**요약**

[1.](#_Toc55470415) [머리말 10](#_Toc55470416)

[2.](#_Toc55470417) [목적 11](#_Toc55470418)

[3.](#_Toc55470419) [안정성에 관한 일반적인 고려사항 11](#_Toc55470420)

[3.1](#_Toc55470421) [안정성에 영향을 미치는 인자 11](#_Toc55470422)

[3.2](#_Toc55470423) [안정성에서 고려해야 하는 측면 13](#_Toc55470424)

[3.3](#_Toc55470425) [안정성 시험 수행 시기 14](#_Toc55470426)

[3.4](#_Toc55470427) [안정성 시험의 원칙 14](#_Toc55470428)

[3.5](#_Toc55470429) [샘플 포장 14](#_Toc55470430)

[3.6](#_Toc55470431) [보관 조건 15](#_Toc55470432)

[3.7](#_Toc55470433) [안정성 평가 파라미터 16](#_Toc55470434)

[4.](#_Toc55470435) [안정성 연구 16](#_Toc55470436)

[4.1](#_Toc55470437) [예비 안정성 16](#_Toc55470438)

[4.2](#_Toc55470439) [가속화된 안정성 18](#_Toc55470440)

[4.3](#_Toc55470441) [방치 시험 20](#_Toc55470442)

[4.4](#_Toc55470443) [포뮬레이션과 포장재 간의 적합성 시험 20](#_Toc55470444)

[4.5](#_Toc55470445) [운송 및 유통 시험 22](#_Toc55470446)

[5.](#_Toc55470447) [제품 특성 평가 24](#_Toc55470448)

[5.1](#_Toc55470449) [관능 평가 24](#_Toc55470450)

[5.2](#_Toc55470451) [물리화학적 평가 24](#_Toc55470452)

[5.3](#_Toc55470453) [미생물학적 평가 25](#_Toc55470454)

[6.](#_Toc55470455) [통계 분석 26](#_Toc55470456)

[7.](#_Toc55470457) [안정성 제품 승인 기준 27](#_Toc55470458)

[8.](#_Toc55470459) [화장품의 유효기간 27](#_Toc55470460)

[9.](#_Toc55470461) [화장품의 유효기간 28](#_Toc55470462)

[10.](#_Toc55470463) [첨부 문서 28](#_Toc55470464)

[부속서 I – 시험 및 방법 28](#_Toc55470465)

[부속서 II – 제조 로트 출시 규격 34](#_Toc55470466)

[부속서 III – 브라질 법률 35](#_Toc55470467)

[11.](#_Toc55470468) [용어집 36](#_Toc55470469)

[12.](#_Toc55470468) [참고 문헌 38](#_Toc55470469)

|  |  |
| --- | --- |
|  | **머리말** |

시장 수요를 충족하고 국민의 건강을 보호하기 위해, 브라질 위생감시국은 관리총괄의 자체 기술자, 공중 보건 연구소의 관리총괄, 학계 대표, 생산 부문, 현장 전문가들로 구성된 특별 실무그룹과 협력하여 화장품관리총괄 (Cosmetics General Management)을 통해 본 가이드라인을 작성하며, 그 목적은 화장품 안정성 연구를 수행하기 위한 보조금 및 지침을 제공하는 데에 있다.

현행 법률에 명시된 정의에 따르면 화장품, 위생용품 및 향수는 “인체의 다양한 부위, 피부, 모세관 계통, 손톱, 입술, 외부 생식기, 치아 및 구강 점막을 세정하거나, 향기를 더하거나, 외모를 바꾸거나 그리고/또는 체취를 교정하며, 양호한 상태로 보호하거나 유지하는 독점적 또는 주요한 목적을 가지고 그 외부에 사용하기 위해 천연 또는 합성 물질로 구성된 제제이다”

본 가이드라인을 쉽게 읽을 수 있도록 본 문서에서 “개인위생용품, 화장품 및 향수”라는 용어는 “화장품”으로 대체하여 사용되며, 여기에는 이전에 지정된 모든 등급이 포함된다.

제품을 소비자에게 제공하기 전에, 기본적인 품질 및 안전 요구조건으로서 그 안정성을 평가하는 것은 회사의 책임이다. 소비자에게 노출되고 관능적, 물리화학적 및/또는 미생물학적 안정성에 문제가 있는 제품은 기술적 품질 요구조건을 준수하지 않을 뿐만 아니라 소비자의 건강을 위험에 빠트리고 위생 규정을 위반할 수 있다.

본 법률에서는 제품을 규격화하는 시점 또는 검사 시점에 보건 당국이 요구하는 안정성 자료의 제출을 제정한다. 또한, 회사가 서명한 책임 조건 규정은 제품의 효능 및 안전성을 증명하는 자료를 보유하고 있다는 선언을 통해 이행되어야 한다.

제품의 안정성 프로필을 이용하여 성능, 안전성과 효능, 및 소비자 수용성을 평가할 수 있다.

안정성 연구는 제조에서부터 유효기간이 종료되는 시점까지 영향을 받을 수 있는 환경 조건을 고려하여, 특정 기간 동안 제품의 거동에 대한 지표를 제공한다.

국제화장품화학자학회 (IFSCC)의 모노그래프에 따르면, 안정성 시험은 시장 상황에서 발생할 수 있는 변화를 가속화하는 것을 목표로 하는 조건에서 보관된 제품으로부터 얻은 데이터에 기반한 예측 절차로 간주된다. 예측 절차이므로 결과가 절대적이지는 않지만, 성공할 가능성이 높다.

본 지침에 수록된 정보의 목적은 제안된 주제를 소진할 의도 없이, 각 회사의 요구에 따라 화장품의 안정성 연구와 관련하여 품질에 연관된 절차를 조사하기 위한 전문가 지침을 제안하는 것이다.

이 분야 기업간에 존재하는 경쟁력 특성과, 화장품 산업에 고유한 표준화된 규범이 부족함으로 인해, 관련 전문가들은 제약 산업에서 사용하는 안정성 연구의 참조문헌을 필요에 따라 조정하여 사용하였다.

마지막으로, 본 가이드라인에서 제안하는 지침을 이해하기 위해, 화장품의 안정성을 연구하기 위한 모든 용어 정의, 분석 규격 및/또는 일반적인 지시사항은 각 회사의 특수한 특성에 맞는 적합성을 고려해야 한다.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **목적** |

본 가이드라인의 목적은 화장품의 안정성 평가를 위한 합리적인 접근 방식과 권고사항을 제시하는 것이며, 이 연구가 개발 단계부터 시작하고 적어도 예상되는 유효기간이 끝날 때까지 제품에 동반되어야 한다는 점을 강조한다.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **안정성에 관한 일반적인 고려사항** |

화장품의 안정성 연구는 제조에서부터 유효기간이 종료되는 시점까지 영향을 받을 수 있는 다양한 환경 조건에서 제품의 상대적 안정성 정도를 나타내는 정보를 제공한다.

이 안정성은 시간에 따라 변하고 제품 파라미터의 변화를 가속하거나 지연시키는 인자에 의존하므로, 상대적이다. 특정 한도 내에서 수정하는 것은 제품의 실패 원인이 되지 않을 수 있다.

화장품의 안정성 연구는 다음에 기여한다.

* 포뮬레이션 및 적절한 포장재 개발을 안내한다.
* 포뮬레이션의 개선을 돕는다.
* 유효기간을 추정하고 이를 확인하기 위한 정보를 제공한다.
* 제품의 신뢰성 및 안전성에 관한 정보를 생성하여, 관능적, 물리화학적 및/또는 미생물학적 안정성의 모니터링을 돕는다.

|  |  |
| --- | --- |
| 3.1 | 안정성에 영향을 미치는 인자 |

각 구성요소는 활성 여부와 무관하게 제품의 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 포뮬레이션, 제조 공정, 포장재 및 환경/운송 조건에 관련된 변수는 제품의 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 원인에 따라, 변화 인자는 외부적 요인에 의해 결정될 경우 외인성, 또는 포뮬레이션에 내재적 요인에 의해 결정될 경우 내인성으로 분류할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 3.1.1 | 외인성 인자 |

제품에 가해지는 외인성 인자는 다음과 같다.

1. **시간**

제품의 노화는 관능적, 물리화학적, 미생물학적 및 독성학적 특성을 변화시킬 수 있다.

