

DIN ISO/TR 18811

ICS 71.100.70

Einsprüche bis 2021-10-06

Entwurf**Kosmetische Mittel –
Leitfaden für die Stabilitätsprüfung von kosmetischen Mitteln
(ISO/TR 18811:2018);
Text Deutsch und Englisch**

Cosmetics –

Guidelines on the stability testing of cosmetic products (ISO/TR 18811:2018);
Text in German and English

Cosmétiques –

Lignes directrices relatives aux essais de stabilité des produits cosmétiques
(ISO/TR 18811:2018);
Texte en allemand et anglais**Anwendungswarnvermerk**

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2021-08-06 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nal@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL), 10772 Berlin oder Saatwinkler Damm 42/43, 13627 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 44 Seiten

DIN-Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL)

Inhalt

	Seite
Nationales Vorwort	3
Nationaler Anhang NA (informativ) Literaturhinweise	4
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	7
4 Grundsätze der Stabilität von kosmetischen Mitteln	8
5 Bei der Stabilitätsprüfung zu berücksichtigende Aspekte	9
5.1 Allgemeines	9
5.2 Zustand/Umfang geprüfter Chargen	9
5.3 Prüfverfahren und Bedingungen	10
5.3.1 Kurzbeschreibung	10
5.3.2 Temperatur und Luftfeuchte	11
5.3.3 Zyklischer Wechsel von Temperatur und/oder Luftfeuchte	12
5.3.4 Schwingungen	13
5.3.5 Zentrifugierung	13
5.3.6 Lichteinwirkung (Photostabilität)	13
5.4 Physikalische, physikalisch-chemische und chemische Veränderungen	14
5.4.1 Physikalische Destabilisierungserscheinungen verschiedener Produktarten	14
5.4.2 Chemische Destabilisierungsprozesse	15
5.4.3 Destabilisierungserscheinungen	16
5.4.4 Besondere Prüfverfahren	17
5.5 Mikrobiologische Aspekte	19
5.5.1 Allgemeines	19
5.5.2 Mikrobiologische Parameter	19
5.5.3 Prüfbedingungen	20
5.5.4 Mikrobiologische Vorgaben	20
5.5.5 Auswertung von Ergebnissen	20
5.6 Wechselwirkung mit der Verpackung	21
5.6.1 Allgemeine Angaben	21
5.6.2 Arten von Verpackungsmaterialien und wichtigste mögliche Bewertungen	21
5.6.3 Druckbehälter (Aerosole)	21
6 Schlussfolgerungen aus den Stabilitätsprüfungen	21
6.1 Bewertung	21
6.2 Bericht	22
Literaturhinweise	23

Nationales Vorwort

Dieses Dokument enthält die deutsche Übersetzung des Internationalen Technischen Berichtes ISO/TR 18811:2018, der vom Technischen Komitee ISO/TC 217 „Cosmetics“ erarbeitet wurde:

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 057-07-01 AA „Kosmetische Mittel“ im DIN-Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL).

Technische Reports sind nicht Bestandteil des Deutschen Normenwerks.

Erfahrungen mit diesem Technischen Report sind erbeten:

- vorzugsweise als Datei per E-Mail an nal@din.de in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte, 10722 Berlin.

Für die in diesem Dokument zitierten internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 11930	siehe	DIN EN ISO 11930
ISO 16212	siehe	DIN EN ISO 16212
ISO 17516	siehe	DIN EN ISO 17516
ISO 18415	siehe	DIN EN ISO 18415
ISO 18416	siehe	DIN EN ISO 18416
ISO 21148	siehe	DIN EN ISO 21148
ISO 21149	siehe	DIN EN ISO 21149
ISO 21150	siehe	DIN EN ISO 21150
ISO 22717	siehe	DIN EN ISO 22717
ISO 22718	siehe	DIN EN ISO 22718
ISO 29621	siehe	DIN EN ISO 29621

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 11930, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Bewertung des antimikrobiellen Schutzes eines kosmetischen Produktes*

DIN EN ISO 16212, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Zählung von Hefen und Schimmelpilzen*

DIN EN ISO 17516, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Mikrobiologische Grenzwerte*

DIN EN ISO 18415, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Nachweis von spezifizierten und nichtspezifizierten Mikroorganismen*

DIN EN ISO 18416, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Nachweis von Candida albicans*

DIN EN ISO 21148, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Allgemeine Anleitungen zur mikrobiologischen Untersuchung*

DIN EN ISO 21149, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Zählung und Nachweis von aeroben mesophilen Bakterien*

DIN EN ISO 21150, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Nachweis von Escherichia coli*

DIN EN ISO 22717, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Nachweis von Pseudomonas aeruginosa*

DIN EN ISO 22718, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Nachweis von Staphylococcus aureus*

DIN EN ISO 29621, *Kosmetische Mittel — Mikrobiologie — Leitlinien für die Risikobewertung und Identifikation von mikrobiologisch risikoarmen Produkten*

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Eine Erläuterung zum freiwilligen Charakter von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welt handelsorganisation (WTO) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT) berücksichtigt, enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 217, *Cosmetics*, erarbeitet.

