

**Studio dell'effetto e delle proprietà cosmetiche di un prodotto
mediante valutazioni e analisi strumentali eseguite da
professionisti sotto la supervisione medica e mediante
autovalutazioni eseguite da consumatori**

*Study of the effect and cosmetic properties of a product
through evaluations and instrumental analysis performed by
professionals under medical supervision and consumer self-
assessments.*

Crystal srl

BLEND DI ATTIVI IDRATANTI E LENITIVI RIF 2501221L

Report

2130M17F2-1

Luogo e data del rilascio: MILANO – 28/04/2022

Place and date of issue: MILAN – 28/04/2022



PREMESSA

I protocolli sperimentali clinici sono verificati ed approvati dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) di Bio Basic Europe S.r.l., le cui funzioni, composizioni e procedure sono descritte nel documento "Statuto-Regolamento" (All. C). Il CTS verifica la completezza del protocollo, conferma l'adeguatezza della documentazione e la conformità delle procedure e delle metodologie seguite nella progettazione e sviluppo del progetto di ricerca, in conformità con le normative vigenti. Il protocollo è verificato da almeno i seguenti membri obbligatori del CTS:

- a) Il Presidente e/o il Vicepresidente del CTS
- b) Il Responsabile Scientifico dell'Università degli Studi di Pavia
- c) Lo Sperimentatore/Direttore Sanitario di CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche
- d) L'esperto di Bio Basic Europe S.r.l. a seconda della materia oggetto di parere

La relazione finale è firmata dallo Sperimentatore/Direttore Sanitario del CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche ed in seguito dal Valutatore della Sicurezza, che attesta con firma digitale la validità del documento.

PERSONE RESPONSABILI DELLA FIRMA DEL PROTOCOLLO

Valutatore della Sicurezza

Dott. CLAUDIO ANGELINETTA, Vicepresidente del Comitato Tecnico Scientifico Bio Basic Europe, Chimico/Cosmetologo, Laurea in Chimica, Specializzazione in Scienze e Tecnologie Cosmetiche, Università degli Studi di Milano.

Sperimentatore

Dott. FERNANDO MARCO BIANCHI, Direttore Sanitario CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche di Bio Basic Europe S.r.l., Medico chirurgo specialista in dermatologia e venereologia.

INFORMAZIONI LEGALI E CONTRATTUALI

- I protocolli sono redatti secondo le normative vigenti, le linee guida del Comitato Tecnico Scientifico e le disposizioni dei contratti di ricerca in vigore tra Bio Basic Europe S.r.l. e l'Università degli Studi di Pavia (contratto del 01/09/2019 e successivi rinnovi con il Dip. di Biologia e Biotecnologie L. Spallanzani).
- In accordo alla normativa vigente e alla dichiarazione di Helsinki (Regulation (EC) no. 1223/2009 of the European Parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products) i volontari sono adeguatamente informati circa lo scopo, le modalità e le caratteristiche dello studio clinico, gli effetti favorevoli ed i possibili effetti collaterali. Ciascun volontario firma per accettazione un modulo di consenso informato, gestito ed archiviato in accordo alle procedure interne del Sistema Gestione Qualità di Bio Basic Europe S.r.l.
- Questa sperimentazione clinica è stata eseguita presso CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche, seguendo le linee guida dettate dal Comitato Tecnico Scientifico.
- Tutti i diritti sono riservati. Il presente report è un documento tecnico scientifico protetto da Copyright. Nessuna parte di esso può essere riprodotta in alcun modo senza la preventiva autorizzazione scritta di Bio Basic Europe S.r.l., inclusi testi, immagini, loghi, grafici, dati, risultati, riferimenti ai soggetti coinvolti nello studio.
- In base all'esperienza di Bio Basic Europe, si consiglia di verificarne ogni tre anni l'armonizzazione con eventuali aggiornamenti normativi.
- Il presente protocollo tecnico è stato redatto da: Dott.ssa ANTONELLA PRATICO', Coordinatrice Reportistica Test in Vivo Bio Basic Europe, Laurea in Scienze Naturali, Università degli Studi di Milano, Master di II livello in valutazione e controllo del rischio tossicologico da inquinanti ambientali.

INTRODUCTION

The clinical trial protocols are audited and approved by the Technical Scientific Committee (TSC) of Bio Basic Europe S.r.l., whose functions, compositions and procedures are described in the document "Statute - Regulation" (Ann. C). The TSC ascertains the protocol's completeness, confirms the adequacy of the documentation and the conformity of the procedures and methodologies followed in designing and developing the research project, in compliance with the applicable legislation. The protocol is audited by at least the following mandatory members of the TSC:

- a) The Chairman and/or the Vice Chairman of the TSC
- b) The University of Pavia Director of Research
- c) The Investigator/Medical Director of the CDC Dermo Clinical Research Institute
- d) The expert of Bio Basic Europe S.r.l. depending on the issue on which the opinion is formulated

The final report is signed by the Investigator/Medical Director of the CDC Dermo Clinical Research Institute and, subsequently, by the Safety Assessor, who attests the document's validity, affixing a digital signature.

PERSONS RESPONSIBLE FOR SIGNING THE PROTOCOL

Safety Assessor

CLAUDIO ANGELINETTA, Vice Chairman of the Technical Scientific Committee, Chemist/Cosmetic Chemist, Degree in Chemistry, Specialisation in Cosmetic Sciences and Technologies, University of Milan.

Investigator

Dr. FERNANDO MARCO BIANCHI M.D., Bio Basic Europe S.r.l. CDC Dermo-Clinical Research Institute Health Director, medical surgeon specialist in dermatology and venereology.

LEGAL AND CONTRACTUAL INFORMATION

- The protocols are drafted in accordance with the applicable legislation, the guidelines of the Technical Scientific Committee and the provisions of the research contracts in force between Bio Basic Europe S.r.l. and the University of Pavia (contract dated 01/09/2019 and further renewals with the L. Spallanzani Faculty of Biology and Biotechnologies).
- In accordance with the applicable regulatory framework and the Helsinki declaration (Regulation (EC) no. 1223/2009 of the European Parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products), the volunteers are adequately informed of the purpose, the methods and the characteristics of the clinical study, the beneficial effects and the possible side effects. Each volunteer signs the informed consent form as a sign of acceptance, which is managed and archived in accordance with the internal procedures of the Quality Management System of Bio Basic Europe S.r.l.
- This clinical trial was conducted at the CDC Dermo Clinical Research Institute, in accordance with the guidelines dictated by the Technical Scientific Committee.
- All rights are reserved. This report is a technical scientific document protected by copyright. No part thereof may be reproduced by any means without the prior written authorisation of Bio Basic Europe S.r.l., including texts, images, logos, graphs, data, results, references to the persons involved in the study.
- Based on the experience of Bio Basic Europe, it is recommended to check, once every three years, its harmonisation with any regulatory update.
- This final technical report was drafted by: ANTONELLA PRATICO', Bio Basic Europe Clinical Test Reporting Coordinator, Master's Degree in Natural Sciences, University of Milan, II Level Master's Degree in Evaluation and control of the toxicological risk caused by environmental pollutants.

INDICE - INDEX

SOMMARIO - ABSTRACT	5
OBIETTIVI – OBJECTIVES	6
Obiettivo primario.....	6
Obiettivi secondari	6
<i>Primary objective</i>	6
<i>Secondary objectives</i>	6
CARATTERISTICHE DELLO STUDIO	7
Disegno dello studio	7
Numerosità campionaria.....	7
Criteri di eleggibilità	7
Randomizzazione.....	7
Occultamento.....	7
Schema della sperimentazione	8
Criteri per il ritiro dei soggetti nel corso della sperimentazione	8
Endpoints	9
Analisi dei dati e analisi statistica	10
STUDY CHARACTERISTICS	12
<i>Study design</i>	12
<i>Sample size</i>	12
<i>Eligibility criteria</i>	12
<i>Randomization</i>	12
<i>Blindness</i>	12
<i>Trial scheme</i>	13
<i>Criteria for the subject withdrawal</i>	13
Endpoints	14
<i>Data analysis and statistical analysis</i>	16
RISULTATI - RESULTS	18
TEWL.....	19
Eritema – <i>Erythema index</i>	21
Idratazione cutanea – <i>skin moisturization</i>	23
Valutazioni soggettive - <i>Subjective evaluations</i>	24
CONCLUSIONI - CONCLUSIONS	25
BIBLIOGRAFIA - BIBLIOGRAPHY	26
ALL. A – ANNEX A: INFORMAZIONI DEI PRODOTTI – LISTA INGREDIENTI PRODUCTS INFORMATION - INGREDIENT LIST	
ALL. B – ANNEX B: TABELLE DEI DATI DATA TABLES	
ALL. C – ANNEX C: COMITATO TECNICO SCIENTIFICO STATUTO – REGOLAMENTO TECHNICAL SCIENTIFIC COMMITTEE STATUTE – REGULATION	

SOMMARIO - ABSTRACT

L'obiettivo primario della presente sperimentazione clinica è quello di valutare se il prodotto cosmetico BLEND DI ATTIVI IDRATANTI E LENITIVI RIF 2501221L abbia un'efficacia lenitiva e un effetto idratante.

L'attività lenitiva del prodotto è stata valutata analizzando la riduzione dell'eritema cutaneo e della TEWL incrementati in seguito a irritazione, in comparazione con le variazioni ottenute in un'area cutanea non trattata (controllo).

La sperimentazione ha inoltre i seguenti obiettivi secondari: valutare se viene percepita una positiva gradevolezza ed effetto del prodotto.

È stato quindi condotto uno studio clinico e il prodotto oggetto del test è stato assegnato a 20 soggetti arruolati.

Per la valutazione lenitiva immediata, è stata provocata una leggera irritazione cutanea su precise aree dell'avambraccio e trattate in seguito e non trattate con il prodotto cosmetico. Specifiche variabili di end-points sono state analizzate al tempo basale e dopo irritazione e trattamento.

Per la valutazione dell'azione idratante, i volontari hanno utilizzato il prodotto a loro consegnato su avambraccio, 4 volte al giorno per 28 giorni consecutivi. Specifiche variabili di end-points sono state analizzate al tempo basale (prima dell'uso del prodotto) e dopo 28 giorni di trattamento.

I risultati ottenuti dimostrano un effetto idratante e un'efficacia lenitiva del prodotto, obiettivo primario della sperimentazione: dopo l'uso del prodotto è stato osservato un miglioramento di tutti gli end-point primari studiati.

In corrispondenza di tale fenomeno, è stata percepita una buona gradevolezza ed effetto del prodotto.

The primary objective of this clinical trial is to assess whether the cosmetic product BLEND DI ATTIVI IDRATANTI E LENITIVI RIF 2501221L has a moisturizing and soothing effect.

As erythema and TEWL increase in response to an irritation, the soothing effect was assessed by looking at erythema and TEWL decrease in the treated skin area, compared with the untreated control area.

The moisturizing effect was assessed by analysis of the : increase of skin moisturization.

The trial also has the following secondary objectives: to assess whether a positive pleasantness and effect of the product.

It was performed a clinical study and the product under investigation was assigned to 20 enrolled subjects. For the evaluation of the soothing efficacy of the product, it was induced a slight skin irritation on specific forearm areas, which were treated and untreated with the cosmetic product.

Some definite endpoints variables were analysed at baseline time and post irritation and treatment.

For the evaluation of the moisturizing effect, the subjects were asked to use the product on the arms, 4 times a day for 28 consecutive days. Some definite endpoints variables were analysed at baseline time (before the use of the product) and after 28 days of treatment.

