



www.dermscan.com

Sede central:
114 boulevard du 11 novembre 1918
69100 VILLEURBANNE - FRANCIA Tel. de
ventas: +33 (0)4 72 82 36 58

Informe del estudio n.º STUU524AA2332

EVALUACIÓN BIOMETROLÓGICA DE LOS BENEFICIOS DE UN COMPLEMENTO ALIMENTICIO



AminoPeptiAge, n.º F042251152035

CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	
 EUROFINS DERMSCAN POLAND Sp. z o. o. Ul. Matuszewskiego 12 80 - 288 GDAŃSK, POLONIA Tel. + 48 58 732 02 90	Responsable del proyecto: Katarzyna BEDNARCZYK: Katarzyna.Bednarczyk@cpt.eurofinseu.com Asistente de la directora del proyecto: Paulina ZIELIŃSKA: Paulina.Zielinska@cpt.eurofinseu.com Investigadora: Sra. Ewa PAW (médica)

Documento 1/1, que consta de 61 páginas

ÍNDICE

ELEMENTOS CLAVE DEL ESTUDIO #STUU524AA2332	3
ELEMENTOS CLAVE DEL ESTUDIO N.º STUU524AA2332	6
1 DECLARACIÓN DE CONTROL DE CALIDAD	9
2 PROCESO DEL ESTUDIO	10
2.1 POBLACIÓN	10
2.2 PRODUCTO(S) EN ESTUDIO	13
2.3 FASES DEL ESTUDIO	15
2.4 ANÁLISIS DE DATOS	16
2.5 VISITA DE AUDITORÍA Y SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO	17
3 PRINCIPIOS Y RESULTADOS	18
3.1 BENEFICIO VISUAL CON VISIA® (SOLO 10 PACIENTES)	18
3.2 PROPIEDADES BIOMECÁNICAS CUTÁNEAS MEDIANTE CUTOMETER®	20
3.3 BENEFICIO alisador Y ANTIARRUGAS GRACIAS AL SISTEMA 3D PRIMOS® CR	22
3.4 BENEFICIO REDENSIFICANTE	29
3.5 CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN SUBJETIVA	34
3.6 REGISTRO DE POSIBLES EFECTOS INDESEABLES	41
4 CONCLUSIÓN	42
5 FIRMAS	43
6 BIBLIOGRAFÍA	44
7 ANEXOS – DOCUMENTOS DEL ESTUDIO / RESULTADOS DETALLADOS	48
7.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES	48
7.2 LISTA DE ALEATORIZACIÓN	49
7.3 REGISTRO DIARIO	50
7.4 TRATAMIENTOS CONCOMITANTES	51
7.5 RESULTADOS INDIVIDUALES	52
7.6 CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN SUBJETIVA	57
8 ANEXOS: REQUISITOS ÉTICOS Y NORMAS REGULADORAS	58
8.1 NORMAS REGULADORAS	58
8.2 EVENTO INDESEABLE	58
8.3 TERMINACIÓN PREMATURA DE LA PARTICIPACIÓN DEL SUJETO	59
8.4 CONFIDENCIALIDAD Y REGLAMENTO GENERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS	60
8.5 RECOPIACIÓN Y VALIDACIÓN DE DATOS	60
8.6 GESTIÓN DE LA CALIDAD	60
8.7 ARCHIVOS DE DOCUMENTOS DEL ESTUDIO	61