Einleitung

Mit Stabilitätsprüfungen soll die Fähigkeit eines Produktes, die erwünschten physikalischen, chemischen und mikrobiologischen sowie die funktionellen und sensorischen Eigenschaften zu behalten, wenn es unter angemessenen Bedingungen gelagert und durch den Verbraucher angewendet wird, bewertet werden. Einfacher ausgedrückt besteht das Ziel einer Stabilitätsprüfung darin, die Haltbarkeit eines Produktes zu bestimmen und zu beurteilen, ob ein Produkt in der Verpackung unter den Marktbedingungen, unter denen es verkauft und benutzt wird, stabil ist. Die „Marktbedingungen“ umfassen die Auslieferung (Transport), die Lagerhaltung und die Bedingungen während der Nutzung.

Die Stabilitätsprüfung darf daher als Voraussetzung zur Sicherstellung der Qualität des Produktes angesehen werden. Stabilitätsprüfungen an kosmetischen Mitteln sind erforderlich, um

- eine Orientierungshilfe für die Rezeptur des Produktes und das geeignete Verpackungsmaterial zu erhalten;
- die Rezeptur und das Herstellungsverfahren zu optimieren;
- die Transport-, Lagerungs- und Auslagebedingungen sowie die Anwendungsweise zu bestimmen;
- die Haltbarkeit abzuschätzen und zu bestätigen; und
- die Sicherheit des Verbrauchers sicherzustellen.

Dieses Dokument benennt leicht verfügbare Referenzen zur Bewertung der Stabilität kosmetischer Mittel auf dem Markt. Es soll als Hilfsmittel für die Auswahl der geeigneten Stabilitätsprüfungen dienen. Obwohl diese Leitlinien einen hilfreichen Ausgangspunkt für die Bewertung neuer Produkte und Technologien darstellen, kann es dennoch notwendig sein, die Prüfungen anzupassen, um die Unterschiede zwischen Produktarten und Rezepturen widerzuspiegeln.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument enthält Leitlinien für die Stabilitätsprüfung an kosmetischen Mitteln. Es überprüft leicht verfügbare Literaturhinweise, die als Hilfsmittel für die Bewertung der Stabilität kosmetischer Mittel dienen. Diese Überprüfung der verfügbaren Leitlinien, die die Stabilität kosmetischer Mittel bewerten, kann als technischer bzw. wissenschaftlicher Rahmen zur Ermittlung der geeignetsten Verfahren für die Bewertung der Stabilität kosmetischer Mittel dienen.

Dieses Dokument beabsichtigt nicht, Bedingungen, Parameter oder Kriterien der Stabilitätsprüfung festzulegen.

In Anbetracht der großen Vielfalt an kosmetischen Mitteln sowie an Lagerungs- und Anwendungsbedingungen ist es nicht möglich, ein einheitliches Verfahren zur Bewertung der Stabilität eines Produktes festzulegen. Es ist daher Aufgabe des Herstellers, das Stabilitätsprotokoll festzulegen und zu begründen, um die Prüfverfahren, Bestimmungen und Bedingungen zu erfassen, unter denen die Produkte geprüft werden.

2 Normative Verweisungen

Es gibt keine normativen Verweisungen in diesem Dokument.

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>
- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>

3.1

beschleunigte Haltbarkeitsprüfung

Untersuchung, bei der der natürlich auftretende Destabilisierungsprozess durch intrinsische oder extrinsische Faktoren beschleunigt wird, und die das langfristige Verhalten vorhersagt

Anmerkung 1 zum Begriff: Üblicherweise werden physikalisch-chemische, mechanische oder thermische Verfahren angewendet.

3.2

Echtzeit-Haltbarkeitsprüfung

Untersuchung, bei der der Zustand eines Produktes überwacht wird, um unter vernünftigerweise erwartbaren Lagerungs- und Anwendungsbedingungen den zeitlichen Verlauf von Veränderungen daran festzustellen

Anmerkung 1 zum Begriff: Häufig als „Langzeitprüfung“ oder „Standard-Stabilitätsprüfung“ bezeichnet.

3.3

Stabilität

Fähigkeit eines kosmetischen Mittels, unter angegebenen oder vernünftigerweise vorhersehbaren Lagerungs- und Anwendungsbedingungen Veränderungen oder Abweichungen von seinen ursprünglichen Eigenschaften im Laufe der Zeit standzuhalten

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Literaturhinweis [1].

3.4

Stabilitätskriterien

zulässige Abweichungen von den ursprünglichen Eigenschaften oder dem Verhalten im Produktionszustand

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Literaturhinweis [1].

3.5

Stabilitätsmaße

Eigenschaften/Parameter des Zustandes oder Verhaltens eines kosmetischen Mittels, die nach geforderten, bestimmten Produktqualitäten überwacht werden sollten

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Literaturhinweis [1].

3.6

Haltbarkeit

empfohlener Zeitraum, über den ein kosmetisches Mittel nach seiner Herstellung aufbewahrt werden kann und in dem die festgelegte Qualität des Produktes unter den erwarteten Auslieferungs-, Lagerungs-, Auslage- und Anwendungsbedingungen annehmbar bleibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Literaturhinweis [1].

4 Grundsätze der Stabilität von kosmetischen Mitteln

Ausführung, Rezeptur und Herstellungsverfahren von kosmetischen Mitteln müssen den allgemeinen und besonderen Vorgaben und Anforderungen der Vertriebswege und insbesondere der Kunden entsprechen. Festlegungen, Funktionalität und Ästhetik müssen über den gesamten Lebenszyklus eines Produktes erhalten bleiben, d. h. sie müssen stabil sein.