1. **온도**

온도가 상승하면 물리화학적 및 화학적 반응이 가속되어 제품의 구성요소 활성, 점도, 외관, 색깔 및 냄새를 변화시킨다.

온도가 낮으면 탁도, 침전, 결정화 등과 같은 물리적 변경을 가속화한다.

고온 또는 저온으로 인해 발생한 문제도 제품의 제조 공정, 보관 또는 운송 시 부적합을 유발할 수 있다.

1. **빛과 산소**

자외선은 산소와 함께 자유 라디칼을 형성하고, 산화 환원 반응을 촉발한다.

빛의 작용에 민감한 제품은 불투명하거나 어두운 유리병에 포장해야 하며, 산화 과정을 지연시키기 위해 산화방지 물질을 포뮬레이션에 첨가해야 한다.

1. **수분**

이 인자는 주로 활석, 비누 바, 아이섀도, 목욕 소금, 등과 같은 고형 화장품 종류에 영향을 미친다.

제품의 물리적 외관이 변하여 부드럽게 끈적이게 되거나 중량이나 부피를 변화시키고, 미생물 오염이 발생할 수 있다.

1. **포장재**

유리, 종이, 금속 및 플라스틱과 같이 화장품 포장에 사용되는 재료는 안정성에 영향을 미칠 수 있다.

포장재와 포뮬레이션 사이에 최적의 관계를 결정하기 위해 적합성 시험을 수행해야 한다.

1. **미생물**

오염에 가장 취약한 화장품은 에멀젼, 젤, 현탁액 또는 솔루션과 같이 포뮬레이션에 수분이 포함된 제품이다.

포뮬레이션의 적절한 보존을 위해 적합하고 검증된 방부제 시스템의 사용 (방부제 시스템의 유발검사 – 챌린지 테스트), 및 우수의약품제조관리기준의 준수가 필요하다.

1. **진동**

운송 중 진동은 포뮬레이션의 안정성에 영향을 미쳐, 에멀젼 상 분리, 현택액 압축, 점도 변화, 등을 유발할 수 있다.

진동의 영향을 악화시키는 인자는 제품 운송 중 온도 변화이다.

|  |  |
| --- | --- |
| 3.1.2 | 내인성 인자 |

이것은 포뮬레이션의 성질, 특히 성분들 간 및/또는 성분과 포장재의 상호작용에 관련된 인자이다. 소비자가 볼 수도 있고 보지 않을 수도 있는 물리적 또는 화학적 특성의 부적합을 유발한다.

* **물리적 부적합**

포뮬레이션의 물리적 외관에 변화가 발생하며, 침전, 상 분리, 결정화, 균열 형성, 등으로 관찰된다.

* **화학적 부적합**

1. **pH**

pH 값에 관련된 3가지 다른 측면: 포뮬레이션 성분의 안정성, 제품의 효과 및 안전성이 적합해야 한다.

1. **산화-환원 반응**

산화 또는 환원 과정이 발생하여 활성 물질의 활성도, 포뮬레이션의 관능적 및 물리적 특성을 변화시킨다.

1. **가수분해 반응**

이 반응은 에스테르 및 아미드 기능이 있는 더 민감한 물질에서, 물이 존재할 때 발생한다. 포뮬레이션의 수분 함량이 높을수록, 이러한 유형의 반응이 발생할 가능성이 더 높아진다.

1. **포뮬레이션 성분들 간 상호작용**

포뮬레이션 내의 성분들 간에 발생할 수 있는 원치 않는 화학 반응으로, 활성을 무효화하거나 변경시킨다.

1. **포뮬레이션 성분과 포장재 간 상호작용**

포장재 구성요소와 포뮬레이션 성분 간 물리적 또는 화학적 수준의 변화를 유발할 수 있는 화학적 변화이다.

|  |  |
| --- | --- |
| 3.2 | 안정성에서 고려해야 하는 측면 |

* **물리적:** 외관, 색깔, 냄새, 균일성 등과 같은 원래의 특성이 보존되어야 한다.
* **화학적:** 화학 구조의 완전성, 성분 함량 및 기타 파라미터가 규정된 한도 내에서 유지되어야 한다.
* **미생물학적:** 규정된 요구조건에 따라 미생물학적 특성이 보존되어야 한다. 우수의약품제조관리기준 및 포뮬레이션에 사용되는 방부제 시스템을 준수하면 이러한 특성을 보장할 수 있다.

이러한 측면 외에, 다음에 관련된 제품 특성의 유지도 고려해야 한다.

* **기능:** 초기에 제안된 효과가 변화되지 않고 제품의 속성이 유지되어야 한다.
* **안전:** 제품 사용의 안전성에 영향을 미치는 중대한 변화가 없어야 한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 3.3 | 안정성 시험 수행 시기 |

* 실험실 또는 공장에서 새로운 포뮬레이션 및 파일럿 배치를 개발하는 도중.
* 제조 공정이 중대하게 변경될 때.
* 새 장비 또는 생산 공정의 유효성을 검증할 때.
* 제품의 원료가 중대하게 변경될 때.
* 제품과 접촉하는 포장재가 중대하게 변경될 때.

|  |  |
| --- | --- |
| 3.4 | 안정성 시험의 원칙 |

시험은 가능한 최단 시간에 제품의 안정성에 관한 정보를 제공할 수 있는 조건에서 수행해야 한다. 이를 위해, 샘플은 유효기간 중에 발생할 수 있는 변화를 가속화하는 조건에서 보관해야 한다. 이러한 조건은 노화를 가속화하지만, 시장에서 발생하지 않을 변화를 유발할 만큼 극단적이지는 않다.

제안된 연구 절차 (예비, 가속 및 방치)의 목적은 단계별로 포뮬레이션을 평가하여, 안정성에 관한 결론을 얻을 지표를 구하는 것이다.

|  |  |
| --- | --- |
| 3.5 | 샘플 포장 |

안정성 평가를 위한 샘플은 기체 또는 증기가 매질 안으로 손실되는 것을 피하기 위해 밀폐가 우수한 뚜껑이 달린, 중성의 투명한 유리 플라스크에 포장하는 것이 좋다. 제품의 양은 필요한 평가에 충분해야 한다. 포뮬레이션과 유리의 구성요소 간에 알려진 배합 금기가 있는 경우, 포뮬레이터는 다른 포장 재료를 선택해야 한다. 다른 재료를 사용하는 것은 포뮬레이션 및 포장재에 관한 지식에 근거하여 포뮬레이터의 재량에 따른다.

시험 용기를 채울 때에는 제품에 공기가 유입되지 않게 한다. 기체 교환이 일어날 수 있도록 병 용량의 약 3분의 1에 해당하는 빈 공간 *(head space)*을 두어, 패키지의 전체 부피를 완전히 채우지 않는 것이 중요하다.

중성 유리 외에, 최종 포장재를 사용할 수 있다. 따라서 포뮬레이션과 포장재 간의 적합성 평가를 기대할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 3.6 | 보관 조건 |

제품이 생산 및/또는 상용화되는 기후 지대의 특성 및 운송 조건을 고려해야 한다.

안정성 시험에서 가장 일반적인 샘플 보관 조건은 온도 (주변, 고온, 저온), 광 노출 및 동결-해동 주기이다.

* **주변 온도**

모니터링 되는 실온에서 보관되는 샘플.

* **고온**

제품 개발 중에 가장 일반적으로 사용되는 온도 한계는 다음과 같다.

**온실: T= 37 ± 2oC**

**온실: T= 40 ± 2oC**

**온실: T= 45 ± 2oC**

**온실: T= 50 ± 2oC**

이 조건에서는 물리화학적 변화 발생 빈도가 높고, 심지어 예상되기까지 하므로, 얻어진 결과를 신중하게 평가해야 한다.

* **저온**

제품 개발 중에 가장 일반적으로 사용되는 온도 한계는 다음과 같다.

**냉장고: T= 5 ± 2oC**

**냉동고: T= -5 ± 2oC 또는 T= -10 ± 2oC**

* **복사광 노출**

제품의 색깔과 냄새에 큰 변화를 일으키고 포뮬레이션 성분의 질을 저하시킬 수 있다. 연구를 수행하기 위한 광원은 이 목적을 위해 특수 쇼케이스를 통해 포착된 태양광 또는 크세논 램프와 같이 태양과 유사한 방출 스펙트럼을 가진 램프이면 된다. 자외선 광원도 사용된다.

