



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



Ricerca - Sviluppo - Valutazione  
Documentazione Dermo-cosmetologica  
Via Antonio Panizzi, 10  
20146 Milano (Italy)  
Tel.(039 2) 4155729 tel/fax (039 2) 4150184

## **TEST D'IRRITAZIONE CUTANEA**

### ***Patch Test***

**Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico,  
secondo la classificazione di Draize modificata**

***Evaluation of the possible irritating power of a cosmetic product  
following the amended Draize classification***

**Protocollo n°/ Record no. 1104G29P1**

**UMBRIA OLII INTERNATIONAL S.r.l.**

**Olivella bar soap fragrance free**

Luogo e data di emissione: MILANO –19 Settembre 2011  
*Place and date issue: MILAN – 19<sup>th</sup> September 2011*



## **TITOLO / Title**

Test d'irritazione cutanea (Patch Test).

Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

*Patch Test.*

*Evaluation of the possible irritating powers of a cosmetic product following the amended Draize classification.*

## **SCOPO / Aim**

Tale test consente di valutare la tollerabilità di un prodotto cosmetico, attraverso l'individuazione e la classificazione del potenziale potere irritante e a livello preliminare, individuare il potenziale potere sensibilizzante dello stesso.

*Through the test one can evaluate the tolerability of a cosmetic product, identify and classify its potential irritant power and, at a first level, its possible power of tissue sensitivity.*

## **MATERIALI E METODI /Materials and methods**

### **Campione Sperimentale / Sample of tested patients**

Il test viene condotto su volontari ambulatoriali secondo i seguenti criteri di inclusione: a) buono stato di salute generale b) assenza di patologie cutanee c) assenza di trattamenti farmacologici in atto d) impegno a non variare dalla normale routine quotidiana e) anamnesi negativa per atopìa

*The test is performed on outpatients selected following the undermentioned inclusion criteria : a) good state of general health b) no dermatopathies c) no pharmacological treatment in progress d) promise not to change the usual daily routine e) no atopy in the anamnesis*

### **Applicazione dei campioni / Application of samples**

I campioni sono stati applicati, in funzione delle loro caratteristiche d'uso: tal quale e/o ad una concentrazione standard del 10%. Per i prodotti liquidi vengono applicati sulla cute 20 µl, per i prodotti solidi/semisolidi 20 µg.

Nel caso di prodotti liquidi la Finn Chamber contiene dischetti di carta assorbente imbevuti di una quantità nota (20 µl) di campione in esame.

*Samples of the product have been applied following their usual use : as they are and/or with a 10% standard concentration. Liquid products are applied on skin in a dose of 20 µl, solid and semisolid products are applied in a dose of 20 µg.*

*For liquid products the Finn Chamber contains disks in blotting paper soaked in a certain quantity (20 µl) of the sample which is being analysed*

### **Esecuzione del test / Execution of the test**

La zona cutanea destinata al saggio (cute del dorso), viene deteresa con una soluzione alcoolica al 70% e successivamente è stata effettuata l'applicazione del prodotto da testare. Tali prodotti sono stati tenuti a contatto della cute per 24 o per 48 ore. Le reazioni cutanee sono state valutate a vari tempi dopo la rimozione della 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 24 or for 48 hours. The cutaneous reactions have been analysed after Finn Chamber removal.*

**Dose e posologia / Dose and posology**

A tutti i volontari viene applicato il prodotto cosmetico utilizzando la Finn Chamber, una celletta di alluminio di 7 mm di diametro, contenente una quantità nota di campione in esame.

Nel caso di prodotti liquidi la Finn Chamber contiene dischetti di carta assorbente imbevuti di una quantità nota di campione in esame.

*The cosmetic product is applied to all patients by using the Finn Chamber, a 7 mm aluminium disk, containing a fixed quantity of the sample which is being analysed.*

*For liquid products the Finn Chamber contains disks in blotting paper soaked in a certain quantity of the sample which is being analysed.*

**VALUTAZIONI E CALCOLO DEI RISULTATI /*****Evaluation and reckoning of the results***

Le reazioni vengono valutate in base alla scala arbitraria riportata nella tabella 1.

Per ciascun volontario possono essere assegnati i punteggi per l'eritema e per l'edema a vari tempi dopo la rimozione della Finn Chamber.

L'indice di irritazione cutanea totale (IIM tot) si calcola facendo la media tra gli indici di irritazione per gli eritemi (IIM Er) e gli edemi (IIM Ed) a 24 ore.

Il prodotto in studio viene classificato applicando la tabella 2.

*The reactions are reckoned following the arbitrary scale reported in table no. 1 .*

*Erythema and edema scores are recorded after Finn Chamber removal, for each volunteer.*

*The total index of skin irritation (IIM tot) comes out by calculating the average of the irritation indexes for erythemas (IIM Er) and edemas (IIM Ed) to 24 hours.*

*The product is classified following table no. 2.*

**Tabella / Table no. 1****Scala di valutazione / Rating table**

|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>Eritema</b>  | <b>Erythema</b>   |   |
| Assenza di eritema  | No erythema   | 0 |
| Eritema leggero (appena visibile)   | Light erythema (hardly visible)                                       | 1 |
| Eritema ben visibile  | Clearly visible erythema  | 2 |
| Eritema moderato  | Moderate erythema   | 3 |
| Eritema grave (rosso barbabietola con eventuale formazione di lievi escare) | Serious erythema (dark red with possible formation of light eschars). | 4 |
| <b>Edema</b>  | <b>Edema</b>  |   |
| Assenza di edema  | No edema  | 0 |
| Edema molto leggero (appena visibile)                                       | Very light edema (hardly visible)                                     | 1 |
| Edema leggero   | Light edema   | 2 |
| Edema moderato (bordi sollevati di circa 1 mm)                              | Moderate edema ( about 1mm raised skin)                               | 3 |
| Edema forte (tumefazione estesa oltre l'area di applicazione)               | Strong edema (extended swelling even beyond the application area)     | 4 |

**Tabella / Table no. 2**

**Classificazione dell'indice di irritazione medio (secondo Draize modificato) / Classification of the index of average irritation (following amended Draize classification)**

| Indice  | Index  | Classe  | Class   |
|---|--|---|---|
| 0,5<br>da 0,5 a 2,0<br>da 2,0 a 5,0<br>da 5,0 a 8,0 | 0,5<br>from 0,5 to 2,0<br>from 2,0 to 5,0<br>from 5,0 to 8,0 | non irritante<br>leggermente irritante<br>moderatamente irritante<br>fortemente irritante | non irritating<br>slightly irritating<br>moderately irritating<br>highly irritating |



**Informazioni legali / Legal information**

La valutazione dell'eventuale potere irritante e (a livello preliminare) sensibilizzante del prodotto cosmetico sottoposto a test, è un valido aiuto per verificare l'esistenza di un potenziale effetto indesiderato durante l'uso, come richiesto dalla VII modifica della direttiva CEE 76/768.

*The valuation of the possible irritant power of the tested cosmetic product and, at a first level, of its potential power of tissue sensitivity is a valuable aid to identify a possible unwelcome power in the using, as provided for by the 7th amendment of the 76/768 EEC directive.*

**Informazioni contrattuali / Contract information**

- Relazione tecnica eseguita da BIO BASIC EUROPE S.r.l.
- Stesura del report eseguita presso BIO BASIC EUROPE S.r.l. per conto di UMBRIA OLII INTERNATIONAL S.r.l.
- *Technical report performed by BIO BASIC EUROPE S.r.l..*
- *Final technical report written by BIO BASIC EUROPE S.r.l. on behalf of UMBRIA OLII INTERNATIONAL S.r.l.*

**Sponsor**

UMBRIA OLII INTERNATIONAL S.r.l.  
Via G.Agnelli 10  
06042 Campello sul Clitunno (PG)

**Monitor**

Prof. Plinio RICHELMI  
Professore Straordinario di Farmacologia  
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. (0382)506346  
Fax. (0382)28426

**Controllo Qualità / Quality Control**

Dr. Claudio ANGELINETTA  
Direttore Tecnico BIO BASIC EUROPE S.r.l.  
Via A. Panizzi, 10 - 20146 MILANO  
Tel. (02) 4155729  
Fax (02) 4150184

**Sperimentatore / Experimenter**

Dr. Fernando Marco BIANCHI  
Specialista in Dermatologia e Venereologia  
consulente CDC  
Via A. Panizzi, 10 - 20146 MILANO

**Allegati / Enclosures**

Esempio di modulo di consenso informato, criteri di inclusione ed esclusione, modello di scheda informativa, modello di scheda raccolta dati, dichiarazione di Helsinki.

*Example of consent form, inclusion and exclusion criteria, informative form, database form, Helsinki Declaration.*



# ESECUZIONE DEL TEST/ *Execution of the test*

## VALUTAZIONE DELL'EVENTUALE POTERE IRRITANTE, SECONDO LA CLASSIFICAZIONE DI DRAIZE MODIFICATA, DEL PRODOTTO:

*Evaluation of the possible irritating powers, following the amended Draize classification,  
of the product:*

### Olivella baby bar soap fragrance free

|  |   |   |                    |
|--|---|---|--------------------|
| N° volontari/ <i>No of volunteers</i>  | 25                                      |   |                    |
| SESSO/ <i>SEX</i>  | M (X)                                   | F (X)   |                    |
| ETA'/ <i>AGE</i>   | 18-70                                   |   |                    |
| TEMPI per l'ESECUZIONE del TEST:<br>-applicazione del prodotto<br>- valutazione delle reazioni cutanee (ERITEMA ed EDEMA) dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>TIMES for TEST EXECUTION:</i><br>- <i>product application</i><br>- <i>evaluation of cutaneous reaction (ERITEMA and EDEMA) after Finn Chamber removal</i> | 1° GIORNO/<br><i>1<sup>st</sup> DAY</i> | Applicazione del prodotto mediante la Finn Chamber e contatto con la cute per 24 ore/<br><i>Product application with Finn Chamber and skin contact for 24 hours</i> |                    |
|  | 2° GIORNO/<br><i>2<sup>nd</sup> DAY</i> | Rimozione della Finn Chamber e valutazione delle reazioni cutanee/<br><i>Finn Chamber removal and evaluation of cutaneous reaction</i>                              |                    |
| 15 min [ X ]   |   | 1 ora/hour [ X ]  | 24 ore/hours [ X ] |
| UTILIZZO DEL PRODOTTO  | Tal quale/as it is (...)                | ad una diluizione del 10% /<br><i>with a 10% dilution (X)</i>   |                    |

Ulteriori informazioni fornite dal cliente / *Further information provided by the customer :*

- a) dichiarazione che il prodotto cosmetico sottoposto a test è formulato utilizzando nessuna sostanza di cui è proibito l'uso in prodotti cosmetici e di igiene corporale (legislazione CEE), che 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 non sono presenti sostanze di cui c'è un limite di concentrazione
- a) *declaration that the tested cosmetic product doesn't contain any substance which is forbidden by the EEC legislation as far as the use of cosmetic and personal hygiene products is concerned, that the preservatives in the formula are in the list of accepted components published by the EEC and are used in a concentration provided for by the law and that there are no substances for which exists a concentration limit.*



- b) formula qualitativa
- b) *quality formula*



**VALORI DI EDEMA E/O ERITEMA EVENTUALMENTE RILEVATI**

(Scala di valutazione vedi tabella 1)

***Edema and/or erythema values found out****(Rating scale see table no. 1)*

| Riferimento<br>dei volontari<br>Volunteers'<br>reference | S<br>E<br>X | RISPOSTA A 15 '     |                | RISPOSTA A 1 h      |                | RISPOSTA A 24 h     |                |
|--|-------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|
|  |             | Reaction after 15'  |                | Reaction after 1 h  |                | Reaction after 24 h |                |
|  |             | ERITEMA<br>Erythema | EDEMA<br>Edema | ERITEMA<br>Erythema | EDEMA<br>Edema | ERITEMA<br>Erythema | EDEMA<br>Edema |
| 01LO   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 02DR   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 03BB   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 04DS   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 05CB   | M           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 06PP   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 07SO   | F           | 1                   | 0              | 1                   | 0              | 0                   | 0              |
| 08NS   | M           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 09CV   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 10PE   | F           | 1                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 11BR   | M           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 12LA   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 13CB   | F           | 1                   | 0              | 1                   | 0              | 1                   | 0              |
| 14TT   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 15BD   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 16RE   | M           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 17PL   | F           | 1                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 18RA   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 19FF   | M           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 20MM   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 21DD   | F           | 1                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 22TD   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 23BT   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 24PE   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |
| 25LL   | F           | 0                   | 0              | 0                   | 0              | 0                   | 0              |

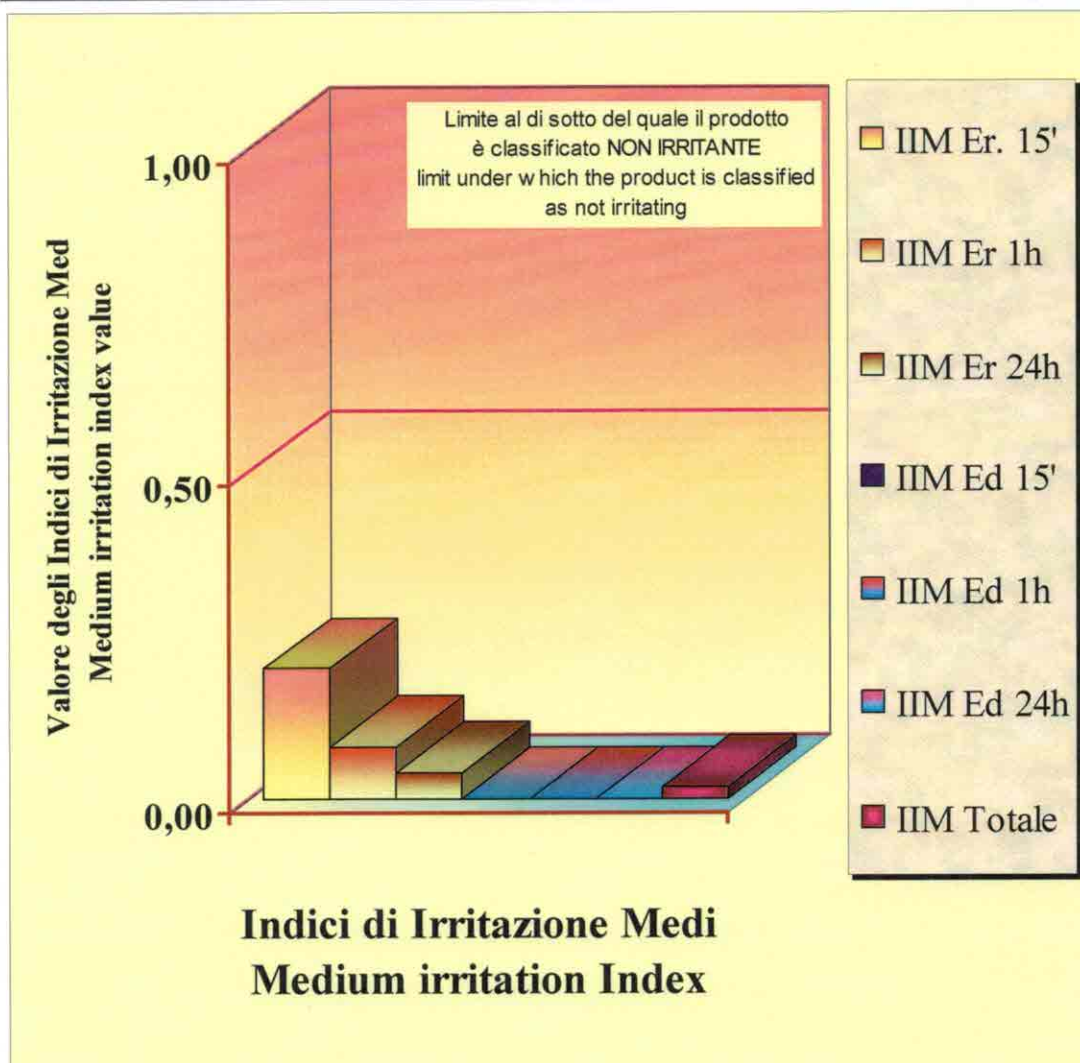
## VALORI DEGLI INDICI DI IRRITAZIONE MEDIA E RELATIVA CLASSIFICAZIONE

(Vedi tabella 2)

