



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE
FISIOLOGICHE E FARMACOLOGICHE
CELLULARI E MOLECOLARI

Dott. Fulvio MARZATICO
SEZIONE DI FARMACOLOGIA E
BIOTECNOLOGIE FARMACOLOGICHE
Piazza Botta 11 - 27100 PAVIA (Italy)
Tel/Fax: (39) 0382 - 986390
e-mail: fulvio.marzatico@unipv.it

REPORT ON A HUMAN PATCH TEST

48 hour closed patch test under occlusion

Test epicutaneo per valutare il potenziale irritante di un prodotto cosmetico

Testing of the skin irritation potency of a cosmetic product.

BAKEL S.R.L

CAMPIONE/SAMPLE:

MALIC



FARCODERM s.r.l.

Sede Operativa: via G. Franchi, 4 27100 PV Tel. +39038225504 Fax +390382536006
Sede legale Via Don Natale Fedeli, 3 20020 Arese Mi

INDICE/INDEX

KEY PERSONNEL	3
SOMMARIO/ ABSTRACT	4
INFORMAZIONI SULLA RELAZIONE/ REPORT INFORMATION	4
DATI GENERALI /GENERAL FACTS	4
Richiesta del cliente/ Customer request	4
Identificazione campioni/Sample identification	4
Informazioni fornite dal cliente/ Information provided by the customer	4
Formula qualitativa/ Qualitative formula	4
DESCRIZIONE DELLO STUDIO CLINICO / CLINICAL STUDY DESCRIPTION	5
Titolo dello studio/Title	5
Obiettivo dello studio/Objective.....	5
Campione sperimentale/Sample size	5
Dose di esposizione/Dose level	5
Preparazione del campione/Preparation of the products	5
Area cutanea scelta per il test/Preparation of the test site	5
Applicazione del prodotto/Application of the test substance	5
Principi etici per la ricerca etica/Ethical principles for medical research	5
Trattamento dei dati personali/ personal data handling	5
MATERIALI E METODI / MATERIALS AND METHODS	6
Titolo / Title	6
Prodotto in esame a livello di dose / Tested product in dose quantity	6
Criteri di inclusione ed esclusione/Inclusion and exclusion criteria	6
Preparazione del campione/Preparation of the products	6
Esame clinico e calcolo dei risultati/ Clinical examination and scoring.....	6
RISULTATI/ RESULTS	8
CONCLUSIONI / CONCLUSIONS	10
ALLEGATI/ANNEXES	11
Allegato 1: Modulo di consenso informato/ Annex 1: Consent form	11
Allegato 2: Criteri di inclusione ed esclusione /Annex 2: Inclusion and exclusion criteria	12
Allegato 3: Modello di scheda informativa/Annex 3: Informative form	13
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI / BIBLIOGRAPHIC REFERENCES	14



KEY PERSONNEL

Società committente / Customer

BIOFARMA S.P.A
Via Castelliere 2
33036 Mereto di Tomba (UD)
Per:
BAKEL S.R.L

Supervisore scientifico / Scientific supervisor

Prof. Dott. Fulvio MARZATICO Docente presso l'Università di Pavia
Dip. Scienze Fisiologiche - Farmacologiche - Cellulari - Molecolari
Sezione di Farmacologia e Biotecnologie Farmaceutiche.
Piazza Botta, 11 27100 Pavia
Tel. (0382) 986.390
Fax (0382) 986.390

Centro di Dermo Cosmesi per il benessere / Dermatologist Cosmetic Service for Wellness



Via Giacomo Franchi, 4
27100 Pavia
Direttore Tecnico: Dottoressa Angela Michelotti (Biologa)

SOMMARIO

Lo studio descritto nel presente rapporto di prova riguarda la valutazione della compatibilità cutanea di un prodotto cosmetico. Il metodo impiegato è rappresentato dal patch test epicutaneo utilizzando una camera di Finn. In breve, un campione di prodotto diluito o non diluito viene applicato sulla cute dei volontari per mezzo di una camera di Finn.

