

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU
KOZMETİK ÜRÜNLERİN MİKROBİYOLOJİK KONTROLÜNE İLİŞKİN KILAVUZ

Amaç

MADDE 1-(1) Kozmetik Yönetmeliği'nin 6 ncı maddesi gereğince piyasaya arz edilen bir kozmetik ürün, normal ve üretici tarafından öngörülebilir makul kullanım şartları altında uygulandığında insan sağlığına zarar vermeyecek nitelikte olmalıdır. İşbu Kılavuz, kozmetik ürünün ömrü boyunca iyi bir mikrobiyolojik kalite sürdürmesi hususunda 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) 24/03/2005 tarihli ve 5324 sayılı Kozmetik Kanunu ile 23/05/2005 tarihli ve 25823 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Kozmetik Yönetmeliğinin 16 ncı ve 20 nci maddelerine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4- (1) Bu Kılavuzda yer alan;

a) İyi İmalat Uygulamaları: Kozmetik ürünlerin üretimi, kontrolü, depolanması ve sevkiyatı aşamalarında kalite şartlarını yerine getirmesine yönelik yeterli güveni sağlamak için gerekli olan standart hale getirilmiş bütün planlı ve sistemli faaliyetleri,

b) ISO (International Organization for Standardization - Uluslararası Standardizasyon Teşkilatı): Standartlaştırma, ölçme, adlandırma ve yabancı adları çeşitli dillere çevirmeyle, makinelerin, deney idarecilerinin, aletlerin, işlemlerin, yüzeylemlerin, malzemelerin ve parçaların taşınması gereken özelliklerin ve bu özelliklerin arz edilme biçiminin tespiti gibi konular faaliyet sahasına giren, talep üzerine özel bir ilmi standartkonusunu çözüme bağlamak üzere uluslararası teknik komiteler kurarak bu komitelerin çalışmalarının neticelerini Uluslararası Standart olarak yayımlayan kuruluşu,

c) Kozmetik ürün: İnsan vücudunun dış kısımlarına; epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlarına veya dişler ile ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, bunları korumak, iyi bir durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek olan bütün madde veya karışımları,

ç) Üretici: Bir ürünü üreten, imal eden, ıslah eden veya ürüne adını, ticarî markasını veya ayırt edici işaretini koymak suretiyle kendini üretici olarak tanıtan gerçek veya tüzel kişiyi; üreticinin Türkiye dışında olması halinde, üretici tarafından yetkilendirilen temsilciyi ve/veya ithalatçıyı; ayrıca, ürünün tedarik zincirinde yer alan ve faaliyetleri ürünün güvenliliğine ilişkin özelliklerini etkileyen gerçek veya tüzel kişiyi, ifade eder.

Genel gereklilikler

MADDE 5- (1) Kozmetik ürün üreticileri, İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna göre üretim yapmakla yükümlüdürler. Kontamine olmuş alanlar, ham maddeler, üretim ve personelin yetersiz hijyeni gibi birçok husus üretim sırasındaki kontaminasyonu etkiler.

(2) Üretici, ürünün mikrobiyolojik dayanıklılığını destekleyici bilgiye sahip olmalıdır. Üretici, öngörülen dayanma süresi içerisinde üründe kabul edilemez hiçbir değişimin olmadığını göstermelidir.

(3) Her ürünün kapağı açıldıktan sonraki kullanım süresi ambalaj tipi, benzer ürünler ve formülasyonlarla olan deneyim, tüketici alışkanlıkları, uygulamaları gibi kıstaslar göz önüne alınarak uygun yöntemlerle hesaplanmalıdır.

(4) Açıldığı andan itibaren kozmetik ürün çevreden ve kullanıcının cildiyle temasından dolayı sürekli ve çeşitli mikrobiyolojik kontaminasyona tabidir. Mikroorganizmalar ev ortamında özellikle de banyo ve mutfak gibi sıcak ve nemli bölgelerde sürekli bulduklarından kozmetik ürünler, kullanımları sırasında bozulma ve olası zararlı mikroorganizma kaynaklı kontaminasyonlara açıktır.