*Evalues and classification of average irritation indexes*

(See table no. 2)

| IIM A 15' |       | IIM A 1 h |       | IIM A 24 h |       | IIM<br>TOTALE |
|-----------|-------|-----------|-------|------------|-------|---------------|
| Eritema   | Edema | Eritema   | Edema | Eritema    | Edema |               |
| 0,20      | 0,00  | 0,08      | 0,00  | 0,04       | 0,00  | 0,02          |





## Conclusioni Conclusions

La tabella ed i grafici precedentemente riportati riassumono i valori degli indici di eritema e di edema rilevati ad ogni singolo volontario e consentono di dichiarare che il prodotto :

*The table and the charts listed above summarize the values of the erythema and edema indexes found out for each volunteer. We can state that product named:*

## Olivella baby bar soap fragrance free

È stato dermatologicamente testato e di poterlo classificare (secondo Draize modificato) :

Has been dermatologically tested and it can be classified according to amended Draize classification :

**NON IRRITANTE**

*Non irritating*

Sperimentatore / *Experimenter*

Dr. Fernando Marco BIANCHI

Monitor

Prof. Plinio RICHELMI

DIP. MEDICINA INTERNA, E TERAPIA MEDICA  
SEZ. FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE  
(DIRETTORE: *Prof. Plinio Richelmi*)

Controllo Qualità / *Quality Control*

Dott. Claudio ANGELINETTA

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

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) :

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**MODULO DI CONSENSO INFORMATO / Consent form**

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**Titolo / Title**  
 Test d'irritazione cutanea (Patch Test).  
 Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata  
*Patch Test.*  
*Evaluation of the possible irritating powers of a cosmetic product following the amended Draize classification.*

**Sponsor**  
 .....

**Preparazioni in studio / Preparations in the surgery**  
 Applicazioni cutanee del prodotto tal quale o ad una diluizione standard del 10% utilizzando la Finn Chamber.  
*Applications of the product as it is to the skin surface or with a 10% standard dilution using the Finn Chamber.*

**Protocollo n° / Record no.** .....

Confermo che il paziente ha letto la scheda informativa allegata a questo protocollo. Al paziente 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 paziente ha accettato spontaneamente di partecipare allo studio.

*I confirm that the patient has read the enclosed informative form. The patient has had the opportunity to ask questions to which was given an exhaustive answer. The patient was explained the aim, the method and the features of the clinical survey, benefits and possible discomforts. The patient 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**

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) :

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

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

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

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

|           |    |
|-----------|----|
| SI<br>YES | NO |
|-----------|----|

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

|           |    |
|-----------|----|
| SI<br>YES | NO |
|-----------|----|

Assenza di patologie cutanee  
*Absence of dermatopathies*

|           |    |
|-----------|----|
| SI<br>YES | NO |
|-----------|----|

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

|           |    |
|-----------|----|
| SI<br>YES | NO |
|-----------|----|

Impegno a non variare dalla normale routine la loro quotidiana attività  
*Promise not to change the usual daily routine*

|           |    |
|-----------|----|
| SI<br>YES | NO |
|-----------|----|

Anamnesi negativa per atopia  
*No atopy in the anamnesis*

|           |    |
|-----------|----|
| SI<br>YES | NO |
|-----------|----|

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

|           |    |
|-----------|----|
| SI<br>YES | NO |
|-----------|----|

**ATTENZIONE: Un solo segno nella colonna di destra è motivo sufficiente per NON arruolare il paziente nello studio**

*Attention: Even one mark only indicating "no" is enough to bar the patient from the survey*

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

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) :

Paziente n° / Patient no. :

**SCHEDA INFORMATIVA / Informative form**

Iniziali del paziente / Patient's initials

**Titolo / Title**

Test d'irritazione cutanea (Patch Test).

Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

*Patch Test.**Evaluation of the possible irritating powers of a cosmetic product following the amended Draize classification.***Sponsor**

.....

**Preparazioni in studio / Preparations in the surgery**

Applicazioni cutanee del prodotto tal quale o ad una diluizione standard del 10% utilizzando la Finn Chamber .

*Applications of the product as it is to the skin surface or with a 10% standard dilution using the Finn Chamber.***Protocollo n° / Record no .** .....**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), che 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 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 dello studio / Aim:**

Valutare la tollerabilità di un prodotto cosmetico, attraverso l'individuazione e la classificazione del potenziale potere irritante e a livello preliminare, individuare il potenziale potere sensibilizzante dello stesso.

*To evaluate the tolerability of a cosmetic product through the individualization and the classification of its potential irritant power and to identify, at a first level, its possible power of tissue sensitivity.*



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

Lei ha il diritto di rivolgere tutte le domande e tutte le richieste di chiarimento che ritiene opportune, sia ora che in qualunque momento in seguito, rivolgendosi direttamente a:

*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 D: Scheda raccolta dati / *Enclosure D : Database form*

|  |  |  |                      |                      |                      |                      |                      |
|--|--|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO<br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> . |                      | Sesso/ <i>Sex</i>    |                      |                      |                      |
|  |  | <input type="text"/>                       |                      | <input type="text"/> |                      |                      |                      |
| VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI<br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |                      |                      |                      |                      |                      |
| DESCRIZIONE DELL'EVENTO<br><i>Description</i>  |  | Er   | Ed                   | Er                   | Ed                   | Er                   | Ed                   |
|  |  | 1  | 5'                   | 1                    | h                    | 2                    | 4 h                  |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br>After removal of Finn Chamber  |  | <input type="text"/>                       | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO<br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> . |                      | Sesso/ <i>Sex</i>    |                      |                      |                      |
|  |  | <input type="text"/>                       |                      | <input type="text"/> |                      |                      |                      |
| VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI<br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |                      |                      |                      |                      |                      |
| DESCRIZIONE DELL'EVENTO<br><i>Description</i>  |  | Er   | Ed                   | Er                   | Ed                   | Er                   | Ed                   |
|  |  | 1  | 5'                   | 1                    | h                    | 2                    | 4 h                  |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br>After removal of Finn Chamber  |  | <input type="text"/>                       | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO<br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> . |                      | Sesso/ <i>Sex</i>    |                      |                      |                      |
|  |  | <input type="text"/>                       |                      | <input type="text"/> |                      |                      |                      |
| VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI<br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |                      |                      |                      |                      |                      |
| DESCRIZIONE DELL'EVENTO<br><i>Description</i>  |  | Er   | Ed                   | Er                   | Ed                   | Er                   | Ed                   |
|  |  | 1  | 5'                   | 1                    | h                    | 2                    | 4 h                  |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br>After removal of Finn Chamber  |  | <input type="text"/>                       | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO<br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> . |                      | Sesso/ <i>Sex</i>    |                      |                      |                      |
|  |  | <input type="text"/>                       |                      | <input type="text"/> |                      |                      |                      |
| VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI<br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |                      |                      |                      |                      |                      |
| DESCRIZIONE DELL'EVENTO<br><i>Description</i>  |  | Er   | Ed                   | Er                   | Ed                   | Er                   | Ed                   |
|  |  | 1  | 5'                   | 1                    | h                    | 2                    | 4 h                  |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br>After removal of Finn Chamber  |  | <input type="text"/>                       | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |



**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 aggravii.
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'appropriata 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 i 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.*

Tutti i diritti sono riservati. Trattasi di documento tecnico scientifico protetto da Copyright.  
Nessuna parte di esso può essere riprodotta in alcun modo senza la preventiva autorizzazione scritta di Bio Basic Europe S.r.l

La validità di questo documento è di 3 anni. I dati sono riportati sulla base delle conoscenze alla data attuale di emissione del report

*All the rights are reserved. Drawn him of scientific technical document protected from Copyright.  
No part of him can be reproduced in any way without the preventive authorization written of Bio Basic Europe S.r.l  
The validity of this document is of 3 years . Data are taken back on the basis of the knowledge at the present date of emission of the report*



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA**  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E TERAPIA  
MEDICA

(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  
CCIAA MI 1511487 - CAP. SOC. € 10.845.59  
C.F. P.IVA 11930080152

## **TEST D'IRRITAZIONE CUTANEA**

### ***Patch Test***

**Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico,  
secondo la classificazione di Draize modificata**

***Evaluation of the possible irritant power of a cosmetic product  
according to the amended Draize classification***

Protocollo n°/ Record no.

1305F27P4

**UMBRIA OLII INTERNATIONAL SRL**

**OLIVELLA FACE & BODY BAR *Classic***

Luogo e data di emissione: MILANO - 30/07/2013

Place and date of issue: MILAN - 30/07/2013



**COMITATO TECNICO SCIENTIFICO**  
**SCIENTIFIC TECHNICAL COMMITTEE**

**Bio Basic Europe S.r.l.**

Claudio Angelinetta, Umberto Pianca, Plinio Richelmi,  
Fernando Marco Bianchi, Laura Mainardi, Evelyn Falconi  
Klein, Alessandra Di Benedetto, Antonella Colombo,  
Tiziana Divino, Daniela Gandini, Katia Parmeggiani,  
Sara Savoia

**RESPONSABILE SCIENTIFICO – MONITOR**  
**SCIENTIFIC PERSON IN CHARGE**

Prof. Plinio RICHELMI  
Professore Ordinario di Farmacologia  
Direttore del Dipartimento di Medicina Interna e Terapia  
Medica  
Facoltà Medicina e Chirurgia  
Università di Pavia  
Via Ferrata 6- 27100 PAVIA

**Sperimentatore**  
**Experimenter**

Dr. Fernando Marco Bianchi  
Medico Chirurgo specialista in Dermatologia e  
Venereologia  
**Dermatologist**  
Consulente CDC  
Via Panizzi, 10 Milano

**Controllo Qualità**  
**Quality Control**

Dr. Claudio Angelinetta  
Direttore Tecnico BIO BASIC EUROPE s.r.l.

**Responsabile alla Stesura**

*Person responsible for writing this report*

Daniela Gandini  
IN VIVO documentation - BIO BASIC EUROPE s.r.l.

|   |         |
|---|---------|
| Parte sperimentale<br><i>Experimental part</i>  | pag. 4  |
| Esecuzione del test<br><i>Execution of the test</i>                                     | pag. 4  |
| Valutazione e calcolo dei risultati<br><i>Evaluation and calculation of the results</i> | pag. 6  |
| Risultati<br><i>Results</i>   | pag. 7  |
| Conclusioni<br><i>Conclusions</i>   | pag. 9  |
| Allegati A,B,C (arruolamento)<br><i>Enclosures A,B,C (recruitment)</i>                  | pag. 10 |
| Allegato D (scheda raccolta dati)<br><i>Enclosure D (database form)</i>                 | pag. 14 |
| Allegato E: Dichiarazione di Helsinki<br><i>Enclosure E: Declaration of Helsinki</i>    | pag. 15 |

## **Titolo/ Title**

Test d'irritazione cutanea (Patch Test).

Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

Patch Test.

*Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.*

## **Scopo / Aim**

Tale test consente di valutare la tollerabilità di un prodotto cosmetico, attraverso l'individuazione e la classificazione del potenziale potere irritante.

*To evaluate the tolerability of a cosmetic product through the individualization and the classification of its potential irritant power.*

## **Informazioni legali / Legal information**

La valutazione dell'eventuale potere irritante e (a livello preliminare) sensibilizzante del prodotto cosmetico sottoposto a test, è un valido aiuto per verificare l'esistenza di un potenziale effetto indesiderato durante l'uso, come richiesto dalla direttiva CEE 76/768 e successive modifiche.

*The evaluation of the possible irritant power of the tested cosmetic product and, at a first level, of its potential sensitizing power is important to identify a possible unwelcome sensitization during product use.  
(see 76/768 ECC directive and its following amendments).*

## **Informazioni contrattuali / Contract information**

- Relazione tecnica eseguita come da contratto tra BIO BASIC EUROPE s.r.l. ed Università degli Studi di Pavia.
- Stesura del report eseguita presso BIO BASIC EUROPE s.r.l. per conto di Umbria Olii International Srl
- Technical report performed by BIO BASIC EUROPE s.r.l. and Università degli Studi di Pavia.*
- Final report written by BIO BASIC EUROPE s.r.l. on behalf of Umbria Olii International Srl*

## **Allegati / Enclosures**

Esempio di Modulo di consenso informato, criteri di inclusione ed esclusione, modello di scheda informativa, modello di scheda raccolta dati, dichiarazione di Helsinki.

*Example of Consent form, inclusion and exclusion criteria, informative form, database form, Helsinki Declaration.*



## Materiali e metodi / *Materials and methods*

Il test viene condotto su volontari ambulatoriali secondo i seguenti criteri di inclusione: a) buono stato di salute generale b) assenza di patologie cutanee c) assenza di trattamenti farmacologici in atto d) impegno a non variare dalla normale routine quotidiana e) anamnesi negativa per atopia

*The test is performed on outpatients selected following the undermentioned inclusion criteria : a) good state of general health b) no dermatopathies c) no pharmacological treatment in progress d) promise not to change the usual daily routine e) no atopy in the anamnesis*

## Applicazione dei campioni / *Applications of the samples*

I campioni sono stati applicati, in funzione delle loro caratteristiche d'uso: tal quale o ad una concentrazione standard del 10%. Per i prodotti liquidi vengono applicati sulla cute 20 µl, per i prodotti solidi/semisolidi 20 µg.

Il dispositivo utilizzato per fare un patch test in occlusione è la Finn Chamber (cerotto contenente un dischetto di alluminio di 7 mm di diametro e dei dischetti di carta assorbente).

Nel caso di prodotti liquidi la Finn Chamber contiene dischetti di carta assorbente imbevuti di una quantità nota (20 µl) di campione in esame.

