

REFERENCIA DEL ESTUDIO: 03/BLA-1_239_19-001

Informe del estudio - Versión nº 1

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DESPIGMENTANTE DE UN PRODUCTO COSMÉTICO
BAJO CONTROL DERMATOLÓGICO**

- Evaluación subjetiva de las características organolépticas y de la eficacia



CLIENTE: JULIA ESPAÑA PERFUMS S.A.

PRODUCTO TESTADO: SKIN LUX ELIXIR WHITENING GLOW

REFERENCIA: M-2233

Madrid, 21 de marzo de 2019

El presente informe está protegido bajo derechos de Propiedad Intelectual a favor de Zurko Research SL, por lo que no está autorizada la reproducción total o parcial del mismo por terceros no autorizados, salvo por el cliente y exclusivamente a fines de ejecución del proyecto para el que fue contratado.

ÍNDICE DEL INFORME

1.	SINOPSIS	3
2.	IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	4
3.	OBJETIVO Y PRINCIPIO DEL ESTUDIO	4
4.	TIPO DE ENSAYO.....	5
5.	CENTRO INVESTIGADOR Y EQUIPO TÉCNICO.....	5
6.	CALENDARIO DE EJECUCIÓN DEL ENSAYO.....	5
7.	VOLUNTARIOS.....	6
8.	METODOLOGÍA.....	8
10	RESULTADOS	13
11.	CONCLUSION.....	31
12.	CONSERVACIÓN DE DOCUMENTACIÓN Y MUESTRAS.....	32
13.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	32
	FIRMAS.....	33
	Anexo I: Información relativa a los voluntarios	35
	Anexo II: Resultados de eficacia	36
	Anexo III: Resultados del cuestionario subjetivo	39

1. SINOPSIS

CLIENTE	JULIA ESPAÑA PERFUMS S.A. CALLE MAJOR, 6, LLEIDA, 25007 , LÉRIDA
Producto analizado:	SKIN LUX ELIXIR WHITENING GLOW
Fecha de solicitud:	15.10.2018
Centro experimental:	ZURKO RESEARCH S.L. Almansa, nº 110, local 18. 28040, Madrid (Spain). Tel: (+34) 91.521.15.88
Investigador/a:	Lorena Bellas Domínguez, Biologist
Código de estudio:	03/BLA-1_239_19-001
Voluntarios:	Número voluntarios reclutados: 23 Género: mujeres Edad: 30-65 años Número voluntarios final: 22
Zona experimental:	Rostro
Aplicación:	Duración: 28 días Frecuencia: dos veces al día, por la mañana y por la noche
Periodo experimental:	06/02/2019 a 06/03/2019
Parámetros estudio:	Eficacia despigmentante con Mexameter® MX 18 y evaluación clínica. Macrofotografías HD con VisioFace®1000D
Diseño estudio:	Día 0, días 14 y 28: medidas del índice de melanina y macrofotografías.
Evaluación:	Estadística descriptiva (promedio, desviación estándar, porcentajes de variación) y significancia: Modelo lineal mixto. Evaluación gráfica y de resumen porcentual.
Resultados:	<p>Medidas biométricas: Todas las diferencias son estadísticamente significativas con un valor-p menor a 0.05.</p> <p>Tras 14 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Existe una disminución promedio en el índice de melanina del 7% con respecto al tiempo inicial. <p>Tras 28 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Existe una disminución promedio en el índice de melanina del 10% con respecto al tiempo inicial.

2. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Nombre del estudio: Evaluación de la eficacia despigmentante de un producto cosmético. Tolerancia bajo control dermatológico. Evaluación subjetiva de las características organolépticas y de la eficacia del producto.

Director/a del laboratorio: Irene Zaldívar Notario.

Director/a del estudio: María Barbero Calderón.

Cliente: JULIA ESPAÑA PERFUMS S.A.

Dirección: CALLE MAJOR, 6, LLEIDA, 25007 , LÉRIDA.

Producto testado: SKIN LUX ELIXIR WHITENING GLOW. Referencia: M-2233, lote: 7619108.

3. OBJETIVO Y PRINCIPIO DEL ESTUDIO

Este ensayo tiene como objetivo determinar la eficacia despigmentante, así como la tolerancia del producto **SKIN LUX ELIXIR WHITENING GLOW**, referencia **M-2233**, en 20 voluntarios durante 28 días, usando el producto según las condiciones normales de uso recomendadas por el Promotor.

Para evaluar la eficacia del producto, se llevaron a cabo las siguientes mediciones biométricas cutáneas:

- **Eficacia despigmentante** tras varias aplicaciones del producto, mediante la medición de la cantidad de melanina presente en la mancha, con el equipo **Mexameter® MX 18** (Courage+Khazaka electronic GmbH, Germany), el primer día del estudio y tras 14 y 28 días de uso continuado del producto.
- **Eficacia clínica** evaluada por el dermatólogo encargado del estudio mediante la escala MASI (Melasma Area and Severity Index) que evalúa el área involucrada y la pigmentación de la mancha a día 0 y tras 28 días de uso continuado del producto.
- Para dar soporte visual a los resultados obtenidos y observar la evolución del uso del producto, se tomaron macrofotografías HD de los participantes con el equipo **VisioFace®1000D**, el primer día y tras 28 días de uso continuado del producto.

Por otra parte, este estudio fue diseñado para analizar la aceptabilidad, eficacia subjetiva y tolerancia de los participantes, así como para hacer el seguimiento dermatológico de los diversos síntomas adversos y signos que podrían aparecer por su uso continuado.

La aceptabilidad del producto se midió adicionalmente, mediante la evaluación subjetiva de la eficacia, evaluación del producto (propiedades organolépticas) y forma de aplicación. Otras características del producto también fueron valoradas mediante evaluación subjetiva.

4. TIPO DE ENSAYO

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

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, ICH Buenas Prácticas Clínicas (Guideline for good clinical practice E6 (R2) of June 14th 2017, EMA/CHMP/ICH/135/1995 of May 1st 1996, European Parliament and Council Guideline 2001/20/CE – May 1st 2001).

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

5. CENTRO INVESTIGADOR Y EQUIPO TÉCNICO

5.1. Centro Investigador

ZURKO RESEARCH S.L.

Calle Almansa 110, local 18.

28040 Madrid (España)

Tel: (+34) 91.521.15.88

5.2. Equipo técnico

Directora del estudio: María Barbero Calderón, Farmacéutica.

Investigadora: Lorena Bellas Domínguez, Bióloga.

Dermatóloga: Eliana San Juan Lasser. Nº de Colegiado: 283805700.

Técnicos: Lorena González Flores, Lorena Cobo Pino.

Estadística: Mario Jorge Pulido.

6. CALENDARIO DE EJECUCIÓN DEL ENSAYO

Inicio de la Fase Experimental: 06 de febrero de 2019

Finalización de la Fase Experimental: 06 de marzo de 2019

7. VOLUNTARIOS

7.1. Aspectos éticos

Cada voluntario participante en el estudio, ha sido informado previamente sobre el tipo y los procedimientos del ensayo, firmando un consentimiento informado antes del inicio del estudio. Los consentimientos informados originales fueron archivados en Zurko Research.

7.2. Número de voluntarios

Se incluyeron inicialmente 23 voluntarios en el estudio. El número de voluntarios específico para ejecutar el ensayo fue de 20.

Un voluntario (V06) abandonó el estudio por causas ajenas al mismo y ningún voluntario fue excluido por el investigador.

Por lo tanto, la eficacia despigmentante del producto testado se verificó en 22 voluntarios tras 28 días de uso del producto.

Los voluntarios participantes en el estudio cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, verificados a través de un cuestionario de reclutamiento (Anexo I).

7.3. Criterios específicos de inclusión

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

- Sexo: mujeres,
- Edad: 30-65 años,
- Piel sensible y resistente,
- Fototipo (Fitzpatrick): I a V,
- Presencia de melasma en la cara,
- Buen estado de salud,
- Disponibilidad durante la duración del estudio,
- Comprensión de la información suministrada sobre el objetivo y desarrollo del estudio,
- Firma del consentimiento informado por parte del participante.

7.4. Criterios específicos de exclusión:

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

- Presentar patologías en el área experimental.
- Presentar patologías que puedan interferir con el estudio.
- Voluntarios que presenten patologías dermatológicas relevantes (acné severo, dermatitis atópica, psoriasis, lupus, rosácea, tiña, etc.).