ELEMENTOS CLAVE DEL ESTUDIO #STUU524AA2332

EVALUACIÓN BIOMETROLÓGICA DE LOS BENEFICIOS DE UN COMPLEMENTO ALIMENTICIO										
Afirmaciones	Evaluar, para el producto estudiado: - Beneficio sobre la firmeza de la piel; - Beneficio alisador/antiarrugas; - Beneficio redensificante.									
Objetivos	Evaluar, en relación con el producto estudiado: - su beneficio visual mediante fotografías VISIA®; - su beneficio sobre las propiedades biomecánicas de la piel mediante mediciones con el Cutometer®; - su beneficio alisador y antiarrugas mediante mediciones con el sistema 3D Primos® CR; - su beneficio redensificante mediante mediciones con el DUB® SkinScanner; - de forma subjetiva, sus propiedades, beneficio y uso futuro mediante el análisis de las respuestas de los participantes a cuestionarios de evaluación subjetiva; - registro de posibles efectos indeseables.									
Metodología	- Estudio abierto e intraindividual; cada participante es su propio control; - Antes/Después.									
Cinética		Zonas de evaluación	D0	D0-D27	D28 (±1)	D28-D55	D56 (±1)			
	Información a la participante sobre las condiciones del estudio y obtención de su consentimiento informado.	/	•							
	Historial médico.		•							
	Verificación de los criterios de inclusión y exclusión.		•							
	Medición de la presión arterial.		•							
	Aclimatación durante unos 15 minutos.		•		•			•		
	Definición de las zonas estudiadas en el rostro: - una zona en la sien para las mediciones con el Cutometer®; - una zona en las patas de gallo para las mediciones con el sistema 3D Primos-CR®; - una zona en el maxilar superior para las mediciones con el DUB® SkinScanner.	Rostro	•							
	Realización de fotografías del rostro de frente con VISIA®*.		•						•	
	Mediciones con Cutometer®.	Sienes	•		•				•	
	Mediciones realizadas con el sistema 3D Primos-CR®.	Patas de gallo	•		•				•	
	Mediciones realizadas con el DUB® SkinScanner.	Maxilar	•		•				•	
	Distribución y recogida del registro diario.	/	•		•				•	
	Entrega / recogida del material de estudio.		•		•				•	
	Uso del producto por parte de los participantes en casa.	Vía oral		•		•				
	Cuestionario de evaluación subjetiva.	/			•				•	
	Registro de posibles efectos indeseables.		•							
Fechas	Recepción de productos	Inicio del estudio	Fin del estudio		Primeros resultados por correo electrónico					
	8 de julio de 2025	1 de septiembre de 2025	10 de noviembre de 2025		Resultados intermedios tras el día 28: 28 de octubre de 2025 Resultados definitivos tras el día 56: 27 de noviembre de 2025					
Producto	Referencia		Forma		Zona de aplicación					
	AminoPeptiAge, n.º F042251152035		Polvo de color beige claro		Vía oral					

Población del estudio	Criterios de inclusión específicos			
	• Sexo: mujeres y 3-4 hombres; • Edad: 45 años o más; • Fototipo: I a IV; • Raza: caucásica; • Sujetos con arrugas en forma de «patas de gallo»; • Sujetos con flacidez cutánea.			
	Número de sujetos analizados		Edad media	
	32		58 (±1) años (entre 46 y 70)	
Conclusión	En las condiciones de este estudio, observamos que, tras 28 y 56 días de ingesta una vez al día por la mañana en el domicilio (siguiendo un régimen alternativo de 2 semanas con dosis doble y 2 semanas con dosis única), el producto «AminoPeptiAge, #F042251152035»:			
	➤ <u>presentó un beneficio sobre la firmeza de la piel según las mediciones del Cutometer®</u> , caracterizado por:			
	BENEFICIO REAFIRMANTE ΔD28 un aumento significativo en el parámetro de firmeza (R0) de un 23 %, de media Se observó una piel más firme en el 100 % de los sujetos ΔD56 un aumento significativo en el parámetro de firmeza (R0) de un 36 %, de media Se observó una piel más firme en el 97 % de los sujetos			
	➤ <u>presentó un beneficio redensificante según las mediciones del DUB® SkinScanner</u> , caracterizado por:			
	BENEFICIO REDENSIFICANTE ΔD28 un aumento significativo en la densidad de la dermis de 12% de media Se observó una piel más densa en el 93 % los sujetos ΔD56 un aumento significativo en la densidad de la dermis de un 46 % de media Se observó una piel más densa en el 100 % los sujetos			
➤ <u>presentaron beneficios alisadores y antiarrugas</u> gracias al sistema 3D Primos® CR, caracterizados por:				
Beneficio alisador ΔD56 una disminución significativa de rugosidad del 7 %, de media Piel más suave en el 52% de los sujetos Beneficio Antiarrugas ΔD56 una disminución significativa del relieve medio, un 7% de media. Piel menos arrugada en el 66% de los sujetos una disminución significativa del relieve máximo amplitud (Rt) del 9 %, en los sujetos Piel menos arrugada en el 69% de los sujetos				

	➤ fue <u>valorado</u> por la mayoría de los sujetos por sus propiedades y beneficios. <i>Sin embargo, no se observó ninguna mejora en la rugosidad media (parámetro Ra), el relieve medio (parámetro Rz) ni en la amplitud máxima del relieve (parámetro Rt) según las mediciones realizadas con el sistema Primos® CR 3D en el día 28.</i> Se produjo un evento indeseable durante el estudio (sujeto n.º 5); sin embargo, no estuvo relacionado con el producto del estudio.

1 DECLARACIÓN DE CONTROL DE CALIDAD

La persona responsable del control de calidad final certifica que el estudio mencionado se ha llevado a cabo de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC-ICH), cumpliendo con el protocolo del estudio y los procedimientos operativos estándar de Eurofins DermScan PharmScan, y que el informe del estudio refleja los datos brutos.

2 PROCESO DE ESTUDIO « »

Este estudio se llevó a cabo en las siguientes condiciones:

+ Véase el apéndice 8.1 para conocer los requisitos reglamentarios.