Verarbeitete kosmetische Mittel sind komplexe Gefüge, die sich spontan verändern, um das freie Energieminimum nach dem Zweiten Hauptsatz der Thermodynamik zu erreichen. [2] Diese sogenannten intrinsischen Ursachen können physikalischen, physikalisch-chemischen oder chemischen Ursprungs sein. [3] Viele Reaktionen und Prozesse können unter den Bedingungen des „Marktes“ zu einer Abweichung von den anfänglichen, ursprünglichen Produkteigenschaften zum Zeitpunkt der Herstellung führen. Die Abweichungen können durch von innen oder außen wirkende thermodynamische Effekte [1], mikrobiologische Einflüsse [4] [5] oder Wechselwirkungen mit der Verpackung [6] verursacht werden und letztendlich zu einem Verlust der festgelegten funktionellen und/oder ästhetischen Eigenschaften des Produktes führen. Dies beeinflusst die Gebrauchstauglichkeit, Haltbarkeit und Verkehrsfähigkeit. Destabilisierungsprozesse können im ursprünglichen Produkt auch durch extrinsische (äußerliche) Faktoren hervorgerufen, verstärkt oder vergrößert werden. Zustandsänderungen können beispielsweise durch die Abgabe oder Aufnahme thermischer Energie, Licht und UV-Strahlung, die Eingabe mechanischer Energie (wie Schwingungen oder Druck), Sauerstoffaufnahme, Luftfeuchte, Wechselwirkungen durch das oder mit dem Behälter-/Verschlusssystem (Verpackung) und Vermehrung von Mikroorganismen hervorgerufen werden. [3]

Kosmetische Mittel sind verschiedenartig ausgeführt und einige bestehen aus mehreren Phasen, aus einer dispersen und einer kontinuierlichen, und dürfen als Suspensionen oder Emulsionen eingestuft werden. Bei Suspensionen handelt es sich um in einer flüssigen Phase verteilte Feststoffe. Emulsionen bestehen aus zwei flüssigen Phasen, üblicherweise Öl-in-Wasser (O/W) oder Wasser-in-Öl (W/O). Kosmetische Dispersionen sind üblicherweise sehr komplex und dürfen verschiedene Phasen umfassen.

Eine Stabilitätsprüfung soll Informationen zu dem Zustand bzw. Verhalten der kosmetischen Mittel in dem Behälter bzw. in der Hülle unter den unterschiedlichen Bedingungen liefern, denen sie ab dem Zeitpunkt ihrer Herstellung bis zum Ende ihrer empfohlenen Verwendungsdauer ausgesetzt sein können. [7] [8] [9] Der Zustand kosmetischer Mittel und ihre Stabilität hängen von zahlreichen miteinander zusammenhängenden physikalischen, physikalisch-chemischen und chemischen Parametern sowie von Wechselwirkungen mit der Umwelt ab, weshalb sie sehr komplex sind. Im Allgemeinen dürfen sie grob als mechanisch, thermisch oder diffusions- oder wechsellastbedingte oder von außen ausgelöste Prozesse eingeteilt werden. [1] [7] [10] [11] Aufgrund der Komplexität der verschiedenen Abläufe der Destabilisierung gibt es kein(e) allgemeingültige(s)

Verfahren oder Technik zur Quantifizierung aller Stabilitätsaspekte. Es ist daher stets erforderlich, genaue Stabilitätsmaße und Annahmekriterien festzulegen.

Nach der Bestimmung der Stabilitätsmaße ist es erforderlich, geeignete Verfahren für die Stabilitätsprüfung auszuwählen, um die Veränderung des Produktes im Laufe der Zeit zu überwachen. Es wird empfohlen, Verfahren auszuwählen, bei denen keine Probenvorbereitung (z. B. Verdünnung) erforderlich ist, und die Kinetik der Destabilisierung des Produktes anhand von festgelegten Maßen direkt zu quantifizieren. [1] Echtzeitmessungen können durch herkömmliche visuelle Beobachtungen, sensorische Verfahren oder durch Anwendung verschiedener Messverfahren durchgeführt werden, die den Vorteil haben, quantitativ, objektiv, zurückverfolgbar, reproduzierbar und abrufbar zu sein. [1] Scanverfahren und räumliche Auflösungsverfahren eignen sich insbesondere zur Erkennung von Phasentrennung und begünstigen die Unterscheidung zwischen Phasentrennung und Phasenänderungen. [1] [7] [10] [11]

Bei sehr stabilen Produkten sollten analytische Verfahren mit hoher Auflösung bzw. Empfindlichkeit angewendet werden und es können Verfahren erforderlich sein, um die Änderungen zu beschleunigen und die Nachweiszeit zu verkürzen, um die vorgegebenen Stabilitätskriterien zu erfüllen. [1] [11] Übliche Beschleunigungsverfahren sind mechanischer Art (z. B. hohe Gravitation durch Zentrifugieren) oder wenden über einen bestimmten Zeitraum erhöhte Lagerungstemperaturen an. Das Ziel der Prüfung der Wirksamkeit der Konservierung (Challenge-Test) besteht darin, unter beschleunigten Bedingungen mikrobiologische Eigenschaften zu prüfen. [3] [5] Aufgrund der miteinander zusammenhängenden physikalischen, physikalisch-chemischen und chemischen Eigenschaften von kosmetischen Emulsionen oder Suspensionen dürfen geeignete Beschleunigungsverfahren jedoch in Zusammenhang mit einem konkreten Produkt ausgewählt und überprüft werden. [1] [11]

