PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

Ispitivanje stabilnosti kozmetičkih proizvoda

Sanja Kovačević Radonić, Hemofarm AD član STADA grupe

Beograd, 05.03.2019.

PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

Stabilnost kozmetičkih proizvoda

Šta je stabilnost**?**

Zašto je potrebno sprovesti studiju stabilnosti?

Kad se ona izvodi?

Kako se izvodi?



Beograd, 05.03.2019.

Šta je stabilnost proizvoda?

Da li kozmetički proizvod zadržava svoje fizičke, hemijske i mikrobiološke karakteristike, kao i funkcionalnost i estetski kvalitet pri propisanim uslovima čuvanja?

Da li je proizvod **bezbedan** tokom roka upotrebe?

Zahtev propisa u Evropskoj uniji i šire je da kozmetički proizvodi moraju biti bezbedni za korisnike kada se upotrebljavaju na uobičajeni način koji je prosečnom korisniku jasan. Bitan aspekt bezbednosti je da stabilnost i mikrobiološki kvalitet kozmetičkih proizvoda mora biti takva da ne predstavlja potencijalni rizik po zdravlje korisnika tokom celokupnog životnog ciklusa proizvoda.

Zašto raditi ispitivanje stabilnosti?

Kozmetički proizvodi su supstance ili smeše koje su namenjene da dođu u kontakt sa spoljašnjim delovima ljudskog tela (epiderm, dlaka, nokti, usne, spoljašnji polni organi) ili sa zubima i sluzokožom usne duplje, isključivo ili prvenstveno radi čišćenja, parfimisanja, menjanja njihovog izgleda i/ili korigovanja mirisa tela i/ili zaštite i održavanja u dobrom stanju.

U realnosti, te supstance, smeše međusobno reaguju, menjaju se pod uticajem spoljašnjih faktora (temperatura, kiseonik, vlaga, svetlo, mehaničke energija...), interakcije sa kontaktnim pakovanjem i proliferacijom mikroorganizama. **Stabilnost proizvoda zavisi od brojnih međusobno povezanih fizičkih, fizičko-hemijskih i hemijskih parametara, kao i od interakcije sa okolinom.**

ISO/TR 18811:2018

Stability studies are aimed at assessing the ability of a product to maintain the desired physical, chemical and microbiological properties, as well as functionality and sensorial properties when stored and used under appropriate conditions by the consumer. More simply, the objective of a stability study is to determine the shelf life of a product and to evaluate whether a product in the package is stable when subjected to the market conditions in which it is sold and used. The "market conditions" encompass distribution (transportation), warehouse storage and conditions during use.

Thus, the stability study may be seen as a prerequisite for ensuring product quality. Stability tests on cosmetic products are required for

— obtaining a guidance on the formulation of the product, and the appropriate packaging material,

— optimizing the formulation and manufacturing process,

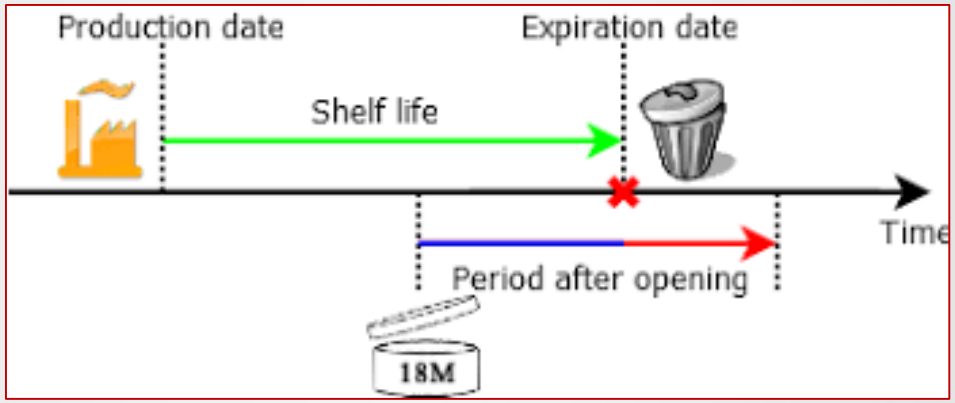
— determining conditions of transportation, storage, display and manner of use,

— estimating and confirming shelf life, and

— ensuring customer safety.