2.1 POBLACIÓN

2.1.1 Número de sujetos

El estudio está previsto para un mínimo de 30 (± 10 %) sujetos, a petición del promotor.
Este número, definido empíricamente, es suficiente para alcanzar los objetivos del estudio.

2.1.2 Selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Específicos
• Sexo: mujeres y 3-4 hombres; • Edad: 45 años o más; • Fototipo: I a IV; • Raza: caucásica; • Sujetos con arrugas en forma de patas de gallo; • Sujetos con flacidez cutánea.
General
• Sujeto sano; • Participante que haya dado su consentimiento informado, libre y por escrito; • Participante dispuesto a cumplir el protocolo y los procedimientos del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
• Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, o que tengan previsto quedarse embarazadas durante el estudio; • Patología cutánea en la zona de estudio (eczema, etc.); • Sujeto que lleve maquillaje el día de la visita al laboratorio; • Uso de tratamientos tópicos o sistémicos durante las semanas previas que puedan interferir en la evaluación de los beneficios del producto del estudio: - cambio de productos tópicos antiarrugas, alisantes y/o reafirmantes en la semana anterior en las zonas estudiadas; - procedimientos no invasivos en las zonas estudiadas durante el mes anterior; - ingesta de complementos alimenticios que actúen sobre la piel en los tres meses anteriores, - procedimientos invasivos: + peeling químico profundo en los últimos 3 meses en las zonas estudiadas, + mesoterapia, Dermanen o láser en los últimos 6 meses en las zonas estudiadas, + inyecciones de bótox y/o ácido hialurónico en los últimos 12 meses en las zonas estudiadas; • Mujeres en perimenopausia o hasta 5 años después de la menopausia; • Favismo o alergia conocida a uno o varios ingredientes del producto en estudio (en particular: alergia al marisco o al pescado); • Sujetos que no consuman carne de vacuno por motivos religiosos, culturales o éticos; • Sujetos que se hayan sometido a una intervención quirúrgica con anestesia general en el último mes; • Exposición excesiva a la luz solar o a los rayos UV en el último mes; • Participantes inscritos en otro ensayo clínico durante el periodo de estudio.

2.1.3 Requisitos y restricciones del estudio

DURANTE EL ESTUDIO, LOS PARTICIPANTES		
DEBEN	NO SE DEBE	SE PERMITE UTILIZAR* (excepto en los días de visita)
• respetar las fechas y horarios de las visitas de evaluación; • permanecer en las condiciones estandarizadas de temperatura y humedad de la sala de espera durante las visitas; • cumplir las condiciones de uso del producto en investigación en casa; • rellenar el diario de seguimiento y devolverlo junto con el producto en investigación al finalizar el estudio; • evitar la exposición excesiva a los rayos UV (incluidos los rayos UV artificiales).	• aplicar cualquier producto en las zonas de prueba los días de las visitas* al centro de investigación; • modificar sus productos habituales de maquillaje, desmaquillado, higiene o cuidado de la piel y/o utilizar productos nuevos; • tomar ningún otro complemento alimenticio durante toda la duración del estudio; • permitir que otra persona que no sea ella misma utilice el producto en investigación.	• productos habituales de higiene cutánea (jabón, gel, etc.); • productos habituales de maquillaje y desmaquillado; • productos habituales para el cuidado facial (sérum, crema) sin acción antienviejecimiento ni alisante.

* Se permite lavarse con el producto habitual (o con agua) el día de la visita de evaluación al centro de investigación, al menos 4 horas antes de las mediciones.

2.1.4 Evaluación del cumplimiento

El cumplimiento se controla mediante la revisión del registro diario.

+ Véanse los anexos 7.2.

2.1.5 Desviaciones del protocolo

Se puede definir una desviación del protocolo como cualquier incumplimiento del protocolo definitivo, incluyendo:

- una inclusión errónea (no se cumplen los criterios de inclusión o de exclusión);
- inicio de un tratamiento concomitante prohibido;
- incumplimiento por parte de los sujetos del calendario del estudio (visita omitida o aplazada);
- falta de datos para uno o varios criterios de evaluación;
- bajo cumplimiento por parte del sujeto de la aplicación del producto o productos en investigación (Nota: no se considera una desviación el hecho de no haber aplicado el producto el día de la visita);
- finalización prematura del estudio o sujeto ilocalizable;
- incumplimiento de las restricciones previstas en el protocolo.