- Voluntarios que hayan sido sometidos a una extracción o trasplante de órganos o traumatismos craneales con prolongada pérdida de conciencia en los últimos 5 años o con un traumatismo craneal con secuelas en curso.
- Voluntarias embarazadas o lactantes o durante un período de actividad sexual sin tratamiento de anticoncepción.
- Presentar alteraciones cardiovasculares, digestivas, neurológicas, psiquiátricas, genitales, urinarias, hematológicas o endocrinas progresivas.
- Presentar inmunodeficiencia.
- Presentar antecedentes de intolerancia a productos medicinales, cosméticos, salud, hogar, productos industriales (especialmente látex, aluminio o níquel).
- Antecedentes de alergias, fotosensibilidad o fototoxicidad.
- Alteración cutánea progresivo.
- Proceso febril progresivo.
- Fotodermatitis metabólica: porfiria, trastornos del metabolismo del triptófano.
- Voluntarios bajo tratamiento con antibióticos, antihistamínicos, corticosteroides, bloqueadores beta, retinoides, ácido azelaico, tratamientos antiacné o con un tratamiento completado durante los 15 días previos al estudio.
- Voluntarios que hayan tomado tratamiento con antiinflamatorios tópicos u orales en la semana previa al estudio.
- Aplicación de otros productos tópicos similares en el área experimental durante el estudio.
- Aplicación de otros tipos de cosméticos que generalmente no se usan en el área experimental.
- Presencia o historial de alergias a este tipo de productos cosméticos.
- Participación en cualquier otro estudio que pueda interferir con el estudio actual.
- Rechazo del consentimiento informado.

Se advirtió a los voluntarios de las posibles reacciones no deseadas o desagradables del producto y de su reversibilidad. En caso de alguna reacción no deseada o duda, se aconsejó a los voluntarios que suspendiesen inmediatamente la aplicación del producto y contactaran con el centro que informaría al especialista responsable de la evaluación clínica.

La disponibilidad de los voluntarios se confirmó también para no comprometer la evaluación clínica y subjetiva al final del estudio.

8. METODOLOGÍA

8.1. Criterio de aplicación del producto

Tipo de producto: serum sin aclarado.

Zona de aplicación: rostro.

Frecuencia de uso: dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Duración del estudio: 28 días.

Modo de empleo: limpiar y tonificar la piel. Aplicar en la palma de la mano y con la yema de los dedos extender con un suave masaje por todo el rostro. Continuar con su crema habitual. Mantener el envase protegido de la luz y cerrado.

Se pidió a los voluntarios que no utilizaran ningún otro producto que no utilizaran habitualmente durante el estudio.

8.2. Procedimiento experimental

Resumen del procedimiento experimental:

D0	23 voluntarios firmaron el consentimiento Informado y rellenaron un cuestionario de reclutamiento	
	Eficacia Despigmante	Equipo Mexameter® MX 18
	Macrofotografías	Equipo VisioFace®1000D
	Eficacia clínica	Evaluación dermatológica de eficacia
	Tolerancia	Evaluación dermatológica
D14	Eficacia Despigmante	Equipo Mexameter® MX 18
D28	Eficacia Despigmante	Equipo Mexameter® MX 18
	Macrofotografías	Equipo VisioFace®1000D
	Eficacia clínica	Evaluación dermatológica de eficacia
	Tolerancia	Evaluación dermatológica
	22 voluntarios rellenaron el cuestionario subjetivo sobre el producto	

8.3. Mediciones biométricas

Condiciones ambientales:

Durante las mediciones, los voluntarios que participaron en el estudio, permanecieron 20-30 minutos en una sala aclimatada, con estas condiciones:

Temperatura 20°± 2°C y humedad relativa 40-60%.

Equipo Mexameter® MX 18: Medida de la cantidad de melanina

La cantidad de melanina fue medida con el equipo **Mexameter® MX 18** (Courage+Khazaka electronic GmbH, Germany) el primer día y tras 14 y 28 días de uso continuado de producto.

La zona experimental de medición fue una mancha seleccionada por el dermatólogo responsable del estudio en el rostro de cada voluntario.

El valor de melanina que se consideró en cada voluntario fue el resultado promedio de tres mediciones. Así mismo se tuvo en cuenta el contenido de melanina control de la zona adyacente a cada mancha.

El proceso de medición está basado en un principio de absorción. El Mexameter® MX 18 dispone de un sensor especial que emite luz en tres longitudes de onda predeterminadas. Un receptor mide la luz reflejada por la piel. Las posiciones relativas del emisor y del receptor aseguran que solo sea evaluada la luz difusa y dispersa. Siendo conocidas las cantidades de emisión se puede llevar a cabo un cálculo de la luz absorbida por la piel.

Los resultados obtenidos se muestran en con escala de 0 a 999.

Mexameter® MX 18		
Panel	Edad	30-65
	Género	Mujeres
	Número de voluntarios	22
Área de prueba	Localización anatómica	Mancha 
	Condiciones ambientales	Temperatura 20°C Humedad relativa 40-60%
Tiempos experimentales	General	Tiempo basal. D0
		D14
	Duración del estudio	D28
Mediciones	Número de repeticiones	6 (3 en la mancha y 3 en la zona adyacente)
Estudio estadístico	Distribución	Test de t sobre los parámetros del modelo lineal de efectos mixtos.
	Distribución normal	
	P-valor	P<0.05 (intervalo de confianza 95%)

8.4. Evaluación dermatológica de tolerancia

El primer día de asistencia al centro, el dermatólogo, junto con el investigador responsable, verificaron los criterios de inclusión y exclusión definidos para el ensayo. En caso de incumplimiento de algún criterio dicho/s voluntario/s será excluido previo inicio del ensayo. A su vez, se realizó una evaluación visual de la piel en la zona experimental de los voluntarios, evaluando el tipo de piel y las posibles alteraciones que pudieran presentar antes del uso del producto.

Al final del estudio, el dermatólogo y el investigador a cargo del estudio realizaron la misma evaluación que al principio.

Las alteraciones a evaluar fueron descamación, sequedad, tendencia acneica, enrojecimiento, manchas, inflamación, vesículas y otras en una escala de cinco puntos (ausencia / muy leve / leve / moderada / severa). También se indicó si las alteraciones observadas podrían estar relacionadas con el uso del producto, de acuerdo con la escala No relacionado, Improbable, Posible, Probable, Seguro o No Valorable.

La interpretación de los resultados del examen dermatológico se recogió en hojas de evaluación individuales.

8.5. Evaluación dermatológica de eficacia

Para evaluar la eficacia despigmentante desde el punto de vista dermatológico, el dermatólogo utilizó una escala MASI (Melasma Area and Severity Index) en función del grado de intensidad y extensión del melasma, a día 0 y tras 28 días de uso.

Se calcula dividiendo la cara en cuatro áreas: frente, área malar derecha, área malar izquierda y mentón. Cada área es medida de manera que frente, área malar derecha e izquierda sean 30% cada una y que el mentón sea el 10%.

La fórmula para el cálculo del índice MASI es: $0.3 \times A \times D$.

A indica el área involucrada y tiene valores de 0 a 6: 0, Ausencia; 1, <10%; 2, 10% a 29%; 3, 30% a 49%; 4, 50% a 69%; 5, 70 a 89%, 6, 90% a 100%.

D indica la pigmentación de la mancha y tiene valores de 0 a 4: 0, Ausencia; 1, leve; 2, moderado, 3, marcado; 4, máximo.

El valor total del índice MASI es calculado sumando los puntajes de las 4 áreas de la cara.

8.6. Evaluación subjetiva

Los voluntarios que finalizaron el estudio, en su visita al centro a la finalización, cumplimentaron un cuestionario respondiendo cuestiones relativas a la aceptabilidad, eficacia y tolerancia del producto.

Para las características organolépticas y apreciación global se utiliza una escala hedónica de 5 puntos:

5: Me gusta mucho

4: Me gusta levemente

3: Ni me gusta ni me disgusta

2: Me disgusta levemente

1: Me disgusta mucho

Se consideran satisfechos los voluntarios con opiniones entre 4 y 5.

Para valorar la absorción del producto, se utiliza una escala de cinco puntos:

- Muy rápida
- Rápida
- Intermedia
- Lenta
- Muy lenta

Para valorar la sensación grasa durante la aplicación y el residuo graso tras la absorción, se utiliza una escala de cuatro puntos:

- Nada
- Poco
- Bastante
- Mucho

Para la eficacia subjetiva, se utiliza una escala Likert de 5 puntos que permite valorar la actitud de los voluntarios ante los diferentes aspectos de eficacia. La escala se divide en 5 puntos:

- 5: Totalmente de acuerdo
- 4: De acuerdo
- 3: Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- 2: En desacuerdo
- 1: Totalmente en desacuerdo

Se toman como voluntarios satisfechos los voluntarios cuyas opiniones son 4 y 5.

En el cuestionario de evaluación subjetiva que cumplimentan a la finalización, también se incluyen cuestiones relativas a la tolerancia tras el uso continuado del producto por parte del voluntario. En caso de síntomas no deseados, el voluntario rellenará un Formulario de Notificación de Efectos No Deseados con la ayuda del investigador y el especialista.

8.7. Estudio estadístico de los resultados

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de los resultados de los parámetros biométricos a diferentes tiempos experimentales, incluyendo media, desviación estándar y representaciones gráficas.

Los datos individuales fueron expresados (Anexo II) en valores absolutos para cada tiempo experimental.