Nelle condizioni sperimentali descritte altrove nella presente relazione il prodotto testato è risultato:

NON IRRITANTE

INFORMAZIONI SULLA RELAZIONE

La presente relazione è suddivisa in 3 sezioni principali come segue:

- Parte 1 - Descrizione dello studio
- Parte 2 - Materiali e metodi
- Parte 3 - Risultati e grafici

Seguono, quindi, le conclusioni e le note bibliografiche.

I risultati del test sono presentati sotto forma di tabelle e grafici riassuntivi per agevolare l'interpretazione.

Nota:

- ▶ Il risultato dei test citati nel presente rapporto si riferisce esclusivamente al prodotto/i testato/i ed alle particolari condizioni sperimentali impiegate nel test. Il presente rapporto o parti di esso possono essere riprodotti solo con il consenso della società FarcoDerm s.r.l.
- ▶ Copia informatica della presente relazione finale è conservata presso FarcoDerm s.r.l.

DATI GENERALI

1.1. Richiesta del cliente

Valutazione della compatibilità cutanea di un prodotto cosmetico mediante patch test epicutaneo.

1.2. Identificazione del campione

nome MALIC
lotto n°

1.3. Informazioni fornite dal cliente

Il prodotto cosmetico sottoposto a test è formulato senza utilizzare sostanze di cui è vietato l'uso in prodotti cosmetici e di igiene corporale (legislazione CEE), gli agenti conservanti ed i filtri UV introdotti nella formula del prodotto, figurano nella lista positiva pubblicata dalla CEE e sono utilizzati ad una concentrazione conforme all'uso previsto da questa legge ed inoltre, per tutte le sostanze di cui c'è un limite di concentrazione, vengono rispettati i limiti e le avvertenze riportati nei rispettivi allegati nella Normativa CEE 76/768 e sue successive modifiche.

1.4. Formula qualitativa:

ABSTRACT

The study described in this report concerns with the skin compatibility evaluation of a cosmetic product. The employed method is represented by the epicutaneous patch test using a Finn chamber. In brief, a sample of the product to be tested is applied on the skin of the volunteers diluted or undiluted by a Finn Chamber.

In the experimental condition hereby described in this report the product was:

NOT IRRITATING

REPORT INFORMATION

The present report is divided in three main sections as follows.

- Part 1 - Study description
- Part 2 - Materials and Methods
- Part 3 - Results and graphs

Follow, then, the conclusions and the references.

The test results are presented in a concise table format for easy interpretation.

Note:

- ▶ The results cited in the present report refer only to the tested sample/s and to particular experimental conditions hereby described. This report or parts of it can be reproduced only with the FarcoDerm s.r.l. agreement.
- ▶ A copy of this report is kept on file at FarcoDerm s.r.l.

GENERAL FACTS

1.1. Customer request

Evaluation of the irritancy potential of a cosmetic product.

1.2. Sample identification

Name.....MALIC
batch no.....

1.3. Information provided by the customer

The tested cosmetic product does not contain any substance which is forbidden by the EEC legislation as far as the use of cosmetic and personal hygiene products is concerned, the preservatives and UV filters in the product formula are in the list of accepted components published by the EEC and are used in a concentration provided by the law and moreover limits and instructions, published in the Enclosures of the 76/768 EEC regulation and its successive amendments, are mentioned for those substances for which a concentration limit exists.

1.4. Qualitative formula:

1. DESCRIZIONE DELLO STUDIO

1.1. Titolo

REPORT ON A HUMAN PATCH TEST

Test epicutaneo per valutare il potenziale irritante di un prodotto cosmetico

1.2. Obiettivo

La valutazione degli effetti avversi (lesioni eritematose ed edematose cutanee) verificatisi in seguito all'applicazione del prodotto cosmetico sottoposto a test è utile per verificare se tale prodotto topico è sicuro per il suo utilizzo da parte del consumatore.