Las desviaciones respecto al protocolo deben clasificarse como:

- **menores** si no afectan a los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos. No aumentan el riesgo para los sujetos y/o no tienen una diferencia significativa en la integridad de los datos recopilados,
- **graves (o incumplimientos del protocolo)** si afectan a los derechos, la seguridad o el bienestar de los participantes. Aumentan el riesgo para los sujetos y/o tienen una diferencia significativa en la integridad de los datos del estudio;
- **críticas:** cualquier incumplimiento del protocolo, tal y como se ha mencionado anteriormente, que requiera necesariamente la suspensión o la interrupción del estudio.

En caso de desviación menor del protocolo, el técnico o el investigador repite las instrucciones y recuerda al sujeto que debe seguir los requisitos del protocolo y los procedimientos del estudio. En caso de incumplimiento persistente o grave del protocolo, se declara al sujeto no conforme y se le retira del estudio.

Los incumplimientos observados se presentan en la siguiente tabla:

N.º de sujeto	Descripción del incumplimiento	Tipo de incumplimiento (leve / grave)	Datos incluidos en el análisis (sí / no)
3	Valor perdido en la línea de base para la medición con el DUB® SkinScanner.	grave para el análisis del DUB® SkinScanner / menor para otras evaluaciones	«no» para el análisis de DUB® SkinScanner / sí para otras evaluaciones
5	El sujeto tomó la primera dosis por la tarde del día D0 en lugar de por la mañana del día D1.	menor	sí
18, 19, 20, 22, 23, 25, 26	Los participantes no devolvieron el primer envase vacío del producto (se les olvidó) el día 28. Devolvieron ambos envases del producto al final del estudio, el día 56.	menor	sí
(24)*	No se ha podido localizar al participante desde la visita del día 28.	grave	no
28	El sujeto no acudió al centro de investigación el día D28. El sujeto recibió el segundo paquete del producto el día D31. Por lo tanto, no se tomó la dosis prevista los días D29 y D30.	grave para el día 28 / menor para el día 56	no para el día 28 / sí para el día 56
30	El sujeto completó el estudio el día D52 en lugar del D56. Por lo tanto, el último ciclo de administración única duró 10 días en lugar de 14 días.	menor	sí

2.1.6 Tratamientos concomitantes

- Ninguno de los medicamentos concomitantes que se iniciaron tras el inicio del estudio invalidó los datos obtenidos para los sujetos en cuestión.
- + Véase la tabla de medicaciones concomitantes en el [apéndice 7.4](#).

2.1.7 Seguimiento

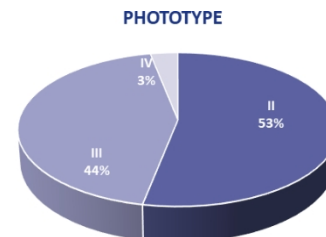
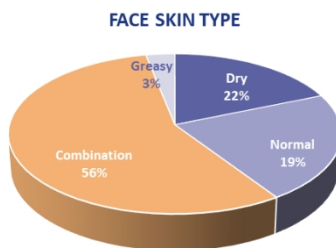
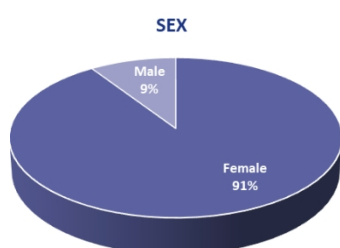
Todos los sujetos firmaron el formulario de consentimiento informado en su primera visita al centro de investigación.

	Número de PARTICIPANTES				
	INCLUIDOS	QUE COMPLETAR ON EL ESTUDIO	ANALIZADOS	QUE NO COMPLETARO N EL ESTUDIO	NO ANALIZADOS
Visia®	10	10	10	/	/
Cutometer®	33	32	D28: 31 D56: 32	Sujeto n.º 3: valor faltante en la línea de base para la medición con el DUB® SkinScanner. Sujeto n.º 10: valores anómalos para mediciones de Primos® CR en D0, D28 y D56. Sujeto n.º 13: valores anómalos en las mediciones de Primos® CR en D0, D28 y D56. Sujeto n.º 20: Valores anómalos en las las mediciones de Primos® CR en D28 y D56. Sujeto n.º 24: Se ha perdido el rastro del sujeto imposible localizarlo desde la visita del día 28. Sujeto n.º 28: El sujeto no acudió al centro de investigación el día 28.	
3D Primos® CR			D28: 28 D56: 29		
DUB® SkinScanner			D28: 30 D56: 31		
Evaluación subjetiva			D28: 31 D56: 32		
Registro de posibles eventos indeseables			32		

+ Véanse los apéndices 7.1 a 7.6 para consultar los resultados individuales por parámetro.