Mediciones biométricas múltiples tomadas a lo largo del tiempo (mediciones consecutivas para cada voluntario, tomadas a lo largo del tiempo), y por tanto correlacionadas entre sí, fueron tenidas en cuenta mediante la inclusión de efectos aleatorios en los niveles de voluntario y tratamiento anidado en voluntario, permitiendo que el intercepto variara aleatoriamente entre grupos dentro de cada nivel.

Se ajustaron modelos lineales de efectos mixtos (LMM) para evaluar la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo. El efecto del tratamiento sobre las medidas biométricas fue interpretado comparando cada tiempo de evaluación.

Se estableció un valor de significación del 0.05 (intervalo de confianza del 95%).

10 RESULTADOS

10.1. Evaluación dermatológica de tolerancia

Evaluación de alteraciones asociadas al uso del producto:

El dermatólogo evaluó las alteraciones presentes en los voluntarios, y señaló aquellas relacionadas con el uso del producto.

Ningún voluntario mostró alteraciones tras el uso continuado del producto.

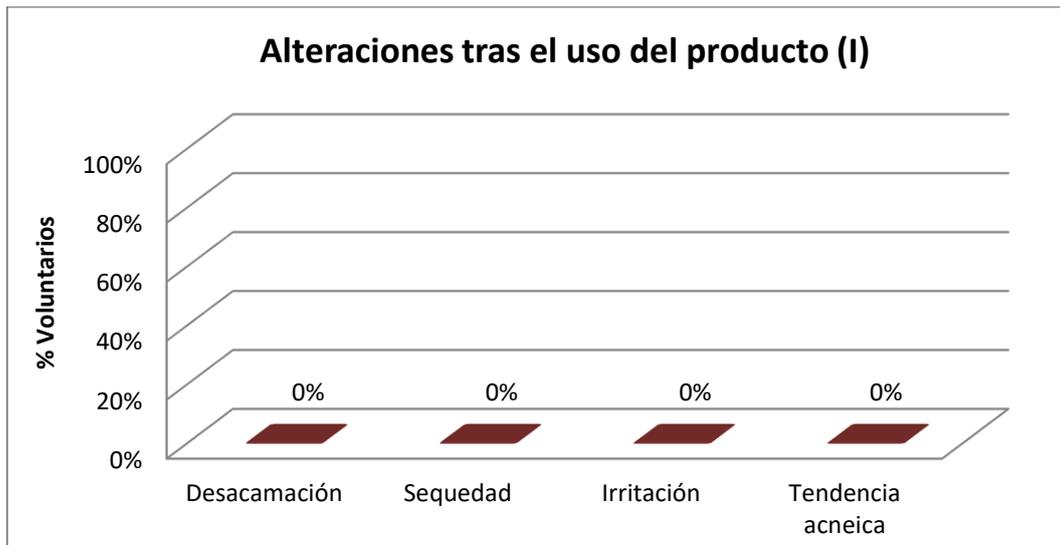


Figura 1. Alteraciones en la piel tras el uso del producto (n=22).

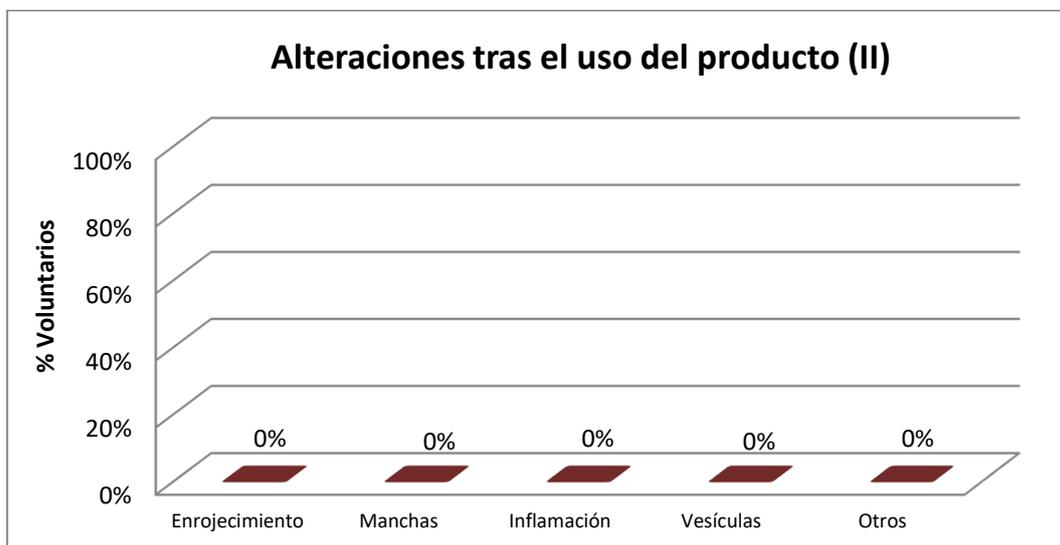


Figura 2. Alteraciones en la piel tras el uso del producto (n=22).

10.2. Evaluación dermatológica de eficacia

La tabla muestra la estadística descriptiva con el valor promedio, la desviación estándar, el porcentaje de variación en relación al tiempo inicial, el valor-v, el valor-p y la significancia.

Evaluación dermatológica		
	D0	D28
Promedio	2,85	2,57
Desviación estándar	2,48	2,58
% de variación relativa a D0	-	-10%
V	-	101
p-valor	-	0,09
Significancia	-	NS

Tabla 1. Resultados de eficacia mediante evaluación dermatológica a los 28 días (n=22).

- 28 días tras el uso del producto, el dermatólogo observó una disminución promedio en el índice MASI de las manchas del 10% con respecto al tiempo inicial. Esta diferencia no es estadísticamente significativa con un valor-p superior a 0.05.

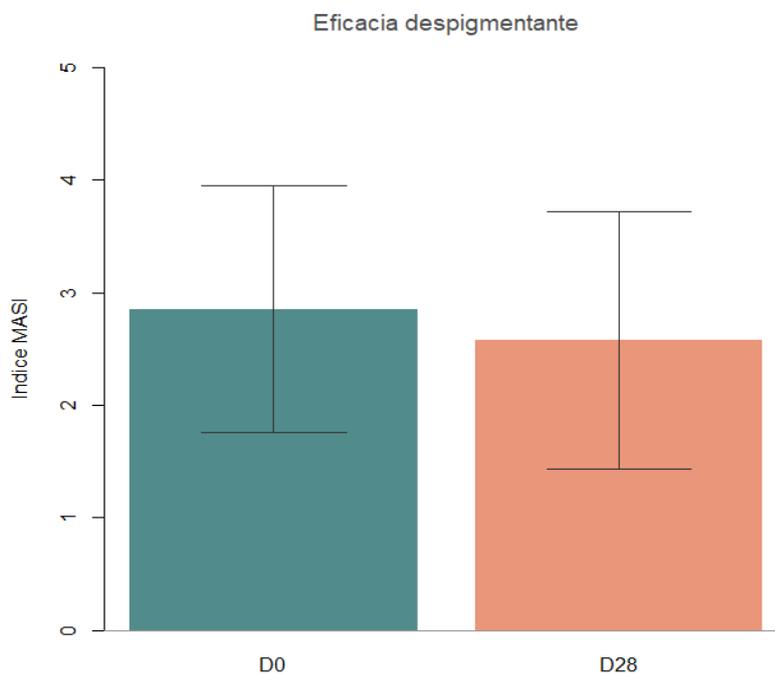


Figura 3. Resultado promedio de la intensidad de las manchas ± error estándar en diferentes tiempos experimentales (D0 y D28).

10.3. Evaluación de la eficacia despigmentante

Los datos individuales (valores medios para cada tiempo experimental) a diferentes tiempos se incluyen en el Anexo II.

La siguiente tabla muestra la estadística descriptiva del índice de melanina a diferentes tiempos experimentales, el promedio, la desviación estándar, el porcentaje de variación respecto al tiempo inicial y el porcentaje de voluntarios con mejora. La segunda parte de la tabla muestra los resultados del análisis estadístico, que evalúa las diferencias en cada tiempo experimental en relación al tiempo basal. La tabla muestra el promedio predicho, el error estándar, el valor-t, el valor-p y la significancia.

Eficacia despigmentante						
	Zona mancha			Zona sin mancha		
	D0	D14	D28	D0	D14	D28
Promedio	258,96	241,87	232,89	190,11	182,89	171,61
Desviación estándar	56,83	58,22	56,23	51,68	50,25	43,27
% variación en relación a D0	-	-7%	-10%	-	-4%	-10%
% voluntarios con mejora	-	100%	94%	-	22%	17%
MODELO LINEAR DE EFECTOS-MIXTOS						
	D0	D14	D28	D0	D14	D28
Promedio predicho	258,12	240,15	231,64	189,97	183,53	174,39
Error Estándar	12,03	3,90	3,86	11,94	3,31	3,25
Valor-t	-	-4,61	21,46	-	-0,19	-4,80
Valor-p	-	0,00	0,00	-	0,05	0,00
Significancia	-	S	S	-	NS	S

Tabla 2. Resultados de eficacia despigmentante mediante evaluación instrumental (D0, D14, D28 n=22).