* **동결 및 해동 주기**

이 조건의 샘플은 규칙적인 시간 간격으로 교대되는 온도에서 보관된다. 주기의 횟수는 가변적이다.

제안된 한계:

**실온에서 24시간, 및 -5 ± 2oC에서 24시간 주기.**

**40 ± 2oC에서 24시간, 및 4 ± 2oC에서 24시간 주기.**

**45 ± 2oC에서 24시간, 및 -5 ± 2oC에서 24시간 주기.**

**50 ± 2oC에서 24시간, 및 -5 ± 2oC에서 24시간 주기.**

|  |  |
| --- | --- |
| 3.7 | 안정성 평가 파라미터 |

평가해야 하는 파라미터는 연구 대상 제품의 특성 및 포뮬레이션에 사용된 성분에 따라 포뮬레이터가 정의해야 한다. 일반적으로 다음을 평가한다.

* **관능 파라미터**: 외관, 색깔, 냄새, 및 해당될 경우 맛.
* **물리화학적 파라미터:** pH 값, 점도, 밀도, 및 경우에 따라 포뮬레이션 성분의 모니터링.
* **미생물학적 파라미터:** 미생물 수 및 방부제 시스템의 챌린지 테스트 *(Challenge Test).*

|  |  |
| --- | --- |
|  | **안정성 연구** |

안정성 연구를 시작하기 전에 제품을 원심분리 시험에 제출하는 것이 좋다. 샘플을 30분 동안 3,000 rpm으로 원심분리를 하도록 제안한다. 제품은 안정적으로 유지되어야 하며 불안정성의 징후가 있으면 포뮬레이션을 다시 해야 한다. 이 시험에서 승인되면, 제품의 안정성 시험을 받을 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.1 | 예비 안정성 |

이 시험은 선별 시험 (Screening Test), 가속 또는 단기 안정성으로도 알려져 있으며, 포뮬레이션의 선택을 돕고 안내하기 위한 목적의 시험이다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.1.1 | 일반 고려사항 |

예비 안정성 연구는 서로 다른 실험실 포뮬레이션을 사용하고 기간을 단축하여 제품 개발 초기 단계에 시험을 수행하는 것으로 이루어진다. 구성요소들 간에 있을 수 있는 반응 및 각 제품 유형의 고유한 특징에 따라 관찰하고 분석해야 하는 징후를 가속화하기 위해 극한의 온도 조건을 채택한다. 수행 조건으로 인해, 이 연구의 목적은 제품의 유효 수명을 추정하는 것이 아니라 포뮬레이션의 선별을 돕는 데에 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.1.2 | 절차 |

안정성 평가를 위한 샘플은 기체 또는 증기가 매질 안으로 손실되는 것을 피하기 위해 밀폐가 우수한 뚜껑이 달린, 중성의 투명한 유리 플라스크에 포장하는 것이 좋다. 제품의 양은 필요한 평가에 충분해야 한다. 포뮬레이션과 유리의 구성요소 간에 알려진 배합 금기가 있는 경우, 포뮬레이터는 다른 포장 재료를 선택해야 한다. 다른 재료를 사용하는 것은 포뮬레이션 및 포장재에 관한 지식에 근거하여 포뮬레이터의 재량에 따른다.

시험 용기를 채울 때에는 제품에 공기가 유입되지 않게 한다. 기체 교환이 일어날 수 있도록 병 용량의 약 3분의 1에 해당하는 빈 공간 *(head space)*을 두어, 패키지의 전체 부피를 완전히 채우지 않는 것이 중요하다.

중성 유리 외에, 최종 포장재를 사용할 수 있다. 따라서 포뮬레이션과 포장재 간의 적합성 평가를 기대할 수 있다.

연구 기간은 일반적으로 15일이며, 포뮬레이션의 선별에 도움이 된다. 시험 포뮬레이션은 있을 수 있는 불안정성 징후를 가속화하기 위한 응력 조건에 놓인다. 샘플은 일반적으로 온실에서 가열, 냉장고에서 냉각 및 냉각과 가열 주기가 교대되는 조건이 적용된다.

* 고온에 일반적으로 채택되는 값은 다음과 같다.

**온실: T= 37 ± 2oC**

**온실: T= 40 ± 2**o**C**

**온실: T= 45 ± 2**o**C**

**온실: T= 50 ± 2**o**C**

* 저온에 일반적으로 채택되는 값은 다음과 같다.

**냉장고: T= 5 ± 2oC**

**냉동고: T= -5 ± 2oC 또는 T= -10 ± 2oC.**

* 주기에 일반적으로 채택되는 값은 다음과 같다.

**4주 동안 40 ± 2oC에서 24시간, 및 4 ± 2oC에서 24시간 주기.**

**12일 동안 45 ± 2oC에서 24시간, 및 -5 ± 2oC에서 24시간 주기 (6 주기).**

**12일 동안 50 ± 2oC에서 24시간, 및 -5 ± 2oC에서 24시간 주기 (6 주기).**

이 유형의 시험에서, 샘플은 규칙적인 시간 간격으로 번갈아 가며 서로 다른 온도 조건에서 보관된다.

샘플의 평가 주기는 기술적 경험, 제품 규격, 포뮬레이션 일부 구성요소의 특수한 특성 또는 사용된 방부제 시스템에 따라 달라질 수 있지만, 이 예비 연구에서 가장 일반적인 주기는 초기의 제로 시간 및 연구 조건이 적용되는 모든 날에 하루 종일이다.

일반적으로 평가되는 파라미터는 연구 대상 포뮬레이션의 특성 및 포뮬레이션에 사용된 구성요소에 따라 포뮬레이터가 정의해야 한다. 일반적으로, 다음을 평가한다.

* **관능 특성:**

외관, 색깔, 냄새, 및 해당될 경우 맛.

* **물리화학적 특성:**

pH 값, 점도 및 밀도, 또는 기타

표준이라고도 불리는, 기준 샘플을 취해야 하며, 일반적으로 광으로부터 보호하여 냉장고 또는 실온에서 보관할 수 있다. 보완적으로, 수용성이 알려져 있는 시장 샘플, 또는 평가 파라미터와 관련하여 충족하는 것으로 간주되는 다른 유사한 제품을 사용할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.2 | 가속화된 안정성 |

정규 또는 탐구 안정성이라고도 부르는 이 시험의 목적은 제품의 안정성, 유효 수명 및 포뮬레이션과 포장재 간의 적합성을 예측하기 위한 데이터를 제공하는 것이다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.2.1 | 일반 고려사항 |

이 시험은 실험실 규모에서 생산된 배치 및 제조 파일럿을 사용하여 제품 개발 단계에서도 사용되며, 최초 생산까지 확장할 수 있다. 일반적으로 이전 시험보다 덜 극단적인 조건을 사용한다. 포뮬레이션의 안정성을 결정하기 위한 보조 수단의 역할을 한다. 이것은 제품의 유효기간을 추정하는 데에 사용할 수 있는 예측 연구이다. 제품 성분 및/또는 제조 공정, 제품과 접촉하는 포장재에 중대한 변경이 있을 때, 또는 제3자가 새 장비 또는 제조의 유효성을 검증할 때에도 수행할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.2.2 | 절차 |

안정성 평가를 위한 샘플은 기체 또는 증기가 매질 안으로 손실되는 것을 피하기 위해 밀폐가 우수한 뚜껑이 달린, 중성의 투명한 유리 플라스크에 포장하는 것이 좋다. 제품의 양은 필요한 평가에 충분해야 한다. 포뮬레이션과 유리의 구성요소 간에 알려진 배합 금기가 있는 경우, 포뮬레이터는 다른 포장 재료를 선택해야 한다. 다른 재료를 사용하는 것은 포뮬레이션 및 포장재에 관한 지식에 근거하여 포뮬레이터의 재량에 따른다.

시험 용기를 채울 때에는 제품에 공기가 유입되지 않게 한다. 기체 교환이 일어날 수 있도록 병 용량의 약 3분의 1에 해당하는 빈 공간 *(head space)*을 두어, 패키지의 전체 부피를 완전히 채우지 않는 것이 중요하다.

중성 유리 외에, 최종 포장재를 사용할 수 있다. 따라서 포뮬레이션과 포장재 간의 적합성 평가를 기대할 수 있다.

