

**Valutazione *in vitro* dell'attività rigenerante
di un prodotto cosmetico**

***In vitro evaluation of the regenerating activity
of a cosmetic product***

RDV SRL

AQ002 - GEL CORPO

**Protocollo n°
Report no.**

2113N03V1-1

**Luogo e data del rilascio: MILANO – 17/01/2022
Place and date of issue: MILAN – 17/01/2022**



PREMESSA

I protocolli scientifici sono verificati ed approvati dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) di Bio Basic Europe S.r.l., le cui funzioni, composizioni e procedure sono descritte nel documento "Statuto-Regolamento" (All. B). Il CTS verifica la completezza del protocollo, conferma l'adeguatezza della documentazione e la conformità delle procedure e delle metodologie seguite nella progettazione e sviluppo del progetto di ricerca, in conformità con le normative vigenti. Il protocollo scientifico è verificato da almeno i seguenti membri obbligatori del CTS:

- a) Il Presidente e/o il Vice Presidente e Direttore Tecnico Scientifico di Bio Basic Europe S.r.l.
- b) Il Responsabile Scientifico dell'Università degli Studi di Pavia
- c) L'esperto di Bio Basic Europe S.r.l. a seconda della materia oggetto di parere

Il report definitivo è firmato dal Responsabile di Laboratorio ed in seguito dal Direttore Tecnico Scientifico di Bio Basic Europe S.r.l., che attesta la validità del documento con firma digitale.

PERSONE RESPONSABILI DELLA FIRMA DEL REPORT

Direttore Tecnico Scientifico

Dott. CLAUDIO ANGELINETTA, Vice Presidente del Comitato Tecnico Scientifico, Direttore Tecnico Scientifico Bio Basic Europe, Chimico/Cosmetologo. Laurea in Chimica, specializzazione in Scienza e Tecnologia Cosmetiche presso l'Università degli Studi di Milano.

Responsabile Laboratorio

Dott. RICCARDO VICINI, Responsabile Laboratorio Vitro Bio Basic Europe. Laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutico, Ph.D. in Scienze Biomediche – curriculum Farmacologia e Tossicologia presso l'Università degli Studi di Pavia.

INFORMAZIONI LEGALI E CONTRATTUALI

- I protocolli sono redatti secondo le normative vigenti, le linee guida del Comitato Tecnico Scientifico e le disposizioni dei contratti di ricerca in vigore tra Bio Basic Europe S.r.l. e l'Università degli Studi di Pavia (Contratto del 01/09/2019 con il Dip. di Biologia e Biotecnologie L. Spallanzani/Contratto del 24/09/2019 con il Dip. di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense e successivi rinnovi).
- Questa sperimentazione è stata eseguita presso Bio Basic Lab Parco tecnico Scientifico, Università degli studi di Pavia. seguendo le linee guida dettate dal Comitato Tecnico Scientifico.
- Tutti i diritti sono riservati. Il presente report è un 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., inclusi testi, immagini, loghi, grafici, dati, risultati, riferimenti ai soggetti coinvolti nello studio.
- Copia del presente documento e della documentazione relativa alle prove eseguite sul campione verranno conservate negli archivi informatici del laboratorio per un periodo minimo di 4 anni.
- In base all'esperienza di Bio Basic Europe, si consiglia di verificarne ogni tre anni l'armonizzazione con eventuali aggiornamenti normativi.
- Il campionamento è stato eseguito dal cliente. Bio Basic Europe S.r.l. non si assume alcuna responsabilità circa la corrispondenza dei dati analitici tra il campione ricevuto e l'intero lotto o partita da cui lo stesso è stato prelevato.
- I campioni analizzati non vengono conservati salvo diverse indicazioni o comunicazioni scritte da parte del cliente o eventuale presenza di campioni integri aggiuntivi, se disponibili.
- I risultati espressi nel presente documento sono da riferirsi solo ed esclusivamente al campione sottoposto all'analisi, così come ricevuto.
- Il laboratorio declina ogni responsabilità relativa alle informazioni fornite dal cliente riportate nel presente documento che possono avere influenza sulla validità dei risultati.
- Il presente test è stato effettuato da: Dott.ssa MARTINA DISPARI, Tecnico Laboratorio Vitro Bio Basic Europe, Laurea in Biologia sperimentale e applicata, Università degli Studi di Pavia.

- Il presente report tecnico è stato redatto da: Dott. RICCARDO VICINI, Responsabile Laboratorio Vitro Bio Basic Europe, Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Ph.D. in Scienze Biomediche – curriculum Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi di Pavia.

PREMISE

The scientific protocols are assessed and approved by the Technical Scientific Committee (TSC) of "Bio Basic Europe S.r.l.", whose functions, composition and procedures are described in the document "Statute-Regulation" (Annex B). The TSC ensures the completeness of the protocol, certifies the adequacy of the documentation and the compliance of the procedures and methodologies adopted in the design and development of the research project, according to the applicable law. The scientific protocol is verified by at least the following mandatory CTS members:

- a) The President and/or the Vice President and Technical Scientific Director of Bio Basic Europe S.r.l.
- b) The Scientific Research Manager of Pavia University
- c) The expert of Bio Basic Europe S.r.l., according to the area of study

The final report is signed by the Head of the Laboratory and subsequently by the Scientific Technical Director of Bio Basic Europe S.r.l., who certifies the validity of the document with digital signature.