(5) Bir formülasyonda koruyucunun etkinliği mikrobiyolojik tarama-zorlama testi ile doğrulanmalıdır. Koruyucular, etkinlik sağladıkları en düşük konsantrasyonda kullanılmalıdır ve bu konsantrasyon ürün geliştirme aşamasında belirlenmelidir.

Mikrobiyolojik kontrol

MADDE 6- (1) Kozmetik bir ürünün türünün (düşük mikrobiyolojik risk vb.) belirlenmesi için yapılan mikrobiyolojik risk analiziyle, kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik incelemeleri için farklı ihtiyaçlar belirlenmiştir. Mikrobiyolojik risk analizinde kullanıcı tipi, uygulama alanı, kozmetik ürünlerdeki olası değişimler ve mikroorganizmaların hastalık meydana getirebilme yetenekleri gibi unsurlar yer alır.

(2) Kozmetik ürünlerde kesinlikle bulunmaması gereken mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* ve *Escherichia coli*'dir.

(3) Farklı cilt bölgeleri, farklı hassasiyete sahip olabileceğinden kozmetik ürünler için iki ayrı kategori tanımlanmıştır:

Kategori 1	3 yaş altı çocuklara yönelik ürünler, göz bölgesine uygulanan ürünler, mukoz membranlara uygulanan ürünler, durulanmayan ürünler
Kategori 2	Diğer ürünler, durulanan ürünler

Kantitatif/nicel limitler:

Kategori 1	Toplam canlı aerobik mezofilik mikroorganizma sayısı (bakteri, maya ve küf) 10^2 cfu/g ya da 10^2 cfu/ml'den fazla olmamalıdır.
Kategori 2	Toplam canlı aerobik mezofilik mikroorganizma sayısı 10^3 cfu/g ya da 10^3 cfu/ml'den fazla olmamalıdır.

Kalitatif/nitel limitler:

Kategori 1	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> ya da <i>Escherichia coli</i> bulunmamalıdır.
Kategori 2	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> ya da <i>Escherichia coli</i> bulunmamalıdır.

(4) Ham madde spesifikasyonları mikrobiyolojik saflığı içermelidir. Özellikle su, çok kullanılan kozmetik ürün bileşenlerinden olduğundan kullanılan suyun mutlaka mikroorganizma üremesi açısından sürekli test edilmesi gerekmektedir.

(5) Mikrobiyolojik incelemelerin ilk basamağı incelenecek kozmetik ürünün dilüsyonlarının (toz/sıkıştırılmış toz formundaki ürünler için ise süspansiyonun hazırlanmasıdır. Dilüsyonun amacı örneklerden uygun konsantrasyonda mikroorganizma elde edilmesidir. Eğer test edilecek kozmetik ürün suyla karışmayan bir ürün ise, dilüsyonlar uygun miktarda bir yüzey aktif madde [örneğin; polyoxyethylene (20) sorbitanmonooleate] içermelidir.

(6) Her durumda ve kullanılan her yöntemde ürünün antimikrobiyal özelliklerinin nötralizasyonu kontrol ve valide edilmelidir/işlem geçerliliği kanıtlanmalıdır. Validasyon prosedürünün prensibi, başlangıçtaki örnek süspansiyona bilinen miktarda ilgili test suşundan/suşlarından eklemek ve mikroorganizma sayısını örnek içermeyen kontrolle karşılaştırmaktır. Kalitatif testler ya da mikroorganizma varlığı/yokluğu (+/-) testleri durumunda kolonilerin üreme ve karakteristikleri incelenir. Üründe bulunması istenmeyen mikroorganizmalara yönelik tanımlama testleri uygulanır.

Laboratuvar

MADDE 7- (1) Makul bir kalite seviyesi sağlanması için kozmetik ürünlerde mikrobiyolojik incelemelerin yapıldığı laboratuvarlar TSE EN ISO 9000'de belirtilen kalite yönetimi standartlarına ve TSE EN ISO 17025'de belirtilen test ve kalibrasyon laboratuvarlarının yeterliliği için genel gerekliliklere uygun olmalıdır.

