

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU
NANOMATERYAL İÇEREN KOZMETİK ÜRÜNLERİN GÜVENLİLİK
DEĞERLENDİRMESİNE İLİŞKİN KILAVUZ

Amaç

MADDE 1- Kozmetik Yönetmeliği'nin 6 ncı maddesi gereğince piyasaya arz edilen bir kozmetik ürün, normal ve üretici tarafından öngörülebilir şartlar altında uygulandığında veya ürünün sunumu, etiketlenmesi, kullanımına dair açıklamalara veya üretici tarafından sağlanan bilgiler dikkate alınarak önerilen kullanım şartlarına göre uygulandığında, insan sağlığı açısından güvenli olmalıdır. İş bu Kılavuz, Kozmetik Yönetmeliği'nin 12 nci maddesi gereğince nanomateryal içeren bir kozmetik ürünün güvenlik değerlendirilmesinin yapılabilmesi için kozmetik üreticilerine ve değerlendiricilere yol göstermek amacıyla hazırlanmıştır.

Kapsam

MADDE 2- Bu Kılavuz, Kozmetik Yönetmeliği'nin 4 üncü maddesinde yer alan üretici tanımı vasfıyla piyasaya kozmetik ürün arz eden üreticiler ve değerlendiriciler için hazırlanmıştır.

Dayanak

MADDE 3- 24/03/2005 tarihli ve 5324 sayılı Kozmetik Kanunu ile 23/05/2005 tarihli ve 25823 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Kozmetik Yönetmeliği'nin 12 nci maddesine ve 15/07/2015 tarihli ve 29417 sayılı 2. Mükerrer Resmî Gazetede yayımlanan Kozmetik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 9 uncu maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4- Bu Kılavuzda yer alan;

(a) ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion - Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon): İnsanlarda bileşenlerin emilim, dağılım, metabolizma ve atılımlarını içeren farmakokinetik özelliklerini,

(b) CAS (Chemical Abstracts Service - Kimyasal Kuramlar Servisi) numarası: Kimyasal maddenin, "Kimyasal Kuramlar Servisi" tarafından verilen numarasını,

(c) EFSA (European Food Safety Authority - Avrupa Gıda Güvenliliği Otoritesi): Avrupa Birliği'nin gıda ve beslenmeye ilişkin risk değerlendirmelerinde yetkili kuruluşunu,

(ç) EINECS (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances - Avrupa Mevcut Ticari Kimyasal Maddeler Envanteri): 18 Eylül 1981 tarihi itibarıyla Avrupa Topluluğu Piyasasında yer alan bütün maddelerin tanımlayıcı listesini,

(d) ISO (International Organization for Standardization - Uluslararası Standardizasyon Teşkilatı): Standartlaştırma, ölçme, adlandırma ve yabancı adları çeşitli dillere çevirmeyle, makinelerin, deney idarecilerinin, aletlerin, işlemlerin, yüzeylerin, malzemelerin ve parçaların taşınması gereken özelliklerin ve bu özelliklerin arz edilme biçiminin tespiti gibi konular faaliyet sahasına giren, talep üzerine özel bir ilmi standart

konusunu çözüme bağlamak üzere uluslararası teknik komiteler kurarak bu komitelerin çalışmalarının neticelerini Uluslararası Standart olarak yayımlayan kuruluşu,

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

(f) LO(A)EL (Lowest Observed Adverse Effect Level - İstenmeyen Etkinin Gözlendiği En Düşük Düzey): İstenmeyen etkinin gözlendiği maddenin mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilen en düşük uygulama miktarını,

(g) Nanomateryal: Boyutları 1 ila 100 nm arasında olan, bir veya daha fazla dış boyut veya içyapıya sahip olan ve çözünmeyen veya biyopersistan yapıda olacak şekilde imal edilmiş olan bir materyali,

(ğ) NO(A)EL (No Observed Adverse Effect Level - Herhangi Bir İstenmeyen Etkinin Gözlenmediği En Yüksek Düzey): İstenmeyen etkinin gözlenmediği maddenin mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilen en yüksek uygulama miktarını,

(h) OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development- Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü): Uluslararası yükümlülöklere uygun olarak çok taraflı ve ölkeler arasında ayırım gözetmeyen dünya ticaretinin geliştirilmesine destek verilmesini amaçlayan örgütü,

(ı) SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic products and Non-Food Products intended for consumers - Kozmetik Ürünler ve Gıda Dışı Tüketim Ürünleri Bilimsel Komitesi): Avrupa Komisyonu'nun kozmetik ürünler ve gıda olmayan ürönlere ilişkin bilimsel komitesini,

(i) SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety - Tüketici Güvenliđi Bilimsel Komitesi): Avrupa Komisyonu'nun gıda dışı ürünler ve hizmetlere yönelik sağlık ve güvenlilik riskleri hakkında görüş veren bilimsel komitesini,

(j) SED (Systemic Exposure Dose - Sistemik Maruziyet Dozu): Kan dolaşımına geçmesi beklenen kozmetik bileşenin mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden miktarını, ifade eder.

Nanomateryal Kapsamına İlişkin Hususlar

MADDE 5-

(1) Mevzuatta yer alan tanımı doğrultusunda, bilinçli olarak üretilmiş ve çözünmeyen/kısmi olarak çözünen ya da biyopersistan (biyodayanıklı) materyalleri kapsamaktadır (örneğin metaller, metal oksitler, karbon materyaller vb.).

(2) Çözünen ya da biyolojik sistemlerde parçalanabilen/dayanıklđ olmayan materyaller (örneğin lipozomlar, emülsiyonlar vb.) mevzuat kapsamı dışındadır.

(3) Kozmetik hammaddenin mevzuattaki nanomateryal tanımına uygun olup olmadığına karar verebilmek için yapılan değerlendirilmelerde aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

(a) İlgili materyal spesifikasyonları örneğin; partikül (parçacık) boyut dağılımı, çözünürlük, dayanıklılık gibi özellikleri hakkında bilgi gereklidir.

(b) Bir partikülün iç kısımlarında nano boyutta yapıların olması ya da partikülün daha büyük aglomeratlar veya agregatlar halinde bulunması durumunda, tozlar için hacim spesifik yüzey alanının ve/veya elektron mikroskop görüntüleri gibi diğer parametrelerin kullanılması ilgili değerlendirmede daha fazla bilgi sağlar.

Nanomateryal İçeren Ürün Ambalajlarına İlişkin Gereklilikler

MADDE 6- Kozmetik ürünün içeriğinde nanomateryal olarak mevcut olan ürün bileşenlerinin tamamı ürün bileşenleri listesinde açıkça belirtilir. Bu ürün bileşenlerinin isimlerinin ardından parantez içinde 'nano' terimine yer verilir.

Nanomateryal İçeren Ürünlerin Ürün Bilgilerine Yönelik Gereklilikler

MADDE 7-

(1) Nanomateryal içeren kozmetik ürünlere yönelik asgari gereklilikler şunlardır:

(a) Kimyasal ismi (International Union of Pure and Applied Chemistry-IUPAC) ve Kozmetik Yönetmeliği'nin ekler için açıklama bölümünün 2 nci maddesinde belirtilen diğer betimleyici bilgiler de dahil olmak üzere nanomateryalin tanımlanması; Farmasotik ürünler için ticari olmayan isimler (International Nonproprietary Name-INN); CAS numaraları; EINECS numaralarına ya da Avrupa Bildirime Tabi Kimyasal Maddeler (European List of Notified Chemical Substances-ELINCS) numaralarına; Spesifik ülke (X) tarafından onaylanmış isim olan XAN; örneğin Amerika Birleşik Devletleri onaylı ismine karşılık gelen USAN; Uluslararası Kozmetik İçerik Maddeleri Terminolojisi (The International Nomenclature of Cosmetic Ingredients-INCI) de dahil olmak üzere uluslararası düzeyde tanınan isimlendirilmeleri,

(b) Partikül büyüklüğü, fiziksel ve kimyasal özellikler de dahil olmak üzere nanomateryalin spesifikasyonu,

(c) Yıllık bazda olmak üzere piyasaya sürülmesi öngörülen kozmetik ürünlerin ihtiva ettiği nanomateryal madde miktarına ilişkin öngörü,

(ç) Nanomateryalin toksikolojik profili,

(d) Kozmetik ürünlerde kullanıldığı şekliyle kozmetik ürünün kategorisi bakımından nanomateryale ait güvenilirlik verileri,

(e) Öngörülebilir maruz kalma koşullarıdır.

Nanomateryallere İlişkin Genel Gereklilikler

MADDE 8-

(1) Kozmetik mevzuatındaki nanomateryal tanımına uyan bir hammadde için nano-boyut özelliklerinin göz önünde bulundurulduğu, tehlikelerin tanımı, materyal karakterizasyonu, maruziyet değerlendirilmesi, doz-cevap karakterizasyonu ve risk karakterizasyonunu içeren risk değerlendirilmesinin yapıldığı ayrıntılı bir güvenilirlik değerlendirmesi gereklidir.

(2) Kozmetik ürünlerde kullanılması amaçlanan her nanomateryal için çeşitli test ve üretim aşamalarındaki ilgili veri ve bilgi üretici tarafından sağlanmalıdır.

Nanomateryaller İle İlgili Güvenlilik Hususları

MADDE 9-

(1) Nanomateryal yapıdaki kozmetik bileşenlerin risk değerlendirmesinde ilk olarak nano-boyutlu materyallerin ayırıcı karakteristiklerine dikkat edilmelidir.

(2) Muhtemel maruz kalma yoluna bağlı olarak deri, mukoza gibi dokulardan veya solunum, mide-bağırsak yolu gibi bariyerlerden geçme ihtimali değerlendirilerek nanomateryalin sistemik maruziyet olasılığının ve kapsamının belirlenmesi gerekir. Nano-boyutlu partiküllerin sistemik geçişiyle ilgili belirti olduğunda, nano özellikleriyle ilgili hususlar dikkate alınarak tehlikelerin tanımı ve doz-cevap karakterizasyonu hakkında daha ileri incelemeler gerekli olup bu durumda *in vivo* çalışmalardan elde edilen ADME parametreleri özel önem arz eder.