2.1.8 Datos demográficos

SUJETOS ANALIZADOS (incluidos en al menos un análisis)	SEXO	EDAD (EN AÑOS)			Sujetos con arrugas en forma de patas de gallo	Sujetos con flacidez cutánea	COMENTARIOS Y DATOS DETALLADOS
		Media $\pm$ SEM	Mín.	Máx.			
32	Mujeres: 29 Hombres: 3	58 $\pm$ 1	46	70	Sí: 32	Sí: 32	Véase el apéndice 7.1



2.2 PRODUCTO(S) EN FASE DE INVESTIGACIÓN

2.2.1 Descripción

Referencia	N.º de lote	Formas	Número de muestras	Temperatura de almacenamiento	EUROFINS Referencia
AminoPeptiAge	F042251152035	Polvo de color beige claro	77 tazas de 231 g	A temperatura ambiente	X8-MAT-QJK6-25-195-0G58

2.2.2 Aplicación

Producto probado	Zonas	Frecuencia	Instrucciones de uso
AminoPeptiAge, n.º F042251152035	Vía oral	Una vez al día (por la mañana)	<u>Tomar según el siguiente ciclo:</u> <u>Primeros 14 días:</u> 2 cucharadas (de 5,4 g cada una) al día, en total 10,8 g al día. <u>Los siguientes 14 días:</u> 1 cucharada (5,4 g) al día. Repita este ciclo de 28 días una vez más para completar el periodo de estudio de 56 días. El polvo debe mezclarse en un vaso grande de agua.

2.2.3 Etiquetado

El etiquetado de los productos en investigación lo realiza Eurofins DermScan Pharmascan, en el idioma del país donde se lleva a cabo el estudio.

La etiqueta debe incluir, como mínimo, la referencia del producto, el número de estudio, el nombre del centro de investigación clínica, el número de teléfono de emergencia, las condiciones de almacenamiento y cualquier información legal pertinente.

2.2.4 Almacenamiento

Hasta el inicio del estudio, los productos se conservan a temperatura ambiente en una sala climatizada específica, que permanece cerrada con llave y cuyo acceso está controlado.

2.2.5 Asignación a los sujetos

→ *Productos*

El técnico entrega los productos a los sujetos junto con una explicación de las recomendaciones de toma. Todos los participantes reciben la misma referencia de producto.

→ *Zona de aplicación*

No aplicable. Suplementación oral en el domicilio de los participantes.

→ *Zonas de medición*

Las zonas de medición se asignan aleatoriamente según la lista de aleatorización.

+ Véanse los detalles en el [apéndice 7.2](#).

2.2.6 Entrega

El técnico entrega el producto a los participantes junto con una explicación de las recomendaciones de ingesta.

2.2.7 Futuro

En la medida de lo posible, el centro de investigación conservará una muestra del producto en estudio durante un periodo de seis meses tras su recepción.

- **Por defecto, los productos (utilizados y no utilizados) se destruyen al final del estudio de acuerdo con los procedimientos internos vigentes de Eurofins DermScan.**

2.3 FASES DEL ESTUDIO « »

Cinética	Ubicación	Fases
EL DÍA 0	En el centro	Participantes: - acuden al centro de investigación sin haberse aplicado ningún producto en el rostro desde la noche anterior (excepto el lavado matutino con el producto habitual o con agua); - se les informa sobre los objetivos del ensayo, los procedimientos y los riesgos del estudio; - firman dos copias del formulario de consentimiento; - se aclimatan durante 15 minutos en la sala de espera climatizada. Médico: - comprueba los criterios de inclusión y exclusión; - realiza un examen físico; - mide la presión arterial; - pregunta por el historial médico; - pregunta por la medicación previa y concomitante; Técnico: - define tres zonas de estudio en el rostro, según la lista de aleatorización que figura en el apéndice 7.2: - una zona en la sien para las mediciones con el Cutometer®; - una zona en las patas de gallo para las mediciones con el sistema 3D Primos-CR®; - una zona en el maxilar superior para las mediciones con el DUB® SkinScanner. - toma una fotografía del rostro de frente con Visia®*; - mide las propiedades biomecánicas de la piel con el Cutometer® en la zona previamente definida; - mide directamente in vivo utilizando el sistema 3D Primos-CR® en la zona previamente definida; - mide la densidad de la dermis utilizando el DUB® SkinScanner en la zona previamente definida; - explica a los sujetos las condiciones y la frecuencia de toma del producto; - entrega a los participantes: - el producto que deben utilizar según las instrucciones de los apartados 2.1.2 y 2.2.2, - el diario de seguimiento D0-D28 para que anoten sus posibles molestias o los medicamentos que tomen. <i>*Se refiere únicamente a 10 participantes</i>
EL DÍA D28 (±1)	En el centro	Participantes: - acuden al laboratorio sin haberse aplicado ningún producto en el rostro desde la noche anterior (excepto el lavado matutino con su producto habitual o con agua); - traen su diario de seguimiento D0-D28 con el producto del estudio y su envase; - aclimatarse durante 15 minutos en la sala de espera con aire acondicionado; - rellenar el cuestionario de evaluación subjetiva tras 28 días de uso; + Véase el apéndice 7.6. Técnico: - analiza el registro diario y anota los posibles efectos indeseables; - mide las propiedades biomecánicas de la piel utilizando el Cutometer® en la zona previamente definida; - realiza mediciones directamente in vivo utilizando el sistema 3D Primos-CR® en la zona previamente definida; - mide la densidad de la dermis utilizando el DUB® SkinScanner en la zona previamente definida; - proporciona a los sujetos: - el producto que deben utilizar según las instrucciones de los apartados 2.1.2 y 2.2.2,

