çarparak ve vücut ağırlığı ile normalleştirerek hesaplamak için kullanılabilir. Gün başına miktarın  $q_x$  verilmediği



durumlarda, günlük miktar uygulama sıklığından (**Tablo 3**) ve uygulanan miktardan hesaplanabilir.

Ayrıca, bir LED üretmek için ürün kategorisine göre günlük harici maruziyet kullanılabilir. Normal olarak, lokal deri etkileri yüzey alanına bağlıdır, böylece toplam deriden maruziyet uygulama yüzey alanı tarafından normalleştirilir:

**Tablo 6:** Kozmetik ürünün bölgesel maruziyet miktar hesabı

$LED_x = E_{\text{deri } X} / SSA$	
$LED_x$ (mg/gün/cm <sup>2</sup> )	X kategorili ürünün bölgesel harici dozu
SSA (cm <sup>2</sup> )	Deri yüzey alanı
$E_{\text{deri } X}$ ( mg/gün)	X kategorili ürünün deriden alınabilecek günlük harici maruziyet miktarı

### b) Oral Maruziyet Modelleri

Deriden maruziyet için tanımlanan aynı prensipler oral maruziyet için de uygulanabilir. Bu tür oral retansiyon faktörleri için, oral yoldan uygulanan ürünlerin sadece bir kısmının yutulacağını dikkate almak gerekir. Diş macunu, gargara veya ruj gibi oral olarak uygulanan kozmetiklerin normalde yutulması amaçlanmadığından, bu gibi retansiyon faktörleri normalde düşük olacaktır.

### c) İnhalasyon Maruziyet Modelleri

Kozmetik maddeler toz, buhar, aerosol damlacıkları veya aerosol parçacıkları halinde solunabilir.

Tozlar için, prensipler sprey ürünlerine çok benzerdir. Amaçlanan kullanım sırasında kozmetik tozların inhalasyonu genellikle sınırlıdır ve havadaki partiküllerin güvenliği, özellikle partiküllerin aerodinamik çapına bağlıdır.

Buharlar, ürünlerin deriye veya sprey uygulamasından sonra uçucu maddelerin havaya transfer edilmesinden veya maddelerin buharlaşmasından kaynaklanır. Uçucu olmayan maddeler, başlangıçta mevcut oldukları küçük damlacıklar veya partiküller halinde püskürtme yoluyla mekanik olarak havaya aktarılabilir.

Buhara doğrudan yabancı madde maruziyeti, maddenin havadaki konsantrasyonuna dayanarak doğrudan hesaplanabilirken, aerosol haline getirilmiş parçacıklar ve damlacıklar için solunum yolundaki birikme etkisinin dikkate alınması gerekmektedir. Bu birikim boyuta bağlıdır. Püskürtme işleminden sonra damlacıkların boyutu, gerçek formülasyondan (yüzey gerilimi) ve formülasyonda kullanılan farklı çözücülerin ve itici gazların buhar basıncından etkilenir. Ayrıca püskürtme aparatının geometrisi ve teneke kutu boyutu ile de ilgilidir.

Genel olarak iki tip sprey uygulaması vardır: itici gazlı aerosol spreyley ve pompa spreyley. Havadaki damlacıklar / partiküller ile ilgili diğer bir önemli husus, havadayken hızla kurumaları ve çözücülerin / formülasyonların buharlaşmasından dolayı solunabilecek kadar küçük olmalarıdır. Bu nedenle, püskürtülebilir ürünlerin güvenlik değerlendirmesinin sadece üretilen

aerosol damlacıklarının boyut dağılımını değil, aynı zamanda yerleşmeden hemen önce boyut dağılımını da dikkate alması önerilir. Bu, ölçülen damlacık boyutunun yanı sıra kurutulmuş artık parçacıkların boyut dağılımının sağlanması gereken olan nanomalzemeleri içeren sprey / püskürtülebilir kozmetik ürünler için özellikle önemlidir.

Akciğerde partikül birikimi sadece partikül boyutuna değil aynı zamanda yoğunluğa ve higroskopisiteye (bir maddenin çevredeki ortamdan su moleküllerini çekip tutabilmesi) bağlıdır ve yerel anatomi ve hava akışından etkilenir (Braakhuis ve ark., 2014).