*The products have been applied following their usual use : as they are (leave-on products) or with a 10% standard concentration (rinse-off products). Liquid products are applied on the skin in a dose of 20 µl. Solid and semisolid products are applied in a dose of 20 µg.*

*Finn Chamber (a plaster containing a 7 mm aluminium disk and disks of blotting paper) is a patch test device which provides good occlusion.*

*For liquid products the Finn Chamber contains disks of blotting paper soaked with a certain quantity (20 µl) of the sample to be tested, for solid products the products to be tested are directly applied on skin(20 µg).*

## Esecuzione del test / *Execution of the test*

- la zona cutanea destinata al saggio (cute del dorso), è stata detersa con una soluzione alcoolica al 70%
- vengono applicati sulla cute 20 µg or µl / cm<sup>2</sup> di prodotto cosmetico
- la zona cutanea destinata al saggio viene coperta con la Finn Chamber
- il prodotto viene tenuto a contatto della cute per 24 ore.
- viene rimossa la Finn Chamber
- le reazioni cutanee vengono valutate 15' , 1h , e 24h dopo la rimozione della Finn Chamber

- *The involved skin area (surface of the back) has been cleaned with a 70% alcoholic solution*
- *The cosmetic product has been applied in a quantity of 0,02 mg or ml/ cm<sup>2</sup> of skin.*
- *The involved skin area is occluded with the Finn Chamber*
- *The cosmetic product has been left in contact with the skin surface for 24 hours.*
- *The Finn Chamber is removed*
- *The cutaneous reactions have been analysed 15' , 1h and 24h after Finn Chamber removal.*

## Patch Test

|   |  |   |    |
|---|--|---|----|
| N° volontari/ <i>No of volunteers</i>   | 25   |   |    |
| SESSO/ <i>SEX</i>   | <input checked="" type="checkbox"/> M <input checked="" type="checkbox"/> F  |   |    |
| ETA'/ <i>AGE</i>  | 18   -   70  |   |    |
| <b>TEMPI per l'ESECUZIONE del TEST:</b><br>-applicazione del prodotto<br>- valutazione delle reazioni cutanee (ERITEMA ed EDEMA) dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>TIMES for TEST EXECUTION:</i><br>- <i>product application</i><br>- <i>evaluation of cutaneous reaction (ERYTHEMA and EDEMA) after the Finn Chamber removal.</i> | 1° GIORNO/<br><i>1st DAY</i>   | Applicazione del prodotto mediante la Finn Chamber e contatto con la cute per 24 ore<br><i>Product application with the Finn Chamber and skin contact for 24 hours.</i> |    |
|   | 2° GIORNO/<br><i>2nd DAY</i>   | Rimozione della Finn Chamber e valutazione delle reazioni cutanee.<br><i>Finn Chamber removal and evaluation of the cutaneous reaction.</i>                             |    |
|   |  | 15'   | 1h |
| UTILIZZO DEL PRODOTTO   | <input type="checkbox"/> Tal quale/as it is <input checked="" type="checkbox"/> ad una diluzione del 10%/with a 10% dilution |   |    |

Ulteriori informazioni fornite dal cliente / *Further information provided by the customer :*

a) dichiarazione che il prodotto cosmetico sottoposto a test è formulato utilizzando nessuna sostanza di cui è proibito l'uso in prodotti cosmetici e di igiene corporale (legislazione CEE), che 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 non sono presenti sostanze di cui c'è un limite di concentrazione

a) *declaration that 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; that the preservatives in the formula are in the list of the accepted components published by the EEC and are used in a concentration approved by the law; that there are no substances with a limit of concentration.*

b) formula qualitativa / *qualitative formula.* INCI

**SODIUM OLIVATE (SAPONIFIED VIRGIN OLIVE OIL), AQUA (WATER), GLYCERIN (FROM VIRGIN OLIVE OIL), PARFUM (FRAGRANCE).**



## Valutazione e calcolo dei risultati

### *Evaluation and calculation of the results*

Le reazioni vengono valutate in base alla scala arbitraria riportata nella tabella 1.

Per ciascun volontario possono essere assegnati i punteggi per l'eritema e per l'edema a vari tempi dopo la rimozione della Finn Chamber

L'indice di irritazione cutanea totale (IIM tot) si calcola facendo la media tra gli indici di irritazione per gli eritemi (IIM Er) e gli edemi (IIM Ed) a 24 ore.

Il prodotto in studio viene classificato applicando la tabella 2.

*The reactions are evaluated according the arbitrary scale reported in table no. 1 .*

*Erythema and edema are evaluated after the Finn Chamber removal.*

*The index of total skin irritation (IIM tot) comes out by calculating the average of the irritation indexes for erythemas (IIM Er) and edemas (IIM Ed) at 24 hours.*

*The product is classified according to table no. 2.*

### Tabella / Table no. 1

#### Scala di valutazione / Scale of evaluation

|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>Eritema</b>  | <b>Erythema</b>   |   |
| Assenza di eritema  | No erythema   | 0 |
| Eritema leggero (appena visibile)   | Light erythema (hardly visible)                                       | 1 |
| Eritema ben visibile  | Clearly visible erythema  | 2 |
| Eritema moderato  | Moderate erythema   | 3 |
| Eritema grave (rosso barbabietola con eventuale formazione di lievi escare) | Serious erythema (dark red with possible formation of light eschars). | 4 |
| <b>Edema</b>  | <b>Edema</b>  |   |
| Assenza di edema  | No edema  | 0 |
| Edema molto leggero (appena visibile)                                       | Very light edema (hardly visible)                                     | 1 |
| Edema leggero   | Light edema   | 2 |
| Edema moderato (bordi sollevati di circa 1 mm)                              | Moderate edema ( about 1mm raised skin)                               | 3 |
| Edema forte (tumefazione estesa oltre l'area di applicazione)               | Strong edema (extended swelling even beyond the application area)     | 4 |

### Tabella / Table no. 2

#### Classificazione dell'indice di irritazione medio (secondo Draize modificato)

*Classification of the index of average irritation (according to the amended Draize classification)*

| Indice  | Index  | Classe  | Class   |
|---|--|---|---|
| 0,5<br>da 0,5 0 2,0<br>da 2,0 a 5,0<br>da 5,0 a 8,0 | 0,5<br>from 0,5 to 2,0<br>from 2,0 to 5,0<br>from 5,0 to 8,0 | non irritante<br>leggermente irritante<br>moderatamente irritante<br>fortemente irritante | non irritant<br>slightly irritant<br>moderately irritant<br>highly irritant |

## RISULTATI/ Results

### VALORI DI EDEMA E/O ERITEMA EVENTUALMENTE RILEVATI

(Scala di valutazione vedi tabella 1)

#### *Values of edema and/or erythema*

(scale of evaluation: see table no. 1)

| Riferimento<br>dei volontari<br>Volunteers<br>reference | S<br>E<br>X | Risposta a<br>Reaction after 15' |                | Risposta a<br>Reaction after 1h |                | Risposta a<br>Reaction after 24h |                |
|---|-------------|----------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
|   |             | ERITEMA<br>Erythema              | EDEMA<br>Edema | ERITEMA<br>Erythema             | EDEMA<br>Edema | ERITEMA<br>Erythema              | EDEMA<br>Edema |
| 01ZP  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 02MM  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 03FD  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 04MA  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 05LL  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 06CL  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 07FR  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 08VF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 09PA  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 10PP  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 11BM  | F           | 1                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 12ZA  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 13NB  | F           | 1                                | 0              | 1                               | 0              | 1                                | 0              |
| 14BB  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 15ER  | F           | 1                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 16CLU   | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 17DG  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 18MG  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 19PD  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 20VA  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 21SO  | M           | 1                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 22BF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 23SS  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 24TR  | M           | 1                                | 0              | 1                               | 0              | 1                                | 0              |
| 25NF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
|   |             | 0,2                              | 0              | 0,08                            | 0              | 0,08                             | 0              |



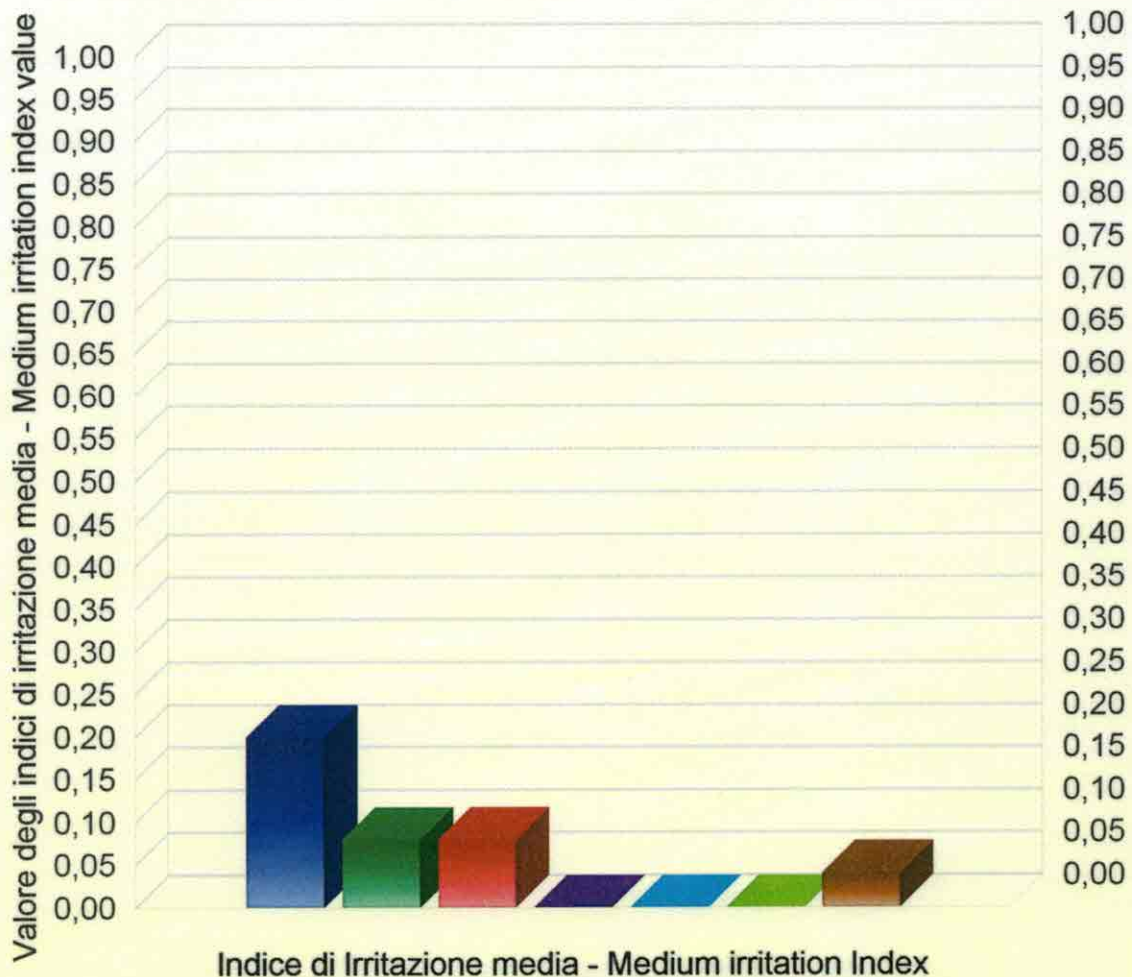
## VALORI DEGLI INDICI DI IRRITAZIONE MEDIA E RELATIVA CLASSIFICAZIONE

(Vedi tabella 2)

*Values and classification of the average irritation indexes*

*(See table no. 2)*

|                     |                    |                     |
|---------------------|--------------------|---------------------|
| ■ IIM Eri15' - 0,2  | ■ IIM Eri1h - 0,08 | ■ IIM Eri24h - 0,08 |
| ■ IIM Ede15' - 0    | ■ IIM Ede1h - 0    | ■ IIM Ede24h - 0    |
| ■ IIM Totale - 0,04 |                    |                     |



## CONCLUSIONI *Conclusions*

La tabella ed i grafici precedentemente riportati riassumono i valori degli indici di eritema e di edema rilevati per ogni singolo volontario e consentono di dichiarare che il prodotto :

*The table and the graphs listed above summarize the values of the indexes of erythema and edema found out for each volunteer. We can state that product named:*

**OLIVELLA FACE & BODY BAR *Classic***

È stato dermatologicamente testato e di poterlo classificare (secondo Draize modificato) :  
*has been dermatologically tested and it can be classified according to amended Draize classification :*

**NON IRRITANTE  
not irritant**

Sperimentatore / *Experimenter*

Dr. Fernando Marco Bianchi

Controllo Qualità / *Quality Control*

Dr. Claudio Angelinetta

Monitor

Prof. Plinio Richelmi





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

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) : :

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**MODULO DI CONSENSO INFORMATO / Consent form**

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**Titolo / Title**  
 Test d'irritazione cutanea (Patch Test).  
 Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

*Patch Test.*  
*Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.*

**Sponsor**  
 .....

**Protocollo n° / Record no. ....**

Confermo che il paziente ha letto la scheda informativa allegata a questo protocollo. Al paziente 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 paziente ha accettato spontaneamente di partecipare allo studio.

*I confirm that the patient has read the informed form here enclosed and had the opportunity to ask questions about this test. The patient was given an exhaustive answer and he was explained the aim, the method and the characteristics of this clinical study as well as its benefits and possible effects. The patient agreed to take part in this 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**

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) : :

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**VERIFICA DEI CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE**

*Check of the inclusion and exclusion criteria*

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

L'età è compresa tra 18 e 70 anni  
*Age: between 18 and 70 years old*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

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

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

Assenza di patologie cutanee  
*Absence of dermatopathies*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

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

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

Impegno a non variare dalla normale routine la loro quotidiana attività  
*Promise not to change his/her daily routine*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

Anamnesi negativa per atopìa  
*No atopy in the anamnesis*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

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

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

**ATTENZIONE: Un solo segno nella colonna di destra è motivo sufficiente per NON arruolare il paziente nello studio**

*Note: Even one mark only indicating "no" is enough to bar the patient from the survey*



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

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) : :

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**SCHEDA INFORMATIVA / Informative form**

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**Titolo / Title**

Test d'irritazione cutanea (Patch Test).

Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

*Patch Test.*

*Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.*

**Sponsor** .....

**Protocollo n° / Record no .** .....

**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), che 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 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 e successive modifiche.

*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 by the law and moreover limits and instructions are mentioned for those substances for which there is a concentration limit (see 76/768 ECC directive and its following amendments).*

**Scopo dello studio / Aim**

Valutare la tollerabilità di un prodotto cosmetico, attraverso l'individuazione e la classificazione del potenziale potere irritante e a livello preliminare, individuare il potenziale potere sensibilizzante dello stesso.