		- el diario D28-D56 para anotar sus posibles molestias o los medicamentos que tomen.
EL DÍA D56 (±1)	En el centro	Los participantes: - acuden al laboratorio sin haberse aplicado ningún producto en el rostro desde la noche anterior (excepto el lavado matutino con su producto habitual o con agua); - traen su diario D28-D56 y el producto/envase del estudio; - aclimatarse durante 15 minutos en la sala de espera climatizada; - rellenar el cuestionario de evaluación subjetiva tras 56 días de uso; + Véase el apéndice 7.6. Técnico: - analiza el diario de uso y registra los posibles efectos indeseables; - toma una fotografía del rostro frontal con Visia®*; - mide las propiedades biomecánicas de la piel con el Cutometer® en la zona previamente definida; - realiza mediciones directamente in vivo utilizando el sistema 3D Primos-CR® en la zona previamente definida; - mide la densidad de la dermis utilizando el DUB® SkinScanner en la zona previamente definida. <i>*se refiere únicamente a 10 sujetos</i>

Condiciones ambientales durante las mediciones:temperatura ambiente: 22 ± 2 °C.**2.4 ANÁLISIS DE DATOS**

Se analizan los siguientes datos:

	Parámetro(s)		Unidad(es)	Variación(es) DX/D0 Cinética	Análisis estadístico (marcar si procede)	Resultado (s) esperado (s)
Visia®	beneficio visual		/	D0, D56	/	
Cutometer®	R0 (Uf)	Firmeza	mm	D28/D0 D56/D0	X	↘
3D Primos® CR	Ra: rugosidad media		µm	D28/D0 D56/D0	X	↘
	Rz: relieve medio					
	Rt: amplitud máxima del relieve					
DUB® SkinScanner	Densidad de la dermis		%	D28/D0 D56/D0	X	↗
Evaluación subjetiva	Cuestionario		%	D28, D56	Mayoría de respuestas positivas	
Registro de posibles efectos indeseables	Signos funcionales y físicos		/	D28, D56	/	

Los datos individuales se presentan en tablas de valores brutos. Estas tablas también muestran las estadísticas descriptivas: medias, medianas, mínimos, máximos, errores estándar de la media (SEM) e intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %).

Las tablas de variación presentan las variaciones brutas, las variaciones porcentuales, las estadísticas descriptivas y los resultados del análisis estadístico (p).

2.4.1 Fórmulas de cálculo

Las variaciones (Δ) y las variaciones porcentuales respecto a la media ($\Delta\%$) se calculan según las siguientes fórmulas:

$$\Delta = TZ_{ti} - TZ_{t0}$$

$$\Delta\% = \frac{TZ_{ti} - TZ_{t0}}{TZ_{t0}} \times 100$$

donde: TZ: valor obtenido en la zona tratada con el producto sometido a ensayo
t0: antes de la ingesta del producto
ti: en cada momento de medición tras la ingesta del producto

2.4.2 Método estadístico

En lo que respecta al cuestionario de evaluación subjetiva:

Además, para evaluar la significación de las respuestas al cuestionario de evaluación subjetiva, se determina el intervalo de confianza del 95 % según el método de Wilson y se compara con la proporción teórica del 50 %:

Hipótesis estadísticas	Valor p	H0	Conclusión
Hipótesis nula (H0): Proporción de respuestas positivas $\leq 50\%$	$p \leq 0,05$	Rechazada ($\alpha = 5\%$)	La proporción de respuestas positivas es significativamente superior al 50 %
Hipótesis alternativa (H1): Proporción de respuestas positivas $> 50\%$	$p > 0,05$	No rechazada	La proporción de respuestas positivas no es significativamente superior al 50 %

En lo que respecta a las mediciones con Cutometer®, el sistema 3D Primos® CR y el DUB® SkinScanner: solo se realiza la prueba t de Student.

2.4.3 Software estadístico

El software utilizado es EXCEL.

