



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü



**RENKLİ KOZMETİK ÜRÜNLERDE MİKROBİYAL
BÜYÜMEYİ ÖNLEYİCİ KORUYUCU MADDE
SEÇİMİ VE STABİLİTENİN SAĞLANMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Özge AKYÜZ

Biyoloji Anabilim Dalı

İzmir
2019

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

**RENKLİ KOZMETİK ÜRÜNLERDE MİKROBİYAL
BÜYÜMEYİ ÖNLEYİCİ KORUYUCU MADDE
SEÇİMİ VE STABİLİTENİN SAĞLANMASI**

Özge AKYÜZ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa ATEŞ

Biyoloji Anabilim Dalı
Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Programı

İzmir
2019

Özge AKYÜZ tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak sunulan “Renkli Kozmetik Ürünlerde Mikrobiyal Büyümeği Önleyici Koruyucu Madde Seçimi Ve Stabilitenin Sağlanması” başlıklı bu çalışma E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesinin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 08.08.2019. tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/~~oyçokluğu~~ ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Mustafa ATEŞ
Raportör Üye : Prof. Dr. Güven ÖZDEMİR
Üye : Prof. Dr. H. Halil BIYIK

İmza

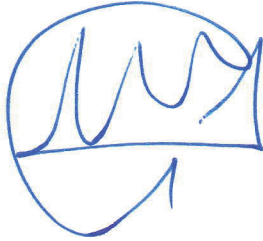



EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

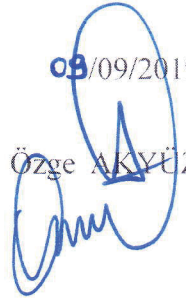
EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum "**RENKLİ KOZMETİK ÜRÜNLERDE MİKROBİYAL BÜYÜMEYİ ÖNLEYİCİ KORUYUCU MADDE SEÇİMİ VE STABİLİTENİN SAĞLANMASI**" başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

Prof.Dr.Mustafa ATEŞ



08/09/2019

Özge AKYÜZ



ÖZET

**RENKLİ KOZMETİK ÜRÜNLERDE MİKROBİYAL
BÜYÜMEYİ ÖNLEYİCİ KORUYUCU MADDE SEÇİMİ VE
STABİLİTENİN SAĞLANMASI**

AKYÜZ, Özge

Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ATEŞ

09/2019, 157 sayfa

Bu tez kapsamında renkli kozmetik ürünlerde meydana gelebilecek mikrobiyal gelişim ve bu gelişimi engellemek amacıyla kullanılacak koruyucu maddeler, bu maddelerin mikrobiyal gelişim üzerindeki etkileri incelenmiş ve kapatıcı grubunda yer alan fondöten ürünü formülasyon çalışmaları yapılmıştır.

Kozmetik ürünlerdeki mikrobiyal kontaminasyon tüketici sağlığı açısından büyük risk meydana getirdiği, mevcut riski ortadan kaldırmak için ürüne koruyucu madde işlevi görecekt kimyasal maddelerin eklendiği ve bu maddelerin tüketici üzerinde dermatolojik hasara yol açabileceği yada ürün formülasyonunun da yer alan diğer kimyasallarla uyumlu olmamaları sonucu ürün stabilitesinin bozulduğu veya koruyucu maddenin geniş spektrumda etkin çalışmadığı gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma ile 2005 tarihli Türk Kozmetik Kanunu ve ilgili yönetmeliklere uygun olacak şekilde, faz ayrışması olmayan, ciltte sivilce, dökülme gibi dermatolojik rahatsızlıklar yaratmayan, cildin sebum dengesini bozarak aşırı yağlanma yapmayan, mikrobiyolojik ve yapısal olarak stabilitesini uzun süre koruyan bir ürün formülasyonu oluşturulmuştur. Çalışmada Verbenaceae familyasından elde edilen ekstraktlar ve destekleyici maddeler (Diol grupları) eklenerek geniş spektrumda etkili koruyucu madde elde edilmiştir.

Anahtar sözcükler: Koruyucu etkinlik testi, kozmetik ürün, fondöten formülasyon koruyucu madde

ABSTRACT**CHOOSE OF PRESERVATIVES TO PREVENT MICROBIAL
GROWTH IN COLORED COSMETIC PRODUCTS AND
MAINTENANCE OF PRODUCT'S STABILITY**

AKYÜZ, Özge

MSc in Biology

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa ATEŞ

September 2019,157 pages

In this study, microbial growth that can occur in colored cosmetic products and the usage and the effect of preservatives to prevent this growth were investigated and formulation studies of foundation samples were accomplished.

Microbial growth in cosmetic products generates a huge risk in consumer's health. To annihilate the existing risk, chemical materials that can act as a preservative are put into cosmetic products. Unfortunately, these materials can cause dermatological damage on consumer's skin and their incompatibility with other substances in the formulation affects the stability of the product showing that preservative is not efficient.

In conclusion, with this study a new product formulation that maintains its stability both microbiologically and structurally was developed based on 2005 Turkish Cosmetic Regulation. This product balances the sebum equilibrium of the skin and it does not cause skin rashes and acne problems in skin. In the study, extracts and supportive substances (Dil groups) obtained from Verbenaceae family were added and effective protective agent was obtained in a wide spectrum.

Key Words: cosmetic products,preservative effectiveness test,foundation of formulation, preservative material

ÖNSÖZ

Gelişen ve değişen sosyal koşullar kozmetik sektörünün hızla büyümesine, ürün çeşitliliğinin artmasına ve kullanıcı kitlesinin genişlemesine sebep olmuştur. Özellikle sektörde yer alan işletmelerin ürün genişlikleri giderek artmakta ve çeşitlenmektedir. Estetik ve görselliğin önemli unsurlarından kabul edilen kozmetik ürünlerinin kullanım amaçları pazarın özelliklerine göre farklılaşmaktadır. Bu farklılaşmadan tüketicilerin kozmetik ürünleri satın alma motifleri de etkilenmektedir. Kozmetik sektöründe ki hızlı büyüme beraberinde tüketicileri bilinçli olmaya yöneltmiştir. Artık birçok tüketici ciltlerine uyguladıkları ürünün içerisinde ne olduğuna ya da yasaklı madde içerip içermediğine bakmaktadır.

Bu çalışma da KOSGEB (Sanayi ve Üniversite) işbirliği ile tüketiciye raf ömrü uzun, kullanım süresince kontaminasyon riski düşük ürün meydana getirmek hedeflenmiştir. Aynı zaman da, uygulama sonrasında ciltte ağırlık hissi yaratmayan, yağlandırma yapmayan, stabil bir fondöten formülasyonu oluşturulması ve nihai tüketiciye ürünün ulaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen ürün tüketici tarafından beğenilmiş başarılı bulunmuştur. Ürün işbirliği yapılan marka adı altında raflarda tüketiciye sunulmaya devam etmektedir.

Pazar araştırmasından, laboratuvar çalışmalarına, ürün denemelerine kadar birçok zorlu süreçte desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mustafa ATEŞ'e teşekkürü borç bilirim.

İZMİR

09/09/2010

Özge AKYÜZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
ÖNSÖZ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvii
TABLolar DİZİNİ	xxv
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	9
3.1 Gereç	9
3.1.1 Verilerin Eldesi Formulasyon İçeriğini Oluşturma Hammaddelerin Belirlenmesi	9
3.1.2 Malzeme Listesi ve Formulasyonun Oluşturulması	12

İÇİNDEKİLER (devam)

3.2 Tez Çalışmasında Kullanılan Hammaddeler	12
3.3 Tez Çalışmasında Kullanılan Suşlar.....	13
3.3.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	14
3.3.2 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
3.3.3 <i>Escherichia coli</i>	15
3.3.4 <i>Candida albicans</i>	16
3.3.5 Koruyucu Madde Seçimi ve Etkinlik Çalışmaları	21
3.3.6 Tez Çalışmasında Kullanılan Koruyucular	21
3.3.6.1 Parabenler	21
3.3.6.2 1,2 Diols	22
3.3.6.3 Alkoller.....	23
3.4 Yöntem	25

İÇİNDEKİLER (devam)

3.4.1 Güncel Koruyucu Etkinlik Testi Yöntemleri	25
3.4.1.1 CTFA Yöntemi.	25
3.4.1.2 ASTM Yöntemi.	26
3.4.1.3 USP Yöntemi... ..	27
3.4.2 Disk Difüzyon Yöntemi.	28
3.4.3 Raf Ömrü Süresi Çalışmaları.	29
3.4.4 Formülasyonların Oluşturulması	31
3.4.5 Antibiyogram Çalışmaları	32
3.4.6 Genel Proses Anlatımı	32
4. BULGULAR	35
4.1 Formülasyonda Yer Alan Hammadde Özellikleri	35
4.1.1 Silikonlar;	35

İÇİNDEKİLER (devam)

4.1.2 Hissiyat İyileştiriciler	36
4.1.3 Boyar maddeler	36
4.1.4 Anorganik pigmentler	36
4.1.5 Organik pigmentler	37
4.1.6 Mineral maddeler	37
4.1.7 Koruyucu maddeler	38
4.1.8 Dolgu maddeleri, kıvamlaştırıcılar	38
4.1.9 Aktif maddeler	38
4.1.10 Aromalar	39
4.2 Ar-Ge Denemeleri İncelemeleri	39
4.2.1 Kapatıcı Grubu Kozmetik Ürün Çalışması Formülasyon (01)	39
4.2.2 Kapatıcı Grubu Kozmetik Ürün Çalışması Formülasyon (02)	39

İÇİNDEKİLER (devam)

4.3 Koruyucu Etkinlik Çalışmaları	40
4.4 Antibiyogram Çalışmaları	47
4.5 Mikroorganizmaların Petri Görüntüleri	51
4.6 Ürünlerin Saklanması ve Raf Ömrünün Saptanması	52
4.7 Raf Ömrü Çalışması Sonuçları	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR DİZİNİ	58
TEŞEKKÜR	63
ÖZGEÇMİŞ	65

EK I - KISIM:A KOZMETİK ÜRÜN GÜVENLİLİK BİLGİSİ

1) Kozmetik ürünün kalitatif ve kantitatif özellikleri

2) Kozmetik ürünün fiziksel/kimyasal özellikleri ve stabilitesi

2A) Madde veya karışımların fiziksel ve kimyasal özellikleri

2.B) Bitmiş kozmetik ürünün fiziksel ve kimyasal özellikleri

2.C) Kozmetik ürünün stabilitesi

2C).1 Fondöten numunesi güvenilirlik testi programı

3) Mikrobiyolojik Kalite

3A) Maddeler ve karışımların mikrobiyolojik kalitesi

3A)1 Fondöten Numunesi Materyalleri Mikrobiyolojik Risk

Sınıflandırma Tablosu;

3A)2 Mikrobiyolojik Metotlar

3B) Bitmiş ürünün mikrobiyolojik kalitesi

4) Safsızlıklar, kalıntılar, ambalaj materyali bilgisi hakkında bilgi

5) Normal ve makul olarak öngörülebilir kullanım

6) Kozmetik ürüne maruziyet

7) Formülde yer alan maddelere maruziyet

8) Formulasyonda Yer Alan Hammaddelerin Toksikolojik Verileri

9) İstenmeyen etkiler ve ciddi istenmeyen etkiler

9A) Ürün Değerlendirme Parametreleri

10) Kozmetik ürün hakkında bilgiler

EK II - FONDOTEN NUMUNESİ AKREDİTE LABORATUVAR

TEST SONUÇLARI

EK III - FONDOTEN ÜRETİM İŞ AKIŞ ŞEMASI

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 3.1 Proses Malzeme, Yöntem	21
Şekil 4.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> tarama zorlama testi.....	41
Şekil 4.2 <i>Staphylococcus aureus</i> tarama zorlama testi.....	41
Şekil 4.3 <i>Escherichia coli</i> tarama zorlama testi.....	42
Şekil 4.4 <i>Candida albicans</i> tarama zorlama testi	42
Şekil 4.5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> tarama zorlama testi.....	43
Şekil 4.6 <i>Staphylococcus aureus</i> tarama zorlama testi.....	43
Şekil 4.7 <i>Escherichia coli</i> tarama zorlama testi	44
Şekil 4.8 <i>Candida albicans</i> tarama zorlama testi.....	44
Şekil 4.9 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> tarama zorlama testi.....	45
Şekil 4.10 <i>Staphylococcus aureus</i> tarama zorlama testi.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil 4.11 <i>Escherichia coli</i> tarama zorlama testi.....	46
Şekil 4.12 <i>Candida albicans</i> tarama zorlama testi.	47
Şekil 4.13 Seçilen Koruyucular ve Test Sonuçları.....	47
Şekil 4.14 Antibiyogram Çalışmaları İçin Seçilen Kimyasalların Karışımı.....	48
Şekil 4.15 Kimyasal Koruyucu Etkinlik Çalışmaları Karşılaştırması Coleus Oil	48
Şekil 4.16 Kimyasal Koruyucu Etkinlik Çalışmaları Karşılaştırması vitex oil- clindamycin gel %1 karşılatırması... ..	49
Şekil 4.17 Kimyasal Koruyucu Etkinlik Çalışmaları Karşılaştırması <i>E.coli</i> - <i>S.aureus</i> - Grafik aşağıda belirtilmiştir.....	49
Şekil 4.18 Kimyasal Koruyucu Etkinlik Çalışmaları Karşılaştırması - Grafik aşağıda belirtilmiştir.....	50
Şekil 4.19 Kullanılmış Muadil Ürün Emülsiyon Kontrolü.....	50
Şekil 4.20 Organizma görüntüleri.....	51
Şekil 4.21 Antibiyogram görüntüleri.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil 4.22 Açıldıktan Sonra Kullanım Süresi Sembolü	52
Şekil 4.23 Çalışma 1- Stress, stabilite testi sonuçları... ..	53
Şekil 4.24 Çalışma 2- Stress, stabilite testi sonuçları... ..	53
Şekil 4.25 Çalışma 3- Stress, stabilite testi sonuçları	54
Şekil 4.26 Çalışma 4- Stress, stabilite testi sonuçları	54



TABLolar DİZİNİTablo

Tablo 3.1 Ana Malzemeler	12
Tablo 3.2 Kullanılan hammaddeler.....	12
Tablo 3.3 Hazırlanan Formülasyon ve Proses (1)	17
Tablo 3.4 Hazırlanan Formülasyon ve Proses (2)	18
Tablo 3.5 Hazırlanan Formülasyon ve Proses (3)	19
Tablo 3.6 Hazırlanan Formülasyon ve Proses(4).....	20
Tablo 3.7 Müller Hilton Agar	21
Tablo 4.1 (Caprylyl Glycol %14,18)+(Butylene glycol %75,08)+(1,2 Hexaediol %10,74)	41
Tablo 4.2 (Caprylyl Glycol %11,18)+(Coleus oil %6,74)+(Butylene glycol %82,08)	43
Tablo 4.3 (Caprylyl Glycol %14,18)+(Linoleic Acid %0,71) + (Artemetin%0,03)+(Butylene glycol %85,08).....	45
Tablo 4.4 Stress testi başlangıç numune verileri	53

1. GİRİŞ

Kozmetik ürünlerin tüketimi eski mısırdaki kullanılan sürmelerden, nano teknoloji ürünü kırışıklık kremlerine kadar uzun ve köklü bir tarihi kapsar.

Bugün kozmetik sektörü 509 milyon dolarlık ihracat, 640 milyon dolarlık ithalat rakamına sahiptir. Türkiye de kişi başına yılda 22,23 Euro, Avrupa birliğinde ise 165,96 Euro kozmetik ürünler için harcanmakta ve bu tüketim oranları her geçen gün artmaktadır. Kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde tüketim oranının bu kadar yüksek olması insanların ticari olarak bu alana yönelmesi nedeni ile yönetmelik ,yasalar ve kanunlar yardımıyla üretimden nihai tüketiciye kadar tüm sürecin güvenilir ve sağlıklı koşullarda gerçekleşmesi için çalışılmaktadır.

Kozmetik terimi Latince ‘‘süs, güzellik’’ anlamındaki ‘‘cosmos’’ kelimesinden türetilmiştir. Sağlık bakanlığının 24/3/2005 tarihli ve 5324 sayılı Kozmetik kanununa göre Kozmetik ürün; ‘‘ insan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan bütün preparatları veya maddeleri kapsamaktadır.(T.C Sağlık Bakanlığı. Kozmetik Kanunu, Resmi Gazete, Sayı.5324 (2005))’’

Cilt bakımında ve güzelleşmek amacıyla kullanan kozmetik ürünler içeriklerin de yer alan maddeler sebebi ile mikroorganizmalar için oldukça besleyici bir ortam oluştururlar. Ürünlerin içeriği ile beraber ürünün kullanım uygulama biçimi saklama koşulları da mikrobiyal büyümeye elverişliliğini oldukça etkilemektedir. (Underwood, E., 1993).

Güzel görünmek, bakımlı olmak için kullanılan cilt bakım ve kozmetik ürünleri için, ilk zamanlarda hijyenik üretim zorunluluğu vb. koşulların olmaması, ürünlerin uygun olmayan ortamlarda üretilmesine ve kullanıcı grubundaki nihai tüketiciye zarar vermesine yol açmıştır. Bu nedenle Kozmetik ürünlerin steril ortamlarda, kontamine olmayan uygun koşullarda muhafaza edilmiş hammaddeler ile üretilmesi gerekmektedir, ve bunu sağlamak için yönetmelikler oluşturulmaya başlanmıştır. Renkli kozmetik ürünlerin kullanımı ve kontaminasyonu ile ilgili ilk olay 1946’da Yeni Zelanda’da 4 bebeğin, *Clostridium tetani* ile kontamine talk pudrasının kullanılmasıyla ölmesidir. Başka bir örnek ise 1963 yılında tiroid tozu tabletlerini kullananlarda Salmonella enfeksiyonlarına rastlanmıştır.

P. aeruginosa, *Klebsiella sp.* bulaşları meydana gelmiş ve kontamine kişisel bakım, kozmetik güzellik ürünlerinin kullanımı ile ciddi dermatolojik hasarlar ve enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Kişisel bakım ve kozmetik malzemeler vitamin mineral ,karbonhidrat, aminoasitler gibi mikroorganizmaların gelişmesi için uygun bir ortam meydana getirmektedir. Örneğin kişisel bakım ve güzellik ürünlerinin içerisinde sıklıkla bulunan gliserin veya benzeri yağlandırıcılar uygun asitlikte ve nem koşullarında *Bacillus*, *Staphylococcus* ve *Micrococcus* türleri tarafından metabolize edilebilir. Su bazlı kozmetik ürünler mascara, dipler gibi ya da su içeriği yüksek olan kişisel bakım ürünleri saklama koşullarına bağlı olarak içerdikleri yüksek nem nedeni ile küf ve mantarların üremesine uygun alan yaratırlar. *Clostridium tetani*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* gibi mikroorganizmaların kişisel bakım ürünlerinde kontaminasyona bağlı nedenler ile üremeleri gözlenir. Kişisel bakım ve kozmetik ürünlerinde kontaminasyon ya da saklama koşulları nedeni ile meydana gelen mikroorganizma büyümeleri ve bakteriler tarafından salgılanan metabolitler, uygulama sonrasında ciltte aşınma, tahriş ya da alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. Kozmetik ürünler de vücut losyonlarında sık rastlanan *S.aureus*, bakteriyel deri patojenlerinden biridir ve tahriş edici iltihaplı yaralara, deri tahribatına sebep olduğu gözlemlenmiştir. (Kozmetik İçeriklerin Güvenirliliği. (2005). Journal of the American Academy of Dermatology, Cilt 2, Sayı 1.).

Klebsiella spp. ile kontamine olan cilt bakım ve makyaj ürünlerin de nazokomiyal reaksiyonlara ve epidemilere neden olduğu rapor edilmiştir. Kişisel bakım ürünleri, şampuan, diş macunu, renkli kozmetik makyaj ürünlerinde kontaminasyona sebep olabilecek kaynaklar şöyle sıralanabilir:

- Ürün içerisinde kullanılan hammaddenin kontamine olmuş olması
- Üretim sırasında proses aşamalarında kullanılan yardımcı ekipmanların uygun koşullarda dezenfekte edilmemesi
- Hava yoluyla kontaminasyon olması
- Üründe kullanılan ambalajın kirli kullanıma uygun olmaması.
- Kişisel bakım ve kozmetik ürünlerin mamul ve son mamul üretim aşamasında ürünün kontamine olmasına neden olacak faktörlerin ortadan kaldırılması ve kozmetik ürünlerin mikrobiyal büyüme açısından korunması için kurallar dünyada

Kozmetik, Tuvalet ve Koku Birliği (Cosmetic Toiletry and Fragrance Association – CTFA), Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration-FDA) ve Avrupa Birliği gibi kuruluşlar, Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan yönetmeliklerle düzenlenmiştir.

76/768/EEC sayılı Konsey Direktifi ile 96/335/EC sayılı komisyon kararına paralel olarak 24/3/2015 tarihli ve 5324 sayılı Kozmetik Kanunu'nun yedinci maddesine dayanılarak hazırlanan yönetmelikte konuya ilişkin usul ve esaslar belirlenmiştir.

Bu çalışmada;

- (1) Kozmetik ürünler de koruyucu madde kullanımı üzerinde ve piyasadaki ürünlerin mikrobiyal kontaminasyona uğrama potansiyeli üzerinde çalışılmış,
- (2) Renkli kozmetik ürülden kapatıcı grubundan fondöten ürününe ait formulasyon çalışmaları ve koruyucu çalışmaları yapılmış,
- (3) koruyucu kategorisinde yer almayan fakat mikroorganizmalar üzerinde etkinlik gösteren maddeler ile uzun raf ömrü ve mikrobiyal kontaminasyona karşı dayanıklı ürün oluşturulmaya çalışılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Kozmetik ürünler ve cilt bakım ürünleri genel olarak tüm kozmetik ürünlerin hammadde ve bitmiş ürün olarak tarihi oldukça eskilere dayanmaktadır. Günümüzde günlük bakımın vazgeçilmez unsuru olan kozmetik ürünlerin beklenen veya hedeflenen özellikleri için bileşimlerinde yer alan hammadde veya sistemlerin etkisi oldukça önem kazanmış, dolayısıyla yeni hammaddelerin üretimi ve yeni teknolojilerin kullanımında artışa neden olmuştur. Günümüz koşullarında, globalleşme sürecinde insanlar daha bakımlı hale gelmiştir. Bunun sebebi çevresel faktörler iş dünyasının değişen ve gelişen dinamik bir yapıda olmasıdır. Değişen dış etkenler Kozmetik ürünler üzerine yapılan çalışmaların artmasına sebebiyet vermiştir. Ayrıca tüketicilerin Kozmetik ürün kullanımında daha bilinçli hale geldiği tespit edilmiştir.

Günümüz koşullarında vücut temizliği ve bakımı için alternatif bir çok ürün geliştirilmiştir. Eski dönemler de ise insanlar içgüdüsel olarak vücut temizliği ya da kişisel ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla bazı maddelere ihtiyaç duymuşlardır. Bu istekler doğrultusunda zamanla kozmetik ve kişisel bakım ürünleri meydana gelmiştir. Modernleşen zamana ayak uydurabilmek, güzel bir görüntü elde edebilmek için insanlara günümüz de çok fazla alternatif ürün sunulmuştur. Kişisel bakım ve kozmetik ürünlerin oldukça fazlalaşması ile birlikte üreticiler satış oranlarını değiştirmek amacıyla alıcı taleplerini ve seçimlerini etkileyen faktörlerini incelemişlerdir. Kozmetik ürünleri nihai tüketici tarafından seçilmesini etkileyen faktörleri şöyle sıralayabiliriz:

1. Nihai tüketicinin yaşam alanı ve bulunduğu toplumun kültürel ve eğitimsel durumu, değer yargıları
2. Nihai tüketicinin sosyal medyayı ve kozmetik ürünlere yönelik yapılan tanıtımları ne kadar takip ettiği
3. Kişisel bakım ve kozmetik ürünlerin ambalajlanma şekli, ambalaj tasarımı ve sunulduğu mağazanın görünümü
4. Ambalajın içerisinde sunulan ürünün fonksiyon-işlev uyumu
5. Ambalajın içerisinde yer alan kozmetik ürünün görünüş açısından uygunluğu (Losyon ise homojen olması, ruj ise parlak ve rengini veriyor olması vb.)

- 6.Kozmetik üründe kullanılan koku ve ürünün raf fiyatı
- 7.Kozmetik ürünün uygulama sonrası cilt ile uyumu, penetrasyonu,kalıcılığı
- 8.Kozmetik ürünün kullanım amacı ve uygulama şekli ile ürünün uygunluğu, (yapısı kimyasal ve fiziksel durumu)
- 9.Kozmetik ürünün raf ömrü ve rafta stabilitesinin bozulmamış olması.

(Esra KAPUCU, Hasan KAHVECİ, Özlem SUSAM, Yeşim ÇANTA/Dokuz Eylül Üniversitesi, Buca Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Öğretmenliği/İlaçların Ve Kozmetik Ürünlerin Geliştirilme Süreçleri Ve Doğa Üzerine Etkileri)

Kozmetik ürünlere koruyucu işlevi görecektir birçok madde eklenmesi yapılmaktadır. Bu maddeler koruyucu kimyasallar sınıfında yer almamalarına rağmen mikroorganizmalar üzerinde geniş spektrumda etkili olabilmektedirler.

Kişisel bakım ve renkli makyaj ürünlerinin tamamında ürünlerin mikrobiyal bulaş olma ihtimaline karşı, ürünlerin üretim sürecinden rafta satışa sunulmasına kadar tüm aşamalarda ürünü koruması amacı ile formulasyona eklenen koruyucu maddelerin güvenilirliği, etkinliğinin kontrol edilmesi ve bunların dışında ürünün yapısını stabilitesini bozmaması oldukça önemlidir. Kozmetik ürünlere regülasyonların belirlediği alışlagelmiş koruyucu kapsamında kabul edilen maddelerin yanı sıra fonksiyonel olarak antimikrobiyal özelliği olan fakat sınıflandırmalarda koruyucu madde sınıfında yer almayan bir çok madde de formasyonlara eklendiği için, tarama-zorlama testlerinde koruyucu madde ve diğer maddelerin aktivitesini durdurup etkisiz hale getirecek nötralizan seçiminin doğru yapılması çok önemlidir.

(European Commission. The ScCs's Notes Of Guidance For The Testing Of Cosmetic Substances And Their Safety Evaluation. Guidelines On Microbiological Quality Of The Finished Cosmetic Product. 8th Revision, S.75-76 (2012).

İnsanların ciltlerin de bozulma; çevresel, beslenme biçimi, ilaç tüketimi gibi sebeplerin ya da bu sebeplerinin birbirini tetiklemesiyle neden olabileceği karmaşık biyolojik bir süreçtir. Günümüz de ileri düzeye taşınan teknoloji ve üretim

sistemlerinin modernleşmesi ile farmasötik portör modellerinin kişisel bakım ürün formüllerine dahil edilmesi ve yeni bileşenlerin oluşturulması, bu ürünlerin kullanılmasına yönelik dinamik ve yeni nesil kişisel bakım ürünleri meydana gelmiştir. Bu ürünler geçmiş dönemler de ki ürünlere göre daha fazla iyileştirici, düzeltici çözümler sunmaktadır. Gelişen teknikler ve yeni yöntemler kullanılarak meydana getirilen kozmetik ürünler de kullanılabilir aktif etken maddeler, bitkisel kaynaklı maddelerin kişisel bakım ve makyaj ürünlerinde formülasyona dahil edilmesi ve farmasötik portör modellere yeni ürünlerde yer verilmesi sonucu ile insanların kozmetik ürünlere karşı olan taleplerini karşılaması planlanmıştır.

Günümüzde yeni kozmetik ürünlerin geliştirilmesinde yeni teknolojilerin kullanılacağı ve özellikle farmasötik alandaki yeniliklerin transfer edileceği öngörülmektedir. Bu nedenle kozmetik ürün geliştirmede kullanılacak aktif bileşenlerin ve formülasyon şekillerinin, yararlanılacak teknolojilerin kozmetik ürünün etkisi ve güvenilirliğini belirlemede önemli rol oynayacağı ve bu şekilde yasal durumunun belirleneceği öngörülmelidir.

(Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi / Balıkesir Health Sciences Journal Yaşlanma Karşıtı Kozmetik Yaklaşımlar Ve Ürün Bileşenleri 'Anti-Aging Cosmetics Approaches And Components In Products 'Evren Algın Yapar¹ Sakine Tuncay Tanrıverdi²)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 Verilerin Eldesi Formülasyon İçeriğini Oluşturma Hammaddelerin Belirlenmesi

Formülasyon inceleme işlemi için piyasadan kapatıcı grubu fondöten ürünler tedarik edilmiştir, ürünler işlevsel olarak incelenmiştir, bu özellikler kapatıcılık, boyama, kalıcılık, hissiyat gibi fizikler tespitler olup ürünlerin içerisinde kullanılan hammaddeler listelenmiştir.8 farklı markadan alınan numune içerikleri aşağıda belirtildiği gibidir;

Numune 1: (ekstra kapatıcı fondöten) Ingredients: Aqua , Dimethicone, Hydrogenated Polyisobutene, Butylene Glycol ,Pyphexadecane Copolymer , Stearic Acid , Phenyl Trimethicone , Polyglyceryl - 3 Diisostearate , Ethylhexyl Hydroxystearate , Vp Yencossene Copolymer , Talc , Tocopherol , Phenyl Trimethicone,Triethoxycaprylylsilane, Caprylic/ Capric Triglyceride, Potassium Sorbate, Tocopheryl Acetate , Citrus Aurantium Dulos , Fusanus Spacatus Wood Dc , Xantham Gum , Triethanolamine , Polysorbate 23 , Magnesium Aluminum Silicate , Trimethylsiloxysilicate , Cetyl Alcohol , Disodium Edta , Phenoxyethanol, Chlorophenesin, C1 77891,CI 77492, CI 77491, CI 77499

Numune 2: (mineralli fondöten)Active: Aqua ,Cyclopentasiloxane ,Peg-10 Dimethicone , Propylene Glycol,Trimethylsiloxysilicate ,Dimethicone / Vinylmethicone Crosspolymer , Dimethicone Lithium Magnesium , Sodium Silicate , Alcohol Denat , Aluminum Starch Octanyuccinate , Thermus Thermophilus Ferment , Cetaryltrimonium Chloride , Sodium Chloride , Phenoxyethanol , Pentaerythyltetraistearate , Ethylhexylglycerin , Mica , Glycerin , Parfum , Bht,Trehalose, Magnesium Chloride, Potassium Chloride, Zinc Chloride, Dimethicone, Synthetic Fluorophlogopite, Distardimonium Hectorite, Polyglyceryl-3 Beeswax, Triethoxycaprylylsilane, Dimethicone Crosspolymer-3, Tin Oxide, Urea, Triacetin, Polyquaternium-51, Caprylyl Glycol, Hexylene Glycol, Hydrogenated Lecithin, Phenoxyethanol, Sodium Dehydroacetate, May Contain: Mica, Titanium Dioxide, Iron Oxides.

Numune 3: (BB krem) ingredients: Aqua, Cyclopentasiloxane, Propanediol, Ethylhexyl Palmitate, Glycerin, Octyldodecanol, Silica , peg-10 Dimethicone,

Ethylhexyl Hydroxystearate, Magnesium Sulfate, Talc, Phenoxyethanol, Nylon-12, disodium glutamate, caprylyl glycol, Caffeine, Aluminium Hydroxide, may contain: CI 77891, CI 77491, CI 77492, CI 77499.

Numune 4: (fresh BB krem) Active: Aqua , Dimethicone , Isododecane , Nylon-12 , Acrylates /Polytrimethylsiloxymeth , Acrylate Copolymer , Silica , Butylene Glycol , Peg-10 Dimethicone , Isohexadecane , Isononyl Isononoate , Pentylene Glycol , Synthetic Fluorophlogopite , S1s-Peg/Ppg 14-14 Dimethicone , Magnesium Sulfate , Phenoxyethanol , Capryl Glycol , Acrylates Copolymer , Disteardimonium Hectoride , Disodium Stearoly Glutamite , Calcium Gluconate , Magnesium Gluconate , Tocopherol , Aluminum Hydroxide, may contain: CI 77891, CI 77491, CI 77492, CI 77499.

Numune 5: (cover stick foundation): ingredients: Aqua , Dimethicone , Ethylhexyl Palmitate, Synthetic Fluorophlogopite, Isododecane , Kaolin,Synthetic Wax, Hydrogenated Polyisobutene, Dimethicone, Distearyl Malate, Copernicia Cerifera (Carnauba) Wax, Vinyl Dimethicone/Methicone Silsesquioxane Crosspolymer, Alumina, Peg-10 Dimethicone , Disodium Stearyl Glutamate , Methicone, Tocopherol, Propanediol, Parfum, Sucrose Palmitate, Benzyl Benzoate, Evodia Rutaecarpa Fruit Extract, Salicylic Sodium , Tocopheryl Acetate, Glyceryl Linoleate,Trimethylsiloxysilicate, Hydroxide Ascorbyl Palmitate may contain: CI 19140,CI 42090, CI 77000,CI 77163, CI 77491, CI 77499, CI 77492.

Numune 6: (stick concealer foundation) ingredients:CI 77891(Titanium Dioxide),Cyclopentasiloxane,Aqua,Hydrogenated Polyisobutene,Hydrogenated Polydecene,Kaolin,Butylene Glycol,Ceresin,Polymethyl Methacrylate ,Isododecane,Trimethylsiloxysilicate,Disteardimonium Hectorite, Cyclomethicone, Cetyl PEG/PPG-10/1 Dimethicone, Hexyl Laurate, Phenoxyethanol,Polyglyceryl-4 Isostearate, Stearoxymethicone/Dimethicone Copolymer, Propylene Carbonate, Aroma, Saccharomyces/Zinc Ferment, Saccharomyces/Copper Ferment, Saccharomyces/ManganeseFerment,Saccharomyces/IronFerment,Saccharomyces/Silicon Ferment, Saccharomyces/Potassium Ferment, Ethylhexylglycerin, Dimethicone, Ecklonia Cava Extract , Hizikia Fusiforme Extract , Codium Tomentosum Extract , Gelidium Cartilagineum Extract.