Neben direkten Verfahren werden korrelative Prüfverfahren angewendet, die sich auf die Bestimmung eines einzelnen Parameters des Zustandes eines Produktes konzentrieren, von dem bekannt ist, dass er mit der Stabilität des Produktes zusammenhängt. [1] Übliche Parameter, die gemessen und mit zuvor festgelegten zulässigen Werten verglichen werden, sind beispielsweise die mittlere Partikel- bzw. Tröpfchengröße oder das Zeta-Potential. Diese Größen spiegeln den Zustand zum Zeitpunkt der Messung wider und liefern keine Informationen zur Kinetik. Solche Prüfverfahren dürfen zur Qualitätsbewertung eines bestimmten Produktes angewendet werden. Aufgrund der Komplexität des Zustandes kosmetischer Mittel besteht gegenwärtig jedoch keine theoretische Grundlage zur Vorhersage des zeitlichen Verlaufes von Änderungen an einem Produkt auf der Grundlage eines einzigen Parameters, der zu einem bestimmten Zeitpunkt ermittelt wurde. Darüber hinaus erfordern die meisten dieser Messverfahren eine Probenvorbereitung und oftmals eine Verdünnung des Produktes. [1]

Aufgrund der allgemeinen Komplexität der Rezeptur des kosmetischen Mittels sollte die Stabilitätsbewertung und die Vorhersage seiner Haltbarkeit mit Vorsicht durchgeführt werden und die Eigenschaften der Bestandteile sowie das Verhalten des Produktes und die Faktoren, die es beeinflussen, sollten berücksichtigt und verstanden werden. [11]

5 Bei der Stabilitätsprüfung zu berücksichtigende Aspekte

5.1 Allgemeines

Die wichtigsten bei der Beurteilung der Stabilität von kosmetischen Mitteln zu berücksichtigenden Aspekte sind unter 5.2 bis 5.6 aufgeführt. Auf der Grundlage der Überprüfung relevanter, im Text angegebener Quellen wird eine Anleitung gegeben.

5.2 Zustand/Umfang geprüfter Chargen

Wenn an einem gänzlich neuen Produkt gearbeitet wird (neue Rezeptur, neues Herstellungsverfahren, neue Verpackung) und deshalb kein bedeutsamer Wissensschatz vorhanden ist, könnte es zweckmäßig sein, verschiedene unabhängige Stabilitätsprüfungen durchzuführen, die üblicherweise als „Vorprüfungen“ bezeichnet werden. Es obliegt dem Hersteller, über die Anzahl der Chargen, die der Stabilitätsprüfung unterzogen werden, zu entscheiden und in welchem Umfang sie hergestellt werden und in welcher Phase des Projektentwicklungszyklus dies geschieht. [7] [12] [9] [13]

Die Stabilität des Endproduktes (endgültige Rezeptur, endgültiges Herstellungsverfahren, endgültige Verpackung) darf vor der Markteinführung nachgewiesen werden. Eine beschleunigte Haltbarkeitsprüfung darf vor der Markteinführung durchgeführt werden, um die Haltbarkeit des Produktes vorherzusagen. Nach der Markteinführung wird der Nachweis der Haltbarkeit durch Langzeit-Stabilitätsprüfungen an repräsentativen Rezepturen erbracht.

Geringfügige Abweichungen zwischen Produkten, die einer Stabilitätsprüfung unterzogen wurden, gegenüber fertigen, im Handel erhältlichen Produkten können annehmbar sein, wenn davon auszugehen ist, dass sie keinen Einfluss auf die Eigenschaften und Integrität des Produktes haben, sie müssen jedoch dokumentiert und begründet werden. [9]

Übliche zulässige Verfahren schließen u. a. Folgendes ein:

- die Verwendung von Proben der Rezeptur aus der Entwicklungsphase für Vorprüfungen;
- die Verwendung von Pilotchargen anstelle des Produktionsmaßstabes für einige bestimmte, nicht maßstabsgetreu hergestellte Produkte und wenn das Herstellungsverfahren als gleichwertig angesehen wird [13] [14]; und
- die Verwendung von nicht gekennzeichneten Verpackungen oder Verpackungen verschiedener Formen, wenn die Verpackungsgröße, die Verschlussvorrichtung und das Material unverändert bleiben, oder wenn dekoratives Material von der Art unverändert bleibt, jedoch eine andere Ausführung aufweist (z. B. dieselbe Tinte gegenüber einem anderen Aufdruck).

