REFERENCIA DEL ESTUDIO: 02/TC-PTS_150_15-002

Informe del Estudio - Versión nº 1

EVALUACIÓN EN HUMANOS DE LA COMPATIBILIDAD CUTÁNEA DE UN PRODUCTO COSMÉTICO TRAS UNA ÚNICA APLICACIÓN BAJO PARCHE, EN PIEL SENSIBLE, BAJO CONTROL DERMATOLÓGICO

CLIENTE: NUTRITAPE, S.L.
PRODUCTO ANALIZADO: L-ISOLEUCINA
REFERENCIA: BCAA

Madrid, 21 de Agosto de 2015

Este informe contiene 17 páginas, incluyendo 3 páginas de Anexos

Zurko Research SL
MADRID: C/ Gran Vía 62, 4º Izquierda. 28013 Madrid.
Tlf. +34 91 52 11 588 Fax +34 91 14 126 55
ALBACETE: Calle Almansa, 14 - Bioincubadora
CIF: B 84273911
www.zurkoresearch.com

ÍNDICE DEL INFORME

1. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO 3

2. OBJETIVO Y PRINCIPIO DEL ESTUDIO 3

3. TIPO DE ESTUDIO 3

4. CENTRO INVESTIGADOR Y EQUIPO TÉCNICO 4

4.1 Centro Investigador 4

4.2 Equipo Técnico 4

5. CALENDARIO DE EJECUCIÓN DEL ENSAYO 4

6. PRODUCTO ANALIZADO 5

6.1 Identificación de producto analizado 5

6.2 Información de producto 5

7. VOLUNTARIOS 6

7.1 Número de voluntarios 6

7.2 Criterios específicos de inclusión 6

7.3 Criterios específicos de exclusión 7

8. EQUIPAMIENTO 8

9. METODOLOGÍA 9

9.1 Criterio de aplicación del producto 9

9.2 Procedimiento experimental 9

9.3 Interpretación de los Resultados 11

10. RESULTADOS 12

11. CONCLUSIÓN 12

12. CONSERVACIÓN DE DOCUMENTACIÓN Y MUESTRAS 13

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 13

FIRMAS 14

Anexo I: Información relativa a los voluntarios 16

Anexo II: Resultados a los 15-30 minutos después de la retirada del parche 17

1. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Nombre del estudio: Evaluación en humanos de la compatibilidad cutánea de un producto cosmético tras una única aplicación bajo parche en piel sensible (Patch Test).

Director del Laboratorio: Irene Zaldívar Notario

Director del Estudio: María Barbero Calderón

Cliente: NUTRITAPE, S.L.

Producto Testado: L-ISOLEUCINA, referencia: BCAA, lote: Y20140423

2. OBJETIVO Y PRINCIPIO DEL ESTUDIO

Este ensayo tiene como objetivo verificar la compatibilidad cutánea de un producto cosmético denominado **L-ISOLEUCINA** y con referencia: **BCAA**, en pieles sensibles, después de una única aplicación en la piel, bajo condiciones experimentales exageradas.

El producto se aplicó una sola vez en la piel de la espalda y bajo parche oclusivo.

La compatibilidad del producto con la piel fue verificada, tras al menos 15 minutos después de la retirada del parche, y mediante examen visual del área experimental, por el responsable técnico experto y el dermatólogo encargado del estudio

3. TIPO DE ESTUDIO

Este estudio se ha llevado a cabo en el Centro Experimental.

Cada voluntario que ha participado ha sido su propio control. El control negativo ha excluido falsos positivos.

Este estudio se ha llevado a cabo siguiendo las condiciones generales de Zurko Research, establecidas para la ejecución de ensayos en humanos (Structure and Content of Clinical Study Reports from ICH Harmonised Tripartite Guideline; International Recommendations ICH Topic E6, CPMP/ICH/135/95 of May 1st 1996, European Parliament and Council Guideline 2001/20/CE – DOCE OF May 1st 2001).

Previamente, Zurko Research evaluó a nivel interno la adecuación del producto al tipo de estudio y a la metodología a emplear.