1.3. Campione sperimentale

Venticinque soggetti sani ed informati sulle finalità del test.

1.4. Dose di esposizione

Vengono applicati sulla cute 20µl circa di prodotto liquido oppure 20 µg circa di prodotto solido.

1.5. Preparazione del campione

Il prodotto sottoposto a test viene applicato sulla cute secondo le modalità di utilizzo/applicazione previste e fornite dal cliente. Per la modalità di applicazione fare specifico riferimento al rispettivo paragrafo sotto materiali e metodi

1.6. Area cutanea scelta per il test

Vengono selezionati per il test solo volontari aventi pelle sana ed intatta (priva di qualunque tipo di lesione). L'area cutanea prescelta per il test, solitamente la cute del dorso, viene detersa con una soluzione alcolica al 70% al fine di renderla più sensibile all'azione del prodotto.

1.7. Applicazione del prodotto

Il prodotto cosmetico viene applicato sulla cute dei volontari per mezzo della camera di Finn, una cassetta di alluminio di 7 mm di diametro, contenente un dischetto di carta assorbente saturato con una quantità nota di campione in esame. Le camere di Finn sono fissate alla cute mediante un cerotto già testato per la sua innocuità.

1.8. Principi etici per la ricerca medica

Il test viene condotto in accordo con i principi della dichiarazione di Helsinki (Principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani. Adottata dalla 18a Assemblea Generale dall'AMM a Helsinki, Finlandia, nel giugno 1964 ed emendata dalla 29a Assemblea Generale a Tokyo, Giappone, nell'ottobre 1975, dalla 35a Assemblea Generale a Venezia, Italia, nell'ottobre 1983, dalla 41a Assemblea Generale a Hong Kong, nel settembre 1989, dalla 48a Assemblea Generale a Somerset West, Repubblica del Sud Africa, nell'ottobre 1996 e dalla 52a Assemblea Generale a Edimburgo, Scozia, nell'ottobre 2000).

1.9. Trattamento dei dati personali

I dati del volontario sono trattati conformemente al D.lg. 196 del 30 giugno 2003 per la tutela della privacy.

1. STUDY DESIGN

1.1 Title

REPORT ON A HUMAN PATCH TEST

Testing of the skin irritation potency of a cosmetic product

1.2. Objective

The assessment of the side effects (skin erythema and oedema reactions) on skin after the application of a cosmetic product is useful in order to assess and evaluate the safety of use by the consumer of the tested cosmetic product which exposure by the dermal route is likely.

1.3. Sample size

Twenty five health and well informed volunteers.

1.4 Dose level

A dose of 20µ of liquid or 20 µg of solid or semisolid is applied to the test side.

1.5. Sample preparation

The tested product is applied to the skin surface according to its final use/application modality as suggested by the customer. For the use/application modality see the respective paragraph under materials and methods.

1.6. Preparation of test site

Only volunteers with healthy and intact skin (devoided of any dermal lesion) are selected for the test. The skin area (dorsal skin) selected for test purposes, has been cleaned with a 70% alcoholic solution to make it more sensitive to the product action.

1.7. Application of the test substance.

The cosmetic product is applied to all volunteers using the Finn Chamber, a 7 mm diameter aluminium disk, containing a filter paper disk soaked in a fixed quantity of the sample which is being analysed. The Finn Chambers are supported on a tape already tested for its safe of use.

1.8. Ethical Principles for Medical Research

This test is carried out according to Helsinki declaration. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983, 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989, 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996, 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.

1.9. Personal data handling

Volunteers' personal data will be treated According to the Legislative Decree no. 196 dated 30th June 2003 for privacy protection.