Darüber hinaus sind das Matrix- und Bracketing-Prinzip [14] annehmbare Verfahren, die jedoch dokumentiert und begründet werden sollten, um sicherzustellen, dass das Protokoll der Stabilitätsprüfung das gesamte Produktportfolio abdeckt und genügend Informationen enthält (z. B. Mehrfachtönung, Verpackungsgröße). [13] [14] [15]

5.3 Prüfverfahren und Bedingungen

5.3.1 Kurzbeschreibung

Das allgemeine Ziel einer Stabilitätsprüfung besteht darin, zu bestimmen, ob ein bestimmtes Produkt in dem Behälter, in dem es verkauft wird, unter den Bedingungen des Marktes, auf dem es verkauft wird, eine angemessene Haltbarkeit besitzt. [16]

Stabilitätsprüfungen dürfen ausreichend lang dauern, um die Lagerung, den Transport und die anschließende Nutzung abzudecken und um Sicherheit und Qualität sicherzustellen.

Hersteller dürfen für jede Art der Rezeptur die relevanten Prüfkriterien entsprechend ihrer Erfahrung auswählen und diese Prüfkriterien bei mindestens einer Temperatur beurteilen.

Aufgrund der großen Vielfalt an kosmetischen Mitteln und ihrer jeweiligen Komplexität können Standard-Stabilitätsprüfungen nicht immer vorgeschrieben werden. [7] Sowohl Echtzeit- als auch beschleunigte Prüfverfahren werden angewendet, um die gewünschten Informationen zu erhalten. Die meisten kosmetischen Mittel benötigen aufgrund ihrer kurzen Entwicklungszyklen beschleunigte Prüfverfahren, um die Stabilitätsparameter in einer kürzeren Zeit vorhersagen zu können. Um diese Endpunkte zu erreichen, werden einige Proben unter den Prüfbedingungen, die dafür vorgesehen sind, möglicherweise eintretende Veränderungen zu beschleunigen, und einige Proben unter normalen Bedingungen aufbewahrt. Die Prüfbedingungen beziehen sich auf die verschiedenen zu untersuchenden Herstellungs- oder Lagerungsbedingungen (z. B. Charge) oder Kombinationen von Bedingungen (z. B. Behälterverschlüsse). [10] Die empfohlene Haltbarkeit darf anhand von beschleunigten Stabilitätsprüfungen abgeschätzt werden und kann durch Echtzeitprüfungen (Langzeit-Stabilitätsprüfungen) bestätigt werden. [13]

Die Haltbarkeit wird durch die Stabilität des Produktes bestimmt, die Gesamtstabilität setzt sich jedoch aus verschiedenen Elementen zusammen, etwa

- der zugehörigen chemischen und physikalischen Stabilität des Produktes; und
- den möglichen Wechselwirkungen zwischen dem Produkt (Inhaltsstoffe) und seiner Außenverpackung.

Um die gewünschten empfohlenen Informationen zu erhalten, werden unter 5.3.2 bis 5.3.6 Standard- bzw. Langzeit- und beschleunigte Prüfparameter beschrieben.

5.3.2 Temperatur und Luftfeuchte

ANMERKUNG Siehe Literaturhinweis [10] und [16].

Es können beschleunigte und langfristige Bedingungen angewendet werden. Die langfristige Bedingung wird unter regulären Lagerungsbedingungen durchgeführt (z. B. geregelte Raumtemperatur), wohingegen die beschleunigte Prüfung unter strengeren Bedingungen (z. B. erhöhte Temperatur) durchgeführt wird, wodurch die Geschwindigkeit der möglichen Abbauprozesse beschleunigt werden soll. [3] [7] [8] [9] [10] [12] [13] [16]

In diesem Dokument wird ausschließlich davon ausgegangen, dass alle Lagerungsbedingungen bezüglich der Temperatur und Luftfeuchte schwanken könnten, beispielsweise $\pm 3^\circ\text{C}$ und $\pm 5\%$ RH.

Beschleunigte Prüfbedingungen dürfen schwanken und sollten ausgehend von den Zusammenhängen mit Echtzeit-Lagerungsbedingungen für die jeweilige Region oder den jeweiligen Markt festgelegt werden. Verweisungen auf üblicherweise angewendete beschleunigte Prüfbedingungen für die Prüfung kosmetischer Mittel sind in den Literaturhinweisen angegeben. Die angewendete Temperatur und Dauer hängen von der Art des Produktes ab. [3] [7] [10] [13] [16] [17] [18] [19]

Bei erhöhten Temperaturen gelagerte Proben verkörpern einen konstanteren Beschleunigungsgrad und bringen genauere Vorhersagen zur Stabilität hervor. Richtlinien zur Stabilität kosmetischer Mittel führen verschiedene Lagerungsbedingungen und Zeiträume für beschleunigte Stabilitätsprüfungen auf: [3] [16] [17] [19]

- $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$;
- $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$;
- $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$;
- $(45 \pm 2)^\circ\text{C}$;
- $(50 \pm 2)^\circ\text{C}$;

Die Zeiträume reichen von einer Woche bis zu drei Monate. Die relative Luftfeuchte darf der Umgebung [16] entsprechen oder geregelt sein, etwa 37°C bis 40°C bzw. 75% bis 80% RH. [9] [17]

Es dürfen alternative Temperatur- und Luftfeuchtebedingungen angewendet werden, einschließlich einer Zwischenbedingung von $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ und 65% RH. [9] [14] [20] Die Prüfbedingungen und -zeiträume dürfen angepasst werden, wenn es gerechtfertigt ist, um die Auslieferungs- und Lagerungsbedingungen des Produktes zu erfassen. [9] [18]