Numune 7: (Aydınlatici Fondöten) ingredients: Aqua,Cyclopentasiloxane,CI 77891 (Titanium Dioxide),Dimethicone,Polymethyl Methacrylate ,CI 77492 ,Phenoxyethanol, CI 77491 ,Triethoxycaprylylsilane,Aroma,Tocopheryl Acetate ,CI 77499,Talc ,Triethylhexanoin ,Propylene Glycol,Butylene Glycol ,Cetyl Peg/ Ppg-10/1 Dimethicone,Ethylhexyl Methoxycinnamate ,Isononyl Isononanoate ,Glycerin , Polyglyceryl-4 Isostearate ,PEG/PPG-18/18 Dimethicone, Isododecane , Quaternium-90 Sepiolite, Sorbitan Olivat, Hydrogenated Olive Oil, Distardimonium Hectorite , Nylon-12 , Phenyl Trimethicone , Olea Europea Fruit Oil, Stearoxymethicone/Dimethicone Copolymer, Polyglyceryl-2 Diisostearate , Sodium Dehydroacetate , Hydrogen Dimethicone , Dimethicone/Methicone Copolymer , Quaternium-90 Montmorillonite, Methylparaben , Polysilicone-11 , EDTA, Xanthan Gum , Olea Europea Oil Unsaponifiables, Propylparaben , Aluminum Hydroxide, Ethylhexylglycerin, Soluble Collagen, Disodium EDTA, Hydrolyzed Collagen, Methicone, Sodium Hyaluronate.

Numune8:(İnceAydınlaticiFondöten)Ingredients:Water,Cyclopentasiloxane, CI 77891 (Titanium Dioxide), Hydrogenated Polyisobutene, Aluminum Silicate (Kaolin), CI 77492 (Iron Oxide), Butylene glycol, Sorbitan Olivat, Hydrogenated Olive Oil, Talc, Polymethyl Methacrylate , Dimethicone, PEG/Ppg-18/18 Dimethicone, Cetyl PEG/PPG-10/1 Dimethicone, Hexyl Laurate, Monopropylene Glycol, Isononyl isononanoate, Caprylic/Capric Triglyceride , Polyglyceryl-4 Isostearate, Olea Europea (Olive) Fruit Oil, Distardimonium Hectorite, CI 77491 (Iron Oxide), Phenoxyethanol, CI 77499, Tocopheryl Acetate , Olea Europea (Olive) Oil Unsaponifiables, Triethoxycaprylylsilane(n-Octyltriethoxysilane), Propylene Carbonate, Ethylhexyl Glycerin, Ethylenediaminetetraacetic acid tetrasodium salt, Taraktogenos Kurzii Seed Oil, Nigella Sativa Seed Oil, Leptospermum Scoparium Branch/Leaf Oil, Potassium Lauroyl Wheat Amino Acids, Palm Glycerides, Capryloyl Glycine, Magnolia Grandiflora Bark Extract.

3.1.2 Malzeme Listesi ve Formülasyonun Oluşturulması

Koruyucu çalışmasına başlanmadan önce ürün formülasyonu oluşturulmalıdır, formülasyon kimyasal olarak oluşturulduktan sonra koruyucu çalışmaları yapılacaktır.

Tablo 3.1 Malzemeleri ana gerekliliklerdir.

Tablo 3.1 Ana Malzemeler

Malzeme adı	Miktarı
Terazi (0,0001-1 kg)	1
Spatul	4
Mekanik karıştırıcı IKA	1
Homojenizatör TK18	1
Beher 100 ml	10
Manyetik karıştırıcılı ısıtıcı	1

Hammadde tedarikçilerden temin edilen hammadde numunelerinin teknik bilgi formları, fonksiyonları, önerilen kullanım oranları değerlendirilerek örnek formülasyon oluşturulmuştur, oluşturulan formülasyon aşağıda yer alan Tablo da belirtilmiştir. Formülasyonlar oluşturulurken alınan numune örneklerinden yola çıkılmıştır.

3.2 Tez Çalışmasında Kullanılan Hammaddeler

Tablo 3.2 Kullanılan hammaddeler

Cyclopentasiloxane	C1
Water	W1
Butylene Glycol	BG
Phenoxyethanol	PH
Ecklonia Cava Extract	ECE
Hizikia Fusiforme Extract	HFE
Codium Tomentosum Extract	CTE
Gelidium Cartilagineum Extract	GCE
Isododecyl Neopentanoate	IN
Dimethicone	D1

Isododecane	I1
Trimethylsiloxysilicate	T1
C1 77492 (Iron Oxides)	C92
Peg/Ppg-18/18 Dimethicone	PPD
Triethoxycaprylylsilane(N-Octyltriethoxysilane)	T2
Tocopheryl Acetate	TA
C1 77891 (Titanium Dioxide)	C891
C1 77491 (Iron Oxides)	C91
C1 77499 (Iron Oxides)	C99
Quaternium-90 Sepiolite	Q9S
Quaternium-90 Montmorillonite	Q9M
Nylon 12	N12
Cetyl Peg/Ppg-10/1 Dimethicone	CPD
Hexyl Laurate	HL
Polyglyceryl-4 Isostearate	P4I
Stearoxymethicone/Dimethicone Copolymer	SDC
Monopropylene Glycol	MPG
Ca Glycerophosphate	CG
Mg Gluconate	MG
Mg Glycerophosphate	MGLY
Zn Gluconate	ZG
Hydrogenated Polyisobutene	HP
Disteardimonium Hectorite	DH
Propylene Carbonate	PC
Ethylhexyl Glycerin	EG
Total Free Fatty Acids	TFFA
Linoleic Acid	LA
Artemetin	A1
Caprylyl Glycol	CG
Aroma	A2
Hydrogenated Olive Oil	HO
Olea Europaea (Olive) Fruit Oil	OEF
Olea Europaea (Olive) Oil Unsaponifiables	OEU
Sorbitan Olivat	SO

3.3 Kullanılacak Suşlar

Staphylococcus aureus Atcc 6538

Pseudomonas aeruginosa Atcc9027

Escherichia coli Atcc25922

Candida albicans Atcc 10231

3.3.1 *Staphylococcus aureus*

Gram pozitif, yuvarlak, sporsuz, hareketsiz, katalaz pozitif, koagulaz pozitif bir bakterilerdir. *S.aureus* fakültatif anaerob gelişim gösteren mezofil karakterli bakteridir. Optimum 30-37°C de üreme gösterirler. *S.aureus* un en sık bulunduğu burun delikleri ve boğaz boşluğunu örten mukozada , koltuk altı , vagina , farinks İnsan ve hayvanların dışkılarında , sivilcelerde , apseli yaralarda , çibanlarda yoğun olarak mevcuttur.

Baird Parker Agar (BPA) *Staphylococcus aureus* un bulunup bulunmadığını tespit etmede kullandığımız seçici ayırt edici besiyeri ortamıdır.

BPA bileşimi : Peptone from casein 10,0 g/L; Meat extract 5,0 g/L; Yeast extract 1,0 g/L; Sodium pyruvate 10,0 g/L; Glycine 12,0 g/L; Lithium chloride 5,0 g/L; Agar-agar 15,0 g/L.

BPA *S.aureus*'un potasyum telluriti indirgemesi ve yumurta sarısını hidrolize etmesi özelliğine dayanır. *S.aureus* suşları lesitinaz aktivitesi göstererek yumurta sarısının emülsiyon halde katıldığı besiyerin de tanımlamayı kolaylaştırır. Yani *S.aureus*un ürettiği lesitinaz , besiyerinde ki yumurta sarısı emülsiyonda ki lesitini hidrolize ederek koloninin etrafında berrak bir zon oluştururlar..

Hazırladığımız ortamı 32,5 ±2,5OC de 24 h -48h etüvde inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonunda petri ortamında görülen yuvarlak, dar ve çevresinde yarı saydam bir zon bulunan, siyah-gri parlak koloniler *S.aureus* kolonileridir. Var yok analizidir. Koloni gözlemlememesi gerekmektedir. Bu yüzden herhangi bir sayım ya da hesap yöntemi uygulamamakta var-yok analizi yapılmaktadır.

3.3.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Gram negatif, hareketli, sporsuz, kapsülsüz, aerob, kendini çevre koşullarına kolaylıkla uyurabilen basillerdir. *P.aeruginosa* laktoz ve sakkoroza etkisizdir ancak glikoz ve bazı karbonhidratları oksidasyon yoluyla parçalayarak asit oluştururlar. Piyosiyenin ve piyoverdin pigmentleri pigmentleri mevcuttur. Bu pigmentler oksijensiz ortamda görülmez oda sıcaklığı ve etüvde ortaya çıkarlar. Genellikle 30-37°C de üreme gösterirler. Yaygın olarak *Pseudomonas* toprakta lağım sularında hatta deiyonize suda bile üreyebilen bir bakteridir. Kozmetik ürünlerde *Pseudomonas* bulunması bir tehlikeli kabul edilebilir. *P. aeruginosa* insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilir. Göz farlarında ve rimellerde, *P. aeruginosa* bulaş sonucu ciddi göz enfeksiyonlarına korneal ülser hatta körlüğe bile yol açabilmektedir.

Cetrimite Agar(CA) *Pseudomonas aeruginosa* nın bulunup bulunmadığını tespit etmede kullandığımız seçici ayırt edici besiyeri ortamıdır. CA bileşimi : Peptone from gelatin 20,0 g/L; Magnesium chloride 1,4 g/L; Potassium sulfate 10,0 g/L; N-cetyl-N,N,N-trimethylammoniumbromide (cetrimide) 0,3 g/L; Agar 13,0 g/L Hazırladığımız ortamı 32,5 ±2,5OC de 24 h (max 48h) inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonucunda piyosiyanın üretimi sonucu oluşan sarı – yeşil kolonilerin gözlenmesi ortamda *Pseudomonos aeruginosa* varlığını bildirir. Piyosiyanın, mavi bir fenazin türevi olup *P. aeruginosa* için karakteristik özelliğdir. Var-yok analizidir. Ortamda üreme gözlenmemesi gerekmektedir. Bu yüzden herhangi bir sayım ya da hesap yöntemi uygulamamakta var-yok analizi yapılmaktadır.

3.3.3 *Escherichia coli*

Gram negatif , çomak şeklinde, sporsuz, hareketli, fakültatif anaerobik bir bakterilerdir. *Escherichia coli* memeli hayvanların ve insanların dışkısında bulunmaktadır. *E.coli* kozmetik ürünlerde kesinlikle bulunmaması gereken mikroorganizmalardan biridir. Kozmetik ürün bileşenlerinden biri olan su mutlaka mikroorganizma üremesi açısından sürekli koliform sayısına bakılmalıdır. Kozmetik ürünlerde *E.coli* gözlenmesi halinde bu ürünlerin derhal karantinaya alınması gerekmektedir.

Tryptone Bile X-glucuronide Agar *E.coli* saptanmasında kullandığımız seçici ayırt edici besiyeri ortamıdır.

TBX bileşimi : Peptone 20,0 g/L; Bile salts no 3 1,5 g/L; X-β-D-glucuronide 0,075 g/L; Agar-agar 15,0 g/L

Hazırlanan ortam 32,5 ±2,5OC de 24 h -48h etüvde inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonucunda metalik mavi organizmaların gözlenmesi ortamda *E.coli* varlığını göstermektedir. Var yok analizidir. Koloni gözlemlenmesi gerekmektedir. Bu yüzden herhangi bir sayım ya da hesap yöntemi uygulamamakta var-yok analizi yapılmaktadır.

E. coli, nişastadan gaz oluşturmazlar. Şekerleri asit ve gaz yaparak kullanırlar Glikoz, Laktoz gibi fakat bu durum şeker çeşitlerine göre değişkenlik gösterir, Adonitol, İnozitol' ü genellikle fermente etmezler. Nişastadan gaz oluşturmazlar. İndol pozitif, Metil red testi pozitif, Voges proskauer testi negatif, Sitrat 'lı besiyerinde ürerler. Böylece IMViC testleri (++- -) dir.

3.3.4 *Candida albicans*

Candida albicans'ın hücre duvarı %80-90 oranında karbonhidratlardan oluşur. Proteinler %6-25, lipidler %1-7 ve kitin %8.5-9 oranındadır. Polisakkarit olarak mannan, gluklan ve kitin bulunur ve polisakkaritlerin %40-85'ini mannan oluşturur. Bunların göreceli miktarları morfolojiye göre değişir. Mannoz polimerleri, yapısal polimerler olan β -glukanlar ve kitinin içine gömüldüğü hücreduvarının amorf matriksini oluşturur. *Candida albicans*, eşeyli çoğalan, maya tipi bir mantar türüdür. İnsanlarda oral ve genital fırsatçı enfeksiyonların etmenidir.

Candida albicans insan kaynaklı bir bakteri olup kozmetikte görünmesinin sebebi kozmetik ürün üretiminde ki, hammadde üretimindeki ya da ambalaj üretiminde ki kontaminasyonu gösterir.

Chromatic Candida Agar(CCA) *Candida albicans* saptanmasında kullandığımız seçici ayırt edici besiyeri ortamıdır. CCA bileşimi : Peptones 10,30 Growth factors 11,70 Inorganic salts 4,60 Chloramphenicol 0,50 Chromogenic mix 0,36 Agar 12,00 pH 6,0 \pm 0,2 Hazırladığımız ortamı 30 °C de 3 gün etüvde inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonucunda birbirinden farklı üç zıt renkte koloniler aranır. Bu kolonilerin mevcudiyeti bize patojen maya türü yani *Candida albicans* olduğunu söylemektedir. Kozmetik ürünler de var yok analizi yapılmaktadır. Koloni gözlemlenmemiz gerekmektedir. Bu yüzden herhangi bir sayım ya da hesap yöntemi uygulanmamakta var- yok analizleri yapılmaktadır.

Tablo 3.5 Hazırlanan Formülasyon ve Proses (3)

HAMMADDE	%	FAZA Hammedde tartımları yapılır ve hammaddeler sırasıyla behere eklenir, homojenizatör de 4000-5000 rpm de 30°C de karıştırılır.	HAMMADDE	%	FAZ C Ayrı bir beherde C fazı hazırlanır, tartılan hammaddeler 80°C ye kadar ısıtılır, ana karışıma eklenir. 6000-7000 rpm de karıştırılır. Sıcaklık: 70 °C		
C1	15,24			CPD		1,8	
BG	2,56			HL		1,8	
PH	0,31			P4I		2,57	
ECE	0,028			SDC		0,4	
HFE	0,004			HO		1,05	
CTE	0,004			OEF		0,525	
GCE	0,004			OEU		0,15	
IN	3			SO		2	
D1	4						
I1	2,5			Q9M		0,8	FAZ D Waxlar karıştırıldıktan sonra D fazında yer alan hammaddeler karışıma ilave edilir.
T1	2,5			Q9S		3,6	
C92	1,87	FAZ B A fazı homojen hale geldikten Sonar boyar maddeler karışıma ilave edilir ve 4000 rpm de karıştırılır.	MPG	4,6	FAZ E Ayrı bir beherde E fazı karıştırılır, 30°C ye kadar ısıtılır, yavaşça ana karışıma ilave edilir 4000 rpm de karıştırılır.		
PPD	2,42		W1	30			
T2	0,3		EG	0,6			
TA	0,22		ZG	0,4			
C891	8,2						
C91	0,26						
C99	0,21						
			A2	0,41	Karışıma aroma eklenir ve homojen olana kadar karıştırma işlemine devam edilir.		
			N12	6			

Tablo 3.6 Hazırlanan Formülasyon ve Proses (4)

HAMMADDE	%	FAZA Hammadde tartımları yapılır ve hammaddeler sırasıyla behere eklenir, homojenizatör de 4000-5000 rpm de 30°C de karıştırılır.	HAMMADDE	%	FAZ C Ayrı bir beherde C fazı hazırlanır, tartılan hammaddeler 80°C ye kadar ısıtılır, ana karışıma eklenir. 6000-7000 rpm de karıştırılır. Sıcaklık: 70 °C
C1	14,24		CPD	1,8	
BG	2,56		HL	1,8	
PH	0,31		P4I	2,57	
ECE	0,028		SDC	0,4	
HFE	0,004		HO	1,05	
CTE	0,004		OEF	0,525	
GCE	0,004		OEU	0,15	
IN	3		SO	2	
D1	4				
I1	2,5	Q9M	0,8	FAZ D Waxlar karıştırıldıktan sonra D fazında yer alan hammaddeler karışıma ilave edilir.	
T1	2,5	Q9S	3,6		
C92	1,87	FAZ B A fazı homojen hale geldikten sonra boyar maddeler karışıma ilave edilir ve 4000 rpm de karıştırılır.	MPG	4,6	FAZ E Ayrı bir beherde E fazı karıştırılır, 30°C ye kadar ısıtılır, yavaşça ana karışıma ilave edilir 4000 rpm de karıştırılır.
PPD	2,42		W1	28,74	
T2	0,3		EG	0,6	
TA	0,22		ZG	0,2	
C891	8,2		CG	0,02	
			MG	0,02	
			MGLY	0,02	
C91	0,26				
C99	0,21				
		A2	0,41	Karışıma aroma eklenir ve homojen olana kadar karıştırma işlemine devam edilir.	
		N12	6		

Şekil 3.1 Proses Malzeme, Yöntem



3.3.5 Koruyucu Madde Seçimi ve Etkinlik Çalışmaları

Kozmetik ürünlerde kullanılan koruyucu maddeler aşağıda belirtilen özelliklerde kullanılabilir. Biz bu çalışmada koruyucu sınıfında olmayan ve ürünü koruma fonksiyonuna sahip maddeler kullanılmış ve bu maddeler ile antibiyogram çalışmaları yapılmıştır. Antibiyogram çalışmaları için kullanılan malzemeler aşağıdaki Tabloda belirtilmiştir. (Tablo 3.7).

Tablo 3.7 Müeller Hinton Agar.

Bileşen	Miktarı
Casein Hydrolysate	17,5 g/L
Starch	1,5 g/L
Agar	17 g/L
Beet, dehydrated infusion from	300 g/L
Antimikrobiyal disk	100 adet
Antibiyotik	4 çeşit

3.3.6 Tez çalışmasında kullanılan koruyucular

3.3.6.1 Parabenler

Parabenler, parahidroksibenzoik asit kimyasal ismi ile kullanılmaktadırlar. Etil, isobutil, metil paraben grupları genellikle kişisel koruyucu ve kozmetik üretim proseslerinde ürünü geniş spektrumda korumada yeterli olduğu için sık kullanılırlar. Mikroorganizmalar üzerinde çeper, membran yapısını parçalayarak etki göstermektedirler. Bu nedenler mantar grubu kontaminasyonlar da bu koruyucu grubu oldukça etkilidir. Kozmetik ürünlerin sık kontamine olduğu Pseudomonas

türleri üzerinde etkili değildir, çünkü Pseudomonaslar parabenleri karbon kaynağı olarak kullanabilmektedirler.

Geçtiğimiz yıllarda kozmetik ürünler de parabenlerin koruyucu olarak oldukça fazla kullanılması ve kullanım sonucunda nihai tüketicide istenmeyen yan etkilere sebebiyet verebileceği yönünde çalışmalar yapılması ile, bu maddelerin kullanımında kısıtlamalar meydana getirildi. Kozmetik yönetmeliği ve Avrupa Regülasyonu (Cosmetics Directive 76/768/EEC and Dangerous Substances Directive 67/548/EEC.) parabenlerin kullanımına bazı sınırlamalar getirilmiştir, ilgili direktifin EK II yasaklı olan paraben Isopropylparaben (Isopropyl 15 4-hydroxybenzoate (INCI: Isopropylparaben) Sodium salt or Salts of Isopropylparaben CAS NO: 4191-73-5) bunun yanı sıra kullanımı sınırlandırılan ethylparaben ve methylparaben max konsantrasyonu% 0.4, butylparaben ve propylparabenin max konsantrasyonu ise % 0.14 ile sınırlandırılmıştır.

Paraben gruplarının kozmetik ürünlerde kullanılmasının sınırlanmasının sebebi, daha önce karsinjenik, toksik etki gösterdiği bilinmiyor iken, güncel çalışmalarda tüketiciler üzerinde alerjik reaksiyonlara neden olabildikleri, koltuk altında kullanılması sonucu meme kanseri riski üzerinde etkili olabileceği konusunda çalışmalar yapılmıştır. Bu konuda kesin sonuçlar olmamasına rağmen hormon sistemi üzerinde olumsuz etkilere yol açma riski nedeniyle kozmetik ürünler üzerinde kullanımı sınırlandırmıştır.

3.3.6.2 1,2 Diols

1,2 Butilen Glycol % 99,5 saflığa sahip bir çözücüdür, kozmetik ürün formülasyonunda yüksek pigment çözücülüğüne sahiptir ve ürüne uygulama sonrasında yumuşaklık hissiyatı vermektedir. Çözücü olması nedeni ile mikrobiyolojik bir büyümeye uygun ortam yaratmamaktadır bu nedenle yeni nesil kozmetik ürünler de koruyucu sınıfında yer almasa da antimikrobiyal etkinliği olması nedeni ile oldukça yaygın kullanım alanına sahiptir.

Kozmetik ürünlerin kurumasını önler ve çözünmeyen bileşenlerin çözündürülmesine yardımcı olur ve uçucu maddeleri, aromaları ve formülasyonda stabilize etmektedir. Kozmetik ürünler de önerilen Butilen Glikol kullanım seviyesi% 1,0 ile% 10,0 arasındadır.

Kimyasal formül : $C_4H_{10}O_2$

Moleküler ağırlık : 90,1

Görünüm: berrak sıvı

Renk (JIS K 0071): maks. 10

Özgül ağırlık : 20/20 °C (JIS K 0061) 1.004 ila 1.007

Su içeriği (JIS K 0068) : maks. % 0,5

1,2- Hexanediol ise polimer sentezi için oldukça kullanışlıdır ve koruyucu sınıfında yer almamasına rağmen etkin olması nedeni ile kozmetik ürünler de geniş kullanım alanına sahiptir. Saç kremleri ve terlemeyi önleyici deodorant grubu ürünler de oldukça yaygın kullanım alanına sahiptir. Birçok üründe antibakteriyal / antimikrobiyal madde olarak kullanılan Triclosan maddesi ile karşılaştırmaları yapılmıştır. Sabun, losyon, el kremi gibi kişisel bakım ürünlerinde tarama zorlama testi sonuçlarında etkili bir sonuç elde edilmiştir. In vitro sonuçlar incelendiğinde 1,2 heksandiol'ün anti-mikrobiyal özelliği *Staphylococcus aureus* üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

Çözünürlük: su ile karışabilir

Kaynama Noktası: 220 - 225 °C

Özgül Ağırlık: 0.945 - 0.950

3.3.6.3 Alkoller

Kozmetik ürünler de formulasyona koruyucu eklenmesi en önemli aşamadır ve eklenen koruyucunun etkinliğinin test edilmesi de aynı zamanda formulasyon stabilitesinden emin olmak için gerekli bir diğer kritik noktadır. Denatüre edilmiş etil alkol kozmetik ürünlerde pigmentlerin çözündürülmesi katkı maddelerinin homojen hale gelmesi için yaygın kullanım alanına sahiptir. Bunun yanı sıra lipid yapısını bozup membranı parçaladığı için etkili bir koruyucudur, fakat kozmetik üründe bu etkiyi gösterebilmesi için %15-20 konsantrasyon aralıklarında kullanılmalıdır, bu değer altında kullanılması durumunda ürün koruyucu madde kullanılmamıştır yönünde değerlendirilir. Kozmetik ürünlerin formulasyonları, içeriğindeki maddelerin yapıları ve konsantrasyonları ürünün kontamine olma riskini doğrudan etkiler.

Bebek pudrası, makyaj sabitleme pudrası ya da cilt renk tonunu eşitlemek için kullanılan pudra formüllerinde su olmadığı ve toz ve eser miktarda yağ bazı içerdiği için koruyucu olarak genellikle paraben grupları tercih edilir. Şampuan, duş jeli, vücut losyonu gibi yüksek oranda su içeren diğer kozmetik ürünlerde ise

isopropil alkol kullanılır.

Pseudomonas enterik bakteri grubuna karşı etkili olan izotiyazolinonlar veya DMDM hidantoin gibi koruyucu maddelerin seçilerek kullanılması önerilmektedir. Konsantrasyona bağlı olarak geniş etki spektrumuna sahip olan alkoller, kozmetik ürünlerde hem koruyucu hem de iyi birer çözücü olarak kullanılabilir. Lipid ve proteinleri etkileyerek membran yapısını bozan etil alkol % 15-20 konsantrasyonlarda koruyucu olarak kullanılırken ürün içerisinde % 15'in altında bulunması durumunda ürün koruyucusuz olarak nitelendirilir. Kozmetik ürünlerin farklı formlarda üretilmiş olmaları ve kontaminasyona neden olan mikroorganizmaların çeşitliliğine bağlı olarak kozmetik ürünlerde farklı koruyucular seçilerek kullanılmaktadır. Örneğin pudra(makyaj pudraları, banyo sonrası kullanılacak pudralar, hijyenik pudralar) gibi düşük su konsantrasyonuna sahip ürünlerde özellikle mantar kontaminasyonlarına karşı etkili olan parabenler kullanılırken, şampuan gibi 18 ürünlerde Pseudomonas'lar enterik bakterilere karşı etkili izotiyazolinonlar veya DMDM hidantoin gibi koruyucu maddelerin seçilerek kullanılması önerilmektedir.

Kozmetik ürünler içerisinde kullanılan koruyucularda geniş spektrumda koruma ve etkinlik göstermesi beklenmektedir, bu nedenle formulasyon da kullanılacak iki farklı koruyucu grubunun birbirleri ile uyumlu çalışmaları ve formüllerin stabilitesini bozmamaları beklenmektedir. Bu nedenle kozmetik ürünlerde kullanılan koruyucu maddeleri kombine edilmiş geniş koruma sağlayacak karışımlardır.

3.4 Yöntem

3.4.1 Güncel Koruyucu Etkinlik Testi Yöntemleri

ABD de kozmetik ve makyaj ürünlerinde koruyucu etkinlik testlerini kapsayan üç klavuz hizmet vermektedir. Bu kaynaklar Kozmetik, Makyaj Ürünleri ve ParfümBirliği, Test ve Materyaller için Amerikan Birliği ve ABD Farmakopesi'dir. Her üçü de kozmetik formülasyonlarının mikroorganizmalar ile zorlanması gerektiğini belirtir. CTFA, ASTM ve USP özel olarak organizmalar için besiyeri, büyüme ve saklama koşulları ile test yöntemleri geliştirmişlerdir. Tekrar üretilebilirlik verilerinin eldesi için bir challenge testinin tüm gereksinimlerinin standardizasyonu yapılmalıdır. Bu testlerde tek tek hücreler değil onların popülasyonlarının kullanıldığını bilmek önemlidir. Bu testlerden elde edilen veriler şayet hücre popülasyonları homojen ise daha az değişken olacaktır. Sıvı kültürler veya katı besiyerindeki karışık büyümeler; aşının tekrar üretilebilir büyümesi için yeterlidir. Genelde aşı olarak bakteriler 1×10^8 koloni oluşturma birimi/ ml konsantrasyonun da kullanılır. Bakteriyel challenge için 1×10^6 kob/ml veya gramındaki konsantrasyon aşının ürünle 1:100 oranında seyreltilmesiyle sağlanır. Challenge organizmasının başlangıçtaki yüksek konsantrasyonu aşının ürünle seyreltilmesiyle azaltılır. Mayalarda ve küflerde ise tipik olarak 1×10^4 küf sporu veya maya/mL yada gram kullanılır. USP 1×10^5 küf sporları 19 veya maya / mL veya gram önerir. USP maya veya küf aşı standardizasyonu için 1×10^8 maya-spor/ mL olarak çağrıda bulunmaktadır. Bu ürünün gram yada mililitresi başına 1×10^6 mikroorganizma konsantrasyonuna dönüştürülür. Testin challenge aşısı; test organizmasını test örneğinin bilinen bir kısmına aşılmasından meydana gelir. Teknisyen daha sonra test numunesinden yeterli hacimde alarak nötrale edici bir sıvıda bunu seyreltir. Koruyucunun sıvı içinde etkinliğinin devam etmesini engellemek için nöralizasyonu yapılmalıdır. Uygun agarlı besiyerine sıvı seyreltmelerin aktarılması kob olarak canlıların sayılması bir saptama yöntemidir.

3.4.1.1 CTFA Yöntemi

Organizmaların uygun bir ortamda kültürü yapılmalıdır. Bakteriler için uygun besiyerleri Nutrient Agar, Tyriptic Soy Agar ve Eugon Agar dır. Funguslar için uygun besiyerleri Sabouraud Dextrose Agar, ya da MycophilAgar'dır. Küf sporlarının canlılığını sürdürmesinde onların besiyeri içeren yatık tüplerde oda sıcaklığında tutulmaları yeterli olur. Mikroorganizmaların canlılığını devam ettirebilmeleri için onların haftalık veya periyodik olarak alt kültürleri yapılmalıdır. Ancak bu uygulama direnç kaybı riskini artırır. Mikroorganizma kültürleri ve

sıklıkla kullanılan alt kültürler stabilitelelerini korumaları için alternatif olarak dondurulmalı veya liyofilize edilmelidir. Mikroorganizma challenge'ı ürünün en az 20 g ya da 20 mL si ile yapılır. Önerilen challenge seviyesi ürünün her gramı için 1×10^6 bakteri veya 1×10^4 küftür. CTFA challenge için tek kültürün kullanılmasını öneriyor veya her organizma ya da organizma kategorisinde özel verileri sağlamak için benzer organizmaların kullanılmasını öneriyor. Aşı hacmi nihai hacmin % 1'den fazla olmalıdır. Bu challenge seviyeleri ürünün mikrobiyal challenge'ını büyük oranda ortaya koyar ki normal tüketici kullanımında da bu beklenir. Çoğu challenge testleri çok daha katıdır. Bu nedenle bir ürünün tüketici kullanımı sırasında kontaminasyona dayanıklı olmasını sağlamak için bunun olması gerekir. Özellikle bir çok üründe tüketici ile temas etmeden ürünün koruyucu mekanizmalar ölçülü dozlarda olmalı ya da üründen tüketicinin ayrı olmasını teşvik eden kapalı bir sistem olmalıdır. Challenge testleri bu mekanizmalar tarafından sağlanan korumayı ölçmez. Tüm prosedürlerde aşılınmış ürünün 1 gram ya da 1 mililitresinden dökme plaka yapılması gereklidir. Bazı laboratuvarlar varolan mikroorganizmaların sayısının belirlemek için alternatif olarak çizgi metodunu kullanmaktadır. Buna ek olarak özellikle 45-47 derece sıcaklıklardaki agarlı besiyerlerinde sıcaklığa duyarlı organizmaların varlığında yayma plaka yöntemi kullanılabilir. Aşılana numuneler, oda sıcaklığında ya da challenge testinde kullanılan test organizmalarının çoğalmasını teşvik eden bir sıcaklıkta inkübe edilir. Plakların inkübasyon sıcaklığı tipik olarak bakteriler için 32-37 derece, mantarlar için 25-30 derecedir. CTFA, USP ve ASTM gibi tüm test geliştirme grupları her bir challenge'den sonra takip eden günlerde 0,1,2,3.gün; 7, 14 ve 28. günlerde örnekleme yapılmasını önermektedir. Bazı testler için ürünün amaçlanan kullanımına bağlı olarak, 28 günden fazla süre gerekebilir. Rechallenge'ı koruyucu sistemi etkisiz hale getirmek için gerekli olan challenge sayısını gösterecektir.

(Regulation (EC) No 1223/2009 of the European parliament and the council of Europe of 30 November 2009 on cosmetic products, European Pharmacopeia 7th edition, Chapter 5.1.3. Efficacy of antimicrobial preservation, United States Pharmacopoeia (USP 35); Chapter 51 Antimicrobial effectiveness testing)

3.4.1.2 ASTM Yöntemi

Challenge organizma aşılması. Bu metod koruma ilaveli örneklerle koruma ilavesiz örneklerin karşılaştırılmasında kullanılır. Metod bakteriler için Nutrient Agar ve küf maya ve asidofilik bakteriler için pH 4.7 Mycophil Agarın kullanılmasını önermektedir. Transferler aylık olarak yapılmalı, mantarlar 25 derecede bakteriler 32 derecede inkübe edilmelidir. Öncelikle aşılarda taze kültürden hazırlanmalı. Örnekler

25 derecede veya 37 derecede 18- 24 saat katı besiyerinde 25 derecede 7-14 gün büyütülmelidir. Yöntem steril bir aşılama özesiyle organizmaların toplanmasını ve steril distile suya aktarılmasını önerir. 1×10^8 bakteri/ml elde etmek için 425 nm'de optik yoğunluk ölçülür. Küf sporları steril bir aşılama özesiyle hafifçe sürterek veya steril bir cam çubuk ile yerinden kaldırılarak miselli kültürden ayrılır. Sonra sporlar hişlerden ve oluşabilecek yığından ayırmak için steril emici olmayan pamuk ile filtre edilir. Bir hemositometre kullanılarak sporlar sayılı ve sayı 1×10^7 /mL ye ayarlanır. Testin yapılması. ASTM karışık kültür ve tek kültür metodu olmak üzere iki tip challenge önerir. Karışık kültür challenge'ında üç ayrı aş hazırlanır. Bu preparatlar genellikle, gram-pozitif bakteriler, gram-negatif bakteriler ve maya ve küfsüspansiyonlarından eşit porsiyonları içerir. KOB'lerin sayılarını belirlenmesi için seri seyreltme metodu kullanılır. Plaklar Letheen Agar kullanılarak çift tekrarlı olarak yapılır. İnkübasyon bakteriler ve mayalar için 32 derecede 24 saat boyunca küfler kalıplar için 25 derecede 72 saat boyunca yapılmaktadır. ASTM kapaklı cam kaplar içinde, üç adet 100 g numune hazırlanması ve her bir mikroorganizma süspansiyonun 1 ml olarak her bir örneğin aşılmasını önerir. Aşılınmış örnekler daha sonra karıştırılır ve ortam sıcaklığında saklanır. Uygun zamanlarda bir kısım test numunesi Letheen Broth'un dokuz kısmı ile karıştırılır. İlave 10-kat seyreltmeler yapılır ve her bir seyreltmenin plaklanması çift tekrarlı olarak Letheen Agar ile yapılır. Bakteri ve mayaların inkübasyonu 32 derecede 72 saat boyunca yapılır. Test ürününün 1 gramındaki canlı organizma sayısı plaklardaki KOB olarak sayılır. Bazı kozmetikler tekrarlı olarak açıkta bırakılırlar ya da kontaminasyona maruz kalırlar. Böyle olduğu durumlarda, ASTM mikroorganizmalarla tekrarlı bir challenge olarak 28 gün sürer. ASTM, bir aşılama seviyesini belirtmez ancak test ek bir 28 gün boyunca daha devam eder. Passajlama kriterleri. ASTM kriterlerine göre gram-pozitif bakteri, gram-negatif bakteri ve mayalar, her challenge'ini müteakip 7 gün içinde en az %99.9 azalma göstermesi gerektirmektedir. Ve testin geri kalanı için bundan sonra herhangi bir artış gerçekleşmemelidir. 28 gün içinde, mantarlar %90 azalmayı göstermelidir ve yine kalan test süresi içinde herhangi bir artış göstermemelidir. Koruyucusuz kontrollerde bu kriterler olmamalıdır.