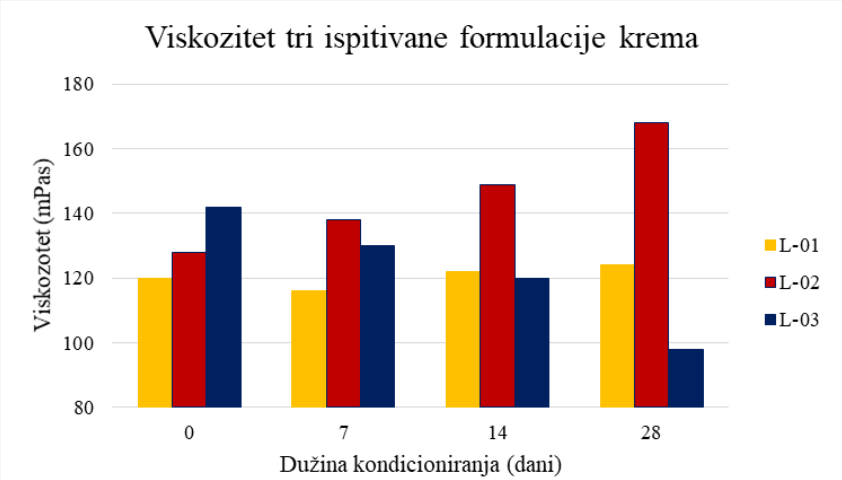
Rok upotrebe kozmetičkih proizvoda

Rok upotrebe kozmetičkih proizvoda se definiše na osnovu rezultata studije stabilnosti čiji dizajn treba biti u skladu sa kozmetičkim oblikom koji se ispituje.



Primeri nestabilnosti proizvoda

- Promena izgleda (boja, tekstura...)
- Promena mirisa
- Promena viskoziteta
- Promena pH
- Gubitak aktivnosti (vitamina, enzima, antiokidansa, konzervansa...)
- Fotodegradacija UV filtera
- Rast mikroorganizama...



Kad je potrebno raditi ispitivanje stabilnosti?

- **Razvoj novih proizvoda**
- **Reformulacija postojećih proizvoda** (kvalitativne ili kvantitativne promene u formulaciji)
- **Promena kontaktnog pakovanja** (uticaj promene kontaktnog pakovanje na stabilnost proizvoda)
- **Modifikacija proizvodnog procesa** (promene u procesu proizvodnje, promena proizvodnog pogona, opreme...)

Kako postaviti i sprovesti studiju stabilnosti?


TECHNICAL REPORT

ISO/TR 18811

First edition
2018-02

Cosmetics — Guidelines on the stability testing of cosmetic products

Cosmétiques — Lignes directrices relatives aux essais de stabilité des produits cosmétiques


Cosmetics Europe
the personal care association

COSMETICS EUROPE:
GUIDELINES ON STABILITY TESTING OF COSMETIC PRODUCTS

ALL RIGHTS RESERVED TO CTFA AND COSMETICS EUROPE

MARCH 2004

Vrste studije stabilnosti

- **Kratkotrajne, stres studije stabilnosti** (prilikom razvoja novih proizvoda)
  - broj ispitivanih šarži, veličina šarži kao i faza razvoja kozmetičkog proizvoda u kojoj će se sprovesti ove studije zavisi od proizvođača

- **Ubrzani uslov ispitivanja** (za definisanje roka upotrebe)

- **Dugotrajni uslov ispitivanja** (za potvrdu definisanog roka upotrebe na reprezentativnoj šarži)

Šta je dozvoljeno?

