

Kozmetik Ürünlerin Kalite Kontrolleri ve Stabilitesi



- ✓ Kozmetik ürünlerin kalite kontrolü,
 - kozmetik ürünün sahip olduğu özelliklerin **standart tanımlara uygun** olup olmadığının ve
 - bunu **raf ömrü boyunca sürdürüp sürdürmediğinin** test edilmesidir.



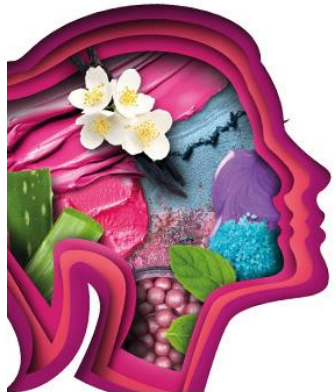
TİTCK stabilite'yi,

«**Kozmetik ürün tanım, miktar tayini, kalite ve saflık açısından belirlenmiş spesifikasyonları muhafaza etme kapasitesi**» olarak tanımlar.

Buna göre kullanım süresi;

- **Raf ömrü**
- **Açıldıktan sonra kullanım süresi**
- **Minimum dayanma süresi**
- **Son kullanma tarihi**

ifadelerinin hepsini kapsar.



Raf ömrü

Önerilen kap-kapak sistemi içinde, etikette belirtilen saklama koşullarında saklandığı zaman kozmetiklerin kabul edilen spesifikasyonlar içerisinde kaldığı süredir

Açıldıktan sonra kullanım süresi

İç ambalaj açıldıktan/ ilk kullanımı takiben etkinlik kaybı olmadan veya insan sağlığına zarar vermeden kozmetik ürünün güvenliliğini sürdürebileceği kullanım süresidir. 30 aydan uzun süre raf ömrü olan ürünlerde açık kapaklı kutu ve ay işareti ile ifade edilir.

Minimum dayanma süresi

Stabilite çalışmalarına dayalı olarak 30 ay /daha az süre boyunca raf ömrüne sahip ürünler için tanımlanır; kum saati ile gösterilir.

Son kullanma tarihi

İmal tarihi ve belirlenen kullanım süresi toplamıdır.

Yönetmeliğe göre;

-Kozmetik ürün bileşimi, formülasyonu,

-Ambalaj şekli

-Kullanım şekli

stabilite testlerinde ürüne özel kriterlerdir.



Kozmetik ürünlerde açıldıktan sonra güvenli olarak kullanılabilmesi süre ambalajda belirtilmelidir.

Bu süreyi,

- ✓ Mikroorganizma kaynaklı zararlı etkiler,
- ✓ Fizikokimyasal bozulma kaynaklı etkiler değiştirebilir.
- ✓ Ayrıca UV filtre içeren ürünlerde olduğu gibi ürün etkinliği azalabilir.

Kozmetik ürünlerde açıldıktan sonra kullanım süresini desteklemek için;

- ✓ Stabilite verileri
- ✓ Ambalaj tipi ve stabilitesi
- ✓ Analitik veriler (koruyucu analizi gibi)
- ✓ Mikrobiyolojik zorlama testleri
- ✓ Benzer formüllerden elde edilen deneyimler ve tüketici alışkanlıkları incelenmelidir.



1. Fiziksel stabilite

Hazırlanan ürünün fiziksel görünümünde değişim olmadan kalması;

- Çökme
- Faz ayrışması
- Viskozite değişimi
- Partikül büyüklüğü değişimi
- Uçucu madde kaybı
- Renk-koku oluşumu



AYRIŞMA VE RENK DEğİŞİMİ ÖRNEKLERİ



Emülsiyonlarda;

damlacıklar yerçekimi etkisiyle ve iç faz-dispers faz arasındaki dansite farkına bağlı olarak dibeye çökme veya üste toplanma eğilimi gösterir.

Kremalaşma:

Dispers faz dansitesi < dispersiyon ortam dansitesi

Damlacıklar üstte toplanır , y/s emülsiyonlarda gözlenir.

Sedimentasyon:

Dispers faz dansitesi > dispersiyon ortam dansitesi

Damlacıklar çöker , s/y emülsiyonlarda gözlenir.