*To evaluate the tolerability of a cosmetic product through the individualization and the classification of its potential irritant power and to identify, at a first level, its possible power of tissue sensitivity.*

**SCHEMA 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 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, non andrà incontro a nessun inconveniente né perderà 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.*

Lei ha il diritto di rivolgere tutte le domande e tutte le richieste di chiarimento che ritiene opportune, sia ora che in qualunque momento in seguito, rivolgendosi direttamente a:

*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 D: Scheda raccolta dati / Enclosure D : Database form**

|   |  |  |    |                   |    |    |     |
|---|--|--|----|-------------------|----|----|-----|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |    | Sesso/ <i>Sex</i> |    |    |     |
|   |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed | Er                | Ed | Er | Ed  |
|   |  | 1  | 5' | 1                 | h  | 2  | 4 h |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  |  |    |                   |    |    |     |

|   |  |  |    |                   |    |    |     |
|---|--|--|----|-------------------|----|----|-----|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |    | Sesso/ <i>Sex</i> |    |    |     |
|   |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed | Er                | Ed | Er | Ed  |
|   |  | 1  | 5' | 1                 | h  | 2  | 4 h |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  |  |    |                   |    |    |     |

|   |  |  |    |                   |    |    |     |
|---|--|--|----|-------------------|----|----|-----|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |    | Sesso/ <i>Sex</i> |    |    |     |
|   |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed | Er                | Ed | Er | Ed  |
|   |  | 1  | 5' | 1                 | h  | 2  | 4 h |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  |  |    |                   |    |    |     |

|   |  |  |    |                   |    |    |     |
|---|--|--|----|-------------------|----|----|-----|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |    | Sesso/ <i>Sex</i> |    |    |     |
|   |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed | Er                | Ed | Er | Ed  |
|   |  | 1  | 5' | 1                 | h  | 2  | 4 h |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  |  |    |                   |    |    |     |

## 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'appropriata 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 i 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 aggravati 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:

- L'uso di placebo o nessun trattamento, è accettabile negli studi dove non esista un attuale provato intervento o
- 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 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*  
*53rd WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)*  
*55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)*  
*59th 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.*

Tutti i diritti sono riservati. Trattasi di documento tecnico scientifico protetto da Copyright.

Nessuna parte di esso può essere riprodotta in alcun modo senza la preventiva autorizzazione scritta di Bio Basic Europe S.r.l

La validità di questo documento è di 3 anni. I dati sono riportati sulla base delle conoscenze alla data attuale di emissione del report

*All the rights are reserved. Drawn him of scientific technical document protected from Copyright.*

*No part of him can be reproduced in any way without the preventive authorization written of Bio Basic Europe S.r.l*

*The validity of this document is of 3 years . Data are taken back on the basis of the knowledge at the present date of emission of the report*

© by BIO BASIC EUROPE S.r.l.

Via A. Panizzi, 10  
MILANO ITALY



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA**  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E TERAPIA  
MEDICA

(Direttore: Prof. Plinio Richelmi)



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

CCIAA MI 1511487 - CAP. SOC. € 10.845.59

C.F. P.IVA 11930080152

## **TEST D'IRRITAZIONE CUTANEA**

### ***Patch Test***

**Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico,  
secondo la classificazione di Draize modificata**

***Evaluation of the possible irritant power of a cosmetic product  
according to the amended Draize classification***

Protocollo n°/ Record no.

1305F27P2

**UMBRIA OLII INTERNATIONAL SRL**

**OLIVELLA FACE & BODY BAR *Verbena***

Luogo e data di emissione: MILANO – 30/07/2013

Place and date of issue: MILAN – 30/07/2013





**COMITATO TECNICO SCIENTIFICO**  
**SCIENTIFIC TECHNICAL COMMITTEE**

**Bio Basic Europe S.r.l.**

Claudio Angelinetta, Umberto Pianca, Plinio Richelmi,  
Fernando Marco Bianchi, Laura Mainardi, Evelyn Falconi  
Klein, Alessandra Di Benedetto, Antonella Colombo,  
Tiziana Divino, Daniela Gandini, Katia Parmeggiani,  
Sara Savoia

**RESPONSABILE SCIENTIFICO – MONITOR**  
**SCIENTIFIC PERSON IN CHARGE**

Prof. Plinio RICHELMI  
Professore Ordinario di Farmacologia  
Direttore del Dipartimento di Medicina Interna e Terapia  
Medica  
Facoltà Medicina e Chirurgia  
Università di Pavia  
Via Ferrata 6- 27100 PAVIA

**Sperimentatore**  
**Experimenter**

Dr. Fernando Marco Bianchi  
Medico Chirurgo specialista in Dermatologia e  
Venereologia  
**Dermatologist**  
Consulente CDC  
Via Panizzi, 10 Milano

**Controllo Qualità**  
**Quality Control**

Dr. Claudio Angelinetta  
Direttore Tecnico BIO BASIC EUROPE s.r.l.

**Responsabile alla Stesura**

*Person responsible for writing this report*

Daniela Gandini  
IN VIVO documentation - BIO BASIC EUROPE s.r.l.

Parte sperimentale  
*Experimental part* pag. 4

Esecuzione del test  
*Execution of the test* pag. 4

Valutazione e calcolo dei risultati  
*Evaluation and calculation of the results* pag. 6

Risultati  
*Results* pag. 7

Conclusioni  
*Conclusions* pag. 9

Allegati A,B,C (arruolamento)  
*Enclosures A,B,C (recruitment)* pag. 10

Allegato D (scheda raccolta dati)  
*Enclosure D (database form)* pag. 14

Allegato E: Dichiarazione di Helsinki  
*Enclosure E: Declaration of Helsinki* pag. 15



## **Titolo/ Title**

Test d'irritazione cutanea (Patch Test).

Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

Patch Test.

*Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.*

## **Scopo / Aim**

Tale test consente di valutare la tollerabilità di un prodotto cosmetico, attraverso l'individuazione e la classificazione del potenziale potere irritante.

*To evaluate the tolerability of a cosmetic product through the individualization and the classification of its potential irritant power.*

## **Informazioni legali / Legal information**

La valutazione dell'eventuale potere irritante e (a livello preliminare) sensibilizzante del prodotto cosmetico sottoposto a test, è un valido aiuto per verificare l'esistenza di un potenziale effetto indesiderato durante l'uso, come richiesto dalla direttiva CEE 76/768 e successive modifiche.

*The evaluation of the possible irritant power of the tested cosmetic product and, at a first level, of its potential sensitizing power is important to identify a possible unwelcome sensitization during product use.  
(see 76/768 ECC directive and its following amendments).*

## **Informazioni contrattuali / Contract information**

- Relazione tecnica eseguita come da contratto tra BIO BASIC EUROPE s.r.l. ed Università degli Studi di Pavia.
- Stesura del report eseguita presso BIO BASIC EUROPE s.r.l. per conto di Umbria Olii International Srl
- Technical report performed by BIO BASIC EUROPE s.r.l. and Università degli Studi di Pavia.*
- Final report written by BIO BASIC EUROPE s.r.l. on behalf of Umbria Olii International Srl*

## **Allegati / Enclosures**

Esempio di Modulo di consenso informato, criteri di inclusione ed esclusione, modello di scheda informativa, modello di scheda raccolta dati, dichiarazione di Helsinki.

*Example of Consent form, inclusion and exclusion criteria, informative form, database form, Helsinki Declaration.*



## Materiali e metodi / *Materials and methods*

Il test viene condotto su volontari ambulatoriali secondo i seguenti criteri di inclusione: a) buono stato di salute generale b) assenza di patologie cutanee c) assenza di trattamenti farmacologici in atto d) impegno a non variare dalla normale routine quotidiana e) anamnesi negativa per atopia

*The test is performed on outpatients selected following the undermentioned inclusion criteria : a) good state of general health b) no dermatopathies c) no pharmacological treatment in progress d) promise not to change the usual daily routine e) no atopy in the anamnesis*

## Applicazione dei campioni / *Applications of the samples*

I campioni sono stati applicati, in funzione delle loro caratteristiche d'uso: tal quale o ad una concentrazione standard del 10%. Per i prodotti liquidi vengono applicati sulla cute 20 µl, per i prodotti solidi/semisolidi 20 µg.

Il dispositivo utilizzato per fare un patch test in occlusione è la Finn Chamber (cerotto contenente un dischetto di alluminio di 7 mm di diametro e dei dischetti di carta assorbente).

Nel caso di prodotti liquidi la Finn Chamber contiene dischetti di carta assorbente imbevuti di una quantità nota (20 µl) di campione in esame.

*The products have been applied following their usual use : as they are (leave-on products) or with a 10% standard concentration (rinse-off products). Liquid products are applied on the skin in a dose of 20 µl. Solid and semisolid products are applied in a dose of 20 µg .*

*Finn Chamber (a plaster containing a 7 mm aluminium disk and disks of blotting paper) is a patch test device which provides good occlusion.*

*For liquid products the Finn Chamber contains disks of blotting paper soaked with a certain quantity (20 µl) of the sample to be tested, for solid products the products to be tested are directly applied on skin(20 µg).*

## Esecuzione del test / *Execution of the test*

- la zona cutanea destinata al saggio (cute del dorso), è stata detersa con una soluzione alcoolica al 70%
- vengono applicati sulla cute 20 µg or µl / cm<sup>2</sup> di prodotto cosmetico
- la zona cutanea destinata al saggio viene coperta con la Finn Chamber
- il prodotto viene tenuto a contatto della cute per 24 ore.
- viene rimossa la Finn Chamber
- le reazioni cutanee vengono valutate 15' , 1h , e 24h dopo la rimozione della Finn Chamber

- *The involved skin area (surface of the back) has been cleaned with a 70% alcoholic solution*
- *The cosmetic product has been applied in a quantity of 0,02 mg or ml/ cm<sup>2</sup> of skin.*
- *The involved skin area is occluded with the Finn Chamber*
- *The cosmetic product has been left in contact with the skin surface for 24 hours.*
- *The Finn Chamber is removed*
- *The cutaneous reactions have been analysed 15' , 1h and 24h after Finn Chamber removal.*



## Patch Test

|   |  |   |    |
|---|--|---|----|
| N° volontari/ <i>No of volunteers</i>   | 25   |   |    |
| SESSO/ <i>SEX</i>   | <input checked="" type="checkbox"/> M <input checked="" type="checkbox"/> F  |   |    |
| ETA'/ <i>AGE</i>  | 18 - 70  |   |    |
| <b>TEMPI per l'ESECUZIONE del TEST:</b><br>-applicazione del prodotto<br>- valutazione delle reazioni cutanee (ERITEMA ed EDEMA) dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>TIMES for TEST EXECUTION:</i><br>- <i>product application</i><br>- <i>evaluation of cutaneous reaction (ERYTHEMA and EDEMA) after the Finn Chamber removal.</i> | 1° GIORNO/<br><i>1st DAY</i>   | Applicazione del prodotto mediante la Finn Chamber e contatto con la cute per 24 ore<br><i>Product application with the Finn Chamber and skin contact for 24 hours.</i> |    |
|   | 2° GIORNO/<br><i>2nd DAY</i>   | Rimozione della Finn Chamber e valutazione delle reazioni cutanee.<br><i>Finn Chamber removal and evaluation of the cutaneous reaction.</i>                             |    |
|   |  | 15'   | 1h |
| UTILIZZO DEL PRODOTTO   | <input type="checkbox"/> Tal quale/as it is <input checked="" type="checkbox"/> ad una diluzione del 10%/with a 10% dilution |   |    |

Ulteriori informazioni fornite dal cliente / *Further information provided by the customer :*

a) dichiarazione che il prodotto cosmetico sottoposto a test è formulato utilizzando nessuna sostanza di cui è proibito l'uso in prodotti cosmetici e di igiene corporale (legislazione CEE), che 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 non sono presenti sostanze di cui c'è un limite di concentrazione

a) *declaration that 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; that the preservatives in the formula are in the list of the accepted components published by the EEC and are used in a concentration approved by the law; that there are no substances with a limit of concentration.*

b) formula qualitativa / *qualitative formula.* INCI

SODIUM OLIVATE (SAPONIFIED VIRGIN OLIVE OIL), AQUA (WATER), GLYCERIN (FROM VIRGIN OLIVE OIL), PARFUM (FRAGRANCE).



## Valutazione e calcolo dei risultati

### *Evaluation and calculation of the results*

Le reazioni vengono valutate in base alla scala arbitraria riportata nella tabella 1.

Per ciascun volontario possono essere assegnati i punteggi per l'eritema e per l'edema a vari tempi dopo la rimozione della Finn Chamber

L'indice di irritazione cutanea totale (IIM tot) si calcola facendo la media tra gli indici di irritazione per gli eritemi (IIM Er) e gli edemi (IIM Ed) a 24 ore.

Il prodotto in studio viene classificato applicando la tabella 2.

*The reactions are evaluated according the arbitrary scale reported in table no. 1 .*

*Erythema and edema are evaluated after the Finn Chamber removal.*

*The index of total skin irritation (IIM tot) comes out by calculating the average of the irritation indexes for erythemas (IIM Er) and edemas (IIM Ed) at 24 hours.*

*The product is classified according to table no. 2.*

### **Tabella / Table no. 1**

#### **Scala di valutazione / Scale of evaluation**

|  |   |          |
|--|---|----------|
| <b>Eritema</b>   | <b>Erythema</b>   |          |
| Assenza di eritema   | No erythema   | <b>0</b> |
| Eritema leggero (appena visibile)  | Light erythema (hardly visible)                                       | <b>1</b> |
| Eritema ben visibile   | Clearly visible erythema  | <b>2</b> |
| Eritema moderato   | Moderate erythema   | <b>3</b> |
| Eritema grave (rosso barbabetola con eventuale formazione di lievi escare) | Serious erythema (dark red with possible formation of light eschars). | <b>4</b> |
| <b>Edema</b>   | <b>Edema</b>  |          |
| Assenza di edema   | No edema  | <b>0</b> |
| Edema molto leggero (appena visibile)                                      | Very light edema (hardly visible)                                     | <b>1</b> |
| Edema leggero  | Light edema   | <b>2</b> |
| Edema moderato (bordi sollevati di circa 1 mm)                             | Moderate edema ( about 1mm raised skin)                               | <b>3</b> |
| Edema forte (tumefazione estesa oltre l'area di applicazione)              | Strong edema (extended swelling even beyond the application area)     | <b>4</b> |

### **Tabella / Table no. 2**

#### **Classificazione dell'indice di irritazione medio (secondo Draize modificato)**

*Classification of the index of average irritation (according to the amended Draize classification)*

| Indice  | Index  | Classe  | Class   |
|---|--|---|---|
| 0,5<br>da 0,5 0 2,0<br>da 2,0 a 5,0<br>da 5,0 a 8,0 | 0,5<br>from 0,5 to 2,0<br>from 2,0 to 5,0<br>from 5,0 to 8,0 | non irritante<br>leggermente irritante<br>moderatamente irritante<br>fortemente irritante | non irritant<br>slightly irritant<br>moderately irritant<br>highly irritant |

## RISULTATI/ Results

### VALORI DI EDEMA E/O ERITEMA EVENTUALMENTE RILEVATI

(Scala di valutazione vedi tabella 1)