PERSONS RESPONSIBLE FOR THE REPORT SIGNATURE

Technical Scientific Director

CLAUDIO ANGELINETTA, Vice President of the CTS, Bio Basic Europe Technical Scientific Director, Chemist/Cosmetologist. Degree in Chemistry, specialized in Cosmetic Science and Technology at the University of Milan.

Head of the Laboratory

RICCARDO VICINI, Head of In Vitro Bio Basic Europe Laboratory, Degree in Pharmaceutical Chemistry and Technology, Ph.D. in Biomedical Sciences - Pharmacology and Toxicology curriculum, University of Pavia.

LEGAL AND CONTRACTUAL INFORMATION

- The protocols are drafted according to the current legislation, guidelines issued by the Technical Scientific Committee and the provisions of the existing research contracts between Bio Basic Europe S.r.l. and the University of Pavia (Contract with the Dept. of Biology and Biotechnology dated 09th Sept. 2019/Contract with the Dept. of Public Health, Experimental and Forensic Medicine dated 24th Sept. 2019 and following renewals).
- This test was performed at Bio Basic Lab Parco tecnico Scientifico, Pavia University following the guidelines issued by the Technical Scientific Committee.
- All rights are reserved. This report is a scientific technical document protected by Copyright. No part of it can be reproduced in any way without the preventive authorization written of Bio Basic Europe S.r.l., including texts, images, logos, graphics, data, results, references to any subject involved in the study.
- A copy of this report and of the documentation concerning the test performed on the sample will be electronically stored by the laboratory for a minimum period of 4 years.
- Based on Bio Basic Europe experience, it is recommended to check every three years its compliance with regulatory updates.
- Sampling was performed by the client. Bio Basic Europe S.r.l. assumes no responsibility for the correspondence of the analytical data between the sample received and the entire lot or batch from which it was taken.
- The samples under investigation are not stored unless otherwise indicated or requested in written by the client or in presence of additional intact samples, if available.
- The results expressed in this document shall be referred only and exclusively to the sample subjected to investigation, as received by Bio Basic Europe.

- *The laboratory declines all responsibility for the information provided by the client contained in this document, which may have an influence on the validity of the results.*
- *This test was performed by MARTINA DISPARI, Bio Basic Europe In Vitro Laboratory Technician, Degree in Experimental and Applied Biology, University of Pavia.*
- *This final technical report was drafted by RICCARDO VICINI, Head of In Vitro Bio Basic Europe Laboratory, Degree in Pharmaceutical Chemistry and Technology, Ph.D. in Biomedical Sciences - Pharmacology and Toxicology curriculum, University of Pavia.*

INDICE - INDEX

SOMMARIO - SUMMARY	5
SCOPO – AIM.....	5
MATERIALI E METODI – MATERIALS AND METHODS	6
RISULTATI - RESULTS	7
CONCLUSIONI - CONCLUSIONS.....	9
BIBLIOGRAFIA - BIBLIOGRAPHY	10

ALL. A – ANNEX A: INFORMAZIONI DEI PRODOTTI – LISTA INGREDIENTI
PRODUCTS INFORMATION - INGREDIENT LIST

ALL. B – ANNEX B: COMITATO TECNICO SCIENTIFICO STATUTO – REGOLAMENTO
TECHNICAL SCIENTIFIC COMMITTEE STATUTE – REGULATION

SOMMARIO - SUMMARY

L'attività rigenerante del prodotto testato è stata valutata misurando la sua capacità di stimolare la produzione di proteine in colture cellulari di fibroblasti umani. È stato dapprima eseguito un saggio preliminare di vitalità cellulare allo scopo di individuare le concentrazioni del prodotto su cui condurre il dosaggio successivo. In base ai risultati ottenuti, si è deciso di eseguire il dosaggio delle proteine usando le concentrazioni di 1.0, 0.5, 0.25 mg/ml.

Una serie di cellule è stata mantenuta in terreno e non è stata trattata (NC, controllo negativo), una serie è stata trattata con una sostanza in grado di stimolare la produzione di proteine (PC, controllo positivo), una serie è stata trattata con il prodotto testato alle concentrazioni scelte. Al termine del tempo di contatto è stato eseguito il dosaggio delle proteine totali.

Dai risultati ottenuti è emerso che il prodotto testato è in grado di aumentare significativamente la quantità di proteine a tutte le concentrazioni testate dopo 24 ore di contatto.

The regenerating activity of the tested product has been assessed by measuring its ability to induce the production of proteins in cell cultures of human fibroblasts. We performed a preliminary cell viability assay in order to choose the concentrations of the product to use in the proteins dosage. According to the results of this test, we decided to perform the proteins assay using concentrations of 1.0, 0.5 and 0.25 mg/ml.

