



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA**  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E TERAPIA MEDICA  
SEZIONE DI FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE  
(Direttore: Prof. Plinio Richelmi)

**Bio Basic  
Europe**

Bio Basic Europe S.r.l.  
Uffici: Via Antonio Panizzi, 10 - 20146 Milano  
Phone +39 02 4155729 - Fax 02 4150184  
Info@biobasiceurope.it - www.biobasiceurope.it  
Sede Legale: C.so Monforte, 19 - 20122 Milano

ISCR. REG. SOC. TRIB. MI 1552357  
COPR MI 1511487 - CAP. SOC. € 10.845,59  
C.F.-P.IVA 11930080152

**Valutazione comparativa dell'indice di assorbimento globale di  
diversi prodotti mediante la valutazione degli indici di eritema  
indotti da attivi cosmetici con attività rubefacente**

---

*Comparative evaluation of index of global absorption of various  
products through the evaluation of the indices of erythema induced  
by active cosmetic ingredients with rubefacient action*

**DMC THE DIRECT MARKETING COMPANY S.p.a.**

**Ricapil rapido Mousse Croccante  
Ricapil rapido Gel  
Ricapil rapido Crema**

Report no. **1201M05F**

Place and date of issue: MILAN – 9<sup>th</sup> January 2012

**SCIENTIFIC TECHNICAL COMMITTEE**  
**Bio Basic Europe S.r.l.**  
 Claudio Angelinetta, Evelyn Falconi Klein,  
 Umberto Pianca, Plinio Richelmi

**Scientific coordinator**  
 Plinio Richelmi

**SCIENTIFIC PERSONS IN CHARGE**  
 University of Pavia- Department of Internal  
 Medicine and Medical Therapy - Section of  
 Pharmacology and Cellular and Molecular  
 Toxicology - Faculty Medicine and Surgery  
 Plinio RICHELMI

**Director Experimentation**  
 Evelyn Falconi Klein

**Quality Control**  
 Claudio Angelinetta

Summary	page. 3
Experimental part	page. 4
Execution of the test	page. 8
Summurizing tables of the values	page. 9
Conclusions	page. 21
Enclosures A,B,C: recruitment	page. 22
Enclosure E: Declaration of Helsinki	page. 26

All the rights are reserved. Drawn him of scientific technical document protected from Copyright.  
 No part of it can be reproduced in any way without the written authorization of Bio Basic Europe S.r.l  
 According to our experience we advice to check every 3 years its compliance with the guidelines in force

## SOMMARIO

### SUMMARY

L'obiettivo di questo test è effettuare una valutazione comparativa dell'assorbimento di 3 prodotti mediante la valutazione dell'eritema, mediante misurazioni strumentali (MEXAMETER) e valutazione clinica dello stesso e mediante autovalutazione sensoriale dei volontari della sensazione di calore sull'area trattata.

Il test è stato condotto da un dermatologo membro dello staff di Bio Basic Europe ed è organizzato come segue:

*The objective of this clinical trial is to conduct a comparative evaluation of the absorption of three products through evaluation of erythema, using instrumental measurements of erythema (MEXAMETER) and performing a clinical evaluation of erythema and through autoevaluation of warmth sensation.*

*The test was conducted by a dermatologist who is a staff member of Bio Basic Europe and is organized as follows:*

1. Sono stati selezionati 20 volontari con età compresa fra 18 e 70 anni
2. Sono state identificate 3 aree distinte sull'avambraccio
3. è stato valutato il colore della pelle al tempo T0, prima dell'applicazione dei prodotti per ottenere il valore basale
4. Le 3 aree distinte sull'avambraccio sono state trattate come segue:

Sulla prima area è stato applicata il primo prodotto in studio

Sulla seconda area è stato applicato il secondo prodotto in studio

Sulla terza area è stata applicata il terzo prodotto in studio

Le misurazioni strumentali (MEXAMETER) del colore della pelle, la valutazione clinica dell'eritema e le autovalutazioni sensoriali del calore da parte dei volontari, sono state effettuate ai seguenti tempi:

T0' immediatamente dopo l'applicazione dei prodotti

T 5' Dopo 5 minuti dall'applicazione dei prodotti

T 15' Dopo 15 minuti dall'applicazione dei prodotti

T 30' Dopo 30 minuti dall'applicazione dei prodotti

1. *Were selected 20 volunteers aged between 18 and 70 years were selected.*
2. *Three distinct areas of skin on a forearm were identified*
3. *The colour of the skin was measured at time T0, before application of products to obtain the basal value.*
4. *The three selected areas on the forearm were treated as follows:*
  - On one of them was treated with first tested product*
  - The second one was treated with second tested product*
  - The third one was treated with third tested product*
5. *Measurements of skin colour with Mexameter, clinical evaluation of erythema and autoevaluation of hot sensation were taken performed at the following time points after application of product:*
  - T 0 '(immediately after irritation, after treatment with products)*
  - T5' (5 minutes),*
  - T15' (15 minutes),*
  - T30' (30 minutes) after application of product.*

## EXPERIMENTAL PART

Report no. 1201M05F

### **Titolo/Title**

Valutazione comparativa dell'indice di assorbimento globale di diversi prodotti mediante la valutazione degli indici di eritema indotti da attivi cosmetici con attività rubefacente.

*Comparative evaluation of index of global absorption of various products through the evaluation of the indices of erythema induced by active cosmetic ingredients with rubefacient action.*

### **Scope**

Lo scopo di tale test è stato quello di confrontare la capacità di assorbimento dei 3 prodotti in studio mediante la valutazione dell'aumento di eritema e della sensazione di calore percepita nelle aree trattate con gli stessi.

*The scope of this test is to compare the absorption of products on skin by through evaluation of increase of erythema and increase of warmth sensation on treated skin area.*

- **Informazioni contrattuali/ Contract information**
- Relazione tecnica effettuata da Bio Basic Europe S.r.l. e Università degli Studi di Pavia.  
Relazione finale effettuata da BIO BASIC EUROPE S.r.l. per conto di DMC THE DIRECT MARKETING COMPANY S.p.a.
- *Technical report performed by BIO BASIC EUROPE s.r.l. and Università degli Studi di Pavia.  
Final technical report written by BIO BASIC EUROPE s.r.l. on behalf of DMC THE DIRECT MARKETING COMPANY S.p.a.*



### **Sponsor**

**DMC THE DIRECT MARKETING COMPANY S.p.a.**

Strada dei Censiti, 5/a

47891 ROVERETA DI FALCIANO

REPUBBLICA DI SAN MARINO

### **Monitor**

Prof. Plinio RICHELMI

Professore Ordinario di Farmacologia

Direttore della Scuola di Specializzazione in Idrologia Medica

Direttore della Sezione di Farmacologia e Tossicologia Cellulare e Molecolare

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica

Facoltà Medicina e Chirurgia

Università di Pavia

Piazza Botta, 10 - 27100 PAVIA

Tel. +39(0382)986346

Fax.+39 (0382)28426

### **Quality Control**

Dr. Claudio ANGELINETTA, laurea in Chimica presso l'Università degli Studi di Milano

specializzato in Scienza e Tecnologia Cosmetiche presso l'Università degli Studi di Milano

Direttore Tecnico BIO BASIC EUROPE S.r.l.