The results obtained by the test demonstrated the primary objective of the study: the soothing efficacy and moisturizing effect of the product.

Along with this phenomenon, it was also observed : a good pleasantness and effect of the product were perceived.

OBIETTIVI – OBJECTIVES

Obiettivo primario

Lo scopo del presente studio è quello di valutare se il prodotto cosmetico BLEND DI ATTIVI IDRATANTI E LENITIVI RIF 2501221L abbia un'efficacia lenitiva e un effetto idratante.

La valutazione è stata effettuata mediante confronto con un'area non trattata.

Endpoint primari:

- idratazione (endpoint quantitativo)
- eritema (endpoint quantitativo)
- Tewl (endpoint quantitativo)

Obiettivi secondari

Gli obiettivi secondari sono stati progettati per supportare e confermare l'obiettivo primario.

Inoltre, sono state raccolte una serie di valutazioni sensoriali espresse dai soggetti sottoposti al test, con lo scopo di valutare l'effetto e la gradevolezza d'uso del prodotto.

Endpoints secondari:

- valutazioni soggettive (endpoint quantitativo discreto).

Primary objective

The aim of this study is to assess whether the cosmetic product BLEND DI ATTIVI IDRATANTI E LENITIVI RIF 2501221L has a moisturizing and soothing effect.

The evaluation was performed by comparison with an untreated area.

Primary endpoints:

- *skin moisturization (quantitative endpoint)*
- *erythema (qualitative endpoint)*
- *Tewl (quantitative discrete endpoint)*

Secondary objectives

The secondary objectives were designed to substantiate and confirm the primary objective. Furthermore, a series of sensory self-evaluations were collected by the enrolled subjects, with the aim of evaluating the effect and pleasantness of use of the product.

Secondary endpoints:

- *subjective evaluations (quantitative discrete endpoint)*

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Disegno dello studio

La valutazione dell'effetto idratante del prodotto è stata effettuata comparando i risultati ottenuti in seguito all'uso del prodotto rispetto ai dati basali.

La valutazione dell'efficacia lenitiva del prodotto è stata effettuata comparando i risultati ottenuti in seguito all'applicazione del prodotto rispetto ai dati registrati subito dopo l'irritazione cutanea e a un'area di controllo.

La valutazione della gradevolezza e dell'effetto del prodotto percepiti è stata eseguita analizzando i risultati ottenuti in seguito all'uso del prodotto.

Numerosità campionaria

Sulla base dell'esperienza acquisita da Bio Basic Europe, considerando il tipo di prodotto in analisi, gli obiettivi della sperimentazione e prendendo in considerazione eventuali drop-out, il campione in esame è composto da 20 soggetti.

Criteri di eleggibilità

I soggetti che hanno partecipato allo studio sono stati valutati sotto supervisione medica e reclutati in accordo ai seguenti criteri di inclusione:

- sesso femminile;
- età compresa tra i 18 ed i 60 anni;
- pelle molto secca
- storicità di dermatite atopica e psoriasi
- buono stato di salute generale/assenza di disturbi psicologici e/o cognitivi;
- assenza di patologie dermatologiche ed allergologiche (cosmetologiche o ad altri eccipienti specifici) o altre patologie (tipo reazioni irritative di origine non nota);
- assenza di trattamenti farmacologici in atto che possano influire sull'esito del test;
- non partecipazione ad altri studi clinici nei 30 giorni precedenti;
- ottenimento del consenso informato.

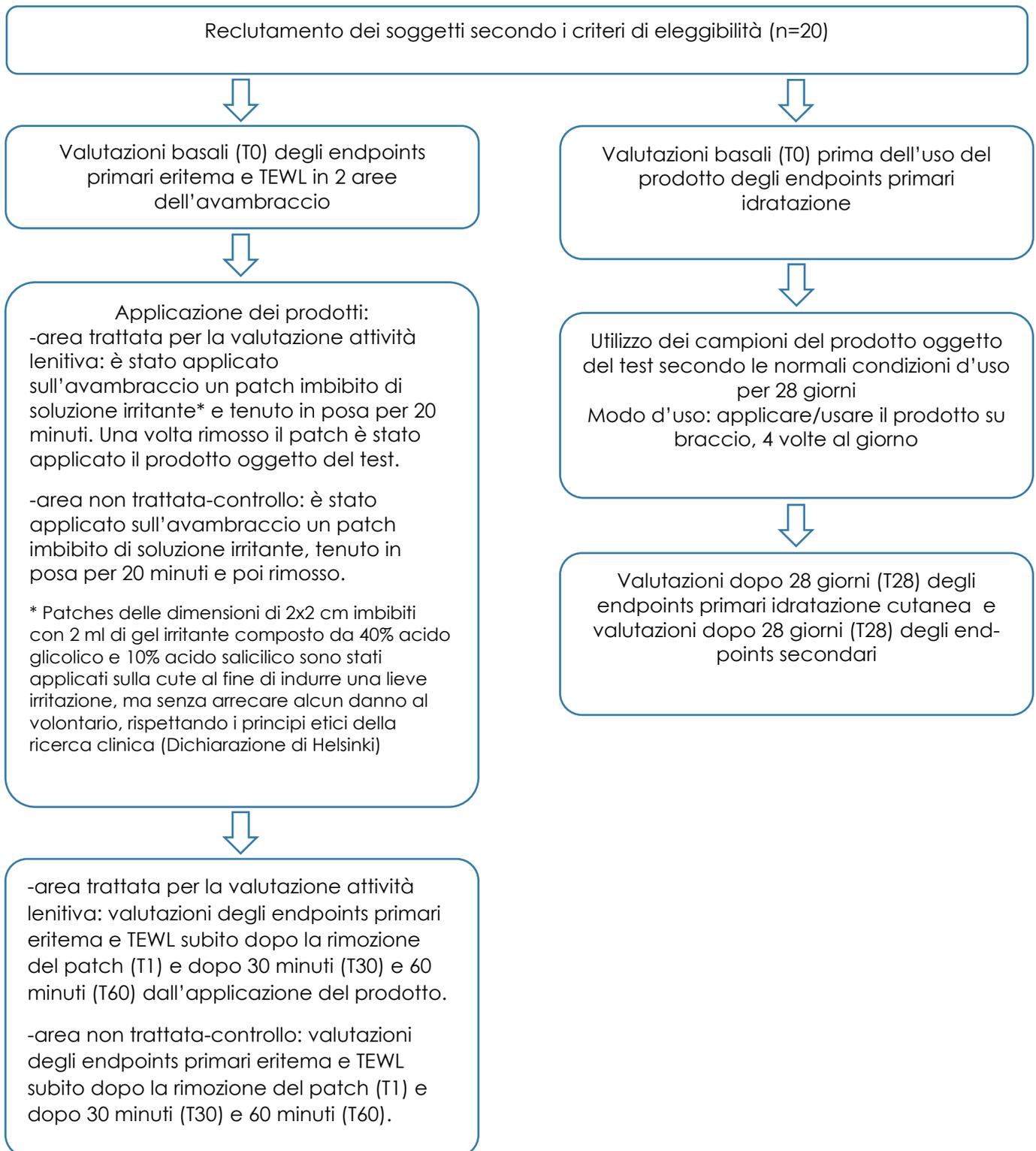
Randomizzazione

Non applicabile.

Occultamento

Il prodotto testato è stato consegnato ai soggetti privo di packaging o indicazioni riguardanti la marca del produttore in modo da evitare distorsioni causate da condizionamenti dovuti alla consapevolezza del prodotto utilizzato.

Schema della sperimentazione



Criteri per il ritiro dei soggetti nel corso della sperimentazione

Sono state imposte le seguenti regole per un eventuale ritiro dei soggetti nel corso della sperimentazione:

- violazione di uno dei criteri di inclusione/esclusione;
- sviluppo di effetti indesiderati.

Endpoints

- Endpoints quantitativi
- Idratazione cutanea (analisi strumentale)
Misurata con CORNEOMETER CM 825 (U.A. unità arbitrarie)

Lo strumento misura la capacitance cutanea (quantifica l'abilità della cute di accumulare carica elettrica) applicando un campo elettrico a bassa frequenza.

Il funzionamento si basa sul principio secondo il quale la capacitance è dipendente dalle variazioni di costante dielettrica nella pelle che sono proporzionali al suo contenuto di acqua.

Quanto più lo strato corneo è idratato tanto più aumenta la sua costante dielettrica e pertanto la sua capacitance; in altre parole, quanto più la pelle è idratata, tanto più lo strato corneo diventa un buon conduttore di corrente.

Pertanto, lo strumento è in grado di rilevare indirettamente lo stato di idratazione della pelle, quantificato in unità arbitrarie.

- TEWL trans epidermal water loss (analisi strumentale)
Misurata con TEWAMETER TM 300 ($g/m^2 h$)

Lo strumento misura la perdita di acqua transepidermica, ossia la quantità di acqua persa dal derma e dall'epidermide attraverso lo strato corneo sotto forma di vapore acqueo, espressa in grammi per unità di superficie per ora. Il metodo fornisce un'indicazione in merito all'integrità dello strato corneo e quindi dell'efficienza della "funzione barriera" della pelle. Una barriera cutanea integra si associa a bassi valori di TEWL; valori elevati di TEWL indicano invece una maggior perdita di acqua e dunque un minor potere protettivo della cute.

- Indice di eritema (analisi strumentale)
Misurato con MEXAMETER MX 18 (U.A. unità arbitrarie)

Lo strumento, tramite la spettrofotometria di riflettanza, rileva la quantità di pigmenti cutanei. Il principio dell'analisi è quello dell'assorbimento e riflessione: una sonda emette una luce a lunghezze d'onda che il pigmento di interesse assorbe in modo specifico e un ricevitore misura la quantità riflessa dalla cute. Lo strumento, quindi, può calcolare l'entità assorbita dalla pelle e pertanto stimare la quantità pigmento in esame.

Per la misura dell'indice di eritema, vengono utilizzate due specifiche lunghezze d'onda: una corrisponde al picco di assorbimento spettrale dell'emoglobina; l'altra serve ad evitare influenze colorimetriche di altri pigmenti (es. bilirubina).

- Endpoints quantitativi discreti

I soggetti che partecipano alla sperimentazione compilano un questionario composto da domande a scala di valutazione numerica.

Nello specifico, viene utilizzata la scala NRS (Numerical Rating Scale) a 11 punti, con un intervallo che va da 0 a 10 (dove 0 è il valore minimo e 10 quello massimo). Ai rispondenti viene chiesto di indicare il valore numerico che rappresenta meglio la sua risposta.

Le misurazioni vengono effettuate nelle aree di trattamento in seguito ad un periodo di riposo di minimo 20 minuti in una stanza climatizzata a temperatura e umidità relativa controllate e regolate (temperatura = $21^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ e umidità = 40%-60%).

Analisi dei dati e analisi statistica

- Endpoints quantitativi

Idratazione

I dati campionari dell'endpoint quantitativo sono stati descritti utilizzando le usuali misure di posizione e di dispersione: media e deviazione standard/mediana e intervallo interquartile.

E' stata verificata la normalità della distribuzione delle differenze tra le misurazioni appaiate mediante test di Shapiro-Wilk. Inoltre è stata verificata l'indipendenza delle osservazioni.

In caso di rispetto degli assunti, per il confronto dei dati ottenuti ai due tempi di osservazione, è stato applicato il test t di Student per dati appaiati.