Mukosiliyer temizlemeden sonra, insanlarda oral yolla çözünmeyen parçacıkların veya bileşenlerinin daha fazla alımı oluşabilir.

Maruz kalma seviyesi standart maruz kalma koşulları altında veya matematiksel modeller kullanılarak doğrudan ölçülebilir. Maruz kalmayı ölçerken, ilgili şartlar altında, püskürtme yapıldıktan sonra ilgili maruz kalma süresi boyunca yapılması önemlidir (Carthew ve diğerleri, 2002; Rothe ve diğerleri, 2011).

Teneffüs edilmeye maruz kalmanın hesaplanmasındaki kilit parametreler şunlardır: oda hacmi, püskürtme süresi, havalandırma hızı, maruz kalma süresi ve kütle oluşturma hızı, havadan alınan fraksiyon, aerosol boyut dağılımı ve muhtevanın ağırlık fraksiyonu gibi ürüne özgü parametreler.

## 2. Günlük Kullanım Miktarları ve Retansiyon Faktörleri

Avrupa popülasyonunda yapılan çalışma ile 11 ürün kategorisi için olasılık analizi kullanılarak günlük uygulanan miktarlar ortaya çıkartılmıştır. Vücut losyonu, deodorant, yüz nemlendirici, şampuan, ruj, diş macunu, gargara, duş jeli, sıvı fondöten, el kremi ve saç şekillendirme ürünleri ( Hall ve diğerleri, 2007; McNamara ve diğerleri, 2007, Hall ve diğerleri, 2011) için yapılmış çalışmalarda günlük ve kg vücut ağırlığı başına tüketilen miktarlarda kozmetik ürünleri rapor edilmektedir. Düzenli olarak kullanılan ürünler için sıklık ve miktarın ters korelasyon olduğu varsayımına dayanarak, uygulama sıklığı ile uygulama başına miktar arasında ayırım yapmazlar.

Tahmini maruziyeti değerlendirmek için kullanılacak tahmini  $q_x$  (Hall ve ark. 2007, Hall ve ark. 2011) miktarı için koruyucu puan değerleri Tablo 4 de listelenmiştir.

Tahmini günlük kullanılan miktarın retansiyon faktörü ile çarpılması ile  $E_{ürün}$  elde edilir.

Ürün içinde yer alan bileşen için deriden maruz kalma miktarı aşağıdaki denklem ile hesaplanabilir.

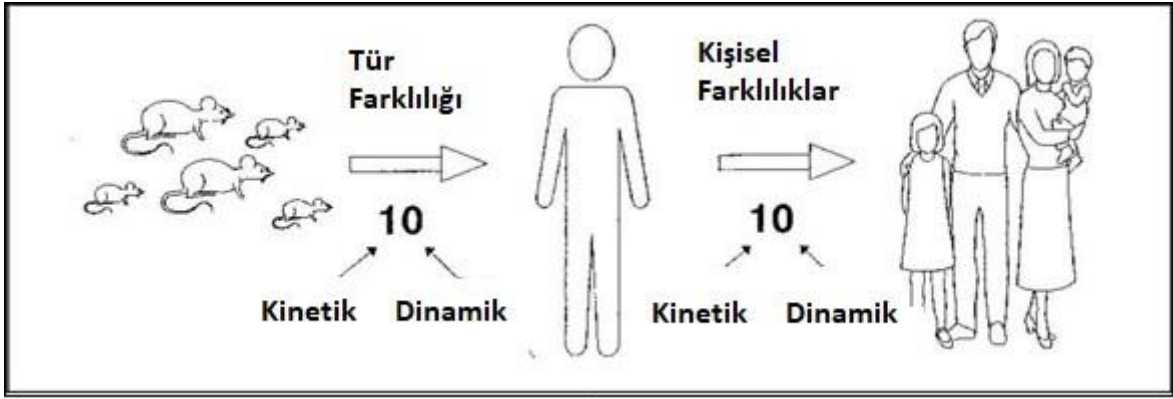
$$E_{deri} = E_{ürün} \times C_x$$

## EK-5

## GÜVENLİLİK SINIRININ (MoS) HESAPLANMASI

Bir bileşene ait, bir grup test hayvanı üzerinde yapılmış, toksikolojik etkinin ne olacağına ilişkin çalışmada bulunan değerlerin o bileşene ait sistemik maruziyet dozuna bölünmesi ile ürününü güvenli olarak kullanılacağı güvenlilik sınırı (MoS) bulunur. Hayvanlarda yapılmış test sonuçlarının insan sonuçlarını ifade edebilmesi için bu değerlerin insan değerlerine dönüştürülmesi gereklidir.