(3) Nanomateryallerin nano olmayan formlarına göre fizikokimyasal özellikleri farklılık gösterdiğinden biyolojik sistemlerle olan etkileşimleri ve/veya etkileri değişmektedir. Bu nedenle nano boyutlu partikül şeklinde vücuda alınan çözünmeyen ya da kısmen çözünen materyaller daha büyük boyutlu partiküllerin ulaşamayacağı vücudun belli bölümlerine ulaşabilmektedir. Bundan dolayı nanomateryalin fizikokimyasal tanımlamasına ek olarak karakteristikleri ve özellikleri hakkındaki spesifik bilgiler de risk değerlendirmesinde yer almalıdır.

(4) Nanomateryallerin biyolojik sistemlerle etkileşimi, aynı materyalin geleneksel formu ile olan etkileşiminden farklı olabilir ve bu tarz etkileşimlerin nanomateryalin fizikokimyasal karakteristiklerinde değişiklikler meydana getirebileceği unutulmamalıdır. Bunun en belirgin örneği proteinlerin nanomateryal yüzeyine tutunmalarıdır ve bu nedenle toksikolojik incelemelerde nanomateryallerin fizikokimyasal özelliklerindeki her değişime dikkat edilmelidir. Bu doğrultuda dikkate alınması gereken önemli parametrelerden bazıları: partiküllerin nano boyutları (ölçü, morfoloji, yüzey alanı), aglomerasyon/agregasyon davranışları ve yüzey karakteristikleridir.

Nanomateryallerin Fizikokimyasal Karakterizasyonu

MADDE 10-

(1) Nanomateryallerin spesifik özellikleri, davranışları ve etkilerinden dolayı detaylı karakterizasyonu ve tanımı risk değerlendirmesi için önemli bir gerekliliktir. Nanomateryallerin özellikleri, davranışı ve biyolojik etkileri birden fazla fizikokimyasal parametreden etkilenebilir:

(a) Öncelikle güvenlik dosyasında sunulan karakterizasyon verisinin, kozmetik bir üründe kullanılacak olan ile aynı (ya da kıyaslanabilir) nanomateryale ilişkin olduğu

gösterilmeli, verilerin farklı bir nanomateryale ya da aynı nanomateryalin farklı bir formuna ait olduğu durumlarda ise nanomateryaller arasında yeterli benzerlik olduğu ispatlanmalıdır.

(b) Her nanomateryalin çekirdeğinin ve yüzeyinin spesifik bir (biyo)kimyasal kompozisyonu ve yüzeyinin spesifik bir fiziksel yapısı vardır. Karakterizasyon aynı zamanda önemli fizikokimyasal parametrelerin (boyut, morfoloji, yüzey alanı) ölçümünü de içermelidir.

(c) Nanomateryali yeterli düzeyde tarif edebilecek temel fizikokimyasal parametrelerin ve bunları ölçmek için kullanılacak karakterizasyon yöntemlerinin seçimi; nanomateryalin kompozisyonuna, özelliklerine ve amaçlanan kullanımlarına bağlıdır. Ölçümlerin yaygın teknikler kullanılarak yapılması ve sonuçların uygun belgelerle desteklenmesi önemlidir.

(ç) Nanomateryallerin boyutuna ilişkin parametreler biri elektron mikroskobu (tercihen yüksek çözünürlüklü taramalı elektron mikroskobu görüntüleri) olmak üzere birden fazla yöntemle elde edilmelidir.

(d) Hammadde halindeyken, kozmetik formülasyonda ve toksikolojik değerlendirmeler için maruziyet sırasında olmak üzere nanomateryal karakterizasyonunun üç ayrı aşama için yapılması gereklidir. Yöntem yokluğunda ya da nanomateryalin parçalanmasına bağlı olarak bu aşamalardan herhangi birinde karakterizasyon yapılması mümkün değilse bu durum belgelendirilmelidir. Gerektiğinde risk değerlendirmesini kolaylaştırmak amacıyla üretim süreci, yüzey modifikasyonları ve nanomateryallerin son kozmetik ürüne eklenmesinde uygulanan hazırlayıcı basamaklar hakkında detaylı bilgiler yer almalıdır.

(e) Stabilité; ayrışma sabitine, çözünme oranlarına ve nanomateryalin bitmiş kozmetik üründeki ve maruziyet/tehlike değerlendirmelerinde kullanılan ortamdaki çözünürlüğüne dayanılarak uygun fizikokimyasal metotlarla ölçülmelidir. Ayrıca taşıma/depolama sırasında oksidasyon/hidroksilasyon gibi bazı reaksiyonlar meydana gelebileceği ve bu da nanomateryalin biyolojik sistemlerle olan etkileşimini değiştirebileceği için nanomateryal yüzeyinin stabilitesinin de belirlenmesi önemlidir.

Nanomateryallerin güvenlilik değerlendirmesinde önemli olan fizikokimyasal parametreler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kozmetik ürünlerde kullanılması amaçlanan nanomateryallerin tanımı ve karakterizasyonunda önemli parametreler.

| Parametre | Tarif | Yöntemler*,** |
|-----------------|--|--|
| Kimyasal kimlik | Nanomateryal bileşenlerinin yapısal formülü/moleküler yapısı hakkında bilgi, kimyasal ve yaygın isimleri, CAS ve EINECS numaraları (mevcutsa) sağlanmalıdır. | MS, AAS, ICP-MS, FTIR, NMR gibi analitik yöntemler |

| | | |
|-------------------------|--|--|
| Kimyasal bileşim | Nanomateriyalin tüm kimyasal kompozisyonu hakkında bilgi sağlanmalıdır. Bunlar; saflık, safsızlıkların kaynağı, kaplamalar veya yüzey grupları, katkı materyali, kapsülleyici malzemeler, işlem kimyasalları, dağıtıcı ajanlar ve diğer katkı maddeleridir. | UV/GB, HPLC, GC/LC-MS, AAS, ICP-MS, FTIR, NMR, XRD gibi analitik yöntemler |
| Boyut | Primer ve sekonder partikül boyutu, sayı-boyut dağılımı ve kütle boyut dağılımı hakkında bilgi sağlanmalıdır. Ürün spesifikasyonu ve üretimdeki seri/partiler arası çeşitlilik belirtilmelidir. Boyut parametrelerinin belirlenmesi için birden fazla yöntemin kullanımı (biri elektron mikroskobu görüntüleri olmak üzere) EFSA (2011) ve OECD (2010) tarafından önerilmektedir. | FFF, HDC, HPLC, AUC, CLS disk santrifüj, TEM, SEM, AFM, DLS, DMA |
| Morfoloji | Fiziksel form ve kristal fazı/şekli hakkında bilgi sağlanmalıdır. Nanomateriyalin, tüp, çubuk gibi partikül şekillerinden hangisi olduğu, kristal veya amorf yapıda mı olduğu belirtilmelidir. Aynı zamanda nanomateriyalin primer parçacıklar ya da aglomerat /agregatlar halinde olup olmadığı belirtilmelidir. Nanomateriyal preparatının toz, çözelti, süspansiyon ya da dispersiyon formlarından hangisi olduğu belirtilmelidir. Lif/tüp şeklindeki nanomateriyaller için en/boy oranı hesaplanmalı ve belirtilmelidir. | AFM, TEM, SEM, NMR, XRD |
| Yüzey karakteristikleri | Nanomateriyalin yüzeyi hakkında detaylı bilgi sağlanmalıdır. Yüzey yükü (zeta potansiyeli), morfoloji/topografi, arayüzey gerilimi, reaktif kısımları ve yüzey reaktivitesini değiştirebilecek ya da yeni bir fonksiyon ekleyebilecek her kimyasal/biyokimyasal modifikasyon veya kaplama hakkında bilgi | LDE, SPM, XPS, MS, RS, FTIR, NMR, AUC (yüzey kompozisyonu için), GE, SPM, LDE, PALS (zeta potansiyeli için), Nano SIMS, SERS |

| | | |
|-----------------------------|---|--|
| | verilmelidir. | |
| Çözünürlük | Nanomateriyalin ilgili çözücülerdeki çözünürlüğü ve organik faz ile su fazında kalan miktarları (örneğin organik nanomateriyaller ve yüzey modifikasyonlu inorganikler için $\log K_{ow}$: oktanol fazındaki konsantrasyon/su fazındaki konsantrasyonun logaritması) değeri belirtilmelidir. Çözünebilir ve kısmen çözünebilir nanomateriyaller için ilgili çözücüde çözünme oranları belirtilmelidir. Tozların higroskopik özellikleri belirtilmelidir. | Su ve diğer çözücülerde çözünürlük/çözünme oranı |
| Yüzey alanı | Nanomateriyalin BET yöntemi ile spesifik yüzey alanı ve hacim spesifik yüzey alanı (VSSA) belirtilmelidir. Günümüzde hacim spesifik yüzey alanı yalnızca toz halindeki nanomateriyaller için kullanılabilir. | BET Yöntemi |
| Katalitik aktivite | Nanomateriyalin çekirdek materyalinin ya da yüzey kaplamasının kimyasal reaktivitesine ilişkin bilgi sağlanmalıdır. İlgili materyallerin fotokatalitik aktivitesi ve radikal üretme potansiyeli de belirtilmelidir. | Kimyasal, biyokimyasal ve/veya katalizlenmiş reaksiyonların kinetik ölçüleri |
| Konsantrasyon | Dispersiyonlar için birim hacimdeki, kuru tozlar için birim kütledeki partikül kütlesi ve partikül sayısı belirtilmelidir. | UV/GB, HPLC, GC/LC-MS, AAS, ICP-MS gibi analitik yöntemler |
| Tozluluk | Kuru toz ürünlerdeki tozluluğa ilişkin bilgi sağlanmalıdır. | EN 15051:2006, DIN 33897-2 |
| Yoğunluk ve dökme yoğunluğu | Granüler materyallerin yoğunluğu/porozitesi ve dökme yoğunluğu belirtilmelidir. | DIN ISO 697, EN/ISO 60 |

| | | |
|--------------------|---|---|
| Redoks potansiyeli | Yükseltgenme basamağı ve indirgenme-yükseltgenme potansiyeli (inorganik materyaller için) ve ölçümün hangi şartlar altında yapıldığına ilişkin bilgi sağlanmalıdır. | Potansiyometrik yöntemler, X-ışını absorpsiyon spektroskopisi |
| pH | Sulu süspansiyonun pH'sı belirtilmelidir. | Sulu ortamda pH ölçümü |
| Viskozite | Sıvı dispersiyonların viskozitesine ilişkin bilgi sağlanmalıdır. | OECD TG 114 |
| Stabilite | İlgili formülasyonda/ortamda nanomateryalin stabilite/ayırışma sabiti belirtilmelidir. | MS, HPLC, DLS, FTIR, NMR |
| Diğer hususlar | UV absorpsiyonu (emiyon katsayısı), ışığı yansıtması | UV/GB |

*Tablo yaygın yöntemleri içerir, detaylı değildir.