In presenza di violazione degli assunti, è stato applicato un approccio non parametrico. È stata verificata la simmetria della distribuzione delle differenze tra le valutazioni appaiate e, per il confronto dei dati ottenuti ai due tempi di osservazione è stato poi applicato il test non parametrico per dati appaiati più opportuno (test dei segni per ranghi di Wilcoxon/Test dei segni).

È stato considerato un livello di significatività $<0,05$.

Le analisi sono state eseguite utilizzando RStudio Version 1.4.1106 © 2009-2021 RStudio, PBC.

Tewl, Eritema

I dati campionari degli endpoint quantitativi sono stati descritti utilizzando le usuali misure di posizione e di dispersione: media e deviazione standard / mediana e intervallo interquartile.

Per ogni variabile di end-point è stata verificata la normalità con il test di Shapiro-Wilk ed in seguito è stato applicato un modello di analisi della varianza a due vie per misure ripetute con approccio parametrico al fine di confrontare trattamento-nessun trattamento e di valutare l'effetto nel tempo.

In presenza di un effetto significativo dell'interazione tra le variabili trattamento e tempo, non sono stati presi in considerazione i risultati dei due effetti principali (trattamento e tempo) e sono state tratte le considerazioni riguardanti l'esito dell'analisi.

In presenza di un effetto significativo della variabile tempo e in assenza di significatività dell'interazione tra le variabili trattamento e tempo, è stato utilizzato il test t di Student con le correzioni di Bonferroni per confrontare tra loro i vari tempi di osservazione.

In presenza di un effetto significativo della variabile trattamento e in assenza di significatività dell'interazione tra le variabili trattamento e tempo, è stato utilizzato il test t di Student con le correzioni di Bonferroni per confrontare tra loro gruppo trattato-non trattato.

È stato considerato un livello di significatività $<0,05$.

Le analisi sono state eseguite utilizzando RStudio Version 1.4.1106 © 2009-2021 RStudio, PBC.

- Endpoints quantitativi discreti

I dati campionari degli endpoint quantitativi discreti sono stati descritti utilizzando la mediana. Per ogni domanda di autovalutazione, sono state inoltre calcolate le frequenze percentuali di ogni punteggio.

Infine, sono state riassunte le frequenze percentuali delle risposte pienamente positive (maggiori o uguali di 7) e positive (maggiori o uguali di 6).

Le conclusioni del test di autovalutazione sono state tratte analizzando complessivamente le mediane delle risposte a tutte le domande, come riportato nella tabella sottostante:

Mediana complessiva	Conclusione
<6	Insufficiente gradevolezza ed effetto percepito
6-6.5	Sufficiente gradevolezza ed effetto percepito
7-7.5	Discreta gradevolezza ed effetto percepito
8-8.5	Buona gradevolezza ed effetto percepito
9-10	Ottima gradevolezza ed effetto percepito

STUDY CHARACTERISTICS

Study design

The moisturizing effect of the product was evaluated by comparing the results obtained after the use with the baseline data.

The assessment of the soothing efficacy of the product was carried out by comparing the results obtained after the application of the product with the data collected immediately after skin irritation and with a control area.

The perceived pleasantness and effect were evaluated by analysing the results obtained after the use of the product.

Sample size

Based on Bio Basic Europe experience, by considering the type of product, the objectives of the trial and taking into account any possible drop-out, the sample size is composed of 20 subjects.

Eligibility criteria

The subjects participating in the study were screened under medical supervision and enrolled according to the following inclusion criteria:

- female sex;
- age between 18 and 60 years;
- very dry skin
- historicity of atopic dermatitis and psoriasis
- good general health status/absence of psychological and/or cognitive disorders;
- absence of dermatological and allergological pathologies (cosmetological or to other specific excipients) or other pathologies (such as irritative reactions of unknown origin);
- absence of ongoing pharmacological treatments which may affect the outcome of the test;
- non-participation in other clinical trials in the previous 30 days;
- informed consent obtained.

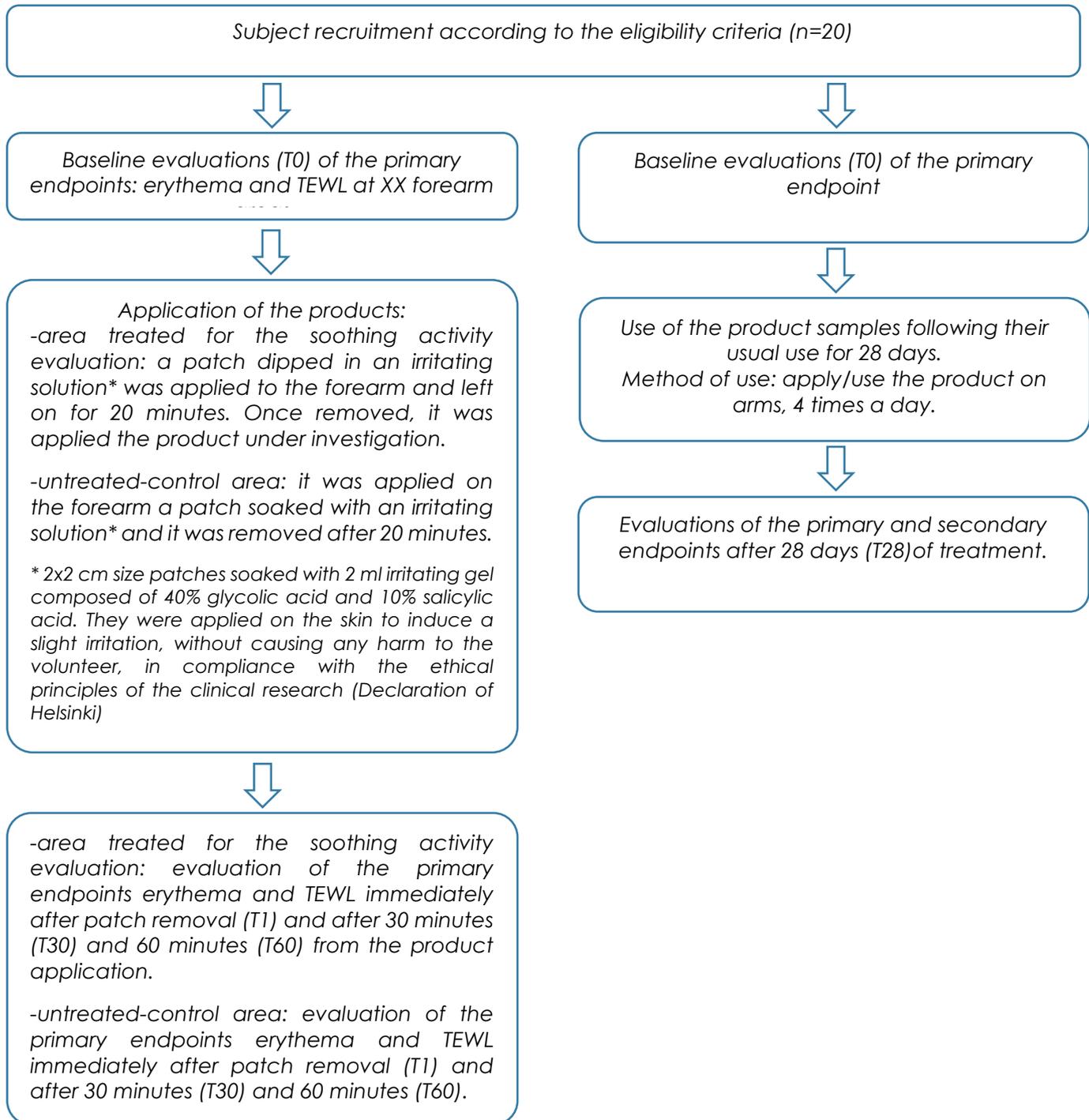
Randomization

Not applicable.

Blindness

The subjects received the product without packaging or indications regarding the manufacturer's brand in order to avoid the distortions caused by the conditioning effect of the awareness of the product.

Trial scheme



Criteria for the subject withdrawal

The following rules were imposed on a possible subject withdrawal which may occur during the trial:

- breach of one of the inclusion/exclusion criteria;
- development of adverse effects.

Endpoints

- Quantitative endpoints
- Skin moisturisation (instrumental analysis)
Measured by CORNEOMETER CM 825 (A.U. arbitrary units)

The instrument measures the skin capacitance (quantification of the ability of the skin to collect electrical charge) by application of a high frequency electrical field.

The measurement is based on the principle that skin capacitance depends on the changes in dielectric constant, which are proportional to the water content in skin. With increasing hydration in the stratum corneum, its dielectric constant grows and therefore its capacitance; to clarify, the more the skin is hydrated, the more the stratum corneum becomes a good electric conductor.

Hence the instrument can indirectly detect skin hydration level, using arbitrary units.

- EWL trans epidermal water loss (instrumental analysis)
Measured by TEWAMETER TM 300 (g/m² h)

The instrument measures trans epidermal water loss, or the quantity of water lost from the dermis and epidermis through the stratum corneum, in the form of water vapour. The result is expressed in grams per unit area per hour. The method gives indication about the integrity of the stratum corneum and thus on the efficacy of the barrier function of the skin. A barrier which is intact is related to low TEWL values, high TEWL values show on the other hand a higher water loss hence a low protective function of the skin.

- Erythema index (instrumental analysis)
Measured by MEXAMETER MX 18 (A.U. arbitrary units)

The instrument can detect the quantity of skin pigments through reflectance spectroscopy. The measurement is based on absorption/reflection principles: a probe emits light with different wavelengths which are absorbed by the pigment and a receiver measures the quantity of light reflected by the skin. Therefore, the instrument can calculate the quantity of light absorbed by the skin and thus estimating the quantity of pigment, to which the test refers. Melanin index is measured by two specific wavelengths: one is related to the spectral absorption peak of haemoglobin and the other helps avoiding colorimetric influences of other pigments (e.g., bilirubin).

- Quantitative discrete endpoints

The data on the quantitative discrete endpoints were described using the median. For each self-evaluation question, the percentage frequencies of each score were calculated.

Finally, the percentage frequencies of the responses were summarized: responses ≥ 7 and ≥ 6 were considered respectively as fully positive and positive.

The conclusions about the self-assessment test were drawn from an overall analysis of the medians of responses to all the questions, as shown in the table below:

Overall median	Conclusion
<6	Insufficient pleasantness and perceived effect
6-6.5	Sufficient pleasantness and perceived effect
7-7.5	Moderate pleasantness and perceived effect
8-8.5	Good pleasantness and perceived effect
9-10	Excellent pleasantness and perceived effect

The measurements are carried out in the treatment sites following a rest period of at least 20 minutes in an air-conditioned room with controlled and regulated temperature and humidity (temperature = 21°C +/- 2°C and humidity 40%-60%).

Data analysis and statistical analysis

- Quantitative endpoints

Skin moisturization

The data on the quantitative endpoints were described using the normal position and dispersion measurements: mean and standard deviation/median and interquartile range.

For each quantitative end-point variable a Shapiro-Wilk test was used to verify the normality of the distribution of the differences between the paired measurements. Furthermore, it was checked the independence of the observations.

When assumptions were fulfilled, a paired samples Student t-test was used for comparing the data obtained at the two observation times.

When assumptions were violated, a non-parametric approach was applied.

The symmetry of the distribution of the differences between the paired evaluations was verified and the most appropriate paired samples non-parametric test (Wilcoxon signed rank test/Sign test) was used for comparing the data obtained at the two observation times.