Via Antonio Panizzi, 10 20146 Milano

Tel 02/4155729

Fax 02/4150184

### **Experimenter**

Dr. ssa Evelyn FALCONI KLEIN

Medico Chirurgo – Specialista in Dermatologia e Venereologia

Consulente CDC

Via A. Panizzi, 10 – 20146 MILANO

### **Soggetti del test/Test subjects**

20 soggetti di sesso femminile e maschile con età compresa fra 18 e 70 anni, precedentemente selezionati secondo i seguenti criteri di inclusione

*20 female and males subjects, with an age between 18 and 70 years, have been selected for the test, following the undermentioned inclusion criteria:*

Buono stato di salute generale  
Assenza di dermatopatie  
Assenza di trattamenti farmacologici in atto  
Conferma di non modificare la normale routine quotidiana  
Assenza di atopie riportata in anamnesi

*good state of general health  
no dermatopathies  
no pharmacological treatment in progress  
promise not to change the usual daily routine  
no atopy reported in the anamnesis*

### **Preparazione dei campioni/ Preparation of the samples**

I campioni dei prodotti sono stati applicati secondo la seguente indicazione di applicazione: tal quali  
*Samples of the products have been applied following their usual use: as they are.*

**PROTOCOLLO SPERIMENTALE**  
**EXPERIMENTAL PROTOCOL**

1. Sono stati selezionati 20 volontari con età compresa fra 18 e 70 anni
  2. Sono state identificate 3 aree distinte sull'avambraccio
  3. È stato valutato il colore della pelle al tempo T<sub>0</sub>, prima dell'applicazione dei prodotti per ottenere il valore basale
  4. Le 3 aree distinte sull'avambraccio sono state trattate come segue:
    - Sulla prima area è stato applicata il Ricapil rapido Mousse Croccante
    - Sulla seconda area è stato applicato il Ricapil rapido Gel
    - Sulla terza area è stata applicata il Ricapil rapido Crema
- Le misurazioni strumentali (MEXAMETER) del colore della pelle, la valutazione clinica dell'eritema e le autovalutazioni sensoriali del calore da parte dei volontari, sono state effettuate ai seguenti tempi:
- T<sub>0</sub>' immediatamente dopo l'applicazione dei prodotti
  - T 5' Dopo 5 minuti dall'applicazione dei prodotti
  - T 15' Dopo 15 minuti dall'applicazione dei prodotti
  - T 30' Dopo 30 minuti dall'applicazione dei prodotti

- 1. Were selected 20 volunteers aged between 18 and 70 years were selected.*
- 2. Three distinct areas of skin on a forearm were identified*
- 3. The colour of the skin was measured at time T<sub>0</sub>, before application of products to obtain the basal value.*
- 4. The three selected areas on the forearm were treated as follows:*
  - On one of them was treated Ricapil rapido Mousse Croccante*
  - The second one was treated with Ricapil rapido Gel*
  - The third one was treated with Ricapil rapido Crema*
- 5. Measurements of skin colour with Mexameter, clinical evaluation of erythema and autoevaluation of hot sensation were taken performed at the following time points after application of product:*
  - T<sub>0</sub>' (immediately after irritation, after treatment with products)*
  - T<sub>5</sub>' (5 minutes),*
  - T<sub>15</sub>' (15 minutes),*
  - T<sub>30</sub>' (30 minutes) after application of product.*

## **ESECUZIONE DEL TEST** **EXECUTION OF THE TEST**

### **PARAMETRI STRUMENTALI** **INSTRUMENTAL PARAMETERS**

\* Le misurazioni con MEXAMETER MX 18 si basano sul principio di assorbimento: la speciale sonda di questo strumento infatti emette luce di una determinata lunghezza d'onda e un ricevitore misura la luce riflessa dalla pelle irraggiata. Dato che la quantità di luce emessa è nota, può essere calcolata la quantità di luce assorbita dalla pelle. La melanina in particolare viene calcolata attraverso 2 lunghezze d'onda che vengono scelte in modo da poter calcolare la presenza di diversi pigmenti melanici. Il risultato ottenuto viene mostrato su di un display su una scala compresa tra 0 e 999.

\*The Mexameter® MX 18 is a tool to measure the components responsible for the colour of the skin: in this case the haemoglobin (erythema). The measurement is based on absorption/reflection. The probe of the Mexameter® MX 18 emits 3 specific light wavelengths. A receiver measures the light reflected by the skin. As the quantity of emitted light is defined, the quantity of light absorbed by the skin can be calculated. For the erythema measurement two different wavelengths are used to measure the absorption peak of haemoglobin. The other wavelength has been chosen to avoid other color influences (e. g. bilirubin). The results are shown within 1 second as aindex numbers (0-999).

Le misure strumentali dell'eritema (MEXAMETER® MX 18) sono state effettuate come segue:

- al tempo [t0] (valore basale)
- al tempo [t0'] immediatamente dopo l'applicazione dei prodotti
- al tempo [t5]: dopo 5 minuti dall'applicazione dei prodotti
- al tempo [t15] : dopo 15 minuti dall'applicazione dei prodotti
- al tempo [t30] : dopo 30 minuti dall'applicazione dei prodotti

*Instrumental measurements of erythema (MEXAMETER® MX 18) are taken as follow:*

- *at the time [t0] (basal value),*
- *at the time [T0 ']: T0' (immediately after application of products)*
- *at the time [T5 ']: after 5 minutes after the application of products*
- *at the time [T15 ']: after 15 minutes after the application of products*
- *at the time [T30 ']: after 30 minutes after the application of products*

La valutazione clinica dell'eritema è stata effettuata basandosi sulla tabella sottostante:  
*Clinical evaluation of erythema were performed based on the table below:*

<b>ERITEMA MOLTO LIEVE VERY SLIGHT ERYTHEMA</b>	<b>+</b>
<b>ERITEMA VISIBILE VISIBLE ERYTHEMA</b>	<b>++</b>
<b>FORTE ERITEMA STRONG ERYTHEMA</b>	<b>+++</b>

La valutazione clinica dell'eritema è stata effettuata come segue:

- al tempo [t0] (valore basale)
- al tempo [t0'] immediatamente dopo l'applicazione dei prodotti
- al tempo [t5]: dopo 5 minuti dall'applicazione dei prodotti
- al tempo [t15] : dopo 15 minuti dall'applicazione dei prodotti
- al tempo [t30] : dopo 30 minuti dall'applicazione dei prodotti

*Clinical evaluation of erythema are taken as follow:*

- *at the time [t0] (basal value),*
- *at the time [T0 ']: T0' (immediately afret application of products)*
- *at the time [T5 ']: after 5 minutes after the application of products*
- *at the time [T15 ']: after 15 minutes after the application of products*
- *at the time [T30 ']: after 30 minutes after the application of products*

La autovalutazione della sensazione di calore è stata effettuata basandosi sulla tabella sottostante:  
*Autoevaluation of hot sensation was performed based on the table below:*

<b>CALORE MOLTO LIEVE</b> <b>VERY SLIGHT ERYTHEMA</b>	+
<b>CALORE PERCEPIBILE</b> <b>VISIBLE ERYTHEMA</b>	++
<b>FORTE CALORE</b> <b>STRONG ERYTHEMA</b>	+++

La autovalutazione della sensazione di calore è stata effettuata come segue:

- al tempo [t0] (valore basale)
- al tempo [t0'] immediatamente dopo l'applicazione dei prodotti
- al tempo [t5]: dopo 5 minuti dall'applicazione dei prodotti
- al tempo [t15] : dopo 15 minuti dall'applicazione dei prodotti
- al tempo [t30] : dopo 30 minuti dall'applicazione dei prodotti

*Autoevaluation of hot sensation was taken as follow:*

- *at the time [t0] (basal value),*
- *at the time [T0 ']: T0' (immediately afret application of products)*
- *at the time [T5 ']: after 5 minutes after the application of products*
- *at the time [T15 ']: after 15 minutes after the application of products*
- *at the time [T30 ']: after 30 minutes after the application of products*

## **CALCOLI/CALCULATIONS**

Per valutare l'assorbimento abbiamo analizzato:

- indice di eritema a singolo tempo (S) ossia l'aumento percentuale dell'eritema ai vari tempi rispetto al valore basale
- indice di assorbimento globale (G) ossia la differenza % fra massimi indici di eritema dei singoli prodotti testati

*To evaluate the absorption we analyzed:*

- *Index of erythema at single time (S) that is the percentage increase in erythema at various times from baseline*
- *Absorption index global (G) that is the difference (%) of maximum erythema indices of individual tested products*

**Tabelle riassuntive dei valori**  
***Summarizing Tables of the Values***

**PARAMETRI STRUMENTALI E CLINICI**  
***INSTRUMENTAL AND CLINICAL***  
***PARAMETERS***

**Valutazione dell'eritema**  
**(Mexameter, valutazioni cliniche e autovalutazioni sensazioni di calore)**  
**Evaluation of erythema**  
**(Mexameter, clinical evaluation and autoevaluation of warmth sensation )**

Area trattata con  
**Ricapil rapido Mousse Croccante**

	T0 (basal value)	T0'	Eritema / Erythema	Sensazione calore / Warmth sensation	5 min	Eritema / Erythema	Sensazione calore / Warmth sensation	15 min	Eritema / Erythema	Sensazione calore / Warmth sensation	30 min	Eritema / Erythema	Sensazione calore / Warmth sensation
01AC	245,0	247,0			281,0	++	++	281,0	++	++	265,0	++	++
02NP	255,0	258,0			290,0	++	++	280,0	++	++	274,0	++	+
03AM	230,0	235,0	+		275,0	++	++	255,0	++	++	248,0	++	+
04FG	220,0	230,0	+		255,0	++	++	248,0	++	++	237,0	++	+
05LD	260,0	266,0	+		301,0	++	++	298,0	++	++	276,0	+	
06AG	245,0	256,0	+		275,0	++	+	280,0	++	+	264,0	++	+
07GM	233,0	231,0			263,0	++	+	265,0	++	+	250,0	+	
08DM	259,0	260,0			293,0	++	++	298,0	++	++	277,0	++	++
09RS	247,0	253,0	+		288,0	++	++	274,0	++	++	264,0	+	
10GS	228,0	240,0	+		270,0	++	++	265,0	++	++	248,0	++	++
11LO	237,0	243,0	+		273,0	++	++	275,0	++	++	254,0	++	
12DA	240,0	249,0	+		282,0	++	++	281,0	++	++	263,0	++	++
13NS	246,0	252,0	+		285,0	++	++	274,0	++	++	266,0	++	++
14MM	230,0	241,0	+		271,0	++	++	264,0	++	++	250,0	++	++
15CA	257,0	264,0	+		285,0	++	+	280,0	++	+	271,0	+	
16TF	261,0	270,0	+		308,0	++	++	297,0	++	++	280,0	++	+
17PE	244,0	247,0			269,0	++	+	272,0	++	++	261,0	+	
18SP	263,0	265,0			305,0	++	++	296,0	++	++	279,0	+	+
19GR	231,0	239,0	+		277,0	++	++	251,0	++	++	248,0	+	+
20LI	244,0	246,0			279,0	++	++	282,0	++	++	263,0	++	++
MEDIA	242,2	247,6			279,1			274,4			260,3		

## Area trattata con Ricapil rapido Gel

	T0 (basal value)	T0'	Eritema / Erythema	Sensazione calore / Warmth sensation	5 min	Eritema / Erythema	Sensazione calore /Warmth sensation	15 min	Eritema / Erythema	Sensazione calore /Warmth sensation	30 min	Eritema / Erythema	Sensazione calore /Warmth sensation
01AC	247,0	243,0			260,0	+	+	273,0	++	++	250,0		
02NP	254,0	257,0			270,0	++	++	280,0	++	++	260,0		
03AM	228,0	232,0			240,0	+	+	255,0	++	++	235,0		
04FG	222,0	223,0			229,0	+	+	241,0	+	+	228,0		
05LD	258,0	262,0			272,0	+	+	288,0	++	++	270,0	+	+
06AG	240,0	248,0	+	+	254,0	+	+	271,0	++	++	251,0	+	
07GM	229,0	236,0	+		248,0	++	++	260,0	++	++	239,0	+	
08DM	256,0	257,0			269,0	+	+	284,0	++	++	269,0	+	+
09RS	252,0	250,0			260,0	+	+	270,0	++	++	254,0		
10GS	223,0	227,0			236,0	+	+	254,0	++	++	234,0	+	
11LO	234,0	238,0			245,0	+	+	263,0	++	++	245,0	+	
12DA	238,0	241,0			249,0	+	+	273,0	++	++	252,0	+	+
13NS	248,0	253,0	+	+	256,0	+	+	271,0	++	++	254,0		
14MM	232,0	236,0			249,0	++	+	261,0	++	++	239,0		
15CA	255,0	256,0			265,0	+	+	286,0	++	++	267,0	+	
16TF	264,0	263,0			279,0	++	+	284,0	++	+	272,0		
17PE	241,0	242,0			260,0	++	++	267,0	++	++	246,0		
18SP	266,0	270,0			278,0	+	+	291,0	++	+	269,0		
19GR	233,0	238,0	+		249,0	++	++	266,0	++	++	240,0		
20LI	246,0	248,0			256,0	+	+	278,0	++	++	257,0	+	
<b>MEDIA</b>	<b>240,9</b>	<b>243,5</b>			<b>253,8</b>			<b>267,6</b>			<b>249,0</b>		

## Area trattata con Ricapil rapido Crema

	T0 (basal value)	T0'	Eritema / Erythema	Sensazione calore / Warmth sensation	5 min	Eritema / Erythema	Sensazione calore /Warmth sensation	15 min	Eritema / Erythema	Sensazione calore /Warmth sensation	30 min	Eritema / Erythema	Sensazione calore /Warmth sensation
01AC	242,0	239,0			265,0	++	++	273,0	++	++	258,0		
02NP	254,0	255,0			273,0	+	+	290,0	++	++	266,0	+	
03AM	227,0	229,0			247,0	++	++	259,0	++	++	237,0	+	
04FG	222,0	227,0			232,0	+	+	251,0	++	++	230,0		
05LD	265,0	253,0			274,0			287,0	++	+	270,0		
06AG	247,0	242,0			269,0	++	+	274,0	++	++	260,0	+	+
07GM	236,0	230,0			250,0	+	+	265,0	++	++	246,0	+	
08DM	264,0	258,0			270,0			293,0	++	++	273,0		
09RS	248,0	241,0			264,0	+	+	274,0	++	++	258,0	+	
10GS	225,0	228,0			253,0	++	+	257,0	++	++	235,0	+	
11LO	233,0	231,0			242,0	+	+	259,0	++	++	245,0	+	+
12DA	235,0	230,0			241,0			260,0	++	+	244,0		
13NS	249,0	245,0			263,0	+	+	272,0	++	+	260,0	+	
14MM	231,0	229,0			257,0	++	+	264,0	++	++	239,0		
15CA	258,0	260,0			272,0	+	+	279,0	++	+	267,0		
16TF	261,0	260,0			280,0	+	+	284,0	++	+	279,0	+	+
17PE	246,0	245,0			263,0	+	+	278,0	++	++	257,0	+	
18SP	261,0	264,0			282,0	++	++	285,0	++	++	275,0	+	+
19GR	236,0	227,0			256,0	++	++	270,0	++	++	247,0	+	
20LI	249,0	241,0			270,0	++	++	280,0	++	++	259,0	+	
<b>MEDIA</b>	<b>243,0</b>	<b>240,2</b>			<b>259,7</b>			<b>272,3</b>			<b>253,3</b>		