Bunun için kullanılan belirsizlik faktörü olarak kabul edilen 100 değeri; deney hayvanlarından insana geçiş için varsayılan 10 değeri ile insanlar arası bireysel farklılığı ifade etmek için varsayılan 10 değerinin çarpımı ile ( $100=10 \times 10$ ) elde edilmiştir.



Şekil 1: Hayvandan insana ekstrapolasyonun şematik gösterimi (Renwick, 1998).

Bütün belirgin emilim yolları dikkate alınarak ve deneyler sonucu gözlemlenen toksikolojik veriler ışığında belirlenen NO(A)EL, LOAEL, BMD değerlerine dayanarak sistemik etkiler ve güvenlilik sınırı (MoS) hesaplanır. Bu değerlendirme yapılamıyorsa nedeni uygun bir şekilde gerekçelendirilmelidir.

Kozmetik bileşenlerin güvenlilik değerlendirmesinde son basamak MoS hesaplamasıdır. Genellikle oral maruziyet çalışmalarından elde edilen NO(A)EL veya BMD değerleri ( $POD_{sys}$ ) ile tahmini maruziyet arası orandır.

Çoğunlukla deriden maruziyeti olan bir çalışma için yalnızca oral maruziyette tekrarlanan bir doz toksisite çalışması vekil olarak kullanılabilir.  $POD_{sys}$  ile karşılaştırmak için, genellikle deri yolu için bir SED, maruz kalma tahmini olarak türetilir.

Mümkünse, bir BMD,  $POD_{sys}$  olarak kullanılır.

$$\text{MoS} = \frac{\text{POD}_{\text{sys}} (\text{NO(A)EL/ LOAEL, BMD})}{\text{SED}} \geq 100$$

**MoS:** Ürün bileşeninin güvenlilik sınırıdır.

**POD<sub>sys</sub>:** Sistemik olarak emilen bir maddenin oranını kullanarak oral POD'dan hesaplanan bir maddeye sistemik maruziyet için bir doz tanımlayıcıdır.

**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, doğumdan itibaren çocuklar için ise aşağıda belirtilen değerlerde olmalıdır;

230: yeni doğan

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 özellikle 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:** %1 çinko pritiyon içeren şampuanın değerlendirilmesi aşağıdaki gibi olmalıdır:

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

Çinko pritiyonun perkütan emiliminin; % 2 lik çinko pritiyon içeren şampuan ile % 0.1 lik çinko pritiyon içeren durulanmayan ürün kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmada %1 olduğu gösterilmiştir ( SCCS 2014).

NO(A)EL: 0.5mg/kg/gün

A (mg/kg vücut ağırlığı/gün): Tablo 3'den alınmıştır.

SED= A (mg/kg vücut ağırlığı/gün) × C (%) / 100 × DAp (%) / 100  
SED= 1,51 × 1(%) / 100 × 1(%) / 100

SED= 0,000151 mg/kg vücut ağırlığı/gün

MoS= NO(A)EL/SED

MoS=0.5/0,000151=3312>100 olduğundan bu maddenin bu formülasyonda ve bu ürünün kullanım şekli ile kullanımı güvenlidir.

Tüm ürün bileşenlerinin NOAEL değerlerinin bulunması mümkün olmayabilir. Bu durumda alternatif yöntemler kullanılarak NOAEL değerleri belirlenmelidir. Bir formülasyonda bulunan ürün bileşenlerinin ne kadar çok MoS değeri hesaplanabilmişse o oranda iyi bir güvenilirlik değerlendirmesi yapılmıştır anlamı çıkarılır. Özellikle de aktif maddelerin MoS değerlerinin hesaplanabilmiş olması önemlidir.

Ancak, NOAEL değerlerine ulaşamadığı için 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.