- **Male razlike između komercijalne i ispitivane šarže**, pod uslovom da je pokazano analizom rizika da te razlike nemaju uticaj na kvalitet proizvoda.
- **Ispitivanje stabilnosti na pilot, umesto proizvodnim šaržama** kad je proizvodni proces ekvivalentan.
- Korišćenje kontaktne **ambalaže sa različitim dizajnom štampe** u odnosu na komercijane šarže (isto mastilo, drugačija slika).
- **Redukovani dizajn ispitivanja** (ograđivanje i matriciranje), ali mora biti obrazložen.

Dizajn ispitivanja

- **Dužina ispitivanja** treba da bude dovoljno duga da pokrije skladištenje, transport i kasnije korišćenje kozmetičkog proizvoda, kao i da garantuje kvalitet i bezbednost proizvoda.

- **Uslov ispitivanja** (jedna ili više temperatura) se bira na osnovu iskustva sa formulacijom kao i kozmetičkog oblika.

- Zbog raznovrsnosti kozmetičkih proizvoda i njihove složenosti, standardni **testovi stabilnosti** ne mogu uvek biti propisani.

Stres ispitivanje stabilnosti

Trajanje **do mesec dana, najčešće do 2 nedelje**.
U zavisnosti od tipa kozmetičkog proizvoda i formulacije, proizvod se izlaže:

- povišenoj temperaturi, temperaturnim ciklusima (da bi se ubrzale fizičke i hemijske promene)
- vibracija
- centrifugiranje...

Test centrifugiranja se koristi za predviđanje sedimentacije, raslojavanja (creaming), segregacije... Test se koristi kod emulzija za simuliranje efekata gravitacije, a ispitivanje se sprovodi u opsegu brzina od 500-5000 o/min (najčešće 3000 o/min u toku 30 min).

Ubrzani uslov ispitivanja

Ubrzani i dugotrajni („real time“) uslov ispitivanja zavisi od tržišta na kojem će biti lansiran proizvod.

Smernice za kozmetiku, daju pregled različitih uslova **ubrzanog ispitivanja**:

temperatura	vlaga
- (30 ± 2)°C	- 65% RH
- (37 ± 2)°C	- 75% RH
- (40 ± 2)°C	- 80% RH
- (45 ± 2)°C	- ambijentalna/kontrolisana vlaga
- (50 ± 2)°C	

Dužina ispitivanja zavisi od ispitivanog proizvoda (1 nedelje – 3 meseca)

Fotostabilnost

Ukoliko je za proizvod relevantno, **fotostabilnost, odnosno osetljivost proizvoda na uticaj svetla**, se može ispitati izlaganjem kozmetičkog proizvoda:

- dnevnom svetlu (na prozoru)
- veštačkom, sobnom svetlu.

Trajanje ovog testa, odnosno intezitet ozračenosti proizvoda je teško odrediti. Kao moguće rešenje ove dileme je da se test izvede u skladu sa **ICH Q1B smernicom za ispitivanje fotostabilnosti lekova koja jasno definiše izvođenje ovog testa.** Ovakva opcija je i data u ISO/TR 18811:2018.

Studija transporta

- **Frižider** (5 ± 3°C / ambijentalna vlaga)

- **Zamrzivač** (- 5°C do - 10°C ili -20°C)

- **Ciklusi zamrzavanja i topljenja**:
  - 24h na (25 ± 2)°C, a zatim 24h na (-5 ± 2)°C
  - 24h na (40 ± 2)°C, a zatim 24h na (4 ± 2)°C
  - 24h na (50 ± 2)°C, a zatim 24h na (-5 ± 2)°C
  - 3 ciklusa od 3 dana na (40 ± 2)°C, a zatim 4 dana na (-5 ± 3)°C

- **Mehanički stres** (vibracija i centrifugiranje)

Dugotrajno, „Real-time“ ispitivanje

Dugotrajno ispitivanje stabilnosti se radi na komercijanim šaržama za potvrdu definisanog roka upotrebe, kao i perioda nakon prvog otvaranja (PAO) kada je to relevantno.