## Riduzione % eritema/ % Reduction of Erythema (valore strumentale/*instrumental value* of Mexameter)

Area trattata con/treated with  
**Ricapil rapido Mousse Croccante**

	T0'	T5'	T15'	T30'
<b>01AC</b>	0,82	14,69	14,69	8,16
<b>02NP</b>	1,18	13,73	9,80	7,45
<b>03AM</b>	2,17	19,57	10,87	7,83
<b>04FG</b>	4,55	15,91	12,73	7,73
<b>05LD</b>	2,31	15,77	14,62	6,15
<b>06AG</b>	4,49	12,24	14,29	7,76
<b>07GM</b>	-0,86	12,88	13,73	7,30
<b>08DM</b>	0,39	13,13	15,06	6,95
<b>09RS</b>	2,43	16,60	10,93	6,88
<b>10GS</b>	5,26	18,42	16,23	8,77
<b>11LO</b>	2,53	15,19	16,03	7,17
<b>12DA</b>	3,75	17,50	17,08	9,58
<b>13NS</b>	2,44	15,85	11,38	8,13
<b>14MM</b>	4,78	17,83	14,78	8,70
<b>15CA</b>	2,72	10,89	8,95	5,45
<b>16TF</b>	3,45	18,01	13,79	7,28
<b>17PE</b>	1,23	10,25	11,48	6,97
<b>18SP</b>	0,76	15,97	12,55	6,08
<b>19GR</b>	3,46	19,91	8,66	7,36
<b>20LI</b>	0,82	14,34	15,57	7,79
<i>Media/ Average</i>	2,43	15,43	13,16	7,47

## Area trattata con/treated with **Ricapil rapido Gel**

	T0'	T5'	T15'	T30'
<b>01AC</b>	-1,62	5,26	10,53	1,21
<b>02NP</b>	1,18	6,30	10,24	2,36
<b>03AM</b>	1,75	5,26	11,84	3,07
<b>04FG</b>	0,45	3,15	8,56	2,70
<b>05LD</b>	1,55	5,43	11,63	4,65
<b>06AG</b>	3,33	5,83	12,92	4,58
<b>07GM</b>	3,06	8,30	13,54	4,37
<b>08DM</b>	0,39	5,08	10,94	5,08
<b>09RS</b>	-0,79	3,17	7,14	0,79
<b>10GS</b>	1,79	5,83	13,90	4,93
<b>11LO</b>	1,71	4,70	12,39	4,70
<b>12DA</b>	1,26	4,62	14,71	5,88
<b>13NS</b>	2,02	3,23	9,27	2,42
<b>14MM</b>	1,72	7,33	12,50	3,02
<b>15CA</b>	0,39	3,92	12,16	4,71
<b>16TF</b>	-0,38	5,68	7,58	3,03
<b>17PE</b>	0,41	7,88	10,79	2,07
<b>18SP</b>	1,50	4,51	9,40	1,13
<b>19GR</b>	2,15	6,87	14,16	3,00
<b>20LI</b>	0,81	4,07	13,01	4,47
Media/ Average	1,11	5,30	11,30	3,39

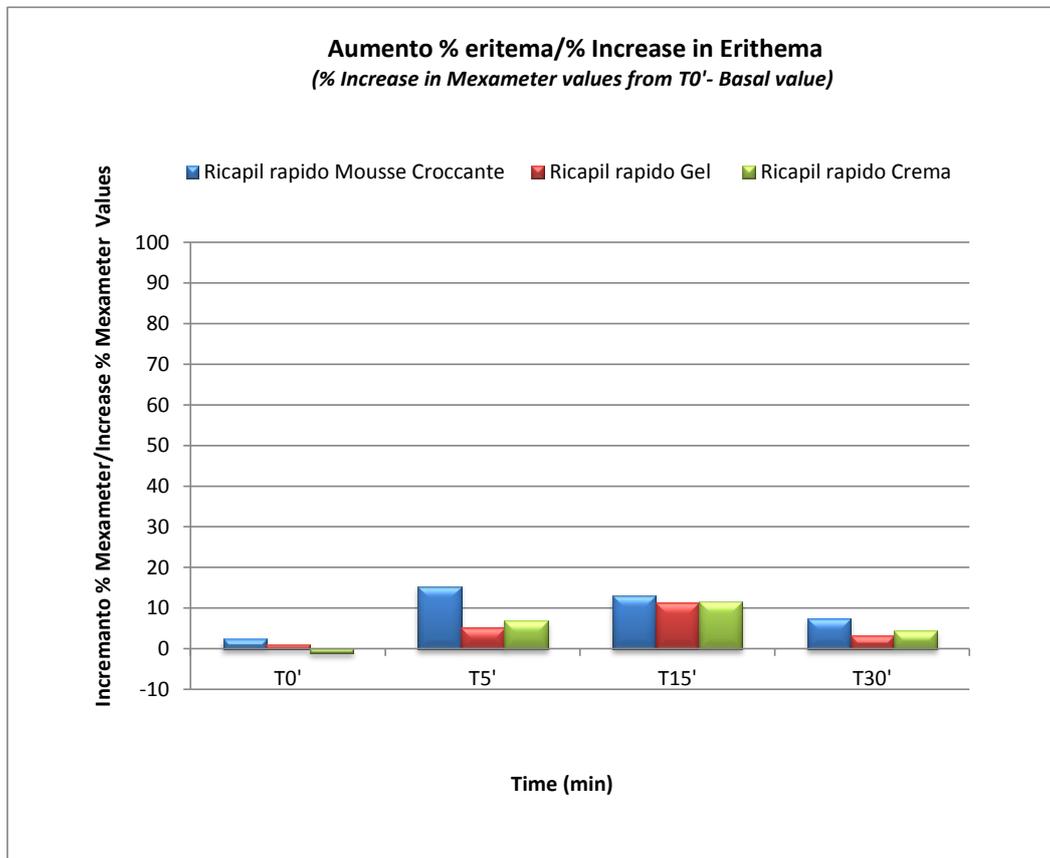
## Area trattata con/treated with **Ricapil rapido Crema**