(The United States Pharmacopoeia, <51> Antimicrobial Effectiveness Testing, USP 24-NF 19, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc (2000).)

3.4.1.3 USP Yöntemi

Muhtemel kontaminantlar diğer organizmalar olabilir. Soybean-Casein Digest Agar gibi bir besiyeri büyümeyi kuvvetli desteklediği için bu organizmaların başlangıç kültürünün yapılmasında önerilir. Belirli bir kültürün taze büyütülen

stokları katı agar ortamına aşılayarak hazırlanır. Bakteriyal kültürlerin inkübasyonu 30-35 derecede 18-24 saattir. Mayaların inkübasyonu 20-25 derecede 48 saattir ve küflerin ki 20-25 derecede 1 haftadır. Sonra bakteri ve mayalar steril tuzlu su kullanılarak toplanır ve süspansiyon halindeki hücreler 1×10^8 KOB/mL olacak şekilde seyreltilir. Küfler % 0,05 Polysorbate 80 içeren steril serum fizyolojik su ile toplanarak spor sayısı 1×10^8 KOB/mL olacak şekilde ayarlanır. Testte kullanılan aşının miktarı mililitre başına koloni oluşturma birimi olarak belirlenir. Süspansiyondaki canlılık hemen kullanılmayacaksa özellikle izlenmelidir. Ürünün 20 ml'lik bir kısmı steril kapaklı bakteriyolojik bir tüpe aktarılır. Şayet bu mümkün değilse ürün taşıyıcısından örnek aseptik olarak aktarılır. Süspansiyonla test örneğinin aşılması 20 ml test örneği için aşı 0.01 ml lik bir oran kullanılır. Solüsyondaki mikroorganizma konsantrasyonu 1×10^5 ve 1×10^6 KOB/ml arasında olmalıdır. Aşı süspansiyonundaki canlı mikroorganizma sayısı Petri Sayım Metodu kullanılarak belirlenir. Test ürünündeki KOB/ml başlangıç konsantrasyonunu hesaplamak için bu değer kullanılır. Aşılama taşıyıcılar 20-25 derecede inkübe edilir ve aşılama sonrası 7,14,21 ve 28.günlerde incelenir. Mikrobiyal sayılar plaka sayım metoduyla belirlenir. Aralıkların her birinde ve değişimlerde ilk canlılık ile karşılaştırılarak değerlendirilir.

(Regulation (EC) No 1223/2009 of the European parliament and the council of Europe of 30 November 2009 on cosmetic products, European Pharmacopeia 7th edition, Chapter 5.1.3. Efficacy of antimicrobial preservation, United States Pharmacopoeia (USP 35); Chapter 51 Antimicrobial effectiveness testing)

3.4.2 Disk Difüzyon Yöntemi

Kozmetik ürünlerin formülasyon tasarım aşamasında en önemli kısımlardan biri koruyucu seçimidir. Bu aşamada koruyucuların etkinliklerini test etmenin bir diğer yöntemi suşlar üzerinde ki etkilerini tayin etmektir. Antibiyotiklerin ya da kullanılan etken maddelerin duyarlılığının saptanmasında kullanılır.

Disk difüzyon yöntemi kağıt disklere etkinliği test edilecek olan maddelerin difüze edilmesi ve suşların ekildiği besiyerleri üzerine yerleştirilerek difüze olması temeline dayanmaktadır. Daha önceden oranları belirlenmiş, hazırlanmış kimyasalların test edilecek organizmaların ekildiği besiyerlerine zamanla difüze olur. Disk içerisindeki kimyasallar çözünüp agara işler. Bu zaman zarfında agara inokule edilen organizmalar büyüme sürecini başlatır ve disklere inokule edilen kimyasal ya da etken maddeler bu organizmalar üzerinde etkili ise büyüme baskılanır ve disklerin bulunduğu alanda inhibisyon zonları meydana gelir. Oluşan

zon çapları ölçülerek test edilen kimyasalın etkinliği test edilmiş olur.

Disk difüzyon işleminde , incelenecek olan mikroorganizma trypticase soy brotha 24 saat süreyle 37°C’de inkübe edilir. Bulanıklık oluşuktan sonra McFarland 0.5 (108 mikroorganizma / ml)’e göre ayarlanarak standart bir bulanıklık oluşturulur Bu karışımdan eküvyon yardımı ile örnek alınır Mueller-Hinton agar yüzeyine inoküle edilir. Takiben farklı antibiyotikleri veya kimyasal maddeler içeren diskler steril bir pens yardımıyla agar yüzeyine yerleştirilir. Bu işlem yapılırken, oluşacak zonların birbiri üzerine gelmemesi için diskler arasında 22 mm, petri kenarından ise 14 mm uzaklık olmasına dikkat edilmelidir. Daha sonra besiyerleri 18-24 saat süreyle 35°C’de inkübe edilir ve oluşan inhibisyon zonları ölçülür.

(Bradford PA, Sanders CC: Use of a predictor panel for development of a new disk for diffusion tests with cefoperazone-sulbactam, Antimicrob Agents Chemother 1992;36(2):394-400 [Erratum: Antimicrob Agents Chemother 1992;36(6):1345].)

3.4.3 Raf ömrü süresi çalışmaları

24/03/2005 tarihli, 5324 sayılı Kozmetik Kanununun 4 üncü maddesi ve 23/05/2005 tarihli, 25823 sayılı Kozmetik Yönetmeliğinin 6 ncı maddesi, 10 uncu maddesi ve 12 nci maddesinin ilgili hükümlerine dayanılarak hazırlanan Kozmetik Ürünlerin Stabilesine ve Açıldıktan Sonra Kullanım Süresine İlişkin Kılavuz Sürüm 1.0 ‘ e göre Kozmetik ürünleri öngörülen kullanım şeklini korumaları ve raf ömürlerine yönelik stabilitelerinin, açılmadan önce saklama koşullarında veya açıldıktan sonra kullanma süresi boyunca dayanıklılığının saptanması amacıyla ürünlerde yapılabilecek stabilite testlerinde belirleyici unsurlar kozmetik ürünün bileşimi, formülasyonu, ambalaj şekli, kullanım şekli gibi ürüne özel kriterlerdir. Bu nedenle doğru değerlendirmelerin yapılması veya beyanların verilebilmesi amacıyla ürünün özelliklerine göre test yöntemlerinin belirlenmesi gerekir, şeklindedir. Bu nedenle ürünlerin formülasyon ve koruyucu seçimi tamamlandıktan sonra stabilite testleri yapılarak ürünün rafömrü belirlenmeli ve ambalaj üzerinde yer almalıdır.

Hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri en az iki üretim ölçekli seride veya üç pilot ölçekli seride gerçekleştirilir. Stabilite çalışmaları depolama ve dağıtım için önerilen son ambalaj ve kap/kapak sistemindeki ambalajlı kozmetik ürün üzerinden yürütülmelidir. Genel olarak, kozmetik ürünün farklı sıcaklıklardaki stablesi ve neme karşı duyarlılığı test edilen saklama koşullarında değerlendirilmelidir. Saklama koşulları ve seçilen çalışmanın süresi, depolanması, nakliyesi ve kullanımını içerecek yeterlilikte olmalıdır.

Raf ömrü testi, diğer bir adıyla stabilite testi kozmetikler ve medikal ürünlerde yapılmaktadır.

Stabilite Testi; kozmetik ürünlerin raf ömrü süresince fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik kalite standartlarının yanı sıra uygun koşullar altında depolandığında işlevselliğini sürdürülebilirliğini test etmektir. Stabilite Testinde; 1, 28 ve 90. günlerde bekletme süresinin sonunda ürünler renk, koku, görünüm, pH, ağırlık değişimi, viskozite, mikrobiyal yük ve gerekli ise uluslararası Avrupa Farmakopisi analiz metotlarına göre yapılan anti mikrobiyal etkinlik ve ambalaj testlerine tabi tutularak fiziksel, mikrobiyolojik ve kimyasal açıdan incelenmektedir. Ambalaj materyalinde kırılma, çatlama, sızdırmazlık testleri de en az ürün testleri kadar önemlidir.

Kozmetik ürünler çok çeşitli olduğundan standart bir stabilite test prosedürleri olamaz. Ürünlere bağlı olarak bilimsel temeller oluşturularak test protokolleri belirlenebilir. Test edilecek partinin türü belirlenir (örneğin laboratuvar, pilot, ya da üretim numunesi) ki bu ürün ticari olarak satışa sunulacak ürünün temsili numunesi olabilir.

Stabilite testinin gerçek zamanlı yada hızlandırılmış koşullar altında gerçekleştirildiğinde;

- Koku, renk, görünüş
- Ambalajdaki değişiklikler
- pH
- Viskozite
- Ağırlık değişimi

Eğer gerekirse, diğer özel testler ve normal kullanım süresinde mikrobiyolojik büyümeyi engellemek için ürünün yeteneğini gösteren mikrobiyal test özel ürün türleri için diğer parametrelere göre analitik veriler değerlendirilmelidir.

Stabilite testleri genel olarak ürünün raf ömrünü belirlemek/doğrulamak amacıyla yapılan testlerdir. Stabilite testlerinde ürünün fizikokimyasal yapısında bir bozulma olmaması ve mikrobiyolojik açıdan da uygun olması beklenir.

Stabilite testleri hem normal raf ömrü süresince ürün bekletilerek hem de ortam koşulları değiştirilerek (hızlandırmak için sıcaklığın artırılması gibi) yapılabilir. Sıcaklığın artırılması ile yapılan stabilite testlerine de hızlandırılmış yaşlandırma testleri denir.

Hızlandırılmış stabilite testli, kozmetik ürünler rafta yer alacağı son haline getirildikten sonra, 50 °C, 60 °C, 70 °C gibi yüksek sıcaklıklarda iklimlendirme kabinleri ayarlanır, %75'ten daha yüksek nem koşulları sağlanır, ürün aynı zamanda

farklı açılarda ışığa maruz bırakılır . Maksimum koşullarda ürün yaşlandırma testine tabi tutulur. 3 aylık süreyle ürünler kontrol edilir, kontrol parametreleri ürünün fiziksel ve kimyasal yapısına göre değişkenlik gösterir. Örneğin akışkan ürünler de viskozite oldukça önemli bir parametredir, ölçüm yapılamayacak durumlarda ise ağırlık ölçümü yapılarak ürünün kimyasal yapısında bozulma ağırlığında, toplam yükünde değişiklik meydana gelip gelmediği test edilir.

Kozmetik ürün üreticileri genellikle gerçek zamanlı stabilite testlerini uygulamayı tercih etmezler, çünkü bu ürünün tasarım aşamasından tüketiciye ulaşma aşamasına kadar olan sürecin uzamasına sebebiyet verir. Stabilite testlerinin ürün rafa gitmeden önce tamamlanması zorunlu olduğu için hızlandırılmış stabilite testleri ile hızlı sonuç almayı tercih etmektedirler.

Kozmetik ürün üreticileri kendi markaları ile meydana getirdikleri üründen tüketiciye arz ettikten sonra minimum dayanma süresi boyunca sorumludurlar. Bu nedenle üreticiler mevcut kozmetik ürünün normal kullanım koşullarında, stabilite testleri sonucunda elde edilen veriler neticesinde, üründe bir değişiklik olmayacağını beyan etmelidirler. Stabilite testi sonunda ürünün mikrobiyal açıdan güvenli olduğu ve fizikokimyasal açıdan herhangi bir değişiklik olup olmadığı analizler ile gösterilmelidir.

Kozmetik ürünlerin stabilite testleri sonucunda, ürünün fiziksel yapısında renk, koku, görünüm, pH, ağırlık değişimi, viskozite, gibi özelliklerinde değişiklik meydana gelmesi durumunda ürünün formülasyonun da değişikliğe gidilmeli stabilitenin bozulmayacağı uygun yapı çalışmaları yenilenmelidir. Yenilenen formül tamamen oluşturulduktan sonra stabilite testleri yeniden başlatılmalıdır.

Sonuç olarak, Hızlandırılmış Yaşlandırma Testleri üründe daha sonrasında meydana gelebilecek olan olası problemlerin ortaya çıkmasını önlemek ve ürünün toplatılması, geri çağırılması gibi maddi ve manevi zararların önlenmesi için gerçekleştirilmesi gerekli olan testlerdir.

3.4.4 Formülasyonların oluşturulması

Piyasa da mevcut markalardan alınan örnekler doğrultusunda formül taslakları hazırlanmıştır. Formülü oluşturmak için önce behere yağlar ve yumuşatıcı solventler belirlenen miktarlarda eklenir, karışım homojen hale gelince pigment ve dispersiyonlar eklenir, pigmentlerin yağların içinde tamamen homojen hale gelemsi sağlanır ki bu ürünün kapaticılığının artmasını ve ürün emülsiyonunun sağlıklı olmasını sağlar. Pigmentler tamamen çözüldükten sonra karışımın yoğunlaşması ve ürün emülsiyonunun oluşması için waxlar ayrı bir beherde eritilir ve 50 °C koşulunda

iki faz homojenizatör altında birleştirilir. Homojenizasyon sağlandıktan sonra dolgu maddeleri eklenir, dolgu maddeleri cilt üzerinde bulunan renk eşitsizlikleri ve lekelerin homojen bir şekilde kapatılmasına yardımcı olur (Butler ,1993).

İkinci aşamada su fazı hazırlanır, ph dengesini sağlamak amacıyla NaCl kullanılabilir varsa formülde e vitamini ve besleyici nemlendirici maddeler eklenir yaklaşık 40 °C civarında ana karışıma homojenizatör altında eklenir, sürekli olarak karıştırma işlemine devam edilir, ısı önemli bir parametredir çünkü uygun aralıklarda faz birleştirilmezse stabilite çalışmaları olumsuz olacaktır, emülsiyon da ayrışmalar meydana gelecektir. Son olarak formüle koruyucu ve var ise aroma eklenir, koruyucu sıcaklık 30 °C nin altına düştükten sonra eklenir, karıştırma işlemi yapılır ve ürünün hızlandırılmış stabilitesine bakılmak üzere test kabinine koyulur.

3.4.5 Antibiyogram çalışmaları

Hazırlanan formülasyon çalışmalarına seçilen koruyucu eklemeleri yapılmıştır ve koruyucular eklendikten sonra ürünlerden örnekler alınmıştır, alınan örneklerden antibiyogram çalışmaları yapılmış ve açılan zonlar değerlendirilmiştir.

3.4.6 Genel proses anlatımı

Yapılan çalışmalara başlanmadan önce tüketicilerin kapatıcı grubunda yer alan bir fondöten ürününden genel olarak mevcut beklentileri gözlemlenmiştir, üründe istenilen özellikler ciltte yer alan renk eşitsizliklerinin kapanması, ciltte ağırlık hissi yaratmaması ve uzun süre kalıcı etki göstermesidir.

Seçilen hammaddeler genel olarak ürüne bu özelliği verecek niteliktedir. Yapılan denemeler kapatıcılık ve hissiyat gibi ürüne temel özelliklerin sağlanması hedef alınarak çalışılmıştır.

Numune çalışmaları, çalışmada yer alan personellere de uygulanarak tüketici yorumları kısmen değerlendirilmiştir. Ürünün yapı kısmı tamamlandıktan sonra kimyasal olarak koruyucu kategorisinde yer almayan fakat işlevsel olarak koruyucu etkisi gösterebilen maddeler üzerinde yoğunlaşmıştır ve yapılan çalışmalar da bu maddeleri içeren karışımlar yapılarak örnek suşlar ile kontamine edilen ürün üzerinde etkinlik çalışmaları disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır.

Disk difüzyon yöntemi ile elde edilen çalışmalar açılan zon çapları ölçülerek hangi maddenin ya da hangi karışımın mikroorganizmalar üzerinde daha etkin

olduğu tespit edilmeye çalışılmıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen etkin olduğu düşünülen karışım formülasyona eklenmiş ve çalışma stabilite için hızlandırılmış stres testine tabi tutulmuştur. Sonuçta ürünün kontamine olmamasının yanı sıra ciltte irritasyona neden olmaması ve yakma yapmaması, kullanım esnasında tüketiciyi rahatsız etmemesi de oldukça önemli bir faktördür. Bu nedenle formülasyon tamamlanmasının ardından dermatolojik olarak test edilmek üzere akredite laboratuvarlara gönderilecek ve denekler üzerinde yapılan sonuçlar değerlendirilecektir.

Koruyucu sınıfında yer almayan bir madde ile çalışmanın bir diğer avantajı ise regülasyonda kozmetik ürünler de kullanılan koruyucular için yapılan kısıtlamaların dışında kalması ve kullanılan bu maddelerin tüketicisi üzerinde olumsuz etkilerinin tespit edilememiş olmasıdır.

Stabilite testinin tamamlanmasıyla ürün formlayonu için sonucun uygun olması halinde ürün akredite laboratuvarlara doğrulama için gönderilecek ve sonuçlar karşılaştırılarak tekrar değerlendirilecektir.



4. BULGULAR

Yapılan tez çalışmasında daha önceki örnek ar-ge çalışmalarından yola çıkılarak formülasyonlar oluşturulmuştur ve bu formülasyonlar sonucunda kullanılan hammadde işlev ve özellikleri incelenmiştir.

Özellikleri kapsamında ürün formülasyonu oluşturulmuştur. Ürüne başlangıçta herhangi bir koruyucu eklenmeden tüketicilerin kullanımına sunulmuş ve kullanım sonrasında TSA agar da ekim yapılarak numune içerisinde üreme olup olmadığı kontrol edilmiştir.

Koruyucu sınıfında olmayan fakat işlevsel olarak mikroorganizmalar üzerinde etkili olan kimyasalların farklı oranlarda karıştırılması ile elde edilen farklı kitlerin disk diffüzyon yöntemi ile mikroorganizmalar üzerindeki etkileri kontrol edilmiştir.

En etkili karışım seçilmiş ve formülasyon sıfırdan çalışılarak hızlandırılmış stres testine başlanmıştır, elde edilen sonuçlar değerlendirilerek raf ömrü uzun tüketici kullanımını esnasında kontaminasyona uğramayan ürün meydana getirilmiştir.

4.1 Formülasyonda yer alan hammadde özellikleri

Piyasa da yer alan ürünler de kullanılan hammaddeler ve yapılan denemelerde istenilen etkiyi yakalayan çalışmalar incelendiğin de genel olarak hammadde kategorileri ve etkileri değerlendirilmiştir.

4.1.1 Silikonlar;

Silikonlar yarı metal olarak aktif bir rolü olmamakla birlikte, organik silikon katkı maddeleri ve inorganik silikatlar kozmetik ürünlerde oldukça sık kullanılmaktadır. Silisik asit ve silikatlarla kıyaslandığında silikon tamamen sentetik bir maddedir. Her silikon atomu iki, molekül zincirinin ilk ve son birimleri ise üç hidrokarbil grubuna sahiptir. Eğer bu iki hidrokarbil grubunun ikisi de metilden oluşuyorsa, molekül dimetikon (dimetilpolisiloksan) olarak adlandırılır. Dimetikon kozmetik ürünlerde en sık kullanılan bileşenlerden biridir. Eğer silikon atomuna bağlı radikal grup halkalı bir yapıya sahipse siklometikon, tek bir metil grubundan oluşuyor ise metikon adını alır. Silikon atomuna bağlanan hidrokarbil grupları çeşitli komplike fonksiyonel gruplarla türevlendirilebilir ve aynı zamanda bağlanan gruplarla birlikte uygulama alanı da çeşitlendirilebilir. Kozmetik ürün uygulamalarına olanak veren

uçuucu, sıvı polisiloksanlar olmakla beraber cilt yüzeyine tutunan wax yapısında yüksek molekül ağırlığına sahip polisiloksan molekülleri de mevcuttur. Cilt bakım ürünlerinde hidrofobik efekt ve kadifemsi hissiyat son zamanlarda oldukça değer görmeye başlamıştır. Cyclotetrasiloxane, cyclopentasiloxane gibi uçucu silikonlar (viskozite 2 mm²/s) Disiloxane (viskozite 0,65 mm² /s) Trisiloxane (viskozite 1 mm² /s) Cyclohexasiloxane (viskozite 6 mm² /s) Yumuşaklık kayganlık hissi veren silikon maddeler (viskozite 5,10,20,50,100,200,350,500 mm²) Ekstra kayganlıkve parlaklık veren silikon maddeler örnek; phenyltrimethicone (viskozite 20 mm² /s).

4.1.2 Hissiyat iyileştiriciler

Hissiyat iyileştirici maddeler kapatıcı grubunda yer alan ürünlere uygulama esnasında kolaylık sağlamak ve geniş bir yüzey alanına kullanıldığı için gün boyu kullanıcı üzerinde ipeksi bir etki bırakabilmek amacıyla kullanılmaktadır.(örnek; boron nitride, nylon 12, polymethyl methacrylate)

4.1.3 Boyar maddeler

Kapatıcı grubunda yer alan fondöten ürününden kullanıcı ürünün ciltte yer alan leke çil gibi istenmeyen kusurlu görünümü kapatabilmesini ve ciltteki renk dağılımını eşitlemesini ister, bu nedenle ürün içerisine renk eşitliğini sağlaması ve kapatıcı olabilmesi için boyar maddeler ilave edilmelidir, boyar maddeler de oran oldukça önemlidir, boyar maddeler genelde karışıma 4 ana renk olarak ilave edilir ve karışım oranları ile oynama yapılarak istenilen cilt tonu elde edilir.

4.1.4 Anorganik pigmentler

Kozmetik ürünlerde kullanılan pigmentler kullanım açısına göre farklılıklar göstermektedir. Formülasyonlar da kullanılan pigmentler yüksek renk verebilmeleri için özel kaplama teknikleri ile işleminden geçirilmektedirler. Kalsiyum karbonat, kalsiyum silikat, kaolin, magnezyum aluminyum silikat, magnezyum oksit, magnezyum stearat, talk, titan dioksit, çinko stearat, çinko oksit. Bu pigmentler arasında en yaygın kullanılanlar kaolin, talk ve titan dioksittir. Kaolin formülasyonlar da aynı zamanda dolgu maddesi olarak kullanılmaktadırlar. Titan dioksit yüksek kullanım da destekleyici yan maddeler (ethyl hexyl methoxycinnamate) ile UV filtre işlevine de sahip olması nedeni ile tercih edilmektedir. Talk ise bebek pudrası, renk eşitleyici cilt pudralarında oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir.

4.1.5 Organik pigmentler

Renkli kozmetik ürünlerin vazgeçilmez maddeleri pigmentlerdir. Pigmentler sentetik pigmentlerdir. Karmen, karotinoidler, klorofil bakır kompleksi, karamel, nişasta ve sentetik pigmentlerdir. Pigmentler suda çözünemeyen, suda çözünen, yağ bazlı ya da disperse edilmiş formlarda kullanılmaktadırlar. Formüle dahil edilen pigmentler formulasyonda yer alan çözücü madde ile uyumlu çalışmalıdır, pigmentlerin çözünmemesi durumunda faz ayrışması gibi yapısal bozulmalar meydana gelebilir.

Pigmentler renkli kozmetik ürünler de far, allık gibi ürün gruplarında oldukça yoğun kullanılmaktadırlar. Bu ürünler ambalajlanmadan önce baskıya alınır. Baskı işleminde tozun dağılmaması için formulasyona bağlayıcı maddeler eklenmelidir. Çinko stearat istenilen yağlar ile karıştırılarak bağlayıcı ajan olarak kullanılmaktadır.

Organik pigmentler kozmetik ürün gruplarında likit ve katı ruj gruplarında çok fazla renk verilmesi nedeni ile sıklıkla kullanılırlar. Boyalar suda çözüldüklerinde renk özellikleri olan ya da renk gücü artan sentetik kimyasal bileşiklerdir. %80-93 (nadiren %94-99) saf renk verici materyalden oluşurlar. Propilen glikol ve gliserinde çözümlenirler. Doğal pigmentlerden daha yüksek renk verme gücüne sahiptirler ve daha geniş bir aralığa sahiptirler.

4.1.6 Mineral maddeler

Günümüzde kullanıcılar kozmetik ürünlerden güzellik ve kusurların kapatılmasının yanı sıra cilt bakım ürünlerinin fonksiyonlarını da yerine getirmesini beklemektedirler, bu nedenle günümüzde üretilen birçok kozmetik ürün aynı zamanda besleyici mineral maddeleri de içererek, cilt kusurlarını kapatmanın yanı sıra aynı zamanda cildi beslemeye yönelik maddeleri de içermektedir, Cildi beslemeye yönelik maddeler cildin daha parlak, daha canlı bir görünüme sahip olmasını sağlamak için kullanılan mineral maddeler, surfaktant özelliğe sahip 34 canlandırıcı ve nemlendirici özelliğe sahip mineral maddeler ve daha birçok alternatif özellikte mineraller kozmetik ürünlerde kullanılarak alternatif ürün profillerinin oluşturulmasına olanak sağlamaktadır.

4.1.7 Koruyucu maddeler

Koruyucu maddeler, kozmetik ürünlerin başlıca bakteriyel, maya ya da küf gibi

mikroorganizmalar ile kontamine olma olasılığına karşı ürünü kullanım süresince bozulmadan koruyabilmek için eklenen kimyasal maddelerdir. Bir koruyucudan beklenen tüm özellikleri bir madde tek başına gösteremeyeceğin de genellikle koruyucu karışımları kullanılır. Böylece daha geniş bir antibakteriyal spektrum elde edilebileceği gibi formülasyon bileşenleri tarafından etkisiz hale getirilmeleri de engellenebilir. Formülasyona eklenen koruyucu sınıfında olmayan fakat antimikrobiyal özellikteki maddeler eklenerek koruyucu madde desteklenebilir.

4.1.8 Dolgu maddeleri, kıvamlaştırıcılar

Kapatıcı grubu ürünler de ciltte zamanla meydana gelen çukur ve gözeneklerin doldurulması kusurların daha fazla minimize edilebilmesi için kullanılan maddelerdir, kıvam arttırıcı maddeler ile kombine halde kullanılırlar. Çeşitli kıvam arttırıcılar doğal olarak bulunurlar ya da doğal kıvam arttırıcıların türevleridir. Bu maddeler polimerdir ve suyu absorblayarak şişerler ve vizkoziteyi arttırırlar. Şampuan, vücut losyonu, el kremi gibi ürünlerde viskoziteyi arttırmak ve kullanım sonrasında pürüzsüz bir hissiyat sağlamak amacıyla selüloz , ksantan gibi maddeler doğal kıvamlaştırıcılardır. Bu maddeler formüllerde opaklaşma, renk değişimi yada ürünün uygulama sonrasında yapışkanlık hissi meydana getirmesi sorunlarını taşırlar. Bu nedenle yeni nesil kozmetik ürünler de bu maddeler kıvamlaştırıcı olarak tercih edilmez.

Karbomerlerin diğer kıvam arttırıcılar arasındaki üstünlüğü yapışkan bir his bırakmamasıdır. Yapışkan his tüketicinin üründe istemeyeceği bir özelliktir, bu nedenle karbomer alternatifleri renkli kozmetikte büyük kullanım alanına sahiptir.özellikle losyon, el kremi, yüz temizleme ürünlerinde çok fazla kullanılırlar.

4.1.9 Aktif maddeler

Kozmetik ürüne spesifik özellikler katacak maddelerin kullanımı günümüz kozmetik üretiminde oldukça yaygındır, örneğin; water (and) phospholipids (and) sphingolipids bitkilerden elde edilmiş bir özüttür. Kuru ve çatlamış ciltlerde lipid bariyerine destek olur. Bunun yanı sıra cilt aydınlatıcılar, leke gidericiler gibi bitkisel kökenli maddeler kullanılarak ürüne alternatif fonksiyolar kazandırılmıştır. Kullanıcı ürünü kullanırken cilt kusurlarını kapatmanın yanı sıra aynı zamanda ürün içerisinde yer alan aktif maddeler sayesinde daha farklı cilt bakımını kapsayan sonuçlar elde edilmiştir.

4.1.10 Aromalar

Kozmetik ürünlerde formulasyona parfüm, esans eklemeleri yapılarak, hoş kokulu ürünler meydana getirmek amacıyla kullanılmaktadırlar.

4.2 Ar-Ge Denemeleri İncelemeleri

4.2.1 Kapatıcı Grubu Kozmetik Ürün Çalışması Formülasyon (01)

Yapılan çalışma sonucunda ürün numunesi incelenmiş olup, yağlandırıcı maddelerin yeterli gelmediği, ürün kapatıcılığının istenilen seviyede olmadığı tespit edilmiştir, ayrıca çalışma sonucunda oluşan numunede emülsiyonda stabilite koşullarında 48 saat 37 sonunda faz ayrışması meydana gelmiştir.

4.2.2 Kapatıcı Grubu Kozmetik Ürün Çalışması Formülasyon (02)

İlk denemelere göre revize edilen formüle yağlandırıcı maddeler ilave edilmiştir. Ürünün numunede emülsiyon da , stabilite koşullarında 24 saat sonunda faz ayrışması meydana gelmiştir.

4.2.3 Kapatıcı Grubu Kozmetik Ürün Çalışması Formülasyon (03)

Örnek çalışmalar incelenerek emülgatör işlevi görececek maddelerin oranında oynamalar yapılmıştır. Böylece su fazı ve yağ fazının birbirine homojen bir şekilde karışması ve emülsiyonda bozulma meydana gelmemesi amaçlanmıştır. Boyar madde oranlarının değiştirilmesi ve formüle ilave olarak mineral maddelerin eklenmesi tasarlanmış olup çalışma ilk 48 saatlik stabilite testini başarıyla tamamlamıştır.

4.2.4 Kapatıcı Grubu Kozmetik Ürün Çalışması Formülasyon (04)

Stabilite koşullarında 3 ay bekletilen ve emülsiyonunda herhangi bir bozulma meydana gelmeyen çalışmalar incelenmiş olup yapı ve kapatıcılık olarak beğenilen numuneye mineral ilavesi yapılmıştır. Daha sonra ürün içerisine eklenmek üzere koruyucu madde işlevi görececek karışımlar üzerinde çalışma yapılmaya başlamıştır. Numuneye koruyucu işlevi görmesi amacıyla tasarlanan madde eklenerek çalışmalar yapılmış ve stabiliteye alınmıştır.

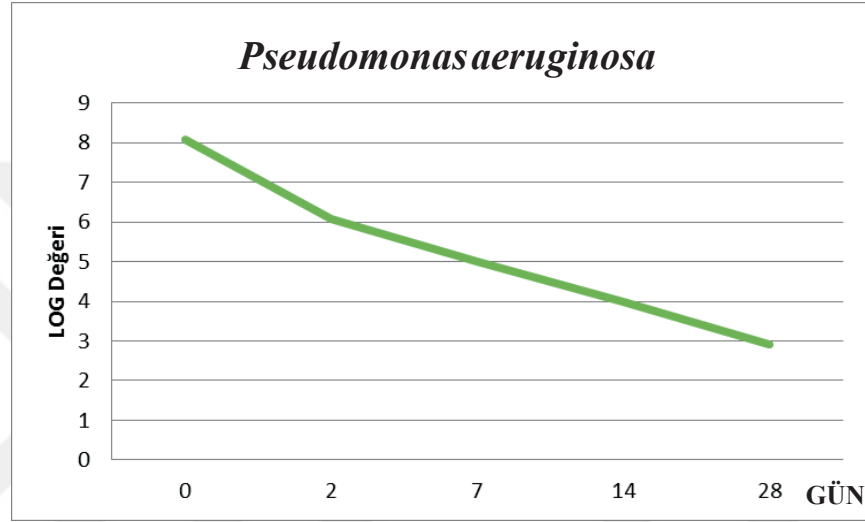
4.3 Koruyucu Etkinlik Çalışmaları

Koruyucu etkinlik çalışmaları yürütülürken öncelikle bitkisel kökenli ekstraktlar üzerinden yola çıkılmış karışıma özel yosun özütleri ilave edilmiş ve bu karışımların suşlar üzerindeki etkileri antibiyogram çalışmaları sonrasında oluşan zon çaplarına göre değerlendirilmiştir. Ayrıca kozmetik parfümerilerden toplanan numunelere üzerinde benzer çalışmalar yapılmış ve kapatıcı ürünü fondoten de meydana gelebilecek kontaminasyon ve populasyon yoğunluğu tespit edilmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda kozmetik ürün satan market ve parfümerilerde deneme ürün olarak tüketicilere sunulan ürünlerde birden fazla kullanıcıya temas etmesi nedeniyle mikrobiyal üreme gözlenmiştir. Kozmetik ürünler içerisinde yer alan koruyucular yeteri kadar etkin değilse yada kozmetik ürün ambalajı yeterince korunaklı değil ise kullanım esnasında koruyucunun yeteri kadar etkin olmaması nedeniyle bozulma meydana geldiği gözlemlenmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmalar için tarama zorlama testleri yapılmış ve ürün aşılama ve kullanıma bağlı olarak kontamine edilmiş ve tekrar test edilerek etkinliği tespit edilmiştir.