(2) Analizin kalitesiyle ilgili bütün belgeleri kontrol etmek için prosedürler oluşturmalı ve devam ettirmelidir. Bu prosedürler TSE EN ISO 17025 ve TSE EN ISO 22716'daki gerekliliklere uymalıdır.

(3) Testler ve kalibrasyon mikrobiyolog ya da mikrobiyoloji uzmanı veya ilgili alanda kapsamlı tecrübesi olan personel tarafından yapılmalı veya denetlenmelidir. Ekibin ilgili alanda pratik çalışma tecrübesi olmalı ve dökme plak yöntemi, koloni sayımı, aseptik teknikler gibi temel teknikler hakkında uygun eğitimi olmalıdır.

(4) Çevresel koşullar herhangi bir ölçümün gereken kalitesini istenmeyen şekilde etkilememelidir. Çevresel koşulların ilgili yöntemler veya prosedürler veya sonucun kalitesini etkilediği durumda çevresel koşullar gözlemlenmeli, kontrol ve kayıt edilmelidir. Örneğin biyolojik sterilite ve sıcaklığa gerekli özen gösterilmelidir.

(5) Laboratuvar çapraz kontaminasyon riskini azaltacak şekilde tasarlanmalıdır. Bu laboratuvarın, örneğin laboratuvarında bütün örneklerin ve kültürlerin sadece tek bir yönde hareket ettikleri "geri dönüş yok" kuralına göre tasarlanmasıyla elde edilebilir. Örneğin kültürler ya da inkübe edilmiş plaklar ortam ve örnek hazırlama odasına alınmamalıdır.

(6) Aşağıdakiler için ayrı yerler ve açıkça belirlenmiş bölgeler olması tavsiye edilir:

- a) Örnek alma ve depolama
- b) Örnek hazırlama, steril oda ve steril dolaplar da dahil olmak üzere tarama-zorlama testi hazırlıkları (Toz halindeki ürünler ayrı ayrı taşınmalıdır.)
- c) İnkübasyon ve örnek incelemesi
- ç) Ortam ve ekipman hazırlanması (sterilizasyon dahil)
- d) Dekontaminasyon

(7) Mekân, çalışma alanlarının temiz ve toplu tutulmasına izin verecek yeterlilikte olmalıdır.

(8) Kontaminasyonun azaltılması aşağıdakilerle sağlanabilir:

- a) Duvarlar, tavanlar, zeminler ve tezgahlar pürüzsüz yüzeyli olmalı,
- b) Zemin, tavan ve duvarların birleşme yerleri içbükey olmalı,
- c) Testler yapılırken pencere ve kapılar asgari açılmalı,
- ç) Güneşlikler dışarıya yerleştirilmeli,
- d) Hermetik mühürlenmiş kılıflar içinde bulunmadığı müddetçe sıvı ileten borular çalışma yüzeylerinin üzerinden geçmemeli,
- e) Havalandırma sisteminin girişi toz filtreli olmalı,
- f) El yıkama düzenlemeleri ayrılmalı, tercihen manuel kontrol edilmeyen sistemler kullanılmalı,
- g) Dolaplar tavana kadar olmalı,

- ğ) Pürüzlü ve kaplamasız ahşap kullanılmamalı,
- h) Sabit eşyaların ve tesisatın ahşap yüzeyleri uygun şekilde kaplanmalı,
- i) Depolanmış eşyalar ve ekipmanlar temizlemeyi kolaylaştıracak şekilde düzenlenmeli,
- i) Test işlemleri için gerekli olanlar haricinde hiçbir mobilya, belge ya da başka eşya olmamalıdır.

(9) Laboratuvardaki sabit eşyalar, ekipman ve yüzeyler için bir temizlik programı olmalıdır.

(10) Laboratuvar önlükleri laboratuvarında giyilmeli ve alandan çıkarken çıkarılmalıdır.

(11) Mikrobiyoloji laboratuvarına ulaşım yetkili personelle kısıtlı olmalıdır.

(12) Laboratuvar, doğrudan test sonuçlarını etkileyen ekipmanların kalibrasyonu ve uygulama doğrulaması için bir program belirlemelidir. Kullanmaya başlamadan önce, ekipmanın gereklilikleri sağlayıp sağlamadığı kontrol edilmelidir.