#### Values of edema and/or erythema

(scale of evaluation: see table no. 1)

| Riferimento<br>dei volontari<br>Volunteers<br>reference | S<br>E<br>X | Risposta a<br>Reaction after 15' |                | Risposta a<br>Reaction after 1h |                | Risposta a<br>Reaction after 24h |                |
|---|-------------|----------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
|   |             | ERITEMA<br>Erythema              | EDEMA<br>Edema | ERITEMA<br>Erythema             | EDEMA<br>Edema | ERITEMA<br>Erythema              | EDEMA<br>Edema |
| 01ZP  | F           | 1                                | 0              | 1                               | 0              | 1                                | 0              |
| 02MM  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 03FD  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 04MA  | F           | 1                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 05LL  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 06CL  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 07FR  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 08VF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 09PA  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 10PP  | M           | 1                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 11BM  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 12ZA  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 13NB  | F           | 1                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 14BB  | F           | 1                                | 0              | 1                               | 0              | 0                                | 0              |
| 15ER  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 16CLU   | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 17DG  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 18MG  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 19PD  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 20VA  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 21SO  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 22BF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 23SS  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 24TR  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 25NF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
|   |             | 0,2                              | 0              | 0,08                            | 0              | 0,04                             | 0              |



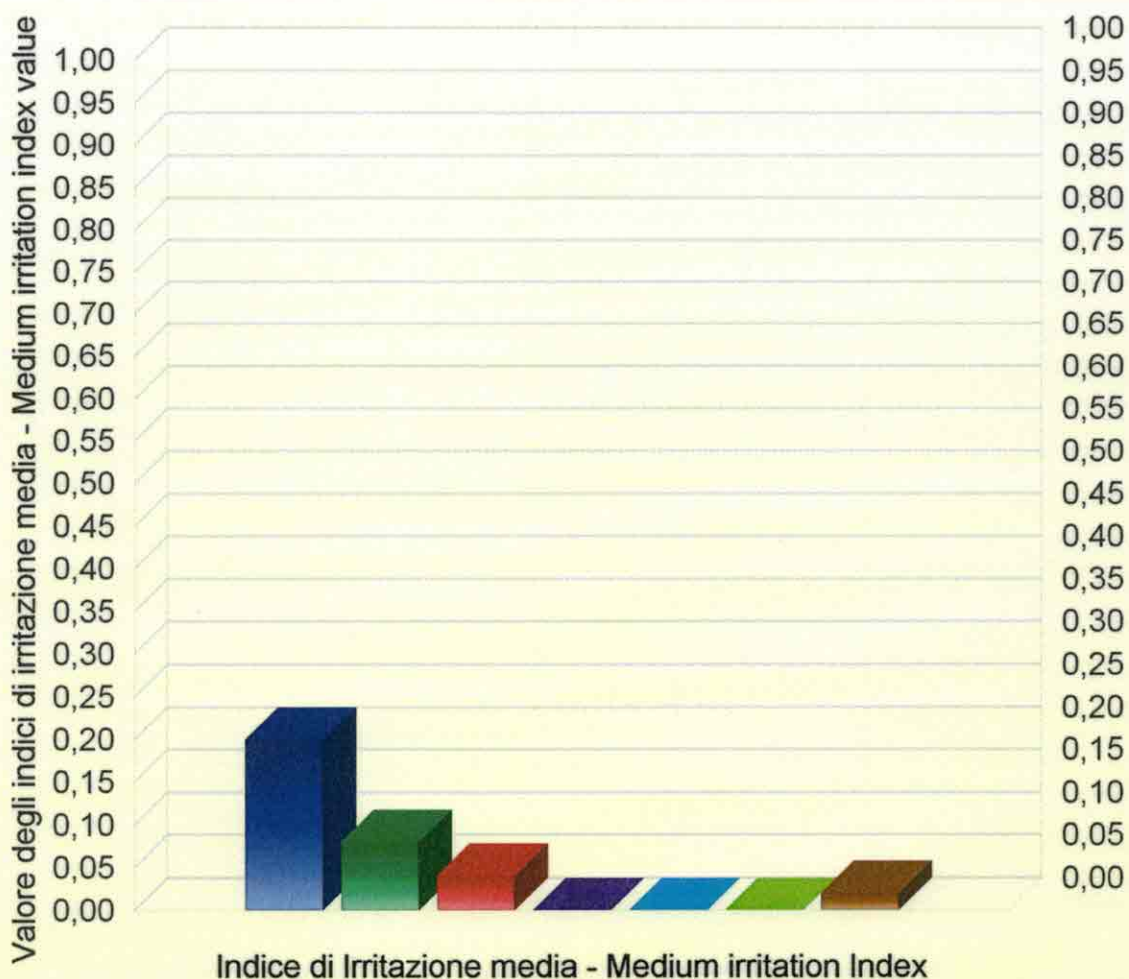
## VALORI DEGLI INDICI DI IRRITAZIONE MEDIA E RELATIVA CLASSIFICAZIONE

(Vedi tabella 2)

### *Values and classification of the average irritation indexes*

*(See table no. 2)*

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <span style="color: blue;">■</span> IIM Eri15' - 0,2   | <span style="color: green;">■</span> IIM Eri1h - 0,08 | <span style="color: red;">■</span> IIM Eri24h - 0,04    |
| <span style="color: purple;">■</span> IIM Ede15' - 0   | <span style="color: cyan;">■</span> IIM Ede1h - 0     | <span style="color: limegreen;">■</span> IIM Ede24h - 0 |
| <span style="color: brown;">■</span> IIM Totale - 0,02 |   |   |



## CONCLUSIONI *Conclusions*

La tabella ed i grafici precedentemente riportati riassumono i valori degli indici di eritema e di edema rilevati per ogni singolo volontario e consentono di dichiarare che il prodotto :

*The table and the graphs listed above summarize the values of the indexes of erythema and edema found out for each volunteer. We can state that product named:*

**OLIVELLA FACE & BODY BAR *Verbena***

È stato dermatologicamente testato e di poterlo classificare (secondo Draize modificato) :  
*has been dermatologically tested and it can be classified according to amended Draize classification :*

**NON IRRITANTE  
not irritant**

Sperimentatore / *Experimenter*

Dr. Fernando Marco Bianchi

Monitor

Prof. Plinio Richelmi

Controllo Qualità / *Quality Control*

Dr. Claudio Angelinetta







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

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) : :

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

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

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

L'età è compresa tra 18 e 70 anni  
*Age: between 18 and 70 years old*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

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

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

Assenza di patologie cutanee  
*Absence of dermatopathies*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

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

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

Impegno a non variare dalla normale routine la loro quotidiana attività  
*Promise not to change his/her daily routine*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

Anamnesi negativa per atopia  
*No atopy in the anamnesis*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

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

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

**ATTENZIONE:** Un solo segno nella colonna di destra è motivo sufficiente per NON arruolare il paziente nello studio

*Note: Even one mark only indicating "no" is enough to bar the patient from the survey*



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

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) : :

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**SCHEDA INFORMATIVA / Informative form**

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**Titolo / Title**

Test d'irritazione cutanea (Patch Test).

Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

*Patch Test.*

*Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.*

**Sponsor** .....

**Protocollo n° / Record no .** .....

**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), che 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 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 e successive modifiche.

*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 by the law and moreover limits and instructions are mentioned for those substances for which there is a concentration limit (see 76/768 ECC directive and its following amendments).*

**Scopo dello studio / Aim**

Valutare la tollerabilità di un prodotto cosmetico, attraverso l'individuazione e la classificazione del potenziale potere irritante e a livello preliminare, individuare il potenziale potere sensibilizzante dello stesso.

*To evaluate the tolerability of a cosmetic product through the individualization and the classification of its potential irritant power and to identify, at a first level, its possible power of tissue sensitivity.*



## **SCHEMA 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 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, non andrà incontro a nessun inconveniente né perderà 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.*

Lei ha il diritto di rivolgere tutte le domande e tutte le richieste di chiarimento che ritiene opportune, sia ora che in qualunque momento in seguito, rivolgendosi direttamente a:

*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 D: Scheda raccolta dati / Enclosure D : Database form**

|   |                      |   |                      |                          |                      |                      |
|---|----------------------|---|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |                      | <b>Cod. di Riferimento/</b> <i>Reference no</i> | -                    | <b>Sesso/</b> <i>Sex</i> |                      |                      |
|   |                      | <input type="text"/>                            |                      | <input type="text"/>     |                      |                      |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |                      |   |                      |                          |                      |                      |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>                                       | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>                | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>            |
|   | <b>1</b>             | <b>5'</b>                                       | <b>1</b>             | <b>h</b>                 | <b>2</b>             | <b>4 h</b>           |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  | <input type="text"/> | <input type="text"/>                            | <input type="text"/> | <input type="text"/>     | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

|   |                      |   |                      |                          |                      |                      |
|---|----------------------|---|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |                      | <b>Cod. di Riferimento/</b> <i>Reference no</i> | -                    | <b>Sesso/</b> <i>Sex</i> |                      |                      |
|   |                      | <input type="text"/>                            |                      | <input type="text"/>     |                      |                      |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |                      |   |                      |                          |                      |                      |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>                                       | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>                | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>            |
|   | <b>1</b>             | <b>5'</b>                                       | <b>1</b>             | <b>h</b>                 | <b>2</b>             | <b>4 h</b>           |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  | <input type="text"/> | <input type="text"/>                            | <input type="text"/> | <input type="text"/>     | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

|   |                      |   |                      |                          |                      |                      |
|---|----------------------|---|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |                      | <b>Cod. di Riferimento/</b> <i>Reference no</i> | -                    | <b>Sesso/</b> <i>Sex</i> |                      |                      |
|   |                      | <input type="text"/>                            |                      | <input type="text"/>     |                      |                      |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |                      |   |                      |                          |                      |                      |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>                                       | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>                | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>            |
|   | <b>1</b>             | <b>5'</b>                                       | <b>1</b>             | <b>h</b>                 | <b>2</b>             | <b>4 h</b>           |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  | <input type="text"/> | <input type="text"/>                            | <input type="text"/> | <input type="text"/>     | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

|   |                      |   |                      |                          |                      |                      |
|---|----------------------|---|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |                      | <b>Cod. di Riferimento/</b> <i>Reference no</i> | -                    | <b>Sesso/</b> <i>Sex</i> |                      |                      |
|   |                      | <input type="text"/>                            |                      | <input type="text"/>     |                      |                      |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |                      |   |                      |                          |                      |                      |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>                                       | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>                | <b>Er</b>            | <b>Ed</b>            |
|   | <b>1</b>             | <b>5'</b>                                       | <b>1</b>             | <b>h</b>                 | <b>2</b>             | <b>4 h</b>           |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  | <input type="text"/> | <input type="text"/>                            | <input type="text"/> | <input type="text"/>     | <input type="text"/> | <input type="text"/> |



## 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'appropriata 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 i 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 aggravii 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:

- L'uso di placebo o nessun trattamento, è accettabile negli studi dove non esista un attuale provato intervento o
- 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 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*  
*53rd WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)*  
*55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)*  
*59th 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.*

**Tutti i diritti sono riservati. Trattasi di documento tecnico scientifico protetto da Copyright.**

**Nessuna parte di esso può essere riprodotta in alcun modo senza la preventiva autorizzazione scritta di Bio Basic Europe S.r.l**

**La validità di questo documento è di 3 anni. I dati sono riportati sulla base delle conoscenze alla data attuale di emissione del report**

*All the rights are reserved. Drawn him of scientific technical document protected from Copyright.*

*No part of him can be reproduced in any way without the preventive authorization written of Bio Basic Europe S.r.l*

*The validity of this document is of 3 years . Data are taken back on the basis of the knowledge at the present date of emission of the report*

© by BIO BASIC EUROPE S.r.l.

Via A. Panizzi, 10  
MILANO ITALY



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA**  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E TERAPIA  
MEDICA

(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  
CCIAA MI 1511487 - CAP. SOC. € 10.845.59  
C.F. P.IVA 11930080152

## **TEST D'IRRITAZIONE CUTANEA**

### ***Patch Test***

**Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico,  
secondo la classificazione di Draize modificata**

***Evaluation of the possible irritant power of a cosmetic product  
according to the amended Draize classification***

Protocollo n°/ Record no.

1305F27P3

**UMBRIA OLII INTERNATIONAL SRL**

**OLIVELLA FACE & BODY BAR *Pomegranate***

Luogo e data di emissione: MILANO – 30/07/2013

*Place and date of issue: MILAN – 30/07/2013*



**COMITATO TECNICO SCIENTIFICO**  
*SCIENTIFIC TECHNICAL COMMITTEE*

**Bio Basic Europe S.r.l.**

Claudio Angelinetta, Umberto Pianca, Plinio Richelmi,  
Fernando Marco Bianchi, Laura Mainardi, Evelyn Falconi  
Klein, Alessandra Di Benedetto, Antonella Colombo,  
Tiziana Divino, Daniela Gandini, Katia Parmeggiani,  
Sara Savoia

**RESPONSABILE SCIENTIFICO – MONITOR**  
*SCIENTIFIC PERSON IN CHARGE*

Prof. Plinio RICHELMI  
Professore Ordinario di Farmacologia  
Direttore del Dipartimento di Medicina Interna e Terapia  
Medica  
Facoltà Medicina e Chirurgia  
Università di Pavia  
Via Ferrata 6- 27100 PAVIA

**Sperimentatore**

*Experimenter*

Dr. Fernando Marco Bianchi  
Medico Chirurgo specialista in Dermatologia e  
Venereologia  
*Dermatologist*  
Consulente CDC  
Via Panizzi, 10 Milano

**Controllo Qualità**

*Quality Control*

Dr. Claudio Angelinetta  
Direttore Tecnico BIO BASIC EUROPE s.r.l.

**Responsabile alla Stesura**

*Person responsible for writing this report*

Daniela Gandini  
IN VIVO documentation - BIO BASIC EUROPE s.r.l.

|   |         |
|---|---------|
| Parte sperimentale<br><i>Experimental part</i>  | pag. 4  |
| Esecuzione del test<br><i>Execution of the test</i>                                     | pag. 4  |
| Valutazione e calcolo dei risultati<br><i>Evaluation and calculation of the results</i> | pag. 6  |
| Risultati<br><i>Results</i>   | pag. 7  |
| Conclusioni<br><i>Conclusions</i>   | pag. 9  |
| Allegati A,B,C (arruolamento)<br><i>Enclosures A,B,C (recruitment)</i>                  | pag. 10 |
| Allegato D (scheda raccolta dati)<br><i>Enclosure D (database form)</i>                 | pag. 14 |
| Allegato E: Dichiarazione di Helsinki<br><i>Enclosure E: Declaration of Helsinki</i>    | pag. 15 |

## **Titolo/ Title**

Test d'irritazione cutanea (Patch Test).

Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

Patch Test.

*Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.*

## **Scopo / Aim**

Tale test consente di valutare la tollerabilità di un prodotto cosmetico, attraverso l'individuazione e la classificazione del potenziale potere irritante.

*To evaluate the tolerability of a cosmetic product through the individualization and the classification of its potential irritant power.*

## **Informazioni legali / Legal information**

La valutazione dell'eventuale potere irritante e (a livello preliminare) sensibilizzante del prodotto cosmetico sottoposto a test, è un valido aiuto per verificare l'esistenza di un potenziale effetto indesiderato durante l'uso, come richiesto dalla direttiva CEE 76/768 e successive modifiche.