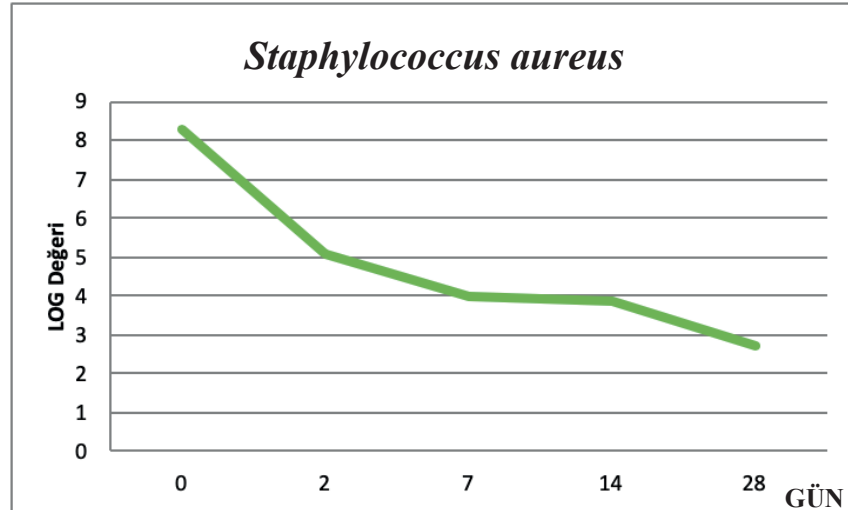
Yapılan tarama zorlama testi sonuçları aşağıda yer alan şekillerde gösterilmiştir. Üç farklı koruyucu madde karışımı yapılmış ve bu maddelerin tarama zorlama testleri yapılarak etkinlikleri ölçülmüştür.

Tablo 4.1 (Caprylyl Glycol %14,18)+(Butylene glycol %75,08)+(1,2 Hexaediol %10,74)

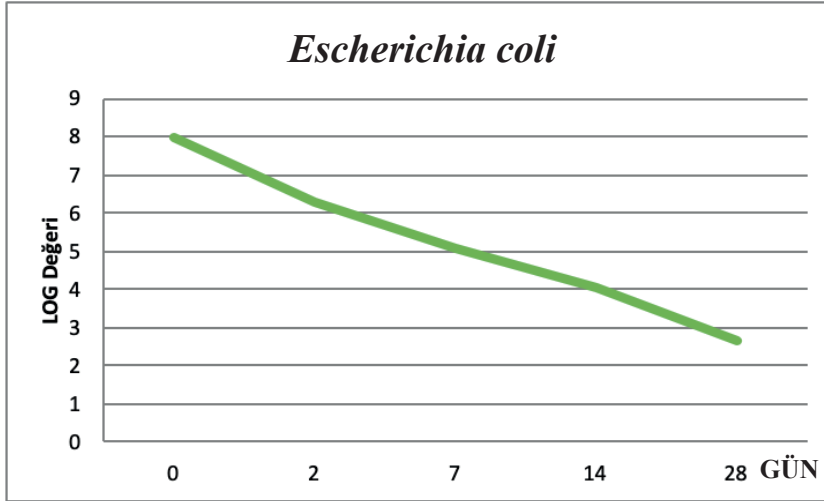
ANALİZ	ATCC	AŞILA- MA	GÜN 0	GÜN 2	GÜN 7	GÜN 14	GÜN 28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	$12,6 \cdot 10^7$	$12,1 \cdot 10^7$	$11,5 \cdot 10^5$	$10,2 \cdot 10^4$	$9,6 \cdot 10^3$	$8,2 \cdot 10^2$
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538	$18,5 \cdot 10^7$	$18,0 \cdot 10^7$	$11,0 \cdot 10^4$	$9,0 \cdot 10^3$	$7,0 \cdot 10^3$	$5,0 \cdot 10^2$
<i>Escherichia coli</i>	8739	$9,7 \cdot 10^7$	$9,5 \cdot 10^7$	$18,6 \cdot 10^4$	$11,6 \cdot 10^4$	$10,0 \cdot 10^3$	$4,8 \cdot 10^2$
<i>Candida albicans</i>	10231	$9,1 \cdot 10^6$	$8,8 \cdot 10^6$	$4,8 \cdot 10^5$	$1,8 \cdot 10^4$	$1,0 \cdot 10^3$	$2,1 \cdot 10^2$



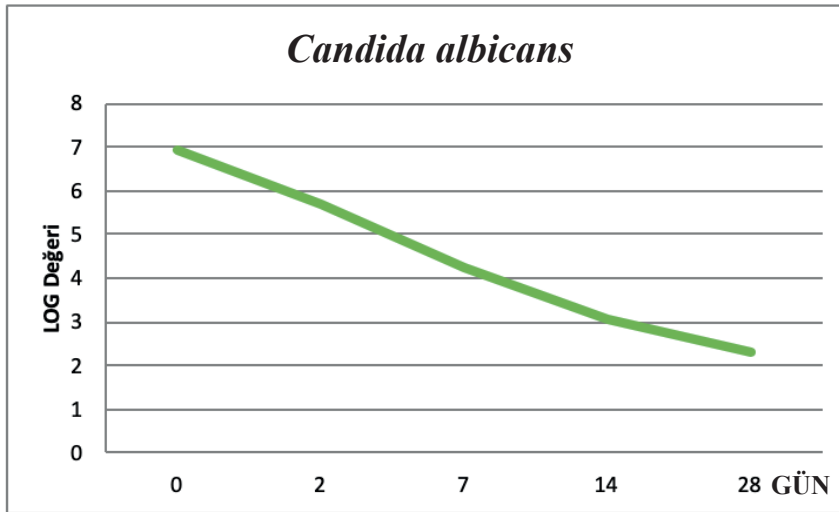
Şekil 4.1 *Pseudomonas aeruginosa* tarama zorlama testi
(Caprylyl Glycol %14,18)+(Butylene glycol %75,08)+(1,2 Hexaediol %10,74)



Şekil 4.2 *Staphylococcus aureus* tarama zorlama testi
(Caprylyl Glycol %14,18)+(Butylene glycol %75,08)+(1,2 Hexaediol %10,74)



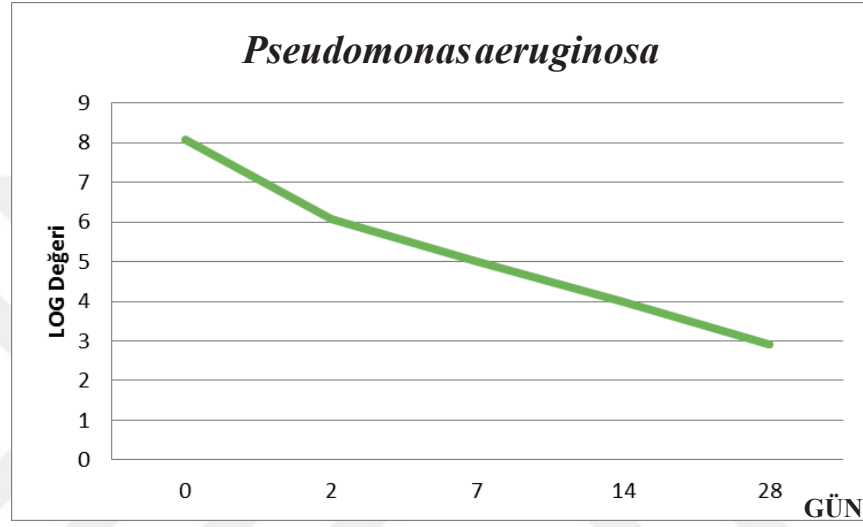
Şekil 4.3 *Escherichia coli* tarama zorlama testi
(Caprylyl Glycol %14,18)+(Butylene glycol %75,08)+(1,2 Hexaediol %10,74)



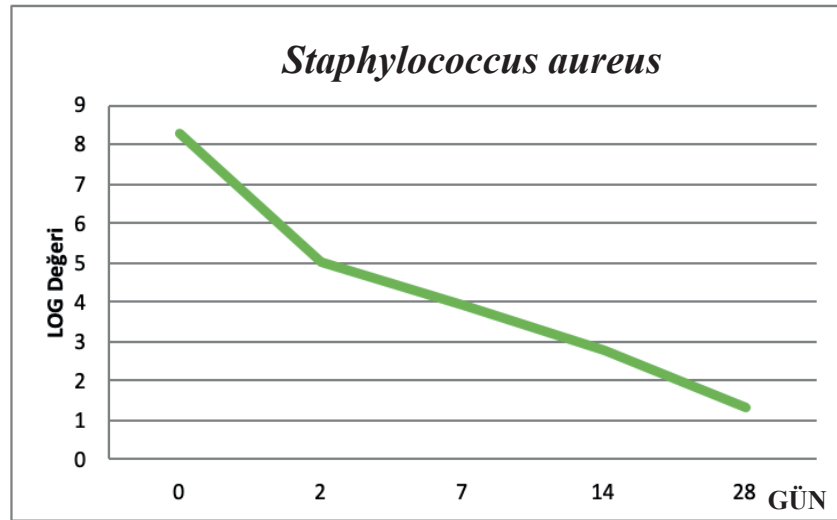
Şekil 4.4 *Candida albicans* tarama zorlama testi
(Caprylyl Glycol %14,18)+(Butylene glycol %75,08)+(1,2 Hexaediol %10,74)

Tablo 4.2 (Caprylyl Glycol %11,18)+(Coleus oil %6,74)+(Butylene glycol %%82,08)

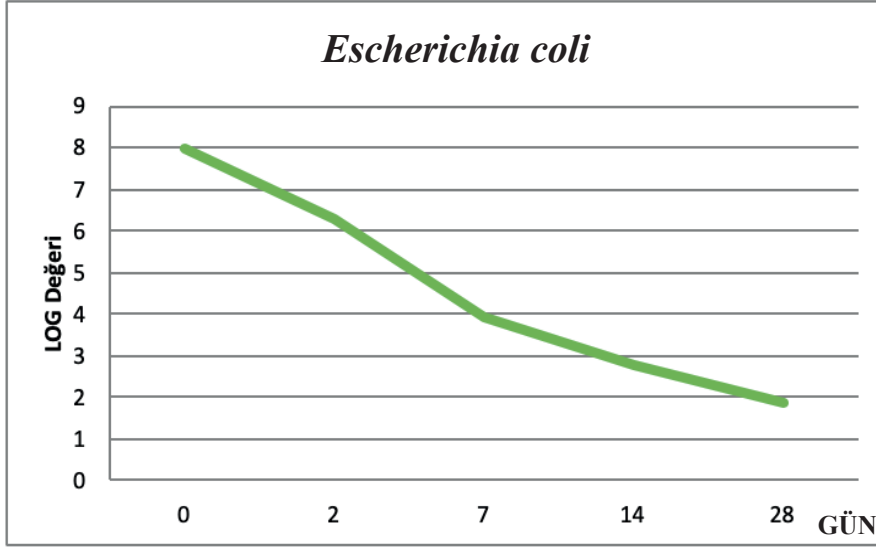
ANALİZ	ATCC	AŞILA- MA	GÜN 0	GÜN 2	GÜN 7	GÜN 14	GÜN 28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	$12,6 \cdot 10^7$	$12,1 \cdot 10^7$	$9,1 \cdot 10^6$	$7,2 \cdot 10^5$	$5,4 \cdot 10^4$	$2,9 \cdot 10^2$
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538	$18,5 \cdot 10^7$	$18,0 \cdot 10^7$	$10,0 \cdot 10^4$	$8,0 \cdot 10^3$	$6,0 \cdot 10^2$	$2,0 \cdot 10^1$
<i>Escherichia coli</i>	8739	$9,7 \cdot 10^7$	$9,5 \cdot 10^7$	$18,6 \cdot 10^4$	$9,2 \cdot 10^3$	$3,3 \cdot 10^2$	$1,5 \cdot 10^1$
<i>Candida albicans</i>	10231	$9,1 \cdot 10^6$	$8,8 \cdot 10^6$	$4,8 \cdot 10^4$	$2,8 \cdot 10^3$	$1,2 \cdot 10^2$	$0,9 \cdot 10^1$



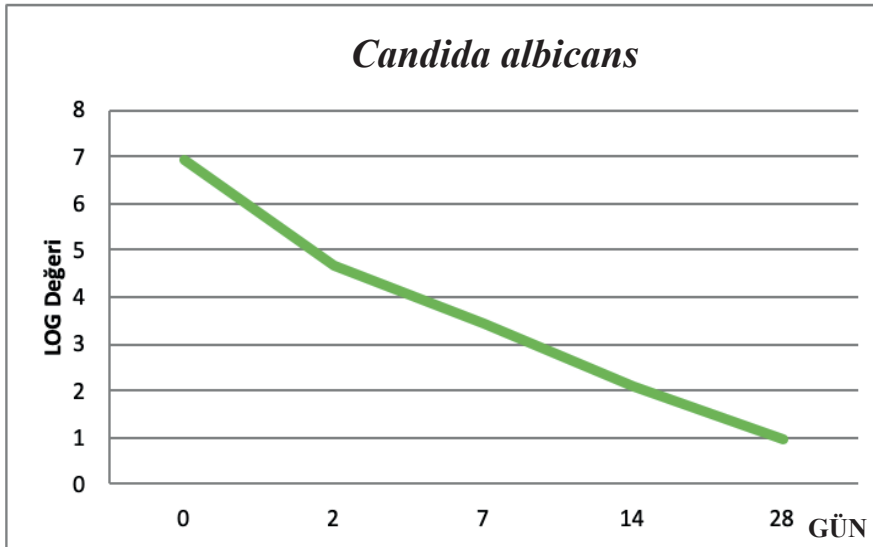
Şekil 4.5 *Pseudomonas aeruginosa* tarama zorlama testi
(Caprylyl Glycol %11,18)+(Coleus oil %6,74)+(Butylene glycol %%82,08)



Şekil 4.6 *Staphylococcus aureus* tarama zorlama testi
(Caprylyl Glycol %11,18)+(Coleus oil %6,74)+(Butylene glycol %%82,08)



Şekil 4.7 *Escherichia coli* tarama zorlama testi
(Caprylyl Glycol %11,18)+(Coleus oil %6,74)+(Butylene glycol %%82,08)



Şekil 4.8 *Candida albicans* tarama zorlama testi
(Caprylyl Glycol %11,18)+(Coleus oil %6,74)+(Butylene glycol %%82,08)

Tablo 4.3 (Caprylyl Glycol %14,18)+(Linoleic Acid %0,71)+(Artemetin%0,03) + (Butylene glycol %85,08)

ANALİZ	ATCC	AŞILAMA	GÜN 0	GÜN 2	GÜN 7	GÜN 14	GÜN 28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	12,6*10 ⁷	12,1*10 ⁷	<10	<10	<10	<10
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538	18,5*10 ⁷	18,0*10 ⁷	<10	<10	<10	<10
<i>Escherichia coli</i>	8739	9,7*10 ⁷	9,5*10 ⁷	18,6*10 ⁴	<10	<10	<10
<i>Candida albicans</i>	10231	9,1*10 ⁶	8,8*10 ⁶	<10	<10	<10	<10
A ve B Logaritmik kriterler tablosu							
			GÜN 2	GÜN 7	GÜN 14	GÜN 28	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			0	0	0	0	
<i>Staphylococcus aureus</i>			0	0	0	0	
<i>Escherichia coli</i>			2,71 log	0	0	0	
<i>Candida albicans</i>			0	0	0	0	

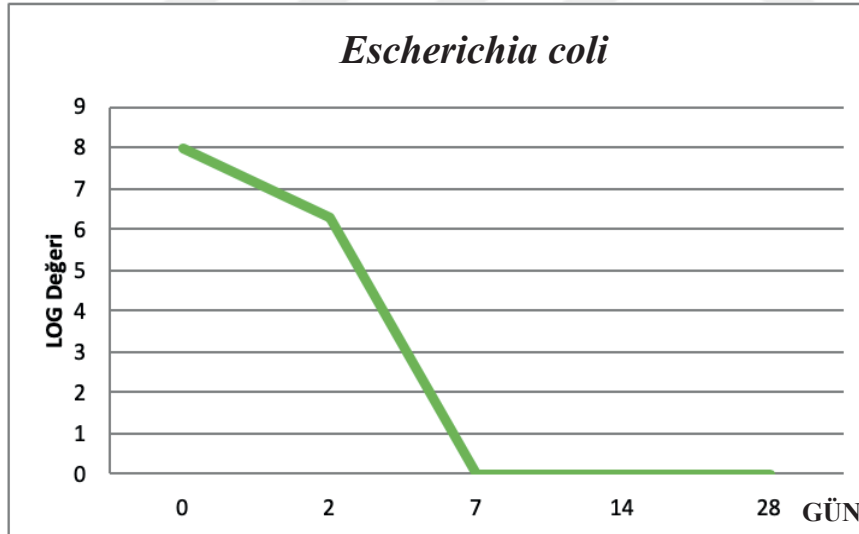


Şekil 4.9 *Pseudomonas aeruginosa* tarama zorlama testi
(Caprylyl Glycol %14,18)+(Linoleic Acid %0,71)+(Artemetin%0,03)+(Butylene glycol %85,08)



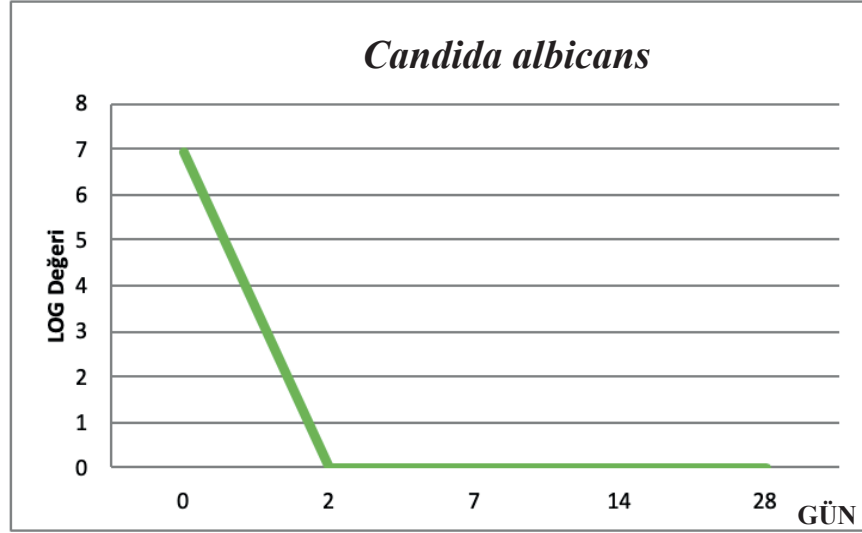
Şekil 4.10 *Staphylococcus aureus* tarama zorlama testi

(Caprylyl Glycol %14,18)+(Linoleic Acid %0,71)+(Artemetin%0,03)+(Butylene glycol %%85,08)



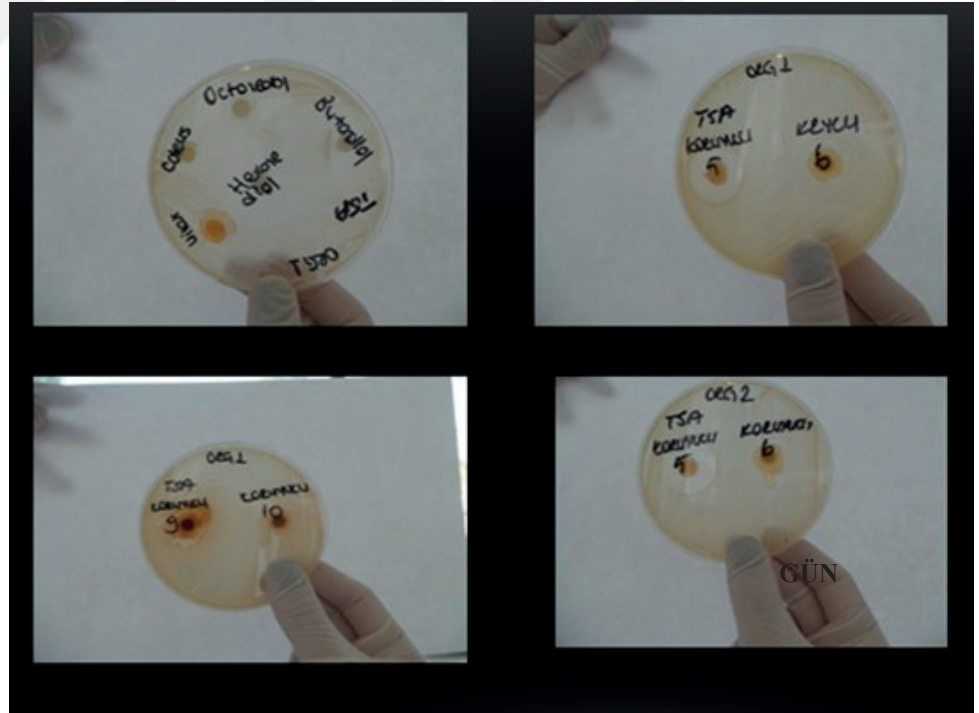
Şekil 4.11 *Escherichia coli* tarama zorlama testi

(Caprylyl Glycol %14,18)+(Linoleic Acid %0,71)+(Artemetin%0,03)+(Butylene glycol %%85,08)

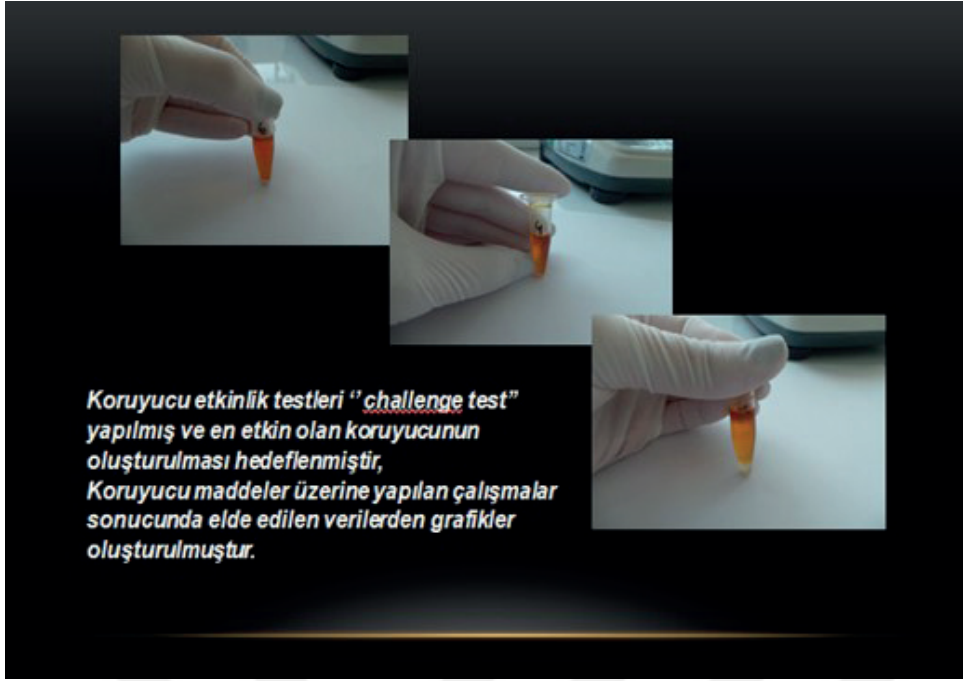


Şekil 4.12 *Candida albicans* tarama zorlama testi
(Caprylyl Glycol %14,18)+(Linoleic Acid %0,71)+(Artemetin%0,03)+(Butylene glycol %%85,08)

4.4 Antibiyogram çalışmaları



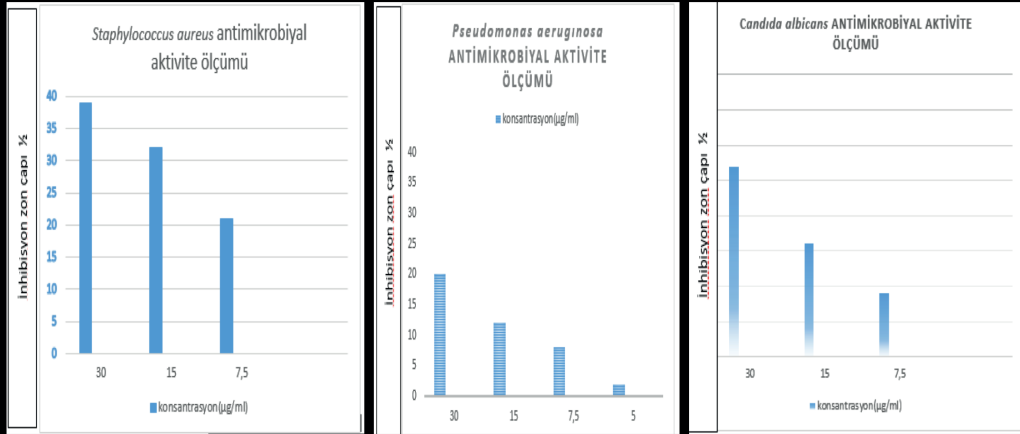
Şekil 4.13 Seçilen Koruyucular ve Test Sonuçları



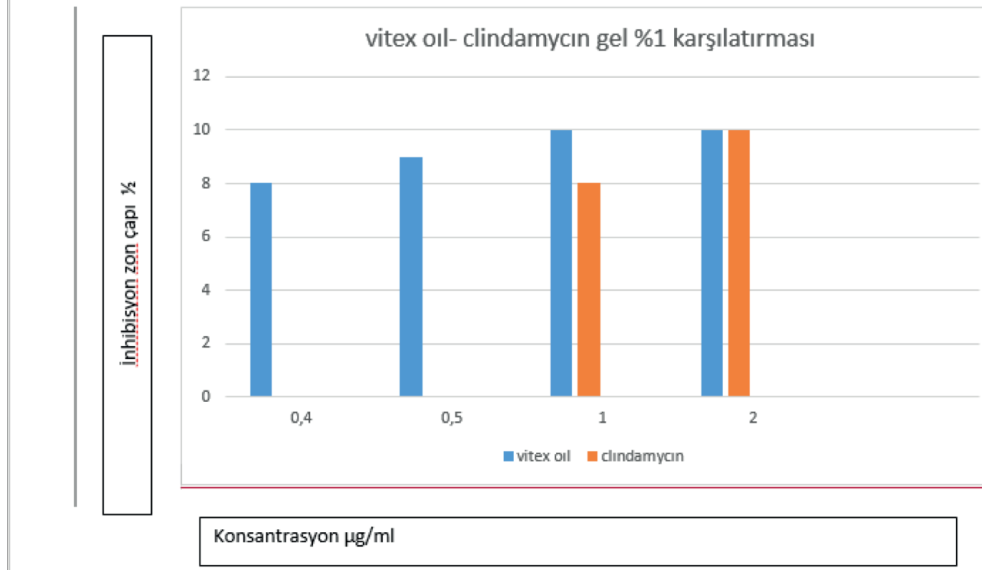
Şekil 4.14 Antibiyogram Çalışmaları İçin Seçilen Kimyasalların Karışımı

COLEUS OIL

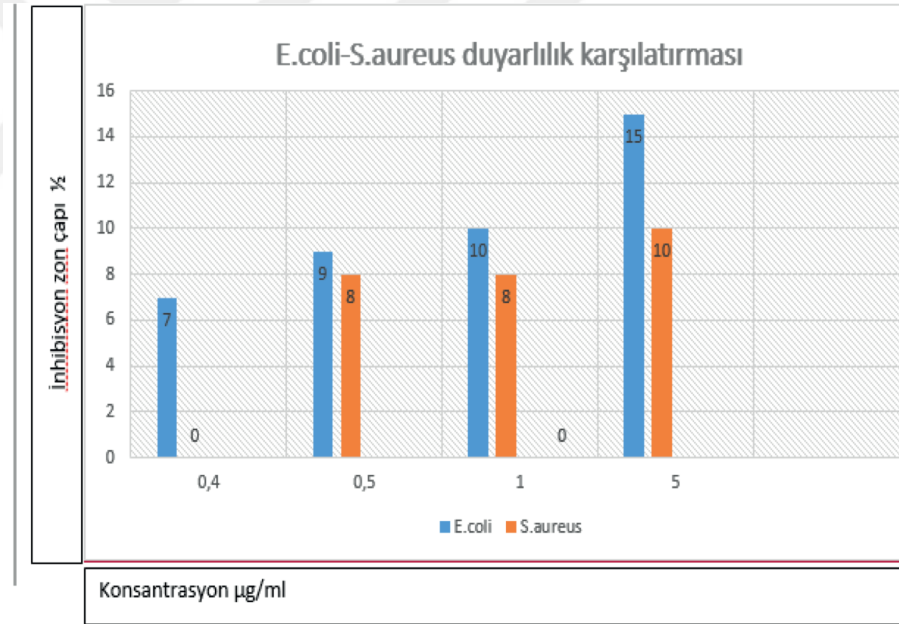
Labiatae familyasında yer alan ooleus forskohlii yosunundan elde edilmektedir. Nane ve lavanta grubunu içeren familyada yer alır, yapılan disk difüzyon yöntemi sonuçlarına göre; gr(+) ler üzerinde daha etkilidirler.



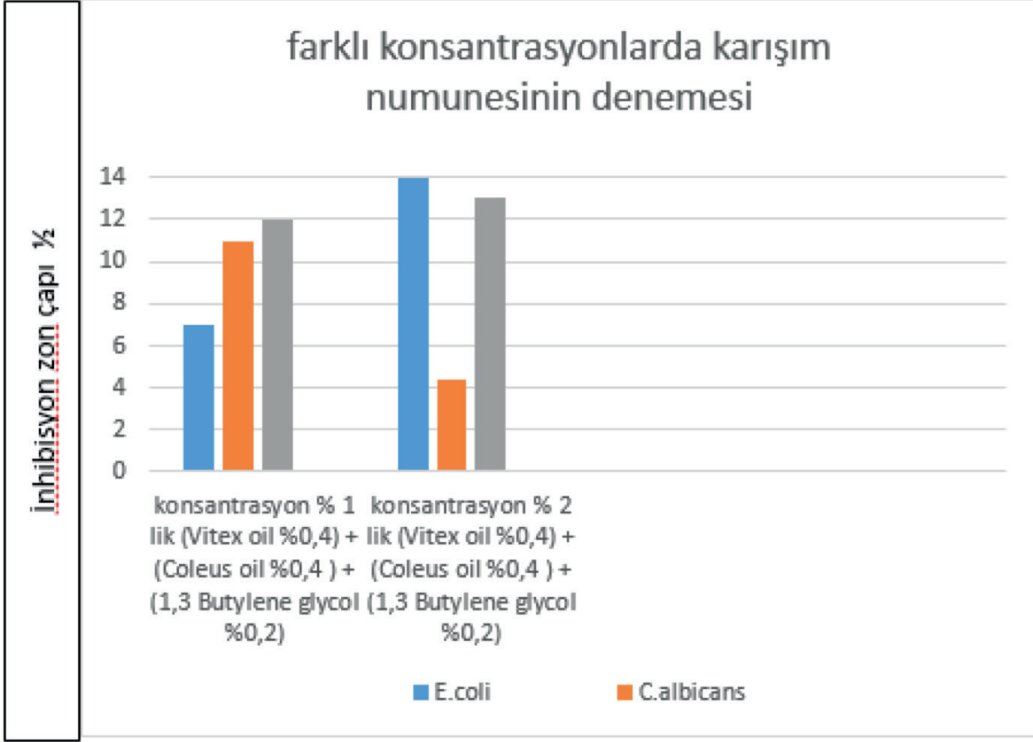
Şekil 4.15 Kimyasal Koruyucu Etkinlik Çalışmaları Karşılaştırması Coleus Oil



Şekil 4.16 Kimyasal Koruyucu Etkinlik Çalışmaları Karşılaştırması vitex oil- clindamycin gel %1 karşılaştırması *-Pseudomonas aeruginosa* üzerinde iki maddenin karışımının etkinliği test edilmiştir. Grafik yukarıda belirtilmiştir.

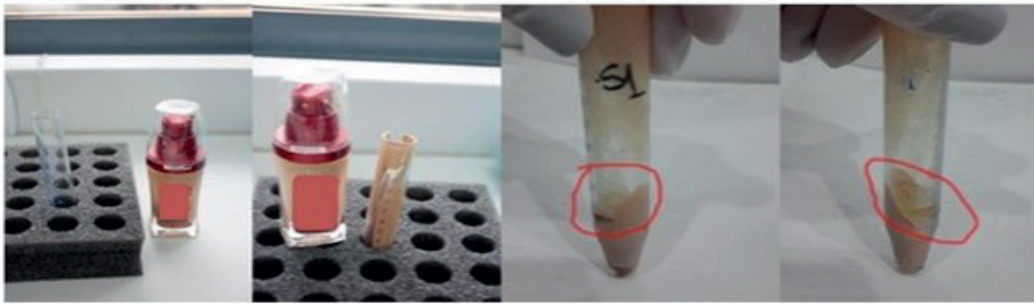


Şekil 4.17 Kimyasal Koruyucu Etkinlik Çalışmaları Karşılaştırması *E.coli-S.aureus*- Grafik yukarıda belirtilmiştir



Şekil 4.18 Kimyasal Koruyucu Etkinlik Çalışmaları Karşılaştırması -Grafik yukarıda belirtilmiştir.
(Vitex oil %0,4) + (Coleus oil %0,4) + (1,3 Butylene glycol %0,2) Yukarıda belirtilen oranları sağlayacak şekilde karışım yapılır ve örneklerden elde edilen organizmalar üzerindeki etkinlik test edilmiştir

Numune 7000 rpm de 5 dakika boyunca santrifüjlenmiş ve sonuçta üründe faz ayrışması gözlemlenmiştir. Normalde kabul edilebilir deney sonucu ise üründe herhangi bir ayrışma olmamasıdır.