	T0'	T5'	T15'	T30'
<b>01AC</b>	-1,24	9,50	12,81	6,61
<b>02NP</b>	0,39	7,48	14,17	4,72
<b>03AM</b>	0,88	8,81	14,10	4,41
<b>04FG</b>	2,25	4,50	13,06	3,60
<b>05LD</b>	-4,53	3,40	8,30	1,89
<b>06AG</b>	-2,02	8,91	10,93	5,26
<b>07GM</b>	-2,54	5,93	12,29	4,24
<b>08DM</b>	-2,27	2,27	10,98	3,41
<b>09RS</b>	-2,82	6,45	10,48	4,03
<b>10GS</b>	1,33	12,44	14,22	4,44
<b>11LO</b>	-0,86	3,86	11,16	5,15
<b>12DA</b>	-2,13	2,55	10,64	3,83
<b>13NS</b>	-1,61	5,62	9,24	4,42
<b>14MM</b>	-0,87	11,26	14,29	3,46
<b>15CA</b>	0,78	5,43	8,14	3,49
<b>16TF</b>	-0,38	7,28	8,81	6,90
<b>17PE</b>	-0,41	6,91	13,01	4,47
<b>18SP</b>	1,15	8,05	9,20	5,36
<b>19GR</b>	-3,81	8,47	14,41	4,66
<b>20LI</b>	-3,21	8,43	12,45	4,02
Media/ Average	-1,12	6,83	11,56	4,42

Sono stati individuati gli indici di eritema a singolo tempo (S) per ciascun prodotto testato calcolando la % di aumento dell'eritema per ciascun prodotto ai vari tempi dopo il trattamento con i prodotti, rispetto al valore di Mexameter misurato prima dell'applicazione degli stessi (valore basale)

*Indices of erythema at single time (S) was been identified calculating the % increase of erithema for each product and for each time apter application of product, respect to Mexameter value measured before application of them (Basal value)*

	<b>INDICE DI ERITEMA A SINGOLO TEMPO (S) %</b> <i>/Erythema index at single time (S) %</i>			
	T0'	T5'	T15'	T30'
Ricapil rapido Mousse Croccante	2,4	15,4	13,2	7,5
Ricapil rapido Gel	1,1	5,3	11,3	3,4
Ricapil rapido Crema	-1,1	6,8	11,6	4,4



È stato quindi calcolato l'indice di eritema a singolo tempo (S) per il prodotto Ricapil rapido Mousse Croccante rispetto agli altri 2 prodotti testati

*Index of erythema at single time (S) has been calculated for product Ricapil rapido Mousse Croccante respect to other two tested product*

	<b>INDICE DI ERITEMA A SINGOLO TEMPO (S) %</b> <i>/Erythema index at single time (S) %</i>			
	T0'	T5'	T15'	T30'
Rispetto a Ricapil rapido Gel	1,3	10,1	1,9	4,1
Rispetto a Ricapil rapido Crema	3,6	8,6	1,6	3,1

Il prodotto Ricapil rapido Mousse Croccante risulta essere più efficace nell'indurre eritema rispetto agli altri 2 prodotti testati in particolare dopo 5 minuti dall'applicazione e quindi è possibile ipotizzare a parità di tempo dall'applicazione un miglior assorbimento di tale prodotto rispetto agli altri 2.

*The product Ricapil rapido Mousse Croccante is more efficace to induce erythema than other two tested product particularly after 5 minutes after application and therefore it is hypothesizable a highe absorbtion of this product than other 2 products.*

È stato quindi calcolato l'INDICE DI ASSORBIMENTO GLOBALE (G) di Ricapil rapido Mousse Croccante come differenza % fra il picco massimo dell'indice di eritema di Ricapil rapido Mousse Croccante e dei picchi massimi degli indici di eritema degli altri 2 prodotti testati

*Therefore the GLOBAL INDEX OF ABSORPTION (G) of Ricapil rapido Mousse Croccante it was calculated as difference (%) of maximum peak of erythema index of Ricapil rapido Mousse Croccante and maxima peaks of erythema index other two tested products.*

**INDICE DI ASSORBIMENTO GLOBALE (G) di Ricapil rapido Mousse Croccante /  
 GLOBAL INDEX OF ABSORPTION (G) of Ricapil rapido Mousse Croccante**

<b>Rispetto a Ricapil rapido Gel</b>	<b>36,56%</b>
<b>Rispetto a Ricapil rapido Crema</b>	<b>33,55%</b>

Il prodotto Ricapil rapido Mousse Croccante risulta essere più efficace nell'indurre l'assorbimento dei principi attivi in esso contenuti rispetto agli altri 2 prodotti testati  
 In particolare mostra un indice di assorbimento globale superiore di un valore pari a 36,56 % rispetto a Ricapil Rapido Gel e superiore di un valore pari a 33,55 % rispetto a Ricapil Rapido Crema

*The product Ricapil rapido Mousse Croccante is more effective to induce the absorption of the active ingredients contained in it than the other two tested products.  
 Particularly Ricapil rapido Mousse Croccante shows an absorption index potential higher by a value equal to 36.56% compared to Ricapil Quick Gel and up to a value equal to 33.55% compared to Ricapil Quick Cream*

## CONCLUSIONI/ CONCLUSIONS

Il prodotto/*the product*:

### **Ricapil rapido Mousse Croccante**

è risultato maggiormente efficace nell'indurre eritema rispetto ai prodotti testati e quindi ha mostrato un'ipotetica maggior attività nell'indurre l'assorbimento degli attivi cosmetici in esso inseriti rispetto a:  
*has more efficacy to induce erythema and it was shown an hypothetical higher efficiency to induce the absorption of cosmetic active ingredients than the products:*

### **Ricapil rapido Gel**

e/and

### **Ricapil rapido Crema**

in particolare

*particularly*

### **Ricapil rapido Mousse Croccante**

ha mostrato un indice di eritema a singolo tempo (S) superiore del 10,1% (dopo 5 min dall'applicazione) e un indice di assorbimento globale (G) superiore del 36,56 % rispetto a:  
*has shown an index of erythema at single time (S) higher of a value of 10.1 % (after 5 minutes after application of product) and a global index of absorption (G) higher of a value of 36.56% than:*

### **Ricapil rapido Gel**

e/and

ha mostrato un indice di eritema a singolo tempo (S) superiore del 8,6% (dopo 5 min dall'applicazione) e un indice di assorbimento globale (G) superiore del 33,55 % rispetto a:  
*has shown an index of erythema at single time (S) higher of a value of 8.6 % (after 5 minutes after application of product) and a global index of absorption (G) higher of a value of 33.55% than:*

### **Ricapil rapido Crema**

#### **Sperimentatore/*Experimenter***

Dott.ssa Evelyn FALCONI KLEIN

#### **Monitor**

Prof. Plinio RICHELMI

#### **Controllo qualità/*Quality Control***

Dott. Claudio ANGELINETTA

**Allegato A: arruolamento / Enclosure A: recruitment**

Volontario n°. / *Volunteer*  
no.:

--	--	--

**MODULO DI CONSENSO INFORMATO / Informed consent form**

Iniziali del volontario / *Volunteer's initials*

--	--	--

**Titolo / Title**

Valutazione comparativa dell'indice di assorbimento globale di diversi prodotti mediante la valutazione degli indici di eritema indotti da attivi cosmetici con attività rubefacente.