Instabilität kann entweder durch chemische Reaktionen oder physikalische Prozesse und häufig durch eine Kombination aus beidem verursacht werden. Diese Veränderungen erfolgen bei höheren Temperaturen schneller; der Beschleunigungsgrad ist jedoch variabel, da er von den spezifischen Geschwindigkeitskonstanten abhängt, die häufig unbekannt sind. Wenn Temperaturen angewendet werden, die sich erheblich von der Umgebungstemperatur unterscheiden, sollten die Ergebnisse mit Bedacht ausgewertet werden, da die beobachteten Veränderungen möglicherweise bei den Temperaturen am Markt niemals auftreten. Die Anwendung einer moderaten erhöhten Temperatur, z. B. 37°C bis 40°C , ist eine realistischere Bedingung für die Vorhersage der Stabilität auf dem Markt. [10] [17]

Prüfungen bei einer niedrigen oder erhöhten relativen Luftfeuchte sind üblicherweise Prüfungen der Verpackung und nicht des Produktes. Sie dienen entweder dazu, die Auswirkung der Lagerung bei einer veränderlichen Luftfeuchte auf den Behälter aufzuzeigen, oder als Maß der Barriere-Eigenschaften des Behälters. Die Produkte können möglicherweise durch die Luftfeuchte nachteilig beeinflusst werden. Wenn dies bei dem Produkt in seiner Verkaufsverpackung geschieht, zeigt dies an, dass die Verpackung einen unzureichenden Schutz vor der Umgebung bietet.

Im Vergleich zu Prüfungen bei erhöhter Temperatur und Luftfeuchte ist es bei Prüfungen bei erhöhter Luftfeuchte weniger wahrscheinlich, dass es bei üblichen Lagerungsbedingungen zu einer Beschleunigung von Veränderungen kommt. Wenn die Wasserdampfaufnahme für die Eigenschaften des verpackten Produktes ein Risiko darstellt, darf die Prüfung bei erhöhter Luftfeuchte die Veränderungen beschleunigen. Wenn das Risiko der Abgabe von Wasser oder anderen flüchtigen Bestandteilen (wie etwa in durchlässigen Verpackungen) besteht, kann möglicherweise eine erhöhte Luftfeuchte Veränderungen sogar verzögern und Prüfungen bei einer niedrigeren Luftfeuchte könnten geeigneter sein.

Es kann zweckdienlich sein, eine Lagerung bei niedrigen Temperaturen während der Stabilitätsprüfung zu erwägen.

- Kühlung bei 5 °C (2 °C bis 8 °C) bzw. Luftfeuchte: Diese Bedingung darf angewendet werden, um Proben, die als Referenzproben genutzt werden, zu lagern. [3]
- Tiefkühlung bei –5 °C bis –10 °C: Diese Bedingung darf angewendet werden, um die Auswirkungen einer extrem niedrigen Temperatur, beispielsweise während des Transportes, zu bestimmen. [3]

5.3.3 Zyklischer Wechsel von Temperatur und/oder Luftfeuchte

Prüfungen, bei denen die Temperatur und/oder Luftfeuchte in regelmäßigen Intervallen verändert werden und bei denen die Verpackung anderen Veränderungen als statischen Beanspruchungen ausgesetzt wird, sind zuweilen strengere Prüfungen als die dauerhafte Lagerung bei einer Bedingung. Diese Prüfungen liefern Nachweise für die Stabilität der Emulsion, die Kristallisationsneigung, für Ablagerungen oder Trübung sowie dazu, ob die Reaktion umkehrbar ist. Diese Daten sind auch anwendbar, um zu bestimmen, wie widerstandsfähig ein Produkt gegenüber extremen Temperaturschwankungen während der Auslieferung und der Lagerung ist. [3] [10] [16] [19]

Frost-Tau-Prüfungen sind anwendbar auf

- flüssige Produkte als Maß des Kristallisierungs- oder Trübungspotentials; und
- Emulsionen oder Cremes als Indikator für die Stabilität der Emulsion.

Frost-Tau-Prüfungen dürfen an allen Lösungen, Emulsionen, Cremes und an allen sonstigen flüssigen oder halbfesten Produkten durchgeführt werden. Diese Prüfungen liefern Nachweise für die Stabilität der Emulsion, die Kristallisationsneigung, für Ablagerungen oder Trübung sowie dazu, ob die Reaktion umkehrbar ist.

Übliche Bedingungen für zyklische Frost-Tau-Belastungen sind: 12 h bis 24 h bei Temperaturen unter dem Gefrierpunkt (z. B. –5 °C) gefolgt von 12 h bis 24 h bei Temperaturen über dem Taupunkt (z. B. 25 °C) oder bei erhöhten Temperaturen (z. B. 45 °C) über eine festgelegte Anzahl an Zyklen. [10] Zu den vorgeschlagenen Zyklusbedingungen zählen die folgenden Grenzwerte: [3]

- 24 h bei (25 ± 2) °C und 24 h bei (-5 ± 2) °C;
- 24 h bei (40 ± 2) °C und 24 h bei (4 ± 2) °C;
- 24 h bei (45 ± 2) °C und 24 h bei (-5 ± 2) °C;
- 24 h bei (50 ± 2) °C und 24 h bei (-5 ± 2) °C.