A significance level of <0.05 was considered.

Analyses were performed using RStudio Version 1.4.1106 © 2009-2021 RStudio, PBC.

Erythema, TewI

The data on the quantitative *Scegliere un elemento* were described using the normal position and dispersion measurements: mean and standard deviation/median and interquartile range.

A Shapiro-Wilk test was used to verify the normality of the endpoint variables, then a parametric two-way repeated measures analysis of variance model was applied to compare treatment-no treatment and the effect over time.

When a significant interaction between treatment and time variables occurred, the results of the two main effects (treatment and time) were not taken into account and the considerations regarding the outcome of the analysis were drawn.

When a significant effect of the time variable and no significant interaction between treatment and time variables occurred, a Student's t test with Bonferroni corrections was used to compare the different observation times.

When a significant effect of the treatment variable and no significant interaction between treatment and time variables occurred, a Student's t test with Bonferroni corrections was used to compare treated-untreated area.

A significance level of <0.05 was considered.

Analyses were performed using RStudio Version 1.4.1106 © 2009-2021 RStudio, PBC.

- Quantitative discrete endpoints

The data on the quantitative discrete endpoints were described using the median. For each self-evaluation question, the percentage frequencies of each score were calculated.

Finally, the percentage frequencies of the responses were summarized: responses ≥ 7 and ≥ 6 were considered respectively as fully positive and positive.

The conclusions about the self-assessment test were drawn from an overall analysis of the medians of responses to all the questions, as shown in the table below:

Overall median	Conclusion
<6	<i>Insufficient pleasantness and perceived effect</i>
6-6.5	<i>Sufficient pleasantness and perceived effect</i>
7-7.5	<i>Moderate pleasantness and perceived effect</i>
8-8.5	<i>Good pleasantness and perceived effect</i>
9-10	<i>Excellent pleasantness and perceived effect</i>

RISULTATI - RESULTS

Durante la sperimentazione nessun soggetto ha sviluppato effetti indesiderati o ha violato i criteri di inclusione/esclusione stabiliti. Inoltre non si sono verificati casi di drop-out. Pertanto le analisi si riferiscono ad un campione di 20 soggetti.

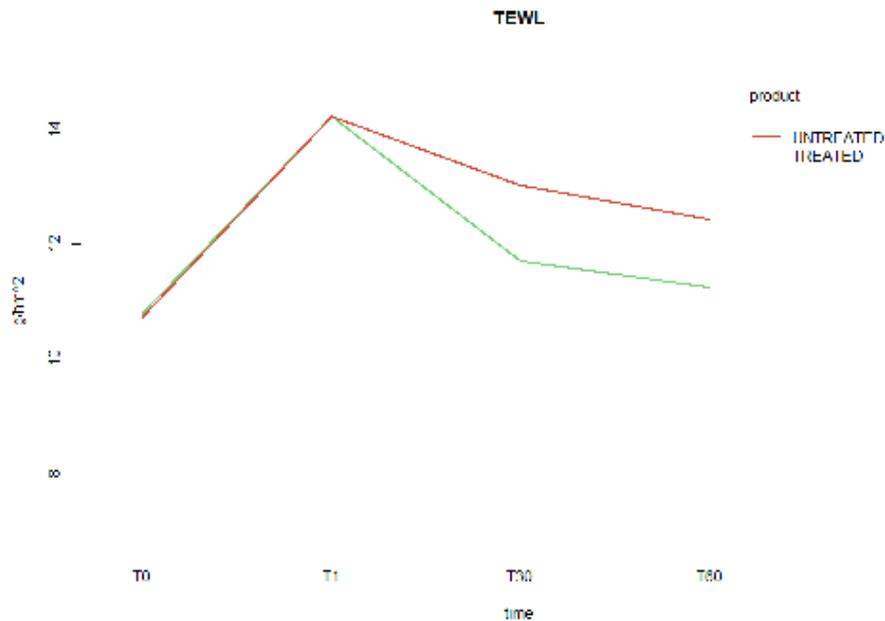
During the trial, no subject developed undesirable effects or breached the established inclusion/exclusion criteria. Furthermore, there were no cases of drop-out. Therefore, the analysis refers to a sample of XX subjects.

TEWL

Descriptive analysis

Survey times	Trattato-Treated			Non trattato-Untreated		
	Mean	±	Standard deviation	Mean	±	Standard deviation
T0	10,8	±	1,5	10,7	±	1,8
T1	14,2	±	1,7	14,2	±	1,8
T30'	11,7	±	2,1	13,0	±	1,8
T60'	11,3	±	1,5	12,4	±	1,5

Descrizione della variabile TEWL ai diversi tempi di osservazione nelle due aree.
Description of the tewl variable at different observation times in the two areas.



Andamento della variabile TEWL nei vari tempi di follow-up stratificato per tipo di trattamento
Trend of the variable TEWL at follow-up time points stratified by type of treatment

Nell'**area non trattata**, rispetto al valore basale (T0), si osserva una diminuzione della TEWL:

- del 8%* dopo 30 minuti;
- del 13%* dopo 60 minuti.

* Rispetto a [T0'] (valore rilevato subito dopo aver indotto l'irritazione)

Nell'**area trattata**, rispetto al valore basale (T0), si osserva una diminuzione della TEWL:

- del 18%* dopo 30 minuti dall'applicazione del prodotto;
- del 21%* dopo 60 minuti dall'applicazione del prodotto.

* Rispetto a [T0'] (valore rilevato subito dopo aver indotto l'irritazione)

In the **untreated area**, compared to the baseline value (T0), it is observed a decrease of TEWL:

- of 8%* after 30 minutes;
- of 13%* after 60 minutes.

* Comparing to the value obtained at [T0'] (soon after the irritation induction)

In the **treated area**, compared to the baseline value (T0), it is observed a decrease of TEWL:

- of 18%* after 30 minutes from product application;
- of 21%* after 60 minutes from product application.

* Comparing to the value obtained at [T0'] (soon after the irritation induction)

Two-Way Repeated Measures ANOVA

Variability	F	df	p-value	significance
time	47,95	3;57	<0,001	yes
product	17,98	1;19	0,002	yes
time*product	13,19	3;57	0,003	yes

Anova a 2 vie per misure ripetute per la valutazione dell'effetto del trattamento e del tempo sulla variabile TEWL.
2-way repeated measures ANOVA test to evaluate the effect of the treatment and time on TEWL variable.

Dalla tabella in cui è riportato il risultato dell'analisi della varianza, si evince che è emerso un effetto statisticamente significativo dell'interazione tra prodotto e tempo; pertanto è possibile affermare che l'evoluzione nel tempo della TEWL è diversa tra l'area trattata con il prodotto rispetto a quella non trattata. In particolare, come si può notare nel grafico, si osserva una marcata diminuzione di tale parametro nell'area trattata con il prodotto (AZIONE LENITIVA IMMEDIATA).

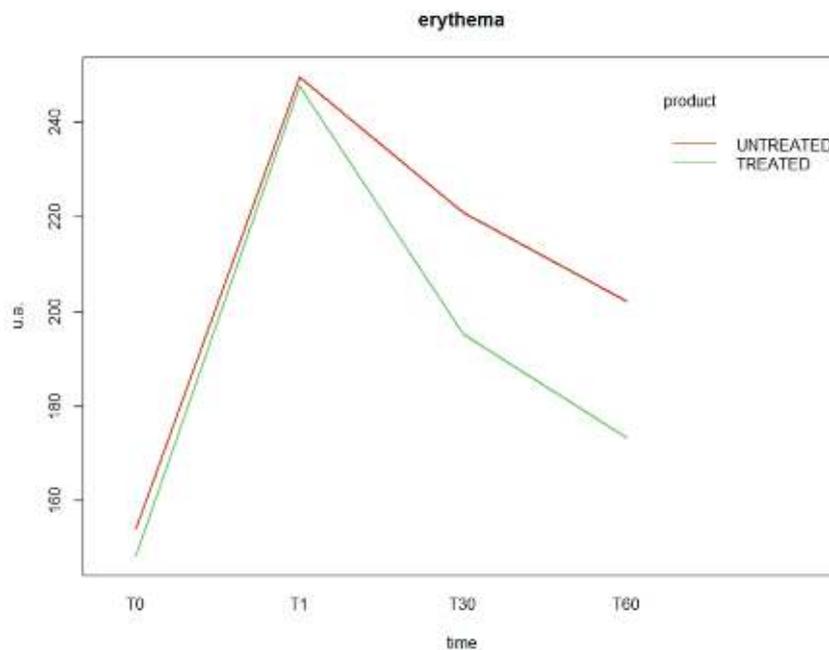
The table representing the result of the analysis of variance shows a statistically significant effect of the interaction between the product and time; therefore, it is possible to state that the evolution over time of TEWL is different between the area treated with the product compared to the untreated area. In particular, as we can see in the graph, a more marked reduction of this parameter is observed in the area treated with the product (IMMEDIATE SOOTHING EFFECT).

Eritema – Erythema index

Descriptive analysis

Survey times	Trattato-Treated			Non trattato-Untreated		
	Mean	±	Standard deviation	Mean	±	Standard deviation
T0	148,4	±	28,0	154,1	±	30,8
T1	247,6	±	38,0	249,6	±	37,4
T30'	195,1	±	31,9	220,9	±	32,9
T60'	173,3	±	32,4	202,2	±	36,5

Descrizione della variabile eritema ai diversi tempi di osservazione nelle due aree.
Description of the erythema variable at different observation times in the two areas.



Andamento della variabile eritema nei vari tempi di follow-up stratificato per tipo di trattamento
Trend of the variable erythema index at follow-up time points stratified by type of treatment

Nell'**area non trattata**, rispetto al valore basale (T0), si osserva una diminuzione dell'indice di eritema:

- del 11%* dopo 30 minuti;
- del 19%* dopo 60 minuti.

* Rispetto a [T0'] (valore rilevato subito dopo aver indotto l'irritazione)

Nell'**area trattata**, rispetto al valore basale (T0), si osserva una diminuzione dell'indice di eritema:

- del 21%* dopo 30 minuti dall'applicazione del prodotto;
- del 30%* dopo 60 minuti dall'applicazione del prodotto.

* Rispetto a [T0'] (valore rilevato subito dopo aver indotto l'irritazione)

In the **untreated area**, compared to the baseline value (T0), it is observed a decrease of erythema index:

- of 11%* after 30 minutes;
- of 19%* after 60 minutes.

* Comparing to the value obtained at [T0'] (soon after the irritation induction)

In the **treated area**, compared to the baseline value (T0), it is observed a decrease of erythema index:

- of 21%* after 30 minutes from product application;
- of 30%* after 60 minutes from product application.

* Comparing to the value obtained at [T0'] (soon after the irritation induction)

Two-Way Repeated Measures ANOVA

Variability	F	df	p-value	significance
time	133,32	3;57	<0,001	yes
product	49,790	1;19	0,00667	yes
time*product	20	3;57	0,00269	yes

Anova a 2 vie per misure ripetute per la valutazione dell'effetto del trattamento e del tempo sulla variabile eritema.
2-way repeated measures ANOVA test to evaluate the effect of the treatment and time on erythema variable.

Dalla tabella in cui è riportato il risultato dell'analisi della varianza, si evince che è emerso un effetto statisticamente significativo dell'interazione tra prodotto e tempo; pertanto è possibile affermare che l'evoluzione nel tempo dell'indice di eritema è diversa tra l'area trattata con il prodotto rispetto a quella non trattata.