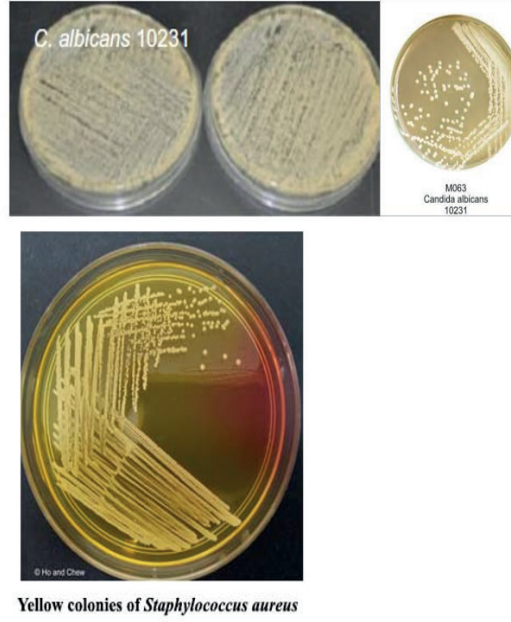


- Numune 7000 rpm de 5 dakika boyunca santrifüjlenmiş ve sonuçta üründe faz ayrışması gözlemlenmiştir. Normalde kabul edilebilir deney sonucu ise üründe herhangi bir ayrışma olmamasıdır.

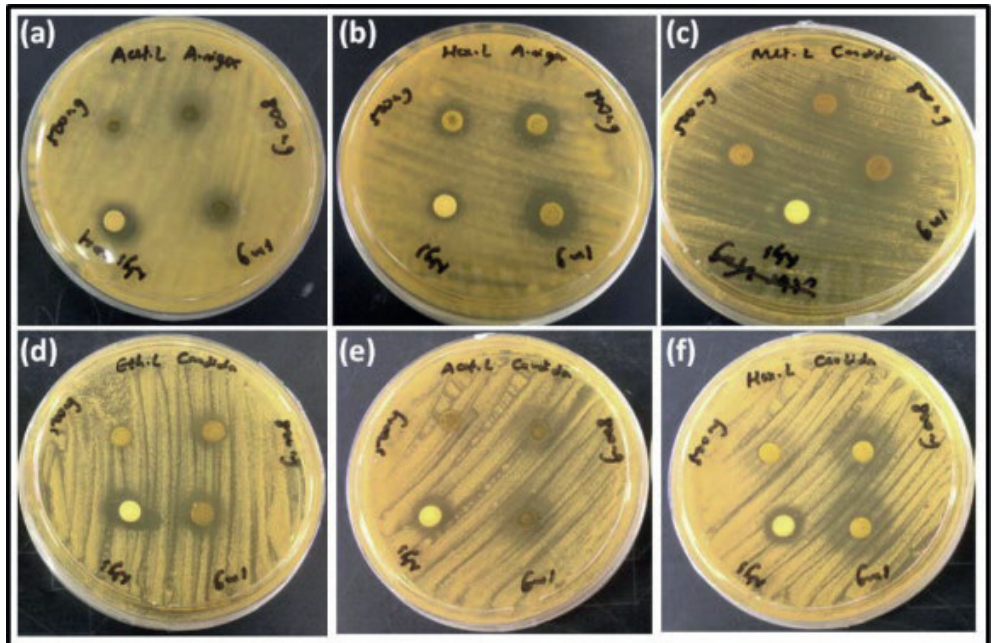
Şekil 4.19 Kullanılmış Muadil Ürüne Santrifüj Uygulaması, Emülsiyon Kontrolü

4.5 Mikroorganizmaların Petri Görüntüleri

Çalışmalarda kullanılan mikroorganizmaların petri görüntüleri Şekil 4.20 da listelenmiştir.



Şekil 4.20 Organizma görüntüleri



Şekil 4.21 Antibiyogram görüntüleri

4.6 Ürünlerin saklanması ve raf ömrünün saptanması

Çalışması tamamlanmış ürünler stres testine tabi tutulmuş ve 48 saat süren aralıklarla ürün kontrol edilmiştir. Ürünler de bakılan parametreler fiziksel olarak renk, koku, görünüş, kapaticılık gibi fiziksel özelliklerdir. Üründe 3 aylık hızlandırılmış stabilite testi boyunca değişiklik meydana gelmemiştir. Mikrobiyolojik analiz yapılarak üründe üreme olup olmadığı kontrol edilmiş ve 40 ± 5 °C ve 75 ± 5 °C koşulların da herhangi bir üreme gözlenmemiştir. Ürün stress testini yapısında bozulma meydana gelmeden tamamlamıştır.

Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürünlerin Stabilitésine Ve Açıldıktan Sonra Kullanım Süresine İlişkin Kılavuz Sürüm 1.0 gereğince, stabilite testi tamamlanan ve pozitif sonuçlanan ürünler için açıldıktan sonra kullanım süresine ilişkin sembol veya işaretlerin koyulması gerekmektedir.

Yönetmelik gereğince çalışılan ürüne koyulacak olan sembol aşağıda yer alan şekilde ki gibidir.



Şekil 4.22 Açıldıktan Sonra Kullanım Süresi Sembölü

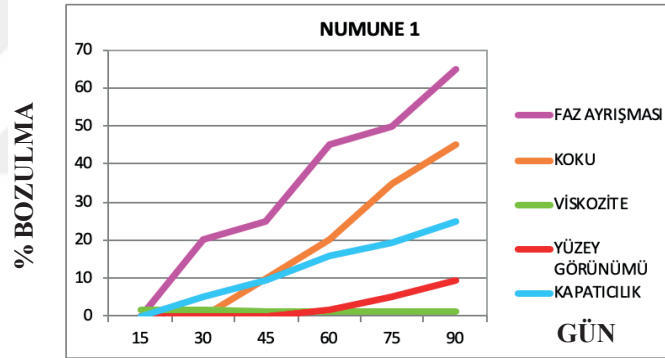
4.7 Raf Ömrü Çalışması Sonuçları

Yapılan denemeler test kabiniinde bekletilmiş ve ürünlerde meydana gelen değişiklikler periyodik olarak gözlenmiştir.

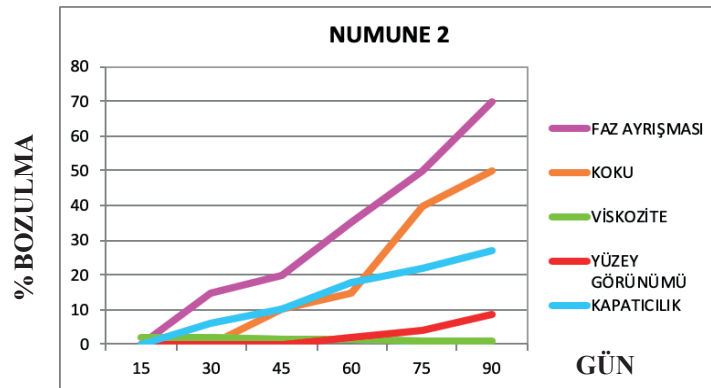
Tablo 4.4 Stress testi başlangıç numune verileri

- Başlangıç verileri

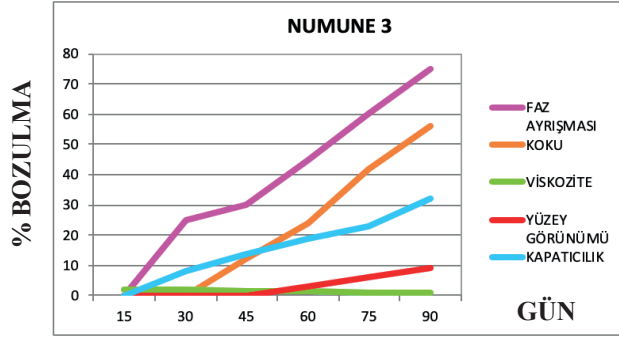
	FAZ AYRIŞMASI	KOKU	VİSKOZİTE	YÜZEY GÖRÜNÜMÜ	KAPATICILIK
numune 1	OLMAMALI	STANDART	$1,5 \cdot 10^3$	PÜRÜZSÜZ	UYGUN
numune 2	OLMAMALI	STANDART	$1,8 \cdot 10^3$	PÜRÜZSÜZ	UYGUN
numune 3	OLMAMALI	STANDART	$2,1 \cdot 10^3$	PÜRÜZSÜZ	UYGUN
numune 4	OLMAMALI	STANDART	$3,1 \cdot 10^3$	PÜRÜZSÜZ	UYGUN
GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN
15	30	45	60	75	90



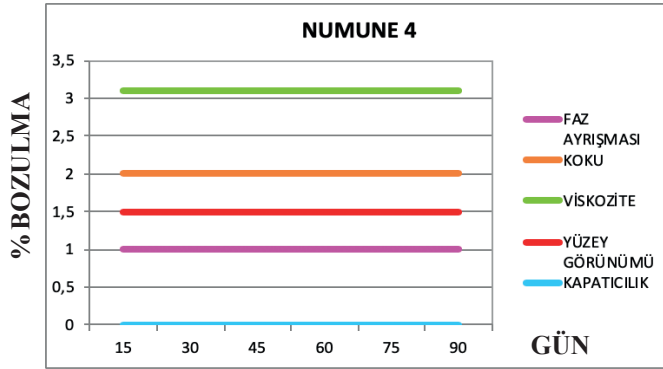
Şekil 4.23 Çalışma 1- Stress, stabilite testi sonuçları



Şekil 4.24 Çalışma 2- Stress, stabilite testi sonuçları



Şekil 4.25 Çalışma 3- Stress, stabilite testi sonuçları



Şekil 4.26 Çalışma 4- Stress, stabilite testi sonuçları

5. TARTIŞMA

Kozmetikler sıklıkla bozulmaya neden olan mikroorganizmalarla kontamine olmasına rağmen kontaminasyonun en büyük tehlikesi potansiyel sağlık tehditleri oluşturabilecek patojenlerin varlığıdır. Hatta kozmetikte var olan patojen olmayan bozukluk yapan mikroplar uygun koşullar altında derideki bir leke yada bir çatlak kozmetik ile kapatıldığında hastalığa neden olabilir.

Özellikle göz çevresinde kullanılmak üzere tasarlanmış kozmetiklerde kaygılar vardır. Göz korneası, tehlikelere özellikle enfeksiyona karşı son derece savunmasızdır. Maskaralar ile ilgili bir çok vaka *Pseudomonas aeruginosa* karşı kontaminasyonundan oluşmaktadır. Ürünlerdeki mikroplar enfeksiyona, renk değişimine gaz ve koku oluşumuna yol açabilir. Kozmetiklerdeki tipik kontaminantlar *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, ve *Pseudomonas spp.*dir.

Yapmış olduğumuz ürün denemeleri stabilite testleri sonucunda tüketicilerin yüksek kapatıcı özellikteki ürünleri tercih ettiği ve bu ürünlerin cildin nefes almasını engellediği ve doğru temizlenmemesi halinde ciltte sivilce oluşumuna yol açabildiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra koruyucu olarak kullanılan maddelerin konsantrasyon ayarlanması formülasyon çalışmalarında oldukça önemli bir yere sahiptir çünkü konsantrasyonun doğru ayarlanamaması gözde yada ürünün kullanım alanlarında yanma meydana getirebilmektedir. Bu nedenle formülasyonun kalitesi doğru oranda ve uzun süre etkili olabilecek bir koruyucu seçimi yapmaktan geçmektedir.

Fondöten formülasyonları genelde yağ içinde su yada su içinde yağ içinde su yada su içinde yağ emülsiyonlarından oluştuğu için, stabilitesi birçok formülasyona göre çok daha önemlidir, çok az bir ortam koşulu değişikliğinde bile faz ayrışması gerçekleşebilir, bu durum formülasyonun tamamıyla bozulması ve istenen hiçbir özelliği gösterememesi anlamına gelir. Faz ayrışması mikrobiyolojik aktiviteden de kaynaklanabilir, bu durum tüketicinin cildinde sivilce, dökülme ve kızarıklık gibi dermatolojik hasarlara neden olabilir. Bunun yanı sıra fondöten formülasyonları içerisinde çok fazla yağlandırıcı bulunduğu için tüketicinin cildine aşırı yağlanma ve/veya sebum dengesinin bozulması gibi bazı istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Cildin geniş bir yüzeyine sürülen likit/yoğun likit halde bir kozmetik ürünü olması ve kapatıcı özelliğinden dolayı uygulama sonrasında kurumaması için yeterli süre geçse bile kıyafete, aksesuarlara bulaşması ve ciltte ağırlık hissi yaratması, tüketiciye ciddi rahatsızlık veren bir durumdur. Tüm bu nedenlerden dolayı kozmetik tüketicilerinin tamamı fondöten ürünü konusunda oldukça seçici davranmaktadırlar.

Günümüzde cilt bakımı, birçok insan için vazgeçilmez ve önemi gün geçtikçe artan bir sağlık uygulamasıdır. Özellikle yaşlanma kaygısı, sağlıklı ve güzel bir cilde sahip olma isteği insanları çeşitli cilt bakım ürünlerine ve yöntemlerine yönlendirmektedir. Tedavi edici, iyileştirici ürünlerin yanı sıra, cildin tahriş olmuş, yıpranmış kısımlarını gizleme amaçlı kapatıcı ürünler de mevcuttur.

Mevcut teknikte, çok çeşitli cilt bakım ürünü bulunmaktadır. Kapatıcı olarak kullanılan ve ciltteki çeşitli kırısklık, tahriş bölgesi ve sivilce gibi görünmesi istenmeyen kısımları gizlemeye yarayan ürünlerin çeşitli sıkıntılara sebep olduğu bilinmektedir. Bahsi geçen sıkıntılardan en bilinenlerinden biri, uygulama sonrası ciltte ağırlık hissi yaratmasıdır.

Tüketici ürünü kullandıktan sonra doğallık hissi yaşayamamakta, cilt üzerinde ekstra bir tabaka hissetmektedir. Doğal olmayan bir görünümü de beraberinde getiren bu yağlılık hissi tüketiciyi rahatsız etmektedir. Yapılan ürün denemesi daha sonra tüketicilere sunulmuş ve gerekli geri bildirimler alınmıştır. Ayrıca ürüne kozmetik yönetmeliği gereğince tüm testler yapılmış ve ekte yer almaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Renkli kozmetik ürünler de formülasyon geliştirme sürecinde fondoten ürünü diğer ürünlere göre daha çok emek ve zaman isteyen bir çalışma. Yapacağınız çalışma ile ilgili mutlaka önceden düzenli bir plan hazırlamak sizi konsantre ve motive edecektir.

Öncelikli olarak ürün özellikleri içerisinde kullanacağınız koruyucu ve diğer yumuşatıcılar çalışmanın gidişatı ve elde edilecek ürün açısından çok kritik bir öneme sahip. Çok sık örnekleme yapılmasından dolayı çalışılan ortamın steril olması stabilite raporları, dermatolojik test ve diğer tarama zorlama testlerinin sonuçlarının doğru değerlendirilmesi çok önemlidir.

Denemeleri değerlendirerek her hammaddenin etkinliğini kontrol ederek yeni denemeler yazmak size zaman ve her hammaddenin işlevini daha doğru analiz etme fırsatı sunacaktır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

T.C Sağlık Bakanlığı. Kozmetik Kanunu, Resmi Gazete, Sayı.5324 (2005)

Underwood, E., 1993, Ecology of microorganisms as it affects the pharmaceutical industry, *Pharmaceutical Microbiology-5*. Ed.W.B., Hugo and A.D., Russel,Oxford, London and Edinburg, Blackwell scientific publications, P. 353.

Denyer SP, Wallhaeuser KH. Antimicrobial preservatives and their properties, “Denyer S, Baird R (eds). *Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals*, 1.baskı” kitabında s.251-73, Ellis Horwood Limited, West Sussex (1990)

Blackwell Science, Baird RM. Contamination of non-steril pharmaceuticals in Hospital and community environments, “Hugo WB, Russell AD(eds). *Pharmaceutical Microbiology*, 6.baskı” kitabında s.374-84, Okford(1998)

Brannan DK, Dille JC. Type of closure prevents microbial contamination of cosmetics during consumer use, *Appl Environ Microb*1990;56(5):1476-79.PMid:2339896
PMCID:184433

Hugo WB,Russell AD(eds). Beveridge EG.Microbial spoilage and preservation of pharmaceuticals prod- ucts,” *Pharmaceutical Microbiology*, 6.baskı” kitabında s.355-73, Blackwell Science, Okford (1998)

Charnock C, Finsrud T. Combining esters of parahydroxy benzoic acid (parabens) to achieve increased antimicrobial activity, *J Clin Pharm Ther* 2007;32(6):567-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00854.x>PMid:18021333

Taylor&Francis Group, Common cosmetic preservatives. “Geis PA (ed). *Cosmetic Microbiology*, 2.baskı” kitabında s.227-81, New York (2006)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Curry JC, Brannan DK, Geis PA. History of cosmetic microbiology, “Geis PA (ed). Cosmetic Microbiology, 2.baskı” kitabında s.3-17, Taylor&Francis Group, New York (2006)

Darbre PD. Underarm cosmetics and breast cancer J Apply Toxicol 2003;23(2):89-95.<http://dx.doi.org/10.1002/jat.889>
PMid:12666152

Dey BP, Engley FB. Methodology for recovery of chemically treated *Staphylococcus aureus* with neutralizing medium, Appl Environ Microb 1983;45(5):1533-37

Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts, J Apply Microbiol 1999;86(6):985-90. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00780.x>
xPMid:10438227

Hugo WB. Mode of action of non-anribiotic antibacterial agents, “Hugo WB,Rus- sell AD(eds). Pharmaceutical Microbiology, 6.baskı” kitabında s.256-62, Blacwell Science, Oxford (1998).

Hugo WB,Russells AD. Evaluation of non anribiotic antibacterial agents, “Hugo WB,Russell AD(eds). Pharmaceutical Microbiology, 6.baskı” kitabında s.229-55, Blacwell Science, Oxford (1998).

Lambert RJ, Hanlon GW, Denyer SP. The synergistic effect of EDTA/ antimicrobial combinations on *Pseudomonas aeruginosa*, J Apply Microbiol 2004;96(2):244-53.PMid:14723685

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Lee E, AnS, Choi D, Moon S, Chang I. Comparison of objective and sensory skin irritations of several cosmetics preservatives, Contact Dermatitis 2007;56(3):131-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2672.2004.02135.x>

PMid:17295686

Lundov MD, Zachariaw C. Recalls of microbiologically contaminated cosmetics in EU from 2005 to May 2008, Int J Cosmetic Scie 2008;30(6):471-4 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2494.2008.00475.x> PMid:19099548

Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy, Contact Dermatitis 2009;60(2):70-8.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01501.x> Mid:19207376

Mehrgan H, Elmi F, Fazeli MR, Shahverdi AR, Samadi N. Evaluation of neutralizing efficacy and possible microbial cell toxicity of a universal neutralizer proposed by the CTPA, IRAN J Pharm Res 2006;3(5):173-8.

Mulhall R, Schmidt E, Brannan DK. Microbial environment of the manufacturing plant, "Geis PA (ed). Cosmetic Microbiology, 2.baskı" kitabında s.73-96, Taylor&Francis Group, New York (2006).

Ayhan, K. 2000. Gıdalarda Bulunan Mikroorganizmalar Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü yayını 37-81. Sim Matbaacılık Ltd. Ankara.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Tortora, J. G., Funke R. B. and Case L. C., 1992. *Microbiology* 169, 277, 523 s. The Benjamin/Cummings Publishing Company Inc., California.

Pelczar, J. M and Reid D. R., 1958. *Microbiology* 125 s. Kogakusha Company Ltd. Tokyo.

Özan, M., 1996. Ankara garnizonundaki askeri birliklerin içme sularında membran filtrasyon tekniği ile *Pseudomonas aeruginosa* 'nın izolasyonu ve identifikasyonu üzerine araştırmalar. A.Ü. Sağlık Bil. Ens. Bilim Uzmanlığı (Yüksek Lisans) Tezi, Ankara.

Davis, D. B., Dulbecco, R., Eisen, H., Ginsberg, H. S. and Wood, W. B. 1968. *Microbiology*. 756-757., 774 s. Hober Medical Division, New York.

Frobisher, M. 1968. *Fundamentals of Microbiology*. 457 s. W. B. Saunders Company, USA.

Ilgaz, A., 1999. Özel Mikrobiyoloji Medison Yayınları 91-96. Ankara.

Wilson, S. G. and Miles, A. A. 1964. *Principles of Bacteriology and Immunity*. 636-643. Edward Arnold (Publishers) Ltd. London.

Martinez JP, Luisa Gil M, Lopez-Ribot JL, Chaffin WL. Serologic response to cell wall mannoproteins of *Candida albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 121-141.

Marcilla A, Valentin E, Sentandreu R. The cell wall structure: development in diagnosis and treatment of candidiasis. *Int Microbiol* 1998; 1: 107-116.

Calderone RA, Braun PC. Adherence and receptor relationship of *Candida albicans*. *Microbiol Rev* 1991; 1-20.



TEŞEKKÜR

Bu tez alıŐması 14-FEN-041 nolu Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) tarafından desteklenmiŐtir. Maddi desteklerinden dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

ÇalıŐmalarımnda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Mustafa ATEŞ baŐta olmak üzere, çalıŐmalarım süresince her zaman yanımda olan BaŐak GÜLHAN, Görkem MENDER, Berkay AKSU, alıŐmalarımna ait uygulamalarımı yürütmüŐ olduğum TMC ÖZSOY KOZMETİK ve hayatım boyunca manevi destekleriyle yanımda olan sevgili aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.



ÖZGEÇMİŞ

Özge AKYÜZ, 15.10.1989 tarihinde Artvin/Hopa'da doğdu. İlk öğrenim ve liseyi Artvin Hopa'da tamamladı. 2008 yılında Ege Üniversitesi, Biyoloji Bölümünü kazandı ve 2013 yılında Biyoloji Bölümü, Temel Ve Endüstriyel Mikrobiyoloji anabilim dalından mezun oldu. Aynı yıl Temel Ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim dalında yüksek lisans öğrenimine başladı. 5 yıldır özel bir kozmetik firmasında Arge ve Kalite Kontrol Müdürü olarak görev yapmaktadır.

EK I

FONDOTEN NUMUNESİ ÜRÜN GÜVENLİK DEĞERLENDİRME RAPORU

KISIM A: KOZMETİK ÜRÜN GÜVENLİLİK BİLGİSİ

Marka	-
Ürün Adı	FONDOTEN NUMUNESİ
Genel Ürün Tipi	MAKYAJ
Ürün Tipi Alt Grubu	LİKİT FONDÖTEN
Kullanım Yaş Aralığı	YETİŞKİNLER

1) Kozmetik ürünün kalitatif ve kantitatif özellikleri

INCI Name of Substance	CAS Number	EINECS/ELINCS	Function	Concentration (%)
NYLON-12	25038-74-8	-	Vizkozite kontrol	8
PROPYLENE GLYCOL	57-55-6	200-338-0	Cilt koruma , vizkozite kontrol	6
DIMETHICONE	63148-62-9 / 9006-65-9 / 9016-00-6	-	Cilt koruma	5,3
CI 77492	51274-00-1 / 1345-27-3 / 20344-49-4 / 52357-70-7	257-098-5 / 215-722-3 / 215-570-8 / 257-670-1	Kozmetik renklendirici	5
ISODECYL NEO-PENTANOATE	60209-82-7	262-108-6	Cilt koruma	4,6
ISODODECANE	31807-55-3 / 93685-81-5 / 13475-82-6	250-816-8 / 297-629-8 / 236-757-0	Cilt yumuşatıcı , parfüm	3,5
DISTEARDIMONIUM HECTORITE	97280-96-1	-	Vizkozite kontrol	3,4
TRIMETHYLSILOXY-SILICATE	-	-		3,3
HEXYL LAURATE	34316-64-8	-	Vizkozite Kontrol , Cilt yumuşatıcı	3,2
PEG/PPG-18/18 DIMETHICONE	-	-		3,2

Kozmetik ürünün kalitatif ve kantitatif özellikleri (devam)

POLYGLYCERYL – 4 STEARATE	26855-44-7 / 37349-34-1 / 68004-11-5	-	Emülsiyon	3
AQUA	7732-18-5	231-791-2	SOLVENT	25,2
CETYL PEG/PPG- 10/1 DIMETHICONE	-	-	Emülsiyon, cilt koru- ma	2,6
CYCLOPENTASI- LOXANE	541-02-6	208-764-9	Emülsiyon, cilt koru- ma	16
CI 77891	13463-67-7	271-657-0	Kozmetik renklendi- rici	16
HYDROGENATED POLYISOBUTENE	40921-86-6 / 61693-08-1		Vizkozite kontrol , cilt koruma	15
BUTYLENE GLYCOL	107-88-0	203-529-7	Vizkozite kontrol , cilt koruma	11
CAPRYLYL GLYCOL	1117-86-8	214-254-7	Cilt koruma , Cilt yu- muşatma	1,2
CI 77491	1309-37-1 / 1317-61-9 / 1345-27-3 / 52357-70-7 / 1345-25-1	215-168-2 / 215-277-5 / 215-722-3 / 257-870-1 / 215-721-8		1,2
CI 77499	12227-89-3 / 1317-61-9 / 1345-27-3	235-442-5 / 215-277-5 / 215-722-3	Kozmetik renklendi- rici	1,1
STEAROXYMETHI- CONE / DIMETHICO- NE COPOLYMER	-	-	Vizkozite control , cilt koruma , Cilt yumu- şatma	0,7
PROPYLENE CAR- BONATE	108-32-7	-	Solvent , vizkozite kontrol	0,6
AROMA				0,6
TRIETHOXYCAPRY- LYL SILANE	2943-75-1	220-941-2	Bağlayıcı	0,6
PHENOXYETHANOL	122-99-6	204-589-7	Koruyucu	0,4
TOCOPHERYL ACE- TATE	7695-91-2 / 58- 95-7	231-710-0 / 200-405-4	Antioxidan , Cilt ko- ruyucu	0,4
ZINC GLUCONATE	4.2.4468		Cilt koruyucu	0,3
LINOLEIC ACID	60-33-3	200-470-9	Cilt koruyucu	0,06

Kozmetik ürünün kalitatif ve kantitatif özellikleri (devam)

ETHYLHEXYLGLY- CERIN	70445-33-9	408-080-2	Cilt koruyucu	0,04
ECKLONIA CAVA EXTRACT			Cilt koruyucu	0,03

CALSIIUM GLYCEROPHOSPHATE	27214-00-2 / 126-95-4 / 1336-00-1 / 58409-70-4	248-328-5 / 204-813-3 / 215-643-4 / 261-240-1	Ağız bakım , antiplak ajan	0,03
MAGNESIUM GLUCONATE	3632-91-5	222-848-2	Cilt koruyucu	0,03
HIZIKIA FUSIFORME EXTRACT			Cilt koruyucu	0,006
CODIUM TOMENTOSUM EXTRACT	223749-84-6		Cilt koruyucu	0,006
GELIDIUM CARTILAGINEUM EXTRACT	94945-01-4		Cilt koruyucu	0,006
QUATERNIUM – 90 SEPIOLITE			Vizkozite kontrol	4,1
QUATERNIUM – 90 MONTMORILLONITE			Vizkozite kontrol	1,5
MAGNESIUM GLYCEROPHOSPHATE			Cilt koruyucu	0,03
ARTEMETIN			Antioxidan	0,003

2) Kozmetik ürünün fiziksel/kimyasal özellikleri ve stabilitesi

2A) Madde veya karışımların fiziksel ve kimyasal özellikleri

AQUA

Cas No: 7732-18-5

Kimyasal İsim: Saf Su

1. Moleküler Formül: H₂O

Görünüş: Sıvı

Diğer Bilgiler

Moleküler Ağırlık: 18.01528(33) g/mol

Koku: Kokusuz

Yoğunluk: 999.9720 kg/m³ ≈ 1 t/m³ = 1 kg/l = 1 g/cm³ ≈ 62.4 lb/ft³ (sıvı, maksimum, ~4 °C'de) 917 kg/m³ (katı)

Erime Noktası: 0.00 °C (32.00 °F; 273.15 K)

Kaynama Noktası: 100 °C (212 °F; 373 K)

Çözünürlük: Halo alkanlar, benzen, eter, alkol ve karboksilat gruplarında çözünür. Asidite (pKa): 15.74

Viskozite: 1 cP (20 °C)

PHENOXYETHANOL

Cas No: 122-99-6

Kimyasal İsim: 2-Fenoksietanol

Eş Anlamlıları: Etilen glikol monofenil eter, Dowanol EP / EPH, Emery 6705, β-hidroksietil fenil eter

Moleküler Formül : C₈H₁₀O₂

Görünüş : Renksiz yağimsı sıvı

Diğer Bilgiler

Moleküler Ağırlık: 138.16 g mol⁻¹

Yoğunluk: 1.102 g/cm³

Erime Noktası : 11 - 13 °C (52 - 55 °F; 284 - 286 K)

Kaynama Noktası: 247 °C (477 °F; 520 K)

DIMETHICONE

CAS No: 9006-65-9

Kimyasal İsim: Dimetikon

Eş Anlamlıları: Polimetilsiloksan

Moleküler Formül: $C_6H_{18}OSi_2$

Görünüş: Sıvı

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 162.37752 g/mol

Yoğunluk :1 g/mL 20 °C'de

Buhar Basıncı :5 mm Hg (20 °C)

Refraktif İndeks : $n_{20/D}$ 1.406

Stabil, yanıcı.

CI 77492

Cas No: 51274-00-1

Kimyasal İsim: Demir Oksit

Moleküler Formül: Fe_2O_3

Isı Kararlılığı: 300 F'ya kadar kararlı

CI 77491

Cas No: 1309-37-1

Moleküler Formül: Fe_2O_3

Fiziksel Hali: Kırmızı toz

Koku: Kokusuz

Molekül Ağırlığı: 156 g/mol

Diğer Bilgiler

Erime/Donma Noktası (°C): > 1 000.

Bulk Yoğunluğu: 400 - 1 400 20°C'de

Çözünürlük: Suda çözünmez

pH: 5 - 9 in 100 g/l Sulu çözelti

Parlama Noktası (°C): Yanıcı değil

TOCOPHERYL ACETATE

Cas No: 7695-91-2

Kimyasal İsmi: Tokoferil asetat

Moleküler Formül: $C_{31}H_{52}O_3$

Görünüş: Sarı sıvı

Koku: N/A

Molekül Ağırlığı: 472.74 g/mol

Diğer Bilgiler

E vitamini, kimyasal yapı itibarı ile bir tokol olup antisterilite vitamin olarak da bilinir. E vitamini yağda çözünen önemli bir antioksidandır ve özellikle hücre zarları ve lipoproteinlerde önemli antioksidan işlevler görmektedir. Epidemiyolojik ve sınırlı ara çalışmalar, E vitamininin kardiyovasküler hastalıkların, bazı kanserlerin ve öteki kronik hastalıkların riskini azalttığını belirlemektedir. Bazı büyük klinik deneylerle E vitamininin sağlığa yararları daha derinlemesine değerlendirilmektedir.

ETHYLHEXYLGLYCERIN

Cas No: 70445-33-9

Kimyasal İsmi: 3-[(2-etilhekzil)oksi]-1,2-propandiol

Eş Anlamlıları: Oktoksigliserin

Moleküler formül: $C_{11}H_{24}O_3$

Görünüş: Sıvı

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 204.31 g mol⁻¹

Paraben moleküllerine alternatif olarak kozmetik ürünlerde koruyucu olarak kullanılır. Gliserinden türevlendirilmiştir.

PROPYLENE GLYCOL

Cas No: 57-55-6

Kimyasal İsmi: Propan-1,2-diol

Eş Anlamlıları: α -Propilen glikol; 1,2-Dihidroksipropan; Metil etil glikol (MEG); Metiletilen glikol

Moleküler Formül: $C_3H_8O_2$

Görünüş: Liquid

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 76.09 g mol⁻¹

Yoğunluk: 1.036 g/cm³

Erime Noktası: -59 °C (-74 °F; 214 K)

Kaynama Noktası: 188.2 °C (370.8 °F; 461.3 K)

CI 77891

Cas No: 13463-67-7

Kimyasal İsmi: Titanyum Dioksit

Eş Anlamlıları: CI 77891, Titanyum(IV) oksit

Moleküler Formül: TiO₂

Görünüş: Beyaz katı

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 79.866 g/mol

Koku: Koksuz

Yoğunluk: 4.23 g/cm³ (Rutile); 3.78 g/cm³ (Anatase)

Erime Noktası: 1843 °C

Kaynama Noktası: 2972 °C

Suda çözünürlüğü: Çözünmez

Refraktif indeks (n_D): 2.488 (anatase); 2.583 (brookite); 2.609 (rutile)

Ağır Metal Bilgisi

Cadmium < 1 mg/kg

Antimony < 2 mg/kg

Arsenic < 1 mg/kg

Lead < 10 mg/kg

CYCLOPENTASILOXANE

Cas No: 541-02-6

Kimyasal İsmi: Dekametilsiklopentasiloksan

Eş Anlamlıları: Siklopentametikon

Moleküler Formül: C₁₀H₃₀O₅Si₅

Görünüş: Renksiz sıvı

Koku: Koksuz

Spesifik gravite @ 25°C: 0.95
Viskozite: 3.8 mm²/s
Erime/Donma Noktası: -44 °C
Kaynama Noktası: 211 °C
Suda çözünürlüğü: < 0.05 mg/l
Parlama Noktası: 170.6 °F / 77 °C

CAPRYLYL GLYCOL

Cas No: 1117-86-8
Kimyasal İsim: Kaprilil glikol
Eş Anlamlıları: Etilheksil gliserin

Moleküler Formül: C₁₁H₂₄O₃

Görünüş: Sıvı

Diğer Bilgiler

Moleküler Ağırlık: 204.31 g mol⁻¹

Paraben türevlerine alternatif olarak koruyucu görevi görür. Çok düşük miktarlarda kullanılır.