One series of cells was kept in culture medium and was not treated (NC, negative control), one series of cells was treated with a substance with known regenerating activity (PC, positive control), one series of cells was treated with the tested product at the chosen concentrations. At the end of the contact time, we performed the dosage of total proteins.

The results have shown the ability of the tested product to significantly increase the quantity of proteins at all tested concentrations after 24 hours of contact.

SCOPO – AIM

Lo scopo del test è quello di valutare se il prodotto testato, a differenti concentrazioni, sia in grado di stimolare la produzione di proteine *in vitro*. Si ritiene che tale capacità renda il prodotto un potenziale candidato rigenerante *in vivo*.

The aim of the test is to assess whether the tested product, at different concentrations, is able to increase the production of proteins in vitro. It is believed that this ability makes the product a potential regenerating candidate in vivo.

MATERIALI E METODI – MATERIALS AND METHODS

Colture cellulari

Il test è stato condotto su fibroblasti umani (NHDF) coltivati in DMEM (Dulbecco's modified Eagle medium) contenente 10% di siero fetale bovino (FBS) e 1% di antibiotici (penicillina e streptomina) ed incubati in condizioni di coltura standard (37°C, 5% CO₂). Sono state applicate le buone pratiche per la coltivazione di cellule.

Valutazione della vitalità cellulare

Prima del dosaggio delle proteine è stato condotto un saggio di vitalità cellulare, allo scopo di scegliere le concentrazioni su cui eseguire il dosaggio successivo. La vitalità cellulare è stata valutata mediante test MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide], un composto tetrazolico di colore giallo che viene ridotto dalle cellule in formazano di colore viola. Questa conversione è causata dal NADPH o dal NADH prodotto dalle deidrogenasi presenti nelle cellule metabolicamente attive. Le cellule sono state trattate con MTT (1 mg/ml) ed incubate per 3 ore a condizioni standard. Al termine di questo periodo la soluzione di MTT è stata eliminata ed in ciascuno pozzetto sono stati aggiunti 100 µl di isopropanolo per sciogliere i cristalli di formazano formati. L'assorbanza (densità ottica, OD) è stata determinata mediante lettura allo spettrofotometro alla lunghezza d'onda di 570 nm.

Dosaggio delle proteine totali

Le cellule sono state seminate e trattate con le concentrazioni del prodotto testato scelte in base ai risultati del test di citotossicità preliminare. Una serie di cellule non è stata trattata e mantenuta in terreno (NC, controllo negativo), una serie è stata trattata con una sostanza a nota azione rigenerante (PC, controllo positivo). Sono stati valutati i tempi di contatto di 24, 48 e 72 ore. Al termine di questi tempi le cellule sono state lisate per recuperare il contenuto citoplasmatico su cui effettuare il dosaggio delle proteine totali. Per il dosaggio delle proteine è stato utilizzato un metodo che si basa su una modificazione del saggio di Lowry e si basa sulla reazione delle proteine con un sale di rame in ambiente basico e successiva riduzione del reagente di Folin da parte dei prodotti della prima reazione. Si sviluppa un prodotto colorato che viene quantificato mediante lettura spettrofotometrica a 650 nm.

Cell line and culture conditions

The test was performed on human fibroblasts (NHDF) cultured in DMEM (Dulbecco's modified Eagle medium) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% antibiotics (penicillin and streptomycin) and incubated at standard culture conditions (37°C, 5% CO₂). Good cell culture practices were used.

Evaluation of cell viability

In order to choose the concentrations of the product to use for the analysis of proteins, we performed a preliminary cell viability assay. The cell viability was evaluated through a MTT test [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide], a yellow compound that is bio-reduced by cells into a purple colored formazan product. This conversion is accomplished by NADPH or NADH produced by dehydrogenase enzymes in metabolically active cells. The cells were treated with MTT (1 mg/ml) and incubated for 3 hours at standard culture conditions. After this period, the solution of MTT was discarded and 100 µl of isopropanol were added in each well in order to dissolve the formazan crystals. The absorbance (optical density, OD) was determined spectrophotometrically at 570 nm wavelength.

Dosage of total proteins

The cells were seeded and treated with the concentrations of the tested product chosen on the basis of the results of the preliminary cytotoxicity test. One series of cells was not treated and maintained in medium (NC, negative control), one series was treated with a substance with a well-known regenerating activity (PC, positive control). We evaluated the contact times of 24, 48 and 72 hours. At the end of these times the cells were lysed to recover the cytoplasmic content on which to carry out the measurement of the total proteins. For the dosage of proteins we used a method based on the well-documented Lowry assay. The assay is based on the reaction of proteins with an alkaline copper tartrate solution and Folin reagent. There are two steps which lead to color development: the reaction between protein and copper in an alkaline medium, and the subsequent reduction of Folin reagent by the copper-treated protein. The coloured product can be quantified through spectrophotometric reading at 650 nm.