4. CENTRO INVESTIGADOR Y EQUIPO TÉCNICO

4.1 Centro Investigador

ZURKO RESEARCH S.L.

Gran Vía, nº 62, 4º Izda.

28013 Madrid (España)

Tel: (+34) 91.521.15.88

4.2 Equipo Técnico

Director del estudio: María Barbero Calderón, Farmacéutica.

Investigador al frente del estudio: Isabel Garzón de la Iglesia, Química.

Dermatólogo: Javier Pedraz Muñoz. Nº de Colegiado: 283706434

5. CALENDARIO DE EJECUCIÓN DEL ENSAYO

Inicio de la Fase Experimental: 5 de Agosto del 2015

Finalización de la Fase Experimental: 7 de Agosto del 2015

6. PRODUCTO ANALIZADO

6.1 Identificación de producto analizado

PRODUCTO	L-ISOLEUCINA
Referencia del producto	BCAA
Lote del producto	Y20140423
Referencia estudio Zurko Research	02/TC-PTS_150_15-002
Forma Cosmética y Características Organolépticas	Polvo blanco
Número, forma y contenido del envase	Envase con 50 g

El producto testado se almacenó a temperatura ambiente siguiendo las especificaciones del proveedor.

La identificación y estabilidad del producto analizado se encuentra en la base de datos proporcionada por NUTRITAPE, S.L.

6.2 Información de producto

Los documentos relacionados con el producto testado que acompañan a la muestra son la fórmula cualitativa y la carta de compromiso del proveedor, que hace referencia en particular a la coherencia de la fórmula con las normas vigentes, y su seguridad.

7. VOLUNTARIOS

7.1 Número de voluntarios

Se incluyeron inicialmente 11 voluntarios con piel sensible en el estudio. El número de voluntarios específico para ejecutar el ensayo fue de 10. Diez voluntarios se consideran un número adecuado para valorar la compatibilidad del producto a nivel cutáneo.

No se registró ninguna baja y ninguna exclusión fue decidida por el investigador.

La compatibilidad del producto testado se verificó por tanto, en 11 voluntarios a la finalización del ensayo.

Todos los voluntarios siguieron las siguientes recomendaciones indicadas por el Investigador principal del estudio.

- Evitar exposición solar intensa (Solar y/o rayos UV), durante el estudio.
- No vacunarse durante la duración del estudio, en el caso de haberlo hecho, haberse vacunado dentro de las 3 semanas anteriores al estudio
- Evitar bañarse en la bañera, piscina o mar, o usar la sauna o baños turcos durante el estudio.
- Evitar practicar deporte con intensidad mientras en parche esté en la espalda, ya que el intenso sudor producido podría afectar al parche.
- No aplicar ningún otro tipo de producto cosmético en la zona de ensayo.

7.2 Criterios específicos de inclusión

Los criterios específicos de inclusión, definidos en el protocolo, fueron los siguientes:

- Edad: 18-70 años
- Sexo: ambos
- Fototipo (Fitzpatrick): I a VI
- Piel sensible acorde a los criterios en establecidos en el Centro

Todos los voluntarios cumplieron con los criterios de inclusión definidos. Sus tipos están definidos en el **Anexo 1.**

7.3 Criterios específicos de exclusión

Los criterios específicos de exclusión, definidos en el protocolo, fueron los siguientes:

- Marcas cutáneas en el área experimental que pudieran interferir en la evaluación de las reacciones cutáneas (pigmentación, cicatrices, zonas con pelo excesivo, excesivas pecas y lunares, quemaduras solares…);
- Tatuajes en el área experimental;
- Lesiones o infección en el área experimental;
- Patologías en el área experimental;
- Reacción eczematosa que no ha desaparecido totalmente, cicatrices o complicaciones de pigmentación derivadas de estudios previos en el área experimental;
- Exposición intensa al sol o a rayos UV durante el estudio, o haber tomado el sol o rayos UV durante el mes previo al estudio en la zona de ensayo;
- Estar llevando a cabo un tratamiento que contenga vitamina A o sus subproductos, durante los 3 meses previos al ensayo;
- Estar llevando a cabo un tratamiento que contenga corticoides por vía tópica en el área experimental durante los 8 días previos al inicio del ensayo;
- Estar sometido a algún tipo de tratamiento con medicamentos para psoriasis, vitíligo, en el mes anterior al inicio del estudio;
- Haberse vacunado dentro de las 3 semanas anteriores al estudio;
- Estar embarazada o en periodo de lactancia;
- Alergias a metales;
- Reactividad al esparadrapo;
- Participación, durante los 30 días previos al ensayo, en algún estudio bajo condiciones exageradas (bajo parche);