****AAS:** (Atomic Absorption Spectroscopy - Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi), **AFM:** (Atomic Force Microscopy-Atomik Güç Mikroskopisi), **AUC:** (Analytical Ultracentrifugation - Analitik Ultrasantrifüjleme), **BET Yöntemi:** (Brunauer Emmett And Teller Method-Brunauer Emmett And Teller Yöntemi), **CLS:** (Centrifugal Liquid Sedimentation - Santrifüjlü Sıvı Sedimentasyonu), **DIN:** (Deutsches Institut Für Normung-Alman Standartları Enstitüsü), **DLS:** (Dynamic Light Scattering-Dinamik Işık Saçılımı), **DMA:** (Differential Mobility Analyzer- Differansiyel Hareketlilik Analizi), **FFF:** (Field Flow Fractionation-Alanlı Akış Fraksiyonu), **FTIR:** (Fourier Transform Infrared Spectroscopy-Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektroskopisi), **GC/LC-MS:** (Gas Chromatography/ Liquid Chromatography Coupled With Mass Spectrometry-Gaz Kromatografisi/ Kütle Spektrometrisiyle Eşleştirilmiş Sıvı Kromatografisi), **GE:** (Gel Electrophoresis-Jel Elektroforezi), **HDC:** (Hydrodynamic Chromatography-Hidrodinamik Kromatografisi), **HPLC:** (High Performance Liquid Chromatography-Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi), **ICP-MS:** (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry-İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Kütle Spektrometrisi), **LDE:** (Laser Doppler Electrophoresis-Lazer Dopler Elektroforezi), **MS:** (Mass Spectrometry- Kütle Spektrometrisi), **Nano Sims:** (An Ultra High Resolution Chemical Imaging Technique-Ultra Yüksek Çözünürlüklü Kimyasal Görüntüleme Tekniği), **NMR:** (Nuclear Magnetic Resonance- Nükleer Manyetik Rezonans), **PALS:** (Phase Analysis Light Scattering- Faz Analiz Işık Saçılımı), **RS:** (Raman Spectroscopy-Raman Spektroskopisi), **SEM:** (Scanning Electron Microscopy- Tarama Elektron Mikroskopisi), **SERS:** (Surface Enhanced Raman Spectroscopy Or Surface Enhanced Raman Scattering-Yüzey Arttırılmış Ramanspektroskopisi/Saçılımı), **SPM:** (Scanning Probe Microscopy-Taramalı Uç Mikroskobu), **TEM:** (Transmission Electron Microscopy- Transmisyon Elektron

Mikroskopisi), **UV/GB:** (Ultraviolet-Visible Spectrophotometry-Morötesi-Görünür Bölge Spektrofotometrisi), **VSSA:** (Volume Specific Surface Area-Hacim Spesifik Yüzey Alanı), **XPS:** (X-Ray Photoelectron Spectroscopy- X-Işını Fotoelektron Spektroskopisi), **XRD:** (X-Ray Diffraction- X Işını Kırınımı)

(2) Nano ölçekli bir hammaddenin üretim aşamasında safsızlıklar meydana gelebilir. Bu nedenle de nanomateryellerin nasıl üretildiğinin bilinmesi önemlidir. Üretim aşamasında üretim süreçlerinin değiştirilmesi, farklı çözücülerin kullanılması, zaman/sıcaklık şartları, başlangıç kimyasallarının değişimi (örneğin, alternatif başlangıç maddeleri, farklı kirlilik seviyeleri veya işlemlerde kullanılan kimyasalların farklı konsantrasyonları) bitmiş ürünlerdeki kirliliklerin tipini ve/veya miktarını değiştirebilir. Bir üretici safsızlıkların kimliğini, miktarını ve sonuç ürünün güvenliğini nasıl etkileyeceğini ayrıntılı bir şekilde değerlendirmelidir.

Nanomateryellerin Maruziyet Değerlendirmesi

MADDE 11-

(1) Kozmetik ürünlerde yer alan nanomateryellerin risk değerlendirmesinde öncelikle maruziyet değerlendirilmesi yapılmalıdır. Nano yapıdaki bileşenler ile geleneksel kimyasal bileşenlerin maruziyet değerlendirilmesi aynı yaklaşımla yapılır.

(2) Maruziyet değerlendirmesinin amacı, bitmiş kozmetik ürünlerdeki bileşenlerin güvenilirlik sınırının (MoS) hesaplanmasında önemli bir parametre olan Sistemik Maruziyet Dozunun (SED) tayinidir. SED değerinin hesaplanmasına ilişkin ayrıntılı bilgi Ek-2' de yer almaktadır.

(3) Nanomateryel içeren kozmetik bir ürünün maruziyet değerlendirmesinde şu hususlar göz önünde bulundurulmalıdır:

(a) Öncelikle nanomateryalin öngörülebilir maruz kalma yolları dikkate alınarak deri, mukoza, solunum ve gastrointestinal yollar gibi bariyerlerden geçme ihtimali ve derecesi belirlenmelidir.

(b) Nano formda olmayan kozmetik bileşenlerinin sistemik absorpsiyonlarının belirlenmesi genellikle reseptör sıvısının ya da kanın/dokunun kimyasal analizi ile yapılmaktadır. Ancak kimyasal analiz sistemik absorpsiyonun varlığını gösteriyorsa kimyasal analiz her zaman absorblanan materyalin partikül yapısı hakkında bilgi sağlamadığından, absorblanan materyalin partikül formunda mı yoksa çözünmüş/metabolize edilmiş formda mı olduğunun saptanması için ileri incelemeler gerekebilir.

(c) Elektron mikroskobu gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, absorblanan materyalin partikül formunda olup olmadığının belirlenebilmesi için yeterli hassasiyette olmalıdır.

(ç) Nano formda olmayan bileşenlerin dermal absorpsiyonunun tahmini için bazı varsayımlar kullanılır. Bu varsayımlar nanomateryeller için uygun değildir. Bu nedenle nanomateryellerin dermal absorpsiyonunun deneysel olarak belirlenmesi gerekmektedir.

(d) Nanomateryel içeren aerosollere maruziyetin hesaplanmasında damlacık boyut dağılımı ile kurumuş aerosol partikül kalıntılarının boyut dağılımının belirlenmesi gerekmektedir.

(e) Bitmiş kozmetik ürünündeki nanomateryal karakteristiğinin değişmediğinden emin olunması için nanomateryalleri maruziyet koşulları altında karakterize etmek çok önemlidir.

(f) Nanomateryale herhangi bir sistemik maruziyetin olup olmadığı risk değerlendirmesi açısından önemli olup nanopartiküller için örneğin dermal absorpsiyon, toksikokinetik, akut ya da tekrarlanan doz toksisitesi gibi çalışmalarda reseptör sıvısının analizi ve organlardaki ve/veya kandaki seviyelerin tespiti ile değerlendirilebilir. Bu amaçla kullanılan yöntemler en gelişmiş yöntemler olmalıdır ve LOD (Limit Of Dedection- Teşhis limiti) maruziyetin olmadığını göstermek için yeterince düşük olmalıdır. Bu bağlamda, kimyasal analiz için hassas yöntemlerin kullanımı gereklidir (Tablo 1). Ancak kimyasal analizin maddenin emilen ve vücutta doğal olarak bulunan seviyeleri arasındaki farkı ayırt edemediği durumlarda (örneğin çinko) stabil izotop analizi gibi başka tekniklerin kullanılması gerekebilir.

(g) Sistemik maruziyet değerlendirmesine ek olarak lokal etkiler de dikkate alınmalıdır.

(4) Nanomateryal içeren bir kozmetik ürünün maruziyet değerlendirmesinde aşağıdaki faktörler önemlidir:

- Nanomateryalin kullanılacağı kozmetik ürünün sınıfı,
- Uygulama yöntemi: sürülerek, püskürtülerek, durulanan, durulanmayan vb.
- Nanomateryalin bitmiş kozmetik ürünündeki konsantrasyonu,
- Her uygulamada kullanılan kozmetik ürün miktarı,
- Kullanım sıklığı,
- Temas eden toplam cilt yüzeyi,
- Maruziyet süresi,
- Maruziyeti artırabilecek öngörülebilir yanlış kullanım,
- Hedef tüketici grupları (çocuklar, hassas veya hasarlı cilde sahip kişiler vd.),
- Vücuda girme ihtimali olan miktar (emilen/absorblanan kısım),
- Güneş ışınlarına maruz kalan cilt kısımlarına uygulama,
- Kullanım alanı (kapalı alan/açık alan) ve havalanma,
- Tüm maruziyet yolları (deri, mukoza, oral ve solunum yoluyla maruziyet)

Hasarlı deride nanomateryallerin etkilerinin ölçümü, standardize edilmiş model(ler)in olmayışından dolayı zorluk teşkil ettiğinden emilim çalışmalarının sağlıklı hayvanlar ya da *in vitro* olarak bozulmamış sağlıklı deri üzerinde yapılması tavsiye edilmektedir (OECD 2004a, 2004b, 2011).

Tehlikelerin Tanımı ve Doz - Cevap Karakterizasyonu

MADDE 12-

(1) Kozmetik ürünlerde kullanılan bileşenlere ilişkin cilt korozyonu, cilt iritasyonu, mutajenisite/genotoksisite, fotomutajenisite, fototoksisite ve dermal emilimin değerlendirilmesi gibi *in vitro* yöntemler tehlike tanımı için valide edilmiş alternatif yöntemler olarak kullanılır ancak bunların hiçbiri henüz nanomateryaller için valide edilmemiştir.