*The evaluation of the possible irritant power of the tested cosmetic product and, at a first level, of its potential sensitizing power is important to identify a possible unwelcome sensitization during product use. (see 76/768 ECC directive and its following amendments).*

## **Informazioni contrattuali / Contract information**

- Relazione tecnica eseguita come da contratto tra BIO BASIC EUROPE s.r.l. ed Università degli Studi di Pavia.
- Stesura del report eseguita presso BIO BASIC EUROPE s.r.l. per conto di Umbria Olii International Srl
- Technical report performed by BIO BASIC EUROPE s.r.l. and Università degli Studi di Pavia.*
- Final report written by BIO BASIC EUROPE s.r.l. on behalf of Umbria Olii International Srl*

## **Allegati / Enclosures**

Esempio di Modulo di consenso informato, criteri di inclusione ed esclusione, modello di scheda informativa, modello di scheda raccolta dati, dichiarazione di Helsinki.

*Example of Consent form, inclusion and exclusion criteria, informative form, database form, Helsinki Declaration.*



## Materiali e metodi / *Materials and methods*

Il test viene condotto su volontari ambulatoriali secondo i seguenti criteri di inclusione: a) buono stato di salute generale b) assenza di patologie cutanee c) assenza di trattamenti farmacologici in atto d) impegno a non variare dalla normale routine quotidiana e) anamnesi negativa per atopìa

*The test is performed on outpatients selected following the undermentioned inclusion criteria : a) good state of general health b) no dermatopathies c) no pharmacological treatment in progress d) promise not to change the usual daily routine e) no atopy in the anamnesis*

## Applicazione dei campioni / *Applications of the samples*

I campioni sono stati applicati, in funzione delle loro caratteristiche d'uso: tal quale o ad una concentrazione standard del 10%. Per i prodotti liquidi vengono applicati sulla cute 20 µl, per i prodotti solidi/semisolidi 20 µg.

Il dispositivo utilizzato per fare un patch test in occlusione è la Finn Chamber (cerotto contenente un dischetto di alluminio di 7 mm di diametro e dei dischetti di carta assorbente).

Nel caso di prodotti liquidi la Finn Chamber contiene dischetti di carta assorbente imbevuti di una quantità nota (20 µl) di campione in esame.

*The products have been applied following their usual use : as they are (leave-on products) or with a 10% standard concentration (rinse-off products). Liquid products are applied on the skin in a dose of 20 µl. Solid and semisolid products are applied in a dose of 20 µg.*

*Finn Chamber (a plaster containing a 7 mm aluminium disk and disks of blotting paper) is a patch test device which provides good occlusion.*

*For liquid products the Finn Chamber contains disks of blotting paper soaked with a certain quantity (20 µl) of the sample to be tested, for solid products the products to be tested are directly applied on skin(20 µg).*

## Esecuzione del test / *Execution of the test*

- la zona cutanea destinata al saggio (cute del dorso), è stata detersa con una soluzione alcoolica al 70%
- vengono applicati sulla cute 20 µg or µl / cm<sup>2</sup> di prodotto cosmetico
- la zona cutanea destinata al saggio viene coperta con la Finn Chamber
- il prodotto viene tenuto a contatto della cute per 24 ore.
- viene rimossa la Finn Chamber
- le reazioni cutanee vengono valutate 15' , 1h , e 24h dopo la rimozione della Finn Chamber

- *The involved skin area (surface of the back) has been cleaned with a 70% alcoholic solution*
- *The cosmetic product has been applied in a quantity of 0,02 mg or ml/ cm<sup>2</sup> of skin.*
- *The involved skin area is occluded with the Finn Chamber*
- *The cosmetic product has been left in contact with the skin surface for 24 hours.*
- *The Finn Chamber is removed*
- *The cutaneous reactions have been analysed 15' , 1h and 24h after Finn Chamber removal.*

## Patch Test

|   |  |   |    |
|---|--|---|----|
| N° volontari/ <i>No of volunteers</i>   | 25   |   |    |
| SESSO/ <i>SEX</i>   | <input checked="" type="checkbox"/> M <input checked="" type="checkbox"/> F  |   |    |
| ETA'/ <i>AGE</i>  | 18   -   70  |   |    |
| <b>TEMPI per l'ESECUZIONE del TEST:</b><br>-applicazione del prodotto<br>- valutazione delle reazioni cutanee (ERITEMA ed EDEMA) dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>TIMES for TEST EXECUTION:</i><br>- <i>product application</i><br>- <i>evaluation of cutaneous reaction (ERYTHEMA and EDEMA) after the Finn Chamber removal.</i> | 1° GIORNO/<br><i>1st DAY</i>   | Applicazione del prodotto mediante la Finn Chamber e contatto con la cute per 24 ore<br><i>Product application with the Finn Chamber and skin contact for 24 hours.</i> |    |
|   | 2° GIORNO/<br><i>2nd DAY</i>   | Rimozione della Finn Chamber e valutazione delle reazioni cutanee.<br><i>Finn Chamber removal and evaluation of the cutaneous reaction.</i>                             |    |
|   |  | 15'   | 1h |
| UTILIZZO DEL PRODOTTO   | <input type="checkbox"/> Tal quale/as it is <input checked="" type="checkbox"/> ad una diluzione del 10%/with a 10% dilution |   |    |

Ulteriori informazioni fornite dal cliente / *Further information provided by the customer :*

a) dichiarazione che il prodotto cosmetico sottoposto a test è formulato utilizzando nessuna sostanza di cui è proibito l'uso in prodotti cosmetici e di igiene corporale (legislazione CEE), che 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 non sono presenti sostanze di cui c'è un limite di concentrazione

a) *declaration that 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; that the preservatives in the formula are in the list of the accepted components published by the EEC and are used in a concentration approved by the law; that there are no substances with a limit of concentration.*

b) formula qualitativa / *qualitative formula.* INCI

SODIUM OLIVATE (SAPONIFIED VIRGIN OLIVE OIL), AQUA (WATER), GLYCERIN (FROM VIRGIN OLIVE OIL), PARFUM (FRAGRANCE).



## Valutazione e calcolo dei risultati

### *Evaluation and calculation of the results*

Le reazioni vengono valutate in base alla scala arbitraria riportata nella tabella 1.

Per ciascun volontario possono essere assegnati i punteggi per l'eritema e per l'edema a vari tempi dopo la rimozione della Finn Chamber

L'indice di irritazione cutanea totale (IIM tot) si calcola facendo la media tra gli indici di irritazione per gli eritemi (IIM Er) e gli edemi (IIM Ed) a 24 ore.

Il prodotto in studio viene classificato applicando la tabella 2.

*The reactions are evaluated according the arbitrary scale reported in table no. 1 .*

*Erythema and edema are evaluated after the Finn Chamber removal.*

*The index of total skin irritation (IIM tot) comes out by calculating the average of the irritation indexes for erythemas (IIM Er) and edemas (IIM Ed) at 24 hours.*

*The product is classified according to table no. 2.*

### Tabella / Table no. 1

#### Scala di valutazione / Scale of evaluation

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>Eritema</b>   | <b>Erythema</b>   |   |
| Assenza di eritema   | No erythema   | 0 |
| Eritema leggero (appena visibile)  | Light erythema (hardly visible)                                       | 1 |
| Eritema ben visibile   | Clearly visible erythema  | 2 |
| Eritema moderato   | Moderate erythema   | 3 |
| Eritema grave (rosso barbabetola con eventuale formazione di lievi escare) | Serious erythema (dark red with possible formation of light eschars). | 4 |
| <b>Edema</b>   | <b>Edema</b>  |   |
| Assenza di edema   | No edema  | 0 |
| Edema molto leggero (appena visibile)                                      | Very light edema (hardly visible)                                     | 1 |
| Edema leggero  | Light edema   | 2 |
| Edema moderato (bordi sollevati di circa 1 mm)                             | Moderate edema ( about 1mm raised skin)                               | 3 |
| Edema forte (tumefazione estesa oltre l'area di applicazione)              | Strong edema (extended swelling even beyond the application area)     | 4 |

### Tabella / Table no. 2

#### Classificazione dell'indice di irritazione medio (secondo Draize modificato)

*Classification of the index of average irritation (according to the amended Draize classification)*

| Indice  | Index  | Classe  | Class   |
|---|--|---|---|
| 0,5<br>da 0,5 0 2,0<br>da 2,0 a 5,0<br>da 5,0 a 8,0 | 0,5<br>from 0,5 to 2,0<br>from 2,0 to 5,0<br>from 5,0 to 8,0 | non irritante<br>leggermente irritante<br>moderatamente irritante<br>fortemente irritante | non irritant<br>slightly irritant<br>moderately irritant<br>highly irritant |

## RISULTATI/ Results

### VALORI DI EDEMA E/O ERITEMA EVENTUALMENTE RILEVATI

(Scala di valutazione vedi tabella 1)

#### Values of edema and/or erythema

(scale of evaluation: see table no. 1)

| Riferimento<br>dei volontari<br>Volunteers<br>reference | S<br>E<br>X | Risposta a<br>Reaction after 15' |                | Risposta a<br>Reaction after 1h |                | Risposta a<br>Reaction after 24h |                |
|---|-------------|----------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
|   |             | ERITEMA<br>Erythema              | EDEMA<br>Edema | ERITEMA<br>Erythema             | EDEMA<br>Edema | ERITEMA<br>Erythema              | EDEMA<br>Edema |
| 01ZP  | F           | 1                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 02MM  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 03FD  | F           | 1                                | 0              | 1                               | 0              | 1                                | 0              |
| 04MA  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 05LL  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 06CL  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 07FR  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 08VF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 09PA  | F           | 1                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 10PP  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 11BM  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 12ZA  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 13NB  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 14BB  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 15ER  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 16CLU   | M           | 1                                | 0              | 1                               | 0              | 1                                | 0              |
| 17DG  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 18MG  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 19PD  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 20VA  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 21SO  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 22BF  | F           | 1                                | 0              | 1                               | 0              | 0                                | 0              |
| 23SS  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 24TR  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 25NF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
|   |             | 0,2                              | 0              | 0,12                            | 0              | 0,08                             | 0              |

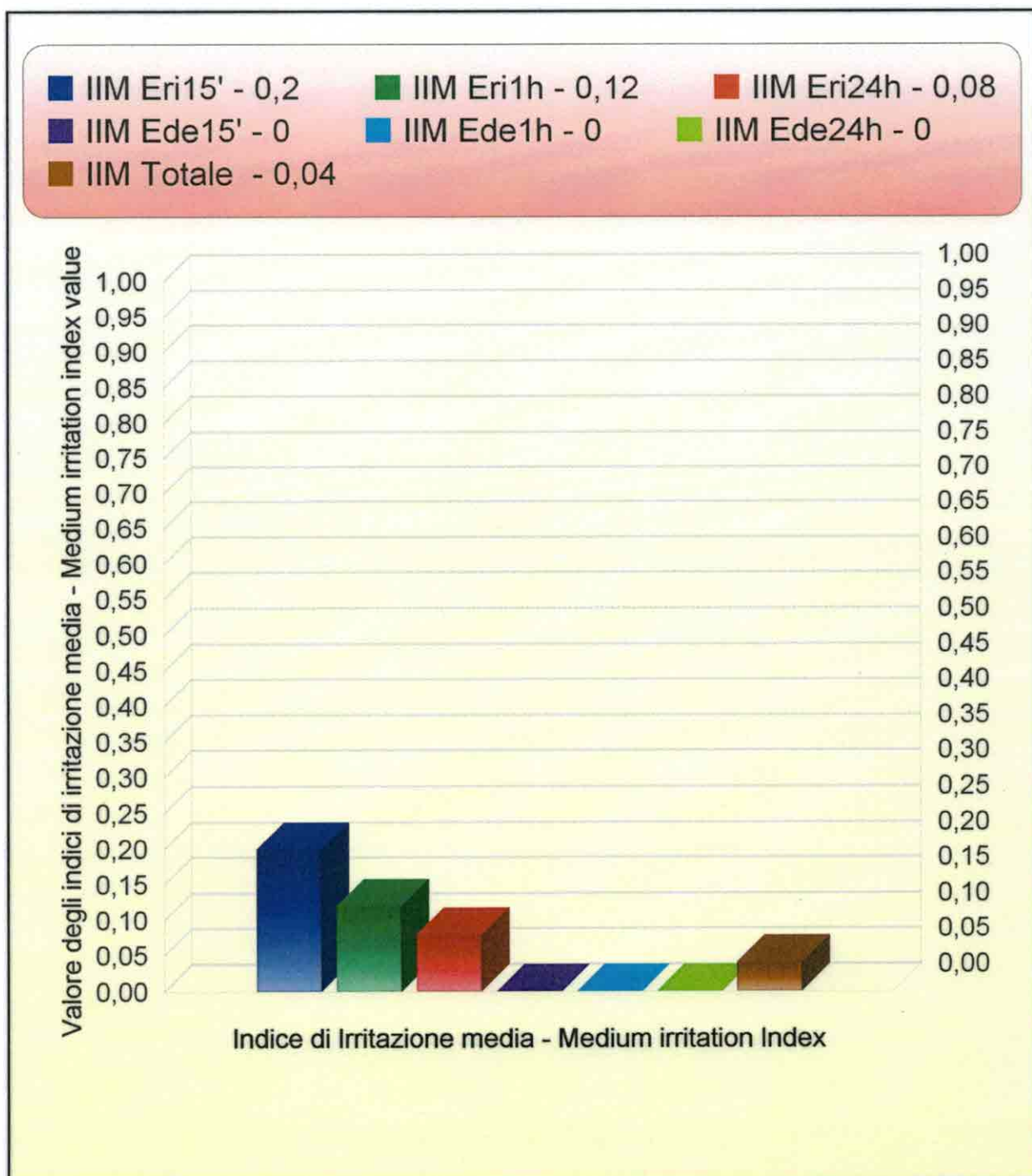


## VALORI DEGLI INDICI DI IRRITAZIONE MEDIA E RELATIVA CLASSIFICAZIONE

(Vedi tabella 2)

*Values and classification of the average irritation indexes*

(See table no. 2)



## CONCLUSIONI *Conclusions*

La tabella ed i grafici precedentemente riportati riassumono i valori degli indici di eritema e di edema rilevati per ogni singolo volontario e consentono di dichiarare che il prodotto :

*The table and the graphs listed above summarize the values of the indexes of erythema and edema found out for each volunteer. We can state that product named:*

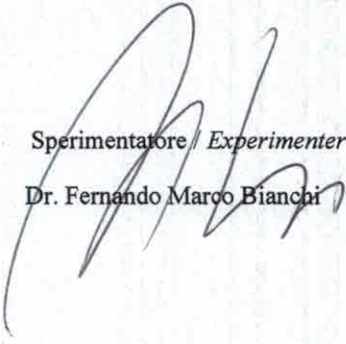
**OLIVELLA FACE & BODY BAR *Pomegranate***

È stato dermatologicamente testato e di poterlo classificare (secondo Draize modificato) :  
*has been dermatologically tested and it can be classified according to amended Draize classification :*

**NON IRRITANTE  
not irritant**

Sperimentatore / *Experimenter*

Dr. Fernando Marco Bianchi



Monitor

Prof. Plinio Richelmi



Controllo Qualità / *Quality Control*

Dr. Claudio Angelinetta





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

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) : :

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**MODULO DI CONSENSO INFORMATO / Consent form**

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**Titolo / Title**  
 Test d'irritazione cutanea (Patch Test).  
 Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

*Patch Test.*  
*Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.*

**Sponsor**  
 .....

**Protocollo n° / Record no. ....**

Confermo che il paziente ha letto la scheda informativa allegata a questo protocollo. Al paziente 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 paziente ha accettato spontaneamente di partecipare allo studio.