RISULTATI - RESULTS

Valutazione preliminare della vitalità cellulare Preliminary cell viability evaluation

	CAMPIONE / SAMPLE (mg/ml)							
	0,0078	0,0156	0,0313	0,0625	0,125	0,25	0,5	1,0
Vitalità cellulare (%) Cell viability (%)	108,19	108,19	111,41	114,36	117,78	114,02	116,00	113,01

L'assorbanza (OD) misurata a 570 nm è proporzionale alla vitalità cellulare. Le percentuali riportate in tabella sono state calcolate in base ai valori di OD a 570 nm e considerando come 100% la OD delle cellule non trattate.

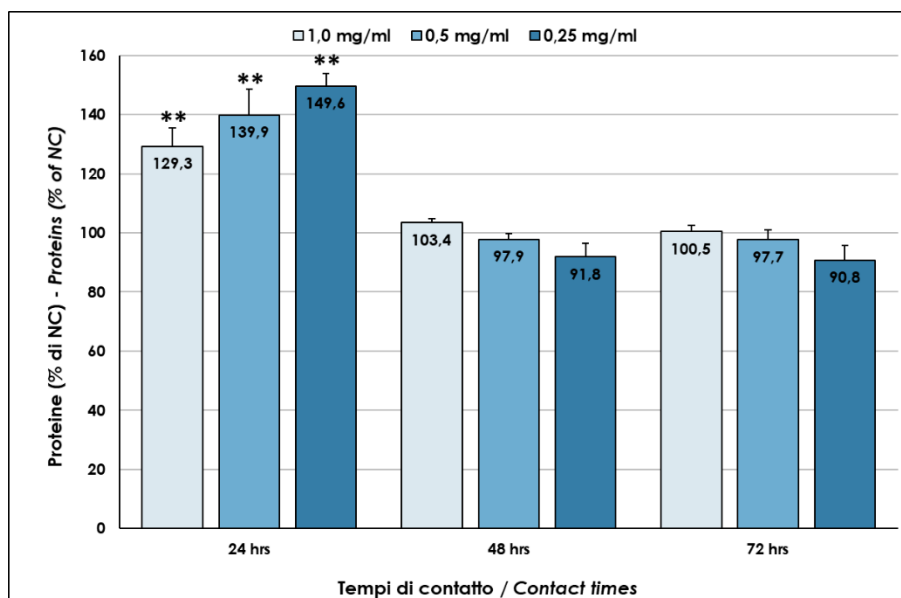
The absorbance (OD) measured at 570 nm is proportional to cell viability. Percentages in the table are calculated using the absorbance values at 570 nm and considering as 100% the OD of untreated cells.

In base ai risultati ottenuti, per effettuare il dosaggio delle proteine si è deciso di utilizzare le concentrazioni di 1.0, 0.5 and 0.25 mg/ml.

Based on obtained results, we decided to perform the protein assay using the concentrations of 1.0, 0.5 and 0.25 mg/ml.

Dosaggio delle proteine Dosage of proteins

Tempo Time	Proteine totali (% di NC) Total proteins (% of NC)		
	Campione (mg/ml) / Sample (mg/ml)		
	1,00	0,50	0,25
24 hrs	129,29	139,87	149,63
48 hrs	103,43	97,85	91,84
72 hrs	100,46	97,69	90,78



Il dosaggio proteico è stato effettuato su un numero uguale di cellule per ciascun trattamento. I valori di assorbanza misurati a 650 nm sono direttamente proporzionali alla quantità di proteine prodotte dalle cellule. Le percentuali riportate in tabella sono state calcolate in base ai valori di OD a 650 nm e considerando come 100% la OD delle cellule di controllo non trattate (NC). I valori sono espressi come media \pm deviazione standard. L'elaborazione statistica dei dati è stata eseguita mediante test del t di Student. Sono considerati significativi valori di $p < 0.05$. * $p < 0.05$ vs NC; ** $p < 0.01$ vs NC.

The protein assay was performed on the same numbers of cells for each treatment. The absorbance values measured at 650 nm are directly proportional to the quantity of proteins produced by the cells. Percentages in the table are calculated using the absorbance values at 650 nm and considering as 100% the OD of untreated cells (NC). The values are expressed as means \pm standard deviation. Statistical data processing was performed by Student's t-test. We considered significant values of $p < 0.05$. * $p < 0.05$ vs NC; ** $p < 0.01$ vs NC.

Il prodotto testato è in grado di aumentare significativamente il contenuto di proteine alle concentrazioni testate di 1.0, 0.5 e 0.25 mg/ml dopo 24 ore di contatto.

The tested product has proved to significantly increase the protein content at tested concentrations of 1.0, 0.5 and 0.25 mg/ml after 24 hours of contact.

CONCLUSIONI - CONCLUSIONS

I risultati ottenuti dimostrano un effetto RIGENERANTE *in vitro* del prodotto **AQ002 - GEL CORPO**. Il prodotto testato aumenta significativamente il contenuto di proteine in colture di fibroblasti umani.