(2) Nano formda olmayan bileşenler için kullanılan mevcut tehlike tanımı/karakterizasyonu şemaları nanomateryaller için de uygulanabilir. Ancak fizikokimyasal parametreler, toksikokinetik davranış ve biyolojik ortamlarla etkileşimindeki muhtemel sapmalar nedeniyle yeterli olup olmayacağı şu an için kesin değildir. Bundan dolayı risk değerlendirmesi öncelikle maruziyet ile ilgili düşünceler doğrultusunda şekillenmeli, güvenilirlik değerlendirmesinde nanomateryalin deriden, akciğerlerden ya da gastrointestinal bariyerlerden (ürünün kullanımına göre) geçme ihtimali ve geçme derecesi dikkate alınmalıdır.

(3) Nanomateryallerde yapılan her tehlike tanımı/doz-cevap karakterizasyonu deneyi partikül şekli, çözünmeyen ya da kısmen çözünen yapı, aglomerasyon/agregasyon davranışı, biyolojik membranlardan muhtemel geçiş, biyolojik ortamlarla muhtemel etkileşim, yüzey adsorpsiyonu/farklı maddelere bağlanma, yüzey katalizlenmiş reaksiyon, dayanıklılık gibi nanoya ilişkin hususlar dikkate alınarak yapılmalıdır. Deney koşulları hakkındaki detaylar da belgelenmeli ve dosyada bulundurulmalıdır.

(4) Nanomateryallerin çözünürlük/dispersiyon testleri sırasında nanomateryalin konsantrasyonu sedimentasyona, test ortamındaki diğer fonksiyonel gruplara bağlanmasına veya cam/plastik kaba yapışmasına bağlı olarak düşebileceği için uygulanan dozlar konusunda dikkat gerekmektedir. Bu nedenle test ortamındaki nanomateryalin stabilitesi ve tekdüzeliğinin belirlenmesi, uygulanan konsantrasyonun/dozun test boyunca korunduğundan emin olunması için önemlidir. Bu, aynı zamanda nanomateryalin test ortamındaki/formülasyondaki diğer elemanlarla muhtemel etkileşiminin belirlenmesini de gerektirir.

(5) Diğer kozmetik bileşenleri gibi temel toksikolojik uç noktalar hakkındaki veriler nanomateryaller için de gerekli olacaktır. Bunlar dermal/perkütan absorpsiyon, akut toksisite, iritasyon ve korozivite, cilt hassasiyeti, tekrarlanan doz toksisitesi ve mutajenisite/genotoksisiteyi içerir. Deneylerin sonucuna bağlı olarak karsinogenisite ve üreme toksisitesi hakkında daha fazla bilgi gerekebilir. Tekrarlanan dozlarda uzun süreli kullanımda toksikolojik deneylere ağırlık verilmeli ve bunu histopatolojik incelemeler takip etmelidir (Tablo 2).

(6) Nanomateryaller için valide edilmemiş olmasına rağmen mevcut valide edilmiş *in vitro* testler, nano özelliklerine ilişkin hususların dikkate alınması koşuluyla tehlikenin

tanımlanmasında kullanılabilir ve aynı zamanda *in vivo* çalışmaların sonuçlarına ek destekleyici bulgu sağlayabilir. Testler sırasında nanomateryallerin karakterizasyonu/tanımı sonuçların geçerliliğinin sağlanması için önemlidir.

Tablo 2. Nanomateryaller için de tespit edilmesi gereken kozmetik bileşenlerinin güvenlik değerlendirilmesi için incelenen temel toksikolojik uç noktalar.

| | |
|---|--|
| 1. Dermal/perkütan emilim 2. Toksikokinetik | Oral, inhalasyon, ya da dermal/perkütan emilim testleri nanopartiküllerin sistemik emilimi olduğunu gösterdiğinde, toksikolojik incelemelerin ilk odağı nanopartiküllerin vücuttaki akıbeti ve davranışını anlamak ve muhtemel hedef organların değerlendirilmesi noktasında ADME parametrelerinin belirlenmesi olmalıdır. Nanopartikülün fizikokimyasal karakteristiklerinde protein ya da diğer grupların yüzey bağlanmaları durumunda araştırmalar biyolojik sistemlerle etkileşmelerin değişip değişmediğini ya da nano-yapının bütünlüğü ya da agregasyon/aglomerasyon davranışında herhangi bir değişiklik olup olmadığını belirlemelidir. |
| 3. Akut toksisite (mevcutsa) 4. İritasyon ve korozivite 5. Cilt hassasiyeti 6. Mutajenisite/genotoksisite 7. Tekrarlanan doz toksisitesi*** | Genellikle dermal/perkütan emilimle beraber bu uç noktalar nano formda olmayan bileşenler için minimal gereklilik olarak görülürler ve kozmetik ürünlerde kullanılması amaçlanan her nanomateryal için değerlendirilmelidir. Mutajenisite/genotoksisite testi öncelikle <i>in vitro</i> çalışmalarla yapılır. <i>In vitro</i> çalışmalardan pozitif sonuç alınırsa mutajenisite olmadığını gösterecek <i>in vivo</i> çalışmalar gerekebilir. |
| 8. Karsinojenisite 9. Üreme toksisitesi | Dikkate değer bir oral alımın beklendiği ya da dermal/perkütan emilim hakkındaki verilerin bileşenlerin ciltten önemli ölçüde geçtiğini gösterdiği durumlarda (maddenin toksikolojik profili ve kimyasal yapısı dikkate alınarak) 7. madde kapsamında yapılan spesifik ek genotoksisite ve/veya mutajenisite verileri ile birlikte daha fazla toksikolojik inceleme (8 ve 9) gerekli olabilir. |
| 10. Fototoksisite | Kozmetik ürünün güneş ışığına maruz kalan ciltte kullanılması bekleniyor veya amaçlanıyorsa ve belli bir dalga boyundaki ışığı absorblayabilecekse fototoksisite |

| | |
|------------------|--|
| | <p>verileri gereklidir. Bir madde ışığı absorblamasının bir sonucu olarak kimyasal reaktivitede değişime yol açabilecek konfigürasyon değişimleri geçirebilir. Bu sebeple fotoiritasyon, fotosensitizasyon ve fotomutajenisite gibi spesifik fototoksik etkilerin daha fazla incelenmesine ihtiyaç duyulabilir. Kozmetik bir bileşenin fototoksik potansiyeli üzerindeki çalışmalar bileşenin absorpsiyon spektrumundan elde edilen ilgili dalga boyundaki UV ışınının uygulanması ile yapılmalıdır, (SCCNFP/0633/02) ve kullanım koşulları altında fotostabilite verilerinin sağlanması gereklidir.</p> |
| 11. İnsan verisi | <p>İnsan verileri mevcut olduğunda kullanılmalıdır. Ayrıca, nanomateryallerin gönüllüler ile yapılan çalışmalarında etik kaygılar dikkate alınmalıdır (SCCNFP/0633/02).</p> |

*** çeşitli maruziyet yolları düşünülerek (oral, dermal, inhalasyon)

Risk Değerlendirmesi

MADDE 13-

(1) Bir nanomateryalin riski MoS değerinin hesaplanmasıyla değerlendirilir. Bitmiş kozmetik üründeki bileşenlerin MoS değeri aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$\text{MoS} = \text{NO(A)EL}^*/\text{SED}$$

*NO(A)EL yoksa LO(A)EL

(2) Sistemik etkilerin yanı sıra lokal etkilerin de (örneğin dermal uygulamadan sonra deride ve sprey uygulamasından sonra solunum yolunda) dikkate alınması gerekmektedir.

(3) Veriler, valide edilmiş testlerden ya da ilgili ve doğrulanmış testlerden elde edildiğinde ve belirsizlikler yüksek olmadığında bir nanomateryale nano formda olmayan materyalden daha yüksek güvenilirlik sınırı uygulamasına gerek olmayabilir. Ancak durum böyle olmadığında ve yetersiz bilgi veya uygun olmayan testlerden elde edilmiş veriler bulunduğu risk değerlendiricisinin nanomateryal için ek belirsizlik faktörlerini kullanması gerekebilir.

(4) Nanomateryaller için MoS değerinin hesaplanması özellikle oral, dermal ve/veya akciğerden çok düşük emilim olması durumunda zorlayıcı olabilir. Çok düşük emilim olması durumunda toksikolojik çalışmalarda NOAEL değerlerinin geçerliliği tartışmalı olabilir ve zor

emilen maddeler için hiç toksik etki görülmeyebilir. Ancak böyle bir durumda güvenli kullanım hakkında bir karar alınmadan önce, birikme ve yer değiştirme gibi süreçler dikkatlice çalışılmalıdır.