Flokülasyon:

Dispers faz damlacıklarının 3 boyutlu kümeler halinde bir araya gelmesidir.

Koalesans:

Emülsiyon damlacıklarının birleşerek büyümesi

Koalesans sonucunda faz ayrışması oluşur.

Faz ayrışması:

Tersinmezdir. Damlacıkları çevreleyen film tabakası bozulur ve damlacıklar karıştırma ile ortama tekrar dağıtılamaz

Emülsiyon stabilitesini etkileyen faktörler:

- ✓ Sıcaklık
- ✓ Yağ ve su fazlarının oranı
- ✓ Partikül büyüklüğü
- ✓ Su fazındaki iyon konsantrasyonu
- ✓ Koruyucu maddeler
- ✓ Ambalaj

Sıcaklık:

- Bazı lipitlerin kristallenmesi
- Viskozluk değişimi
- Emülgatör ayrışması gibi sorunlara neden olur.

Su fazında iyon konsantrasyonu

- Y/S tipi emülsiyonlarda ortam pH sınırı etkiler.
- Su fazının pH değeri iyonize olabilen emülgatörlerin kullanıldığı sistemlerde değişebilir ve stabilite etkilenir.

Emülsiyon stabilitesinin artırılması için neler yapılabilir?

- Dış fazın viskozitesinin artırılması
- Ara yüzey geriliminin düşürülmesi
- Partikül büyüklüğü dağılımının zamanla değişiminin izlenmesi

Süspansiyonlarda gözlenen stabilite problemleri

- ✓ Flokülasyon
- ✓ Agregasyon
- ✓ Kekleşme

Süspansiyonlarda kontrollü flokülasyon istenir.

Bu amaçla formülasyonlarına,

- Elektrolitler
- Yüzey etkin maddeler
- Polimerik maddeler ilave edilmelidir.

- Formüllerde kullanılan flokülasyon ajanı ve süspansiyon ajanı arasında yüke bağlı geçimsizlik olabileceği unutulmamalıdır.

Fondötenler

- ✓ s/y veya y/s emülsiyon ya da süspansiyon olabilir.
- ✓ Renklendirilmiş emülsiyonlarda stabil ürün hazırlamak zordur. Polimerler ile TiO₂ gibi pigmentler geçimsizlik gösterebilir.
- ✓ Pigmentler çökme nedeni olabilir. Sonuçta üstte sıvı faz ayrışır.

Başlıca sorunlar:

- ❖ Renk çizgileri oluşması,
- ❖ flokülasyon,
- ❖ flotasyon gözlenebilir.

Dudak boyları

- ✓ İçerdikleri mumlarda kristal büyümesi gözlenebilir. Bunun nedenleri arasında ürün bileşenlerinin geçimsiz olması gösterilebilir.
- ✓ Üründeki mekanik bozulmalar (yumuşama, terleme) kristal oluşumu inhibe edilirse meydana gelir.

Başlıca sorunlar:

- ❖ Renk çizgileri oluşması,
- ❖ Flokülasyon,
- ❖ flotasyon gözlenebilir.

2. Kimyasal stabilite

- ✓ Doymamış yağları içeren formüllerde oksidasyon ile bozunma en sık görülen örneğidir.
- ✓ PEG ve türevleri varlığında oksidasyon sonucu istenmeyen asidik bileşikler oluşur.
- ✓ Örneğin, Vitamin A ve türevleri (retinoitler), vitamin C, kojik asit gibi kozmesötik maddeler ışık ve O₂ varlığında dayanıklı değildir.
- ✓ Güneş filtreleri zamanla ve güneş ışığına maruziyet sonucu degrade veya destabilize olurlar. (fotostabilite)



Kozmetik ürünler kimyasal stabilite sorunlarından,

- pH ayarlama
- Antioksidan ilavesi
- Şelat yapıcı ajan ilavesi
- Işık ve O₂ den koruma sağlayacak şekilde üretim ve ambalajlama

yardımıyla korunabilirler.

- Kozmesötik ürünler ve güneşten koruyucular uygun taşıyıcı sistem içerisinde enkapsüle edilebilir.
- UV filtrelerine inaktif fotostabilizer veya antioksidan katılabilir.