Primer ispitivanja:

Klimatska zona	Uslov ispitivanja
Zona I i II	20°C/25°C, ambijentalna vlaga 5°C, kontrola
Zona III i IV	30°C, vlaga u zavisnosti od zone 5°C, kontrola

Primer dužine i uslova ispitivanja

International Federation of Societies of Cosmetic Chemists, IFSCC Monograph, Number 2: The Fundamentals of Stability Testing:

	Temperature	**Humidity**	**Duration**
Control	4°C	-	Shelf life
Room Temp	20 – 25° C	-	Shelf life
Accelerated	37° C	-	3-6 months
Accelerated	37° C	80%	1 month
Accelerated	45° C	-	1-3 months

Koje parametre treba pratiti?

Zavisi od tipa kozmetičkog proizvoda. Standardno se prate:

- **Organoleptički testovi** (boja, miris, tekstura, konzistencija,...) gde promene mogu biti posledica fizičkih i hemijskih interakcija, kao i mikrobiološke kontaminacije
- **pH vrednost** koja može biti indikator hemijske promene (npr hidroliza estra) ili mikrobiološke kontaminacije
- **Viskozitet** gde promene mogu biti posledica mikrobiološke proliferacije
- **Reološke karakteristike**
- **Sadržaj antioksidansa**, vitamina, enzima, konzervansa...
- **Weight loss** se koristi kako bi se utvrdila adekvatnost pakovanja
- **Mikrobiološka čistoća i efikasnost konzervisanja** (challenge test) ...

Primer iz literature

Attribute	Aerosols (general)	Anti-dandruff shampoos	Anti-perspirants and deodorants (no aerosols)	Bath foams and shower gels	Creams	Lotions and milks	Shampoos	Soaps and syndets
Appearance	-	+	+	+	+	+	+	+
Colour	-	+	+	+	+	+	+	+
Odour	+	+	+	+	+	+	+	+
pH	S	+	S[2]	+	+	+	+	+
Viscosity	-	+	S	+	+	+	+	-
Rheology	-	0	-	0	+	+	0	-
Specific gravity	0	+	0	+	+	+	+	-
Water content	-	0	0	0	0	0	0	+
Active analysis	S	+	+	-	S	S	S	S
Foam characteristics	S	0	-	0	-	-	0	-

Preuzeto sa prezentacije John Woodruff: Product Stability or How to make sure your product stays as good as new.

Primer iz literature - nastavak

Cosmetic samples	General appearance	Odor	Color	Phase difference	pH	a_w	Viscosity
Body scrub	X	X	X	X	X	X	NA
Shower gel	X	X	X	NA	X	X	X
Body oil	X	X	X	NA	NA	NA	NA
Body cream	X	X	X	X	X	X	NA
Cleansing gel	X	X	X	X	X	X	X
Baby shower gel shampoo	X	X	X	X	X	X	X
Lotion	X	X	X	NA	X	X	NA
Solar spray	X	X	X	X	X	X	X
Moisturizer	X	X	X	X	X	X	X
Lipstick	X	X	X	NA	NA	NA	NA
Mascara	X	X	X	NA	NA	NA	NA
Nail Polish	X	X	X	NA	NA	NA	NA

Preuzeto iz: Pirnay Stephane: Stability of cosmetics formulations containing UV filters and preservatives, based on physical and chemical parameters. MOJ Toxicol 2015, 1 (1):00003

Kontaktno pakovanje

Pakovanje može direktno da utiče na stabilnost kozmetičkog proizvoda zbog:

- **Interakcije između proizvoda i pakovanja** (adsorbcija supstanci iz kozmetičkog proizvoda na kontaktnu ambalažu, hemijskih reakcija, migracija supstanci iz kontaktne ambalaže u proizvod)
- **Osobina kontaktne ambalaže**, odnosno propustljivost za atmosferski kiseonik, vlagu i ostale isparljive materije.