*The results obtained by the test demonstrate the REGENERATING effect in vitro of the product **AQ002 - GEL CORPO**. The tested product increases the proteins content in cell cultures of human fibroblasts exposed.*

Responsabile Laboratorio
Head of Laboratory

Dr. Riccardo VICINI



Direttore Tecnico Scientifico
Technical Scientific Director

Dr. Claudio ANGELINETTA



BIBLIOGRAFIA - BIBLIOGRAPHY

"Regulation (EC) no. 1223/2009 of the European Parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products".

"Declaration of Helsinki - ethical principles for medical research involving human subjects adopted by the 18th wma general assembly, Helsinki, Finland, june 1964, and consecutive amendments (last amendment: 64th wma general assembly, Fortaleza, Brasil, Oc".

"GUIDELINES FOR COSMETIC PRODUCT CLAIM SUBSTANTIATION Revising and expanding the Colipa Guidelines on Efficacy (2001/rev. 2008) 22 May 2019 Cosmetics Europe – The personal care association".

Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., and Randall, R. J., "Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent," Journal of Biological Chemistry, 193 (1951): 265275.

Peterson, Gary L., "Review of the Folin Phenol Protein Quantitation Method of Lowry, Rosebrough, Farr, and Randall," Analytical Biochemistry, 100 (1979): 201220.

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

INFORMAZIONI DEI PRODOTTI – LISTA INGREDIENTI
PRODUCTS INFORMATION - INGREDIENT LIST

PRODOTTO TESTATO – TESTED PRODUCT

AQ002 - GEL CORPO

INCI

AQUA (WATER), ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, ZINC GLUCONATE, COPPER GLUCONATE, MANGANESE GLUCONATE, FERROUS GLUCONATE, CALCIUM GLUCONATE, MAGNESIUM GLUCONATE, METHYLSILANOL MANNURONATE, CITRUS AURANTIUM AMARA FLOWER WATER (CITRUS AURANTIUM AMARA (BITTER ORANGE) FLOWER WATER), ALOE BARBADENSIS LEAF JUICE*, HYDROLYZED WHEAT PROTEIN, SODIUM CHLORIDE, GLYCERIN, SODIUM HYDROXIDE, SODIUM DEHYDROACETATE, GLUCOSE, SORBITOL, SODIUM GLUTAMATE, UREA, SODIUM PCA, GLYCINE, LACTIC ACID, LECITHIN, PANTHENOL, XANTHAN GUM, DIATOMACEOUS EARTH, ETHYLHEXYLGLYCERIN, PHENOXYETHANOL

*Da agricoltura biologica

All. B – Annex B

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO STATUTO – REGOLAMENTO TECHNICAL SCIENTIFIC COMMITTEE STATUTE – REGULATION

ART. 1 PREMESSA – PREMISE

Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) di "Bio Basic Europe S.r.l." è un gruppo di lavoro indipendente e imparziale, costituito secondo criteri di interdisciplinarietà e dotato di una propria autonomia decisionale, che ha il compito e la responsabilità di verificare la conformità delle metodologie e validare protocolli scientifici e di ricerca clinica. Il CTS è chiamato a formulare proposte operative e pareri sui progetti di ricerca di Bio Basic Europe S.r.l. realizzati presso l'Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche CDC di Milano, presso i laboratori di analisi microbiologiche, chimico-fisiche ed in vitro nel Parco Tecnico Scientifico dell'Università degli Studi di Pavia, o presso laboratori, studi medici ed Istituti Ospedalieri che collaborano con l'azienda. Il CTS agisce nel rispetto dei principi etici contenuti nella dichiarazione di Helsinki, delle Norme di Buona Pratica Clinica e di Laboratorio e di ogni normativa vigente in materia nazionale ed Europea, nonché delle raccomandazioni e linee guida dei principali organismi e istituzioni competenti internazionali.

The Technical Scientific Committee (TSC) of "Bio Basic Europe S.r.l." is an independent and impartial working group, established according to interdisciplinary criteria having its own decision-making autonomy, which has the aim and responsibility of verifying the conformity of the methodologies and validating scientific and clinical research protocols. TSC is called upon to make practical proposals and opinions on the research project performed by Bio Basic Europe S.r.l., carried out at CDC Dermo-Clinical Research Institute of Milan (Italy), microbiological, chemical-physical and in-vitro laboratories in the Parco Tecnico Scientifico research centre of Pavia University (Italy), as well as at laboratories, medical offices and Hospital Institutes collaborating with the company. TSC acts in accordance with the ethical principles of Helsinki Declaration, Good Clinical and Laboratory Practices and any applicable national and European legislation, as well as recommendation and guideline issued by international competent bodies and institutions.

ART.2 INDIPENDENZA DEL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO - TSC INDEPENDENCE

L'indipendenza del CTS è garantita:

- dalla mancanza di subordinazione gerarchica del CTS nei confronti del committente;
- dalla presenza di esperti non dipendenti del committente;
- dall'assenza di conflitti di interesse dei membri del CTS rispetto alle sperimentazioni proposte.