HYDROGENATED POLYISOBUTENE

Cas No: 40921-86-6
Kimyasal İsim: Hidrojene Poliizobüten
Eş Anlamlıları: -
Moleküler Formül: -
Görünüş: Şeffaf sıvı
Koku: Koksuz

Diğer Bilgiler

Genellikle formülasyonlarda 1-50% aralığında kullanılır. Mükemmel bir yumuşatıcı ve nemlendiricidir, ciltte su kaybını önlemeye yardımcı olur.

NYLON-12

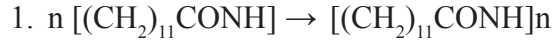
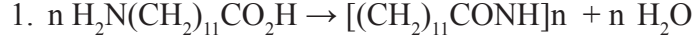
Cas No: 24937-16-4
Kimyasal İsim: Poli(dodekano-12-laktam)
Eş Anlamlıları: Poliamit 12, polilololaktam

Moleküler Formül: (C₁₂H₂₃NO)_n

Görünüş: Katı

Diğer Bilgiler

ω-aminolirik asit ya da lorolaktam monomerlerinden oluşan 12 karbonlu bir polimerdir. İki farklı yolla sentezlenebilir:



BUTYLENE GLYCOL

Cas No: 107-88-0

Kimyasal İsim: 1,3-Butandiol

Eş Anlamlıları: Bütilen glikol

Moleküler Formül: CH₃CH(OH)CH₂CH₂OH

Görünüş: Renksiz şeffaf sıvı

Diğer Bilgiler

Glikol eter tipi organik solventtir. Hafif kokulu, yüksek kaynama seviyesinde ve az uçucu bir çözücüdür. Butil Glikol aynı zamanda 2-bütoksi etanol,glikol monobutil eter, etilen glikol mono butileter olarakta bilinir.Suda kolayca çözünür. Sulu kaplama sistemlerinde (su bazlı boyalarda)mükemmel bir kosolventtir.Bu ürün suyla ve bilinen organik solventler le oda sıcaklığında tüm oranlarda karışır. sulu organik kaplamalarda yardımcı çözügen (co-solvent) olarak kullanılan; nitroselüloz, polyester, epoksi reçinelerinin çözülmesinde de kullanımı yaygındır. 2-bütoksi etanol olarak da adlandırılır.

HIZIKIA FUSIFORME EXTRACT

Kimyasal İsmi: Hizikia Fusiforme Ekstraktı

Fonksiyonu: Kozmetik ürünlerde cilt koruyucu/yumuşatıcı olarak görev yapar.

CODIUM TOMETOSUM EXTRACT

Kimyasal İsmi: Codium Tomentosum Ekstraktı

Fonksiyonu: Kozmetik ürünlerde cilt koruyucu/yumuşatıcı olarak görev yapar.

GELIDIUM CARTILAGINEUM EXTRACT

Kimyasal İsmi: Gelidium Cartilagineum Ekstraktı

Fonksiyonu: Kozmetik ürünlerde cilt koruyucu/yumuşatıcı olarak görev yapar.

LINOLEIC ACID

Cas No: 60-33-3

Kimyasal İsmi: (9Z,12Z)-9,12-Oktadekadiyenoik asit

Eş Anlamlıları: C18:2 (Lipit numaraları)

Moleküler Formül: $C_{18}H_{32}O_2$

Görünüş: Renksiz yağimsı sıvı

Diğer Bilgiler

Yoğunluk: 0.9 g/cm³

Erime Noktası: -5 °C (23 °F) -12 °C (10 °F)

Kaynama Noktası: 230 °C (446 °F)

Suda çözünürlüğü: 0.139 mg/L

CALCIUM GLYCEROPHOSPHATE

Cas No: 27214-00-2

Kimyasal İsmi: Kalsiyum 1,3-dihidroksipropan-2-il fosfat

Moleküler Formül: C₃H₇CaO₆P

Görünüş: Katı

ARTEMETIN

Cas No: 479-90-3

Kimyasal İsmi: Artemetin

Eş Anlamlıları: -

Moleküler Formül: C₂₀H₂₀O₈

Görünüş: Sarı katı

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 388.4 g/mol

Kozmetik ürünlerde antioksidan olarak kullanılır.

MAGNESIUM GLYCEROPHOSPHATE

Cas No: N/A

Kimyasal İsmi: Magnezyum Gliserofosfat

Eş Anlamlıları: -

Moleküler Formül: $C_3H_7MgO_6P \cdot xH_2O$

Görünüş: Katı

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 194.36 g/mole

ISODECYL NEOPENTANOATE

Cas No: 60209-82-7

Kimyasal İsmi: Propanoik asit

Eş Anlamlıları: 2,2-dimetil-, isodesil ester

Görünüş: Sıvı

ISODODECANE

Cas No: 31807-55-3

Kimyasal İsmi: İzododekan

Moleküler Formül: $C_{12}H_{26}$

Görünüş: Sıvı

Diğer Bilgiler

Ortalama Molekül Ağırlığı: 170

Parlama Noktası: 42°C

Viskozite: <10 cps@20C

Cilt bakım ürünlerinde yumuşatıcı ve solvent olarak kullanılır. Düşük viskozite ve yoğunluk nedeniyle, ürünlerin yüzey yayılabilirliğini artırır.

DISTEARDIMONIUM HECTORITE

Cas No: 97280-96-1

Kimyasal İsmi: 1-Oktadekanaminyum

Moleküler Formül: $\text{Na}_{0.3}(\text{Mg},\text{Li})_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$

Görünüş: Benekli katı

Diğer Bilgiler

Yapısı doğal kil mineraline dayanan hektorit, kıvamlaştırıcı olarak görev yapar.

TRIMETHYLSILOXYSILICATE

Cas No: 56275-01-5

Kimyasal İsmi: Trimetilsiloksisilikat

Eş Anlamlıları:-

Moleküler Formül: $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Si}_2$

Görünüş: Sıvı

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 166.2801 g/mol

Suda çözünürlüğü yoktur.

HEXYL LAURATE

Cas No: 34316-64-8

Kimyasal İsmi: Hekzil lorat

Moleküler Formül: $C_{18}H_{36}O_2$

Görünüş: Sıvı

Diğer Bilgiler

Ortalama molekül ağırlığı: 284.477 Da

PEG/Ppg-18/18 DIMETHICONE

Bu hammadde, (PEG)-polipropilen glikol (PPG) polymerinin dimetikon ile polimerleşmesinden oluşan sentetik bir kimyasaldır.

POLYGLYCERYL-4 STEARATE

Cas No: 91824-88-3

Kimyasal İsmi: 1,2,3-propantriol

Eş Anlamlıları: İzooktadekanoik asit

Moleküler Formül:-

Görünüş : -

Diğer Bilgiler

Kişisel bakım ürünlerinde yumuşatıcı olarak kullanılır.

CETYL PEG/PPG-10/1 DIMETHICONE

Cas No: 142321-71-9

Kimyasal İsmi: Setil peg/ppg-10/1 dimetikon

CI 77499

Cas No: 12227-89-3

Kimyasal İsmi: Triiron tetraoksit

Moleküler Formül: Fe₃O₄

Fiziksel hali: Siyah katı pigment

Koku: N/A

Molekül Ağırlığı: 251.533 g/mol

Kişisel bakım ürünlerinde kozmetik renklendirici olarak kullanılır.

STEAROXYMETHICONE/DIMETHICONE COPOLYMER

Kozmetik ürünlerde viskozite arttırıcı ve yumuşatıcı olarak görev yapar.

PROPYLENE CARBONATE

Cas No: 108-32-7

Kimyasal İsmi: Propilen karbonat

Moleküler Formül: $C_4H_6O_3$

Görünüş: Renksiz sıvı

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 102.09 g mol⁻¹

Koku: Koksuz

Yoğunluk: 1.205 g/cm³

Erime Noktası: -48.8 °C (-55.8 °F; 224.3 K)

Kaynama Noktası: 242 °C (468 °F; 515 K)

Suda çözünür.

TRIETHOXYCAPRYLYLSILANE

Cas No: 2943-75-1

Kimyasal İsmi: Silan, triethoksioktil-

Moleküler Formül: $C_{14}H_{32}O_3-Si$

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 276.49 g/mol

Kozmetik ürünlerde bağlayıcı olarak görev yapar. Düşük pH'larda bile pigmentlerin çözünmesine yardımcı olur.

ZINC GLUCONATE

Cas No: 4468-02-4

Kimyasal İsmi: Çinko glukonat

Moleküler Formül: $C_{12}H_{22}O_{14}Zn$

Görünüş: Katı

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 455.685 g/mol

Erime Noktası: 172-175 °C (342 - 347 °F; 445 - 448 K)

ECKLONIA CAVA EXTRACT

Ecklonia Cava, Japonya, Kore ve Çin kıyılarında bulunan kahverengi bir yosun türüdür. 300 metre derinliklerde yetişir. Bu yosun türü, okyanusta geniş koloniler halinde yaşar ve bu su bazlı bitkiden elde edilmiş moleküllerin standardize ekstresidir. Ecklonia Cava ekstresinin antioksidan değerinin yeşil çay, kırmızı şarap gibi bilinen tüm sağlık koruyucuları bileşenler olan antioksidanlardan daha güçlü olduğu belirtilmektedir.

MAGNESIUM GLUCONATE

Cas No: 3632-91-5

Kimyasal İsmi: Magnezyum bis[(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroksihekzanoat]

Moleküler Formül: $C_{12}H_{22}MgO_{14}$

Görünüş: Katı

Diğer Bilgiler

Molekül Ağırlığı: 414.60 g·mol⁻¹

Glukonik asidin magnezyum tuzudur.

2.B) Bitmiş kozmetik ürünün fiziksel ve kimyasal özellikleri

	ÖZELLİKLER	KABUL KRİ- TERLERİ	TEST METODLARI
Görünüm Renk	sıvı bal beji	sıvı bal beji	görsel görsel
Koku	karakteristik	karakteristik	duyusal
Ph	N/A	N/A	HANNA MICRO PROCESSOR PH METRE 211
Kaynama Noktası	N/A	N/A	-
Erime Noktası Yoğunluk	N/A	N/A	-
Suda Çözünülebilirlik	çözünmez	çözünmez	çözünürlük
Diğer Yağlar ve Solventlerde Çözünülebilirlik	çözünür	çözünür	çözünürlük
Viskozite	34500 cp. 25,5 C T91 Spindle	31000- 37000 cp	BROOKFIELD DVII+PRO VISCO- METER

2.C) Kozmetik ürünün stabilitesi

Düzenli zaman aralıklarıyla ürünlere uygulanan stabilite testlerinin amacı, uygun koşullar altında saklandığında ürünlerin fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik standartlarının yanısıra fonksiyonlarını da koruyup korumadığından emin olunmaktır. Ürünlerin stabilite testleri yapılırken Kozmetik Ürünlerin Güvenlilik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz (Rev 2) ve Avrupa Kozmetik Yönetmeliği (76/768/EEC)'nde belirlenen kuralları birebir uygulanmaktadır.

Kozmetik üründe meydana gelen kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik değişimler o ürünün raf ömrünü belirler. Görüldüğü üzere tüm bu değişimler stabilite testlerinde dikkate alınan parametrelerdir. Ürünler piyasaya sürülmeden önce, daha çabuk sonuç verdiği için firmalar hızlandırılmış stabilite testlerini tercih etmektedirler. Hızlandırılmış stabilite testleri genellikle, 40 ± 2 % 75 ± 5 RH'de altı ay veya daha farklı zaman aralıklarıyla yapılmaktadır. Stabilite testlerinde ürün ambalajıyla birlikte teste tabi tutulmaktadır, çünkü ambalaj bir ürünün stabilitesini doğrudan etkilemektedir. Eğer ürün piyasaya farklı ambalaj materyalleriyle sunulacaksa hepsi için ayrıca stabilite testi uygulanmalıdır.

Fondöten numunesi için yapılan stabilite testleriyle, ürünün görünüşünde, kokusunda, renginde, sürüm ve hissiyatında ve en önemlisi mikrobiyolojik karakterinde meydana gelen değişimler belirlenmeli ve ilgili düzeltici faaliyetler yapılmalıdır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Kozmetik Ürünlerin Stabilesine ve Açıldıktan Sonraki Raf Ömürlerine İlişkin Kılavuz referans alınmıştır.

2C).1 Fondöten numunesi güvelilik testi programı

UYGULAMA BÖL- GESİ	İŞLEVİ	GÜVENLİLİK TESTİ PROGRAMI
YÜZ/VÜCUT	· FONDÖTEN	· Mikrobiyolojik kontrol
		· Koruyucu Etkinlik Testi
		· Dermatolojik Test (RIPT Patch Test or in Vitro)
		· Ağır Metal Testi
		· Ambalaj Stabilite Testi
		· SPF (isteğe bağlı)
YENİDEN TEST (Sadece yarı mamuller için)		
YENİDEN TEST EDİLME PERİYODU: 24M	· Renk/Koku/Görünüş Değişimleri	
	· Kimyasal ve Fiziksel Değişiklikler	
	· Mikrobiyolojik Kontrol	

Kozmetik bir ürünün raf ömrünü ve dayanıklılığını doğrulayan stabilite testlerindeki belirleyici özellikler o ürünün formülasyonu, ambalajı ve kullanım alanı gibi karakteristik özellikleridir.

Bu yüzden, ürün özelliklerine göre test metotlarını özelleştirmek için, doğru değerlendirmeler hayati önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, uzun süreli stabilite testleri üretimden alınan iki farklı seri ya da iki farklı üretim tarihine ait ürünlerle gerçekleştirilir..

Stabilite testleri kozmetik ürünün en son karşılaştırılan ambalajıyla birlikte yapılmalıdır.

Yağ bazlı kozmetik ürünler yüksek nemli ortamlarda tutulduğunda, fiziksel ve kimyasal özelliklerinde değişimler gözlenebilmektedir. Bu nedenle, hızlandırılmış stabilite çalışmaları oluşabilecek en kötü sonuçları gözlemlemek amacıyla 75±5 % RH değerinde gerçekleştirilir. Eğer herhangi bir değişiklik gözlenmezse, ürünün maksimum negatif koşullarda kararlılığını koruduğu söylenir.

Raf ömrü 30 aydan fazla olan kozmetik ürünlerde, raf ömrüne ait bilgi kozmetik ürünün ambalajı üzerinde ay kasesiyle gösterilir ve İngilizcede Ay anlamına gelen “Month” kelimesinin baş harfi “M” ile sembol edilir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Kozmetik Ürünlerin Stabilitesine ve Açıldıktan Sonraki Raf Ömürlerine İlişkin Kılavuz (Rev 1, Makale 5). Yapılan stabilite testleriyle raf ömrünün 30 aydan fazla olduğu ispatlandığı için fondöten numunesi için 12 M sembolü kullanılır.

Fondöten ürünleri dimetikon ve silikon bazlı hammaddeler içerdiği ve yağ bazlı olduğu için mikrobiyolojik olarak orta risk grubundadır. Kozmetik ürünlerde koruyucu gruplar genellikle sinerjetik etki yaratmak amacıyla kombinasyon halinde kullanılırlar.

Ürünler 40 ± 2 °C ve 75 ± 5 RH değerlerinde orijinal ambalajlarında saklanır. Seri numarası ve üretim tarihi aynı olan iki ürün stabilite kabine konulur. Kabinde (NUVE TK120) bekletilen ürünler her 20 günde bir fiziksel olarak kontrol edilir. Renk, koku, görünüş, ağırlık, sürüm ve hissiyatında meydana gelen değişiklikler kaydedilir. 30.günün sonunda, kabine konulan ürünlerden biri mikrobiyolojik olarak test edilir. Ürünün mikrobiyal popülasyonunda meydana gelen değişiklikler kontrol edilir. Her 15 günde bir ürün fiziksel olarak kontrol edilmeye devam edilir ve altıncı ayın sonunda ürünün stabilite testini sağlayıp sağlamadığını kontrol etmek amacıyla mikrobiyolojik test tekrarlanır.

Oda koşullarında stabilite;

Ürünün raf ömrü boyunca stabilitesini koruyup korumadığını ispatlamak amacıyla, ürün stabilite kabini harici oda koşullarında en az 30 ay boyunca saklanır. 30 ay süresince, ürün hem fiziksel hem de mikrobiyolojik olarak kontrol edilir. Periyot sona erdiğinde, üründe fiziksel ya da mikrobiyolojik bir değişim gözlenmediyse, stabilite testinin başarıyla sonuçlandığı söylenebilir.

Fondöten numunesi ürünü de 30 ay oda koşullarında bekletildikten sonra test edilmiştir ve ürünün kalitesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

3) Mikrobiyolojik Kalite

3A) Maddeler ve karışımların mikrobiyolojik kalitesi

Kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik kalitesini belirleyen temel parametreler kontaminasyon seviyesi ve mikrobiyolojik üreme ihtimalidir. Mikrobiyolojik üremeye en duyarlı hammaddeler (örn:su bazlı karışımlar, proteince zengin maddeler, bitkisel içerikli ürünler) özel olarak değerlendirilmelidir.

Bu doğrultuda, kullanılan hammaddeler ve risk kategorileri belirlenmeli ve ürünün mikrobiyolojik kalitesi bu aşamadan sonra değerlendirilmelidir.

3A)1 Fondöten Numunesi Materyalleri Mikrobiyolojik Risk Sınıflandırma Tablosu;

MİKROBİYOLOJİK RİSK SINIFI	KİMYASAL SINIFLAR	YENİDEN TEST PERİYODU (*)
M = ORTA	<input type="checkbox"/> Toz Dolgu Maddesi/ Pigmentler / Sedefler / Opaklaştırıcılar	36 M 18M
	<input type="checkbox"/> Surfaktantlar	36M
	<input type="checkbox"/> Silikon, aktif içerikler ,waxlar	
N= DÜŞÜK	<input type="checkbox"/> Çözücüler	36M
	<input type="checkbox"/> Koruyucular	18M

Fondöten numunesi yapısında bir çok bitkisel ekstrakt ve mineral içerir. Bu yüzden zengin mineral içeriğiyle cildin ihtiyacı olan nemi tam olarak karşılar.

Aynı zamanda içeriğindeki dimetikon ve çözücüler bağlayıcı olarak görev yapmaktadır. Fenoksietanol etilhekzilglicerin, kapril glikol ve linoleic asit ise formülasyondaki koruyuculardır.

Gerekli durumlarda, aşağıdaki tablo 3A.2'de açıklanan metotlara göre hammaddelere de mikrobiyolojik analiz yapılır.

3A)2 Mikrobiyolojik Metotlar

METOT	TANIMLAMA
Mikrobiyoloji Toplam aerobik mezofilik bakteri, küf ve maya , patojen organizmalar.	Toplam aerobik mezofilik bakteriler için ; yüzeye yayma plaka yöntemi Küf ve maya bakterileri için; yüzeye yayma plaka yöntemi Patojen organizmalar için; çizgi ekim yöntemi Analiz sonuçları inkübasyon sonrası alınır.

Yukarda bahsedildiği üzere fenoksietanol, gram-negatif bakteriler de dahil birçok mikroorganizma türüne karşı antimikrobiyal özellik gösterir. Mantar ve diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek için kullanılan fenoksietanol, başka koruyucularla birlikte sıklıkla kombinasyon halinde kullanılır (örn: izotiyazolinon, organik asitler, parahidroksibenzoik asit). Kişisel bakım ürün formülasyonlarında, ürün çeşidine bağlı olarak %0.3-%1 oranlarında fenoksietanol kullanılır.

Fenoksietanol, kozmetik ürünlerde kullanılan aktif bir koruyucudur. Etilhekzil gliserin fenoksietanol ile birlikte kullanıldığında, mikroorganizmaların hücre zarındaki ara yüzey gerilimini etkileyerek fenoksietanolün koruyucu aktivitesini artırır.

Formülasyona dahil edilen tüm hammaddeler üretim hattına alınmadan önce giriş kalite testlerine tabi tutulmalıdır. Kriterleri sağlamayan hammaddeler üretim hattına alınmamalıdır. Temin edilen bütün hammaddelerin MSDS ve TDS bilgileri Kalite Kontrol Birimi tarafından onaylanmalıdır. Mikrobiyolojik analizlerde kullanılan materyaller Liofilchem and Merck tarafından kalite sertifikalarıyla birlikte tedarik edilmiştir.

3B) Bitmiş ürünün mikrobiyolojik kalitesi

İyi Üretim Uygulamaları ve Mikrobiyolojik Kalite Çalışmaları çerçevesinde takip edilecek spesifik sağlık önlemleri, temizlik, ve kontrol prosedürleri belirlenmelidir. Belirlenen prosedürler, kullanılan alet, ekipman, hammadde ve

yarımamullerin temiz ve patojen mikroorganizmalardan uzak olmasını ve aynı zamanda üretimde çalışan personel ve depolama alanlarının da mikrobiyolojik olarak kriterleri sağlamasını kapsamaktadır.

Bitmiş ürünün kalitesini belirleyen en önemli parametre o ürünün mikrobiyolojik kalitesidir. Bu yüzden her ürün piyasaya sunulmadan önce ve sonra Hijyen Risk Değerlendirmesi yapılır. Hijyen Risk Değerlendirmesi kuralları aşağıdaki listede sıralanmıştır:

Hijyen Risk Değerlendirmesi kuralları:

- Formülasyon koruyucu kullanmayı gerektiriyor mu?
- Ürünün kendi kendini koruma derecesi değerlendirilmelidir.
- pH
- Su Aktivitesi
- Negatif bileşenler (organizmaların yaşamasına yardım eden)
- Pozitif bileşenler (organizmaları öldürmeye/kontrol etmeye yardım eden)
- Ürün ambalajı değerlendirilmelidir.
- Birebir temas edilen ürünün meydana getirdiği riskler
- Malzeme örn: kağıt / kart
- Tarama-zorlama Testi (Koruyucu Etkinlik Testi)
- Korunan-korunamayan formülasyonlar, küf-maya ve bakterilere karşı test edilir.

Çünkü kozmetik ürünlerin koruyucu etkinliğinin deneysel olarak ölçülmesi, kullanım ve depolanma sırasında mikrobiyolojik stabilitesini temin etmek amacıyla hayati önem taşımaktadır. Tarama-zorlama Testi (Koruyucu Etkinlik Testi) bütün kozmetik ürünler için zorunlu bir prosestir.

Mikrobiyolojik Kalite Kılavuzu'nu (SCCNFP/0004/98) sağlamak amacıyla aşağıdaki kısıtlamalar takip edilir:

Bitmiş ürünün mikrobiyolojik kalitesine bakılırken, mikrobiyolojik aktivitesi olmayan bir çözücü (nötralizant) içerisinde filtrasyon ve dilusyon yöntemleri kullanılarak ürünün çözeltisi hazırlanır. Mikrobiyolojik testler ve taramalar uzman personel tarafından yapılmalıdır.

Ürün geliştirme aşamasında, kozmetik ürünün formülasyonunda olması planlanan koruyucunun etkinliği, mikrobiyolojik stabilitesi mutlaka değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme daha önce de bahsedildiği üzere tarama-zorlama testleriyle yapılır. Bu test, formülasyondaki koruyucunun mikrobiyolojik olarak bir risk teşkil etmediğini ve kullanım sırasında herhangi bir enfeksiyona yol

açmayacağını ispatlamak açısından bir zorunluluktur. Mikrobiyal kaliteyi belirlemek için kullanılan mikroorganizmalar; *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*'dir.

Fondöten numunesi yağ bazlı bir kozmetik ürün olduğu için, mikrobiyolojik kalitesine kategori 1'e göre karar verilir.

Kategori 1:

Yaşayabilir toplam aerobik mezofilik mikroorganizma sayısı 0.1 g or 0.1 ml üründe 100 cfu/g or 100 cfu/ml'yi geçmemelidir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*, *Escherichia coli* patojen mikroorganizmaları Kategori 1'e göre 0.5 g ya da 0.5 ml kozmetik üründe hiç tayin edilmemelidir.

4) Safsızlıklar, kalıntılar, ambalaj materyali bilgisi hakkında bilgi

Fondöten numunesi formülasyonundaki tüm hammaddeler, Yasaklı Maddeler Kozmetik Yönetmeliği Ek II 76/768/EEC ve Tehlikeli Maddeler Yönetmeliği 67/548/EEC Ek I'de listelenmemiştir. Bu sebepten dolayı insan sağlığına aykırı yan etkilere yol açmaz. Fondöten numunesi içeriğinde kullanılan maddelerin hepsi kozmetik ürünlerde sıklıkla kullanılan malzemelerdir. Bu içeriklerin hiçbiri Kozmetik Yönetmeliği 76/768/EEC ve Tehlikeli Maddeler Yönetmeliği 67/548/EEC'de listelenmemiştir. Bu sebepten dolayı, hiç bir olası olumsuz yan etkiden söz edilemez.

Formülasyon içerisinde CI 77891, CI 77492, CI77491, CI77499 gibi izin verilen renkler vardır. Ürün üreticisi/imalatçısı hammaddelerinin 1223/2009 Kısıtlaması ile uyumlu olmasından ve mümkün olduğu sürece Komisyon Yönetmeliği 95/45/EC'de belirtilen saflık kriterinin sağlanmasından emin olmak zorundadır.

Hammaddeler içinde; tüm hammaddelerin spesifikasyonları, tedarikçilerden gelen bilgiler (içeriğin kaynağı, sentezlenme prosedürü, kullanılan methodlar) göz önünde buldurulak değerlendirilmiştir. Bazı kalıntılar için yasal konsantrasyon sınırlamaları vardır, bu sınırlar aşıldığı takdirde, güvenlik ile ilgili önlemler alınmaktadır. Ürünlerin içeriğindeki Hammaddelerin Teknik Dökümanları ve

Malzeme Güvenlik Dökümanları değerlendirilmiş ve yasal sınırların üzerinde bir maddeye rastlanmamıştır.

Pigmentlerin formülasyonların içeriğindeki ağır metal oranı üzerinde çok önemli bir etkisi vardır. Bu sebepten dolayı, daha kaliteli ürünler kullanmak ve teknik döküman, analiz sertifikası ve malzeme güvenlik dökümanları yanısıra ağır metal analiz raporlarına ulaşmak için MERCK, BASF, ECKART gibi markalardan numune tedarik edilerek risk azaltılmıştır.

Paket üzerindeki içindikiler listesi, Avrupa Kozmetik Direktifi uyarınca, hammaddelerin kullanım oranları göz önünde bulundurularak, giderek azalan şekilde listelenmiştir.

Ürün deriye uygulandığında, gerekli hesaplamalar ürünün tamamının deri tarafından emildiği varsayılarak yapılmıştır. Listelenmiş bütün içeriğin tamamı deri tarafından emildiğinde dahi, MoS değerleri 100'den büyük çıkmaktadır, bu sebepten dolayı belirlenmiş oranlarda kullanmak güvenlidir.

Üründeki safsızlıkların ve kullanılan ambalajın analizi için, tedarikçilerden alınan bütün veriler değerlendirilir ve bitmiş ürün üzerinde olumsuz etkisi olabilecek maddeler kabul edilmez. Ayrıca ürün ambalajı içerisinde herhangi bir ftalat molekülü bulunmamalıdır.

Ftalat molekülü:

Ftalatlar; Di (2- etilhekzil) ftalat (DEHP) (EPA) , di- izooktil ftalat (Diop) (Marshall) , dibutil ftalat (DBP) (PETKİM) di-izobutil ftalat (DIBP) , dietil ftalat (DEP) (EPA) , di- izodesil ftalat (DIDP) (Plastelina). Ftalatlar, ya da ftalat esterler, ftalik asit esterleridir ve genellikle esnekliklerini artırmak için plastiklere eklenir. Sert plastik olan polivinilkloriti esnek plastiğe çevirmede kullanılırlar. Plastiklere eklendiklerinde uzun polivinil moleküllerin birbirleri üzerinde kaymasına izin verirler. Suda çözünürlükleri düşük, yağda çözünürlükleri yüksek ve uçuculukları düşüktür. Kanserojen maddelerdir. En çok bilinen ftalat DEHP [di(2etilheksil)] ftalat'ın insanlarda kansere neden olduğu IARC (International Agency For Research on Cancer–Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı) tarafından kabul edilmiştir.

Fondöten numunesi ambalaj bilgileri;

Baz: Cam

Baz Rengi: Mat Transparan

Pompa rengi Koyu Mavi, Metalik

Kapak rengi : Koyu Mavi, Transparan

Sleeve için ; Kağıt tipi-UPM

Ürünün ambalaj materyali incelendiğinde herhangi bir kalıntıya raslanmamıştır. Ambalaj yapısında ftalat molekülü yoktur ve stabilite testi sonrası ürünün ambalajında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

5) Normal ve makul olarak öngörülebilir kullanım

- a)Ürünün kullanım alanı; yüz
- b)Ürünün kullanım sıklığı; günde 1 defa
- c)Ürünün etiketinde yer alan uyarılar; çocuklarınıza uygulamayınız
- d)Normal ve makul öngörülebilir kullanım; sünger ve ya fırça yardımı ile yüzünüze uygulayınız.

6) Kozmetik ürüne maruziyet

Ürün tipi : Durulanmayan

Uygulama yerleri: Yüz, 1/2

Uygulanan ürünün deriye temas ettiği alan (cm²): 565

Uygulanan ürünün miktarı(g): 0.51 g

Uygulanan ürünün temas süresi ve uygulama sıklığı: 1/day

Normal ve makul öngürebilir maruz kalma yolları(s) : Dermal (Ağız yoluyla herhangi bir maruziyet yoktur)

Hedeflenen (veya maruz kalan) kişiler : Yetişkinler

7) Formülde yer alan maddelere maruziyet

INCI Name of Substance	Concentration (%)	Retention Factor ®	Dermal Absorption DAa (µg/cm ²)	Dermal Absorption DAp (%)	SED (mg/kg bw/day)
NYLON-12	8	1	-	100	0,632
PROPYLENE GLYCOL	6	1	-	100	0,474
Dimethicone	5,3	1	-	100	0,4187
CI 77492	5	1	-	100	0,395
ISODECYL NEOPENTANOATE	4,6	1	-	100	0,3634
ISODODECANE	3,5	1	-	100	0,2765
DISTEARDIMONIUM HECTORITE	3,4	1	-	100	0,2686
TRIMETHYLSILOXYSILICATE	3,3	1	-	100	0,2607
HEXYL LAURATE	3,2	1	-	100	0,2528
POLYGLYCERYL-4 STEARATE	3	1	-	100	0,237
AQUA	25	1	-	100	1,975
CETYL PEG/PPG-10/1 DIMETHICONE	2,6	1	-	100	0,2054

CYCLOPENTASILOXANE	16	1	-	1,5	0,01896
CI 77891	16	1	-	100	1,264
HYDROGENATED POLYISOBUTENE	15	1	-	100	1,185
BUTYLENE GLYCOL	11	1	-	100	0,869
CAPRYLYL GLYCOL	1,2	1	-	9	0.008532
CI 77491	1,2	1	-	100	0,0948
CI 77499	1,1	1	-	100	0,0869
STEAROXYMETHICONE/ DIMETHICONE COPOLYMER	0,7	1	-	100	0,0553
PROPYLENE CARBONATE	0,6	1	-	100	0,0474
AROMA	0,6	1	-	100	0,0474
TRIETHOXYCAPRYLYLSILANE	0,6	1	-	100	0,0474
PHENOXYETHANOL	0,4	1	-	100	0,02528
TOCOPHERYL ACETATE	0,4	1	-	100	0,0316
ZINC GLUCONATE	0,3	1	-	100	0,0237
LINOLEIC ACID	0,06	1	-	100	0,00474
ETHYLHEXYLGLYCERIN	0,04	1	-	100	0,001736
ECKLONIA CAVA EXTRACT	0,03	1	-	100	0,0237
CALCIUM GLYCEROPHOSPHATE	0,03	1	-	100	0,00237
MAGNESIUM GLUCONATE	0,03	1	-	100	0,00237

Formülde yer alan maddelere maruziyet (devam)

HIZIKIA FUSIFORME EXTRACT	0,006	1	-	100	0,000474
CODIUM TOMETOSUM EXTRACT	0,006	1	-	100	0,000474
GELIDIUM CARTILAGINEUM EXTRACT	0,006	1	-	100	0,000474
QUATERNIUM-90 SEPIOLITE	4,1	1	-	100	0,3239
QUaternium-90 MONTMORILLONITE	1,5	1	-	100	0,1185
MAGNESIUM GLYCEROPHOSPHATE	0,03	1	-	100	0,00237
ARTEMETIN	0,003	1	-	100	0,000237
GELIDIUM CARTILAGINEUM EXTRACT	0,006	1	-	100	0,000474

$$SED = A \text{ (mg / kg body weight / day)} \times C(\%) / 100 \times DAp (\%)/100$$

8) Formülasyonda Yer Alan Hammaddelerin Toksikolojik Verileri

NYLON-12

LD50

Akut Oral Toksikite (sıçan) : LD50 > 5 g/kg

PROPYLENE GLYCOL LD50

LD50 (Ağızdan) sıçan 22,000 MG/KG BWT

LD50 (Cilt) Tavşan. 20,800 MG/KG BWT

DIMETHICONE

LD50: Akut: >20000 mg/kg [Fare]. LC50: N/A

CI 77492

LD50

Akut Oral Toksikite: LD50: >34000 mg/kg (sıçan)

ISODECYL NEOPENTANOATE LD50

LD50 N/A

DISTEARDIMONIUM HECTORITE LD50

LD50;N/A

TRIMETHYLSILOXYSILICATE LD50

Oral LD50 > 1 g/kg (fare).