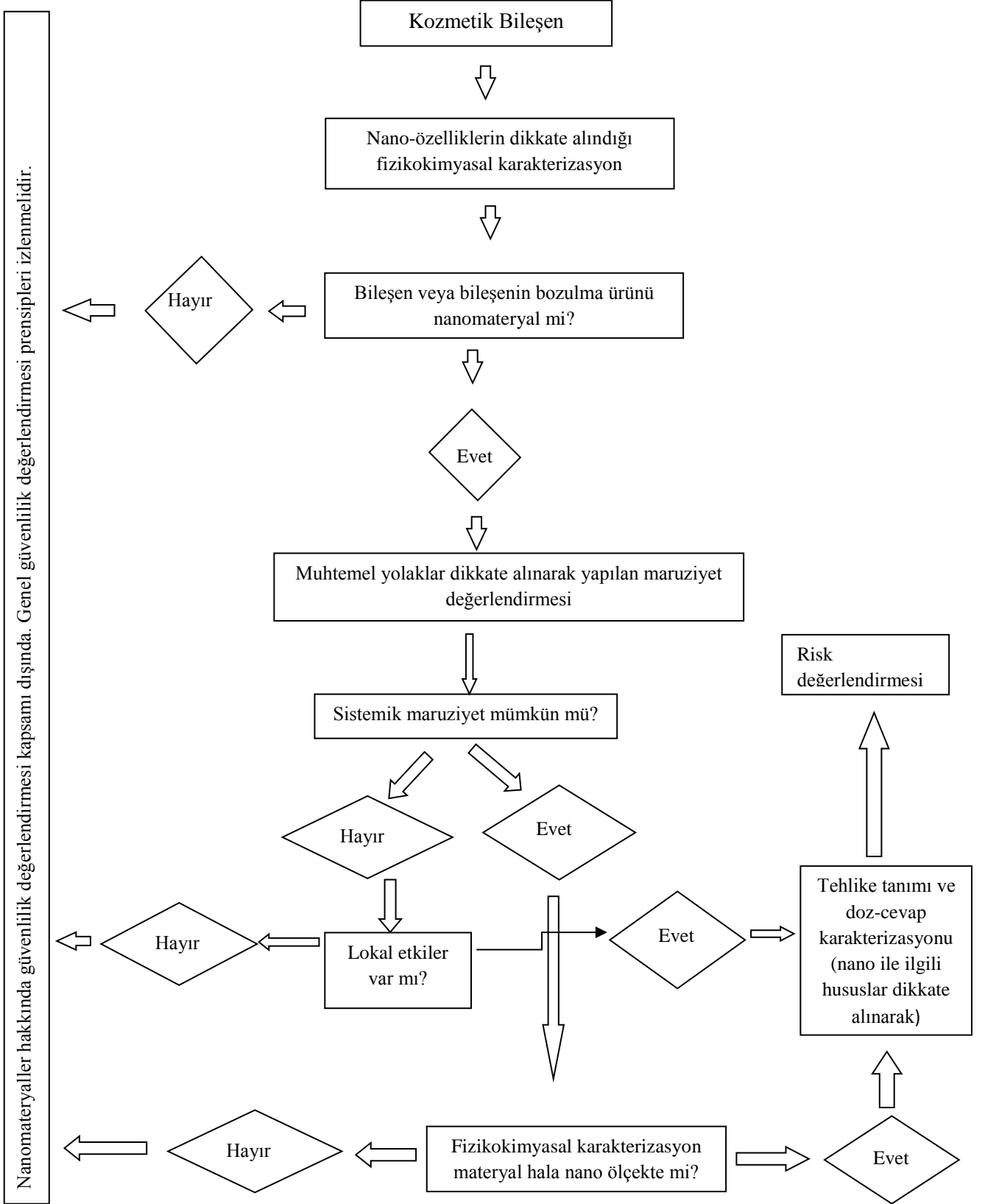
Yürürlük

MADDE 14- Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 15- Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

EK – 1



Şekil 1. Kozmetiklerde nanomateryaller için güvenlik değerlendirme şeması.

EK - 2

Sistemik Maruziyetin Hesaplanması

Dermal maruziyet

Olası sağlık etkileri bağlamında nanomateryaller için maruziyet değerlendirmesinde ve ardından gelecek risk değerlendirmesinde kullanılması gereken dozun hangi ölçüyle (kütle, partikül sayısı, yüzey alanı) ifade edileceği belirsiz olup, pratik sebeplerden dolayı řu anda genel olarak kütleyle dayalı maruziyet kullanılmaktadır. Bu nedenle nanomateryaller üzerindeki testlerin doz belirten farklı ölçüler (ağırlık/hacim konsantrasyon, partikül sayısı konsantrasyon, yüzey alanı vb.) kullanılarak değerlendirilmesi önemlidir.

Klasik/nano formda olmayan kozmetik bileşenleri için, dermal emilim hakkında (yeterli) bilginin olmadığı durumlarda SCCS %100 emilim olduğunu varsaymaktadır. Bileşenin moleküler ağırlığının 500 Da'dan büyük ve logP_{ow} değerinin (-1) ile (4) arasında olması durumunda %10'luk bir dermal absorpsiyon olduğu varsayılır. Bu kurallar nanomateryallerin çoğu için geçerli değildir bu nedenle %10 absorpsiyon kuralı uygulanamaz. Bu nedenle nanomateryallerin dermal emilimi deneysel olarak bulunmalıdır.

Gerçek SED değerini hesaplamak için dermal emilimin µg/cm² cinsinden mi yoksa uygulanan ürünün yüzdesi cinsinden mi belirtildiğine bağlı olarak farklı maruziyet parametreleri bilinmelidir.

1. µg/cm² cinsinden belirtilmişse:

$$SED = \frac{DAa (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3}\text{mg}/\mu\text{g} \times SSA (\text{cm}^2) \times F(\text{gün}^{-1})}{60}$$

DAa = Dermal absorpsiyon

SSA = Bitmiş kozmetik ürünün uygulanacağı öngörülen cilt yüzey alanı

F = Bitmiş ürünü uygulama sıklığı

60 kg = Varsayılan insan vücut ağırlığı

2. Uygulanan ürün yüzde (%) cinsinden belirtilmişse:

$$SED = A \text{ (mg/kg vücut ağırlığı/gün)} \times C \text{ (\%)/100} \times D_{Ap} \text{ (\%)/100}$$

A = uygulanan ürün miktarı ve uygulama sıklığı baz alınarak kg vücut ağırlığı başına öngörülen günlük maruziyet,

C = çalışılan bitmiş kozmetik ürünündeki bileşenin uygulama yerindeki konsantrasyonu,

D_{Ap} = Gerçekte uygulanacağı tahmin edilen test dozunun yüzde cinsinden dermal absorpsiyonu.

Oral maruziyet

$$SED = A \text{ (mg/kg vücut ağırlığı/gün)} \times C \text{ (\%)/100} \times D_{oral} \text{ (\%)/100}$$

D_{oral} = Gerçekte uygulanacağı tahmin edilen test dozunun yüzde cinsinden oral absorpsiyonu. Bazı durumlarda kullanılan bütün miktar sindirilmediği için bir retansiyon katsayısı kullanılır (örneğin diş macunları).

Solunum yoluyla maruziyet

Çözücüler ve sprey formundaki ürünler için solunum yoluyla maruziyet değerlendirmesi gereklidir. Bu gibi durumlarda maruziyeti tahmin etmek için maruziyet modelleri kullanılabilir.

Nanomateryal içeren sprey formundaki ürünler için damlacık boyutu ve damlacıklardaki nanomateryal dağılımının karakterizasyonu gereklidir. Damlacık boyut dağılımının belirlenmesi yeterli değildir, kurumuş aerosol partikülleri kalıntıları boyut dağılımı ile de desteklenmelidir.

Ek-1'de yer alan şemada belirtildiği üzere, kozmetik ürünlerdeki nanomateryallerin risk değerlendirmesi için aşağıdaki durumların incelenmesi gerekmektedir:

- Kozmetik bileşenlerinden herhangi biri nanomateryal midir (mevcut tanıma göre)?
- Nanomateryal içeren bir kozmetik ürünün kullanımı aşağıdakilerin artmasına sebep olacak mıdır?
 - a) Sistemik maruziyet (bütün yollar hesaba katılarak)
 - b) Lokal veya sistemik düzeyde toksikolojik bir etki
 - c) Tüketici açısından risk.

EK-3

| Bitiş noktaları/ Uygun yöntemler | Nanomateriyeller ile ilgili hususlar |
|--|---|
| <p>Akut toksisite: “Akut toksisite”, bir maddenin oral, dermal yol ya da inhalasyon yolu ile tek maruziyeti sonucu sağlık üzerinde oluşacak yan veya istenmeyen etkilerini tanımlamada kullanılan bir terimdir [EC B 2003]. Akut toksisiteyi değerlendirmek için aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Akut oral toksisite Orijinal yöntem [EC B.1, OECD 401] kaldırılarak [2001/59/EC] yerine şu yöntemler getirilmiştir:<ul style="list-style-type: none">- Sabit doz yöntemi [EC B.1 bis, OECD 420]- Akut toksik doz sınıf yöntemi [EC B.1 tris, OECD 423]- Yukarı ve aşağı yöntemi [OECD 425]2) Akut inhalasyon toksisitesi<ul style="list-style-type: none">- İnhalasyon yoluyla akut toksik doz sınıf yöntemi [OECD 436]. OECD 433, inhalasyon yoluyla sabit konsantrasyon prosedürünün taslak kılavuzudur.- RIP-oN2 akut toksisite inhalasyon testlerinde BAL (Bronchoalveolar Lavage-Bronkoalveolar lavaj) in standart olarak kullanımını önermektedir.3) Akut dermal toksisite<ul style="list-style-type: none">- <i>In vivo</i> akut dermal toksisite deneyi [EC B.3, OECD 402]. Sabit doz prosedürleri için OECD 434 taslağı | <p>Akut Toksisite Akut toksisiteyi saptamak için kullanılan hiçbir alternatif yöntem nanomateriyeller için spesifik olarak valide edilmemiştir. Fakat bu testler nanoyla ilişkili yönleri göz önüne alınırsa tehlikenin tanımlanması için değerli olabilir;</p> <ul style="list-style-type: none">- Çözünürlük/dağılım- Maddelerin adsorpsiyonu <p>Toksikolojik test ortamında bir dağıtıcı kullanarak nanomateriyel dağıtıldığı zaman nanomateriyalin fizikokimyasal özelliklerinin modifiye olmaması dikkate alınmalıdır (aglomerasyon, agregasyon durumu ve dinamikleri) ve/ya da nanomateriyel yüzeyine adsorbe olmamalıdır ve bu toksisiteyi etkilememelidir. Benzer olarak, bu husus diğer parçacıkların nanomateriyel yüzeyine bağlanmasıyla (serumlardan elde edilen proteinler, boyalar ve diğer ortam bileşenleri) ADME özelliklerini ve/veya etkilerini değiştirebilir ve hatalı sonuçlara yol açabilir.</p> <p>Testlerde taşıyıcı ortamın rolünü doğrulamak için yeterli sayıda pozitif ve negatif kontrol, teste eklenmelidir. Bu, ayrıca spesifik dağıtıcılarda ek malzeme karakterizasyonunu gerektirebilir (örneğin boyut şartları, boyut dağılımı, sıfır şarj noktası vb.)</p> |