Stabilite testleri

Bir kozmetik ürünün kalitesinin, farklı çevre koşullarının etkisiyle veya zamana bağlı olarak hangi oranlarda değiştiğini inceler.

Amaç: Saklama koşulları ve raf ömrü belirlemek

- ✓ Sabit sıcaklıkta bekletme testleri
- ✓ Sıcaklık değişim testleri
- ✓ Santrüfuj testleri



Sabit sıcaklıkta bekletme testleri

- - 24 °C de 24 saat bekletip çözme ve inceleme
- - 5 °C de 1 hafta bekletip çözme ve inceleme
- Oda sıcaklığında (25 °C) ve karanlıkta 4 ay bekleme:
1.,2.,3. ve 4. hafta + 2. ve 3. ay izleme
- + 45 °C de 3 ay bekleme:
3 gün, 1,2,3 ve 4. hafta + 2. ve 3. ay izleme

Sıcaklık değişim testleri

- Genel olarak 6 hafta devam eder.
- Bir işlemlik siklus: 24 saat - 5 °C , takiben 24 saat +25 °C

Santrüfuj testleri

- - 25 °C; 10000 rpm. 10 dakika / 3000 rpm. 30 dakika

Stabilite testlerinde kullanılan ortam şartları

	Sıcaklık	Nem	Süre
Kontrol	4°C	-	Raf ömrü
Oda sıcaklığı	20 – 25° C	-	Raf ömrü
Hızlandırılmış	37° C	-	3-6 ay
Hızlandırılmış	37° C	80%	1 ay
Hızlandırılmış	45° C		1-3 ay

Oda sıcaklığı	24-25°C
Hızlandırılmış test	37, 45 and 50°C
Donma-erime döngüsü	0 ve -5°C
Artırılmış nem	80% RH

Süspansiyon tipi ürünlerde uygulanan testler,

- ✓ Viskozite
- ✓ pH
- ✓ Partikül büyüklüğü
- ✓ Çözünme
- ✓ Spesifik ağırlık
- ✓ Zeta potansiyeli

Emülsiyon tipi ürünlerde uygulanan testler,

- ✓ Organoleptik kontrol
- ✓ Viskozite
- ✓ pH (y/s ise)
- ✓ Partikül büyüklüğü
- ✓ Koruyucu madde miktarı
- ✓ Mikrobiyolojik kontaminasyon
- ✓ İritasyon ve allerji

Yarı katı ürünlerde uygulanan testler,

- ✓ Yumuşama aralığı
- ✓ Viskozite
- ✓ pH
- ✓ Partikül büyüklüğü
- ✓ Emülsiyon stabilitesi
- ✓ Çözünme
- ✓ Dansite
- ✓ Faz ayrışması
- ✓ Mikrobiyolojik kontaminasyon

3. Mikrobiyolojik Stabilite

- Kozmetik üründe mikrobiyolojik kontaminasyon sonucu fiziksel stabilite sorunları gözlenebilir.
- Özellikle kremler ve losyonlar başta olmak üzere şampuanlar, pudralar, rujlar, yağ ve yağlımsı maddeler içeren- gliserol ve su kullanılan kozmetikler üremeye en elverişli ortamlardır.
- Üremeyi fark etmeyen kullanıcının enfeksiyonlara maruz kalması sonucu deride yara/yanık varsa bu enfeksiyonun zarar riskinin artması söz konusu olabilir.



Üreme sonucu görülebilen etkiler

- Gözle görünen üreme,
- Renk değişiklikleri,
- Gaz oluşumu,
- Homojenite bozulması,
- Sıvı faz pH değişimi,
- Faz ayrılması ,
- Topaklanma,
- Viskozite değişimi,
- Koku değişimi,
- Toksik etkiler ...