Ispitivanje stabilnosti kozmetičkog proizvoda zbog toga treba sprovesti u marketinškom pakovanju.

Mikrobiološka čistoća

Tokom razvoja kozmetičkog proizvoda neophodno je razmotriti rizik od mikrobiološke kontaminacije pri izboru polaznih sirovina i pakovanja, proizvodnog postupka, kao i uslova čuvanja i upotrebe.



Uporedni prikaz dva pakovanja krema za područje oko očiju: sa konzervansom (levo) i bez konzervansa (desno). Kod krema sa konzervansom nije vidljiv razvoj plesni, dok je kod uzorka bez konzervansa došlo do značajnog razvoja plesni i promene njegovog izgleda.

Preuzeto iz: Krajišnik D et al: Mikrobiološka bezbednost kozmetičkih proizvoda i potencijalni rizici za potrošače. Arh. Farm. 2018; 68: 949-970

„Mikrobiološka stabilnost“

Za **mikrobiološku stabilnost** je bitan sadržaj vode u proizvodima, odnosno aktivitet vode.

Mikrobiološka stabilnost	
DA	NE
Emulzije Rastvori Suspenzije	Proizvodi sa - Wa ≤ 0,75 ili - sadržajem alkohola > 20% Sintetički detergenti, sapuni Dezodoransi, antiperspiransi

Mikrobiološka čistoća i challenge test se rade u T0, i na kraju ubrzane i dugotrajne stabilnosti.

Ispitivanje mikrobiološke stabilnosti

Metode su date u farmakopejama ili CTFA smernicama, kao i u relevantnim ISO standardima za kozmmetiku: ISO 11930, ISO 16212, ISO 18415, ISO/TR 19838, ISO 21148, ISO 21149, ISO 21150, ISO 22717, ISO 22717, ISO 22718, ISO 29621

Mikrobiološka specifikacija, relevantna za kozmetičke proizvode je data u sledećim ISO standardima:

- ISO 11930 i
- ISO 17516.

Kriterijum prihvatljivosti - primer

Test	Kriterijum prihvatljivosti
Izgled	Nema promene na ispitivanim uslovima. Male promene na visokim temperaturama i u ciklusu zamrzavanja i topljenja su dozvoljene.
Boja i miris	Nema promena nakon izlaganja uticaju sunčeve svetlosti u trajanju od min 15 dana. Male promene su prihvatljive na visokim temperaturama.
Viskozitet	Proizvođač mora definisati limite uzimajući u obzir vizuelni i senzorni osećaj promene, kao i uticaj ove promene na druge testove.
Kompatibilnost sa kontaktnom ambalažom	Water loss, zaptivenost i funkcionalnost pakovanja se moraju evaluirati.

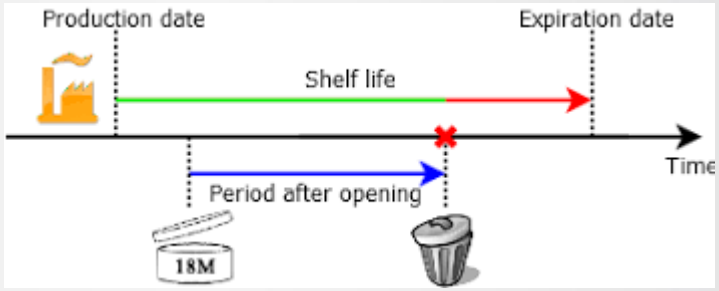
Evaluacija rezultata stabilnosti i dokumentovanje

Sve korake tokom razvoja kozmetičkog proizvoda, a samim tim i ispitivanja stabilnosti je **potrebno dokumentovati**.