2. MATERIALI E METODI

2.1. Titolo

REPORT ON A HUMAN PATCH TEST

Test epicutaneo per valutare il potenziale irritante di un prodotto cosmetico

2.2 Prodotto in esame e livello di dose

nome MALIC
 lotto n°
 sponsor BAKEL S.R.L.
 quantità di sostanza applicata 20 µg circa
 concentrazione tal quale

2.3. Criteri di inclusione ed esclusione

Per l'esecuzione del test sono stati selezionati 25 soggetti secondo i seguenti criteri di inclusione (vedi allegato 1):

- soggetti di sesso maschile e femminile
- età compresa tra i 18 ed i 60 anni
- soggetti sani
- soggetti informati sulla finalità dello studio

e non inclusione:

- soggetti che non soddisfano i criteri di inclusione
- donne in stato di gravidanza o di allattamento
- soggetti con macchie o segni (ad esempio tatuaggi, cicatrici, scottature) nell'area cutanea scelta per il test che possano interferire con le valutazioni
- soggetti in terapia farmacologica
- soggetti in terapia farmacologica con medicazioni topiche
- soggetti con storia clinica pregressa per dermatite da contatto
- soggetti affetti da dermatite atopica

2.3.1. Preparazione del campione

Il prodotto è stato applicato tal quale utilizzando la Finn Chambers.

La zona cutanea destinata al saggio viene detera con una soluzione alcoolica al 70% e subito messa a contatto con la camera di Finn contenente il prodotto da testare. Una camera di Finn vuota costituirà il controllo negativo. La camera di Finn garantisce l'applicazione in occlusione della sostanza interessata. L'applicazione del prodotto sulla cute ha una durata di 48 ore. Le reazioni cutanee sono valutate clinicamente 15 minuti, 1 e 24 ore dopo la rimozione della "Camera di Finn".

2.3.2. Esame clinico e calcolo dei risultati

Dopo la rimozione del patch i volontari vengono sottoposti all'analisi clinica che rileverà la presenza di eritemi ed edemi.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Title

REPORT ON A HUMAN PATCH TEST

Testing of the skin irritation potency of a cosmetic product

2.2 Tested product in dose quantity

name MALIC
 batch n°
 sponsor BAKEL S.R.L.
 quantity 20 µg ca
 concentration as it is.

2.3. Inclusion and exclusion criteria

For the test purposes 25 volunteers were enrolled according to the following inclusion (see annex 1) criteria:

- male and female subjects
- age between 18 and 60 years
- healthy subjects
- subjects informed on test purposes

and non-inclusion criteria:

- subjects who do not fit the previous inclusion criteria
- pregnant or nursing women
- subjects with spots or signs (for example, tattoos, active dermal lesions, burn) in the tested skin region, that might interfere with the clinical evaluation
- subjects with pharmacological treatment
- subjects with pharmacological treatment using topic medication
- subjects with past history for contact dermatitis
- subjects with atopy

2.3.1. Sample preparation

The product is applied as it is by using the Finn Chamber.

The involved skin area (skin surface of the back) has been cleaned with a 70% alcoholic solution The cosmetic product has been applied and left in contact with the skin surface for 48 hours. Finn chamber assures an occlusive application of the product. A Finn chamber without product will be the positive control. The cutaneous reactions are analysed 15 minutes, one hour and 24 hours after Finn Chamber removal .

2.3.2. Clinical examinations and scoring

After removal of the patch, the volunteers are examined for signs of erythematic and oedema.

L'analisi clinica viene ripetuta a distanza di 15 minuti, un'ora e 24 ore dalla rimozione del patch. Le reazioni cutanee vengono valutate in base al punteggio riportato in tabella 1 che descrive la gravità dell'eritema dell'edema o di altre lesioni cutanee indicative di un'irritazione. I dati vengono raccolti in una tabella e rappresentati graficamente.

Il potere irritante è rappresentato dalla media matematica dei valori registrati. I valori medi delle reazioni eritematose ed edematose consentono di classificare il prodotto in studio secondo i criteri riportati in tabella 2.