Krem ve losyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Yağlı maddelere bağlı üreme• Küf yaygın• Gliserin varlığında Klebsiella sonucu gaz oluşumu
Şampuan köpük duş jeli	<ul style="list-style-type: none">• Gram (-) üremesi yaygın• Kaygan sediment ve yüzeyde ince zar oluşumu• Renk ve koku değişimi ve köpük kaybı gözlenir
Pudralar	<ul style="list-style-type: none">• Nemli koşullarda küf ürer• Clostridium sporu içermemelidir.• Hasarlı cilde uygulanırsa hammaddeleri steril değil ise iritasyon nedeni
Rujlar	<ul style="list-style-type: none">• Küf üreyebilir• Kullanımda verilen nefes üreme kaynağı

Bulaşma kaynaklarının sınıflandırılması

1. Üretim aşamasındaki çevresel koşullar;
 - ✓ İmalat alanı
 - ✓ Cihazlar
 - ✓ Çalışanlar
2. Formülasyona ait parametreler;
 - ✓ Hammaddeler (Su)
 - ✓ Ambalaj
3. Tüketicie bağlı kontaminasyon;
 - ✓ Saklama şartları,
 - ✓ El-tükrük ile kontaminasyon,
 - ✓ Ambalaj deęiştirme,
 - ✓ Eski ve yeni ürünü birleştirme vb..



Kozmetik preparatlarda görülen tipik kontaminasyonlar

Gram pozitif bakteriler

Staphylococcus aureus

Streptococlar

Basillus subtilus

Gram negatif bakteriler

Pseudomonas aeriginosa

E.Coli

Enterobacter aerogenes

Mantarlar

Aspergillus Niger

Penicillum chrysogenum

Mayalar

Monilla spesiyesleri

Candida

FDA: Cosmetic Good Manufacturing Practices Draft Guidance

- 1. Dökümantasyon**
- 2. Kayıtlar** → **Hammadde kontrolu**
- 3. Binalar ve imkanları** → **Hijyen**
- 4. Ekipman** → **Hijyen**
- 5. Personel** → **Hijyen**
- 6. Hammaddeler** → **Kontaminasyon, saklama**
şartları →
- 7. Üretim** → **Kontaminasyon, ambalaj**
geçimliliği
- 8. Laboratuvar kontrolleri** → **Mikrobiyolojik kontroller**
- 9. Şikayetler, yan etkiler ve geri çekme**

Ham madde

- Ham madde mikrobiyal kalitesi yüksek olmalı
- Etkin bir mikrobiyolojik kalite kontrolü yapılmalı

Su

- ✓ Su kozmetik ürünlerde en sık kullanılan ve mikrobiyal kalitesi en düşük olan hammaddedir.
- ✓ Suda görülen çoğu kontaminasyon gram (-) bakteri kaynaklıdır.
- ✓ Kozmetik üretiminde genellikle deiyonize su kullanılır. Bu suyun üretiminde kullanılan reçineler mikroorganizma üremesine uygun ortam sağlar.
- ✓ Suyun bekletildiği tanklarda gram veya ml deki mikroorganizma sayısı üstel olarak artış gösterir.

Doğru koruyucu seęimi:

Yeterli kullanım:

Başlangıçta gr veya ml de 10^4 - 10^5 olan staphaureus, e.coli, pseudomonas gibi patojenlerin sayısını 2 haftada gr veya ml de 10^2 değerine düşürebilmelidir.

Su aktivitesi (water activity; aw)

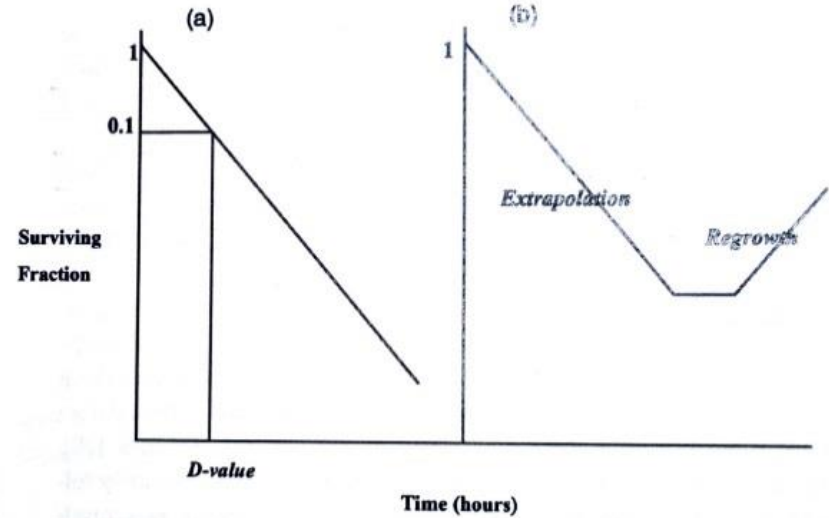
Glikoller, şeker, tuz, dekstrin gibi maddeler formüldeki aw değerini düşürür, böylece koruyucu etkinliği artar, kullanım oranı azalır.