#### **4.1. Parfüm, EDT ve kolonya tipi ürünlerde bitmiş ürün güvenilirlik profili**

Gizlilik ilkesi nedeniyle bir esansın içeriğindeki tüm hammaddelerin ve bu hammaddelerin miktarlarının sadece parfüm üreticisinin ve yetkilendirdiği personel tarafından bilenebilir olması nedeniyle parfüm, EDT ve kolonya tipi ürünlerde esansların bitmiş ürünlerdeki güvenilirlik 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 güvenilirlik bilgileri arasında bulunması zorunludur.

#### **Ek hususlar:**

i. Bir kozmetik bileşenin deriden emiliminin çok düşük olduğuna dair yeterli kanıt varsa, deriden emilim yoluyla sistemik maruziyetin minimum olması beklendiğinden bazı çalışmalardan feragat edilebilir. Böyle bir durumda çok düşük biyoyararlanıma sahip kozmetik bileşenlerin güvenliğini değerlendirme için aşağıdaki minimum veri kümesi sağlanmalıdır:

- Deneysel olarak belirlenmiş fizikokimyasal veriler
- Lokal toksisite

- Mutajenite / Genotoksisite
  - SCCS Temel Kriterlerine göre yüksek kalitede in vitro deri absorpsiyon çalışması
- Bu durumlarda, deneysel ortalama değer karar vermede kullanılacaktır.

*ii.* Bununla birlikte, düşük uygulama sıklığına sahip ürünler için günlük miktar, kullanım sıklığına göre ayarlanamayabilir (örneğin ayda 1 kez kullanılıyorsa 30'a bölünmez). Gerçek günlük doz, maruz kalma sıklığından bağımsızdır. Çalışan veya tüketici tarafında yılda birkaç kez maruz kalınan bir ürüne maruz kalma değeri, maruz kalma günlerindeki gerçek dozdur ve tüm yıla bölünerek hesaplanmamalıdır. Bundan hareketle örneğin, ayda sadece bir kez uygulanan oksidatif saç boyaları için Mos değeri 100'ün biraz altında olabilir. Bu değerlendirme bir uzman kararından sonra güvenli olup olmadığı kabul edilebilir.

Ürün bileşenlerinin ambalajda "içerebilir" ifadesi ile belirtilmediği ürünlerde (ör: saç boyaları) her bir farklı renkteki ürün için ayrı ürün güvenlilikdeğerlendirme raporu hazırlanması gereklidir.

## EK-6

### GÜVENLİLİK SINIRI HESAPLAMASI VE TOKSİKOLOJİK ENDİŞE EŞİĞİ (TTC)

#### 1. POD Değeri

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında kritik etkilerin belirlenmesi söz konusu olduğunda, mevcut tekrarlanan doz toksisite verileri, tekrarlanan maruz kalmalar üzerine sağlık tehlikelerinin karakterizasyonu için detaylı olarak değerlendirilmelidir. Bu süreçte, tüm toksikolojik etkilerin, doz-cevap ilişkilerinin ve olası eşiklerinin değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır.

Mevcut verilerden bir BMD veya NOAEL tanımlanamıyorsa, MoS hesaplamasında En Düşük Gözlenen (Olumsuz) Etki Seviyesi (LOAEL) gibi diğer doz tanımlayıcıları kullanılabilir.

#### 1.1. BMD hesaplanması

*In vivo* verilerle sınırlı olmamakla birlikte, önce verilere bir doz-yanıt modelinin yerleştirilmesini ve daha sonra önceden tanımlanmış bir cevaba ( karsinogenesis vb) neden olan dozu bulmak için dönüştürülmesini içerir. Belirsizliği hesaba katmak ve bir güvenlik payı sağlamak için, BMD için iki taraflı % 90 güven aralığı hesaplanır. POD'u hesaplamak için NOAEL yerine bu değer alt sınırı olan BMDL kullanılır. BMD aralığının üst sınırı olan BMDU bazen BMD değerindeki belirsizliğin bir tahminini sağlayan BMDU / BMDL oranını hesaplamak için kullanılır. BMD / BMDL oranı da bu amaç için kullanılabilir, ancak BMD tahminindeki tam belirsizliği hesaba katmadığı için daha az tercih edilir (EFSA rehberliği, 2017c).