Ninguno de los voluntarios respondía a ninguno de los criterios específicos de no inclusión.

8. EQUIPAMIENTO

- Finn Chamber Std® parche oclusivo
- Curatest® parche semioclusivo
- Finn Chamber Aqua® parche oclusivo
- Discos de papel de filtro
- Pipetas Pasteur 1ml
- Recipientes estériles
- Finn chamber bandeja
- Agua destilada
- Micropipeta Sinerlab (Ref. HG20566) 20-200µl
- Pinzas
- Alcohol Sanitario 70º
- Algodón
- Balanza de Precisión Modelo: PS 750. R2. Radwag

9. METODOLOGÍA

9.1 Criterio de aplicación del producto

Tipo de producto: Ingrediente con aclarado.

Zona Experimental: Parte superior de la espalda.

Preparación del Producto: Usar una pequeña cantidad de agua para adherir el producto al parche.

Cantidad Aplicada: 20 mg del producto preparado sobre el parche oclusivo (Finn Chamber Aqua® parche oclusivo)

Tiempo de contacto: 48 horas

Tiempo de control después de la retirada del parche: 15-30 minutos

9.2 Procedimiento experimental

El primer día, previo inicio del ensayo, se les dio instrucciones del estudio a los voluntarios. Antes del inicio del estudio, cumplimentaron el consentimiento informado y los criterios de exclusión del estudio.

Día1 (0 horas) – Preparación de la muestra y aplicación. El investigador principal examinó el área de estudio de cada participante y verifica los criterios de inclusión y exclusión.

Después de limpiar la zona experimental, el producto objeto de estudio se aplicó en el parche sobre la parte superior de la espalda en condiciones oclusivas durante 48 horas. Un parche sin producto se aplicó en las mismas condiciones experimentales (control negativo).

Día 3 (48 horas) – Evaluación Clínica. Transcurridos 15-30 minutos después de la retirada del parche, se evaluaron las reacciones cutáneas de acuerdo con los resultados definidos en la tabla 1, donde se describen los parámetros del Eritema (E) y del Edema (O).

Resultado	Evaluación de la reacción	PARÁMETROS EVALUADOS	
		Eritema (E)	Edema (OE)
-: 0	Ausencia	No eritema	No edema
-/+: 0.5	Dudosa	Eritema muy leve (apenas perceptible: discreta coloración rosada en una parte del área evaluada)	-
+: 1	Leve	Eritema leve (discreta coloración rosada de toda la área evaluada o más bien visible en una parte del área evaluada)	Edema leve (tangible y visible)
++: 2	Moderada	Eritema visible (eritema claro que cubre toda la área evaluada)	Eritema visible con o sin pápula/s o vesícula/s
+++: 3	Grave	Eritema intenso (eritema grave que cubre toda la área evaluada o eritema difuso fuera del área evaluada)	Edema intenso (extendido fuera de la zona del área evaluada) con o sin vesícula/s o ampolla/s

Tabla 1. Evaluación clínica y Puntuación

Se podrían observar otros tipos de signos cutáneos, entre ellos: Sequedad/Dryness (D); Detergencia/Detergency (DT); Engrosamiento/Thickness (T); Reflectividad/Reflectivity (R) de acuerdo con la siguiente escala:

- 0.5 = Dudosa
- 1 = Leve
- 2 = Moderada
- 3= Grave

Los voluntarios verificaron ausencia de reacción transcurridas 24 horas después de la retirada del parche. En el caso de que exista una reacción visible, el sujeto debe volver al centro evaluador para que se haga una nueva lectura hasta su desaparición.