- **14 días tras el uso del producto, existe una disminución promedio en el índice de melanina del 7% con respecto al tiempo inicial. Esta diferencia es estadísticamente significativa con un valor-p inferior a 0.05.**

- 28 días tras el uso del producto, existe una disminución promedio en el índice de melanina del 10% con respecto al tiempo inicial. Esta diferencia es estadísticamente significativa con un valor-p inferior a 0.05.

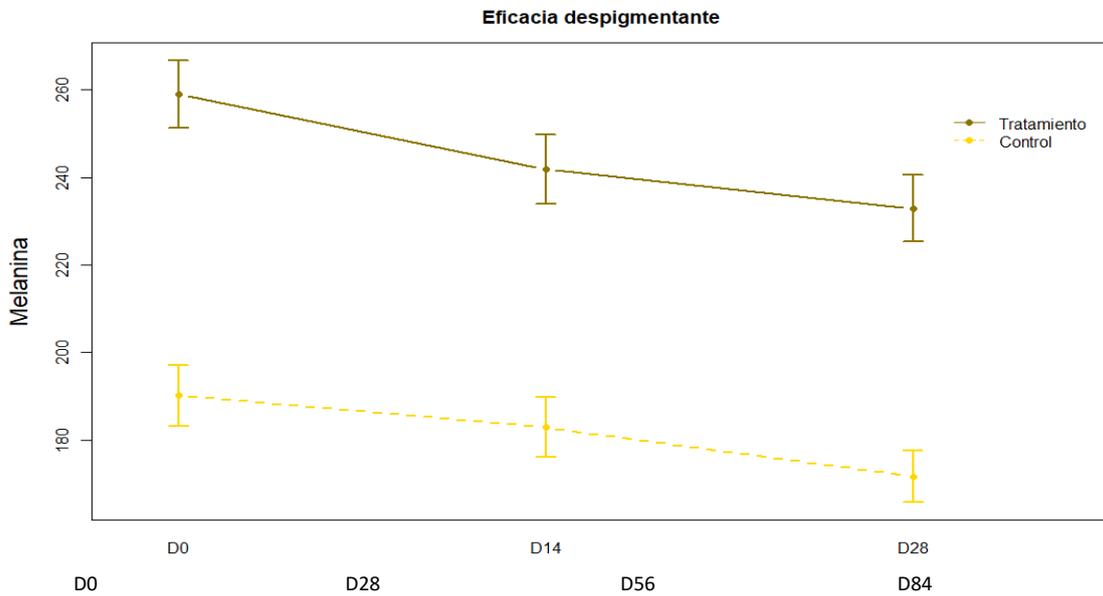


Figura 4. Resultado promedio de índice de melanina ± error estándar en diferentes tiempos experimentales (D0, D14 y D28).

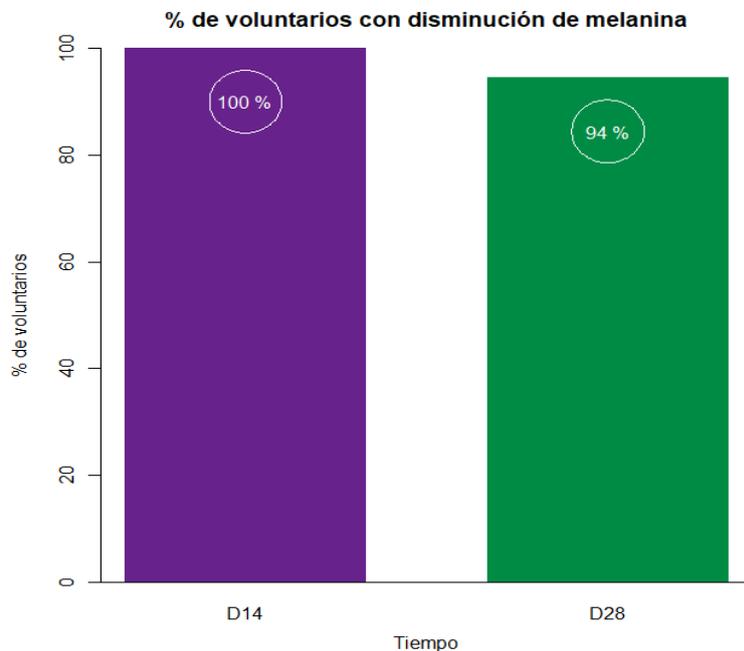


Figura 5. % vol mejora en la disminución de melanina de la zona tratada.

La siguiente tabla muestra la diferencia de la eficacia despigmentante entre zonas a diferentes tiempos experimentales. La tabla muestra el valor promedio, la desviación estándar, el porcentaje de variación en relación al tiempo inicial, el valor-t, el valor-p y la significancia.

	EFICACIA DESPIGMENTANTE		
	Diferencia entre zonas (zona con mancha - zona sin mancha)		
	D0	D14	D28
Promedio	68,85	58,98	61,28
Desviación estándar	34,43	29,18	28,81
% de variación en relación a D0	-	-14%	-11%
t-valor	-	1,60	1,23
P-valor	-	0,11	0,22
Significancia	-	NS	NS

Tabla 3. Análisis estadístico del grado de melanina a diferentes tiempos experimentales (n=22).

- 14 días tras el uso del producto, la diferencia entre la zona tratada y control disminuye un 14% con respecto al tiempo inicial. Esta diferencia no es estadísticamente significativa con un valor-p superior a 0.05.
- 28 días tras el uso del producto, la diferencia entre la zona tratada y control disminuye un 11% con respecto al tiempo inicial. Esta diferencia no es estadísticamente significativa con un valor-p superior a 0.05.

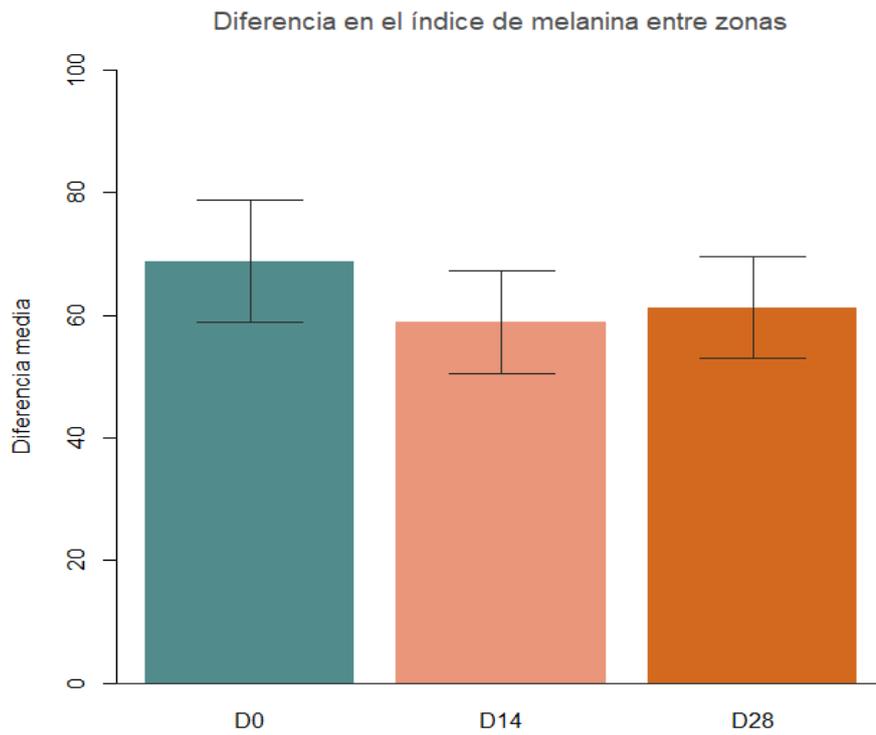


Figura 6. Diferencias medias entre zonas para cada tiempo experimental (D14 y D28).

10.4. Fotografías

Para dar soporte visual y observar la evolución producida en el área experimental debido al uso del producto, fueron tomadas fotografías de los participantes en el estudio con el equipo Visioface® 1000D el primer día y tras 28 días.

Voluntario: V02

D0



D28



Voluntario: V05

D0



D28



Voluntario: V09

D0



D28



Voluntario: V22

D0



D28



Voluntario: V23

D0



D28



10.5. Evaluación subjetiva del producto por parte de los voluntarios



Figura 7. Porcentaje de voluntarios satisfechos con el producto y sus características organolépticas (n=22).

- **Absorción del producto en la piel**

En relación a la velocidad de absorción del producto, el 36% de los voluntarios la consideró muy rápida, el 59% rápida y el 5% lenta.