Tabella n°1 - Scala di valutazione delle reazioni cutanee.

Assenza di eritema	0
Eritema leggero (appena visibile)	1
Eritema ben visibile	2
Eritema moderato	3
Eritema grave (rosso barbabietola con eventuale formazione di lievi escare)	4

Assenza di edema	0
Edema molto leggero (appena visibile)	1
Edema leggero	2
Edema moderato (bordi sollevati di circa 1 mm)	3
Edema forte (tumefazione estesa oltre l'area di applicazione)	4

Table no. 2 - Classification of the medium irritation index (according to the amended Draize classification).

Indice	Classificazione
0,5	non irritante
da 0,5 a 2,0	leggermente irritante
da 2,0 a 5,0	moderatamente irritante
da 5,0 a 8,0	fortemente irritante

The skin reactions are scored within 15 minutes, 1 hour and 24 hours after patch removal. Dermal reactions are scored and recorded following the grades reported in table no. 1 that describes the severity of erythema and oedema reactions. Erythematic and oedema reaction obtained are summarized in tabular form and graphically represented.

The results obtained for the irritating power are obtained by calculating the medium values of both erythema and oedema reactions. The tested product is then classified following table no. 2 based on the mean value obtained for erythema and oedema.

Table no. 1 - Clinical score of skin reactions

No erythema	0
Light erythema (hardly visible)	1
Clearly visible erythema	2
Moderate erythema	3
Serious erythema (dark red with possible formation of light eschars)	4

No edema	0
Very light edema (hardly visible)	1
Light edema	2
Moderate edema (about 1 mm raised skin)	3
Strong edema (extended swelling even beyond the application area)	4

Table no. 2 - Classification of the medium irritation index (according to the amended Draize classification).

Index	Classification
0,5	non irritating
from 0,5 to 2,0	slightly irritating
from 2,0 to 5,0	moderately irritating
from 5,0 to 8,0	highly irritating

RISULTATI / RESULTS

Riassunto dei risultati ottenuti e valutazione del potere irritante del prodotto sottoposto alla sperimentazione.

Summary of the data found out from the test carried out on the volunteers and evaluation of the possible irritating potency of the tested product.

REAZIONI EDEMATOSE ED ERITEMATOSE RILEVATE

(Scala di valutazione vedi tabella 1)

Edema and Erythema reaction found out

(Clinical score see table no. 1)