HEXYL LAURATE LD50

Oral LD50: >5000 mg/kg (sıçan)

CETYL PEG/PPG-10/1 DIMETHICONE

LD50

Akut Oral Toksikite: LD50> 5000 mg/kg (Wistar sıçanı)

CYCLOPENTASILOXANE

LD50

Akut Oral Toksikite: (LD50): >24134 mg/kg [Sıçan]. Doz: 8.67 mg/l (4 saat) LD50 [tavşan] - Route: Doz >16 ml/kg

CI 77891

LD50 Oral: 10000 mg/kg

ISODODECANE

Oral LD50 (sıçan) > 2000 mg/kg

LD50 Dermal: N/A

BUTYLENE GLYCOL

Oral LD50: 18.6 30 g/kg (sıçan); hayvanlar üzerinde tespit edilen toksik bir etkisi yoktur.

LD50, guinea pig >20 g/kg

CI 77491

LD50 (oral) > 10 g/kg (sıçan)

CI 77499

LD50 (oral) > 10 g/kg (sıçan)

PROPYLENE CARBONATE

Akut oral toksisite (LD50): 20700 mg/kg [Fare]. Akut Dermal Toksisite (LD50): 20001 mg/kg [Tavşan].

TRIETHOXYCAPRYLYLSILANE

Tavşan, LD50: 5.91mL/Kg; sıçan oral LD50: 10.06mL/Kg.

PHENOXYETHANOL

Akut oral toksisite LD50 oral sıçan : 1.260 mg/kg Cilt tahrişi Az miktarda tahriş vardır. Göz tahrişi Orta seviyede tahriş vardır. Üreme bozukluklarına neden olabilir

TOCOPHERYL ACETATE

Akut Oral Toksisite (LD50): 5000 mg/kg [Fare].

LINOLEIC ACID

Akut Oral Toksisite (LD50): 3200 mg/kg [Sıçan].

ETHYLHEXYLGLYCERIN

Akut Oral Toksisite (LD50): 1260 mg/kg [Sıçan]

Akut Dermal Toksisite (LD50): 5000 mg/kg [Tavşan].

$$\text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}} \geq 100$$

INCI	SED (mg/kg bw/day)	NO(A)EL (mg/kg/bw day)	MoS [NO(A)EL/SED]	AÇIKLAMA
NYLON-12	0,632	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
PROPYLENE GLYCOL	0,474	13200	27848,1	hammaddenin bu konsantrasyonda kullanılması uygundur, hesaplama sonucunda MoS>100
DIMETHICONE	0,4187	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
CI 77492	0,395	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
ISODECYL NEOPENTANOATE	0,3634	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
ISODODECANE	0,2765	3000	10849.90	hammaddenin bu konsantrasyonda kullanılması uygundur, hesaplama sonucunda MoS>100
DISTEARDIMONIUM HECTORITE	0,2686	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.

INCI	SED (mg/kg bw/day)	NO(A)EL (mg/kg/bw day)	MoS [NO(A)EL/SED]	AÇIKLAMA
TRIMETHYLSILOXYSILICATE	0,2607	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
HEXYL LAURATE	0,2528	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
PEG/PPG-18/18 DIMETHICONE	0,2528	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
POLYGLYCERYL-4 STEARATE	0,237	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
AQUA	1,975	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
CETYL PEG/PPG-10/1 DIMETHICONE	0,2054	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.

INCI	SED (mg/kg bw/day)	NO(A)EL (mg/kg/ bw day)	MoS [NO(A) EL/SED]	AÇIKLAMA
CI 77891	1,264	4400	3481,012	hammadenin bu konsantrasyonda kullanılması uygundur, hesaplama sonucunda MoS>100
HYDROGENATED POLYISOBUTENE	1,185	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammadenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
CYCLOPENTASILOXANE	0,01896	1600	84388.18	hammadenin bu konsantrasyonda kullanılması uygundur, hesaplama sonucunda MoS>100
BUTYLENE GLYCOL	0,869	6000	6904.487	hammadenin bu konsantrasyonda kullanılması uygundur, hesaplama sonucunda MoS>100
CAPRYLYL GLYCOL	0,008532	300	35161,74	hammadenin bu konsantrasyonda kullanılması uygundur, hesaplama sonucunda MoS>100
CI 77491	0,0948	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammadenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
CI 77499	0,0869	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammadenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
STEAROXYMETHICONE/ DIMETHICONE COPOLYMER	0,0553	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammadenin toksik olduğuna d

STEAROXYMETHICONE/ DIMETHICONE COPOL- YMER	0,0553	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
PROPYLENE CARBONA- TE	0,0474	5000	105485,2	hammaddenin bu konsantrasyonda kullanılması uygundur, hesamlama sonucunda MoS>100
AROMA	0,0474	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
TRIETHOXYCAPRYLYL- SILANE	0,0474	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
PHENOXYETHANOL	0,02528	300	19778,48	hammaddenin bu konsantrasyonda kullanılması uygundur, hesamlama sonucunda MoS>100
TOCOPHERYL ACETATE	0,0316	2000	63291,13	hammaddenin bu konsantrasyonda kullanılması uygundur, hesamlama sonucunda MoS>100
ZINC GLUCONATE	0,0237	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
LINOLEIC ACID	0,00474	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.

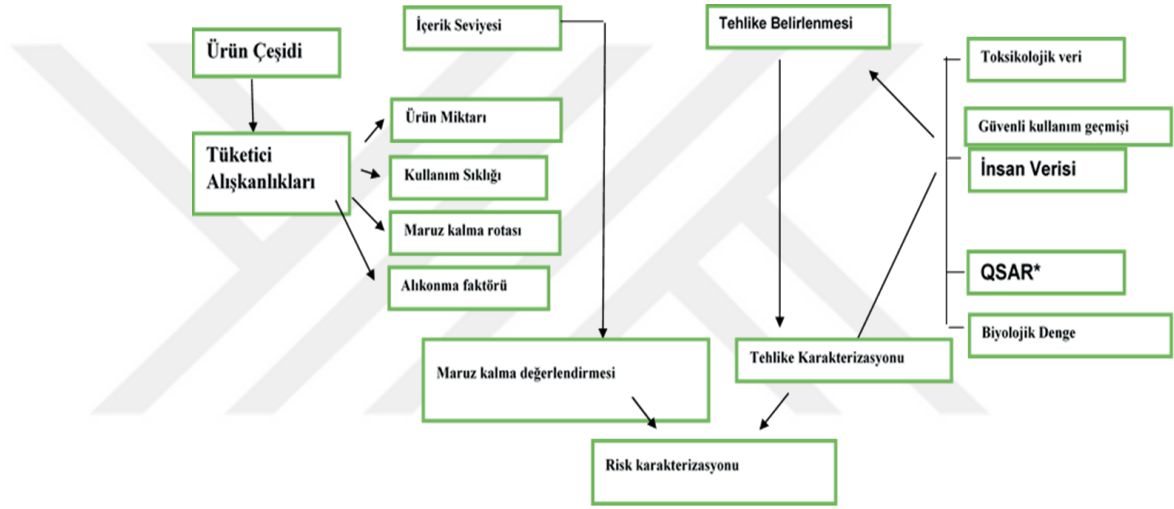
ETHYLHEXYLGLYCERIN	0,001736	50	28801,84	hammadenin bu konsantrasyonda kullanılması uygundur, hesaplama sonucunda MoS>100
ECKLONIA CAVA EXTRACT	0,00237	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
CALCIUM GLYCEROPHOSPHATE	0,00237	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
MAGNESIUM GLUCONATE	0,00237	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
HIZIKIA FUSIFORME EXTRACT	0,000474	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
CODIUM TOMENTOSUM EXTRACT	0,000474	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.

GELIDIUM CARTILAGINEUM EXTRACT	0,000474	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
MAGNESIUM GLYCEROPHOSPHATE	0,00237	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
TOTAL FREE FATTY ACIDS	0,158	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
ARTEMETIN	0,00237	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
QUATERNIUM 90 SEPIOLITE	0,3239	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.
QUATERNIUM 90 MONTMORILLONITE	0,1185	-	-	Hammadde NOAEL değeri bulunamadığından MoS değeri hesaplanamamıştır, fakat hammaddenin toksik olduğuna dair bir veri bulunamamıştır.

9) İstenmeyen etkiler ve ciddi istenmeyen etkiler

Üretim alanında yer alan ürünlerin ve içeriklerin tüketiciler için güvenliğini sağlamak amacıyla risk bazlı yaklaşım sistemini kullanmaktadır. Bu yaklaşımla yapılan testlerde üründe hiç bir ciddi istenmeyen etki tespit edilememiştir. Ürünlerin oluşturulması ve sonrasında aşağıda belirtilen parametrelerin her biri değerlendirilmeli, kriterler sağlanmadığı takdirde ürün piyasaya sunulmamalıdır.

9A) Ürün Değerlendirme Parametreleri



Kozmetik ürün piyasaya sunulduktan sonra herhangi bir olumsuzlukla karşılaşılması ihtimaline karşı her ürünün ambalajı üzerinde seri numarası bulundurulması gerekmektedir. Gerekli görülen durumlarda ürün raftan çekilebilmesi için seri numaralarının kutu veya ambalaj üzerinde yer alması gerekmektedir.

Ürün cilde uygulandığında %100 emildiği varsayılarak gerekli hesaplamalar yapılır. Bütün hammaddelerin cilt tarafından tamamen emilmesine rağmen, MoS değerleri 100'den büyük ise belirtilen yüzdelerde kullanmak tamamen güvenlidir.

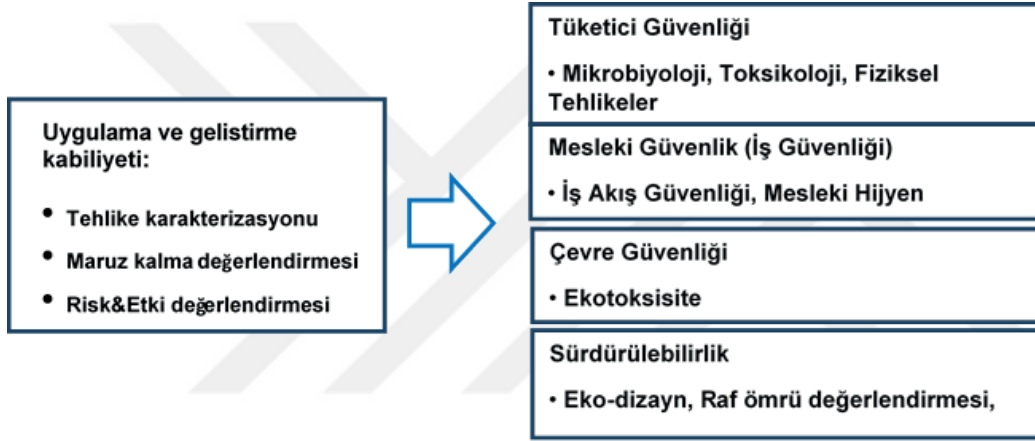
Ürün formülasyonunda alerjen içerikli parfüm kullanılmamıştır. Alerjen materyaller için ilgili ifra ürün belgeleri, ürün bilgi dosyalarında yer alacak şekilde dökümanite edilmelidir.

Aynı zamanda ürün içerisinde herhangi bir ağır metal varlığını tayin etmek için, ağır metal analizleri yaptırılmalıdır.

10) Kozmetik ürün hakkında bilgiler

Firmalar ürettikleri ürünlerin bilimsel verilere dayanarak ürün içeriğindeki hammaddelere maruz kalınması durumunda karşılaşılabilecek etkinin minimum seviyede olacağını kanıtlayabilmelidirler.

10A) Risk Değerlendirme Yöntem Grafiği



Kişisel bakım ürünleri birçok kişi tarafından yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bizim düşünce tarzımıza göre, kozmetik ürünler piyasaya sunulmadan önce olası yan etkileri derinlemesine araştırılmalıdır. Bu yüzden fondöten numunesi içerisinde yer alan hammaddelerin hepsi kozmetik ürünlerde sıklıkla kullanılan maddelerdir. Ürün formülasyonunda yer alan maddelerin hiç biri Kozmetik Yönetmeliği 76/768/EEC ve Tehlikeli Maddeler Yönetmeliği 67/548/EEC’de listelenmemiştir. Aynı zamanda yapılan dermatolojik testler sonucunda cilt toleransı göz önünde bulundurularak tahriş edici olarak sınıflandırılmamıştır.

KISIM B: KOZMETİK ÜRÜN GÜVENLİLİK DEĞERLENDİRMESİ

1) Değerlendirme sonucu

Ürünün kalite ve güvenliğini kanıtlamak amacıyla bütün içerik maddeleri için hesaplanması gereken önemli parametreler vardır. En önemlilerinden biri MoS değeri olan bu parametreler aşağıda açıklanmıştır:

MoS) değeri

MoS değeri, ürün bileşeninin güvenlik aralığıdır. Bütün belirgin absorpsiyon yolları dikkate alınarak ve deneyler sonucu gözlemlenen toksikolojik veriler ışığında belirlenen (NOAEL) değerine dayanarak sistemik etkiler ve (MoS) değeri hesaplanır.

Maddelerin toksikolojik güvenlik marjı (MoS değeri) 100'ün üzerinde olan ürünler güvenli kabul edilir. Burada güvenlik ile "tanımlanmış koşullar altında bir maddeye maruz kalınması durumunda olumsuz etkilerin oluşmayacağını uygulamalı olarak kesin bir şekilde kanıtlanmış olması" durumu ifade edilmektedir. Kozmetik ürünün içerdiği maddelerin toksikolojik profili değerlendirilirken lokal toksisite değerlendirmesi (mukoza, deri ve göz iritasyonu), deri hassasiyeti ve UV absorpsiyonu durumunda ışıkla indüklenen toksisite konularına özel önem verilmelidir.

NO(A)EL değeri

Hiç bir etkinin gözlemlenmediği en yüksek dozaj değeridir. 28 gün, 90 gün gibi uzun dönemlerde sıçanlarda, farelerde, tavşanlarda veya köpeklerde yapılan kronik toksisite testleri, karsinogenesite testleri, teratojenisite testleri, üreme toksisite testleri gibi pek çok testten elde edilen verilerdir. MoS hesabında elde edilen en düşük NO(A)EL değeri kullanılır. mg/kg, vücut ağırlığı/gün olarak tanımlanır.

Sistemik Maruz Kalma Dozajı (SED)

Bir kozmetik hammaddenin sistemik maruz kalma dozajıdır. Bu uygulanan maddenin vücut ağırlığı (kg başına) ve gün başına kan akışına karışması, böylece sistemik dolaşıma katılması beklenen miktardır. mg/kg, vücut ağırlığı/gün olarak tanımlanır. SED hesabı yapılırken ortalama olarak insan vücut ağırlığı 60 kg kabul

edilir ve hesaplamalar buna göre yapılır. SED aslında bir hesaplama değildir, bir tahmindir. Bir kozmetik bileşenin sistemik kullanılabilirliği, uygulanan son hali verilmiş kozmetik ürünün günlük miktarı, çalışma konusu bileşenin konstantasyonu, ilgili bileşenin dermal absorpsiyonu ve ortalama insan vücudu ağırlık değeri göz önünde bulundurularak tahmin edilir.

Ürün formülasyonlarında kullanılan maddelerin fizikokimyasal özelliklerinin uygunluğu Türkiye Cumhuriyeti ve Avrupa Kozmetik Yönetmeliği içeriğinde yer alan ekler çerçevesinde araştırılmıştır:

EK I/A Ekler İçin Açıklamalar

EK I/B Kozmetik Ürün Güvenlilik Raporu

EK II Kozmetik Ürünlerde Yasaklı Maddeler Listesi

EK III Aşağıdaki Sınırlamalar Dışında Kozmetik Ürünlerin İçermemesi Gereken Maddeler Listesi

EK IV Kozmetik Ürünlerde Kullanılmasına İzin Verilen Boyar Maddelerin Listesi

EK V Kozmetik Ürünlerde Kullanılmasına İzin Verilen Koruyucuların Listesi

EK VI Kozmetik Ürünlerde Kullanılmasına İzin Verilen UV Filtrelerin Listesi

Aynı zamanda, ambalajların üzerinde yer alması gereken bilgilerin uygunluğu da Kozmetik Yönetmeliğine göre değerlendirilmelidir.

Fondöten numunesi, uygulama alanı, kullanılan ambalaj, kullanım sıklığı ve yapılan analizler göz önüne alınarak insan sağlığı için tehlikeli olmayan bir ürün olarak değerlendirilmiştir. Kullanım sonrasında herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiştir. Yapılan dermatolojik testler çerçevesinde, 0.02 ml ürün bir parçaya emdirilerek 12 sağlıklı ve farklı cilt tipine sahip gönüllü yetişkin üzerinde 48 saat boyunca uygulanır. Fondöten numunesi için yapılan bu test sonucunda, ürünün herhangi bir tahriş edici etkisi görülmemiştir. Ayrıca, 30 ay süren mikrobiyolojik stabilite analizleri sonucunda da ürün kararlılığını korumuştur.

- Ürün bileşimi,
- Bitmiş üründe yer alan hammaddelerin fizikokimyasal özellikleri
- Bitmiş ürünün üretim aşaması
- Bitmiş üründeki hammaddelerin mikrobiyolojik kalitesi
- Bitmiş üründe yer alan kalıntılar
- Ambalaj malzemesinin özellikleri
- Bitmiş ürünün koruyucu etkinliği
- Hammaddelerin kimyasal yapısı ve toksikolojik özellikleri
- Gönüllü katılımcılar üzerinde yapılan denemeler/ İlgili literatür çalışmaları
- Tüketicinin bitmiş ürüne maruz kalma seviyesi
- Ürünün varsa istenmeyen etkilerini gösteren belge

Yukarıda sıralanan maddelerin hepsi kozmetik ürünün üretimden piyasaya sunulana kadar dikkat edilen parametreleridir.

2) Etiketle verilen uyarılar ve kullanma talimatları

Uygulama: Yüzünüze uygulayınız.

Uyarı: Çocuklar üzerine uygulamayınız.

3) Gerekçelendirme

Fondöten numunesi formülasyonundaki tüm hammaddeler, Yasaklı Maddeler Kozmetik Yönetmeliği Ek II 76/768/EEC ve Tehlikeli Maddeler Yönetmeliği 67/548/EEC Ek I'de listelenmemiştir. Bu sebepten dolayı insan sağlığına aykırı yan etkilere yol açmaz. Formülasyon içerisinde CI 77891, CI 77492, CI77491, CI77499 gibi izin verilen renkler vardır. Ürün üreticisi/imalatçısı hammaddelerinin 1223/2009 Kısıtlaması ile uyumlu olmasından ve mümkün olduğu sürece Komisyon Yönetmeliği 95/45/EC'de belirtilen saflık kriterinin sağlanmasından emin olmak zorundadır.

İlgili yönetmelikler doğrultusunda kısıtlamaya sahip olan hammaddeler, belirtilen sınırlar içerisinde dir.

Paket üzerindeki içindekiler listesi, Avrupa Kozmetik Direktifi uyarınca, hammaddelerin kullanım oranları göz önünde bulundurularak, giderek azalan şekilde listelenmiştir.

Ürün deriye uygulandığında, gerekli hesaplamalar ürünün tamamının deri tarafından emildiği varsayılarak yapılmıştır. Listelenmiş bütün içeriğin tamamı deri tarafından emildiğinde dahi, MoS değerleri 100'den büyük çıkmaktadır, bu sebepten dolayı belirlenmiş oranlarda kullanmak güvenlidir.

MoS değerleri hesaplanamayan hammaddeler için, ürün güvenliğini gösteren makaleler araştırılmış ve bu hammaddeleri kozmetik ürünler içerisinde kullanmanın tamamen güvenli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. İlgili makaleler ürün bilgi dosyalarında mevcuttur. (bkz: www.cir-safety.org)

İçerik hesaplamaları tedarikçi firmalardan temin edilen MSDS, TDS ve analiz sertifikaları göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

B.3)1 Avrupa Ağır Metal Kısıtlamaları

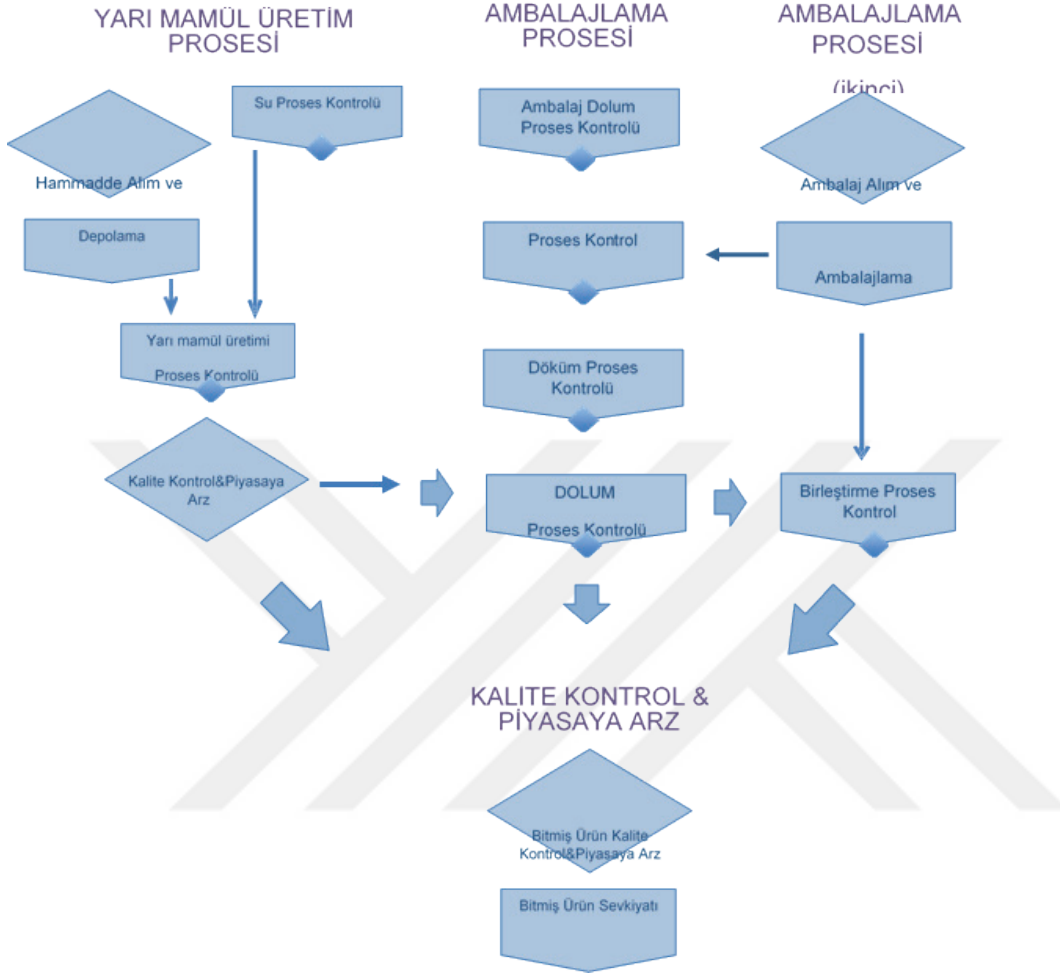
	Kanada	Almanya	Diğer Avrupa Ülkeleri				
Ağır Metal							
Kurşun	10 ppm	20 ppm	20 ppm topikal, 10 ppm mideye alınmış	20 ppm	10 ppm	10 ppm	10 ppm
Arsenik	3 ppm	5 ppm	3 ppm	5 ppm	3 ppm	3 ppm	3 ppm
Cadmium	3 ppm	5 ppm	3 ppm	5 ppm	1 ppm	5 ppm	3 ppm
Civa	3 ppm	1 ppm	1 ppm	1 ppm	1 ppm	1 ppm	1 ppm
Antimon	5 ppm	10 ppm	olmamalı	10 ppm		2 ppm	5 ppm
Mangan							
Krom				100 ppm	100 ppm	100 ppm	100 ppm
Çözünür Nikel				200 ppm (Ni)	200 ppm (Ni)	200 ppm (Ni)	200 ppm
Aluminyum							

12 gönüllü üzerinde yapılan dermatolojik testler sonucunda (sertifika numarası; 15 24 02223), herhangi bir iritasyon gözlenmemiştir.

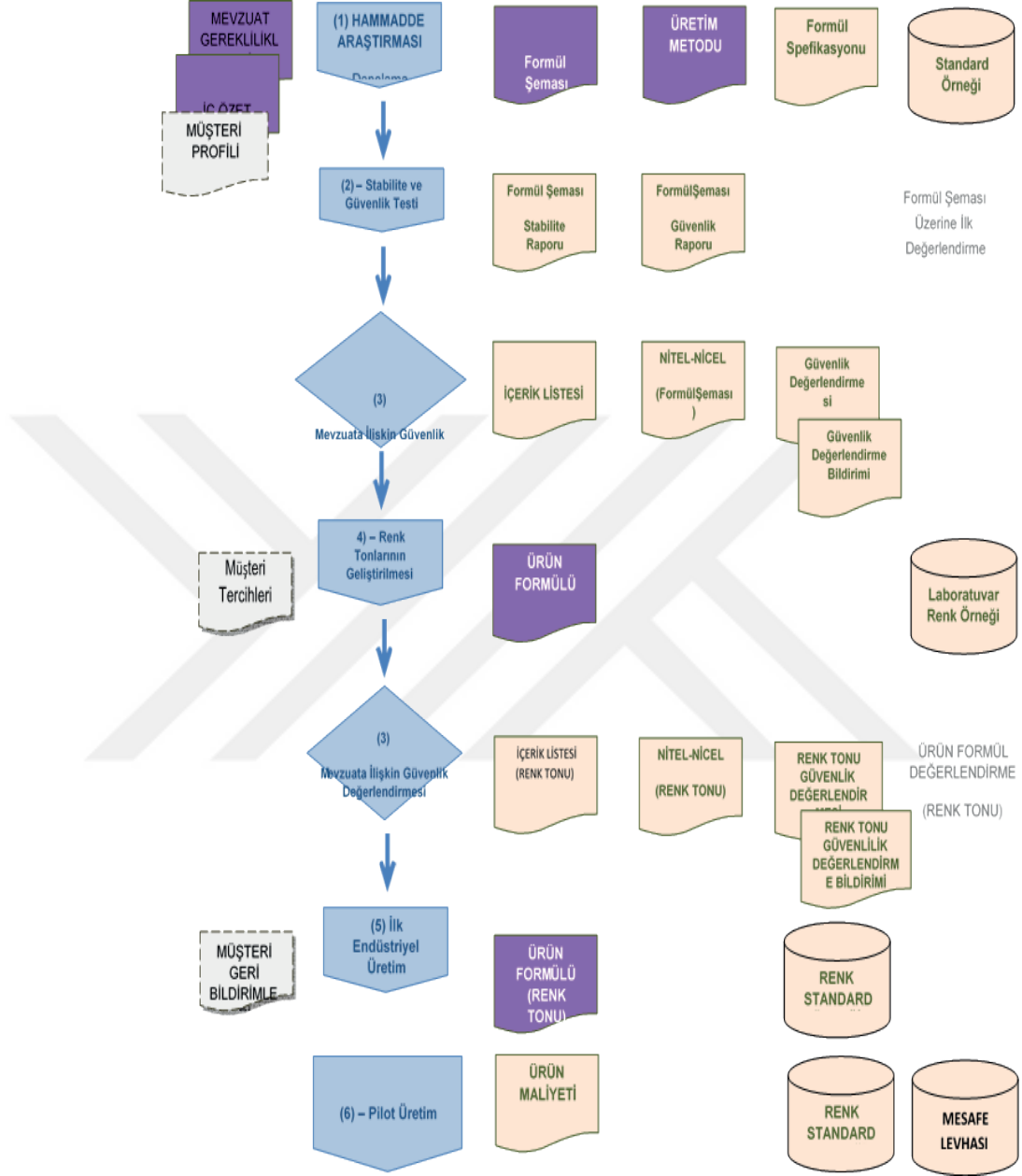
Mikrobiyolojik koruyucu etkinlik testi ise SKOPBIO tarafından yaptırılmış ve olumsuz bir sonuçla karşılaşılmamıştır. (sertifika numarası; 15030845)

Özetlemek gerekirse, ürün geliştirme ve proses kontrol aşamasında Figür B.3.2 ve Figür B 3.3'te belirtilen aşamaların hepsi gerçekleştirilir. Gerekli kontroller ilk adımdan ürün piyasaya sürülene kadar yapılmaya devam etmelidir.

B.3)2 Proses Kontrolleri



B.3)3 Proses Kontrolleri



EK II

FONDOTEN NUMUNESİ AKREDİTE LABORATUVAR TEST SONUÇLARI



BİLİM[®]
Kozmetik ve Endüstriyel Ürün
Analiz Laboratuvarı

FINDIKZADE
Şehremini Mah. Kızılelma Cad.
No:6 Kat:1-6 (Denizbank Üstü)
Fındıkzade, Fatih 34104 İSTANBUL
Tel.: 0212 588 42 48 (Pbx)
Faks: 0212 530 10 60-65

www.bilim.gen.tr

e-posta: kozmetik@bilim.gen.tr

ANALİZ RAPORU

Rapor Türü : Özel İstek	Rapor No : A-16785
Numuneyi Gönderen Firma;	Numunenin; Rapor Tarihi ve Saati : 26.04.2016 16:49
Adı : Özge AKYÜZ	Adı : Fondöten Numunesi
Adresi : Ege Üniversitesi Erzene, Gençlik Caddesi, 35040 Bornova/İzmir	Miktarı : 250 gr
Telefon/Faks : 0554 853 89 29	Sıcaklığı : 12
Yetkili Adı : Özge AKYÜZ	Ambalajı : Steril Plastik Kap
Üretici Firma : -	ÜT. - SKT. : -
Marka : -	Lot No : -
	Geliş Şekli : Kargo
	Geliş Tarihi : 25.03.2016 12:00
	Başlama Tarihi : 25.03.2016
	Bitiş Tarihi : 30.03.2016

SONUÇ

Analiz Adı	Sonuç	Birim	Ö.B.	G.K.	Ö.L.	Referans Değerler	Metot(lar)	Değerlendirme
Kalsiyum	178,4	mg/kg				Bulunmalı.	İşletme İçerisi Metot-Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri	Uygun
Magnezyum	151,8	mg/kg				Bulunmalı.	İşletme İçerisi Metot-Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri	Uygun
Çinko	636,6	mg/kg				Bulunmalı.	İşletme İçerisi Metot-Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri	Uygun

Referans Değerler Hakkında;

- Referans Değerler müşteri beyanatında ürünün minerali fondöten olduğu belirtildiği için uygunluk değerlendirmesi bu değerlere göre yapılmıştır.

Ö.B. Ölçüm Belirsizliği G.K. Geri Kazanım Ö.L. Ölçüm Limiti * Sembolün sağındaki rakam üslû sayıları ifade eder.

Deney Laboratuvarı olarak faaliyet gösteren Bilim Laboratuvarları AB-0453 dosya numarası ile TS EN ISO/IEC 17025:2012 standardına göre akredite edilmiştir.

Türk Akreditasyon Kurumu (TÜRKAK) deney raporlarının tanınırlığı konusunda Avrupa Akreditasyon Birliği (EA) ile Çok Taraflı Anlaşma ve Uluslararası Laboratuvar Akreditasyon Birliği (ILAC) ile karşılıklı tanıma anlaşması imzalamıştır.

Rapor Sonu

Canan DELER
Gıda Teknikeri
Numune Kabul ve Raporlama Sorumlusu

TASDİK OLUNUR

26.04.2016
Ece CİTİLCİ
Uzman Mikrobiyolog
Laboratuvar Müdürü

Gözde DEMİRKAN
Kozmetik ve Endüstriyel Ürün Analiz
Bölüm Koordinatörü

** İşaretili analizler akreditasyon kapsamındadır.

- 1 - Analiz sonuçları yukarıda belirtilen numune için geçerlidir.
- 2 - Bilim Sağlık ve Laboratuvar Hiz. Tic. Ltd. Şti.'nin izni olmadan tamamı ya da bir bölümü çoğaltılamaz, yayınlanamaz ve reklam amacıyla kullanılamaz.
- 3 - Adli ve idari işlemler amacıyla kullanılamaz.
- 4 - İslak imzasız raporlar geçersizdir.

Sayfa : 1 / 1
11.04.2014/11
P15-NK-F01.9

BİLİM Sağlık ve Lab. Hiz. Tic. Ltd. Şti.