*I confirm that the patient has read the informed form here enclosed and had the opportunity to ask questions about this test. The patient was given an exhaustive answer and he was explained the aim, the method and the characteristics of this clinical study as well as its benefits and possible effects. The patient agreed to take part in this 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**

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) : : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

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

Iniziali del paziente / Patient's initials

L'età è compresa tra 18 e 70 anni  
*Age: between 18 and 70 years old*

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

Impegno a non variare dalla normale routine la loro quotidiana attività  
*Promise not to change his/her daily routine*

SI  
YES

NO

Anamnesi negativa per atopia  
*No atopy in the anamnesis*

SI  
YES

NO

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

SI  
YES

NO

**ATTENZIONE: Un solo segno nella colonna di destra è motivo sufficiente per NON arruolare il paziente nello studio**

*Note: Even one mark only indicating "no" is enough to bar the patient from the survey*



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

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) : :

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**SCHEDA INFORMATIVA / Informative form**

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**Titolo / Title**

Test d'irritazione cutanea (Patch Test).

Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

*Patch Test.**Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.***Sponsor** .....**Protocollo n° / Record no .** .....**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), che 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 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 e successive modifiche.

*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 by the law and moreover limits and instructions are mentioned for those substances for which there is a concentration limit (see 76/768 ECC directive and its following amendments).*

**Scopo dello studio / Aim**

Valutare la tollerabilità di un prodotto cosmetico, attraverso l'individuazione e la classificazione del potenziale potere irritante e a livello preliminare, individuare il potenziale potere sensibilizzante dello stesso.

*To evaluate the tolerability of a cosmetic product through the individualization and the classification of its potential irritant power and to identify, at a first level, its possible power of tissue sensitivity.*



## SCHEMA 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 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, non andrà incontro a nessun inconveniente né perderà 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.*

Lei ha il diritto di rivolgere tutte le domande e tutte le richieste di chiarimento che ritiene opportune, sia ora che in qualunque momento in seguito, rivolgendosi direttamente a:

*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 D: Scheda raccolta dati / Enclosure D : Database form

|   |  |  |                      |                      |                      |                      |                      |
|---|--|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |                      | Sesso/ <i>Sex</i>    |                      |                      |                      |
|   |  | <input type="text"/>                     |                      | <input type="text"/> |                      |                      |                      |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |                      |                      |                      |                      |                      |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed                   | Er                   | Ed                   | Er                   | Ed                   |
|   |  | 1  | 5'                   | 1                    | h                    | 2                    | 4 h                  |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  | <input type="text"/>                     | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |                      | Sesso/ <i>Sex</i>    |                      |                      |                      |
|   |  | <input type="text"/>                     |                      | <input type="text"/> |                      |                      |                      |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |                      |                      |                      |                      |                      |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed                   | Er                   | Ed                   | Er                   | Ed                   |
|   |  | 1  | 5'                   | 1                    | h                    | 2                    | 4 h                  |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  | <input type="text"/>                     | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |                      | Sesso/ <i>Sex</i>    |                      |                      |                      |
|   |  | <input type="text"/>                     |                      | <input type="text"/> |                      |                      |                      |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |                      |                      |                      |                      |                      |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed                   | Er                   | Ed                   | Er                   | Ed                   |
|   |  | 1  | 5'                   | 1                    | h                    | 2                    | 4 h                  |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  | <input type="text"/>                     | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |                      | Sesso/ <i>Sex</i>    |                      |                      |                      |
|   |  | <input type="text"/>                     |                      | <input type="text"/> |                      |                      |                      |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |                      |                      |                      |                      |                      |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed                   | Er                   | Ed                   | Er                   | Ed                   |
|   |  | 1  | 5'                   | 1                    | h                    | 2                    | 4 h                  |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  | <input type="text"/>                     | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |



## 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'appropriata 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:

- L'uso di placebo o nessun trattamento, è accettabile negli studi dove non esista un attuale provato intervento o
- 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 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*  
*53rd WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)*  
*55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)*  
*59th 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.*

Tutti i diritti sono riservati. Trattasi di documento tecnico scientifico protetto da Copyright.

Nessuna parte di esso può essere riprodotta in alcun modo senza la preventiva autorizzazione scritta di Bio Basic Europe S.r.l

La validità di questo documento è di 3 anni. I dati sono riportati sulla base delle conoscenze alla data attuale di emissione del report

*All the rights are reserved. Drawn him of scientific technical document protected from Copyright.*

*No part of him can be reproduced in any way without the preventive authorization written of Bio Basic Europe S.r.l*

*The validity of this document is of 3 years . Data are taken back on the basis of the knowledge at the present date of emission of the report*

© by BIO BASIC EUROPE S.r.l.

Via A. Panizzi, 10  
MILANO ITALY



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA**  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E TERAPIA  
MEDICA

(Direttore: Prof. Plinio Richelmi)



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  
CCIAA MI 1511487 - CAP. SOC. € 10.845.59  
C.F.-P.IVA 11930080152

## **TEST D'IRRITAZIONE CUTANEA**

### ***Patch Test***

**Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico,  
secondo la classificazione di Draize modificata**

***Evaluation of the possible irritant power of a cosmetic product  
according to the amended Draize classification***

Protocollo n°/ Record no.

1305F27P5

**UMBRIA OLII INTERNATIONAL SRL**

**OLIVELLA FACE & BODY BAR *Lavender***

Luogo e data di emissione: MILANO – 30/07/2013  
*Place and date of issue: MILAN – 30/07/2013*



**COMITATO TECNICO SCIENTIFICO**  
**SCIENTIFIC TECHNICAL COMMITTEE**

**Bio Basic Europe S.r.l.**

Claudio Angelinetta, Umberto Pianca, Plinio Richelmi,  
Fernando Marco Bianchi, Laura Mainardi, Evelyn Falconi  
Klein, Alessandra Di Benedetto, Antonella Colombo,  
Tiziana Divino, Daniela Gandini, Katia Parmeggiani,  
Sara Savoia

**RESPONSABILE SCIENTIFICO – MONITOR**  
**SCIENTIFIC PERSON IN CHARGE**

Prof. Plinio RICHELMI  
Professore Ordinario di Farmacologia  
Direttore del Dipartimento di Medicina Interna e Terapia  
Medica  
Facoltà Medicina e Chirurgia  
Università di Pavia  
Via Ferrata 6- 27100 PAVIA

**Sperimentatore**  
**Experimenter**

Dr. Fernando Marco Bianchi  
Medico Chirurgo specialista in Dermatologia e  
Venereologia  
**Dermatologist**  
Consulente CDC  
Via Panizzi, 10 Milano

**Controllo Qualità**  
**Quality Control**

Dr. Claudio Angelinetta  
Direttore Tecnico BIO BASIC EUROPE s.r.l.

**Responsabile alla Stesura**

*Person responsible for writing this report*

Daniela Gandini  
IN VIVO documentation - BIO BASIC EUROPE s.r.l.

|   |         |
|---|---------|
| Parte sperimentale<br><i>Experimental part</i>  | pag. 4  |
| Esecuzione del test<br><i>Execution of the test</i>                                     | pag. 4  |
| Valutazione e calcolo dei risultati<br><i>Evaluation and calculation of the results</i> | pag. 6  |
| Risultati<br><i>Results</i>   | pag. 7  |
| Conclusioni<br><i>Conclusions</i>   | pag. 9  |
| Allegati A,B,C (arruolamento)<br><i>Enclosures A,B,C (recruitment)</i>                  | pag. 10 |
| Allegato D (scheda raccolta dati)<br><i>Enclosure D (database form)</i>                 | pag. 14 |
| Allegato E: Dichiarazione di Helsinki<br><i>Enclosure E: Declaration of Helsinki</i>    | pag. 15 |

## **Titolo/ Title**

Test d'irritazione cutanea (Patch Test).

Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

Patch Test.

*Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.*

## **Scopo / Aim**

Tale test consente di valutare la tollerabilità di un prodotto cosmetico, attraverso l'individuazione e la classificazione del potenziale potere irritante.

*To evaluate the tolerability of a cosmetic product through the individualization and the classification of its potential irritant power.*

## **Informazioni legali / Legal information**

La valutazione dell'eventuale potere irritante e (a livello preliminare) sensibilizzante del prodotto cosmetico sottoposto a test, è un valido aiuto per verificare l'esistenza di un potenziale effetto indesiderato durante l'uso, come richiesto dalla direttiva CEE 76/768 e successive modifiche.

*The evaluation of the possible irritant power of the tested cosmetic product and, at a first level, of its potential sensitizing power is important to identify a possible unwelcome sensitization during product use. (see 76/768 ECC directive and its following amendments).*

## **Informazioni contrattuali / Contract information**

- Relazione tecnica eseguita come da contratto tra BIO BASIC EUROPE s.r.l. ed Università degli Studi di Pavia.
- Stesura del report eseguita presso BIO BASIC EUROPE s.r.l. per conto di Umbria Olii International Srl
- Technical report performed by BIO BASIC EUROPE s.r.l. and Università degli Studi di Pavia.*
- Final report written by BIO BASIC EUROPE s.r.l. on behalf of Umbria Olii International Srl*

## **Allegati / Enclosures**

Esempio di Modulo di consenso informato, criteri di inclusione ed esclusione, modello di scheda informativa, modello di scheda raccolta dati, dichiarazione di Helsinki.

*Example of Consent form, inclusion and exclusion criteria, informative form, database form, Helsinki Declaration.*



## Materiali e metodi / *Materials and methods*

Il test viene condotto su volontari ambulatoriali secondo i seguenti criteri di inclusione: a) buono stato di salute generale b) assenza di patologie cutanee c) assenza di trattamenti farmacologici in atto d) impegno a non variare dalla normale routine quotidiana e) anamnesi negativa per atopia

*The test is performed on outpatients selected following the undermentioned inclusion criteria : a) good state of general health b) no dermatopathies c) no pharmacological treatment in progress d) promise not to change the usual daily routine e) no atopy in the anamnesis*

## Applicazione dei campioni / *Applications of the samples*

I campioni sono stati applicati, in funzione delle loro caratteristiche d'uso: tal quale o ad una concentrazione standard del 10%. Per i prodotti liquidi vengono applicati sulla cute 20 µl, per i prodotti solidi/semisolidi 20 µg.

Il dispositivo utilizzato per fare un patch test in occlusione è la Finn Chamber (cerotto contenente un dischetto di alluminio di 7 mm di diametro e dei dischetti di carta assorbente).

Nel caso di prodotti liquidi la Finn Chamber contiene dischetti di carta assorbente imbevuti di una quantità nota (20 µl) di campione in esame.

*The products have been applied following their usual use : as they are (leave-on products) or with a 10% standard concentration (rinse-off products). Liquid products are applied on the skin in a dose of 20 µl. Solid and semisolid products are applied in a dose of 20 µg.*

*Finn Chamber (a plaster containing a 7 mm aluminium disk and disks of blotting paper) is a patch test device which provides good occlusion.*

*For liquid products the Finn Chamber contains disks of blotting paper soaked with a certain quantity (20 µl) of the sample to be tested, for solid products the products to be tested are directly applied on skin(20 µg).*

## Esecuzione del test / *Execution of the test*

- la zona cutanea destinata al saggio (cute del dorso), è stata detersa con una soluzione alcoolica al 70%
- vengono applicati sulla cute 20 µg or µl / cm<sup>2</sup> di prodotto cosmetico
- la zona cutanea destinata al saggio viene coperta con la Finn Chamber
- il prodotto viene tenuto a contatto della cute per 24 ore.
- viene rimossa la Finn Chamber
- le reazioni cutanee vengono valutate 15' , 1h , e 24h dopo la rimozione della Finn Chamber
  
- *The involved skin area (surface of the back) has been cleaned with a 70% alcoholic solution*
- *The cosmetic product has been applied in a quantity of 0,02 mg or ml/ cm<sup>2</sup> of skin.*
- *The involved skin area is occluded with the Finn Chamber*
- *The cosmetic product has been left in contact with the skin surface for 24 hours.*
- *The Finn Chamber is removed*
- *The cutaneous reactions have been analysed 15' , 1h and 24h after Finn Chamber removal.*

## Patch Test

|   |  |   |    |
|---|--|---|----|
| N° volontari/ <i>No of volunteers</i>   | 25   |   |    |
| SESSO/ <i>SEX</i>   | <input checked="" type="checkbox"/> M <input checked="" type="checkbox"/> F  |   |    |
| ETA'/ <i>AGE</i>  | 18   -   70  |   |    |
| <b>TEMPI per l'ESECUZIONE del TEST:</b><br>-applicazione del prodotto<br>- valutazione delle reazioni cutanee (ERITEMA ed EDEMA) dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>TIMES for TEST EXECUTION:</i><br>- <i>product application</i><br>- <i>evaluation of cutaneous reaction (ERYTHEMA and EDEMA) after the Finn Chamber removal.</i> | 1° GIORNO/<br><i>1st DAY</i>   | Applicazione del prodotto mediante la Finn Chamber e contatto con la cute per 24 ore<br><i>Product application with the Finn Chamber and skin contact for 24 hours.</i> |    |
|   | 2° GIORNO/<br><i>2nd DAY</i>   | Rimozione della Finn Chamber e valutazione delle reazioni cutanee.<br><i>Finn Chamber removal and evaluation of the cutaneous reaction.</i>                             |    |
|   |  | 15'   | 1h |
| UTILIZZO DEL PRODOTTO   | <input type="checkbox"/> Tal quale/as it is <input checked="" type="checkbox"/> ad una diluzione del 10%/with a 10% dilution |   |    |

Ulteriori informazioni fornite dal cliente / *Further information provided by the customer :*

a) dichiarazione che il prodotto cosmetico sottoposto a test è formulato utilizzando nessuna sostanza di cui è proibito l'uso in prodotti cosmetici e di igiene corporale (legislazione CEE), che 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 non sono presenti sostanze di cui c'è un limite di concentrazione

a) *declaration that 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; that the preservatives in the formula are in the list of the accepted components published by the EEC and are used in a concentration approved by the law; that there are no substances with a limit of concentration.*

b) formula qualitativa / *qualitative formula.* INCI

SODIUM OLIVATE (SAPONIFIED VIRGIN OLIVE OIL), AQUA (WATER), GLYCERIN (FROM VIRGIN OLIVE OIL), PARFUM (FRAGRANCE).



## Valutazione e calcolo dei risultati

### *Evaluation and calculation of the results*

Le reazioni vengono valutate in base alla scala arbitraria riportata nella tabella 1.

Per ciascun volontario possono essere assegnati i punteggi per l'eritema e per l'edema a vari tempi dopo la rimozione della Finn Chamber

L'indice di irritazione cutanea totale (IIM tot) si calcola facendo la media tra gli indici di irritazione per gli eritemi (IIM Er) e gli edemi (IIM Ed) a 24 ore.

Il prodotto in studio viene classificato applicando la tabella 2.