The independence of the TSC is guaranteed by:

- *the lack of hierarchical subordination of the TSC towards the client;*
- *the presence of non-employee experts of the client;*
- *the absence of conflicts of interest of TSC members in connection with the protocols under review.*

ART.3 FUNZIONI DEL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO - TSC FUNCTIONS

Il CTS svolge in sintesi le seguenti funzioni:

- Valuta i protocolli di sperimentazione clinica ed i protocolli scientifici, verificando la conformità delle procedure ed il rispetto di ogni normativa cogente, esprimendo il suo parere e validando in particolare:
 - sperimentazioni cliniche e analisi di laboratorio che valutano prodotti cosmetici, prodotti nutraceutici, dispositivi medici e diagnostici, presidi medico-chirurgici, detergenti, sostanze pericolose, biocidi e sostanze chimiche in generale.
 - protocolli che valutano l'adozione di nuove procedure operative in ambito clinico e scientifico.
 - studi e monitoraggi osservazionali.
- Può proporre iniziative di informazione/formazione/aggiornamento degli operatori coinvolti nelle sperimentazioni, nonché incontri di approfondimento su tematiche scientifiche rilevanti.

In brief, TSC performs the following functions:

- *It evaluates any clinical trial and scientific protocol, assessing the conformity of the procedures and the compliance with all mandatory regulations, expressing its opinion and validating:*
 - *clinical trials and laboratory tests on cosmetic products, nutraceutical products, medical and diagnostic devices, medical-surgical devices, detergents, dangerous substances, biocidal products and chemicals.*
 - *protocols concerning the adoption of new clinical and scientific operating procedures.*
 - *observational monitoring and studies.*
- *It may propose information/educational/updating activities for the operators involved in the experiments, as well as focus group meetings on relevant scientific issues.*

ART. 4 COMPOSIZIONE - TSC MEMBERS

Il CTS è composto da membri interni ed esterni a Bio Basic Europe S.r.l., rappresentativi di competenze multidisciplinari, in grado di garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti scientifici, metodologici ed etici dei protocolli presentati. I membri del CTS hanno comprovate competenze ed esperienze qualificanti nel settore oggetto di studio.

A tal fine ad ogni riunione del CTS partecipano almeno:

- a. Il Presidente e/o il Vice Presidente e Direttore Tecnico Scientifico di Bio Basic Europe S.r.l.
- b. Il Responsabile Scientifico dell'Università degli Studi di Pavia
- c. Lo Sperimentatore/Direttore Sanitario di CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche*
- d. L'esperto di Bio Basic Europe S.r.l. a seconda della materia oggetto di parere

*Nel caso specifico di test in vitro, microbiologici e chimico-fisici il componente c. sarà sostituito dal componente d., ovvero uno dei componenti specializzati nella materia afferenti a Bio Basic Europe.

In generale, nel gruppo di lavoro del CTS vi è almeno:

- e. un chimico/cosmetologo
- f. un tossicologo
- g. un farmacista/farmacologo
- h. un medico
- i. un biologo
- j. un biostatistico
- k. un microbiologo/virologo/esperto in genetica
- l. un clinico

TSC is formed by internal and external members of Bio Basic Europe S.r.l., representative of multidisciplinary skills, with qualifications and experience adequate to evaluate the scientific, methodological and ethical aspects of the protocols under review. Members of TSC has proven skills and qualifying experiences in the field of study.

For this purpose, TSC meetings involve at least:

- a. The President and/or the Vice President and Technical Scientific Director of Bio Basic Europe S.r.l.
- b. The Scientific Research Manager of Pavia University
- c. The Investigator/Health Director of CDC Dermo-Clinical Research Institute*
- d. The expert of Bio Basic Europe S.r.l. according to the subject

*In case of in vitro, microbiological and chemical-physical tests, component c. will be replaced by component d., or one of the specialized expert components belonging to Bio Basic Europe.

Generally, in the TSC group there is at least:

- e. a chemist/cosmetologist
- f. a toxicologist
- g. a pharmacist/pharmacologist
- h. a physician
- i. a biologist
- j. a biostatistician
- k. a microbiologist/virologist/expert in genetics
- l. a clinician

Si riporta di seguito l'elenco completo dei componenti del CTS:

Below a complete list of TSC members:

COMPONENTI DIREZIONALI DEL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO - MANAGERIAL MEMBERS

- Prof. **ORNELLA PASTORIS**
Presidente e Responsabile Scientifico, Dip. di Biologia e Biotecnologie "Lazzaro Spallanzani", Università degli Studi di Pavia
President and Scientific Research Manager Pavia University, Dept. of Biology and Biotechnology "Lazzaro Spallanzani"
- Dr. **CLAUDIO ANGELINETTA**
Vice Presidente, Direttore Tecnico Scientifico Bio Basic Europe, Chimico/Cosmetologo
Vice President, Bio Basic Europe Technical Scientific Director, chemist/cosmetologist
- Dr. **FERNANDO MARCO BIANCHI**, M.D.
Direttore Sanitario CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche, specialista in dermatologia e venereologia
CDC Dermo-Clinical Research Institute Health Director, specialist in dermatology and venereology
- Dr. **KATIA PARMEGGIANI**
Segreteria Scientifica
Scientific Secretary