In particolare, come si può notare nel grafico, si osserva una marcata diminuzione di tale parametro nell'area trattata con il prodotto (AZIONE LENITIVA IMMEDIATA).

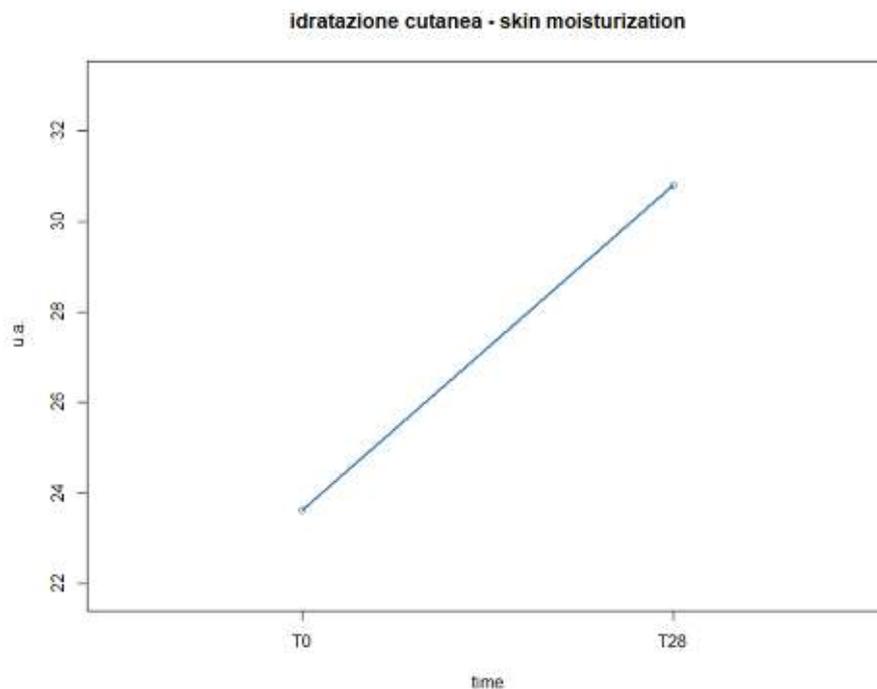
The table representing the result of the analysis of variance shows a statistically significant effect of the interaction between the product and time; therefore, it is possible to state that the evolution over time of erythema index is different between the area treated with the product compared to the untreated area. In particular, as we can see in the graph, a more marked reduction of this parameter is observed in the area treated with the product (IMMEDIATE SOOTHING EFFECT).

Idratazione cutanea – skin moisturization

Descriptive analysis

Survey times	Mean	±	Standard deviation	Median	IQR
T0	23,6	±	3,8	23,5	21,6 - 26,7
T28	30,8	±	4,9	29,3	27,6 - 33,6

Descrizione della variabile idratazione cutanea ai due tempi di osservazione
Description of the variable skin moisturization at the two time points



Andamento della variabile idratazione cutanea nei due tempi di osservazione
Trend of the variable skin moisturization at the two time points

Rispetto al valore basale (T0), si osserva un aumento della variabile idratazione cutanea del 30% dopo 28 giorni di trattamento.

Compared to the baseline value (T0), it is observed a 30% increase of the variable skin moisturization after 28 days of treatment.

Wilcoxon signed rank test

p-value and significance	
	T0
T28	<0,001 yes

Test dei segni per ranghi di Wilcoxon per il confronto della variabile idratazione cutanea ai due tempi di osservazione
Wilcoxon signed rank test used to compare the variable skin moisturization at the two time points

Dalla tabella si evince che è emersa una differenza statisticamente significativa tra le medie dei due gruppi a confronto. Il trattamento ha avuto un effetto significativo sul parametro idratazione cutanea.

The table shows a statistically significant difference between the means of the two comparison groups. The treatment had a significant effect on the parameter skin moisturization.

Valutazioni soggettive - Subjective evaluations

Domande - Questions	Mediana delle risposte Median of responses	Frequenza % delle risposte % Frequency of responses	
		positive - positive	pienamente positive - fully positive
Ritiene che il prodotto idrati in profondità la pelle ? Do you think that the product deeply moisturizes your skin?	8	100%	95%
Ritiene che il prodotto lenisca la sua pelle? Do you think that the product smoothes your skin?	8	100%	85%
Ritiene che il prodotto sia delicato e adatto alla sua pelle ? Do you think the product is delicate and suitable for your skin?	8	100%	100%
Ritiene gradevole la texture del prodotto? Do you like the texture of your skin?	8	100%	95%
Ritiene gradevole la nota olfattiva/profumazione del prodotto? Do you find the fragrance / olfactory note of the product pleasant?	8	90%	80%
Ritiene che il prodotto sia assorbito facilmente dalla pelle secca? Do you think the product is easily absorbed by dry skin?	8	100%	100%
Ritiene che il prodotto abbia un'azione calmante? Do you think the product has a calming effect?	8	100%	90%
Giudizio complessivo Overall opinion on the product	8	100%	95%
Lo acquisterebbe? Would you buy it for its characteristics?	8	100%	95%

Tabella riassuntiva delle mediane delle risposte alle domande del questionario di autovalutazione e delle frequenze percentuali delle risposte positive e pienamente positive
Summary table of the medians calculated on the responses to the self evaluation survey and percentage frequencies of positive and fully positive answers

Dalla tabella riassuntiva sopra riportata si osserva che, in risposta alle domande poste, è stato espresso un giudizio positivo dal 90%-100% ed un giudizio pienamente positivo dal 80%-100% dei soggetti che hanno partecipato allo studio dopo 285 giorni d'uso del prodotto.

Inoltre, osservando le mediane delle risposte, emerge che, nel complesso, è stata percepita una buona gradevolezza ed effetto del prodotto.

The table above shows that the 90% -100% of enrolled subjects gave a positive reply to the questions and the 80% -100% a fully positive one, after 30 minutes after product use.

Furthermore, the medians show overall that the subjects perceived a good pleasantness and effect of the product.

CONCLUSIONI - CONCLUSIONS

I risultati ottenuti dimostrano un effetto idratante e un'efficacia lenitiva del prodotto **BLEND DI ATTIVI IDRATANTI E LENITIVI RIF 2501221L**, obiettivo primario della sperimentazione: dopo l'uso del prodotto è stato osservato un miglioramento di tutti gli end-point primari studiati.

In corrispondenza di tale fenomeno, è stata percepita una buona gradevolezza ed effetto del prodotto.

*The results obtained by the test demonstrated the primary objective of the study: the soothing efficacy and moisturizing effect of the product **BLEND DI ATTIVI IDRATANTI E LENITIVI RIF 2501221L**.*

Along with this phenomenon, it was also observed : a good pleasantness and effect of the product were perceived.

Sperimentatore
Investigator

Dr. Fernando Marco BIANCHI, M.D.



Valutatore della Sicurezza
Vicepresidente del Comitato Tecnico Scientifico
Safety Assessor/Technical Scientific Committee Vice Chairman

Dr. Claudio ANGELINETTA



BIBLIOGRAFIA - BIBLIOGRAPHY

- [1] "Regulation (EC) no. 1223/2009 of the European Parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products".
- [2] "Declaration of Helsinki - ethical principles for medical research involving human subjects adopted by the 18th wma general assembly, Helsinki, Finland, june 1964, and consecutive amendments (last amendment: 64th wma general assembly, Fortaleza, Brasil, Oc".
- [3] "GUIDELINES FOR COSMETIC PRODUCT CLAIM SUBSTANTIATION Revising and expanding the Colipa Guidelines on Efficacy (2001/rev. 2008) 22 May 2019 Cosmetics Europe – The personal care association".

© by **BIO BASIC EUROPE S.r.l.**
Via A. Panizzi, 10 – MILANO ITALY

INFORMAZIONI DEL PRODOTTO – LISTA INGREDIENTI
PRODUCT INFORMATION - INGREDIENT LIST

INCI

INGREDIENTS:

AQUA (WATER), POLYGLYCERYL-3 RICE BRANATE, DICAPRYLYL ETHER, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, GLYCERYL STEARATE, GLYCERIN, ORYZA SATIVA BRAN OIL (ORYZA SATIVA (RICE) BRAN OIL), CANNABIDIOL, COCO-CAPRYLATE, CETEARYL ALCOHOL, BORAGO OFFICINALIS SEED OIL, LINUM USITATISSIMUM SEED OIL (LINUM USITATISSIMUM (LINSEED) SEED OIL), TOCOPHEROL, LECITHIN, XANTHAN GUM, ETHYLHEXYLGLYCERIN, TETRASODIUM GLUTAMATE DIACETATE, LACTIC ACID, ASCORBYL PALMITATE, SODIUM DEHYDROACETATE, PHENOXYETHANOL

TEWL (g/h m ²)								
Vol. n°	Trattato-Treated				Non trattato-Untreated			
	T0	T1	T30'	T60'	T0	T1	T30'	T60'
1	9,5	14,6	10,1	9,6	9,3	15	13,3	12,8
2	8,6	13,5	11,7	10,8	8,4	12,6	12,5	11,3
3	10,9	15	13,3	12,1	10,8	13,5	13,8	11,8
4	12,3	16,2	13,2	14,0	12,6	15,5	15,9	14,9
5	13,3	15,6	9,8	11,5	12,3	14,5	11,6	11,3
6	13,6	16,5	16,3	14,3	14,4	17,5	16,4	15,4
7	11,4	14,6	12,5	11,6	11,3	14,7	13,6	13,3
8	11,6	14,6	12,1	11,7	11,5	14,4	12,4	13,7
9	8,9	11,2	9,5	10,1	8,8	12	12	11,2
10	8,9	16,2	9,2	9,2	8,3	15,3	10,1	10,6
11	11,9	15,7	13	13,9	13	16	16,5	15,2
12	8,7	14,2	12,5	10,2	8,2	14,6	13,8	13,0
13	11,8	14,6	13,5	11,7	10,9	14,2	13,3	11,8
14	10,9	14,3	11,1	9,3	11,2	16,6	10,4	10,2
15	12,2	15,5	15,9	12,7	12,3	15,2	13,9	13,6
16	10,2	11	9,9	10,3	9,8	12,5	12,3	11,2
17	10,3	13,5	9,7	10,5	10,2	14,2	13,5	12,8
18	11,5	14,7	11,5	11,0	12,1	14,8	12,8	12,2
19	8,8	11,4	9,4	10,7	9,4	10,9	11,3	11,4
20	10,3	11,8	9,8	9,8	9,4	10,7	11,1	10,9

Erythema index (u.a.)								
Vol. n°	Trattato-Treated				Non trattato-Untreated			
	T0	T1	T30'	T60'	T0	T1	T30'	T60'
1	170	223	195	176	165	228	200	182
2	135	216	162	156	156	224	187	172
3	186	286	245	224	202	274	268	237
4	136	204	181	152	139	210	203	186
5	141	230	208	200	138	240	237	246
6	200	286	220	223	225	307	275	270
7	151	250	211	148	142	260	250	231
8	142	254	213	155	133	265	230	230
9	102	191	159	128	116	196	171	136
10	138	219	144	134	151	226	193	183
11	149	204	153	147	140	210	198	179
12	131	213	156	150	143	220	186	173
13	197	319	254	225	207	301	278	237
14	170	325	224	198	182	331	254	220
15	163	272	198	191	175	275	209	203
16	103	258	173	150	116	245	210	188
17	135	255	235	207	131	260	256	250
18	173	280	209	199	165	286	220	200
19	130	223	183	133	137	209	206	142
20	115	244	179	169	118	224	186	178

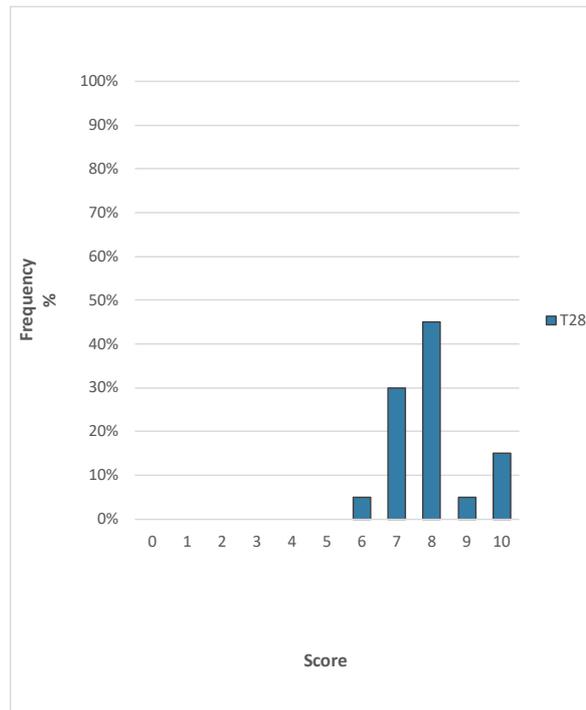
Idratazione cutanea
Skin moisturization (u.a.)