PET testi (Preservation Efficacy Testing) ve D-değeri

PET ile üretim aşamasında ve tüketiciden kaynaklanan kontaminasyona dayanım test edilir. D-değeri koruyucunun öldürme etkinliğini test eder

PET testi (Preservation Efficacy Testing)

- PET ile üretim aşamasında ve tüketiciden kaynaklanan kontaminasyona dayanım test edilir.
- Üretimi takip eden 24-48 hr içerisinde PET ölçülür.
- 1 ay sonra 50C ve devamında 3 ay sonra 40C sıcaklıkta saklanmış üründe test tekrarlanır.



D-değeri

- D-değeri koruyucunun öldürme etkinliğini test eder, doğru koruyucu tipi ve doğru konsantrasyonu bulmak için kullanılır.
- D-değeri saatler içerisinde tayin edilir.
- Test sonucu elde edilen doğrusal grafikte mikropların %90 azaldığı nokta D-değeri.

Mikrobiyolojik kontroller

- Toplam aerobik/anaerobik mikroorganizma sayımı ve tanımlanması,
- patojenik mikroorganizma ve bakteri endotoksinleri kontrolü,
- koruyucu maddelerin etkinliğinin belirlenmesi,
- kullanım alanları ve hava/yüzey/personel denetimi

Kozmetik Ürünlerde Güvenlik Değerlendirmesi Kılavuzu

Mikrobiyolojik kalite:

Ürün geliştirme aşamasında; kozmetik ürün formülasyonunda bulunması planlanan koruyucunun etkinliği, depolama ve kullanım süresince ürünün mikrobiyolojik olarak stabilitesini sağlayacağı güvencesinin değerlendirilmesi gereklidir.

Bu değerlendirme bir tarama-zorlama (challenge) testi aracılığı ile yapılır.

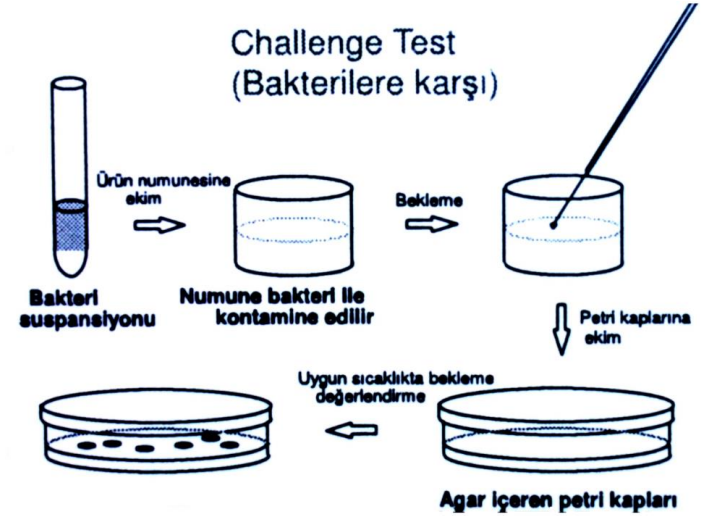
Challenge test

=tarama testi

=tarama-zorlama testi

=antimikrobiyal etkinlik testi

Kozmetik, farmasötik ve diğer ürünlerin hammaddeler ile veya tüketici kullanımı sırasında kontaminasyondan korunması için yeterli düzeyde koruyucu kullanılıp kullanılmadığını tayin eden bir prosedürdür.



Tarama testinin temel prensipleri

Test organizması seçimi: AB ülkelerinin resmi koleksiyonlarından alınmış suşlardan yararlanılır.

- Gram (-) bakteri
 - Gram (+) bakteri
 - Mantar
 - Maya
- Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Aspergillus niger
Candida albicans

Test organizması inokulasyonu (aşılama)

- Tekli tarama, karışık tarama ya da çoklu tarama yapılabilir