(13) Sıcaklık önemli bir parametre olduğundan laboratuvarında uygun kalitede sıcaklık ölçüm cihazları bulunmalıdır. Cihazların kalibrasyonları, sıcaklık için ulusal ya da uluslararası standartlara uygun olmalıdır.

(14) Kullanmadan önce inkübatörlerdeki, su banyolarındaki ve fırınlardaki sıcaklık stabilitesi ve sıcaklık dağılımı homojenliği sağlanmalı ve normal kullanımlar esas alınarak belgelenmelidir. İlk validasyon kontrol edilmeli, her tamir ve modifikasyon sonrasında kaydedilmeli, çalıştırma sıcaklıkları izlenmeli ve kaydedilmelidir.

(15) Otoklavlanmanın izlenmesi, ısı çift/sıcaklık sensörü (thermocouple) ve bir tablo veya bilgisayar çıktısı yapabilecek bir kaydedici ya da kimyasal veya biyolojik bir indikatör kullanarak yapılmalıdır. Otoklav bandı ve indikatör bantları sadece bakteriyel yükün işlendiğini göstermek için kullanılmalıdır.

(16) Dengeler ve ağırlıklar, düzenli aralıklarla kalibre edilmelidir.

(17) Kullanmadan önce volümetrik ekipmanların doğruluğu kontrol edilmeli ve bu ekipmanların gerekli spesifikasyonda çalıştığını garanti altına almak için düzenli kontroller yapılmalıdır. Ekipman, ayarlanan hacme göre, ölçtüğü hacmin doğruluğu açısından kontrol edilmelidir ve tekrarlanan ölçümlerin hassasiyeti ölçülmelidir.

(18) İletkenlik ölçerlerin, oksijen ölçerlerin, pH ölçerlerin ve diğer benzer cihazların her kullanımdan önce düzenli olarak doğruluğu kontrol edilmelidir. Doğrulama için kullanılan tampon çözeltileri uygun koşullarda saklanmalı ve bir son kullanma tarihi ile işaretlenmelidir.

(19) Laboratuvarların, testlerin kalitesini etkileyecek servis ve malzemelerin seçilmesi ve alınmasına ilişkin prosedürleri olmalıdır. Kullanmadan önce ekipmanın uygunluğunun doğrulanması yapılmalıdır. Laboratuvarda hazırlanan ya da ISO 9001 sertifikası bulunmayan üreticilerden alınan kullanıma hazır besiyerlerinin kullanılması durumunda her grup ISO 11133'e göre valide edilmelidir.

(20) Bütün reaktifler (stok çözeltiler de dahil), besiyerleri, çözücüler ve diğer süspansiyon ajanları; isimleri konsantrasyonları, saklama koşulları, hazırlanma tarihi, valide edilmiş son kullanma tarihi ve/veya tavsiye edilen saklama periyotlarını belirten etiketlerle uygun bir şekilde etiketlenmelidir.

(21) Reaktifler, besiyerleri vb. alınan tüm malzemelerin kayıtlarını tutulmalıdır.

Analitik yöntemler

MADDE 8- (1) ISO 29621 Kozmetikler – Mikrobiyoloji – Risk değerlendirmesi ve mikrobiyolojik olarak düşük riskli ürünlerin tanımlanması için kılavuz: Mikrobiyolojik açıdan düşük riskli ürünler için risk değerlendirmesi ve tanımlanması kılavuzu: Bu kılavuzun amacı; kozmetik üreticilerine ve düzenleyici organlara, risk değerlendirmesine göre üretim ve/veya kullanım sırasında düşük mikrobiyal kontaminasyon riski taşıyan ve bu nedenle kozmetik ürünler için uluslararası mikrobiyolojik standartların uygulanmasına gerek olmayan bitmiş kozmetik ürünleri tanımlamalarına yardımcı olmaktır.