*Comparative evaluation of index of global absorption of various products through the evaluation of the indices of erythema induced by active cosmetic ingredients with rubefacient action.*

**Sponsor**

**DMC THE DIRECT MARKETING COMPANY S.p.a.**

**Metodo di applicazione dei campioni/ Product application**

I campioni sono stati testati applicando in modo uniforme sulle aree di cute da trattare, secondo le indicazioni sopra riportate e come da scheda descrittiva consegnata al volontario.

*Samples were applied on the skin to treat Application was uniform. Volunteers were give a form with detailed instructions to follow.*

**Protocollo n° / Record no. 1201M05F**

Confermo che il volontario ha letto la scheda informativa allegata a questo protocollo. 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, gli effetti favorevoli ed i possibili effetti collaterali. Il volontario ha accettato spontaneamente di partecipare allo studio.

**I confirm that the volunteer has read the enclosed informative form. 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 has agreed to take part in the test.**

**Data / Date :**

**Nome del medico / Physician's name**  
**(in stampatello) / (in block letters)**

\_\_\_\_\_

**Firma del medico / Physician's signature**

\_\_\_\_\_

**Allegato B: arruolamento / Enclosure B: recruitment**

Volontario n°. / Volunteer no.:

**VERIFICA DEI CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE**  
*Check of the inclusion and exclusion criteria*

Iniziali del volontario / Volunteer's initials

L'età è di almeno 18 anni e non ancora 70 anni  
*Age: between 18 and 70 years*

SI YES	NO
-----------	----

Buono stato di salute generale  
*Good state of general health*

SI YES	NO
-----------	----

Assenza di patologie cutanee  
*Absence of dermatopathies*

SI YES	NO
-----------	----

Assenza di trattamenti farmacologici in atto  
*Absence of pharmacological treatment in progress*

SI YES	NO
-----------	----

E' stato ottenuto il consenso informato secondo le procedure indicate in protocollo  
*In compliance with the procedures mentioned in the protocol the volunteer, after having been informed, has given his or her consent*

SI YES	NO
-----------	----

Donne in gravidanza o in allattamento  
*Pregnant or nursing women*

SI YES	NO
-----------	----

**ATTENZIONE: Un solo segno nella colonna di destra è motivo sufficiente per NON arruolare il volontario nello studio**  
*ATTENTION: even one mark indicating "no" is enough to bar the volunteer from the survey*

**Allegato C: arruolamento / Enclosure C: recruitment**

Volontario n°. / Volunteer  
no.:

--	--	--

**SCHEDA INFORMATIVA / Informative form**

Iniziali del volontario / Volunteer's initials

--	--	--

**Titolo / Title**

Valutazione comparativa dell'indice di assorbimento globale di diversi prodotti mediante la valutazione degli indici di eritema indotti da attivi cosmetici con attività rubefacente.

*Comparative evaluation of index of global absorption of various products through the evaluation of the indices of erythema induced by active cosmetic ingredients with rubefacient action*

**Sponsor**

**DMC THE DIRECT MARKETING COMPANY S.p.a.**

**Metodo di applicazione dei campioni/ Product application**

I campioni sono stati testati applicando in modo uniforme sulle aree di cute da trattare, secondo le indicazioni sopra riportate e come da scheda descrittiva consegnata al volontario.

*Samples were applied on the skin to treat Application was uniform. Volunteers were give a form with detailed instructions to follow.*

**Protocollo n° / Record no. 1201M05F**

**Premessa / Introduction**

Tutti i prodotti cosmetici sottoposti a test sono formulati utilizzando nessuna sostanza di cui è proibito l'uso in prodotti cosmetici e di igiene corporale (legislazione CEE), gli agenti conservanti 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 segnalati i limiti e le avvertenze riportati nei vari allegati nella Normativa CEE 76/768.

*All tested cosmetic products do 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 in the product formula are in the list of accepted components published by the EEC and are used in a concentration provided for by the law and moreover limits and instructions, published in the Enclosures of the 76/768 EEC regulation, are mentioned for those substances for which there is a concentration limit.*

**Scopo / Scope**

Lo scopo di tale test è stato quello di confrontare la capacità di assorbimento dei 3 prodotti in studio mediante la valutazione dell'aumento di eritema e della sensazione di calore percepita nelle aree trattate con gli stessi.

*The scope of this test is to compare the absorption of products on skin by through evaluation of increase of erythema and increase of hot sensation on treated skin area.*

**SCHEDA INFORMATIVA (cont.) / Informative form(continued)**

**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 obbligato a partecipare. Se Lei decidesse di non partecipare allo studio non andrà incontro a nessun inconveniente né perderà alcuno dei benefici che le sono oggi garantiti. Se Lei dovesse interrompere il trattamento in qualunque momento durante lo studio, oltre a non andare incontro a nessun inconveniente né perdere alcuno dei benefici che le sono oggi garantiti. Tuttavia, in caso di interruzione dello studio, è molto importante che ne informi rapidamente il suo medico e che cerchi comunque di tornare per una visita di controllo.

Anche noi ci riserviamo comunque di poter sospendere il trattamento qualora notassimo che non sia più giustificato come il migliore a cui Lei ha diritto.

*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 present. If you decide to interrupt the treatment, 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 and you had better come back for a check up. We ourselves reserve the right to interrupt the test if we feel it isn't any longer good for you.*

*You can ask questions or you can ask for an explanation any time before, during and after the treatment applying directly to:*

Dott. / Physician \_\_\_\_\_ Telefono / Phone \_\_\_\_\_

che la seguirà per tutta la durata dello studio  
*who will attend you throughout the treatment.*

## Allegato E: Dichiarazione di Helsinki

# DICHIARAZIONE DI HELSINKI

### Principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani

Adottata dalla 18° Assemblea Generale dall'AMM a Helsinki, Finlandia, nel giugno 1964 ed emendata dalla:

29° Assemblea Generale a Tokyo, Giappone, ottobre 1975,

35° Assemblea Generale a Venezia, Italia, nell'ottobre 1983,

41° Assemblea Generale a Hong Kong, settembre 1989,

48° Assemblea Generale a Somerset West, Repubblica del Sud Africa, nell'ottobre 1996

52° Assemblea Generale a Edimburgo, Scozia, nell'ottobre 2000.

53° Assemblea Generale a Washington 2002 (Nota di Chiarimento al Paragrafo 29 aggiunto)

55° Assemblea Generale a Tokyo 2004 (Nota di Chiarimento al Paragrafo 30 aggiunto)

59° Assemblea Generale a Seoul, Ottobre 2008

### A. Introduzione

1. L'Associazione Medica Mondiale (AMM) ha elaborato la Dichiarazione di Helsinki come dichiarazione di principi etici per una ricerca medica che coinvolge soggetti umani e include la ricerca su materiale umano identificabile o su altri dati identificabili. La Dichiarazione deve essere letta per intero e ciascuno dei paragrafi che la costituiscono non dovranno essere applicati senza prendere in considerazione tutti gli altri paragrafi.
2. Nonostante la Dichiarazione sia indirizzata principalmente ai medici, l'Associazione Medica Mondiale incoraggia gli altri partecipanti alla ricerca medica che coinvolge soggetti umani, ad adottare questi principi.
3. E' dovere del medico promuovere e salvaguardare la salute delle persone, incluse quelle che sono coinvolte nella ricerca medica. Le sue conoscenze e la sua coscienza sono finalizzate al compimento di questo dovere.
4. La Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale impegna il medico con le parole "La salute del mio paziente sarà la mia preoccupazione principale", e il Codice Internazionale di Etica Medica dichiara che "Un medico dovrà agire solo nell'interesse del paziente quando fornisca una cura medica che possa avere l'effetto di indebolire lo stato fisico e mentale del paziente".
5. Il progresso medico è fondato sulla ricerca la quale a sua volta si deve basare in qualche misura su una sperimentazione che coinvolga soggetti umani. Per le popolazioni che sono sottorappresentate nella ricerca medica dovrebbe essere previsto un adeguato accesso alla partecipazione alla ricerca.
6. Nella ricerca su soggetti umani, le considerazioni correlate con il benessere del soggetto umano devono avere la precedenza su tutti gli altri interessi.