Die Anzahl der Zyklen darf schwanken, es können beispielsweise sechs Zyklen angewendet werden. [3]

5.3.4 Schwingungen

Die Prüfungen werden durchgeführt, um die Veränderungen der Qualität unter strengeren Bedingungen zu untersuchen, die während des Vertriebes auftreten können, etwa extreme Temperaturen, Transport und Licht. Ein Beispiel für eine Belastungsprüfung wären Schwingungsprüfungen. Schwingungsprüfungen können erforderlich sein, um zu bestimmen, ob Emulsionen oder Pulver während des Transportes zerbrechen oder zusammenfallen würden. Schwingungsprüfungen mit einem geeigneten Vibrationsgerät mit bekannter Frequenz und Amplitude über einen festgelegten Zeitraum und bei einer festgelegten Temperatur (Raumtemperatur und/oder erhöhte Temperaturen) dürfen in geeigneten Fällen durchgeführt werden. Es ist vorzuziehen, verschiedene Proben mit unterschiedlichen Schwingungsfrequenzen und -amplituden entweder mit einem Orbital- oder einem Vertikalschüttler zu behandeln. [3] [10] [16]

5.3.5 Zentrifugierung

Emulsionen und Suspensionen dürfen zentrifugiert werden, um ihre Anfälligkeit gegenüber Destabilisierungserscheinungen wie Phasentrennung, Verklumpen, Ausbluten und Entmischung zu prüfen. [1] [3] [10] [16] Bei der Zentrifugierung wird die Gravitation erhöht, die auf Bestandteile verschiedener Dichte des Produktes einwirkt. Es wird empfohlen, in Abhängigkeit von der erwarteten Haltbarkeit eines kosmetischen Mittels über eine bestimmte Dauer eine geringfügig bis mäßig erhöhte Gravitation anzuwenden. [9] [10] Geeignete Messbedingungen für den Beginn können abgeschätzt werden, indem die erwartete Haltbarkeit mit der Dauer der Zentrifugierung (dieselben Einheiten wie bei der Haltbarkeit) multipliziert mit der relativen Zentrifugalbeschleunigung gleichgesetzt wird (Zentrifugalbeschleunigung geteilt durch Erdbeschleunigung, RCA). [1] [3] [10] [11] Die Prüfdauer hängt umgekehrt vom angewendeten RCA ab. Um eine möglichst genaue Vorhersage von Stabilität und Haltbarkeit sicherzustellen, darf der Anwender die Messzeit durch Verringerung des RCA verlängern. Durch chemische Prozesse ausgelöste Destabilisierungen dürfen durch eine Kombination mit vorheriger Lagerung bei erhöhten Temperaturen und anschließender Zentrifugierung geprüft werden. [1] [10] [11]

5.3.6 Lichteinwirkung (Photostabilität)

Die Lichteinwirkung kann Veränderungen in Produkten hervorrufen. Wenn es von Bedeutung ist, kann das Produkt zur Bestimmung des Bedarfes an Schutzverpackungen in transparenten Behältern sowie auch in seiner Außenverpackung geprüft werden. Das Ziel besteht darin, die Auswirkung von Lichteinwirkung auf das ungeschützte Produkt (wenn es von einer transparenten oder halbdtransparenten Verpackung umgeben ist) sowie die Auswirkungen auf die Verpackung (Verfärbung, Spannungsriss) zu bestimmen. Die bei den Prüfungen genutzte Beleuchtung kann die Intensität nachbilden, der das kosmetische Mittel während der Lagerung in Regalen oder beim Verbraucher zu Hause wahrscheinlich ausgesetzt sein wird. [1] [7] [19]

Es ist schwierig, die Auswirkungen der Lichteinwirkung zu beschleunigen. Die Lichtquelle darf dieselbe spektrale Verteilung wie das Sonnenlicht (durch Fensterglas gefiltert) und andere künstliche Lichtquellen (Leuchtstoff-, Glühlampen) aufweisen. Häufig ist es schwierig, das Ausmaß der Lichteinwirkung, der die Proben am Markt ausgesetzt sind, zu beurteilen, und daher den Grad der Übertreibung oder Beschleunigung, die eine Prüfung ergibt, abzuschätzen. Das Produkt darf beispielsweise Sonnenlicht (durch Fensterglas gefiltert) und künstlichen Lichtquellen (Leuchtstoff-, Glühlampen) ausgesetzt werden.

Geschützte Proben (im Dunkeln aufbewahrt oder mit Aluminiumfolie umhüllt) dürfen als Kontrollproben dienen, um den Beitrag thermisch induzierter Veränderungen im gleichen Zeitraum zu bewerten. [12]

Die in den relevanten Referenzdokumenten genannten Prüfbedingungen sind natürliche Sonneneinstrahlung oder Fensterprüfung. Eine direkte Sonneneinstrahlung muss vermieden werden, da diese nur selten auf die Produkte einwirkt und Reaktionen hervorrufen kann, die in der Realität üblicherweise nicht auftreten. Ein Problem bei dieser Art von Prüfungen ist die Quantifizierung des Ausmaßes der Einwirkung, der die Proben ausgesetzt sind. Sonnenlicht variiert je nach Ort, Jahreszeit und Wetter. [3] [16] Wahlweise darf auch eine kontinuierliche Einwirkung mit Geräten zur Prüfung der Photostabilität durchgeführt werden. Die ICH-Richtlinie Q1B zur Photostabilität darf als Referenz für die Prüfung von kosmetischen Mitteln und Verpackungen angewendet werden. [12]