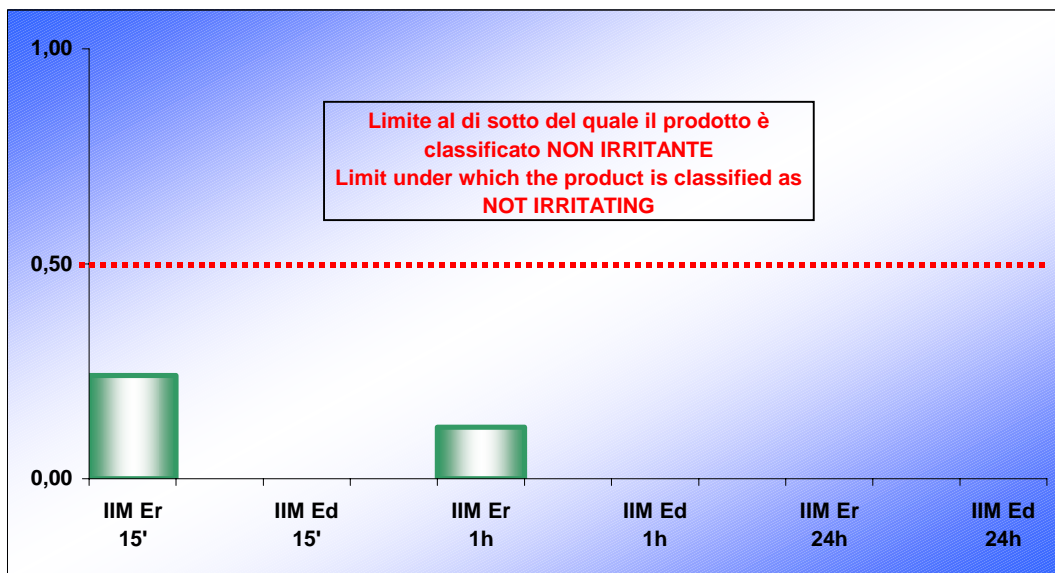
Riferimento dei volontari Panellist name	Sesso Sex	ERITEMA ERYTEMA 15'	EDEMA OEDEMA 15'	ERITEMA ERYTEMA 1h	EDEMA OEDEMA 1h	ERITEMA ERYTEMA 24h	EDEMA OEDEMA 24h
1 P011I	F	0	0	0	0	0	0
2 P045R	F	0	0	0	0	0	0
3 O007P	F	1	0	1	0	0	0
4 P010G	F	0	0	0	0	0	0
5 D004G	F	0	0	0	0	0	0
6 P008E	F	0	0	0	0	0	0
7 A008S	F	0	0	0	0	0	0
8 C005C	F	0	0	0	0	0	0
9 B049L	F	0	0	0	0	0	0
10 N009F	F	0	0	0	0	0	0
11 M052M	F	0	0	0	0	0	0
12 I002S	F	0	0	0	0	0	0
13 P019M	F	0	0	0	0	0	0
14 G025M	F	1	0	0	0	0	0
15 R022S	F	1	0	0	0	0	0
16 M025A	F	0	0	0	0	0	0
17 N007V	M	0	0	0	0	0	0
18 P006D	F	0	0	0	0	0	0
19 M019F	M	0	0	0	0	0	0
20 G032T	F	1	0	1	0	0	0
21 E003G	M	1	0	1	0	0	0
22 R006A	F	0	0	0	0	0	0
23 M059S	F	1	0	0	0	0	0
24 P044V	F	0	0	0	0	0	0
25 D013S	F	0	0	0	0	0	0

**VALORI MEDI DI EDEMA E DI ERITEMA RILEVATI
EDEMA AND ERYTHEMA MEDIUM VALUES FOUND OUT**

IIM Er 15'	IIM Ed 15'	IIM Er 1h	IIM Ed 1h	IIM Er 24h	IIM Ed 24h
0,24	0,00	0,12	0,00	0,00	0,00

**VALORI MEDI DEGLI INDICI DI IRRITAZIONE
(Vedi tabella 2)**

**MEDIUM IRRITATION INDEXES VALUES
(See table no. 2)**



REPORT ON A HUMAN PATCH TEST 48 hour closed patch test under occlusion
Test epicutaneo per valutare il potenziale irritante di un prodotto cosmetico
Testing of the skin irritation potency of a cosmetic product

CONCLUSIONI/CONCLUSIONS

La tabella ed i grafici precedentemente riportati riassumono le reazioni eritematose ed edematose rilevate per ogni singolo volontario. Il potenziale irritante del prodotto cosmetico è stato valutato secondo i criteri del metodo Draize modificato.

The table and the charts listed above contain the values of the erythema and edema indexes found out for each volunteer. Skin irritating potency of the product has been assessed according to the amended Draize classification.

Dall'analisi dei risultati ottenuti possiamo considerare il prodotto:

On the basis of the data obtained we assess the product:

BAKEL S.R.L**MALIC****NON IRRITANTE****NON IRRITATING****“DERMATOLOGICAMENTE TESTATO”****“DERMATOLOGICALLY TESTED”**

Pavia – 30 Giugno 2008

Pavia – 30th June 2008

Sperimentatore / Experimenter**Prof. Dott. Fulvio MARZATICO****Controllo qualità / Quality control****Dott.ssa Angela MICHELOTTI**

ALLEGATO 1 / ANNEX 1

MODULO DI CONSENSO INFORMATO / CONSENT FORM

Volontario n° .(sigla identificativa)/ Volunteer number (initials)

--	--	--

Titolo dello studio/ Title

Test epicutaneo per valutare il potenziale irritante di un prodotto cosmetico.