9.3 Interpretación de los Resultados

El análisis de los resultados fue llevado a cabo acorde a los resultados obtenidos bajo las condiciones experimentales ensayadas, para ello se calculó el Índice de Irritación Medio (M.I.I.).

$$\textbf{M.I.I.} = \frac{\Sigma \text{ del grado de eritema y edema}}{\text{Número de voluntarios}}$$

El valor del Índice obtenido se empleó para clasificar el producto cosmético analizado de acuerdo a la escala siguiente:

M.I.I.	Clasificación del Producto
M.I.I.=0.0	No Irritante (NI)/Muy Buena Compatibilidad Cutánea
M.I.I<0.20	No Irritante (NI) / Buena Compatibilidad Cutánea
0.20≤M.I.I<0.50	Irritante Ligero (IL) / Intermedia Compatibilidad Cutánea
0.50≤M.I.I<1	Irritante Moderado (IM) / Mala Compatibilidad Cutánea
M.I.I≥1	Irritante (I) / Muy Mala Compatibilidad Cutánea

Tabla 2. Clasificación del producto según M.I.I.

Los valores individuales obtenidos acorde al tipo de producto se emplearon para establecer una conclusión acorde bajo las condiciones del estudio realizado. (48 horas bajo un único parche oclusivo).

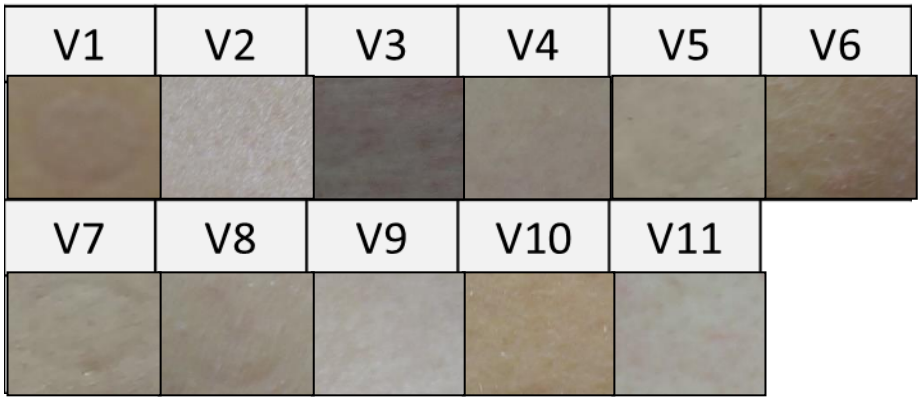
10. RESULTADOS

Los resultados individuales se indican en el Anexo II.

La tabla que se muestra a continuación muestra el M.I.I. transcurridos 15-30 minutos después de la retirada del parche.

M.I.I.	Resultados	Número de voluntarios reactivos	Voluntarios reactivos %
0.00	No Irritante/ Muy Buena Compatibilidad Cutánea	0	0%

La siguiente tabla incluye las imágenes del ensayo tras 48 horas:



11. CONCLUSIÓN

Bajo las condiciones de ensayo adoptadas, el producto **L-ISOLEUCINA, REFERENCIA: BCAA es No Irritante** y por tanto, **tiene una Muy Buena Compatibilidad Cutánea.**

12. CONSERVACIÓN DE DOCUMENTACIÓN Y MUESTRAS

La siguiente documentación relativa al ensayo se almacenó en Zurko Research:

- Consentimientos informados firmados.
- Criterios de exclusión firmados.
- Cuaderno de laboratorio con los datos de evaluación por parte del técnico especialista.
- Informe final.
- Documentación del cliente.

La documentación se almacenará durante 5 años. A los 5 años se consultará con el promotor la posibilidad de prórroga debida a la comercialización del producto de ensayo.