| | |
|---|--|
| da mevcuttur. | |
| <p>Korozivite ve iritasyon: <i>In vivo</i> çalışma [EC B.5, OECD 405]öncesi gerekli basamaklar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mevcut insan ve hayvan verilerini değerlendirme, - Yapı aktivite ilişkilerinin analizi, - Yığın-bulk materyal ile mevcut verilerin karşılaştırmalarının değerlendirilmesi (dissolüsyon, <i>in vitro</i> toksisite de herhangi bir değişiklik var mı?), - Fizikokimyasal özellikler ve kimyasal reaktivite çalışmaları (örn. pH \leq2.0 ya da \geq11.5 değerlerindeki maddeler <i>in vivo</i> testler olmadan korozif olarak değerlendirilecektir), - Mevcut dermal toksisite verilerini inceleme, - <i>In vitro</i> ve <i>ex vivo</i> testlerin [EC B.4, OECD 404] sonuçlarının hesaba katılması. <p>1. Cilt korozivitesi ve cilt iritasyonu Cilt iritasyonu ya da dermal iritasyon cildin, bir test maddesinin 4 saate kadar uygulanmasını takiben geri dönüşümlü hasarı olarak tanımlanır. Cilt korozyonu için aşağıdaki beş valide <i>in vitro</i> alternatif yöntem vardır: (Regulation (EC) No 440/2008 [2008/440/EC]):</p> <p>a) TER test (rat skin transcutaneous electrical resistance test-sıçan derisi transkütan elektrik direnci testi) [EC B.40, OECD 430]</p> <p>b) EpiSkin™ [EC B.40bis, OECD 431]</p> | <p>Korozivite ve iritasyon: Bu basamaklar ayrıca nanomateryallere de uygulanabilir. Henüz nanomateryaller için incelenmemiş olsa da, bazı çözünmemiş partiküler malzemelerin doku veya hücrelerle mekanik olarak etkileşime uğraması mümkündür.</p> <p>Cilt iritasyonu ve korozyonu için önerilen alternatif testler kolorimetrik analizlere dayanmaktadır (Sülforhodamin B boyası, MTT analizi vs.). Bu teknikler, reaktifler ve bu nanomateryeller arasında oluşabilecek etkileşimden dolayı bazı nanomateryaller için uygun değildir. Ayrıca bazı nanomateryaller kendileri ışığı dağıtabilir/adsorbe edebilir ve bu nedenle kolorimetrik analiz ölçümlerini etkileyebilir. Bu husus kolorimetrik yöntemler kullanılırken dikkate alınmalıdır.</p> <p>Test sisteminde sitokinler ve kemokinlerin ölçümü ek bilgiler sağlayabilir (IL-1α, tümör nekrozis faktör α, İL-8, interferon). Ancak onlar nanometaryel yüzeyine adsorbe olabilir veya bağlanabilirler ve bu da yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Biyobelirteçlerin (biomarker) bu tip spesifik olmayan absorpsiyonları ayrıca doğrulanmalıdır.</p> <p>BCOP ve IRE testi için katı maddelerde özel protokollere ihtiyaç vardır. Katı maddeler genellikle %0,9 sodyum klorürün %20 (ağırlık/ağırlık, a/a)'lık süspansiyonunda test edilir (ve bazı durumlarda bir dağıtıcı eklenebilir). Nanomateryaller için yöntem kullanımına karşı net bir bilimsel dayanak olmamasına rağmen nanomateryaller için hiçbir spesifik validasyon yapılmamıştır. Ancak aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:</p> |

| | |
|---|---|
| <p>c) EpiDerm™ [EC B.40bis, OECD 431]</p> <p>d) SkinEthic™ [EC B.40bis, OECD 431]</p> <p>e) EST-1000 (epidermal skin test-1000) [EC B.40bis, OECD 431]</p> <p>Corrositex™ testi ise test maddesinin hidrojenlenmiş kolajen matriks (biyobariyer) ve destekleyen filtre membran aracılığıyla penetrasyonunu kullanan bir başka korozivite testidir. OECD Kılavuzu 435'te [OECD 435], korozivite değerlendirmesi için yapay bariyer membran testinin bileşenleri ve prosedürleri tanımlanır. Bu test ECVAM'dan geçmiş olmasına rağmen ESAC tarafından Avrupa Birliği mevzuatında ele alınmamıştır. Sadece asit ve bazlar için kullanışlı olduğu varsayılmaktadır.</p> <p>Cilt iritasyonu için:</p> <p>a) EpiSkin™</p> <p>b) Modified Epiderm™Skin Irritation Test (SIT)</p> <p>c) SkinEthic™Reconstructed Human Epidermis (RHE)</p> <p>Yeniden yapılandırılmış insan epidermisine dayalı bu üç <i>in vitro</i> test, OECD 439'a dahil edilmiş ve ESAC tarafından uygun bulunmuştur.</p> <p>2. Mukoz membran iritasyon</p> <p>Göz iritasyon testleri, bir test maddesinin gözün iç kısmına uygulanmasını takiben gözün iç kısmında oluşacak, uygulama</p> | <p>-Nanomateriyaller süspansiyonda agregat/aglomerat oluşturabilir ya da dağıtıcıyı adsorbe edebilir. Bu yönleri kontrol edilmelidir.</p> <p>-Opaklık ölçümündeki bazı nanomateriyaller sonucu etkileyebilir ve bundan sonuçların tutarlı yorumlanmasına imkan vermek için kaçınılmalıdır.</p> <p>-Her iki yöntem fluoresinin sızıntısını ölçer. Nanomateriyellerin boyayı absorpsiyonu sonucu oluşan kirlilikler doğrulanmalı ve elimine edilmelidir.</p> <p>*Yukarıda bahsi geçen modellere karşı valide edilmesi koşulu ile <i>in house</i> modeller de kullanılabilir.</p> <p>Bazı durumlar için, standartların ISO 10993 serisi katı maddelerin güvenlik testlerinde kullanılabilir (intrakütanoz iritasyon testi ISO 10993-10:2010 da tanımlanmıştır.) Bu, nanomateriyallerin tahriş etme belirtileri için kullanılabilen bir <i>in vivo</i> testtir.</p> |
|---|---|

| | |
|---|--|
| <p>zamanından itibaren 21 gün içerisinde tamamen geri dönüşümlü değişiklikleri değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Göz korozyonu, test maddesinin gözün içine uygulanmasından itibaren 21 gün içerisinde tamamen geri dönüşümlü olmayan gözdeki doku hasarı ya da görmede ciddi bozukluktur.</p> <p>a) Maddede mevcut <i>in vivo</i> dermal iritasyon ve korozyon verilerinin değerlendirilmesi [EC B.5, OECD 405]. <i>In vivo</i> göz iritasyon testi klasik Draize testinin yerine geçen mevcut tam valide alternatif yöntem henüz mevcut değildir. Göz iritasyon/korozyon testleri için güncel alternatif yöntemler iki deneyin taramasını içermektedir:</p> <ul style="list-style-type: none">- The Bovine Cornea Opacity Permeability- Sığır Kornea Saydımlık ve Geçirgenlik Testi (BCOP) [OECD 437]- The Isolated Chicken Eye- İzole Tavuk Gözü (ICE) [OECD 438].- The Isolated Rabbit Eye- İzole Tavşan Gözü (IRE) ve The Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane-Tavuk Yumurtası Koroallantoik Zar (HET-CAM) testleri birlikte kozmetik bileşen güvenlilik değerlendirmesinde [SCCS/1294/10] sadece destekleyici kanıt oluştururlar. Bunlar, tehlike tanımlanması sürecinde (risk değerlendirmesinde değil) ciddi göz iritanlarını elimine etmek için kullanılabilir, ancak hafif iritanları, iritan olmayanlardan ayırt etmede anlamlı değildir. <p>Suda çözünür maddeler için sitotoksikite/hücre fonksiyonuna dayalı deneylerde Cytosensor Microphysiometer ve Fluorescein</p> | |
|---|--|

| | |
|--|--|
| <p>Leakage deneyleri ECVAM tarafından 2009’da valide edilmiştir.</p> | |
| <p>Cilt duyarlılığı: Bir cilt duyarlayıcı (sensitizer), elverişli bireylerde alerjik cevap oluşturma yeteneği olan ajanlardır. Cilt yoluyla maruziyet sonucu bu durumun sonunda alerjik kontakt dermatitin karakteristik istenmeyen veya advers etkilerini tetikleyebilir [ECB 2003]. LLNA (The Local Lymph Node Assay- Lokal Lenf Nodu Deneyi) [EC B.42, OECD 429]. LLNA nın nonradyoaktif yöntem kullanılarak OECD düzeyinde kabulü üzerine olan çalışma, uç nokta olarak ATPnin ve Cell proliferation ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay- Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi) BrdU (5-bromo-2-deoxy-uridine) [OECD 442B]nin kullanıldığı modife LLNAYöntemi olan Daicel-ATPyi kapsar.</p> <p>a) The Magnusson Kligman Guinea Pig Maximisation Test (GPMT) [EC B.6, OECD 406]</p> <p>b) The Buehler test [EC B.6, OECD 406]</p> <p>Güncel olarak valide <i>in vitro</i> alternatif yöntem yoktur. Güncel olarak, bir peptid reaktivite deneyi, bir keratinosit hücre kültürü, iki 3D yeniden yapılandırılmış cilt modeli ve bir dentritik hücre aktivasyon deneyi ECVAM’da prevalidasyon aşamasındadır.</p> | <p>Cilt duyarlılığı: Standart testler çözünmeyen nanomateryeller için spesifik olarak test edilmemiştir. Nanomateryalin cilt yüzeyine tatbikini içeren LLNA ile deri içine tatbiki içeren GPMT arasında anlamlı farklar vardır. LLNA nanomateryellerin sensitizasyonunu doğrulamak için kullanılır fakat hiçbir pozitif sonuç bulunmamıştır. Ek olarak, LLNA bilinen hassaslaştırıcıların hassasiyet seviyelerini arttıramadığını doğrulamak için kullanılabilir. Dermal penetrasyon değerlendirilmediği sürece her iki testinin değeri karşılaştırılabilir. Henüz nanomateryellerde GPMT kullanılarak test edilen deneysel veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, ZnO için modifiye bir GPMT (FCA ile tedavi edilmiş cilde topikal tatbik ile) kullanıldığında negatif sonuçlar rapor edilmiştir.</p> <p>Mevcut bilgiye dayanarak, belirli bir test yönteminin kullanımını tavsiye etmek mümkün değildir. LLNA nın kullanımı muhtemelen nanomateryallerin olası düşük cilt penetrasyonundan dolayı hassasiyete yol açmayacaktır. İntradermal kullanılan diğer testler henüz mevcut değildir.</p> |
| <p>Dermal/perkütanöz absorpsiyon: Bu terim, bileşiklerin deriden geçişini tanımlayan bir terim olup üç basamağa</p> | <p>Dermal/perkütanöz absorpsiyon: Nanomateryaller üzerindeki her test (doz, hacim ve deri ile temas süresi) geçerli</p> |