포장재와 포뮬레이션 간의 적합성은 4.4절에서 논의한다.

일반적으로 연구는 90일 동안 지속되며 시험 포뮬레이션은 예비 안정성 시험에 비해 덜 극단적인 조건에 놓인다. 경우에 따라, 이 시험의 기간은 제품 유형에 따라 6개월 또는 1년까지 연장될 수 있다. 샘플은 온실에서 가열, 냉장고에서 냉각, 복사광 및 환경에 노출되는 조건이 적용된다.

* 고온에 일반적으로 채택되는 값은 다음과 같다.

**온실: T= 37 ± 2oC**

**온실: T= 40 ± 2**o**C**

**온실: T= 45 ± 2**o**C**

**온실: T= 50 ± 2**o**C**

* 저온에 일반적으로 채택되는 값은 다음과 같다.

**냉장고: T= 5 ± 2oC, 또는**

**냉동고: T= -5 ± 2oC 또는 T= -10 ± 2oC.**

* 복사광 노출

복사광은 제품의 색깔과 냄새에 큰 변화를 일으키고 포뮬레이션 구성요소의 질을 저하시킬 수 있다. 이 연구를 위한 광원은 이 목적을 위해 특수 쇼케이스를 통해 포착된 태양광, 또는 크세논 램프와 같이 태양과 유사한 방출 스펙트럼을 가진 램프이면 된다. 자외선 광원도 사용된다.

샘플은 포장재에 관한 가속화된 안정성 시험도 수행해야 한다.

제품은 영향을 받을 수 있는 서로 다른 환경에서의 거동을 평가할 수 있도록, 여러 온도 조건에서 보관해야 한다.

샘플의 평가 주기는 기술적 경험, 제품 규격, 포뮬레이션 일부 구성요소의 특수한 특성 또는 사용된 방부제 시스템에 따라 달라질 수 있지만, 이 예비 연구에서 가장 일반적인 주기는 초기의 제로 시간, 24시간 및 7, 15, 30, 60 및 90일이다. 연구를 이보다 길게 지속하는 경우, 완료될 때까지 매월 평가를 권장한다.

평가 파라미터는 연구 대상 포뮬레이션의 특성 및 이 포뮬레이션에 사용된 구성요소에 따라 포뮬레이터가 정의해야 한다. 일반적으로, 다음을 평가한다.

* **관능 특성:** 외관, 색깔, 냄새, 및 해당될 경우 맛.
* **물리화학적 특성:** 특히 pH 값, 점도 및 밀도.
* 미생물학적 특성: 가속화된 연구 기간 이전 및/또는 이후에 수행된 챌린지 테스트를 통한 제품 방부제 시스템의 연구.

표준이라고도 불리는, 기준 샘플을 취해야 하며, 일반적으로 광으로부터 보호하여 냉장고 또는 실온에서 보관할 수 있다. 보완적 특성에서, 수용성이 알려져 있는 시장 샘플, 또는 평가 파라미터와 관련하여 충족하는 것으로 간주되는 다른 유사한 제품을 사용할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.3 | 방치 시험 |

장기 안정성 또는 저장기간 (*Shelf life*)으로도 알려져 있는 이 시험의 목적은 제품의 안정성 한계를 검증하고 가속화된 안정성 시험에서 추정 유효기간을 증명하는 것이다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.3.1 | 일반 고려사항 |

이 연구는 위에 나열된 안정성 연구 중에 추정 유효기간과 동일한 기간 동안 수행된다. 정상적인 보관 조건에서 제품의 거동을 평가하는 데에 사용된다.

분석 빈도는 제품, 생산된 배치 수 및 추정 유효기간에 따라 결정되어야 한다. 유효기간이 될 때까지 주기적 평가를 권장하며, 연장을 원하는 경우, 제품 모니터링을 계속할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.3.2 | 절차 |

방치 안정성 시험에서, 제품의 대표 샘플은 실온에서 보관한다. 샘플 수는 연구 동안 모든 시험을 수행할 수 있어야 한다. 이 샘플은 유효기간이 될 때까지 주기적으로 분석한다.

위에 언급된 절차에서 제안하는 것과 동일한 시험 및 포뮬레이션의 특성에 따라 포뮬레이터가 정의한 다른 시험을 수행해야 한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.4 | 포뮬레이션과 포장재 간의 적합성 시험 |

제품의 안정성 및 포장재와의 적합성은 뚜렷이 구별되는, 개별적이고 보완적인 개념이며, 시장 출시 전에 제품에 적용해야 한다.

이 시험에서는 여러 가지 포장재 대안을 평가하여 제품에 가장 적합한 재료를 결정한다.

분석의 환경 조건 및 주기는 포뮬레이션에 대한 안정성 연구에서 언급한 것과 동일할 수 있으며, 이 단계에서는, 제품 및 제품과 직접 접촉하는 포장재 간에 있을 수 있는 상호작용을 검증한다. 흡수, 이동, 부식 및 완전성을 손상시키는 다른 현상들이 관찰될 수 있다.

이러한 유형의 시험은 일반적으로 파괴적임을 고려하여, 시험할 샘플의 수를 안전하게 정의할 필요가 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.4.1 | 일반 고려사항 |

**셀룰로오스 포장**

예: 카트리지, 트레이, 디스플레이 및 카톤 팩.

평가 항목:

* 종이 및 포뮬레이션의 구조 변경, 제품을 오염시킬 수 있는 구성요소 (예: 봉지)의 이동 가능성 확인
* 포장의 물리화학적 안정성
* 포뮬레이션의 변화 – 외관, 색깔, 냄새, 등
* 포장의 외관 및 기능
* 장벽 기능 (예: 오일, 물 및 기체의 투과)
* 해당될 경우, 금속 측정.

**금속 포장**

평가 항목:

* 해당될 경우, 박리
* 부식
* 포뮬레이션의 변화 – 외관, 색깔, 냄새, 등
* 포장의 외관 및 기능
* 포뮬레이션과의 반응
* 바니시 또는 레진의 완전성 (외부 또는 내부)
* 해당될 경우, 금속 측정
* 기능.

**플라스틱 포장**

플라스틱의 종류: 폴리프로필렌 (PP), 고밀도 폴리에틸렌 (HDPE), 저밀도 폴리에틸렌 (LDPE), 폴리에틸렌 테레프탈레이트 (PET), 폴리스티렌 (PS) 및 염화폴리비닐 (PVC).

평가 항목:

* 포뮬레이션의 변화 – 외관, 색깔, 냄새, 등
* 포장의 외관 및 기능
* 포장과 제품 간 구성요소의 상호작용 및 이동
* 수증기에 대한 다공성
* 광 투과
* 방열 (해당될 경우)
* 변형 (함몰 또는 돌출)

**유리 포장**

평가 항목:

* 포뮬레이션의 변화 – 외관, 색깔, 냄새, 등
* 포장의 외관 및 기능
* 포장의 기계적 강도

**가압 포장**

평가는 위에 나열된 재료의 특성에 따라 수행해야 하며, 압축가스가 포뮬레이션 및 포장재에 미치는 영향도 고려해야 한다.

평가 항목:

* 기능에 따른 제품 성능
* 포장의 부식 및 전기분해
* 해당될 경우, 내부 및 외부 바니시의 조절 (다공성)
* 기포, 균열 및 부식 형성에 대한 코팅의 균질성
* 밸브 및 부품의 성능
* 전해액의 존재, 냄새 및 포뮬레이션의 침전.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.5 | 운송 및 유통 시험 |

이 안정성 연구는 취급 및 운송을 포함하여, 물류 시스템 전반에 걸친 제품의 거동을 예측하기 위함이다.

제품이 운송 중에 놓이는 조건은 포뮬레이션의 안정성에 영향을 미칠 수 있으며, 경우에 따라서는 상 분리 (에멀젼), 젤의 점도 감소 또는 현탁액의 압축, 등이 발생할 수 있다. 이 영향을 악화시키는 인자는 제품 운송 중 고온이다.

제품과 포장으로 구성된 세트는 소비자가 처음으로 인식하는 겉모습이다. 포장은 제품의 가치를 더하고 보호와 소통의 기능을 하며, 또한 제품의 특성을 유지한다.

제품을 포장에 넣어 특성을 유지하는 것은 가치 있는 겉모습이며, 이와 관련된 문제가 전체 부가가치를 손상시킬 수 있다.