Doz-cevap verisi olarak da adlandırılan kuantal verilerle, sonuç verisi yeni vakalardır. Örneğin; toksisite belirtileri olan hayvanların sayısı. Bu verilerle BMD, en sık olarak artan ek risk veya ekstra risk olarak tanımlanan bir BMR'a yol açan doz olarak tanımlanır. BMR için hem EFSA (EFSA, 2016) hem de ABD EPA (ABD EPA, 2010) tarafından varsayılan olarak % 10'luk ekstra risk önerilmektedir.

Vücut ağırlığı, organ ağırlıkları ve enzim seviyeleri aynı zamanda doz etkisi verileri olarak adlandırılan tipik sürekli verilerdir. Bu tür veriler için, her hayvanın kendi etki büyüklüğü vardır ve farklı doz gruplarının aritmetik veya geometrik araçları genellikle karşılaştırılır. EFSA, toksikolojik veya istatistiksel hususlar gerektiriyorsa, değişikliklerle birlikte BMR olarak tercih edilen bir varsayılan % 5 teklif etmiştir (EFSA, 2017c).

#### 1.2. Model seçimi

Mevcut EFSA yönergeleri, uygunluk testini geçen modeller arasında en düşük BMDL'nin POD olarak kullanılması gerektiğini göstermektedir (EFSA, 2017c).

SCCS, kozmetik bileşenlerin değerlendirilmesinde bu yaklaşımın kullanımıyla ilgili hala pratik kaygılar bulunduğunu ve bunun uygulanmasının bir düzeyde uzman görüşü ve modelleme uzmanlığı gerektirdiğini düşünmektedir.

### 1.3. POD ayar faktörleri

Dozlama rejimine bağlı olarak, günlük maruz kalma ayarlaması yapılmalıdır. Örneğin, böyle bir çalışmada doz rejimi haftada sadece 5 gün tedavi ise, MoS hesaplaması için 5/7 faktörü ile düzeltilmiş bir POD kullanılmalıdır (ECHA, 2012a).

POD hesaplanmasında LOAEL kullanıldığında, MoS'nin hesaplanmasında genellikle 3 ayar faktörü eklenir. Bununla birlikte daha yüksek güvenlik faktörü 10 da kullanılabilir.

90 günlük bir tekrarlanan doz toksisite çalışması mevcut değilse, 28 günlük bir tekrarlanan doz toksisite çalışmasından bir NOAEL veya BMDL, bir kozmetik madde için MoS hesaplamasında kullanılabilir. Bu durumda, MoS'nin hesaplanmasında maruz kalma süresi için 3 varsayılan değerlendirme faktörü kullanılabilir.

### 1.4. POD<sub>sys</sub> DEĞERİ

Kozmetik bileşenler için, MoS genellikle dahili (sistemik) POD<sub>sys</sub>'i SED'ye bölerek hesaplanır. Toksikite çalışmalarında tanımlanan POD oral verilen doza karşılıktır.

POD sistemik hesaplanmasında oral yolla verilen dozun emilimi etkilidir. Oral yolla emilim% 100 ise, harici ve dahili maruziyet aynıdır. Oral yoldan emilimin% 100'den az olması durumunda, maruziyet riski oral olmayan yol için tahmin edilir.

Bununla birlikte, oral emilim verisi mevcut olduğunda, bunlar diğer doz tanımlayıcıları kullanırken de kullanılmalıdır. Ayrıca, mevcut diğer kinetik veriler de dikkate alınmalıdır.

Oral alınan bir dozun sistematik etki gösterecek miktarının % 50 den fazla olamayacağı düşünülmektedir. Oral absorpsiyon verisi yokluğunda POD<sub>sys</sub> hesaplanırken verilen dozun %50' sinin emildiği varsayılarak POD oral değeri 2' ye bölünerek türetilir. Eğer zayıf biyoyararlanım olduğuna dair bilgi varsa % 10 oral absorpsiyon olduğu değerlendirilir. Eğer oral absorpsiyon verisi biliniyor ise bunun kullanılması gerekir.