COMPONENTI AFFERENTI AGLI ISTITUTI UNIVERSITARI E CENTRI DI RICERCA – MEMBERS RELATED TO UNIVERSITY INSTITUTES AND RESEARCH CENTERS

- Prof. **SIMONA VILLANI**
Dip. di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università di Pavia, specialista in statistica medica
Pavia University, Dept. of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, specialist in medical statistics
- Prof. **CRISTINA MONTOMOLI**
Dip. di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università di Pavia, specialista in statistica medica
Pavia University, Dept. of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, specialist in medical statistics
- Prof. **GIULIANO MAZZINI**
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Genetica Molecolare di Pavia, esperto in genetica
National Research Council, Pavia Institute of Molecular Genetics, expert in genetics

- Prof. **FIRENZO PEVERALI**
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Genetica Molecolare di Pavia esperto in genetica
National Research Council, Pavia Institute of Molecular Genetics, expert in genetics

COMPONENTI AFFERENTI A BIO BASIC EUROPE S.R.L. - MEMBERS RELATED TO BIO BASIC EUROPE S.R.L.

Esperti di ricerca clinica - *Clinical research experts:*

- Dr. **MONICA BUCCHIA**, PhD
Coordinatrice Ricerca Clinica Bio Basic Europe, esperta in medicina molecolare e traslazionale
Bio Basic Europe Clinical Research Coordinator, expert in molecular and translational medicine
- Dr. **DANIELA GANDINI**
Referente Reportistica Test Clinici Sicurezza Bio Basic Europe, esperta in test di sicurezza in vivo
Bio Basic Europe Safety Clinical Test Reporting Officer, expert in safety in-vivo tests
- Dr. **ANTONELLA PRATICO**
Coordinatrice Reportistica Test Clinici Bio Basic Europe, esperta in ricerca clinica
Bio Basic Europe Clinical Test Reporting Coordinator, expert in clinical research
- Dr. **GAETANA RIZZI**
Referente Reportistica Test Clinici Dispositivi Medici e Integratori Alimentari Bio Basic Europe, esperta in ricerca clinica
Bio Basic Europe Medical Device & Food Supplement Clinical Test Reporting Officer, expert in clinical research
- Dr. **ROBERTA VILLA**
Coordinatrice Analisi Statistica e Referente Reportistica Test Clinici Efficacia Bio Basic Europe, esperta in statistica clinica
Bio Basic Europe Statistical Analysis Coordinator and Cosmetic Clinical Test Reporting Officer, expert in clinical statistic

Altri esperti - *Other experts:*

- Dr. **MARA FOPPIANI**
Responsabile Laboratorio Microbiologia Bio Basic Europe, esperta in microbiologia e virologia
Bio Basic Europe Head of Microbiology Laboratory, expert in microbiology and virology
- Dr. **ELIANA REGOLA**, PhD
Coordinatrice Test di Laboratorio Bio Basic Europe, esperta in microbiologia e virologia
Bio Basic Europe Laboratory Test Coordinator, expert in microbiology and virology
- Dr. **FRANCESCA VALLOTTO**
Coordinatrice Dip. Regolatorio Bio Basic Europe, esperta in cosmetologia e tossicologia
Bio Basic Europe Regulatory Affairs Coordinator, expert in cosmetology and toxicology
- Dr. **RICCARDO VICINI**, PhD
Responsabile Laboratorio Vitro Bio Basic Europe, esperto in farmacologia e tossicologia
Bio Basic Europe Head of In Vitro Laboratory, expert in pharmacology and toxicology

SPERIMENTATORI CLINICI - CLINICAL INVESTIGATORS

- Dr. **MAURIZIO BARBIERI CARONES**, M.D., specialista in ginecologia - *specialist in gynaecology*
- Dr. **ANTONELLA COLOMBO**, M.D., specialista in dermatologia e venerologia - *specialist in dermatology and venereology*
- Dr. **ALESSANDRA DI BENEDETTO**, M.D., specialista in dermatologia e venerologia - *specialist in dermatology and venereology*
- Dr.ssa **TIZIANA DIVINO**, M.D., specialista in medicina estetica e dermochirurgia - *specialist in aesthetic medicine and dermosurgery*
- Dr. **EVELYN FALCONI KLEIN**, M.D., specialista in dermatologia e venerologia - *specialist in dermatology and venereology*
- Dr. **GIORGIO GRASSI**, M.D., specialista in oftalmologia - *specialist in ophthalmology*
- Dr. **ANDREA RAMONI**, M.D., specialista in oftalmologia - *specialist in ophthalmology*
- Dr. **LUCA VETTORUZZO**, M.D., specialista in odontoiatria e protesi dentaria - *specialist in dentistry and dental prosthesis*

Nel caso di valutazioni inerenti aree non coperte da propri componenti, il Presidente del CTS può convocare, per specifiche consulenze, esperti estranei al CTS stesso. In caso di dimissioni o di qualunque uscita di uno dei membri obbligatori del CTS, il Presidente del CTS provvede alla sua tempestiva sostituzione.