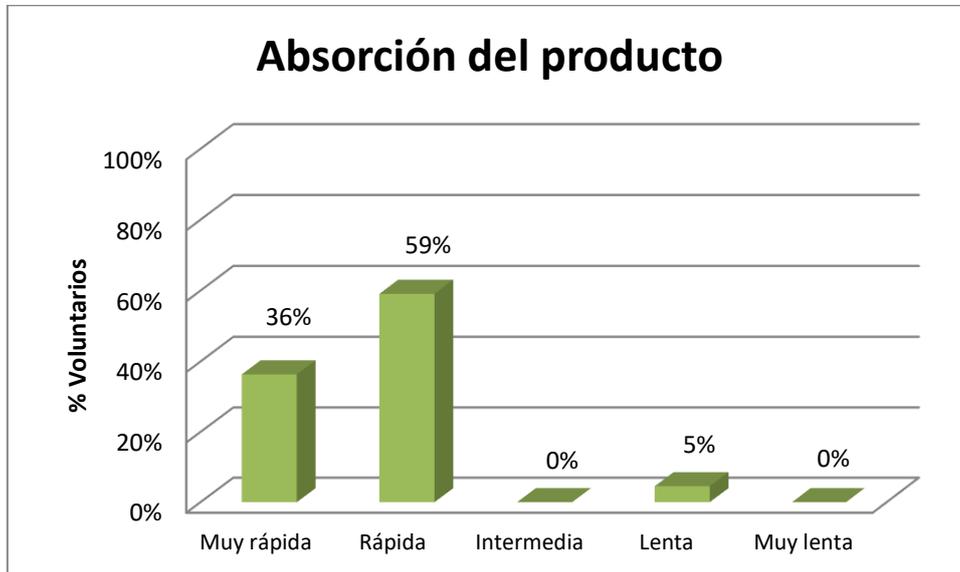


Figura 8. Evaluación subjetiva sobre la absorción del producto por parte de los voluntarios tras 28 días. Escala de frecuencia relativa (n=22).

- **Sensación grasa durante la aplicación**

En relación a la sensación grasa durante la aplicación, el 82% de los voluntarios no notó nada y el 18% notó poca sensación grasa.

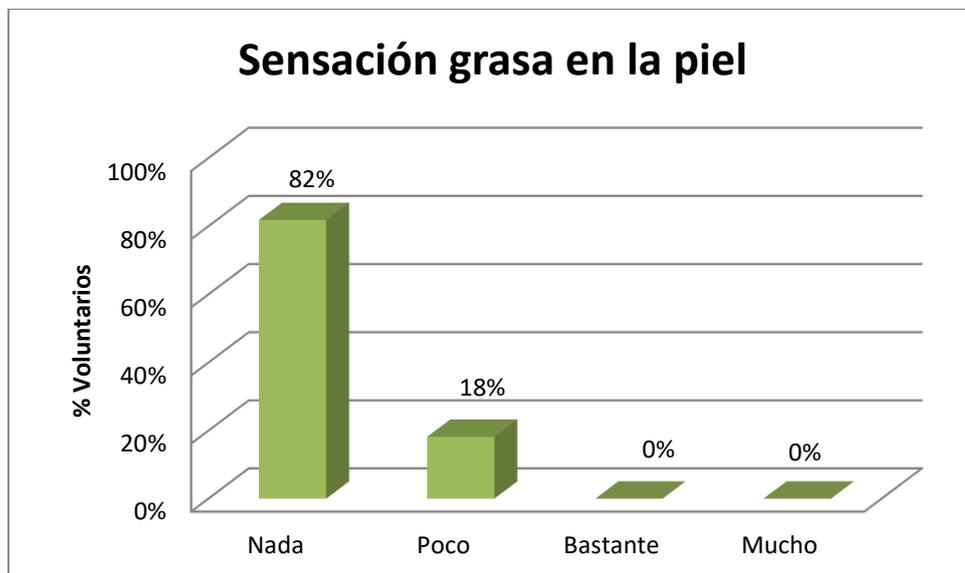


Figura 9. Evaluación subjetiva sobre la sensación grasa del producto durante la aplicación por parte de los voluntarios tras 28 días. Escala de frecuencia relativa (n=22).

- **Residuo graso tras la absorción**

En relación al residuo graso tras la absorción, el 82% de los voluntarios no notó nada, el 9% notó poca sensación grasa y el 9% notó bastante sensación grasa.

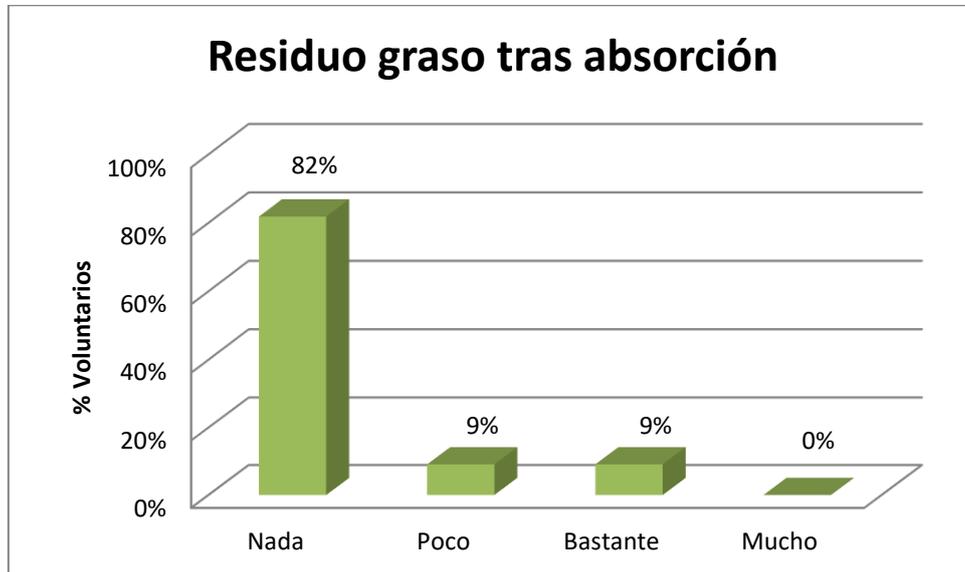


Figura 10. Evaluación subjetiva sobre el residuo graso del producto tras la absorción por parte de los voluntarios tras 28 días.
Escala de frecuencia relativa (n=22).

Evaluación subjetiva de la eficacia del producto tras 28 días de uso por parte de los voluntarios.

La siguiente figura enseña el porcentaje de los voluntarios satisfechos, en diferentes aspectos de la eficacia del producto.