| | |
|---|--|
| <p>ayrılabilir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Penetrasyon: bir maddenin belirli bir katman ya da tabakaya girişidir. Bir bileşimin stratum korneuma girişi gibi; - Permeasyon: fonksiyonel olarak ve yapıca birbirinden farklı bir tabakadan diğerine penetrasyondur. - Rezorpsiyon: asıl bölge olarak davranan vasküler sisteme (lenf ve/veya kan damarları) maddenin alınışıdır. <p>Dermal/perkütanöz absorpsiyonda, bileşiklerin lipofilitesi, cildin kalınlık ve bileşimi, maruziyet süresi, topikal olarak uygulanan ürün miktarı, hedef bileşiklerin konsantrasyonu, tıkanma gibi birçok faktör kilit rol oynar.</p> <p>Günümüzde, perkütanöz absorpsiyonu tahmin edebilmek için standart cihaz, <i>in vitro</i> difüzyon hücre çemberidir. Ancak, nanopartiküllerin olası penetrasyon/absorpsiyonunda mekanik faktörlerin önemli olmasından dolayı, bu standart model ideal olmayabilir. Bu yüzden, perkütanöz absorpsiyon yollarına ulaşmak için modifiye edilmiş ya da yeniden optimize edilmiş yöntemler gereklidir (SCCP, 2007).</p> <p>SCC(NF)P/SCCS dermal/perkütanöz absorpsiyon çalışmalarında AB/OECD kılavuzları ve kendi “temel kriterinin” kombinasyonunu temel gereklilik olarak kabul eder. Test maddesi, kullanılması amaçlanan maddeyle uyumlu olmalı ve taşıyıcı/formülasyon planlanan kozmetik ürünü yansıtmalıdır. Hem <i>in vivo</i> hem de <i>in vitro</i> test protokolleri resmi AB ve OECD test yöntemlerinin [EC B.44, 45; OECD 427, 428], bir kısmını oluşturur.</p> | <p>koşulları (dispersiyonu dikkate alarak) taklit etmelidir. Uygun analitik teknikler ve örnekleme yöntemleri nanomateryel yüzeyine maddelerin muhtemel adsorpsiyonunu belirleyebilmek için kullanılmalıdır. <i>In vitro</i> cilt modellerinde veya <i>ex vivo</i> derinin kullanıldığı dermal absorpsiyon testleri canlı hücrelerde gerçekleştirilmelidir.</p> <p>Klasik/nano formda olmayan kozmetik içeriklerde eksik/yetersiz <i>in vitro</i> çalışmalardan elde edilmiş sonuçlar dikkate alındığında dermal emilimin %100 olarak varsayılması önerilmektedir. Molekül ağırlığı 500Da dan büyük olduğunda ve logP_{ow} değeri -1 ile 4 arasında olduğunda dermal absorpsiyon değeri %10 kabul edilir. Bu kurallar çoğu nanomateryelle ilgili olmayabilir. Bu nedenle %10'luk varsayılan absorpsiyon geçerli olmayacaktır. Bu bakımdan nanomateryelerde dermal absorpsiyon deneysel olarak tespit edilmelidir.</p> <p>Eğer testler sistemik absorpsiyonu gösteriyorsa nano yapının bütünlüğünün teyit edilmesi gerekir. Nanopartiküllerin absorpsiyonunun deneysel veriler tarafından hariç tutulmadığında veya nanomateryelin çözünürlük/bozunma temeline dayandırıldığında SCCS önlemler bir yaklaşıma başvurulabilir ve %100 absorbe edilmiş maddenin partikül formunda olduğunu kabul edebilir.</p> |
|---|--|

| | |
|---|---|
| <p>SCCNFP, kozmetik bileşenlerde dermal absorpsiyonun <i>in vitro</i> değerlendirmesi için temel kriterlerinin ilk kısmını 1999da yayınlamıştır [SCCNFP/0167/99]. Bu görüş 2010 yılında kozmetik bileşenlerinin <i>in vitro</i> testlere odaklanarak güncellendi [SCCS/1358/10]. Ancak genel AB ve OECD kılavuzları [DG SANCO 2004, OECD 2004] perkütanöz absorpsiyonları, daha geniş bir bakış açısıyla <i>in vivo</i> yöntemleri vurgular.</p> | |
| <p>Tekrarlanan doz toksisitesi: Test maddesinin beklenen ömrünün spesifik kısmı için bir maddeye tekrarlanan günlük doz sonucu oluşan istenmeyen etkilerini veya genel toksikolojik etkilerini (üreme, genotoksik ve karsinojenik etkiler dahil) içerir [ECB 2003].</p> <p>Bu testlerde, uzun gizlilik süresi gerektiren ya da kümülatif olan etkiler açıkça ortaya konur.</p> <p>Aşağıdaki <i>in vivo</i> tekrarlanan doz toksisiteleri mevcuttur:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tekrarlanan doz (28 gün) toksisite (oral)[EC B.7, OECD 407] Tekrarlanan doz (28 gün) toksisite (dermal)[EC B.9, OECD 410] Tekrarlanan doz (28 gün) toksisite (inhalation)[EC B.8,OECD 412] 2. Sub-kronik oral toksisite testi: Tekrarlanan doz 90-gün oral toksisite çalışması sıçanlarda [EC B.26, OECD 408] - Sub-kronik oral toksisite test: Tekrarlanan doz 90-gün kemirgen olmayanlarda oral toksisite çalışması [EC B.27, OECD 409] - Sub-kronik dermal toksisite | <p>Tekrarlanan doz toksisitesi: Mevcut kullanılabilir test prosedürlerinden hiçbiri nanomateryeller için özel olarak valide edilmemiştir.</p> <p>Nanomateryellerin dağılım/agregasyon davranışları ve nanomateryellerin yüzeyine moleküllerin adsorpsiyonu dikkate alındığında mevcut test prosedürleri nanomateryeller için uygulanabilir. Yararlı ek bilgiler <i>in vitro</i> testlerde elverişli olabilir; örneğin, hücre canlılığı, sitojenite, oksidatif stres, inflamasyon vb. alternatif inhalasyon testi (5 gün inhalasyon çalışması) önerilmiştir. Ancak, doz ayarlama deneyleri gibi deneylerde faydalı olmasına rağmen geçerliliği kesin değildir ve dolayısıyla kronik testler için alternatif olarak kabul edilmemiştir.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>çalışması: Tekrarlanan doz 90-gün dermal toksisite çalışması sıçan türleri kullanarak [EC B.28,OECD 411]</p> <p>- Sub-kronik inhalasyon toksisite çalışması: Tekrarlanan doz 90-gün inhalasyon toksisite çalışması sıçan türleri kullanarak [EC B.29,OECD 413]</p> <p>3. Kronik toksisite test [EC B.30, OECD 452]</p> <p>Tekrarlanan doz toksisitesi için, güncel valide ya da genel kabul görmüş, hayvan deneylerinin yerine geçebilecek alternatif yöntem yoktur.</p> | |
| <p>Mutajenisite/genotoksisite:</p> <p>Hücre ya da mikroorganizmaların genetik materyalinin yapısı ya da miktarında kalıcı ve genetik olarak aktarılabilir değişikliklerin indüksiyonu mutajenisiteyi ifade eder. Genotoksisite ise daha geniş bir terim olup DNA'nın yapısının, bilgi içeriğinin değişimi ya da ayrılmasını değiştirmeyi ifade eder. Mutlaka mutajenisite ile ilişkili olması gerekmez.</p> <p>Prensipite, SCCS, kozmetik bileşenlerinin temel düzey incelenmesinde şu üç deneyi tavsiye eder:</p> <p>a) Gen mutasyonu için testler:</p> <p>i) Bakteri Ters Mutasyon Testi [EC B.13/14, OECD 471]</p> <p>ii) <i>İn vitro</i> Memeli Hücre Gen Mutasyon Testi [EC B.17, OECD 476]</p> <p>b) Klastojenite ve anojenite testleri</p> <p>i) <i>İn vitro</i> Mikroçekirdek Testi [OECD 487]</p> <p>ii) <i>İn vitro</i> Memeli Krozomal Aberasyon Testi [EC B.10, OECD 473]</p> | <p>Mutajenisite/genotoksisite:</p> <p>Bakteriyel ters mutasyon testinde raporlar pozitif olmasına rağmen Ames testi genotoksite için kesin temsili test olsa bile şüpheler vardır ve nanomateryellerde mutajenite testi yaparken dikkate alınmalıdır. Çünkü memeli hücrelerden farklı olarak bakteri hücreleri nanomateryellerin endositoz yoluyla alımından yoksundurlar ve ayrıca bazı nanaomateryeller bakterisidal etkiye sahiptir. Bu nedenle bu test nanomateryeller için uygun olarak kabul edilmemiştir. (EFSA, 2011)</p> <p>Buna ek olarak, nano maddeler için metabolik aktivasyon sisteminin kullanılması ayrıntılı olarak araştırılmadığından sorgulanabilir. Fakat çoğu çözünmeyen nanomateryaller (örneğin bazı metaller) metabolize olamazlar, ancak metabolik aktivasyon sistemlerinde proteinler nanomateryaller ile etkileşebilir, nanomateryallerin biyoyararlanımını değiştirebilir ve bu durum deneyin hassasiyetini azaltabilir. Buna rağmen bazı nanomateryellerin metabolize olup olmadığı doğrulanmalıdır (örneğin, organik</p> |

Mevcut *in vitro* testler karsinojen olmayan bileşikler için yüksek oranda pozitif sonuç verir.

nanomateryaller, veya organik maddeler ile kaplanmış veya yüzeyleri organik fonksiyonel gruplar ile modifiye edilmiş bazı inorganik nanomateryaller).

Mikroçekirdek testi de dikkat gerektirir. Sitokinezisi inhibe etmekte sıklıkla kullanılan Sitokalazin B endositozisi de inhibe edebilir ve bundan dolayı partiküllerle yanlış negatif sonuçlara yola açtığı ileri sürülmüştür.

Ayrıca bazı nanopartiküller için (örneğin, titanyum dioksit, çok duvarlı karbon nanotüpleri) mikroçekirdek ve sitokinez blok çoğalma indeksinin tanımlamasının mikroskobik ölçümünün yüksek test konsantrasyonlarında aglomeratların aşırı yüklemesi yüzünden uygun olmadığı bulunmuştur. Şimdiye kadar araştırılmamış olmasına rağmen *in vitro* mutajenisite testlerine dayalı diğer mikroskobik testler için (örneğin kromozom aberasyon testi) benzer problemler beklenebilir. Bu eksikliklerin bazıları henüz valide edilmemiş ama bağlantılı bazı alternatif yöntemlere dayandırılan kanıtsal yaklaşımlarla ele alınabilir. Örneğin,
-İnsan derisinden yapılandırılan mikroçekirdek testi,
-İnsan derisinden yapılandırılan comet analizi.