*Testing of the skin irritation potency of a cosmetic product.***Obiettivo dello studio/Objective**

La valutazione degli effetti avversi (lesioni eritematose ed edematose cutanee) verificatisi in seguito all'applicazione del prodotto cosmetico sottoposto a test è utile per verificare se tale prodotto topico è sicuro per il suo utilizzo da parte del consumatore.

Determination of the side effects (skin erythema and edema) on skin is useful in the assessment and evaluation of the safety of the tested cosmetic product which exposure by the dermal rout is likely.

Committente / Customer

BIOFARMA S.P.A PER BAKEL S.R.L

Preparazione dei campioni / Preparation of the samples

I campioni sono applicati in funzione delle loro caratteristiche d'uso: tal quale.

Samples of the product are applied following their usual use : as it is.

Confermo che il volontario ha letto il titolo, la finalità dello studio clinico e la scheda informativa (allegato 3). Al volontario è stata data l'opportunità di porre domande ed a queste domande è stata data risposta esauriente, è stato spiegato lo scopo, le modalità e le caratteristiche dello studio clinico, i benefici ed i possibili effetti collaterali. Il volontario, informato, ha accettato spontaneamente di partecipare allo studio.

I confirm that the volunteer has read the title and the purpose of the clinical study and the informative form (annex 3). The volunteer has had the opportunity to ask questions to which was given an exhaustive answer. The volunteer was explained the aim, the method and the features of the clinical survey, benefits and possible discomforts. The volunteer, informed, has agreed to take part in the test.

Data / Date :

--	--	--	--	--	--

Nome del medico / Specialist's name

Firma del medico / Specialist's signature



ALLEGATO 2 / ANNEX 2

CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE / INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Volontario n° .(sigla identificativa):/ Volunteer number (initials)

--	--	--

Criteria di inclusione / Inclusion criteria

L'età è compresa tra i 18 ed i 60 anni <i>Age: between 18 and 60 years</i>	SI YES	NO
Buono stato di salute generale <i>Good state of general health</i>	SI YES	NO
Assenza di patologie cutanee <i>Absence of dermatopathies</i>	SI YES	NO
Soggetti informati sulla finalità dello studio <i>Subjects informed on test purposes</i>	SI YES	NO

Criteria di non inclusione / Non inclusion criteria

Soggetti in terapia farmacologica con medicazioni topiche <i>Subjects with pharmacological treatment using topic medication</i>	SI YES	NO
Impegno a non variare dalla normale routine la loro quotidiana attività <i>Promise not to change the usual daily routine</i>	SI YES	NO
Anamnesi negativa per atopìa <i>No atopy in the anamnesis</i>	SI YES	NO
Donne non in stato di gravidanza o di allattamento <i>No pregnant women</i>	SI YES	NO
Soggetti che non soddisfano i criteri di inclusione <i>Subjects that don't respect the inclusion criteria</i>	SI YES	NO
Soggetti con storia clinica pregressa per dermatite da contatto <i>Subjects with past history for contact dermatitis</i>	SI YES	NO
Soggetti con macchie o segni (ad esempio tatuaggi, cicatrici, scottature) nell'area cutanea scelta per il test che possano interferire con le valutazioni <i>Subjects with spots or signs (for example, tattoos, active dermal lesions, burn) in the tested skin region, that might interfere with the clinical evaluation</i>	SI YES	NO
E' stato ottenuto il consenso informato secondo le procedure indicate in protocollo <i>In compliance with the procedures mentioned in the survey the patient, after having been informed, has given his or her consent</i>	SI YES	NO

**UN SOLO SEGNO NELLA COLONNA DI DESTRA È MOTIVO SUFFICIENTE PER NON
ARRUOLARE IL VOLONTARIO NELLO STUDIO**

**EVEN ONE MARK ONLY INDICATING "NO" IS ENOUGH TO BAR THE VOLUNTEER FROM
THE SURVEY**

ALLEGATO 3 / ANNEX 3

SCHEDA INFORMATIVA / INFORMATIVE FORM

**Confidenzialità dei dati clinici / The clinical data are strictly confidential**

E' possibile che durante o al termine dello studio, funzionari della Società che ha promosso lo studio o funzionari delle Autorità Sanitarie debbano esaminare la sua cartella clinica.