2.5 VISITA DE AUDITORÍA Y SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO

Se podrá llevar a cabo una visita de auditoría y/o de seguimiento del ensayo a petición del promotor o por parte de la autoridad reguladora competente. El objetivo de la visita de seguimiento es verificar que el estudio se lleva a cabo de acuerdo con el protocolo establecido y la normativa vigente.

- **No se realizó ninguna visita de supervisión para este estudio.**

3 PRINCIPIOS Y RESULTADOS DE L

3.1 BENEFICIO VISUAL MEDIDO CON VISIA® (SOLO EN LOS 10 SUJETOS DEL ESTUDIO)

3.1.1 Principio

El dispositivo utilizado es el VISIA® de CANFIELD Imaging Systems.

El VISIA® permite tomar fotografías con diferentes tipos de iluminación y capturar imágenes con gran rapidez.

El control del reposicionamiento se realiza directamente en la pantalla de procesamiento de datos mediante una visualización superpuesta de las imágenes en cada momento de la adquisición.

Una serie de fotografías tomadas bajo iluminación multiespectral (luz blanca, UV o luz polarizada cruzada) permite capturar información visual que influye en el aspecto de la piel.

En este estudio, se tomaron fotografías frontales con los ojos cerrados bajo luz normal con el sistema de imagen Visia® en los días D0 y D56.

3.1.2 Ilustraciones

A continuación se presentan los tres ejemplos de fotografías obtenidas para el producto «AminoPeptiAge, #F042251152035» que muestran el mejor beneficio visual* en los siguientes sujetos: #1, #2 y #7.

**El beneficio visual con Visia® se evaluó únicamente en 10 sujetos.*

Sujeto n.º 1



Sujeto n.º 2



Sujeto n.º 7



3.2 PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DE LA PIEL MEDIANTE EL CUTOMETER® DE

3.2.1 Principio y relevancia

Las características reológicas de la piel contribuyen a su aspecto. Sus propiedades estructurales y mecánicas —su estado natural de tensión, elasticidad y viscoelasticidad— se deben principalmente a:

- el estado de hidratación del estrato córneo de la epidermis;
- la composición de la matriz extracelular de la dermis, formada por una compleja red tridimensional de fibras de colágeno y elastina, glicosaminoglicanos (como el ácido hialurónico) y una sustancia fundamental viscosa (líquidos intersticiales).

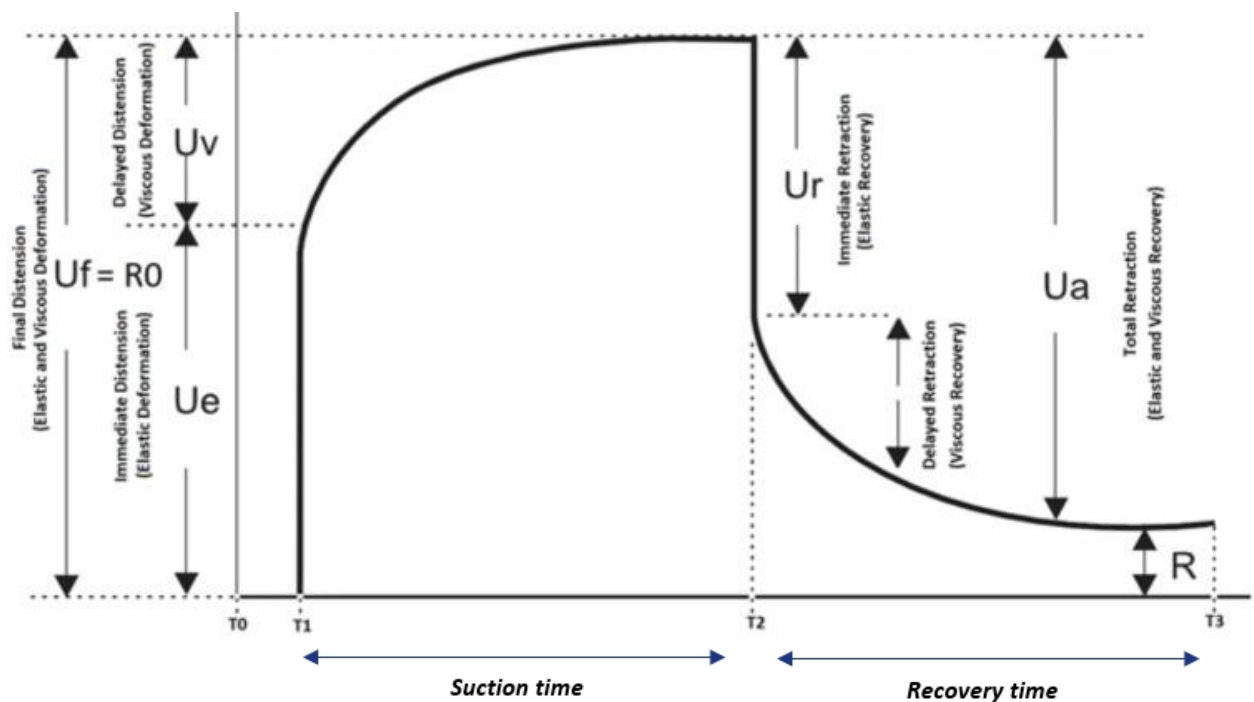
El **Cutometer® DUAL MPA 580** (*Courage & Khazaka*) es un método in vivo no invasivo para evaluar las **propiedades reológicas de la piel**. El principio de medición se basa en un método de succión que provoca la deformación mecánica de la piel. La piel es aspirada hacia el orificio de la sonda mediante una presión negativa constante (succión) durante un periodo de tiempo constante. La profundidad de penetración se determina mediante un sistema de medición óptica sin contacto compuesto por una fuente de luz y un receptor de luz, así como por dos prismas situados uno frente al otro que proyectan la luz desde el transmisor hacia el receptor. La intensidad de la luz varía en función de la profundidad de penetración en la piel.