Ancak *in vitro* testlerin mevcut limitlerinden ve belirli tip nanomateryellerin yapılarından dolayı, kozmetik içeriklerde *in vivo* testlerin yasaklanmasıyla (EC 1223/2009) SCCS, analizler nanomateryeller için özel olarak valide edilinceye kadar birçok olası yeni kozmetik içeriklerin güvenliliği yeterince değerlendirilemeyebilir görüşündedir. Bu özellikle modifiye toksikokinetiğe değinmektedir ve ayrıca *in vivo* mutajenite testlerinden elde edilen verilerin yorumlanması için önemlidir. Örneğin *in vivo*

| | |
|--|--|
| | <p>mikroçekirdek testi (OECD 475) oral olarak uygulandığında test maddesi veya reaktif metabolitin hedef bölgeye ulaşamayacağına dair kanıtlar varsa uygunsuz kabul edilir. Bu nedenle, yöntemin tatbiki/uygulama yolu (topikal, periton içine, damar içi vb.) test edilen nanomateryal kinetikleri üzerinde mevcut bütün bilgileri ile birlikte değerlendirilmelidir.</p> |
| <p>Karsinojenite: Soluduklarında, sindirildiklerinde, dermal uygulama ya da enjeksiyonla alındıklarında tümör oluşumunu indükleyen, maligniteyi arttıran ya da tümör oluşum süresini kısaltan maddeler karsinojenik olarak tanımlanır [ECB 2003].</p> <p>En yaygın <i>in vivo</i> karsinojenite testleri:</p> <p>a) Karsinojenite testi [EC B.32, OECD 451]</p> <p>b) Kombine kronik toksisite/karsinojenite testi [EC B.33, OECD 453]</p> <p>Karsinojenite için yapısal bir uyarı ya da <i>in vitro</i> mutajenite testlerinde pozitif sonuç bulunduğu <i>in vitro</i> Syrian Hamster Embryo (SHE) Transformation Testine ihtiyaç duyulabilir. The <i>in vitro</i> Cell Transformation Assays (CTA's) hem genotoksik olan hem de olmayan karsinojenleri tespit edebilir.</p> | <p>Karsinojenite: Mevcut <i>in vitro</i> testlerin nanomateryeller için uygulanabilir olup olmadığı açık değildir çünkü bu testler nanomateryeller için henüz valide edilmemiştir.</p> |
| <p>Üreme Toksisitesi: Memelilerin üremesinde herhangi bir aşamada bir madde tarafından indüklenen istenmeyen veya advers etkileri tanımlar. Erkek veya dişinin üreme fonksiyonunun ya da kapasitesinin bozulması ve ölüm,</p> | <p>Üreme Toksisitesi: Testlerin hiçbirisi nanomateryeller için valide edilmemesine rağmen doku içine dağılma /agregasyon, adsorbsiyon, stabilite ve dağıtım gibi tipik nano malzeme ile ilgili sorunları dikkate alınması şartıyla, embriyotoksite için</p> |

| | |
|---|---|
| <p>büyüme geriliği, yapısal ve fonksiyonel etkiler gibi sonraki nesillere genler yoluyla aktarılamayan istenmeyen veya advers etkilerin indüksiyonu dahil üreme döngüsünün tüm fazlarını kapsar [ECB 2003].</p> <p>Genellikle aşağıdaki <i>in vivo</i> testler kullanılır:</p> <p>a) İki-Jenerasyon Üreme Toksikitesi Testi [EC B.35, OECD 416]</p> <p>b) Kemirgen ve Kemirgen Olmayan Teratojenite Testi [EC B.31, OECD 414]</p> <p>c) Üreme ile Kombine Tekrarlanan Doz Toksikite Çalışmaları/ Gelişimsel Toksikite Tarama Testi [OECD 422]</p> <p>Son zamanlarda genişletilmiş tek jenerasyon üreme toksisitesi çalışması OECD tarafından ele alınmıştır [OECD 443]. Birkaç <i>in vitro</i> yöntem geliştirilmiş olmasına rağmen, bu alanda mevcut alternatif yöntem yoktur. Üreme toksisitesinin değerlendirmesi karmaşıktır ve tek bir alternatif yöntem kullanılarak çeşitli aşamalar taklit edilemez. Embriyotoksikite alanında, 3 alternatif yöntem geliştirilmiştir.</p> <p>a) Tüm Embriyo Kültürü Toksikite Testi.</p> <p>b) Mikrokütle Testi</p> <p>c) Embriyonik Kök Hücre Testi [ESAC 2001].</p> | <p>üç alternatif yöntemin nanomateryeller için uygulanabilir olması muhtemeldir.</p> <p>Nano silika için EST inhibisyonunda miyokardiyositlerle temasta farklılaşma gözlenmiştir.</p> |
| <p>Toksikokinetik Çalışmalar</p> <p>Toksikokinetik çalışmalar kimyasal maddeler içerisinde yer alan kozmetik bileşenlerinin vücutta zamana bağlı akıbetini ifade eder. Absorbsiyon, dağılma, biyotransformasyon ve/veya atılımını içerir [EC B.36, OECD 417].</p> | <p>Toksikokinetik Çalışmalar</p> <p>Sistemik absorpsiyonu takiben nanomateryalin dağılımı ve akıbeti; kimyasalın doğası, boyutu, yüzey karakteristikleri, agregasyon durumu vb. tarafından yönetilir. Bu nedenle nanomateryellere ilişkin özel değerlendirmeler, yüzey karakteristiklerini</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>değiştirebilecek endojen/eksojen fonksiyonel grupları (ör. surfaktanlar, serum, ya da diğer ortam bileşenleri) absorblama/adsorblama yeteneklerini içermelidir</p> <p>Kimyasallar için metabolitlerin ve degradasyon ürünlerinin potansiyel toksisitesinin göz önünde bulundurulması da önemlidir. Bu, çözünmeyen nanomateryaller için daha az önemli olabilir ancak nanomateryallerin ya da yüzey kaplamalarının çözüldüğü ya da degrade olduğu durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, uygulanabildiği durumlarda, metabolitlere/degradasyon ürünlerine bağlı istenmeyen veya advers etkilerin ihtimalinin belirlenmesi için <i>in-vivo</i> veya <i>in vitro</i> biyotransformasyon çalışmaları gerekli olabilir.</p> |
| <p>Foto-indüklenmiş toksisite: Işığın dalga boyuna bağlı olarak, fototoksosite, belirli bir maddenin dağılım büyüklüğüne bağlı da olabilir. Bu, boyalar gibi, organik maddelerden çok inorganik malzemelerle alakalıdır. Temel testler:</p> <p>1. Fototoksosite (fotoiritasyon) ve fotosensitizasyon "3T3 Nötr Kırmızı Alımı (NRU) Fototoksosite Testi - 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test (3T3 NRU PT)" yöntemi, bir kimyasalın UV/GB ışığının sitotoksik olmayan dozuna maruziyetin varlığı ve yokluğunda sitotoksitesinin kıyaslanmasına dayalı bir <i>in vitro</i> yöntemdir. Valide edilmiş ve Direktif 67/548/EEC, Ek 5'e alınmıştır. Regülasyon (EC) No 440/2008 [EC B.41, OECD 432]'a uyumundan beri zorunlu kılınmıştır. Ancak bu yöntem kimyasal ve ışığın kombine hareketinden kaynaklı olabilecek diğer istenmeyen veya advers etkileri</p> | <p>Foto-indüklenmiş toksisite: İn-vitro 3T3 NRU Testi'nin güvenilirliği ve anlamlılığı nanomateryaller için özel olarak valide edilmemiştir. Bazı örneklerde nötral kırmızının nanomateryallerle etkileşebileceği unutulmamalıdır.</p> <p>SCCS GUM Görev Gücü raporlarını dikkate alacak ve her bir fotomutajenisite/genotoksosite testini ve bunların bilimsel değerini vaka bazında değerlendirecektir.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>öngörmek için tasarlanmamıştır. (Örn. Fotoklastojenite/fotomutajenite, fotoalerji veya fotokarsinogeniteyi ele almaz.)</p> <p>2. Şu anda fotosensitizasyonu tespit etmek için mevcut <i>in vitro</i> yöntem yoktur. Ancak, fotoalerjik özellik gösteren kimyasalların ayrıca 3T3NRU PT testinde de pozitif reaksiyon verme eğilimindedirler.</p> <p>3. Fotomutajenite/fotoklastojenite</p> <p>Bunları tespit etmek için kimyasalların UV/GB ışığında birçok deney geliştirilmiştir.</p> <ul style="list-style-type: none">- Bakteri ve Maya Mutasyon Deneyleri- Klastojeniteyi Tespit Etmek İçin Testler- Memeli Hücrelerinde Gen Mutasyonunu Tespit Etmek İçin Testler- Memeli Hücrelerinde Anojeniteyi Tespit Etmek İçin Testler <p>Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung (GUM) - Çevre Mutajen Araştırma Derneği'nin fotokimyasal genotoksisite hakkındaki raporunda birçok durumda klasik mutajenite/genotoksisite çalışması ile ışın uygulamasının eş zamanlı uygulaması, ışın uygulamasının olmadığı mevcut OECD protokolünü belirgin olarak değiştirmedeği saptanmıştır. Bu yüzden, tanımlı fotomutajenite/fotogenotoksisite deneylerinin çoğunluğu valide olarak varsayılmıştır.</p> | |
|---|--|

| | |
|---|---|
| <p>İnsan verileri: Hayvan ve alternatif yöntemlere dayalı birçok testin insan sağlığını öngörmeye sınırlı bir değeri olduğu bilinmektedir.</p> | <p>İnsan verileri: Genel etik ve pratik bakış ile ilişkili olan bitmiş kozmetik ürün üzerinde yapılan insan gönüllüleri uyumluluk çalışmaları SCCNFP/0068/98 ve SCCNFP/0247/99 ile tanımlanmıştır.</p> |
|---|---|