Questi risultati potranno anche essere pubblicati. In ogni caso Lei non sarà mai indicato per nome se non assolutamente necessario e che anche in questo caso solo a persone soggette, come noi, al segreto professionale. Tutte le informazioni che saranno raccolte in questo studio resteranno comunque del tutto confidenziali e Lei non potrà essere identificato da queste informazioni.

During or at the end of the test the promoters of the survey or some Health officers may have to examine your case file. The results could also be published. In any case your name will never be mentioned, unless if absolutely necessary and also in this case only to people - who like us - are subject to professional secrecy. All information gathered in the survey will remain strictly confidential and you won't be identified from it.

Cosa succederà se lei dovesse decidere di non partecipare allo studio? / What happens, if you decide not to take part in the test?

La Sua decisione di prendere parte a questo studio deve essere assolutamente volontaria, non deve sentirsi in nessun modo obbligata a partecipare. Se Lei decidesse di non partecipare allo studio non andrà incontro a nessun provvedimento da parte nostra né perderà alcuno dei benefici che le sono stati garantiti. Se Lei dovesse interrompere il trattamento prima del termine dello studio non andrà incontro a nessun provvedimento da parte nostra né perderà alcuno dei benefici che le sono oggi garantiti.

Tuttavia, in caso Lei decidesse di interrompere lo studio, Le chiediamo di informare rapidamente il suo medico.

Da parte nostra ci riserviamo la facoltà di sospendere il trattamento nel qual caso i controlli clinici dimostrassero che non Le sta giovando i benefici attesi.

Your decision to take part in the test must be absolutely voluntary, you must not feel forced to. If you decide not to take part, you will neither run into any inconvenience nor lose any benefit which you enjoy at the inclusion time. If you decide to interrupt the treatment before its end, you can do it any time and you will neither run into any inconvenience nor lose any benefit you enjoy now. However, if you decide to interrupt it, you should inform your physician promptly.

We ourselves reserve the right to interrupt the test if we detect it isn't good for you.

Lei ha il diritto di porre le richieste di chiarimento che ritiene opportune, sia ora che durante tutto il periodo di studio, rivolgendosi direttamente a:

You can ask for an explanation before, during and after the treatment directly to:

Dottor / Specialist _____ Telefono / Phone _____

che la seguirà per tutta la durata dello studio

who will attend you throughout the treatment.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI / BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

Berger, R.S., and J.P. Bowman, 1982, "A Reappraisal of the 21-day Cumulative Irritation Test in Man," *J. Toxicol. - Ot. & Ocular Toxicol.*, 1(2);109-115.

Holdiness, M.R., 1989, "A Review of Contact Dermatitis Associated with Transdermal Therapeutic Systems," *Contact Dermatitis*, 20(1);3-9.

Lanman, B.M., E.B. Elvers, and C.J. Howard, 1968, "The Role of Human Patch Testing in a Product Development Program," Joint Conference on Cosmetic Sciences, The Toilet Goods Association (currently, the Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association), Washington, D.C., April 21-23, 1968.

Patel, S.M., E. Patrick, and H.I. Maibach, 1976, "Animal, Human, and In Vitro Test Methods for Predicting Skin Irritation," *Dermatotoxicology*, Chpt. 33, 5th Ed., Eds. F.N. Marzulli, H.I. Maibach, Taylor, and Frances.