이러한 맥락에서, 운송 시험 프로그램은 두 단계에 적용되도록 수립되어야 한다. 먼저, 취급 및 운송 과정에서 일반적으로 발생하는 응력 조건을 견딜 수 있는 포장 용량을 결정하는 것이다. 이 단계는 새 포장 또는 새 포장재를 개발하는 단계에 적용된다. 두 번째 단계에서는, 취급, 운송 및 보관의 다양한 실제 조건을 고려하여 이 세트의 안정성을 평가하기 위해 시험이 적용된다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.5.1 | 운송 시험의 유형 |

**실제 시험** – 샘플은 평가되는 운송 수단 (트럭, 비행기, 열차, 선박)의 특정한 실제 조건: 1차 포장, 2차 포장, 최종 포장 및 포뮬레이션에 따라 조절된다. 프로세스에 영향을 미치는 변수는 온도, 진동, 습도, 압력 및 충격이다.

**시뮬레이션 시험** – 다양한 운송 수단과 그 변수를 시뮬레이션 하는 조건과 장비가 샘플에 적용된다. 이 시험은, 경우에 따라, 제품이 놓이게 될 현실을 그대로 보여주는 것이 아니라, 실제 운송 중에 포장이 적절하게 거동할 가능성을 결정하기 위한 사전 평가로 사용된다. 시뮬레이션 조건에는 진동, 압력, 낙하 시험 (*drop test*) 및 환경 변수 (습도와 온도)가 포함된다.

시험의 수행은 *미국시험재료학회* (ASTM) 표준 또는 회사 내부 절차와 같은 출처를 참조할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.5.2 | 운송 시험의 유형 |

* **포장과 관련하여, 다음 항목을 평가할 수 있다:** 포장 구성요소의 밀폐 용량, 긁힘, 파손 및 손상, 및 그 완전성과 외관을 손상시키는 변화.
* **포뮬레이션과 관련하여, 다음 항목을 평가할 수 있다:** 관능적 특성, 점도, pH 값, 녹는점 및 제품 특성에 따른 기타 파라미터.

패키지가 작업 중에 반복적으로 취급되고, 추락하거나 잠재적으로 위험한 화물에 가까운 곳에 배치될 가능성이 훨씬 높은 운송 중에, 전부하 상태에서의 운송이 일반적으로 부분부하 운송에 비해 손상이 적다.

|  |  |
| --- | --- |
| 4.5.3 | 유통 및 운송 중 제품에 미치는 영향의 유형 |

철도 운송 시, 객차의 교환과 결합으로 인해 손상이 발생할 수 있다.

선박 운송 시, 제품은 높은 수준의 습도, 진동 및 염분에 노출된다.

항공 운송 시, 제품은 극심한 온도 및 압력 조건에 노출된다.

육로 운송 시, 제품은 극심한 온도, 습도 및 진동 조건에 노출된다.

전부하 또는 부분부하 어셈블리는 낙하 또는 오염의 가능성을 포함한 취급 특성을 변경시킨다.

다양한 유통 경로를 사용하는 회사, 특히 주된 운송 수단이 도로인 브라질은 제품에 가해질 조건들을 평가해야 한다. 초기에 제품에 대해 제안된 특성을 유지하기 위해 우수 유통 및 운송 관리기준을 수립하고 적절히 시행하는 것이 중요하다.

보관 장소의 특성은 환경 조건 (온도와 습도), 적재 높이, 곤충과 해충 침입 가능성 및 먼지 축적을 결정한다.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **제품 특성 평가** |

안정성 시험에 제출된 제품에서 평가해야 하는 파라미터는 연구 대상 제품의 특성 및 포뮬레이션에 사용된 구성요소에 따라 포뮬레이터가 정의해야 한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 5.1 | 관능 평가 |

관능 특성은 소비자가 제품을 수용하는 파라미터를 결정한다. 일반적으로, 다음 항목을 평가한다.

* 외관
* 색깔
* 냄새
* 향
* 촉감.

|  |  |
| --- | --- |
| 5.2 | 물리화학적 평가 |

항상 육안으로 인식 가능하지 않은 포뮬레이션 구조의 변화를 조사하는 것이 중요하다. 이러한 분석에서 성분들 간의 안정성 문제 또는 제조 공정에서 발생하는 문제가 나타날 수 있다. 제안된 물리화학적 분석은 다음과 같다.

* pH 값
* 휘발성 물질
* 수분 함량
* 점도
* 입자 크기
* 원심분리
* 밀도
* 미립자 측정
* 전기전도도
* 습도
* 해당될 경우, 활성 함량.

필요한 경우, 포뮬레이션 구성요소의 정량 측정에 다음을 포함한 다양한 분석 기법을 사용할 수 있다.

* 습식 시험 (다양한 방법)
* 자외선-가시광 (UV-Vis) 및 적외선 (IV) 분광광도계
* 크로마토그래피 (고효율의 얇은 층, 기체 및 액체)
* 모세관 전기영동, 등.

위에 언급된 시험들은 제안이며, 각 회사의 요구사항 및 특수한 특성을 고려하여 제품에 대한 적합성을 평가하는 것은 포뮬레이터에게 달려 있다. 특정 조건 또는 포뮬레이터의 관심에 따라 관련이 없는 다른 시험을 채택할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 5.3 | 미생물학적 평가 |

미생물학적 평가는 방부제 시스템의 선택이 적절한지, 또는 포뮬레이션 구성요소들 간의 상호작용 발생이 제품의 효과를 손상시킬 수 있는지 여부를 검증할 수 있다.

일반적으로 사용되는 시험은 다음과 같다.

* 방부제 시스템의 챌린지 테스트 *(Challenge Test)*
* 미생물 계수.

제품의 안전성과 효능 및 안정성에 대한 고려사항

안정성 연구의 수행은 개발 과정에서 제품에 대해 정의된 효능 및 안정성의 편차를 예측하는 도구로 활용된다. 이러한 특징들이 유지되는지 모니터링 하기 위해서는 다음과 같은 측면을 고려해야 한다.

* 성분의 특성과 성질
* 성분 분해 메커니즘
* 가능한 배합 금기 특성
* 제조 공정의 각 단계에 수반된 위험
* 각 포뮬레이션에 대해 실제로 위험한 인자에 대한 지식.

안전성 및 효능 연구 전에 안정성 연구가 선행되는 것이 좋다.

시중 제품을 모니터링 하면 초기에 얻은 정보를 확인하거나 조사해야 하는 새로운 상황을 식별할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **통계 분석** |

통계 분석은 여러 실현 단계에서, 평가된 다양한 측면에 대해 안정성 연구 동안 얻은 데이터를 해석하는 데에 사용되는 도구 중 하나가 될 수 있다.

주기, 시간 및 온도와 같이, 제어되고 결과에 영향을 주는 변수들을 정의하여, 시험을 적절히 설계해야 한다. 연구에 관련된 인자들뿐만 아니라, 결과에 간섭을 줄 수 있는 제어되지 않는 다른 변수들도 있다. 이러한 영향들이 관심 대상 인자에 관해 얻어진 정보에 미치지 않도록 하면서 이러한 변수를 고려해야 한다.

안정성 연구에서 얻어진 데이터는 다른 제품의 이전 정보 및 이력이 해석에 도움을 줄 수 있음을 고려할 때, 정성적이거나 정량적일 수 있다.

연구 단계 (포뮬레이션 선택, 가속화, 정상, 방치 안정성 및 공정 검증)에 따라, 데이터를 분석하고 해석할 때에는 사용 가능한 여러 통계 도구를 신중하게 선택해야 한다.

예를 들면, 다음과 같은 도구가 있다.

* 두 데이터 시리즈 간 차이의 유의성 평가: 가설 검정 t 검정
* 샘플 결과의 용량 결정 및 실제 값의 추정: 신뢰구간에 의한 추정
* 특정 특성에 대한 허용한계 결정: 허용한계
* 미래 사건의 예측에 사전 정보 통합: 베이즈 정리 (Bayes’ Theorem)
* 결과 추정 공식을 이용하여 두 개 이상의 변수 간 관계의 평가: 선형 회귀.