5.4 Physikalische, physikalisch-chemische und chemische Veränderungen

5.4.1 Physikalische Destabilisierungserscheinungen verschiedener Produktarten

5.4.1.1 Allgemeines

Im Allgemeinen kann die Destabilisierung zusätzlich zu den in diesem Abschnitt genannten Ursachen auch durch eine Zustandsänderung der Rezeptur aufgrund mikrobiologischer Faktoren sowie durch Verdunstung und Wechselwirkungen mit den Verpackungsmaterialien verursacht werden. Zu letzteren siehe 5.5 und 5.6.

Physikalisch bedingte Erscheinungen sind beispielsweise Phasentrennung, Ausfällung von Inhaltsstoffen, Entmischung von Partikeln oder Tröpfchen mit unterschiedlichen Eigenschaften, Ausbluten der Öl- oder Wasserphase sowie Veränderungen des dispergierten Phasenzustands wie Ostwald-Reifung, Verschmelzen, Flockung und Agglomeration sowie Phasenumkehr bis hin zur Einleitung langsamer Strukturierungsprozesse (Gelierung, Netzbildung). Diese Erscheinungen betreffen nicht nur die Produktspezifikation und Ästhetik, sondern auch die Trennung und Verteilung von beispielsweise UV-Blockern einer Sonnenschutzcreme in einer heißen Umgebung, was für den Verbraucher ein ernsthaftes Risiko darstellen würde.

5.4.1.2 Dispersionen (Emulsionen und Suspensionen)

Dispersionen bestehen aus (einer) dispersen Phase(n) und einer kontinuierlichen Phase. Emulsionen und Suspensionen sind thermodynamisch instabil. [2] Ihre Stabilität darf durch die Optimierung der Rezepturen und Prozesse verlängert werden. Bei der Charakterisierung einer Dispersion ist es wichtig, die Art der Dispersion (Suspension, Öl-Wasser-Emulsion, Wasser-Öl-Emulsion), die Eigenschaften der dispersen Phase(n) und der kontinuierlichen Phase, die Wechselwirkungen zwischen den Partikeln (anziehende und abstoßende Kräfte), die Barriere-Eigenschaften an der Kontaktstelle zwischen den Tröpfchen oder Partikeln und der kontinuierlichen Phase und welche Erscheinung zum Entmischen, zur Trennung oder sogar zur Gelierung führen kann, zu verstehen. Aufgrund des Verständnisses dieser Eigenschaften sollte(n) (ein) geeignete(s) Stabilitätsmaß(e) festgelegt und davon ausgehend die entsprechende Stabilitätsprüfung entworfen werden. [1] [10] [11]

ISO/TR 13097 enthält weitere Richtlinien mit Referenzen zur Charakterisierung der Destabilisierung von Dispersionen. Zu den Entmischungserscheinungen gehören Verschmelzen, Flockung/Agglomeration, Schäumen, Aufrahmen, Phasenumkehr, Phasentrennung und Absetzen/Sedimentation. Wechselwirkungen zwischen Partikeln oder zwischen Partikeln und Inhaltsstoffen in der kontinuierlichen Phase können zu Veränderungen des Zustands der Dispersion führen. [1] [2] [17]

5.4.1.3 Kompakte und lose Puder

Absetzung und Entmischung von Pulvern beeinträchtigen die Homogenität des Produkts. Feuchtigkeit kann seine Fließfähigkeit beeinträchtigen. Diese Produkteigenschaften hängen von der Größe, Form, Oberflächenrauheit und -dicke der Partikel ab und gefährden die Produktqualität, insbesondere bei weiten Verteilungen solcher Partikeleigenschaften oder bei unterschiedlichen Partikelarten.

5.4.1.4 Halbfeste Produkte und Produkte auf Wachsbasis (Stifte, Lippenstifte, Lippenglanzprodukte)

Temperaturänderungen beeinflussen die Mischbarkeit der Rezepturbestandteile. Im schlimmsten Fall wirkt sich das Überschreiten der Schmelzpunkte strukturbildender Inhaltsstoffe stark auf die Produktästhetik aus. Temperaturänderungen und insbesondere -schwankungen können zu einer Synärese (Ausbluten einer Flüssigkeit) oder Ausblühung führen. In diesem Fall können ein oder mehrere Bestandteile in der Probenmatrix weniger löslich sein und an die Oberfläche des Produktes gelangen, wo die Bestandteile (üblicherweise Öle und Fette) ggf. wieder in die Probe resorbieren können.

5.4.1.5 Lösungen (duftende Hydroalkoholprodukte, Gesichtswasser, Erfrischungsprodukte)

Besondere Aufmerksamkeit darf der Bildung von Ausfällungen oder der Veränderung der Trübheit im Laufe der Zeit gewidmet werden, entweder aufgrund von Löslichkeitsproblemen (die bei unterschiedlichen Temperaturbedingungen verändert werden dürfen) oder aufgrund von Wechselwirkungen zwischen Bestandteilen.