7. Lo scopo primario della ricerca medica che coinvolga soggetti umani è quello di comprendere l'eziologia e la patogenesi della malattia e di migliorare le procedure preventive, diagnostiche e terapeutiche (metodi, procedure e trattamenti). Anche i più comprovati metodi preventivi, devono continuamente essere messi in discussione mediante la ricerca sulla loro efficacia, efficienza, accessibilità e qualità.
8. Nella pratica medica corrente e nella ricerca medica, la maggior parte delle procedure preventive, diagnostiche e terapeutiche implicano rischi ed aggravati.
9. La ricerca medica è sottoposta agli standard etici che promuovono il rispetto per tutti gli esseri umani e proteggono la loro salute e i loro diritti. Alcuni soggetti di ricerca sono vulnerabili e richiedono una speciale protezione. Questi includono coloro che non possono dare o che rifiutano il consenso personale, per coloro che possono essere esposti a dare il consenso sotto costrizione o influenze eccessive.
10. I ricercatori devono essere al corrente dei requisiti etici, giuridici e regolatori della ricerca sui soggetti umani, sia le norme e gli standard nazionali sia quelli internazionali, ove applicabili. Nessun requisito nazionale o internazionale di natura etica, giuridica o regolatoria deve poter ridurre o eliminare alcuna delle protezioni per i soggetti umani esposte in questa Dichiarazione.

#### **B. Principi basilari per tutta la ricerca medica**

11. Nella ricerca medica è dovere del medico proteggere la vita, la salute, la dignità, l'integrità, la corretta autodeterminazione, la riservatezza e la confidenzialità delle informazioni personali dei soggetti sottoposti alla ricerca.
12. La ricerca medica che coinvolge soggetti umani deve essere conforme ai principi scientifici universalmente accettati e deve essere basata su una approfondita conoscenza della letteratura scientifica, di altre rilevanti fonti di informazione, e su un'adeguata sperimentazione in laboratorio e, ove appropriato, sull'animale. Deve essere rispettato il benessere degli animali sottoposti alla ricerca.
13. Un'appropriatezza cautela deve essere posta nella conduzione di ricerche che possano incidere sull'ambiente.
14. Il disegno e l'esecuzione di ogni procedura sperimentale che coinvolga soggetti umani devono essere chiaramente descritti in un protocollo di sperimentazione. Tale protocollo deve contenere la dichiarazione delle considerazioni etiche e dovrebbe indicare di far riferimento ai principi affrontati in questa Dichiarazione. Il protocollo deve includere informazioni riguardanti finanziamento, sponsor, appartenenze a istituzione, altri potenziali conflitti di interesse e incentivi per i soggetti di sperimentazione. Il protocollo deve descrivere le modalità per l'accesso post-studio dei soggetti di studio agli interventi individuati come benefici nello studio o a cure adeguate o ad altri benefici.

15. Il protocollo di ricerca deve essere sottoposto ad esame, commenti, orientamenti e, dove previsto, all'approvazione da parte di un comitato etico di revisione appositamente istituito. Questo comitato deve essere indipendente dal ricercatore, dallo sponsor e da qualsiasi altro tipo di indebita influenza. Questo comitato indipendente deve essere conforme alle leggi ed ai regolamenti della nazione in cui la sperimentazione è condotta così come devono essere applicabili le norme e gli standard internazionali, ma queste non devono permettere di eliminare nessuna delle protezioni per i soggetti di ricerca enunciate in questa Dichiarazione. Il comitato ha titolo per monitorare i trial in corso. Il ricercatore ha l'obbligo di fornire le informazioni di monitoraggio al comitato, specialmente quelle relative agli eventi avversi seri. Non deve essere effettuato nessun cambiamento al protocollo senza l'esame e l'approvazione del comitato.
16. La ricerca biomedica che coinvolge soggetti umani deve essere condotta solo da persone scientificamente qualificate. La ricerca su pazienti o volontari sani necessita della supervisione di un medico competente o di un altro professionista della salute. La responsabilità nei confronti del soggetto umano deve sempre ricadere sul personale medico qualificato o altro professionista della salute e mai sul soggetto della ricerca, anche se questi ha dato il proprio consenso.
17. La ricerca medica che coinvolge popolazioni o comunità svantaggiate o vulnerabili, è giustificata soltanto se la ricerca è sensibile alle esigenze di salute e le priorità di questa popolazione o comunità e se c'è una ragionevole probabilità che questa popolazione o la comunità si trovi a beneficiare dei risultati della ricerca .
18. I medici devono astenersi dall'intraprendere progetti di ricerca che coinvolgano soggetti umani a meno che non siano sicuri che i rischi implicati siano stati adeguatamente valutati e possano essere controllati in modo soddisfacente. I medici devono interrompere ogni ricerca se i rischi si presentano superiori ai potenziali benefici o se si è raggiunta già una prova definitiva di risultati positivi e benefici.
19. Ogni sperimentazione clinica devono essere registrati in una banca dati accessibile al pubblico prima di reclutamento del primo soggetto.
20. I medici non possono partecipare a uno studio di ricerca che coinvolge soggetti umani a meno che non siano sicuri che i rischi implicati siano stati adeguatamente valutati e possano essere adeguatamente gestiti. I medici devono interrompere immediatamente uno studio quando i rischi si presentano superiori ai potenziali benefici o quando non vi è la prova definitiva di risultati positivi e benefici.
21. La ricerca medica che coinvolge soggetti umani può essere condotta solo se l'importanza dell'obiettivo prevalga sui rischi e gli oneri per i soggetti di ricerca.
22. La partecipazione di persone competenti come soggetti nella ricerca medica deve essere volontaria. Anche se può essere opportuno consultare i membri della famiglia o di leader di comunità, nessun individuo competente può essere arruolato in uno studio di ricerca a meno che non ne accetti liberamente.
23. Deve essere presa ogni precauzione per proteggere la privacy dei soggetti sottoposti alla ricerca e la riservatezza dei propri dati personali e per minimizzare l'impatto dello studio sulla loro integrità fisica, mentale e sociale.