결과 분석을 용이하게 하는 수많은 통계적 도구와 소프트웨어가 있지만, 데이터를 정확하게 해석하기 위해서는 연구자의 경험과 지식이 기본인 점도 고려해야 한다. 종종, 통계적으로 유의미한 결과가 분석적으로 중요하지 않을 수 있다. 반면에, 통계적으로 무의미한 결과가 분석적 관점에서 아주 중요할 수 있으며, 무시되어서는 안 되는 반대의 상황도 있다.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **안정성 제품 승인 기준** |

안정성 연구 동안 얻어진 데이터의 해석은 포뮬레이터의 경험에 따라, 확립된 기준에 의존한다. 샘플은 동일한 시험 조건에 제출된, “기준”으로 간주되는 표준 샘플 및 제품과 비교하여 평가된다. 일반적으로, 허용 한계는 평가된 파라미터에 대해 정의되며, 표준 샘플은 제품의 유효 수명 전체에 걸쳐 변화되지 않아야 한다.

데이터와 그 해석 간의 관련성은 실제로, 각 제품 또는 카테고리의 목적과 특성이 상당히 다름을 감안하여, 상대적이어야 한다.

일반적으로 다음과 같은 기준이 고려된다.

* **외관:** 제품은 시험 전반에 걸쳐 손상되지 않고 모든 조건에서 최초의 외관을 유지해야 한다. 단, 고온, 냉동고 또는 주기 조건에서의 작은 변화는 허용 가능하다.
* **색깔 및 냄새:** 햇빛에서 최소 15일간 안정적으로 유지되어야 한다. 고온에서의 작은 변화는 허용 가능하다.
* **점도:** 포뮬레이터는 변화로 인한 시각적 및 감각적 지각을 고려하여 허용 한계를 정의해야 한다. 소비자도 이를 인식할 가능성을 고려해야 한다.
* **포장재와의 적합성**: 중량, 밀봉 및 기능성을 평가하여, 포장 및 포뮬레이션의 완전성을 고려해야 한다.

활성 성분의 수준을 모니터링 해야 하는 경우, 제품의 품질 및 성능 파라미터를 고려해야 한다.

포뮬레이터 및 제품 규격에 따라 다른 파라미터를 설정할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **화장품의 유효기간** |

브라질의 경우, 소비자의 관점에서 화장품 포장의 유효기간 의무 표시 규정이 개별 법률, 결의안 79/00과 그 개정판 및 법률 제8.078/90호 – 소비자 보호 및 방어법에 제정되어 있다.

제품이 최초의 특성을 유지하는 유효 수명 기간으로 특징지어지는 유효기간은 법률 요구조건이 되기 전에 무엇보다도 기술 품질 요구조건이다. 물리화학적, 미생물학적 또는 독성학적으로 불안정한 제품은 효능 상실 이외에도 손상을 유발하고 소비자와의 관계에서 신뢰성을 해칠 수도 있기 때문이다.

화장품 포뮬레이션의 독특한 성격으로 인해, 일반적으로 포뮬레이션의 나머지에서 분리된 성분을 선택하는 것은 불가능하다고 간주된다. 따라서, 운동 상수, 온도 및 이러한 변수와 추정 유효기간과의 직접적인 상관 관계를 적용하기가 어렵다. 따라서 유효기간은 안정성 연구를 통해 추정될 수 있으며, 이것을 확인하는 것은 방치 시험을 통해 이루어져야 한다.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **화장품의 유효기간** |

안정성 연구가 종료되면, 아래의 정보가 포함된 보고서를 작성하도록 제안한다.

* 제품 정보
* 시험에 사용된 포장재
* 연구 조건 (샘플 보관 조건, 시험 기간 및 평가 빈도)
* 결과 (보관 조건, 시간 및 분석 빈도를 나열하는 표의 형태로 기록할 수 있다)
* 결론 (얻어진 결과의 평가, 제품이 승인되었는지 여부, 시험이 수행된 조건, 및 유효기간의 추정)
* 연구 책임자의 서명

|  |  |
| --- | --- |
|  | **첨부 문서** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | 부속서 I – 시험 및 방법 |

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | 관능 시험 |

이 시험은 제품을 1차적으로 인식할 수 있는 상 분리, 침전 및 탁도, 등의 변화를 검증하기 위해, 비교 분석 방법을 통해 연구 샘플의 상태를 즉시 평가할 수 있는 파라미터를 제공한다. 관능 특성의 변화를 방지하기 위해, 최근에 준비된 기준 샘플, 또는 적절한 온도에서 보관된 제품 샘플을 사용하여야 한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 1.1 | 외관 |

샘플의 특징을 육안으로 관찰하여, 설정된 패턴에 거시적인 변화가 있었는지 확인한다.

외관은 과립, 건조 분말, 습식, 결정 분말, 페이스트, 겔, 유체, 점성, 휘발성, 균일, 불균일, 투명, 불투명, 유백색, 등으로 기술할 수 있다.

샘플은 다음과 같은 기준에 따라 분류할 수 있다.

* **정상, 변화 없음**
* **약간 분리됨, 약간 침전됨 또는 약간 탁함**
* **분리됨, 침전됨 또는 탁함.**

|  |  |
| --- | --- |
| 1.2 | 색깔 |

색깔 검사에 사용되는 몇 가지 방법이 있다. 가장 일반적인 방법은 육안 검사 및 분광광도법이다.

* **육안**

샘플의 색깔을 동일한 규격의 병에 든 설정된 표준과 비교한다. 사용 광원은 백색광, 자연광, 또는 다양한 유형의 광원이 든 특수 챔버도 가능하다.

제품 샘플은 다음과 같은 기준에 따라 분류할 수 있다.

* **정상, 변화 없음**
* **약간 변성됨**
* **변성됨**
* **크게 변성됨**
* **분광광도계**

연구 중인 제품의 샘플은 순수 또는 희석 여부와 무관하게, 가시광 영역에서 분광광도계 스캐닝 분석을 실시하여 기준 스펙트럼과 비교한다. 대역 강도 (흡광증가 또는 흡광감소 효과) 또는 최대 흡수 (λ max.)에 대한 상대적인 파장 (심색 또는 천색 효과)의 변동은 색도의 변화 또는 색깔의 변화를 가리킨다.

|  |  |
| --- | --- |
| 1.3 | 냄새 |

샘플의 냄새는 후각을 통해 직접 설정된 표준과 비교한다.

샘플은 다음과 같은 기준에 따라 분류할 수 있다.

* **정상, 변화 없음**
* **약간 변성됨**
* **변성됨**
* **크게 변성됨**

|  |  |
| --- | --- |
| 1.4 | 맛 |

샘플의 맛은 미각을 통해 직접 설정된 표준과 비교한다.

샘플은 다음과 같은 기준에 따라 분류할 수 있다.

* **정상, 변화 없음**
* **약간 변성됨**
* **변성됨**
* **크게 변성됨**

|  |  |
| --- | --- |
| 2 | 물리화학적 시험 |

포뮬레이터는 물리화학적 평가를 통해 제품의 안정성 및 품질에 영향을 미칠 수 있는 미래의 문제를 감지할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.1 | 수소이온 전위 - pH |

샘플의 pH 값 확인에 사용되는 방법은 다음과 같다.

* **비색 측정:** 범용 지시약을 사용하여, 완충액 및 지시약으로 준비된 척도. 감도가 낮다. 포뮬레이션의 산도 또는 염기도의 작은 변동은 거의 관찰할 수 없다.
* **전위차 측정:** pH 계측기 (peagometer)를 사용하고, 연구 중인 샘플에 담근 두 전극 간 전위차로 측정된다. 분석되는 포뮬레이션의 유형에 맞는 적절한 전극을 사용해야 한다.

비색법과 전위차법 모두 수치 결과를 쉽게 해석할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.2 | 휘발성 물질 |

분석적으로 계량된 일정량의 샘플을 일정한 무게가 될 때까지 105 oC로 가열된 오븐에서 건조한다.

시험 전후 샘플 질량의 차이는 해당 조건에서 휘발된 포뮬레이션 구성요소의 양 (질량)을 가리킨다 (이 값은 일반적으로 백분율로 표시된다). 이 방법은 수치 결과를 쉽게 해석할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.3 | 수분 함량 |

완제품 내 수분의 정량 측정에 사용되는 몇 가지 방법이 있으며, 가장 일반적인 방법은, 중량측정법, Dean&Stark 기기를 이용한 증류법 및 Karl-Fischer 적정법이다. 이러한 방법은 수치 결과를 쉽게 해석할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.4 | 점도 |

점도는 시스템을 유동학적으로 특징짓는 변수이다. 이 파라미터를 평가하면 제품의 농도 또는 유동성이 적절한지를 판단할 수 있으며 안정성이 충분한지 여부를 지시할 수 있다. 즉, 시간에 따른 제품 거동의 지표를 제공한다.