K.M.Paşa V.D. 175 0054 686 - Tic. Sic. No: 340148 - 287730

FINDIKZADE: Şehremini Mah. Kızılelma Cad. No:6 K:1-6 (Denizbank üstü) 34104 Fındıkzade, Fatih-İST.

e-Posta: bilimlab@bilim.gen.tr

Tel: (0212) 588 42 48 (pbx)

Faks: (0212) 530 10 60-65

ANALİZ RAPORU

Rapor Türü : Özel İstek		Rapor No : A-16786	
Numuneyi Gönderen Firma;		Numunenin;	Rapor Tarihi ve Saati : 01.04.2016 16:53
Adı : Özge AKYÜZ	Adresi : Ege Üniversitesi Erzene, Gençlik Caddesi, 35040 Bornova/İzmir	Adı : Fondöten Numunesi	Miktarı : 250 gr
Telefon/Faks : 0554 853 89 29	Yetkili Adı : Özge AKYÜZ	ÜT. - SKT. : -	Sıcaklığı : 12
Üretici Firma : -	Marka : -	Lot No : -	Ambalajı : Steril Plastik Kap
		Geliş Şekli : Kargo	ÜT. - SKT. : -
		Geliş Tarihi : 25.03.2016 12:03	Lot No : -
		Başlama Tarihi : 25.03.2016	Geliş Tarihi : 25.03.2016 12:03
		Bitiş Tarihi : 31.03.2016	Başlama Tarihi : 25.03.2016
			Bitiş Tarihi : 31.03.2016

SONUÇ

Analiz Adı	Sonuç	Birim	Ö.B.	G.K.	Ö.L.	Referans Değerler	Metot(lar)	Değerlendirme
* Arsenik (As)	Tespit edilemedi.	mg/kg	-	-	0,009	Bulunmamalı.	İşletme İçi Metot-Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri	Uygun
* Kurşun (Pb)	Tespit edilemedi.	mg/kg	-	-	0,68	Bulunmamalı.	İşletme İçi Metot-Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri	Uygun
* Cıva (Hg)	Tespit edilemedi.	mg/kg	-	-	0,001	Bulunmamalı.	İşletme İçi Metot-Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri	Uygun

Referans Değerler Hakkında;

- Referans Değerler müşteri beyanatında ürünün mineralli fondöten olduğu belirtildiği için uygunluk değerlendirmesi bu değerlere göre yapılmıştır.

Ö.B. Ölçüm Belirsizliği G.K. Geri Kazanım Ö.L. Ölçüm Limiti * Sembolün sağındaki rakam üslu sayıları ifade eder.

Deney Laboratuvarı olarak faaliyet gösteren Bilim Laboratuvarları AB-0453 dosya numarası ile TS EN ISO/IEC 17025:2012 standardına göre akredite edilmiştir.

Türk Akreditasyon Kurumu (TÜRKAK) deney raporlarının tanınırılığı konusunda Avrupa Akreditasyon Birliği (EA) ile Çok Taraflı Anlaşma ve Uluslararası Laboratuvar Akreditasyon Birliği (ILAC) ile karşılıklı tanıma anlaşması imzalamıştır.

Rapor Sonu

Canan DELER
Gıda Teknikeri
Numune Kabul ve Raporlama Sorumlusu

TASDİK OLUNUR
01.04.2016
Ece ÇITILCI
Uzman Mikrobiyolog
Laboratuvar Müdürü

Gözde DEMİRKAN
Kozmetik ve Endüstriyel Ürün Analiz
Bölüm Koordinatörü

** İşaretili analizler akreditasyon kapsamındadır.

- 1 - Analiz sonuçları yukarıda belirtilen numune için geçerlidir.
- 2 - Bilim Sağlık ve Laboratuvar Hiz. Tic. Ltd. Şti.'nin izni olmadan tamamı ya da bir bölümü çoğaltılamaz, yayınlanamaz ve reklam amacıyla kullanılamaz.
- 3 - Adli ve idari işlemler amacıyla kullanılamaz.
- 4 - İstak imzasız raporlar geçersizdir.

Sayfa : 1/1
11.04.2014/11
P15-NK-F01.9



BİLİM®

Kozmetik ve Endüstriyel Ürün
Analiz Laboratuvarı

FINDIKZADE
Şehremini Mah. Kızılelma Cad.
No:6 Kat:1-6 (Denizbank Üstü)
Findıkzade, Fatih 34104 İSTANBUL
Tel.: 0212 588 42 48 (Pbx)
Faks: 0212 530 10 60-65

www.bilim.gen.tr

e-posta: kozmetik@bilim.gen.tr

ANALİZ RAPORU

Rapor Türü : Özel İstek	Rapor No : A-16785
Numuneyi Gönderen Firma;	Numunenin; Rapor Tarihi ve Saati : 26.04.2016 16:49
Adı : Özge AKYÜZ	Adı : Fondöten Numunesi
Adresi : Ege Üniversitesi Erzene, Gençlik Caddesi, 35040 Bornova/İzmir	Miktarı : 250 gr
Telefon/Faks : 0554 853 89 29	Sıcaklığı : 12
Yetkili Adı : Özge AKYÜZ	Ambalajı : Steril Plastik Kap
Üretici Firma : -	ÜT. - SKT. : -
Marka : -	Lot No : -
	Geliş Şekli : Kargo
	Geliş Tarihi : 25.03.2016 12:00
	Başlama Tarihi : 25.03.2016
	Bitiş Tarihi : 30.03.2016

SONUÇ

Analiz Adı	Sonuç	Birim	Ö.B.	G.K.	Ö.L.	Referans Değerler	Metot(lar)	Değerlendirme
Kalsiyum	178,4	mg/kg				Bulunmalı.	İşletme İçi Metot-Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri	Uygun
Magnezyum	151,8	mg/kg				Bulunmalı.	İşletme İçi Metot-Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri	Uygun
Çinko	636,6	mg/kg	-	-	-	Bulunmalı.	İşletme İçi Metot-Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri	Uygun

Referans Değerler Hakkında;

- Referans Değerler müşteri beyanatında ürünün minerali fondöten olduğu belirtildiği için uygunluk değerlendirmesi bu değerlere göre yapılmıştır.

Ö.B. Ölçüm Belirsizliği G.K. Geri Kazanım Ö.L. Ölçüm Limiti * Sembolün sağındaki rakam üslü sayıları ifade eder.

Deney Laboratuvarı olarak faaliyet gösteren Bilim Laboratuvarları AB-0453 dosya numarası ile TS EN ISO/IEC 17025:2012 standardına göre akredite edilmiştir.

Türk Akreditasyon Kurumu (TÜRKAK) deney raporlarının tanınırlığı konusunda Avrupa Akreditasyon Birliği (EA) ile Çok Taraflı Anlaşma ve Uluslararası Laboratuvar Akreditasyon Birliği (ILAC) ile karşılıklı tanıma anlaşması imzalamıştır.

Canan DELER
Gıda Teknikeri
Numune Kabul ve Raporlama Sorumlusu

TASDİK OLUNUR

26.04.2016

Ece ÇİTİLCİ

Uzman Mikrobiyolog

Laboratuvar Müdürü

Gözde DEMİRKAN
Kozmetik ve Endüstriyel Ürün Analiz
Bölüm Koordinatörü

Rapor Sonu

** İşaretili analizler akreditasyon kapsamındadır.:

- 1 - Analiz sonuçları yukarıda belirtilen numune için geçerlidir.
- 2 - Bilim Sağlık ve Laboratuvar Hiz. Tic. Ltd. Şti.'nin izni olmadan tamamı ya da bir bölümü çoğaltılamaz, yayınlanamaz ve reklam amacıyla kullanılamaz.
- 3 - Adli ve idari işlemler amacıyla kullanılamaz.
- 4 - İslak imzasız raporlar geçersizdir.

Sayfa : 1 / 1
11.04.2014/11
P15-NK-F01.9

SKOPBİO LABORATUVARLARI LİMİTED ŞİRKETİ

EXAMINATION AND ANALYSIS REPORT

Customer Name: Özge Akyüz Product Name: Foundation Sample Batch Number: 01 ÜT: 18.11.2016 STT: Kapak Açıldıktan Sonra 12 Ay Manufacturer: Özge Akyüz Receipt Date: 20.11.2016 Storage: Room Temperature	Analysis Start Date: 25.11.2016 Analysis Finish Date: 28.12.2016
--	---

LAB ID: 16030845

Product Name/Definiton: Foundation Sample

DESCRIPTION OF ANALYSIS: (Challenge Test- European Pharmacopoeia 5.1.3)

The content of a cosmetic sample is prepared as a standard (prepared from the corresponding microorganism strain) include the formulation of inoculation. Analysis carried out during the 28-day test is determined by the number of viable microorganisms. Calculated each time and the log reduction values for each strain and evaluation criteria of A or B is compared to the required minimum values.

ANALYSIS	ATCC	INOCULATION	DAY 0	DAY 2	DAY 7	DAY 14	DAY 28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	12,6x10 ⁷	12,1x10 ⁷	<10	<10	<10	<10
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538	18,5x10 ⁷	18,0x10 ⁷	<10	<10	<10	<10
<i>Escherichia coli</i>	8739	9,7x10 ⁷	9,5x10 ⁷	18,6x10 ⁴	<10	<10	<10
<i>Candida albicans</i>	10231	9,1x10 ⁶	8,8x10 ⁶	<10	<10	<10	<10
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	16404	5,8x10 ⁶	5,6x10 ⁶	1,7x10 ²	<10	<10	<10

Unit: cfu/g.

TEST MICROORGANISMS

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404
--	---	--------------------------------------	---------------------------------------	---

European Pharmacopoeia Criteria A and B Acceptance Point

Time	Criteria A					Criteria B			
	Day 2	Day 7	Day 14	Day 28		Time	Day 2	Day 7	Day 14
Bacteria	2 log	3 log	-	NI		-	-	3 log	NI
Mould	-	-	2 log	NI		-	-	1 log	NI
Yeast	-	-	2 log	NI		-	-	1 log	NI



Tel.: 0212 588 42 48 (Pbx)
Faks: 0212 530 10 60-65

BİLİM®

Kozmetik ve Endüstriyel Ürün
Analiz Laboratuvarı

FINDIKZADE
Şehremini Mah. Kızılelma Cad.
No:6 Kat:1-6 (Denizbank Üstü)
Fındıkzade, Fatih 34104
İSTANBUL



www.bilim.gen.tr

e-posta: kozmetik@bilim.gen.tr

A-18009

08.16

ANALYSIS REPORT

Type of Report : Private Request	Report Number : A-18009
Analysis Requested by;	Sample Details;
Name : Özge AKYÜZ	Name : Foundation Sample
Address : Ege Üniversitesi Erzene, Gençlik Caddesi, 35040 Bornova/İzmir	Qty/Pcs : 1 Pcs
Phone / Fax : 0554 853 89 29	Temperature (°C) : 21
Authorized Person : Özge AKYÜZ	Packing : Original Packaging
Manufacturer : Özge AKYÜZ	Date of Prod./Exp. : -
Brand : -	Lot Number : -
Address : -	Type of Delivery : Cargo
Exporter Company : -	Date Received : 07.06.2016 12:56
	Date Started : 07.06.2016
	Date Finished : 11.06.2016

RESULT

Name of Analysis	Result	Unit	U	Rec.	LOQ	Reference Ranges	Method/s	Conformity Assessment
* Cadmium (Cd)	Not Detected.	ppm	-	-	0,075	< 5	Inhouse Method-Atomic Absorption Spectrophotometer	Passed

About Reference Ranges;

- Reference Values Turkish Medicines and Medical Devices Agency Guide for Heavy Metal Impurities in Cosmetics products, conformity assessment is made according to these values.

U. Uncertainty of Measurement Rec. Recovery LOQ. Limit of Quantification *** The symbol express the exponential numbers
Turkish Accreditation Agency (TÜRKAK) is a signatory to the European co-operation for Accreditation (EA) multilateral Agreement (MLA) and to the International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) Mutual Recognition Arrangement (MRA) for the recognition Arrangement (MRA) for the recognition of test reports
Bilim Laboratuvarları accredited by TÜRKAK under registration number AB-0453 for TS EN ISO/IEC 17025:2012 as test laboratory

Canan DELER
Food Technician
Head of Sample Submission
and Reporting Unit

CONFIRMABLE
26.08.2016
Ecè CİTİLCİ
Microbiologist M.Sc
Manager of Laboratory

End of Report
Gözde DEMİRKAN
Coordinator of Cosmetics and
Industrial Product Section

*** Accredited test:

- 1 - Analysis results are valid for the sample mentioned above.
- 2 - This analysis report may not be used for advertising purposes, duplicated or published in whole or in part without permission of Bilim Sağlık ve Lab. Hiz. Tic. Ltd. Şti.
- 3 - This report may not be cited for judicial or administrative procedures.

Page : 1 / 1
11.04.2014/11
P15-NK-F01.10

BİLİM Sağlık ve Lab. Hiz. Tic. Ltd. Şti.

K.M.Paşa V.D. 175 0054 686 - Tic. Sic. No: 340148 - 287730

FINDIKZADE: Şehremini Mah. Kızılelma Cad. No:6 K:1-6 (Denizbank üstü) 34104 Fındıkzade, Fatih-İST. e-Posta: bilimlab@bilim.gen.tr Tel: (0212) 588 42 48 (pbx) Faks: (0212) 530 10 60 - 65



Tel.: 0212 588 42 48 (Pbx)
Faks: 0212 530 10 60-65

BİLİM®

Kozmetik ve Endüstriyel Ürün
Analiz Laboratuvarı

FINDIKZADE
Şehremini Mah. Kızılelma Cad.
No:6 Kat:1-6 (Denizbank Üstü)
Findıkzade, Fatih 34104
İSTANBUL



www.bilim.gen.tr

e-posta: kozmetik@bilim.gen.tr

A-18010

08.16

ANALYSIS REPORT

Type of Report : <i>Private Request</i>	Report Number : A-18010
Analysis Requested by;	Date and Time of Report : 26.08.2016 11:08
Name : Özge AKYÜZ	Name : Foundation Sample
Address : Ege Üniversitesi Erzene, Gençlik Caddesi, 35040 Bornova/İzmir	Qty/Pcs : 1 Pcs
Phone / Fax : 0554 853 89 29	Temperature (°C) : 21
Authorized Person : Özge AKYÜZ	Packing : Original Packaging
Manufacturer : Özge AKYÜZ	Date of Prod./Exp. : 01.03.2016 -
Brand : -	Lot Number : 2638/601
Address : -	Type of Delivery : Cargo
Exporter Company : -	Date Received : 07.06.2016 13:01
	Date Started : 07.06.2016
	Date Finished : 11.06.2016

RESULT

Name of Analysis	Result	Unit	U	Rec.	LOQ	Reference Ranges	Method/s	Conformity Assessment
* Cadmium (Cd)	Not Detected.	ppm	-	-	0,075	< 5	Inhouse Method-Atomic Absorption Spectrophotometer	Passed
* Mercury	Not Detected.	ppm	-	-	0,001	< 1	Inhouse Method-Atomic Absorption Spectrophotometer	Passed

About Reference Ranges;

- Reference Values Turkish Medicines and Medical Devices Agency Guide for Heavy Metal Impurities in Cosmetics products. conformity assessment is made according to these values.

U Uncertainty of Measurement Rec. Recovery LOQ Limit of Quantification *** The symbol express the exponential numbers.

Turkish Accreditation Agency (TURKAK) is a signatory to the European co-operation for Accreditation (EA) multilateral Agreement (MLA) and to the International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) Mutual Recognition Arrangement (MRA) for the recognition Arrangement (MRA) for the recognition of test reports.

Bilim Laboratuvarları accredited by TURKAK under registration number AB-0453 for TS EN ISO/IEC 17025:2012 as test laboratory

Canan DELER
Food Technician
Head of Sample Submission
and Reporting Unit

CONFIRMABLE
26.08.2016
Ece CİTİLİC
Microbiologist M.Sc
Manager of Laboratory

Gözde DEMİRKAN
Coordinator of Cosmetics and
Industrial Product Section

End of Report

*** Accredited test.

1 - Analysis results are valid for the sample mentioned above.

2 - This analysis report may not be used for advertising purposes, duplicated or published in whole or in part without permission of Bilim Sağlık ve Lab. Hiz. Ltd. Şti.

3 - This report may not be cited for judicial or administrative procedures.

BİLİM Sağlık ve Lab. Hiz. Ltd. Şti.

K.M.Paşa V.D. 175 0054 686 - Tic. Sic. No: 340148 - 287730

FINDIKZADE: Şehremini Mah. Kızılelma Cad. No:6 K:1-6 (Denizbank Üstü) 34104 Findıkzade, Fatih-İST.

e-Posta: bilimlab@bilim.gen.tr

Tel: (0212) 588 42 48 (pbx)

Faks: (0212) 530 10 60 - 65

Page : 1/ 1

11.04.2014/11

P15-NK-F01.10

TEST REPORT
15 24 02223

PATCH TEST REPORT

FOUNDATION SAMPLE

OZGE AKYUZ

DECEMBER 2016

**48 HOURS PATCH TEST
SKIN TOLERANCE ASSESSMENT
STUDY REPORT**

CERTIFICATE ID : 2016-7775 / 15 24 02223
DISTRIBUTOR : N/A
PRODUCT MANUFACTURED BY : OZGE AKYUZ
RECEIPT DATE : 7/11/2016
STUDY PERIOD : 20/12/2016 - 25/12/2016
LAB ID : 15 24 02223
PRODUCT NAME : FOUNDATION SAMPLE
BRAND : -
PRODUCT TYPE : LEAVE ON, FOUNDATION
LOT : NOT LISTED
STUDY SPONSOR : QACS Ltd
METHOD : 48 Hours occlusive patch tests

**ASSESSMENT OF SKIN TOLERANCE OF A COSMETIC PRODUCT AFTER A SINGLE
APPLICATION DURING 48 HOURS OCCLUSIVE PATCH ON 20 VOLUNTEERS**

TABLE OF CONTENTS

REGULATORY, CONFIDENTIALITY AND ARCHIVING	3
STUDY SUMMARY / ABSTRACT	4
TYPE AND OBJECTIVE OF THE STUDY	5
PANEL STUDIED, INCLUSION / NON INCLUSION CRITERIA	5
TEST MATERIAL	6
METHOD PRINCIPLE	7
CALCULATIONS	8
RESULTS	9
DISCUSSION AND CONCLUSION	11
RESULTS AUTHENTICITY	11

REGULATORY, CONFIDENTIALITY AND ARCHIVING

Regulatory

The study has been conducted by suitably trained, qualified and experienced personnel in accordance with the Declaration of Helsinki (1964) and subsequent revisions (World Medical Association, 1989, Council for International Organizations of Medical Sciences and the World Health Organization, 1993) and taking into consideration the requirements of Directives 2001/20/EC and 2005/28/EC relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use and the COLIPA Guidelines edited on 1997 for the "Product Test Guidelines for the Assessment of Human Skin Compatibility".

Precautions have been taken to avoid the possibility that participants in the study might experience undesirable effects.

Ethical requirements which have been taken into consideration in the planning of the study include:

- i) participants are informed volunteers selected after application of inclusion/non inclusion criteria
- ii) participants are aware of the purpose and nature of the study and of any foreseeable risks involved in participation in the study and have given written informed consent before the study starts;
- iii) a safety evaluation has been conducted on the product tested, before the study starts.
- iv) the test procedures conforms to national regulations.
- v) the Ethical Review Scientific Committee include medical, non-medical, appropriate experts and lay members; it has consider the general ethics of the test and verified that the safety and integrity of the participants in the test are protected, taking into account information on the ingredient(s);
- vi) all reasonable care has been taken to avoid causing excessive skin reactions or other adverse health effects in the participants during the study;
- vii) safety procedures are in place in the event of any unexpected/adverse reactions, including appropriate medical cover;
- viii) volunteers are rewarded for their time, inconvenience, etc., but the reward is not so great that it would persuade them to participate.

Confidentiality

Requirements of Law 2472/1997 on the Protection of Individuals with regard to the Processing of Personal Data are taken into consideration. Processing of volunteers personal data is carried out by doctors or other persons rendering medical services, provided that the Controller is bound by medical confidentiality or other obligation of professional secrecy, provided for in Law or code of practice, and data are neither transferred nor disclosed to third parties. Processing is carried out within the laboratory premises and relates to personal data of the volunteers, provided that the latter have given their consent and that such data are neither transferred nor disclosed to third parties. The anonymity of the volunteers is respected within all studies carried out in our laboratories. Each volunteer can be identified by the Investigator, the doctors and all the persons in charge of the study, thanks to his personal volunteer's code.

Archiving

The laboratory book which contains all the information (raw data and results) regarding the study and the study reports are kept in the laboratory archives during 2 years.

STUDY SUMMARY / ABSTRACT

ASSESSMENT OF SKIN TOLERANCE OF A COSMETIC PRODUCT AFTER A SINGLE APPLICATION DURING 48 HOURS OCCLUSIVE PATCH ON 20 VOLUNTEERS

CERTIFICATE ID : 2016-7775 / 15 24 02223
DISTRIBUTOR : N/A
PRODUCT MANUFACTURED BY : OZGE AKYUZ
RECEIPT DATE : 7/11/2016
STUDY PERIOD : 20/12/2016 - 25/12/2016
LAB ID : 15 24 02223
PRODUCT NAME : FOUNDATION SAMPLE
BRAND : -
PRODUCT TYPE : LEAVE ON, FOUNDATION
LOT : NOT LISTED
STUDY SPONSOR : QACS Ltd
TEST METHOD : Single application - 48 Hours occlusive patch tests
TIME(S) OF ASSESSMENT : 1 hour after patch removal, then after 24 & 48 hours (72 hours)
PANEL : 20 healthy adult volunteers
APPLICATION AREA : On the back
QUANTITY OF PRODUCT : 0,02 ml
METHODOLOGY ABSTRACT : Treatment sites are assessed before the first application of test material (baseline) and after treatment at 30 minutes after patch removal. Negative controls are used to facilitate evaluation. Skin reactions are scored throughout the test by the same experienced assessor, a dermatologist, who made the baseline assessment and under the same lighting source, following a pre-defined scoring scale. The quantification of the skin irritation is given through a numeric scale (erythema, oedema, dryness/desquamation, vesicles). The average irritant score of the product to be tested is calculated from the average of the quotations obtained for each volunteer, allowing to rank the product from "non irritant to very irritant".

RESULT : The average irritant score of the product is 0.00.

CONCLUSION : According to the experimental conditions of the study, the test product, can be considered as **Non irritant** regarding its primary skin tolerance.

The samples will be stored by the laboratory during 1 month from the end test date.
The study report and raw data will be stored by the laboratory during 2 years.

Results refer to the sample as received and analysed on the specific period. These results should not be reproduced other than in full and only with the written approval of the laboratory.

15 24 02223
Page 4 of 11

TYPE AND OBJECTIVE OF THE STUDY

Skin compatibility is defined as the absence of skin irritation under normal conditions of use and reasonably foreseeable misuse, taking into account objective reactions as well as subjective responses such as stinging, burning or itching. Skin irritation is defined as non-immunological local skin inflammation.

This test involves single application, 48 hour occlusive patch test. Treatment sites are assessed before the first application of test material (baseline) and after treatment at 30 minutes after patch removal. Negative controls are used to facilitate evaluation. Skin reactions are scored throughout the test by the same experienced assessor, a dermatologist, who made the baseline assessment and under the same lighting source, following a pre-defined scoring scale. The quantification of the skin irritation is given through a numeric scale (erythema, oedema, dryness/desquamation, vesicles). The average irritant score of the product to be tested is calculated from the average of the quotations obtained for each volunteer, allowing to rank the product from 'non irritant to very irritant'.

The objective of the test is to determine whether or not the product is likely to induce skin irritation under normal conditions of use and reasonably foreseeable misuse conditions.

PANEL STUDIED, INCLUSION / NON INCLUSION CRITERIA.

Number of volunteers

A number of 20 volunteers has been recruited to satisfy the objectives of the test.

Panel characteristics

Volunteers are selected on the basis of inclusion and non-inclusion criteria. The volunteers satisfy all the inclusion criteria and are not in conflict with any of the non-inclusion criteria and had a medical examination (health certificate) and a dermatological examination. The volunteers are clearly informed, verbally and in writing, regarding the nature of the study, the timetable, constraints and possible risks. They give their written informed consent before participation in the study.

Inclusion criteria

- ✓ Informed volunteers who agree to follow the conditions specified
- ✓ where appropriate of relevant age : 18-70 years old
- ✓ where appropriate of relevant gender : female and/or male
- ✓ where appropriate of relevant origin and health
- ✓ free from any dermatological problems on the area studied
- ✓ meet the specific study criteria on skin type
- ✓ proof of home address & social security number
- ✓ able to understand the Greek language and the study requirements

Non inclusion criteria

- ✓ volunteers who does not meet the inclusion criteria
- ✓ pregnancy or nursing condition
- ✓ irritated skin on test site(s)
- ✓ blemishes, marks (e.g. tattoos, scars, sunburn) on the test site(s)
- ✓ medication which may affect skin response and/or past medical history
- ✓ presenting skin pathology which may interfere with the aim(s) of the study
- ✓ presenting contact allergy to one of the ingredients of the tested product
- ✓ participation in another simultaneous study
- ✓ participation in a previous study without an appropriate rest period between studies
- ✓ minors or majors protected by the law and people admitted in a sanitary or social institution for other purpose than research
- ✓ persons deprived of liberty by legal or administrative decision, patients in emergency situation
- ✓ volunteers who refused to give their free and informed consent.

Study constraints

During the length of the study, the volunteers are asked:

- ✓ Not to put any product, also water on the patches area.
- ✓ Not to have a bath, neither to expose themselves to UV.
- ✓ To avoid all intense sportive activities that could remove the patch.
- ✓ Not to take aspirin, anti-histaminics, corticoids, anti-inflammatories and any other treatment decreasing or avoiding inflammations or allergies or interfering with the skin metabolism.

Volunteers withdrawals

Participants will be withdrawn for the following reasons:

- ✓ they do not follow the conditions of the Study Information Sheet;
- ✓ they suffer any illness or accident or develop any condition during the study which could affect the outcome of the study;
- ✓ they no longer wish to participate in the study.

TEST MATERIAL

CERTIFICATE ID	: 2016-7775 / 15 24 02223
DISTRIBUTOR	: N/A
PRODUCT MANUFACTURED BY	: OZGE AKYUZ
RECEIPT DATE	: 7/11/2016
STUDY PERIOD	: 20/12/2016 - 25/12/2016
LAB ID	: 15 24 02223
PRODUCT NAME	: FOUNDATION SAMPLE
BRAND	: -
PRODUCT TYPE	: LEAVE ON, FOUNDATION
LOT	: NOT LISTED
STUDY SPONSOR	: QACS Ltd
STORAGE CONDITIONS	: Away from heat and light

A sample of the tested product is kept at the QACS laboratories for 1 month after the end of the study. After this date and unless contrary requirement from the study sponsor, the product will be destroyed.

METHOD PRINCIPLE

The principle of the study is based on the single application of 0.02ml of tested product, on the skin of the back of adult volunteers. The product is kept in contact with the skin for 48 hours under occlusive patch.

Equipment

The equipment used for the occlusive patch is composed of a small plastic cavity of 0.64 cm² with a filter tissue at the bottom which is made to receive the product to test. All this is fixed to a hypoallergenic non woven adhesive tape.

Dose level

The amount of test material applied to each patch 0.02ml is sufficient to fill the chamber and saturate the pad without overflowing from it when applied to the skin.

Test material application

The area on which the patch is applied is previously cleaned up with demineralised water and dried with cellulose cotton wool tissue.

The patches are put on the back of the volunteer.

The products are tested pure or diluted depending on their type and their use.

- ✓ Mostly, the products are tested pure.
- ✓ Rinse-off products are tested diluted at 5%.
- ✓ Detergents are tested diluted at 10%.
- ✓ Hydrophilic products are diluted in demineralised water
- ✓ Lipophilic products are diluted in mineral oil.
- ✓ Powders are put pure in the patch small cavity and then moistened sufficiently with a drop of mineral oil in order to ensure good contact with the skin and avoid the product dispersion while applying the patch.

The patches thus prepared are left in contact 48 hours.

Negative controls

Whilst this activity is always be on a case-by-case basis and will depend on the nature and type of study, the most common approach is to compare the results obtained for the test materials with those of suitable positive and/or negative controls, or with similar materials.

A "negative" control is a patch without any product, applied in the same conditions as the product to be tested:

- ✓ if the product is tested pure: empty patch.
- ✓ if the product is tested diluted: patch with 0.02ml of the solvent used (demineralised water or mineral oil).

Visual assessment

Treatment sites are assessed before the first application of test material (baseline) and after treatment at 30 minutes after patch removal. Negative controls are used to facilitate evaluation.

Skin reactions are scored throughout the test by the same experienced assessor who made the baseline assessment and under the same lighting source, following a pre-defined scoring scale.

EXAMPLE OF SCORING SCALE

ERYTHEMA

- 0 = no evidence of erythema
- 0.5 = minimal or doubtful erythema
- 1 = slight redness, spotty and diffuse
- 2 = moderate, uniform redness
- 3 = strong uniform redness
- 4 = fiery redness

DRYNESS (SCALING)

- 0 = no evidence of scaling
- 0.5 = dry without scaling; appears smooth and taut
- 1 = fine/mild scaling
- 2 = moderate scaling
- 3 = severe scaling with large flakes

OEDEMA

- = absence of oedema
- + = presence of oedema

EXAMPLE OF SCORING SCALE

The results obtained are compared to those obtained on the control zone. The Average Irritation Index (or Primary Skin Irritation) is calculated as the average of readings obtained on the volunteers population.

$$\frac{[\sum (\text{marks T48})_{\text{vol. 1 to vol. n}}]}{\text{Number of volunteers}}$$

Classification of the irritant potential

Average irritation index	Classification
0 - 0.08	Non irritant
0.08 - 0.16	Very slightly irritant
0.16 - 0.56	Slightly irritant
0.56 - 1	Moderately irritant
1 - 1.16	Irritant
> 1.16	Very irritant

RESULTS

Panel description

This study includes 20 healthy adult volunteers whom characteristics are described below.

Volunteers characteristics

VOL ID	VOLUNTEER CODE	SEX	AGE	CHARACTERISTICS	Events occurred during the study
1	1003	F	32	Sensitive skin	
2	1114	F	29	Normal skin	
3	1160	F	63	Normal skin	
4	1182	F	34	Sensitive skin	
5	1202	F	53	Sensitive skin	
6	1223	M	60	Normal skin	
7	1292	M	34	Sensitive skin	
8	1298	M	32	Sensitive skin	
9	1338	F	38	Normal skin	
10	1343	M	32	Normal skin	
11	1347	F	35	Normal skin	
12	1361	M	29	Normal skin	
13	1364	F	49	Normal skin	
14	1365	F	55	Normal skin	
15	1371	F	29	Normal skin	
16	1373	F	50	Normal skin	
17	1374	F	25	Normal skin	
18	1376	F	31	Normal skin	
19	1404	F	25	Sensitive skin	
20	1445	M	51	Sensitive skin	

None of the volunteers selected took a treatment contraindicated with the study.

Study withdrawals

No withdrawal of the study happened.

Skin reactions

No skin reaction was noticed by the dermatologist on the reference area for all the volunteers.

Results analysis

Results obtained for each volunteer as well as the corresponding irritation index.

CERTIFICATE ID : 2016-7775 / 15 24 02223
DISTRIBUTOR : N/A
PRODUCT MANUFACTURED BY : OZGE AKYUZ
RECEIPT DATE : 7/11/2016
STUDY PERIOD : 20/12/2016 - 25/12/2016
LAB ID : 15 24 02223
PRODUCT NAME : FOUNDATION SAMPLE
BRAND : -
PRODUCT TYPE : LEAVE ON, FOUNDATION
LOT : NOT LISTED
STUDY SPONSOR : QACS Ltd
STORAGE CONDITIONS : Away from heat and light

VOL ID	VOLUNTEER CODE	SEX	AGE	ERYTHEMA	DRYNESS	OEDEMA	Total readings 48hrs
1	1003	F	32	0	0	0	0
2	1114	F	29	0	0	0	0
3	1160	F	63	0	0	0	0
4	1182	F	34	0	0	0	0
5	1202	F	53	0	0	0	0
6	1223	M	60	0	0	0	0
7	1292	M	34	0	0	0	0
8	1298	M	32	0	0	0	0
9	1338	F	38	0	0	0	0
10	1343	M	32	0	0	0	0
11	1347	F	35	0	0	0	0
12	1361	M	29	0	0	0	0
13	1364	F	49	0	0	0	0
14	1365	F	55	0	0	0	0
15	1371	F	29	0	0	0	0
16	1373	F	50	0	0	0	0
17	1374	F	25	0	0	0	0
18	1376	F	31	0	0	0	0
19	1404	F	25	0	0	0	0
20	1445	M	51	0	0	0	0

Total reading 48hrs. all volunteers	0
Number of readings	1
Total irritation / number of readings	0
Irritation index	0.00
Result	Non irritant

After 48 hours of application, no skin reaction was observed, by the dermatologist on the area treated.
 The average irritation index obtained is equal to 0.00.
 Readings are performed at 1, 24 and 48 hours after removal of the patches.

The samples will be stored by the laboratory during 1 month from the end test date.
 The study report and raw data will be stored by the laboratory during 2 years.

Results refer to the sample as received and analysed on the specific period. These results should not be reproduced other than in full and only with the written approval of the laboratory.

RESULTS (continued)

DISCUSSION AND CONCLUSION

In the experimental conditions, after a single application of 0.02 ml of the product under occlusive patch and during 48 hours, on 20 healthy adult volunteers and according to the scale used for the interpretation of the results, the FOUNDATION SAMPLE can be considered as Non irritant regarding its primary skin tolerance.

Investigating doctor :

Printed name : Christos Prevezas

Date : 25/12/2016


Dr. Christos PREVEZAS
Dermatologist - Venereologist

RESULTS AUTHENTICITY

The study concerned by this report was carried out under my responsibility, according to the experimental protocol and the quality plan of the QACS Ltd laboratory, and follows the good clinical practices.
All the observations and data recorded during this trial are reported in this study report.

I certify the rereading of this report and do agree with its content

Study Manager :

Printed name : Dimitrios Tzouvalis

Date : 25/12/2016


QACS Laboratories
1 Antigonis St., 14451 Metamorfosi, Greece
VAT no EL 999091111 info@qacs.gr
Tel: +30 210 2934745 • Fax: +30 210 2934606
www.qacs.gr

This document has been electronically signed by those names that appear on this report and are the authorized signatories.

The samples will be stored by the laboratory during 1 month from the end test date.
The study report and raw data will be stored by the laboratory during 2 years.

Results refer to the sample as received and analysed on the specific period. The dilution of the sample tested, depends on the type of product (see page 7). These results should not be reproduced other than in full and only with the written approval of the laboratory.

EK III

FONDOTEN ÜRETİM İŞ AKIŞ SEMASI