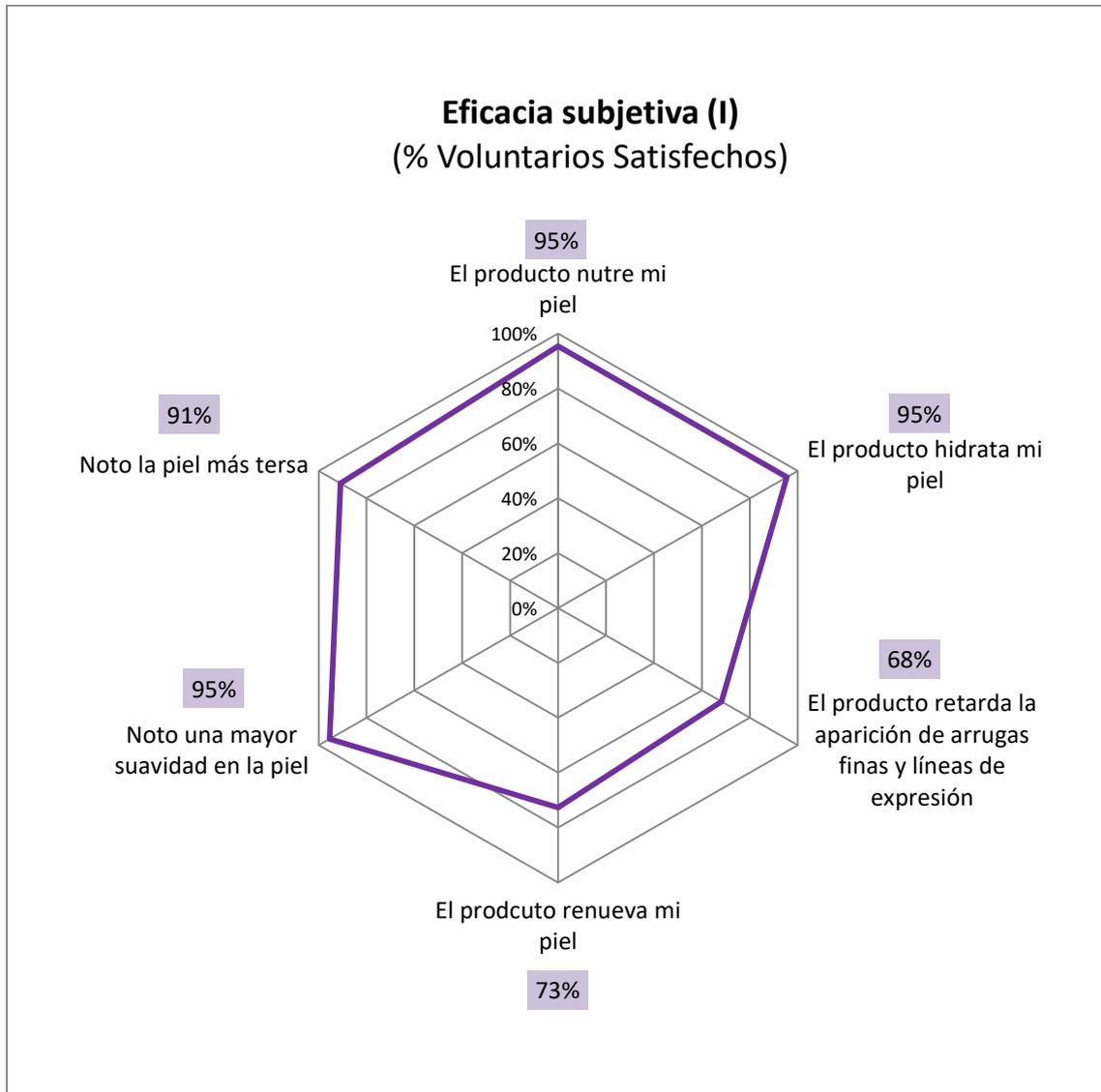


Figura 11. Porcentaje de voluntarios satisfechos con la eficacia del producto (n=22).

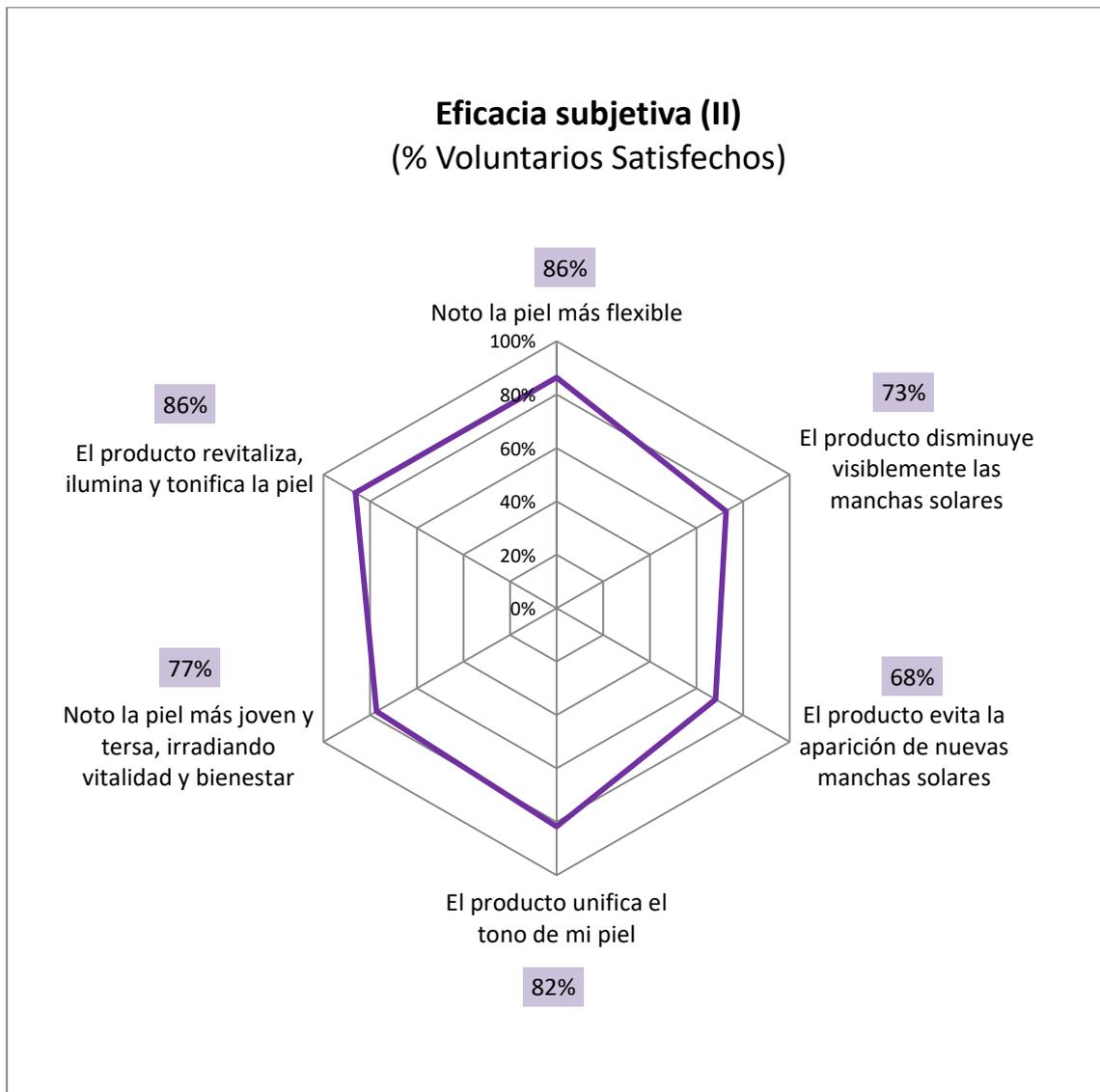


Figura 12. Porcentaje de voluntarios satisfechos con la eficacia del producto (n=22).

Evaluación subjetiva sobre el uso futuro del producto:

- **Calificación del resultado sobre la piel**

Se pidió a los voluntarios que indicasen el grado de satisfacción del producto sobre la piel.

El 55% de los voluntarios se mostraron muy satisfechos con el resultado del producto sobre la piel, el 36% satisfechos y el 9% se mostró indiferente cerca el resultado del producto.

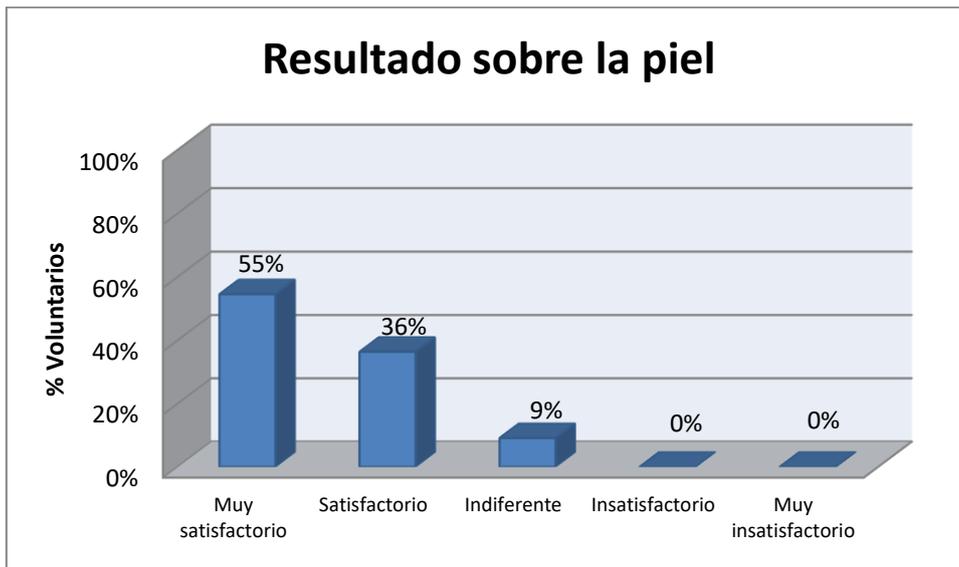


Figura 13. Evaluación subjetiva sobre resultado del producto por parte de los voluntarios a las 4 semanas. Frecuencia relativa en escala de nivel de satisfacción (n=22).

- **Intención de compra**

Se preguntó a los voluntarios si comprarían el producto si el precio fuera adecuado.

El 55% de los voluntarios contestaron que seguramente lo comprarían, el 36% probablemente sí, el 5% no sabe y el 5% probablemente no lo comprarían.