In case of scientific studies related to areas not covered by its own members, the President of the TSC may call, for specific consultations, other not listed experts. In the event of resignation or any exit of one of the mandatory members, the President of the TSC provides for the replacement.

ART. 5 FUNZIONI DEL PRESIDENTE - FUNCTIONS OF THE PRESIDENT

Il Presidente ha le seguenti funzioni:

- riveste il ruolo di rappresentante ufficiale e portavoce del CTS
- è referente per eventuali criticità di carattere scientifico-clinico, emerse nel corso dell'attività del CTS
- decide sull'eventuale integrazione della composizione del CTS e per la sostituzione dei membri decaduti e/o dimessi
- convoca, modera e conduce le riunioni del CTS
- è garante delle decisioni assunte dal CTS

Il Vice Presidente sostituisce in tutte le sue funzioni il Presidente in caso di assenza o di temporaneo impedimento. Coadiuvato il Presidente che può conferirgli specifici incarichi. Il Presidente si avvale di un Segretario Scientifico per lo svolgimento delle attività di carattere amministrativo-scientifico. Il Segretario partecipa alle riunioni con funzioni di consulenza, supporto e verbalizzazione.

The President of the TSC has the following functions:

- *official representative and spokesperson for the TSC*
- *contact person for any scientific-clinical critical issue arising from the TSC activity*

- *decider person on the possible integration of the TSC composition and for the replacement of resigned/exited members*
- *responsible for calling, moderating and leading CTS meetings*
- *guarantor for any decision taken by the TSC*

The Vice President replaces the President in all his functions in case of absence or temporary impediment. He assists the President, who can grant him specific duties. The President is supported by a Scientific Secretary for the administrative-scientific activities. The Secretary participates in the meetings with advisory, support and reporting functions.

ART.6 DOVERI DEI COMPONENTI - MEMBERS' OBLIGATIONS

I Membri del CTS:

- *sono responsabili in prima persona dell'attività di propria pertinenza svolta nel CTS*
- *sono tenuti alla segretezza sugli atti connessi alla loro attività nel CTS*
- *devono comunicare eventuali situazioni di pregiudizio e imparzialità, che possono avere un impatto sulla loro partecipazione al CTS*

TSC members:

- *are personally responsible for their own activity carried out in the TSC*
- *are required to keep all information regarding their activity in the TSC absolutely confidential*
- *must report any situation of prejudice and impartiality, which may have an impact on their participation in the TSC*

ART. 7 VALIDAZIONE DEI PROGETTI – PROJECT VALIDATION

Il CTS è chiamato ad esprimere pareri e a verificare la completezza di protocolli scientifici e clinici realizzati da Bio Basic Europe S.r.l., Certifica l'adeguatezza della documentazione e la conformità delle procedure e delle metodologie seguite nella progettazione e sviluppo del progetto di ricerca, in conformità con le normative vigenti. Ciascun protocollo, una volta confermato dai membri obbligatori del CTS, come indicato nell'Art. 4, viene firmato dallo Sperimentatore/Direttore Sanitario del CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche, o dal Responsabile Laboratorio in caso di rapporti di prova, ed in seguito dal Direttore Tecnico Scientifico di Bio Basic Europe S.r.l., che attesta la validità del documento con firma digitale. Ciascun protocollo approvato dal CTS sarà archiviato e a disposizione di tutti i membri del CTS.

TSC is called upon to give its opinion and to assess the completeness of scientific and clinical protocols developed by Bio Basic Europe S.r.l. It certifies the adequacy of the documentation and the conformity of the procedures and methodologies followed in the design and development of the research project, in compliance with current regulation. Each protocol, once confirmed by the mandatory members of the TSC, as indicated in Art. 4, is signed by the Investigator/CDC Dermo-Clinical Research Institute Health Director, or by the Head of the Laboratory for scientific reports, and subsequently by Bio Basic Europe Technical Scientific Director who certify the validity of the document with electronic signature. Each protocol approved by the TSC will be archived and available to all the members.

Rev. 02 - Milano, 07 Settembre 2021 - Milan, 7th of September 2021

Il Presidente The President	Il Vice-Presidente e Direttore Tecnico Scientifico di Bio Basic Europe S.r.l. The Vice President and Bio Basic Europe S.r.l. Technical Scientific Director	Lo Sperimentatore e Direttore Sanitario di CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche The Investigator and CDC Dermo-Clinical Research Institute Health Director	Il Responsabile Scientifico dell'Università degli Studi di Pavia Pavia University Scientific Research Manager