La muestra del producto evaluado se almacenará en la muestroteca de Zurko Research durante 1 año.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The SCCS´S Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Substances and their Safety Evaluation 9th Revision

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

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

4. North American Contact Dermatitis Group Patch-Test Results, 2001-2002 Study Period. Dermatitis: December 2004. Marks, James G. Jr; Belsito, Donald V.; DeLeo, Vincent A.; Fowler, Joseph F. Jr; Fransway, Anthony F.; Maibach, Howard I.; Mathias, Toby C.G.; Nethercott, James R.; Rietschel, Robert L.; Rosenthal, Lawrence E.; Sherertz, Elizabeth F.; Storrs, Frances J.; Taylor, James S.

5. Nueva Clasificación de tipos piel y sus implicaciones en Dermatología Cosmética. Revisión Dermatología Venezolana. Vol. 43, Nº 4, 2005. Leslie Baumann, Sadegh Amini, Eduardo Weiss

FIRMAS

Investigador: Isabel Garzón de la Iglesia, Química. Yo, la abajo firmante, Isabel Garzón de la Iglesia, declara que este estudio ha sido realizado bajo mi responsabilidad y bajo los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (International Recommendations ICH Topic E6, CPMP/ICH/135/95 of May 1st 1996, European Parliament and Council Guideline 2001/20/CE – DOCE OF May 1st 2001).

-Los resultados presentados reflejan exacta y completamente los datos del ensayo.

Firma:

Dermatólogo: Javier Pedraz Muñoz. Medical license. Nº de Colegiado: 283706434

Firma:

Director de ensayos: Irene Zaldívar Notario, Doctora en Bioquímica Yo, la abajo firmante, María Barbero Calderón, declaro que este estudio ha sido realizado bajo mi responsabilidad y bajo los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (International Recommendations ICH Topic E6, CPMP/ICH/135/95 of May 1st 1996, European Parliament and Council Guideline 2001/20/CE - DOCE OF May 1st 2001).

- Los resultados presentados reflejan exacta y completamente los datos del ensayo.

- El presente informe es una representación completa, fiable y precisa del estudio y sus resultados.

Firma:

Responsable del área de Gestión de Calidad: Sara Rodríguez Olmo, Farmacéutica. Yo, la abajo firmante, Sara Rodríguez Olmo, declaro que este estudio ha sido revisado de acuerdo con los procedimientos de la Unidad de Garantía de Calidad.

Las revisiones realizadas, permiten confirmar que el informe final refleja fielmente los datos primarios del estudio.

Firma:

zurko bioresearch
CIF: B84273911

ANEXOS

Anexo I: Información relativa a los voluntarios

Voluntarios		Edad (Años)	Sexo M= Hombre F=Mujer	Fototipo	Tipo piel (R/S)
Ref.	Acrónimo				
1	V1	52	M	IV	S
2	V2	26	F	III	S
3	V3	53	M	III	S
4	V4	23	F	II	S
5	V5	62	F	II	S
6	V6	18	F	III	S
7	V7	55	F	III	S
8	V8	33	F	II	S
9	V9	19	F	II	S
10	V10	53	F	II	S
11	V11	48	M	II	S

R = Resistente

S= Sensible

Anexo II: Resultados a los 15-30 minutos después de la retirada del parche.

Voluntarios		Eritema (E)		Edema (OE)		Otra Alteración Cutánea (D; DT; T; R)
Ref.	**Acrónimo**	Producto	Control	Producto	Control	
1	V1	-	-	-	-	-
2	V2	-	-	-	-	-
3	V3	-	-	-	-	-
4	V4	-	-	-	-	-
5	V5	-	-	-	-	-
6	V6	-	-	-	-	-
7	V7	-	-	-	-	-
8	V8	-	-	-	-	-
9	V9	-	-	-	-	-
10	V10	-	-	-	-	-
11	V11	-	-	-	-	-
M.I.I.		**0.00**		**0.00**		
M.I.I. Total		**0.00**				

D = Sequedad/Dryness

DT = Detergencia/Detergency

T= Engrosamiento/Thickness

R = Reflectividad/Reflectivity

Documento Confidencial – Propiedad de Zurko Research