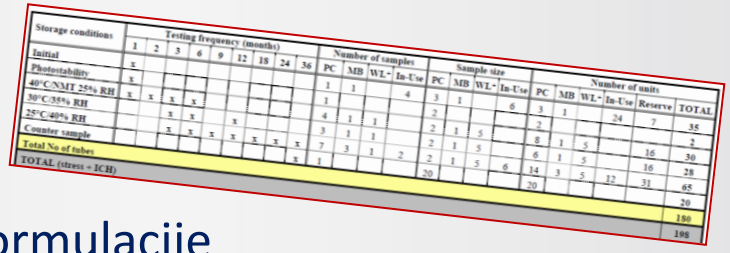
Evaluacijom rezultata stabilnosti koji su dobijeni analiziranjem uzoraka validiranim metodama, definiše se/potvrđuje se rok upotrebe, kao i stabilnost proizvoda nakon otvaranja (PAO) ukoliko je on relevantan.

Izveštaj stabilnosti treba da sadrži:

- ✓ Ime proizvoda, pakovni materijal,
- ✓ Uslov i dužinu kondicioniranja
- ✓ Testove i metode ispitivanja
- ✓ Rezultate i zaključak ispitivanja.



Primer iz prakse



Storage conditions	Testing frequency (months)									Number of samples				Sample size				Number of units					
	1	2	3	6	9	12	18	24	36	PC	MB	WL*	In-Use	PC	MB	WL*	In-Use	PC	MB	WL*	In-Use	Reserve	TOTAL
Initial	x									1	1		4	3	1		6	3	1		24	7	35
Photostability	x									1				2				2					2
40°C/NMT 25% RH	x	x	x	x						4	1	1		2	1	5		8	1	5			30
30°C/35% RH			x	x						3	1	1		2	1	5		6	1	5		16	28
25°C/40% RH			x	x	x	x	x	x	x	7	3	3	2	2	1	5	6	14	3	5	12	31	65
Counter sample									x	1				20				20					20
Total No of tubes																							180
TOTAL (stress + ICH)																							198

Tip proizvoda: krema
Pakovanje: platična tuba
Primenjen dizajn studije:

- kratkotrajna stres stabilnost tokom razvoja formulacije
- ubrzano i dugotrajno ispitivanje na odabranoj formulaciji (rađeno na proizvodnoj opremi u odabranoj kontaktnoj ambalaži)
  - ✓ Ubrzani uslov: 40°C /NVO 25% RH, tokom 6 meseci
  - ✓ Long-term uslov: 25°C /40% RH, tokom 36 meseci
  - ✓ Fotostabilnost: u skladu sa ICH Q1B
  - ✓ Uslovi transporta: frižider (5±3°C), ciklus zamrzavanja i topljenja

Primer iz prakse - nastavak

Tip proizvoda: krema
Pakovanje: platična tuba
Testovi:

- Vibracija
- Centrifugiranje
- Organoleptički testovi
- pH
- Viskozitet
- Water loss
- Mikrobiološka čistoća i efikasnost konzervisanja
- Integritet pakovanja...



Korisne smernice

- ✓ ISO/TR 18811:2018, Cosmetics – Guideline on the stability testing of cosmetic products
- ✓ Regulation (EC) No 1223/2009 Of The European Parliament and of The Council of 30 November 2009 On Cosmetic Products
- ✓ "Guidelines On Stability Testing Of Cosmetic Products, March 2004" (CTFA)
- ✓ Cosmetic durability labeling in cohesion with 1223/20009/WE Technical Guide Polish Union of Cosmetics Industry, Warsaw 20 November 2013
- ✓ Practical implementation of Article 6 (1)(c) of the Cosmetics Directive (76/768/EEC) Labelling Of Product Durability: "Period Of Time After Opening"

PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA



Beograd, 05.03.2019.

PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

HVALA NA PAŽNJI

Beograd, 05.03.2019.