(2) TSE EN ISO 21149 Kozmetikler – Mikrobiyoloji – Aerobik mezofilik mikroorganizmaların (bakteri, maya, küf) tespiti ve sayımı: Bu standart, kozmetiklerdeki aerobik mezofilik mikroorganizmaların, aerobik inkübasyondan sonra agar ortamındaki kolonilerin sayımıyla veya zenginleştirmeden sonra bakteriyel üremenin tespiti ve sayımına yöneliktir.

(3) TSE EN ISO 18415 Kozmetikler – Mikrobiyoloji – Belirlenmiş ve belirlenmemiş mikroorganizmaların tespiti: Bu standart, mikrobiyal kontaminasyonu tespit etmek için uygun bir seçici olmayan sıvı ortamdaki (zenginleştirilmiş besiyeri) mikrobiyal üremenin tespitinin mikroorganizmaların seçici olmayan agar ortamında izole edilmesi temeline dayanır.

(4) Belirli mikroorganizmaların tespiti için ISO yöntemleri: *E. coli* (TSE EN ISO 21150), *Pseudomonas aeruginosa* (TSE EN ISO 22717), *Staphylococcus aureus* (TSE EN ISO 22718) ve *Candida albicans* (TSE EN ISO 18416): Dört standart da bahsi geçen mikroorganizmaların seçici olmayan sıvı ortamda (zenginleştirilmiş besiyeri) tespitini takiben seçici agar ortamında izolasyonu temeline dayanır.

(5) TSE EN ISO 16212 Kozmetikler – Mikrobiyoloji – Maya ve küfün sayılması: Bu standart, kozmetiklerde bulunan maya ve küfün aerobik inkübasyon sonrasında seçici agar ortamında kolonilerin sayılması için genel kılavuzları içerir.

(6) TSE EN ISO 11930 – Kozmetikler – Mikrobiyoloji – Bir kozmetik üründeki antimikrobiyal korumanın değerlendirilmesi: Bu standart bir koruyucu etkinlik testi ve mikroorganizma üremesi açısından düşük risk taşımadığı kabul edilen bir kozmetik ürünün tüm antimikrobiyal korumasının değerlendirilmesi için bir prosedür içerir. Koruyucu etkinlik testi ya da mikrobiyolojik risk değerlendirmesi ya da ikisinden elde edilen verilerin yorumlanması için bir prosedür içerir.

(7) Aerobik plak sayısı [Aerobic Plate Count (APC)]: Bu test ile kozmetik ürünün mililitresi ya da gramında bulunan toplam aerobik bakteri sayısı bulunur.

(8) Maya ve küf sayısı: Bu test ile kozmetik ürünün mililitresi ya da gramında bulunan toplam maya ve küf sayısı bulunur.

(9) Spesifik patojenlerin görüntülenmesi için zenginleştirme yöntemi: Bu test zararlı mikroorganizmaların çok düşük sayıda da olsa varlığının tespiti için kullanılır. Kozmetik ürün, 7 gün boyunca zenginleştirilmiş besiyerinde üremeye bırakılır ve eğer çok düşük sayılarda patojenik bakteri mevcutsa çoğalması ve tespit edilmesi sağlanır.

(10) Toplam Gram-negatif testi (Gram-negatif bakteri tayini): Bu test ile *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* gibi Gram-negatif bakterilerin varlığı araştırılır.

(11) Toplam Gram-pozitif testi (Gram pozitif bakteri tayini): Bu test ile *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Listeria* gibi Gram-pozitif bakterilerin varlığı araştırılır.

(12) USP Yöntem 61 Mikrobiyal Limit Testi: Aerobik plak sayısı testine benzer bir testtir. Kozmetik ürünün bakteri ya da mantarla kontamine olup olmadığını tespit etmek için yapılır. Örnekte mevcut bulunan toplam aerobik bakteri sayısını ve toplam maya ve küf sayısını tespit etmek için yapılan kantitatif bir analizdir. Aynı zamanda, spesifik mikroorganizmaların varlığının belirlenmesi için kullanılan yöntemlerin her bir ürün için uygun olduğundan emin olunması için nötralizasyon ve geri elde validasyon parametresini de içerir.

Yürürlük

MADDE 9- (1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 10- (1) Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.