Bağırsakta veya karaciğerde ilk geçiş metabolizması yüksek kimyasallar için, durum daha da karmaşıktır ve ayrıca toksisite için hedef organ dikkate alınmalıdır ve maruziyet yollarının birbirlerine dönüştürülmesinde yeterli olmayabilir. Oral absorpsiyonun % 50 olduğu durumlarda inhalasyon ile maruziyetin % 100 olduğu kabul edilmelidir (ECHA, 2014b).

### 1.5. TTC

TTC kavramı, insan sağlığı için kayda değer bir sistemik yan etki riski çok düşük olan tüm kimyasallar için insan maruz kalma eşik değerleri oluşturma ilkesine dayanan pragmatik bir risk değerlendirme aracıdır.

EFSA (EFSA, 2012), TTC yaklaşımının yüksek potensli karsinojenler (yani aflatoksin benzeri, azoksi veya N-nitroso bileşikleri ve ayrıca benzidinler ve hidrazinler); inorganik kimyasallar; metaller ve organometalikler; proteinler; steroidler; biyolojik olarak biriktiği bilinen



veya tahmin edilen kimyasallar; nano malzemeler; radyoaktif kimyasallar ve bilinmeyen kimyasal yapıları içeren kimyasalların karışımları için kullanılmaması gerektiği sonucuna varmıştır.

Bu yaklaşım, gıda ile temas eden malzemeler (sadece ABD'de), gıda aromaları, ilaçlardaki genotoksik safsızlıklar, bitkisel preparatlardaki genotoksik bileşenler ve yeraltı sularındaki pestisit metabolitleri için düzenleyici bir bağlamda kullanılmıştır.

TTC yaklaşımının genotoksisite uyarısı olmayan kimyasallara pratik uygulaması genellikle kimyasal yapı analiz edilerek ve sistemik toksisitenin göstergesi olarak Cramer sınıflandırması kullanılarak yapılır. Cramer karar ağacı mevcut haliyle kullanıldığında bileşiklerin az sayıda yanlış sınıflandırılması ortaya konulmuştur. Mevcut veri tabanlarındaki toksisite verileriyle karşılaştırıldığında üç yapısal sınıfta (düşük, orta, yüksek güvenlik endişesi) gruplandırılmıştır.

Herhangi bir risk değerlendirme aracında olduğu gibi, TTC yaklaşımının uygulanması aşağıdakilere yüksek düzeyde güven gerektirir:

- 1) veri tabanlarının kalitesi ve bütünlüğü;
- 2) maruz kalan verilerin, incelenmekte olan bileşiğin amaçlanan kullanımları için güvenilirliği;
- 3) herhangi bir ekstrapolasyonun uygunluğu.

**Tablo 2:** Cramer sınıflandırmasında TTC değerleri.

Guidance on the use of the threshold of toxicological concern approach in food safety assesment, EFSA journal, 24 nisan 2019, doi: 10.2903/j.efsa.2019.5708

Sınıflandırma	TTC değeri mikrogram/günde kişi için	TTC değeri mikrogram/kg bw gün başına (a)
Potensiyel DNA reaktif mutajenler ve/veya karsinojenler	0.15	0.0025
Orgnofosfatlar ve karbamatlar	18	0.3
Cramer sınıf III	90	1.5
Cramer sınıf II	540	9.0
Cramer sınıf I	1800	30

bW: vücut ağırlığı

(a) EFSA'nın önerdiği vücut ağırlığı değerinin varsayılan olarak 70 kg'lık kullanmaya uymadığına dikkat edin (EFSA Bilim Kurulu, 2012a). TTC yaklaşımı durumunda, Munro ve ark. (1996) tarafından jenerik insan maruz kalma eşik değerleri elde edilmiştir. Bu nedenle, bu değerleri geri kişi başına vücut ağırlığı bazına dönüştürmek için 60 kg da kullanılmalıdır.

Cramer Sınıf I için, günde 49 mg / kg-bw'lik orta derecede artmış bir TTC önerilmektedir (Yang ve diğerleri, 2017).

Kozmetik bileşenler için TTC yaklaşımı uygulandığında, hem dermal hem de oral absorpsiyon dikkate alınarak ayarlanmış bir dahili TTC değerinin tanımlanması gerekir.