24. Nella ricerca medica che coinvolge soggetti umani competenti, ogni potenziale soggetto deve essere adeguatamente informato degli scopi, i metodi, le fonti di finanziamento, di ogni possibile conflitto di interessi, della appartenenza istituzionale del ricercatore, dei benefici previsti e dei rischi potenziali dello studio e del disagio che può comportare, e qualsiasi altro aspetto rilevante dello studio. Il potenziale soggetto deve essere informato del diritto di rifiutarsi di partecipare allo studio o di ritirare il consenso alla partecipazione in qualsiasi momento senza ritorsioni. Particolare attenzione dovrebbe essere data alle informazioni specifiche esigenze dei singoli potenziali soggetti, nonché i metodi usati per fornire le informazioni. Dopo aver verificato che il potenziale soggetto abbia compreso le informazioni, il medico o di un'altra persona adeguatamente qualificata, dovrà poi ottenere il consenso informato, liberamente espresso il potenziale soggetto, preferibilmente in forma scritta. Se il consenso non può essere espresso per iscritto, il consenso non scritto deve essere formalmente documentato e testimoniato.
25. Per la ricerca medica che utilizza materiale o dati umani identificabili, i medici devono di norma chiedere il consenso per la raccolta, l'analisi, lo stoccaggio e / o riutilizzo. Ci possono essere situazioni in cui il consenso si rivela impossibile o impraticabile da ottenere per tale ricerca o potrebbe rappresentare una minaccia per la validità della ricerca. In tali situazioni, la ricerca può essere effettuata solo dopo l'esame e l'approvazione da parte di un comitato etico di ricerca
26. Quando si fornisce il consenso informato per la partecipazione a uno studio di ricerca, il medico deve essere particolarmente attento quando il soggetto potenziale è in un rapporto di dipendenza con il medico o può fornire il consenso sotto costrizione. In tali situazioni il consenso informato deve essere fornito da una persona adeguatamente qualificata che è completamente indipendente da questa relazione.
27. Per un potenziale soggetto di ricerca è ritenuto incompetente, il medico deve cercare il consenso informato dal rappresentante legalmente autorizzato. Queste persone non devono essere incluse in uno studio di ricerca che non ha alcuna probabilità di beneficio per loro a meno che non sia destinato a promuovere la salute della popolazione rappresentata dal potenziale soggetto, la ricerca non possa essere invece attuata con persone competenti, e la ricerca comporti solo un rischio e una costrizione minima.
28. Quando un potenziale soggetto di ricerca che si ritiene incompetente è in grado di dare un assenso alla decisione di partecipare alla ricerca, il medico deve cercare tale assenso in aggiunta al consenso del rappresentante legalmente autorizzato. Il dissenso del potenziale soggetto dovrebbe essere rispettata.
29. La ricerca che coinvolge soggetti che sono fisicamente o mentalmente incapace di dare il consenso, per esempio, i pazienti inconsci, può essere effettuata solo se la condizione fisica o mentale che impedisce di dare il consenso è una caratteristica necessaria della popolazione in studio. In tali circostanze il medico deve chiedere il consenso informato dal rappresentante legalmente autorizzato. In assenza di tale rappresentante e se la ricerca non può essere rinviata, lo studio può procedere senza il consenso informato a condizione che le ragioni specifiche per coinvolgere soggetti con una condizione che li rende incapaci di dare un consenso informato, siano state dichiarate nel protocollo di ricerca e lo studio sia stato approvato da un comitato etico di ricerca. Il consenso a rimanere nella ricerca sarà ottenuto non appena possibile dal soggetto o da un rappresentante legalmente autorizzato.

30. Sia gli autori, sia gli editori hanno tutti gli obblighi etici per quanto riguarda la pubblicazione dei risultati della ricerca. Gli autori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati della loro ricerca su soggetti umani e sono responsabili per la completezza e l'accuratezza delle loro relazioni. Essi devono attenersi alle linee guida accettate per la comunicazione etica. I risultati negativi e incompleti, nonché i risultati positivi devono essere pubblicati o resi disponibili in altro modo al pubblico. Fonti di finanziamento, di carattere istituzionale e di conflitti di interessi devono essere dichiarati nella pubblicazione. Rapporti di ricerca non in conformità con i principi di questa Dichiarazione non devono essere accettati per la pubblicazione

### **C. Principi aggiuntivi per la ricerca medica associata alle cure mediche**

31. Il medico può associare la ricerca medica con le cure mediche solo nella misura in cui la ricerca sia giustificata da un potenziale valore preventivo, diagnostico o terapeutico, e se il medico ha buone ragioni per credere che la partecipazione allo studio di ricerca non influisca negativamente la salute dei pazienti che servono come soggetti di ricerca.
32. I benefici, i rischi, gli aggravamenti e l'efficacia di un nuovo intervento devono essere testati nei confronti di quelli dell'intervento che è attualmente considerato il migliore, tranne che nelle seguenti circostanze:
- i. L'uso di placebo o nessun trattamento, è accettabile negli studi dove non esista un attuale provato intervento o
  - ii. Qualora, per ragioni metodologiche convincenti e scientificamente valide, l'uso di placebo è necessario per determinare l'efficacia o la sicurezza di un intervento ed i pazienti che ricevono placebo o nessun trattamento non saranno soggetti ad alcun rischio o danno grave o irreversibile. Si deve prestare estrema attenzione per evitare l'abuso di questa opzione.
33. A conclusione dello studio, i pazienti inclusi in questo studio hanno diritto ad essere informati circa l'esito dello studio e di condividere i benefici che ne derivano, per esempio, l'accesso a interventi identificati come benefici nello studio o ad altre cure appropriate o vantaggi.
34. Il medico deve informare pienamente il paziente di quali aspetti della cura sono correlati con la ricerca. Il rifiuto di un paziente a partecipare in uno studio o la decisione del paziente di ritirarsi dallo studio non deve mai interferire con la relazione medico-paziente.
35. Nel trattamento di un paziente, in cui non esistono comprovati interventi o sono stati inefficaci, il medico, dopo la consulenza di esperti, con il consenso informato del paziente o di un rappresentante legalmente autorizzato, può utilizzare interventi non provati se a giudizio del medico essi offrono speranza di salvare la vita, ristabilire la salute o alleviare la sofferenza. Laddove possibile, tali interventi dovrebbero essere fatti oggetto di una ricerca disegnata per valutare la sua sicurezza ed efficacia. In tutti i casi, le nuove informazioni devono essere registrate e, dove opportuno, rese pubblicamente disponibili.

## **Enclosure E: Helsinki Declaration**

### **DECLARATION OF HELSINKI**

#### ***Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects***

*Adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:*  
*29<sup>th</sup> WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975*  
*35<sup>th</sup> WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983*  
*41<sup>st</sup> WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989*  
*48<sup>th</sup> WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996*  
*52<sup>nd</sup> WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000*  
*53<sup>rd</sup> WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)*  
*55<sup>th</sup> WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)*  
*59<sup>th</sup> WMA General Assembly, Seoul, October 2008*

#### **A. INTRODUCTION**

- 1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.  
The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.*
- 2. Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.*
- 3. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.*
- 4. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."*
- 5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.*
- 6. In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.*
- 7. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.*
- 8. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.*

9. *Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence.*
10. *Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.*

#### **B. BASIC PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH**

11. *It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.*
12. *Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.*
13. *Appropriate caution must be exercised in the conduct of medical research that may harm the environment.*
14. *The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.*
15. *The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.*
16. *Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.*

17. *Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.*
18. *Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.*
19. *Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.*
20. *Physicians may not participate in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of positive and beneficial results.*
21. *Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.*
22. *Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.*
23. *Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information and to minimize the impact of the study on their physical, mental and social integrity.*
24. *In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.*
25. *For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.*
26. *When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.*

27. *For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.*
28. *When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.*
29. *Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.*
30. *Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.*

### **C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE**

31. *The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.*
32. *The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:*
  - *The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists;*
  - or
  - *Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.*
33. *At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.*
34. *The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.*
35. *In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available*

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