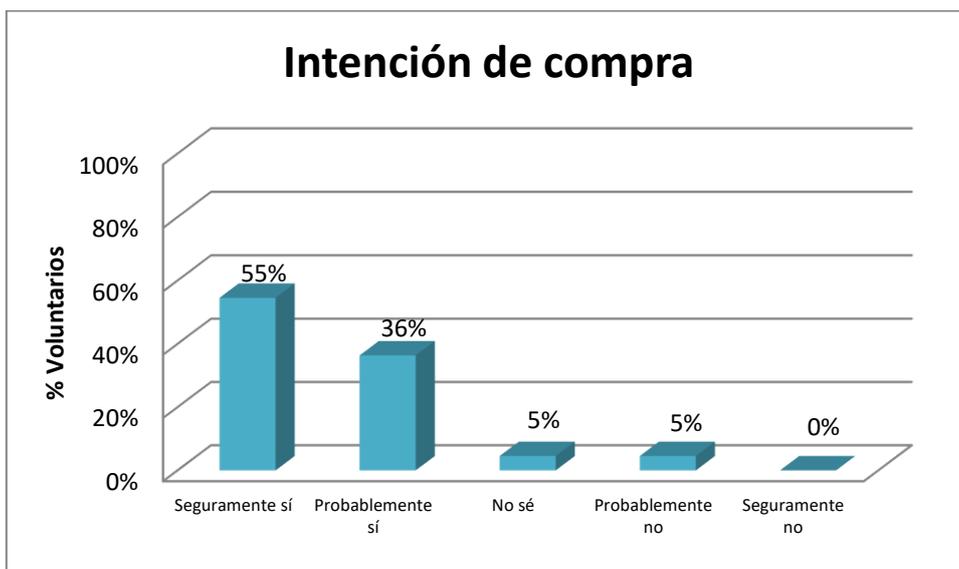


Figura 54. Evaluación subjetiva de la intención de compra (n=22).

- **Cumplimiento de las expectativas**

Se les preguntó a los voluntarios si el producto cumplía con sus expectativas.

El 91% de los voluntarios contestó que el producto cumplió con sus expectativas mientras que el 9% contestó que el producto no cumplió con sus expectativas.

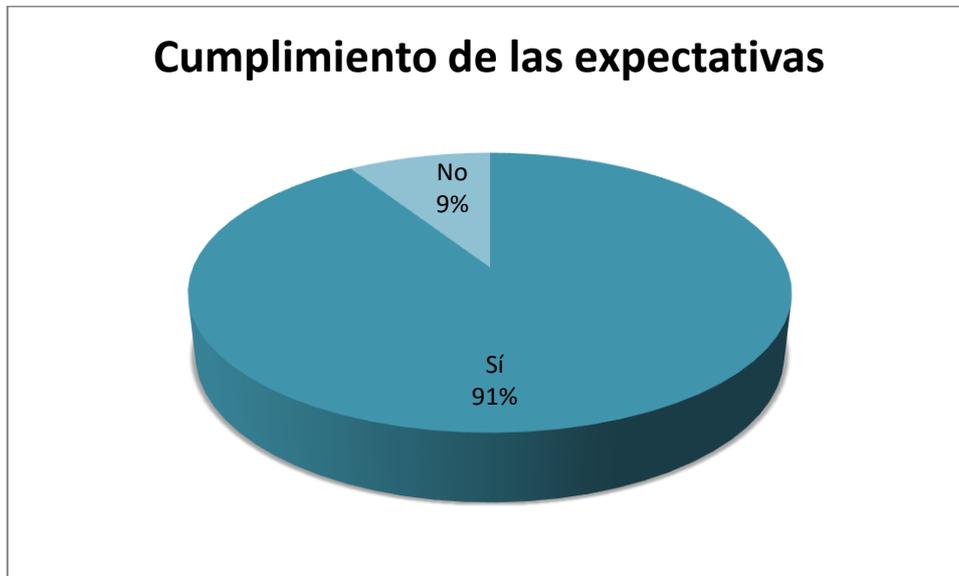


Figura 65. Evaluación subjetiva sobre el cumplimiento con expectativas del producto por parte de los voluntarios (n=22).

Voluntarios		Que me gusta	Que no me gusta
Ref.	Acrónimo		
1	V01	Nutre e hidrata la piel	Nada
2	V02	Disminuye las manchas	La textura
3	V03	La textura y el modo de aplicación	Nada
4	V04	Deja la piel luminosa	Nada
5	V05	Deja la piel más suave	El envase
6	V07	La facilidad de uso	La absorción
7	V08	Su olor y apariencia	El envase
8	V09	Deja la piel nutrida	El modo de aplicación
9	V10	La eficacia despigmentante	La textura
10	V11	Reduce las manchas	El modo de aplicación
11	V12	La eficacia	Nada
12	V13	La absorción y textura	No he notado los resultados esperados
13	V14	La textura	El tamaño del envase
14	V15	Mejora el aspecto de mi piel	Nada
15	V16	Facilidad de aplicación	Nada
16	V17	El aroma, el color y la facilidad de aplicación	La textura
17	V18	La textura	La absorción
18	V19	El olor y la absorción	Nada
19	V20	La eficacia despigmentante	La absorción
20	V21	La textura y extensibilidad en la piel	No he notado los resultados esperados
21	V22	La hidratación y la eficacia	Nada
22	V23	La hidratación y la textura	Nada

Evaluación subjetiva de la tolerancia

El 100% de los voluntarios no mostró ningún síntoma no deseado tras el uso del producto.

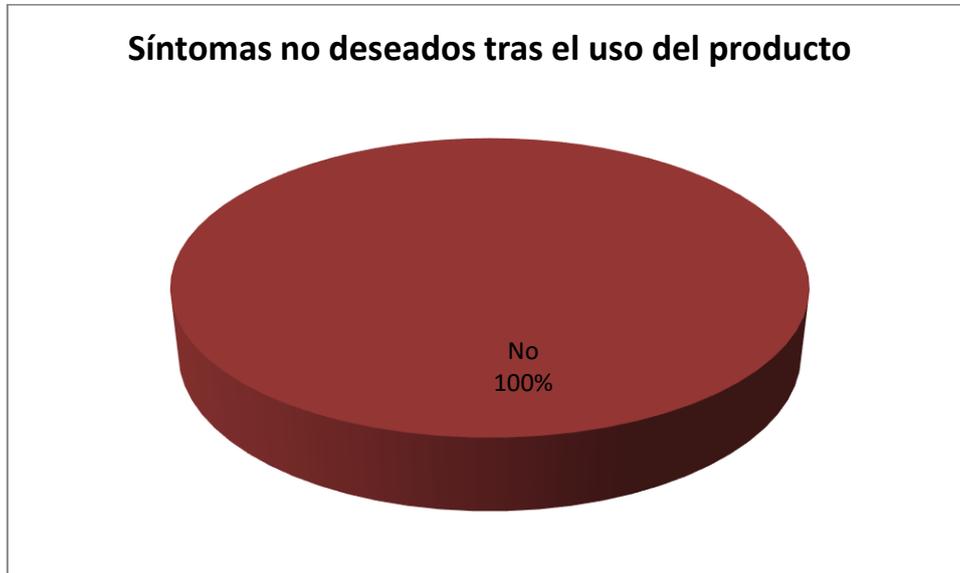


Figura 76. Evaluación subjetiva de la aparición de síntomas no deseados tras 4 semanas de uso del producto (n=22).

11. CONCLUSION

Este ensayo tenía como objetivo determinar la eficacia despigmentante del producto **SKIN LUX ELIXIR WHITENING GLOW**, referencias **M-2233**, en 22 voluntarios durante 28 días, usando el producto según las condiciones normales de uso previstas por el promotor.

Bajo las condiciones experimentales adoptadas y teniendo en cuenta los parámetros instrumentales definidos, se puede concluir:

Tras 14 días:

- **Existe una disminución promedio en el índice de melanina del 7% con respecto al tiempo inicial. Esta diferencia es estadísticamente significativa con un p-valor inferior a 0.05.**
- La diferencia entre la zona tratada y control disminuye un 14% con respecto al tiempo inicial. Esta diferencia no es estadísticamente significativa con un valor-p superior a 0.05.

Tras 28 días:

- **Existe una disminución promedio en el índice de melanina del 10% con respecto al tiempo inicial. Esta diferencia es estadísticamente significativa con un p-valor inferior a 0.05.**
- La diferencia entre la zona tratada y control disminuye un 11% con respecto al tiempo inicial. Esta diferencia no es estadísticamente significativa con un valor-p superior a 0.05.
- Mediante la evaluación dermatológica, el índice MASI de las manchas disminuye un promedio del 10% en comparación con el tiempo inicial. Esta diferencia no es estadísticamente significativa con un valor-p superior a 0.05.

De acuerdo con el examen clínico realizado por el dermatólogo, ningún voluntario mostró alteraciones tras 28 días de uso continuado del producto.

La mayoría de los voluntarios ha tenido una opinión positiva sobre las características organolépticas, donde el 91% de los voluntarios se mostraron satisfechos con la opinión general del producto.

En relación a la eficacia subjetiva del producto tras 28 días de uso continuado, la mayoría de los voluntarios se mostró satisfecho y para un 91% de los voluntarios el producto cumplió con sus expectativas.

El producto puede reivindicar:

"Testado bajo control dermatológico"

12. CONSERVACIÓN DE DOCUMENTACIÓN Y MUESTRAS

La siguiente documentación relativa al estudio será almacenada en las instalaciones de Zurko Research siguiendo lo establecido en ISO 9001:2005:

- Protocolo de Estudio y sus modificaciones (firmados).
- Datos primarios.
- Informe final.
- Documentación del cliente.