Vol. n°	T0	T28
1	22,9	24,4
2	26,8	40,6
3	23,1	27,5
4	19,9	25,7
5	23,2	40,2
6	24,3	28,9
7	18,8	26,7
8	28,3	31,0
9	21,1	27,8
10	29,4	33,3
11	22,9	29,2
12	19,6	23,5
13	24,8	37,4
14	23,8	28,9
15	26,3	34,2
16	27,0	29,3
17	27,8	34,9
18	26,6	31,5
19	14,1	27,6
20	21,8	33,4

Ritiene che il prodotto idrati in profondità la pelle ?
Do you think that the product deeply moisturizes your skin?

Vol. n°	Judgement T28
01	7
02	8
03	9
04	10
05	8
06	8
07	8
08	8
09	7
10	7
11	10
12	7
13	10
14	7
15	7
16	6
17	8
18	8
19	8
20	8
Median	8,0

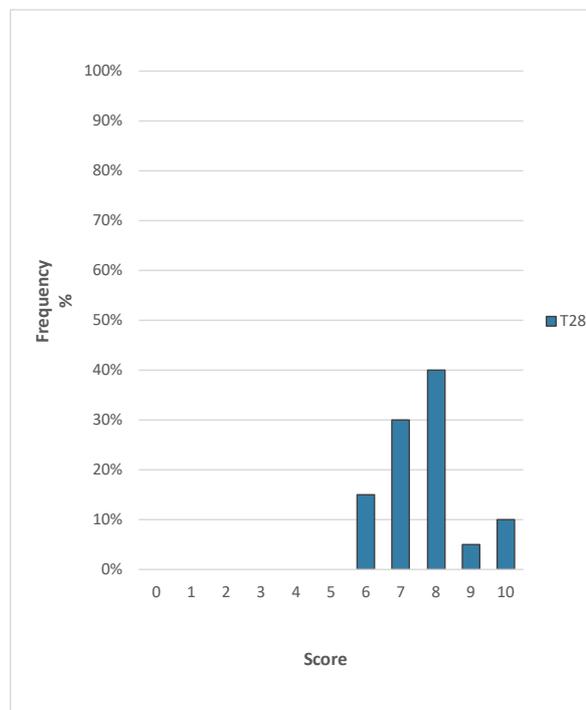
Score	Frequency %
0	0%
1	0%
2	0%
3	0%
4	0%
5	0%
6	5%
7	30%
8	45%
9	5%
10	15%



Ritiene che il prodotto lenisca la sua pelle?
Do you think that the product smoothes your skin?

Vol. n°	Judgement T28
01	6
02	8
03	8
04	10
05	7
06	9
07	8
08	8
09	7
10	6
11	7
12	8
13	10
14	7
15	7
16	6
17	8
18	8
19	7
20	8
Median	8,0

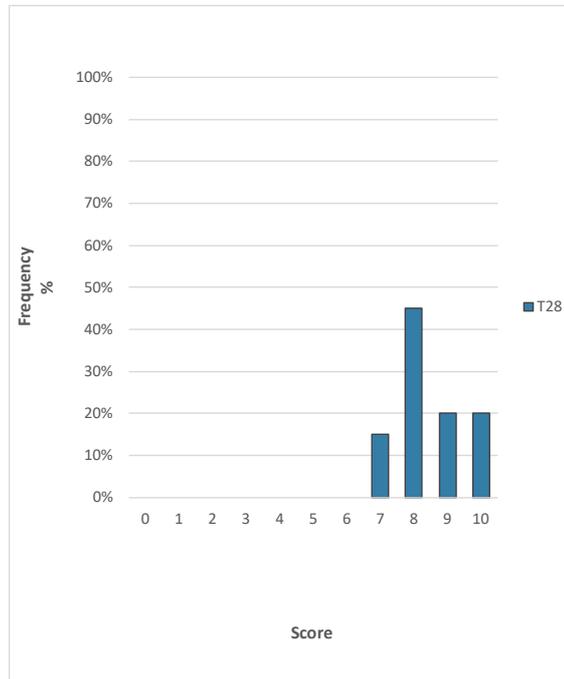
Score	Frequency %
0	0%
1	0%
2	0%
3	0%
4	0%
5	0%
6	15%
7	30%
8	40%
9	5%
10	10%



Ritiene che il prodotto sia delicato e adatto alla sua pelle ?
Do you think the product is delicate and suitable for your skin?

Vol. n°	Judgement T28
01	8
02	8
03	10
04	10
05	8
06	9
07	8
08	8
09	8
10	7
11	10
12	9
13	10
14	8
15	7
16	7
17	9
18	8
19	9
20	8
Median	8,0

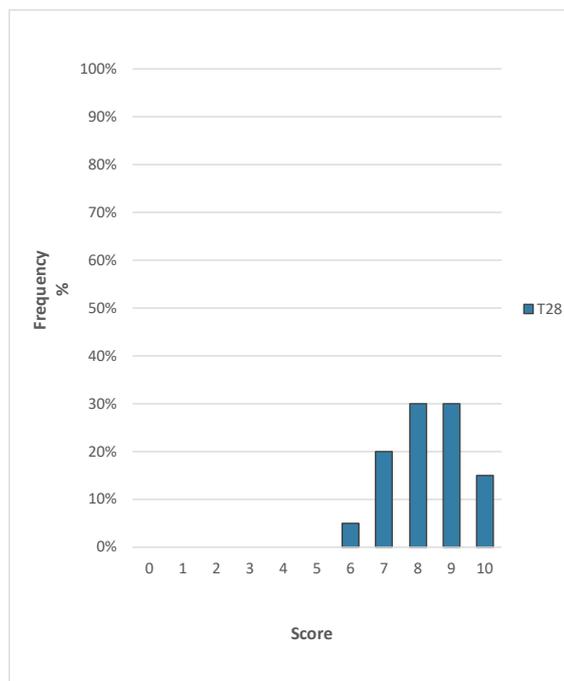
Score	Frequency %
0	0%
1	0%
2	0%
3	0%
4	0%
5	0%
6	0%
7	15%
8	45%
9	20%
10	20%



Ritiene gradevole la texture del prodotto?
Do you like the texture of your skin?

Vol. n°	Judgement T28
01	8
02	8
03	9
04	10
05	9
06	9
07	8
08	7
09	8
10	8
11	10
12	9
13	10
14	7
15	7
16	7
17	9
18	9
19	6
20	8
Median	8,0

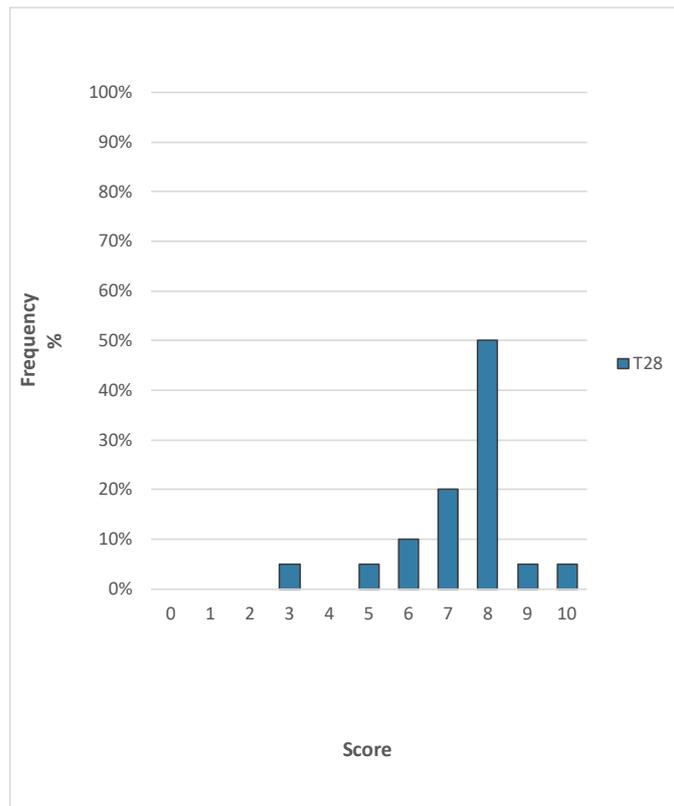
Score	Frequency %
0	0%
1	0%
2	0%
3	0%
4	0%
5	0%
6	5%
7	20%
8	30%
9	30%
10	15%



Ritiene gradevole la nota olfattiva/profumazione del prodotto?
 Do you find the fragrance / olfactory note of the product pleasant?

Vol. n°	Judgement T28
01	8
02	8
03	7
04	5
05	8
06	8
07	8
08	7
09	8
10	8
11	3
12	8
13	10
14	7
15	7
16	6
17	9
18	8
19	6
20	8
Median	8,0

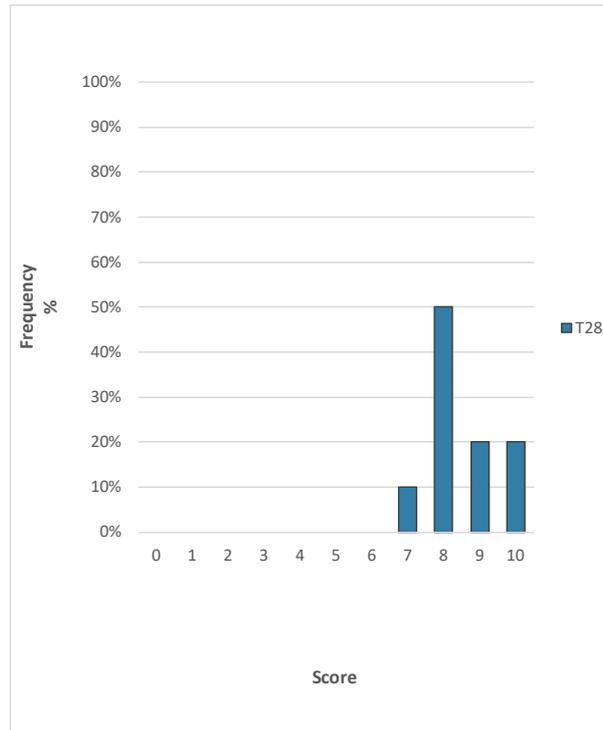
Score	Frequency %
0	0%
1	0%
2	0%
3	5%
4	0%
5	5%
6	10%
7	20%
8	50%
9	5%
10	5%



Ritiene che il prodotto sia assorbito facilmente dalla pelle secca?
Do you think the product is easily absorbed by dry skin?