유체의 점도 측정에 가장 흔히 사용되는 방법은 모세관, 오리피스 및 회전식 점도계이다. 이러한 방법은 수치 결과를 쉽게 해석할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.5 | 입자 크기 분포의 분석 |

안정성 기간 중 입자 분포 곡선 모양을 분석하면 현탁 입자의 미세 거동을 추적하여 불안정 현상을 확인할 수 있다.

포뮬레이션 및 제조 공정에서 다양한 인자가 입자 형성, 따라서 그 치수에 영향을 미치며, 준비 방법, 시스템에 도입된 기계 에너지의 양, 상 간 점도 차이 및 사용된 유화제의 종류와 양, 등이 강조된다.

이 분석에 사용되는 대부분의 장비는 레이저 광 산란 또는 회절에 기반을 두고 있다. 레이저 빔은 샘플이 포함된 셀을 통과하고, 입자는 빔의 광을 분산시킨다. 빔은 파장, 샘플의 광학 특성 및 입자 크기에 따라 달라진다. 분석 후, 입자 크기 (직경) 결과는 전체 샘플 집단으로 외삽해야 한다.

이 방법은 입자의 농도, 크기 및 형상을 평가함으로써, 수치 결과를 쉽게 해석할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.6 | 원심 분리 |

입자가 샘플 내부로 이동하도록 샘플에 중력이 가해진다.

원심 분리 시험은 샘플에 응력을 생성하여, 중력 증가를 시뮬레이션하고, 입자의 이동성을 높이며, 있을 수 있는 불안정성을 예측한다. 이것은 침전, 상 분리, 점결 (*caking*) 형성, 유착, 등의 형태로 관찰될 수 있다.

샘플을 표준 온도, 시간 및 속도로 원심분리한다. 그런 다음 샘플을 육안으로 평가한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.7 | 밀도 |

밀도는 물질의 질량과 물질이 차지하는 부피 사이의 관계로 표현되며, 일반적으로 액체의 경우, 비중병 또는 밀도계를 사용하여 측정된다. 액체 또는 반고체의 경우, 이 파라미터는 공기 유입 또는 휘발성 성분의 손실을 나타낼 수 있다.

분말의 (겉보기) 밀도를 측정하기 위해, 시험 튜브 또는 저울이 사용된다. 겉보기 밀도는 용기의 용량과 관련이 있다.

신고된 중량이 규정된 한도 내에 있을 수 있지만 소비자는 “제품 부족”을 경험하므로, 제품이 담긴 용기에서 제품이 넘쳐 흐르거나 명백히 부족하지 않도록 해야 한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.8 | 입도 측정 |

제품에는 다양한 직경의 입자/방울이 있다. 입자의 비율이 규정된 한도를 벗어나면 제품의 외관, 성능 및 색깔에 영향을 줄 수 있다. 이 유형의 시험에 다음과 같은 방법을 사용할 수 있다.

* **체:** 표준화된 메시의 체를 사용하여 입자 크기를 지정한다.
* **레이저 회절에 의한 입자 크기 분석**: 작은 크기의 입자를 평가하는 데에 사용된다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.9 | 전기 전도도 |

전도도계를 사용하여, 평가 매질에서 전류의 흐름을 측정한다. 분산 시스템의 전기 전도도가 변화한 것은 불안정성의 지표일 수 있다. 전도도의 증가는 유착 (coalescence)과 관련이 있을 수 있는 한편, 감소는 응집 (aggregation)과 관련이 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.10 | 분광광도법 |

**자외선/가시광 (UV/Vis):** 자외선/가시광 영역에서 물질에 의한 광의 흡수는 분자의 전자 구조에 따라 달라진다. 샘플에 에너지를 입사시켜, 파장 (또는 주파수) 대 흡수 또는 투과 그래프를 제공하는 스펙트럼을 얻는다. 피크의 강도는 물질의 농도에 따라 달라질 수 있다. 이 분석은 물질을 식별하고 측정하는 데에 사용될 수 있다.

**적외선 (IV):** 적외선 (IV) 분광광도법은 대규모로 화합물을 식별하는 데에 사용되는 기법으로, 감도가 높고 신속한 방법이며, 표준화된 화학 물질과의 비교를 통해 물질의 정체성을 감지할 수 있다. UV/Vis 영역에서 적은 수의 피크가 관찰되는 것과 달리, 적외선 영역의 스펙트럼은 여러 흡수 대역을 제공하여, 분석 대상 물질의 화학 구조에 관한 일련의 정보를 생성한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 2.11 | 크로마토그래피 |

크로마토그래피법은 성분을 식별하고 정량화하는 데에 사용된다. 다양한 시간 간격으로 포뮬레이션의 구성요소를 평가하면 규정된 조건에서의 안정성 프로파일을 얻는다. 다음과 같은 방법이 있을 수 있다: 박막 크로마토그래피 (CCD), 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 가스 크로마토그래피 (GC).

|  |  |
| --- | --- |
| 3 | **안정성 연구에 적용된 미생물학 시험** |

화장품은 안전하게 생산, 보관, 운송 및 유통되어야 하며, 결의안 481/99호를 준수해야 한다. 포뮬레이션에 수분과 유기 화합물이 존재하면 미생물의 성장에 유리하다. 경우에 따라, 방부제의 구조에 영향을 주어 제품의 안정성에 영향을 미치므로, 제품의 미생물 평가를 정당화한다.

우수의약품제조관리기준이 개발됨에 따라, 화장품의 미생물학적 품질이 방부제 시스템에만 의존해서는 안 되는 것으로 이해된다. 그러나, 그 사용을 생략할 수는 없으므로, 방부제의 선택은 효과적이어야 한다. 또한, 방부제가 완전히 또는 부분적으로 비활성화되어 제품을 예상만큼 보호하지 않을 수 있음을 고려해야 한다. 따라서 방부제의 효과 시험은 화장품 안전성 데이터의 필수 부분이어야 한다. 이 시험의 목적은 제품을 제조에서부터 소비자가 최종 사용할 때까지 만족스럽게 보호하기 위해 필요한 방부제의 종류 및 최소 유효 농도를 결정하는 것이다.

|  |  |
| --- | --- |
| 3.1 | 방부제 시스템 챌린지 테스트: |

방부제 시스템 챌린지 테스트는 제품 보호에 필요한 방부제 시스템의 효과를 평가하기 위해, 특정 미생물로 제품을 의도적으로 오염시키고 규정된 시간 간격으로 샘플을 평가하는 것으로 이루어진다.

사용된 방부제는 결의안 162/01호 및 그 개정판의 조항을 준수해야 한다.

적용 범위를 넓히기 위해, 시험은 최소 2 단계로 수행되어야 한다. 첫번째는 제품 포뮬레이션을 정의한 후, 그리고 두 번째는 안정성 시험 및/또는 포뮬레이션과 포장재의 적합성 시험을 완료한 후에 수행한다.

분석 방법은 화장품의 미생물학적 분석 및 방부제 시스템의 효과 시험에 관한 공식 개요서 및 가이드라인에 설명되어 있다 (Farmacopéias, 미생물학 지침 ABC, CTFA 가이드라인, 등).

|  |  |
| --- | --- |
|  | 부속서 II – 제조 로트 출시 규격 |

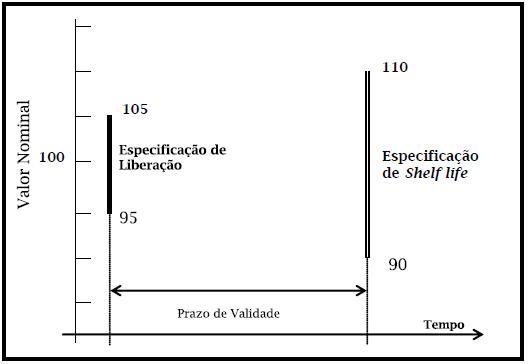
제조 시점에, 배치 (batch)가 제품에 대해 설정된 한도에 가까운 규격을 제시하는 경우, 분명히 작은 변화라도 이러한 한도의 전환으로 이어질 수 있으며, 제품을 사용하기에 적합한 시간을 단축할 수 있는 부적합이 발생할 수 있다.