*The reactions are evaluated according the arbitrary scale reported in table no. 1 .*

*Erythema and edema are evaluated after the Finn Chamber removal.*

*The index of total skin irritation (IIM tot) comes out by calculating the average of the irritation indexes for erythemas (IIM Er) and edemas (IIM Ed) at 24 hours.*

*The product is classified according to table no. 2.*

### **Tabella / Table no. 1**

#### **Scala di valutazione / Scale of evaluation**

|  |   |          |
|--|---|----------|
| <b>Eritema</b>   | <b>Erythema</b>   |          |
| Assenza di eritema   | No erythema   | <b>0</b> |
| Eritema leggero (appena visibile)  | Light erythema (hardly visible)                                       | <b>1</b> |
| Eritema ben visibile   | Clearly visible erythema  | <b>2</b> |
| Eritema moderato   | Moderate erythema   | <b>3</b> |
| Eritema grave (rosso barbabetola con eventuale formazione di lievi escare) | Serious erythema (dark red with possible formation of light eschars). | <b>4</b> |
| <b>Edema</b>   | <b>Edema</b>  |          |
| Assenza di edema   | No edema  | <b>0</b> |
| Edema molto leggero (appena visibile)                                      | Very light edema (hardly visible)                                     | <b>1</b> |
| Edema leggero  | Light edema   | <b>2</b> |
| Edema moderato (bordi sollevati di circa 1 mm)                             | Moderate edema ( about 1mm raised skin)                               | <b>3</b> |
| Edema forte (tumefazione estesa oltre l'area di applicazione)              | Strong edema (extended swelling even beyond the application area)     | <b>4</b> |

### **Tabella / Table no. 2**

#### **Classificazione dell'indice di irritazione medio (secondo Draize modificato)**

*Classification of the index of average irritation (according to the amended Draize classification)*

| Indice  | Index  | Classe  | Class   |
|---|--|---|---|
| 0,5<br>da 0,5 0 2,0<br>da 2,0 a 5,0<br>da 5,0 a 8,0 | 0,5<br>from 0,5 to 2,0<br>from 2,0 to 5,0<br>from 5,0 to 8,0 | non irritante<br>leggermente irritante<br>moderatamente irritante<br>fortemente irritante | non irritant<br>slightly irritant<br>moderately irritant<br>highly irritant |

## RISULTATI/ Results

### VALORI DI EDEMA E/O ERITEMA EVENTUALMENTE RILEVATI

(Scala di valutazione vedi tabella 1)

#### Values of edema and/or erythema

(scale of evaluation: see table no. 1)

| Riferimento<br>dei volontari<br>Volunteers<br>reference | S<br>E<br>X | Risposta a<br>Reaction after 15' |                | Risposta a<br>Reaction after 1h |                | Risposta a<br>Reaction after 24h |                |
|---|-------------|----------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
|   |             | ERITEMA<br>Erythema              | EDEMA<br>Edema | ERITEMA<br>Erythema             | EDEMA<br>Edema | ERITEMA<br>Erythema              | EDEMA<br>Edema |
| 01ZP  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 02MM  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 03FD  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 04MA  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 05LL  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 06CL  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 07FR  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 08VF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 09PA  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 10PP  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 11BM  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 12ZA  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 13NB  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 14BB  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 15ER  | F           | 1                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 16CLU   | M           | 1                                | 0              | 1                               | 0              | 1                                | 0              |
| 17DG  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 18MG  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 19PD  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 20VA  | F           | 1                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 21SO  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 22BF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 23SS  | F           | 1                                | 0              | 1                               | 0              | 1                                | 0              |
| 24TR  | M           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
| 25NF  | F           | 0                                | 0              | 0                               | 0              | 0                                | 0              |
|   |             | 0,16                             | 0              | 0,08                            | 0              | 0,08                             | 0              |



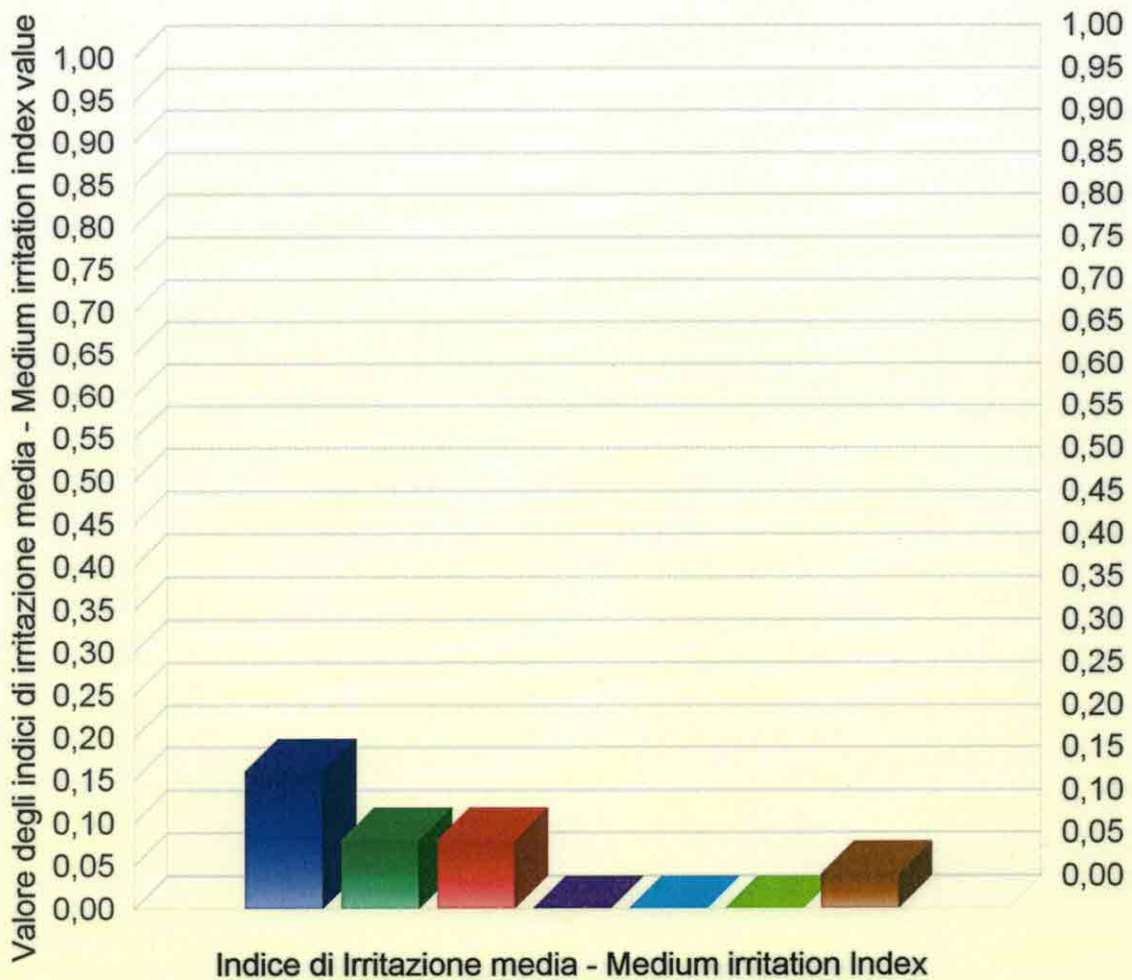
## VALORI DEGLI INDICI DI IRRITAZIONE MEDIA E RELATIVA CLASSIFICAZIONE

(Vedi tabella 2)

*Values and classification of the average irritation indexes*

*(See table no. 2)*

|                     |                    |                     |
|---------------------|--------------------|---------------------|
| ■ IIM Eri15' - 0,16 | ■ IIM Eri1h - 0,08 | ■ IIM Eri24h - 0,08 |
| ■ IIM Ede15' - 0    | ■ IIM Ede1h - 0    | ■ IIM Ede24h - 0    |
| ■ IIM Totale - 0,04 |                    |                     |



## CONCLUSIONI *Conclusions*

La tabella ed i grafici precedentemente riportati riassumono i valori degli indici di eritema e di edema rilevati per ogni singolo volontario e consentono di dichiarare che il prodotto :

*The table and the graphs listed above summarize the values of the indexes of erythema and edema found out for each volunteer. We can state that product named:*

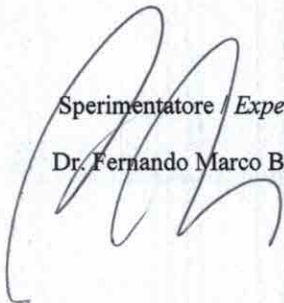
**OLIVELLA FACE & BODY BAR *Lavender***

È stato dermatologicamente testato e di poterlo classificare (secondo Draize modificato) :  
*has been dermatologically tested and it can be classified according to amended Draize classification :*

## NON IRRITANTE **not irritant**

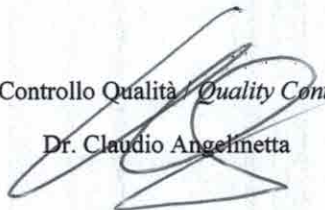
Sperimentatore / *Experimenter*

Dr. Fernando Marco Bianchi



Controllo Qualità / *Quality Control*

Dr. Claudio Angelinetta



Monitor

Prof. Plinio Richelmi







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

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) :

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**MODULO DI CONSENSO INFORMATO / Consent form**

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

|   |
|---|
| <p style="text-align: center;"><b>Titolo / Title</b><br/>Test d'irritazione cutanea (Patch Test).<br/>Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.</p> <p style="text-align: center;"><i>Patch Test.</i><br/><i>Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.</i></p> <p style="text-align: center;"><b>Sponsor</b><br/>.....</p> <p style="text-align: center;"><b>Protocollo n° / Record no. ....</b></p> |
|---|

Confermo che il paziente ha letto la scheda informativa allegata a questo protocollo. Al paziente 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 paziente ha accettato spontaneamente di partecipare allo studio.

*I confirm that the patient has read the informed form here enclosed and had the opportunity to ask questions about this test. The patient was given an exhaustive answer and he was explained the aim, the method and the characteristics of this clinical study as well as its benefits and possible effects. The patient agreed to take part in this 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**

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) : :

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

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

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

L'età è compresa tra 18 e 70 anni  
*Age: between 18 and 70 years old*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

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

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

Assenza di patologie cutanee  
*Absence of dermatopathies*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

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

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

Impegno a non variare dalla normale routine la loro quotidiana attività  
*Promise not to change his/her daily routine*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

Anamnesi negativa per atopìa  
*No atopy in the anamnesis*

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

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

|           |
|-----------|
| SI<br>YES |
|-----------|

|    |
|----|
| NO |
|----|

**ATTENZIONE: Un solo segno nella colonna di destra è motivo sufficiente per NON arruolare il paziente nello studio**

*Note: Even one mark only indicating "no" is enough to bar the patient from the survey*



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

Data (gg.mm.aa) / Date (d/m/y) : :

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paziente n° / Patient no. :

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**SCHEMA INFORMATIVA / Informative form**

Iniziali del paziente / Patient's initials

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

**Titolo / Title**

Test d'irritazione cutanea (Patch Test).

Valutazione dell'eventuale potere irritante, di un prodotto cosmetico, secondo la classificazione di Draize modificata.

*Patch Test.**Evaluation of the possible irritant powers of a cosmetic product according to amended Draize classification.***Sponsor** .....**Protocollo n° / Record no .** .....**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), che 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 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 e successive modifiche.

*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 by the law and moreover limits and instructions are mentioned for those substances for which there is a concentration limit (see 76/768 ECC directive and its following amendments).*

**Scopo dello studio / Aim**

Valutare la tollerabilità di un prodotto cosmetico, attraverso l'individuazione e la classificazione del potenziale potere irritante e a livello preliminare, individuare il potenziale potere sensibilizzante dello stesso.

*To evaluate the tolerability of a cosmetic product through the individualization and the classification of its potential irritant power and to identify, at a first level, its possible power of tissue sensitivity.*

**SCHEMA 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 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, non andrà incontro a nessun inconveniente né perderà 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.*

Lei ha il diritto di rivolgere tutte le domande e tutte le richieste di chiarimento che ritiene opportune, sia ora che in qualunque momento in seguito, rivolgendosi direttamente a:

*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 D: Scheda raccolta dati / Enclosure D : Database form**

|   |  |  |    |                   |    |    |     |
|---|--|--|----|-------------------|----|----|-----|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |    | Sesso/ <i>Sex</i> |    |    |     |
|   |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed | Er                | Ed | Er | Ed  |
|   |  | 1  | 5' | 1                 | h  | 2  | 4 h |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  |  |    |                   |    |    |     |

|   |  |  |    |                   |    |    |     |
|---|--|--|----|-------------------|----|----|-----|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |    | Sesso/ <i>Sex</i> |    |    |     |
|   |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed | Er                | Ed | Er | Ed  |
|   |  | 1  | 5' | 1                 | h  | 2  | 4 h |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  |  |    |                   |    |    |     |

|   |  |  |    |                   |    |    |     |
|---|--|--|----|-------------------|----|----|-----|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |    | Sesso/ <i>Sex</i> |    |    |     |
|   |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed | Er                | Ed | Er | Ed  |
|   |  | 1  | 5' | 1                 | h  | 2  | 4 h |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  |  |    |                   |    |    |     |

|   |  |  |    |                   |    |    |     |
|---|--|--|----|-------------------|----|----|-----|
| <b>INDIVIDUAZIONE DEL VOLONTARIO</b><br><i>Volunteer's Data</i>   |  | Cod. di Riferimento/ <i>Reference no</i> |    | Sesso/ <i>Sex</i> |    |    |     |
|   |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>VALORI DI ERITEMA E DI EDEMA EVENTUALMENTE RILEVATI</b><br><i>Edema And/Or Erythema Values Found Out</i><br>(Scala di valutazione vedi Tab. 1 / <i>Rating scale see table no.1</i> ) |  |  |    |                   |    |    |     |
| <b>DESCRIZIONE DELL'EVENTO</b><br><i>Description</i>  |  | Er                                       | Ed | Er                | Ed | Er | Ed  |
|   |  | 1  | 5' | 1                 | h  | 2  | 4 h |
| Dopo la rimozione della Finn Chamber<br><i>After removal of Finn Chamber</i>  |  |  |    |                   |    |    |     |



## 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'appropriata 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:

- L'uso di placebo o nessun trattamento, è accettabile negli studi dove non esista un attuale provato intervento o
- 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 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*  
*53rd WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)*  
*55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)*  
*59th 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.*

Tutti i diritti sono riservati. Trattasi di documento tecnico scientifico protetto da Copyright.

Nessuna parte di esso può essere riprodotta in alcun modo senza la preventiva autorizzazione scritta di Bio Basic Europe S.r.l

La validità di questo documento è di 3 anni. I dati sono riportati sulla base delle conoscenze alla data attuale di emissione del report

*All the rights are reserved. Drawn him of scientific technical document protected from Copyright.*

*No part of him can be reproduced in any way without the preventive authorization written of Bio Basic Europe S.r.l*

*The validity of this document is of 3 years . Data are taken back on the basis of the knowledge at the present date of emission of the report*

© by BIO BASIC EUROPE S.r.l.

Via A. Panizzi, 10  
MILANO ITALY