Vol. n°	Judgement T28
01	7
02	8
03	9
04	10
05	8
06	9
07	8
08	8
09	8
10	8
11	10
12	10
13	10
14	8
15	8
16	7
17	8
18	9
19	9
20	8
Median	8,0

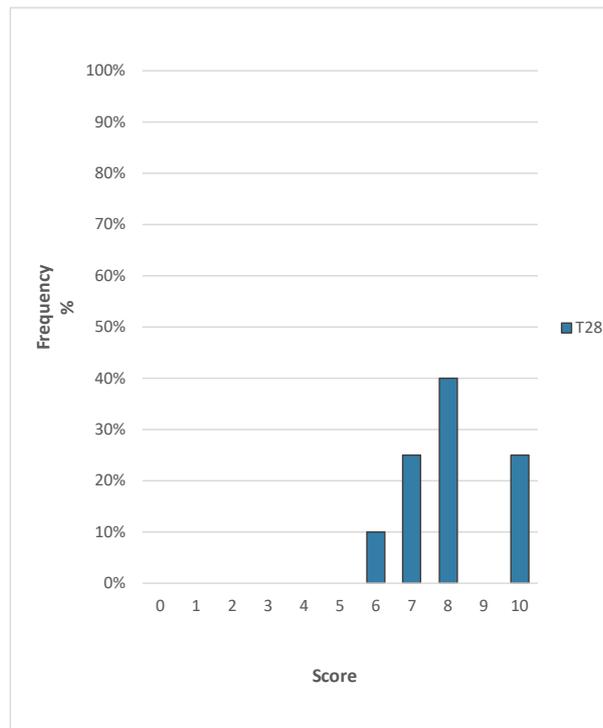
Score	Frequency %
0	0%
1	0%
2	0%
3	0%
4	0%
5	0%
6	0%
7	10%
8	50%
9	20%
10	20%



Ritiene che il prodotto abbia un'azione calmante?
Do you think the product has a calming effect?

Vol. n°	Judgement T28
01	7
02	8
03	8
04	10
05	7
06	10
07	8
08	8
09	8
10	6
11	7
12	8
13	10
14	7
15	10
16	6
17	10
18	8
19	7
20	8
Median	8,0

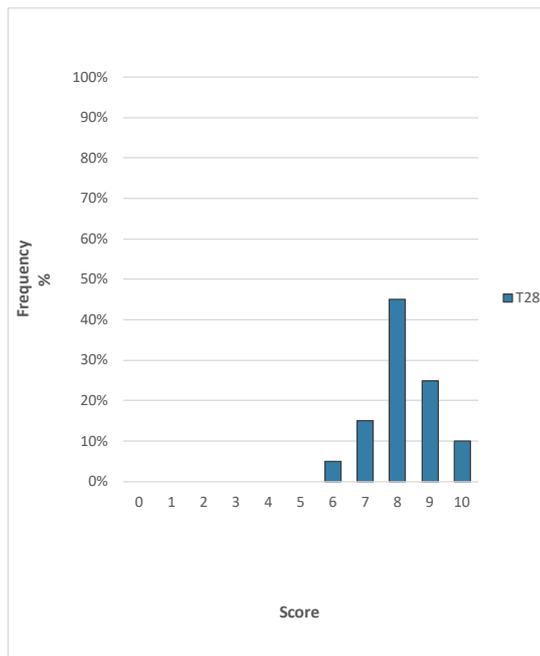
Score	Frequency %
0	0%
1	0%
2	0%
3	0%
4	0%
5	0%
6	10%
7	25%
8	40%
9	0%
10	25%



Giudizio complessivo
Overall opinion on the product

Vol. n°	Judgement T28
01	7
02	8
03	9
04	10
05	8
06	9
07	8
08	8
09	8
10	8
11	8
12	9
13	10
14	7
15	9
16	6
17	9
18	8
19	7
20	8
Median	8,0

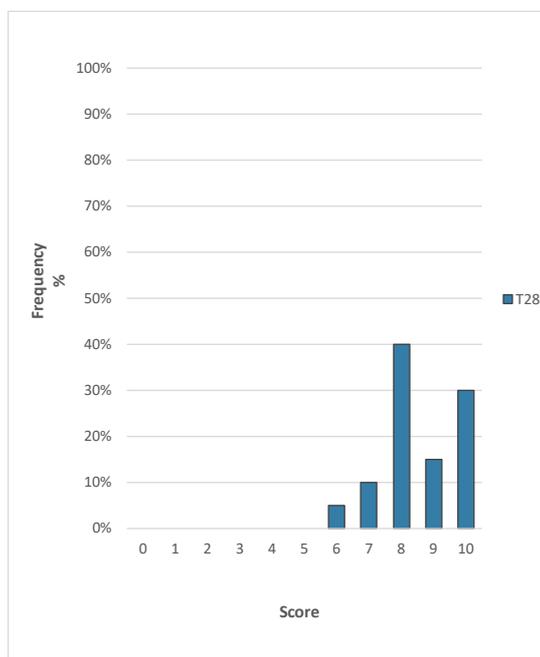
Score	Frequency %
0	0%
1	0%
2	0%
3	0%
4	0%
5	0%
6	5%
7	15%
8	45%
9	25%
10	10%



Lo acquisterebbe?
Would you buy it for its characteristics?

Vol. n°	Judgement T28
01	7
02	8
03	9
04	10
05	8
06	9
07	8
08	8
09	10
10	8
11	8
12	8
13	10
14	10
15	10
16	6
17	9
18	10
19	7
20	8
Median	8,0

Score	Frequency %
0	0%
1	0%
2	0%
3	0%
4	0%
5	0%
6	5%
7	10%
8	40%
9	15%
10	30%



I risultati espressi nel presente documento sono da riferirsi solo ed esclusivamente al campione sottoposto all'analisi di cui preventivamente è stata valutata la sicurezza.

The results reported in this document are to be referred exclusively to the tested sample, whose safety was previously assessed.

All. C – Annex C

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO STATUTO – REGOLAMENTO TECHNICAL SCIENTIFIC COMMITTEE STATUTE – REGULATION

ART. 1 PREMESSA – INTRODUCTION

Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) di "Bio Basic Europe S.r.l." è un gruppo di lavoro indipendente e imparziale, costituito secondo criteri di interdisciplinarietà e dotato di una propria autonomia decisionale, che ha il compito e la responsabilità di verificare la conformità delle metodologie e validare protocolli scientifici e di ricerca clinica. Il CTS è chiamato a formulare proposte operative e pareri sui progetti di ricerca di Bio Basic Europe S.r.l. realizzati presso l'Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche CDC di Milano, presso i laboratori di analisi microbiologiche, chimico-fisiche ed in vitro nel Parco Tecnico Scientifico dell'Università degli Studi di Pavia, o presso laboratori, studi medici ed Istituti Ospedalieri che collaborano con l'azienda. Il CTS agisce nel rispetto dei principi etici contenuti nella dichiarazione di Helsinki, delle Norme di Buona Pratica Clinica e di Laboratorio e di ogni normativa vigente in materia nazionale ed Europea, nonché delle raccomandazioni e linee guida dei principali organismi e istituzioni competenti internazionali.

The Technical Scientific Committee of "Bio Basic Europe S.r.l." is an independent and impartial work group, constituted in accordance with interdisciplinarity criteria and with autonomous decision-making powers, whose task and responsibility is to ascertain the compliance of the methodologies and validate scientific and clinical research protocols. The TSC is called upon to formulate operating proposals and opinions on Bio Basic Europe S.r.l. research projects at the CDC Dermo Clinical Research Institute of Milan, at the microbiological, chemical/physical and in vitro analysis laboratories of the Technical Scientific Park of the University of Pavia, or at laboratories, medical clinics and Hospital Institutes that collaborate with the company. The TSC acts in compliance with the ethical principles contained in the Helsinki declaration, with the Clinical and Laboratory Best Practice Standards and with all applicable national and European related regulatory frameworks, as well as with the recommendations and guidelines of the main competent international organizations and institutions.

ART.2 INDIPENDENZA DEL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO - INDEPENDENCE OF THE TECHNICAL SCIENTIFIC COMMITTEE

L'indipendenza del CTS è garantita:

- dalla mancanza di subordinazione gerarchica del CTS nei confronti del committente;
- dalla presenza di esperti non dipendenti del committente;
- dall'assenza di conflitti di interesse dei membri del CTS rispetto alle sperimentazioni proposte.

The independence of the TSC is guaranteed:

- *by the lack of hierarchical subordination of the TSC to the principal;*
- *by the presence of experts who are not employed by the principal;*
- *by the absence of conflicts of interest of TSC members with regard to the trials proposed.*

ART.3 FUNZIONI DEL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO - FUNCTIONS OF THE TECHNICAL SCIENTIFIC COMMITTEE

Il CTS svolge in sintesi le seguenti funzioni:

- Valuta i protocolli di sperimentazione clinica ed i protocolli scientifici, verificando la conformità delle procedure ed il rispetto di ogni normativa cogente, esprimendo il suo parere e validando in particolare:
 - sperimentazioni cliniche e analisi di laboratorio che valutano prodotti cosmetici, prodotti nutraceutici, dispositivi medici e diagnostici, presidi medico-chirurgici, detergenti, sostanze pericolose, biocidi e sostanze chimiche in generale.
 - protocolli che valutano l'adozione di nuove procedure operative in ambito clinico e scientifico.
 - studi e monitoraggio osservazionali.
- Può proporre iniziative di informazione/formazione/aggiornamento degli operatori coinvolti nelle sperimentazioni, nonché incontri di approfondimento su tematiche scientifiche rilevanti.

In brief, the TSC performs the following functions:

- *It assesses the clinical trial protocols and the scientific protocols, ascertaining the conformity of the procedures and the compliance with all mandatory regulatory frameworks, expressing its opinion and validating in particular:*
 - *clinical trials and laboratory analyses that assess cosmetic products, nutraceutical products, medical and diagnostic devices, medical/surgical aids, detergents, hazardous substances, biocides, and chemical substances, in general.*
 - *protocols that assess the adoption of new clinical and scientific operating procedures.*
 - *observational studies and monitoring.*
- *It may propose information/training/refresher initiatives for the operators involved in the trials, as well as workshops on pertinent scientific topics.*

ART. 4 COMPOSIZIONE DEL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO – COMPOSITION OF THE TECHNICAL SCIENTIFIC COMMITTEE

Il CTS è composto da membri interni ed esterni a Bio Basic Europe S.r.l., rappresentativi di competenze multidisciplinari, in grado di garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti scientifici, metodologici ed etici dei protocolli presentati. I membri del CTS hanno comprovate competenze ed esperienze qualificanti nel settore oggetto di studio.

A tal fine ad ogni riunione del CTS partecipano almeno:

- a. Il Presidente e/o il Vicepresidente del CTS
- b. Il Responsabile Scientifico dell'Università degli Studi di Pavia
- c. Lo Sperimentatore/Direttore Sanitario di CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche*
- d. L'esperto di Bio Basic Europe S.r.l. a seconda della materia oggetto di parere

*Nel caso specifico di test in vitro, microbiologici e chimico-fisici il componente c. sarà sostituito dal componente d., ovvero uno dei componenti specializzati nella materia afferenti a Bio Basic Europe.