제품의 추정 유효기간을 보존하기 위해 두 가지 규격을 설정하는 것이 바람직하다. 하나는 제조시에 채택되는 “출시 규격 (Release Specification)이며, 다른 하나는 유효 수명 동안 제품을 특징 짓는 “저장기간 규격 (*Shelf life* Specification)”이다.

시장 조건에서 제품이 보관되는 동안, 그 규격은 특히 제품이 덜 안정한 파라미터에 대해, 출시 규격과 저장기간 규격에서 설정된 한도 사이에서 달라질 수 있다.

그림 1은 출시 규격으로서, 주어진 파라미터 공칭 값의 ± 5% 범위, 및 저장기간 규격으로, ± 10% 범위를 설정할 수 있는 가능성을 예로 보여준다.

두 규격 간에 이 파라미터의 변동이 유지되는 시간은 제품에 대해 설정된 유효기간보다 작거나 동일해야 한다.



**공칭 값**

**시간**

**유효기간**

**출시 규격**

**저장기간 규격**

**그림 1:** 출시 규격 대 저장기간 규격 (IFSCC Monograph, 1992)

|  |  |
| --- | --- |
|  | 부속서 III – 브라질 법률 |

안정성 연구의 목적은 제품이 관능적, 물리화학적, 미생물학적 및 안정성과 효능 특성을 유지할 수 있는 능력을 평가하는 것이다. 따라서, 안정성 연구는 규제기관의 요구사항뿐만 아니라 제품 품질을 보장하는 데에 필수적인 요구조건으로 간주되어야 한다.

브라질에서 화장품의 생산 및 판매를 규제, 감독 및 통제하고, 안전하고 품질이 우수한 제품을 시장에 공급하여 국민의 건강 보호에 기여할 책임은 위생감시국 (Anvisa/MS)에게 있다.

화장품의 안정성에 관한 규제 요구사항은 다음과 같은 규범 법률에 근거한다.

* **결의안 79/2000** – 개인위생용품, 화장품 및 향수의 등록 규칙과 절차 및 제한된 사용이 허가된 염료 및 물질의 목록.
* **결의안 335/1999** – 위험도 1의 제품 신고 규칙 및 절차 – 제2조: “제조업체 또는 수입업체는 제품의 품질, 안전성 및 효능을 입증하는 근거 자료를 보유해야 한다.”
* **조례 348/1997** – 우수의약품제조관리기준 매뉴얼 및 검사 지침 – 12.15항: “시험 조건, 결과, 사용된 분석 방법을 포함한 제품 안정성 연구”
* **결의안 481/1999** – 화장품의 미생물학적 통제를 위한 파라미터
* **결의안 RDC 161/2001** – 허용되는 자외선 필터 목록
* **결의안 RDC 162/2001** – 허용되는 방부제 목록
* **화장품 기술의회의 기술적 견해** – 특정 유형의 제품 또는 물질에 대한 특정 요구사항을 포함한 기술적 권고사항.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **용어집** |

**기준 샘플, 기준 표준 또는 표준:** 이상적인 특성을 가지고 있고 균일성이 증명되어 적절한 품질 비교 파라미터의 역할을 하는 제품 또는 물질.

용어 “표준”에는 활성 성분과 완제품의 화학적 및 생물학적 품질을 평가하기 위해 제품 규격에서 사용되는 생물학적 물질에 대한 기준 및 표준 화학 물질도 포함된다.

**감각 분석:** 감각 기관이 감지하는 감각을 평가하는 연구.

**산화방지제:** 오일, 지방, 비타민, 에센스 및 염료와 같이 산소의 작용에 민감한 물질의 산화 저하를 늦추는 작용제. 이것은 물질 또는 환경에 직접 작용한다.

**수분 활성도 (Aa):** 수분이 제품의 성분과 연결되는 정도를 표시하는 척도로서, 화학적, 생화학적 반응 및 미생물의 증식에 어느 정도 이용 가능하다.

**관능적 특성:** 외관, 색깔, 냄새 및 맛으로 식별되는 감각 프로파일을 가리키는 물질 및 제품의 특성.

**유착:** 분산 시스템의 내부 상에서 두 개의 방울이 계면 막을 파괴하여 접근하고 결합하여 큰 방울을 형성하는 현상. 되돌릴 수 없는 과정이다.

**적합성:** 포뮬레이션과 포장재 간에 있을 수 있는 상호작용의 특징적 지표로서, 제품의 속성이 초기 규격 내에서 유지되고 제품의 성능을 손상시키지 않는지를 결정한다.

**방부제:** 개인위생용품, 화장품 및 향수를 제조 및 보관하는 동안 미생물에 의한 손상 및/또는 품질 저하로부터 보존하고 소비자가 제품을 사용하는 동안 의도치 않게 발생한 오염으로부터 보호하는 주된 목적을 가지고 첨가되는 물질.

**효능:** 일부분 (샘플) 또는 전체를 평가할 때 원하는 효과를 내는 품질 또는 성질.

**규격:** 표준에서 요구하거나 회사가 제조 및 사용을 보장하기 위해 제정한 재료, 물질 또는 제품 속성에 대한 기술.

**열 응력:** 때때로 또는 고의적으로 제품이 상당한 온도 변화에 노출되어 변화할 수 있는 조건.

**광 안정성 (윈도우 테스트):** 복사광에 대한 제품의 안정성을 평가하는 시험. 광원은 직사광선 또는 인공 램프를 사용할 수 있다.

**기능성:** 제안된 목적에서 변화하지 않고 유지되어야 하는 제품 (포뮬레이션 또는 포장)의 속성을 의미한다.

**성분/구성요소:** 화장품 제조에 사용되는 화학 물질.

**로트/배치:** 연속 단계가 있고 동일한 규격을 특징으로 하는 생산 주기에서 얻어진 제품 수량.

**파일럿 배치:** 개발된 제품의 유효성 및 제조 공정의 효율을 검증하기 위한 초기 수량 생산.

**공식 방법론:** Farmacopéias 및 Formulários와 같은 공식 가이드라인 개요서에 설명되어 있는 방법론.

**산화:** 두 물질 간 전자의 전달을 가리킨다. 산소의 존재 여부에 의존하며, 빛과 촉매제가 있으면 가속화된다.

**표준화:** 충족해야 하는 체계적이고 정확한 조건을 설정하여 프로세스의 변수를 제한하도록 설계된 규범.

**절차:** 특정 작업에 관련된 프로세스 단계를 문서화하고 안내하는 것이 목적인 설명서.

**산화-환원 반응:** 관련 물질의 전자 전달 또는 산화수 (oxidation number)의 변화를 수반한다.

**선형 회귀:** 데이터세트를 고려하여, 한 변수와 다른 변수의 간섭 비율을 평가하는 샘플 데이터 분석.

**유동학:** 외력의 영향에 따른 재료의 흐름 및 변형 성질에 대한 연구. 탄성, 점성 및 가소성이 포함된다.

***선적 시험*:** 운송 중 다양한 변수 (온도, 진동, 충격, 압력 및 습도)에 대해 제품 안정성을 평가하는 시험. 실제로 또는 시뮬레이션으로 수행할 수 있다.

**시네레시스:** 균질한 콜로이드 시스템이 두 개의 상 (젤과 액체)으로 자발적 분리.

**상승 작용:** 두 물질의 결합된 작용에 의해 얻어진 효과가 각 개별 효과의 합보다 큰 물리화학적 또는 생화학적 상호작용.

**제로 시간:** 분석된 파라미터가 첫 번째로 기록되는 순간. 제조 직후 또는 특정 시간이 지난 후 (예를 들면 24시간)로 설정할 수 있다.

**상대습도 (RH):** 대기 중 수증기압 대 동일한 온도에서 포화 증기압의 비율.

4개의 기후 지대 (I ~ IV)가 우세한 환경 조건의 특성으로 인해 구별되는 것으로 간주된다. 이 분류에서, 브라질은 지대 IV, 더운 기후 (열대) 또는 글로벌 시장에 속하는 것으로 간주된다. 이 분류에 따르면, 안정성 연구를 위한 상대 습도 값은 65± 5% RH이다.

**점도:** 한 층이 다른 층과 상대적으로 움직일 때 발생하는, 유체의 흐름 저항을 나타내는 척도.