La documentación se almacenará durante 5 años. Transcurrido dicho plazo, se consultará al cliente la posibilidad de prórroga debida a la comercialización del producto de estudio. En caso de no recibir respuesta será destruida.

La muestra del producto testado se almacenará en la muestroteca de Zurko Research durante 1 año. Transcurrido dicho plazo se eliminará mediante el procedimiento habitual de gestión de residuos para este tipo de productos.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. The SCCS'S Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Substances and their Safety Evaluation 9th Revision.
2. www.cosmeticsinfo.org
3. JONES, L. V., PEYRAM D.R. and THURSTONE L. L. Development of a scale for measuring soldiers' food preferences. *Food Research*, 20, 1955, pp. 512-520.

FIRMAS

Investigadora: Lorena Bellas Domínguez, Bióloga. Yo, la abajo firmante, Lorena Bellas Domínguez, declara que este estudio ha sido realizado bajo mi responsabilidad y bajo los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (Structure and Content of Clinical Study Reports from ICH Harmonized Tripartite Guideline; Guideline for good clinical practice E6 (R2) of June 14th 2017, EMA/CHMP/ICH/135/1995 of May 1st 1996, European Parliament and Council Guideline 2001/20/CE – May 1st 2001).

- Los resultados presentados reflejan exactamente y completamente los datos del estudio.

Firma:

Dermatóloga: Eliana San Juan Lasser. N° de Colegiado: 283805700.

Firma:

Responsable del área de Gestión de Calidad: Andrea Gómez Herranz, Técnico de Garantía de Calidad. Yo, la abajo firmante, Andrea Gómez Herranz, declaro que este estudio ha sido revisado de acuerdo con los procedimientos de Garantía de Calidad y bajo los principios de las ICH Buenas Prácticas Clínicas (Guideline for good clinical practice E6 (R2) of June 14th 2017, EMA/CHMP/ICH/135/1995 of May 1st 1996, European Parliament and Council Guideline 2001/20/CE – May 1st 2001).

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

Firma:

ANEXOS

Anexo I: Información relativa a los voluntarios

Voluntarios		Edad (Años)	Sexo F=mujer M=hombre	Tipo de piel (R/S)	Uso habitual	
Ref.	Acrónimo				Producto	Marca
1	V01	64	F	S	No	-
2	V02	65	F	S	Sí	Nivea
3	V03	51	F	R	No	-
4	V04	65	F	S	Sí	Clarins
5	V05	64	F	S	No	-
6	V07	49	F	S	Sí	Nivea
7	V08	62	F	R	No	-
8	V09	57	F	R	No	-
9	V10	47	F	S	No	-
10	V11	49	F	S	Sí	Bella Aurora
11	V12	53	F	S	No	-
12	V13	50	F	R	No	-
13	V14	55	F	R	No	-
14	V15	48	F	S	No	-
15	V16	35	F	R	Sí	Vichy
16	V17	50	F	S	Sí	Postquam
17	V18	54	F	R	Sí	Baba de Caracol
18	V19	60	F	S	Sí	Nivea
19	V20	62	F	S	Sí	Sanalo
20	V21	35	F	R	Sí	Martiderm
21	V22	48	F	S	No	-
22	V23	53	F	R	No	-

R= Resistente S= Sensible

Anexo II: Resultados de eficacia

- Evaluación dermatológica de la intensidad de las manchas: Índice MASI

Ref.	Acrónimo	D0	D28
1	V01	3,70	1,60
2	V02	0,90	0,90
3	V03	2,40	2,40
4	V04	11,20	11,20
5	V05	2,70	1,80
6	V07	1,80	1,50
7	V08	2,40	2,40
8	V09	0,90	0,60
9	V10	5,60	3,70
10	V11	0,90	0,60
11	V12	0,90	0,90
12	V13	0,60	0,30
13	V14	0,70	0,40
14	V15	1,00	0,90
15	V16	1,60	1,60
16	V17	0,90	0,60
17	V18	4,30	7,40
18	V19	2,10	2,70
19	V20	5,10	3,90
20	V21	4,20	3,60
21	V22	5,10	3,00
22	V23	3,80	4,60

- Índice de melanina zona tratamiento (Mancha)

Ref.	Acrónimo	D0	D14	D28
1	V01	340,00	344,33	345,00
2	V02	286,00	278,33	275,00
3	V03	316,33	287,33	273,33
4	V05	322,00	258,00	233,00
5	V07	328,00	321,33	310,33
6	V08	348,00	336,00	315,33
7	V11	226,33	220,00	217,00
8	V12	244,00	225,33	235,33
9	V13	162,00	149,67	151,33
10	V14	281,33	269,33	269,67
11	V15	178,00	172,67	164,33
12	V16	181,00	172,33	163,00
13	V17	241,33	238,67	224,67
14	V18	241,33	234,00	235,33
15	V19	196,33	189,67	184,67
16	V20	279,00	251,67	206,00
17	V21	254,00	250,67	231,00
18	V23	236,33	154,33	157,67

V04, V09, V10 y V22 son Outliers por tanto no se han analizado los datos.

- Índice de melanina zona control (zona adyacente a mancha)

Ref.	Acrónimo	D0	D14	D28
1	V01	274,67	270,33	238,67
2	V02	230,33	234,67	221,00
3	V03	241,00	240,67	180,00
4	V05	166,67	159,67	153,00
5	V07	285,67	259,33	262,67
6	V08	222,67	216,67	202,00
7	V11	185,00	158,67	157,00
8	V12	171,00	173,00	165,67
9	V13	137,67	131,33	124,00
10	V14	242,00	225,67	216,33
11	V15	145,67	141,67	140,00
12	V16	120,00	123,67	127,33
13	V17	165,00	156,67	128,33
14	V18	213,00	197,67	195,67
15	V19	116,67	113,33	110,67
16	V20	214,67	179,67	169,33
17	V21	163,67	183,67	167,00
18	V23	126,67	125,67	130,33

V04, V09, V10 y V22 son Outliers por tanto no se han analizado los datos.

Anexo III: Resultados del cuestionario subjetivo

Aspecto	OPINIÓN GENERAL					Apariencia				
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	19	1	2	0	0	20	1	1	0	0
% de voluntarios	86%	5%	9%	0%	0%	90%	5%	5%	0%	0%
Aspecto	Aroma/ Perfume					Color				
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	16	5	1	0	0	17	3	2	0	0
% de voluntarios	73%	23%	5%	0%	0%	77%	14%	9%	0%	0%
Aspecto	Textura					Extensibilidad sobre la piel				
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	17	4	1	0	0	18	4	0	0	0
% de voluntarios	77%	18%	5%	0%	0%	82%	18%	0%	0%	0%
Aspecto	Comodidad del envase					Facilidad de uso del envase				
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	14	4	3	0	0	14	4	3	0	0
% de voluntarios	68%	18%	14%	0%	0%	68%	18%	14%	0%	0%

Aspecto	Resistencia y adecuación del envase					Dosificación adecuada del envase				
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	18	1	3	0	0	13	6	2	1	0
% de voluntarios	82%	5%	14%	0%	0%	59%	27%	9%	5%	0%

Aspecto	Atractivo del envase				
Opinión	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	20	0	2	0	0
% de voluntarios	59%	27%	9%	5%	0%

Aspecto	El producto nutre mi piel					El producto hidrata mi piel				
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	10	11	1	0	0	12	9	1	0	0
% de voluntarios	45%	50%	5%	0%	0%	55%	41%	5%	0%	0%
Aspecto	El producto retarda la aparición de arrugas finas y líneas de expresión					El producto renueva la piel				
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	4	11	7	0	0	7	9	6	0	0
% de voluntarios	18%	50%	32%	0%	0%	32%	41%	27%	0%	0%
Aspecto	Noto mayor suavidad en la piel					Noto mi piel tersa				
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	10	11	1	0	0	8	12	2	0	0
% de voluntarios	45%	50%	5%	0%	0%	36%	55%	9%	0%	0%
Aspecto	Noto mi piel más flexible					El producto disminuye visiblemente las manchas solares				
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	9	10	3	0	0	10	6	5	1	0
% de voluntarios	41%	45%	14%	0%	0%	45%	27%	23%	5%	0%

Aspecto	El producto evita la aparición de nuevas manchas solares					El producto unifica el tono de mi piel				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	7	8	7	0	0	9	9	4	0	0
% de voluntarios	32%	36%	32%	0%	0%	41%	41%	18%	0%	0%
Aspecto	El producto hace que la piel luzca más joven y tersa, irradiando vitalidad y bienestar					El producto revitaliza, ilumina y tonifica la piel				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Opinión	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Número de voluntarios	10	7	5	0	0	10	9	3	0	0
% de voluntarios	45%	32%	23%	0%	0%	45%	41%	14%	0%	0%

Documento confidencial- Propiedad de Zurko Research