In generale, nel gruppo di lavoro del CTS vi è almeno:

- e. un chimico/cosmetologo
- f. un tossicologo
- g. un farmacista/farmacologo
- h. un medico
- i. un biologo
- j. un biostatistico
- k. un microbiologo/virologo/esperto in genetica
- l. un clinico

The TSC is composed of members who are internal and external to Bio Basic Europe S.r.l., with multidisciplinary skills, so that it may guarantee the qualifications and experience required to assess the scientific, methodological and ethical aspects of the protocols presented. The members of the TSC have proven skills and qualifying experience in the sector covered by the study.

For this purpose, at least the following persons participate in all TSC meetings:

- a. *The Chairman and /or the Vice Chairman to the TSC*
- b. *The University of Pavia Director of Research*
- c. *The Investigator/Medical Director of the CDC Dermo Clinical Research Institute**
- d. *The expert of Bio Basic Europe S.r.l. depending on the issue on which the opinion is formulated*

**In the specific case of in vitro, microbiological and chemical/physical tests, member c. will be replaced by member d., or by one of the members who specialise in topics pertinent to Bio Basic Europe.*

In general, the TSC work group comprises at least:

- e. *one chemist/cosmetic chemist*
- f. *one toxicologist*
- g. *one pharmacist/pharmacologist*
- h. *one physician*
- i. *one biologist*
- j. *one biostatistician*
- k. *one microbiologist/virologist/expert in genetics*
- l. *one clinician*

COMPONENTI DIREZIONALI DEL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO - MANAGING MEMBERS OF THE TECHNICAL SCIENTIFIC COMMITTEE

- Prof. **ORNELLA PASTORIS**
Presidente CTS e Responsabile Scientifico, Dip. di Biologia e Biotecnologie "Lazzaro Spallanzani", Università degli Studi di Pavia
TSC Chair and Scientific Director, "Lazzaro Spallanzani" Faculty of Biology and Biotechnologies, University of Pavia
- Dr. **CLAUDIO ANGELINETTA**
Vicepresidente CTS, Chimico/Cosmetologo
TSC Vice Chair, Chemist/Cosmetic chemist
- Dr. **FERNANDO MARCO BIANCHI**, M.D.
Direttore Sanitario CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche, specialista in dermatologia e venereologia
Medical Director of the CDC Dermo Clinical Research Institute, specialising in dermatology and venereology

COMPONENTI AFFERENTI AGLI ISTITUTI UNIVERSITARI E CENTRI DI RICERCA – MEMBERS AFFILIATED WITH THE UNIVERSITY INSTITUTES AND RESEARCH CENTRES

- Prof. **GIULIANO MAZZINI**
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Genetica Molecolare di Pavia, esperto in genetica
National Research Council, Pavia Institute of Molecular Genetics, expert in genetics
- Prof. **FIRENZO PEVERALI**

Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Genetica Molecolare di Pavia esperto in genetica
National Research Council, Pavia Institute of Molecular Genetics, expert in genetics

COMPONENTI AFFERENTI A BIO BASIC EUROPE S.R.L. - MEMBERS AFFILIATED WITH BIO BASIC EUROPE S.R.L.

Esperti di ricerca clinica - *Clinical research experts:*

- Dr. **DANIELA GANDINI**
Referente Reportistica Test Clinici Sicurezza Bio Basic Europe, esperta in test di sicurezza in vivo
Bio Basic Europe Safety Clinical Test Reporting Contact Person, expert in in vivo safety tests
- Dr. **ANTONELLA PRATICO'**
Coordinatrice Reportistica Test Clinici Bio Basic Europe, esperta in ricerca clinica
Bio Basic Europe Clinical Test Reporting Coordinator, expert in clinical research
- Dr. **GAETANA RIZZI**
Referente Reportistica Test Clinici Dispositivi Medici e Integratori Alimentari Bio Basic Europe, esperta in ricerca clinica
Bio Basic Europe Medical Device and Food Supplement Clinical Tests Reporting Contact Person, expert in clinical research
- Dr. **ROBERTA VILLA**
Coordinatrice Analisi Statistica e Referente Reportistica Test Clinici Efficacia Bio Basic Europe, esperta in statistica clinica
Bio Basic Europe Statistical Analysis Coordinator and Efficacy Clinical Test Reporting Contact Person, expert in clinical statistics

Altri esperti - *Other experts:*

- Dr. **MARA FOPPIANI**
Responsabile Laboratorio Microbiologia Bio Basic Europe, esperta in microbiologia e virologia
Head of Bio Basic Europe Microbiology Laboratory, expert in microbiology and virology
- Dr. **ELIANA REGOLA**, PhD
Coordinatrice Test di Laboratorio Bio Basic Europe, esperta in microbiologia e virologia
Bio Basic Europe Laboratory Test Coordinator, expert in microbiology and virology
- Dr. **FRANCESCA VALLOTTO**
Coordinatrice Dip. Regolatorio Bio Basic Europe, esperta in cosmetologia e tossicologia
Coordinator of the Regulatory Department of Bio Basic Europe, expert in cosmetic chemistry and toxicology
- Dr. **RICCARDO VICINI**, PhD
Responsabile Laboratorio Vitro Bio Basic Europe, esperto in farmacologia e tossicologia
Head of Bio Basic Europe Vitro Laboratory, expert in pharmacology and toxicology

SPERIMENTATORI CLINICI - CLINICAL INVESTIGATORS

- Dr. **MAURIZIO BARBIERI CARONES**, M.D., specialista in ginecologia - *specialising in gynaecology*
- Dr. **ANTONELLA COLOMBO**, M.D., specialista in dermatologia e venereologia - *specialising in dermatology and venereology*
- Dr. **ALESSANDRA DI BENEDETTO**, M.D., specialista in dermatologia e venereologia - *specialising in dermatology and venereology*
- Dr.ssa **TIZIANA DIVINO**, M.D., specialista in medicina estetica e dermochirurgia - *specialising in aesthetic medicine and dermosurgery*
- Dr. **EVELYN FALCONI KLEIN**, M.D., specialista in dermatologia e venereologia - *specialising in dermatology and venereology*
- Dr. **GIORGIO GRASSI**, M.D., specialista in oftalmologia - *specialising in ophthalmology*
- Dr. **ANDREA RAMONI**, M.D., specialista in oftalmologia - *specialising in ophthalmology*
- Dr. **LUCA VETTORUZZO**, M.D., specialista in odontoiatria e protesi dentaria - *specialising in dentistry and dental prosthesis*

Nel caso di valutazioni inerenti aree non coperte da propri componenti, il Presidente del CTS può convocare, per specifiche consulenze, esperti estranei al CTS stesso. In caso di dimissioni o di qualunque uscita di uno dei membri obbligatori del CTS, il Presidente del CTS provvede alla sua tempestiva sostituzione.

In the case of evaluations pertaining to areas not covered by its members, the Chairman of the TSC may convoke, for specific consultations, experts who are not members of the TSC. In the case of resignation or of the exit on any grounds of one of the mandatory members of the TSC, the Chairman of the TSC ensures that they are promptly replaced.

ART. 5 FUNZIONI DEL PRESIDENTE - FUNCTIONS OF THE CHAIRMAN

Il Presidente ha le seguenti funzioni:

- riveste il ruolo di rappresentante ufficiale e portavoce del CTS
- è referente per eventuali criticità di carattere scientifico-clinico, emerse nel corso dell'attività del CTS
- decide sull'eventuale integrazione della composizione del CTS e per la sostituzione dei membri decaduti e/o dimessi
- convoca, modera e conduce le riunioni del CTS
- è garante delle decisioni assunte dal CTS

Il Vice Presidente sostituisce in tutte le sue funzioni il Presidente in caso di assenza o di temporaneo impedimento. Coadiuvato il Presidente che può conferirgli specifici incarichi. Il Presidente si avvale di un Segretario Scientifico per lo svolgimento delle attività di carattere amministrativo-scientifico. Il Segretario partecipa alle riunioni con funzioni di consulenza, supporto e verbalizzazione.

The Chairman exercises the following functions:

- *he/she is the official representative and spokesperson of the TSC*
- *he/she is the contact person for any critical issues of a clinical/scientific nature that arise during the activity of the TSC*
- *he/she decides on the possible supplementation of the TSC's composition and on the replacement of members who have been deprived of their office and/or have resigned*
- *he/she convokes, moderates and conducts the meetings of the TSC*

- he/she supervises the decisions adopted by the TSC

The Vice Chairman replaces the Chairman in all his/her functions in case of absence or temporary impediment. He/she assists the Chairman who may confer specific assignments thereto. The Chairman uses the services of a Scientific Secretary for the performance of activities of an administrative/scientific nature. The Secretary participates in the meetings with advisory, supporting functions and takes the minutes.

ART.6 DOVERI DEI COMPONENTI – DUTIES OF THE MEMBERS

I Membri del CTS:

- sono responsabili in prima persona dell'attività di propria pertinenza svolta nel CTS
- sono tenuti alla segretezza sugli atti connessi alla loro attività nel CTS
- devono comunicare eventuali situazioni di pregiudizio e imparzialità, che possono avere un impatto sulla loro partecipazione al CTS

The Members of the TSC:

- are personally responsible for the activities under their remit carried out in the TSC
- are bound to secrecy with regard to the actions related to their activity in the TSC
- must communicate any bias and lack of impartiality that may have an impact on their participation in the TSC

ART. 7 VALIDAZIONE DEI PROGETTI – VALIDATION OF THE PROJECTS

Il CTS è chiamato ad esprimere pareri e a verificare la completezza di protocolli scientifici e clinici realizzati da Bio Basic Europe S.r.l., Certifica l'adeguatezza della documentazione e la conformità delle procedure e delle metodologie seguite nella progettazione e sviluppo del progetto di ricerca, in conformità con le normative vigenti. Ciascun protocollo, una volta confermato dai membri obbligatori del CTS, come indicato nell'Art. 4, viene firmato dallo Sperimentatore/Direttore Sanitario del CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche, o dal Responsabile Laboratorio in caso di rapporti di prova, ed in seguito dal Valutatore della Sicurezza/Vicepresidente del CTS, che attesta la validità del documento con firma digitale. Ciascun protocollo approvato dal CTS sarà archiviato e a disposizione di tutti i membri del CTS.

The TSC is called upon to express opinions on and ascertain the completeness of scientific and clinical protocols by Bio Basic Europe S.r.l. TSC certifies the adequacy of the documentation and the conformity of the procedures and methodologies followed in designing and developing the research project, in compliance with the applicable rules and regulations. Each protocol, once confirmed by the mandatory members of the TSC, as indicated in Art. 4, is signed by the Investigator/Medical Director of the CDC Dermo Clinical Research Institute, or by the Head of the Laboratory in case of test reports, and thereafter by the Safety Assessor/Vice Chairman to the TSC, who attests the validity of the document with digital signature. Each protocol approved by the TSC will be archived and be available to all members of the TSC.

Il Presidente del CTS e Responsabile Scientifico dell'Università degli Studi di Pavia TSC Chairman and Scientific Director, University of Pavia	Il Vicepresidente del CTS TSC Vice Chairman	Lo Sperimentatore e Direttore Sanitario di CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche The Investigator and Medical Director of the CDC Dermo Clinical Research Institute