En función de la zona estudiada, las mediciones se realizan con una sonda de 2 mm o de 6 mm, con un único ciclo de mediciones a una presión constante de 450 mbar (para la sonda de 2 mm) o de 350 mbar (para la sonda de 6 mm). Los tiempos de succión y de reposo son de 3 segundos.

Cada medición es el resultado de la media de dos lecturas realizadas en zonas próximas.

La resistencia de la piel a la presión negativa (firmeza) y su capacidad para volver a su posición inicial (elasticidad) se muestran en forma de curvas (profundidad de penetración en mm/tiempo) en tiempo real durante la medición.

Modelo de la curva de deformación cutánea obtenida con el Cutometer®.



Se pueden analizar varios parámetros relacionados con las **propiedades elásticas y viscoelásticas** de la piel:

- **parámetros absolutos** (expresados en mm), como **Uf, Ue, Uv, Ur, Ua**, etc., en función del grosor de la piel de la región anatómica medida, la edad, el sexo, etc.;
- **parámetros relativos** (razón cuyo valor máximo 1 representa el 100 %), como **R2 (Ua/Uf), R5 (Ur/Ue), R7 (Ur/Uf), R6 (Uv/Ue)**, etc.

Nota: dada la precisión del Cutometer® DUAL MPA 580 (± 3 %; información del fabricante sobre la incertidumbre de la medición), una diferencia estadísticamente significativa inferior al 3 % no podría considerarse relevante.

En este estudio, el beneficio esperado se refiere a la firmeza de la piel. Este parámetro se perfecciona en el momento del análisis, en función de los efectos observados tras el tratamiento.

→ Firmeza cutánea

Parámetro R0 (Uf)	Amplitud máxima de deformación (deformación total: partes elásticas y viscoelásticas)	 Piel más firme
-----------------------------	---	--

3.2.2 Resumen de los resultados

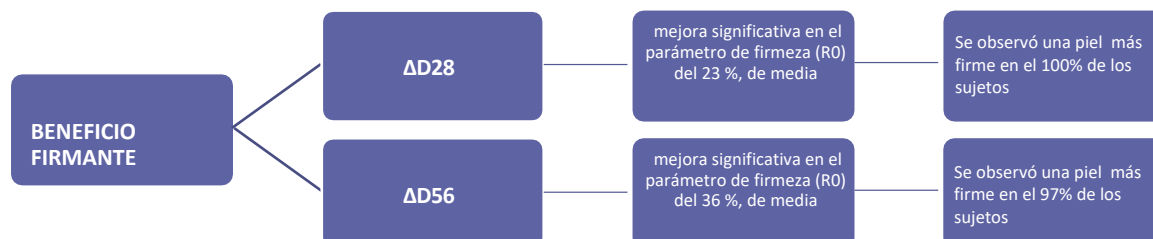
Los resultados individuales se presentan en el **Apéndice 7.5.1**. La síntesis de los resultados se presenta en la tabla siguiente:

Variación de las propiedades biomecánicas de la piel
en comparación con el estado inicial

Análisis estadístico								
Parámetros	Cinética	Variaciones (media $\pm$ SEM)	$\Delta\%$ respecto a la media	% de beneficio	P	Prueba estadística	Significatividad	% de sujetos con el beneficio esperado
Firmeza (R0 $\rightarrow$ Uf)	Δ D28	-0,099 $\pm$ 0,008	-23 %	+23 %	<0,001	Prueba t	Sí	100 %
	Δ D56	-0,157 $\pm$ 0,011	-36 %	+36 %	<0,001	Prueba t	Sí	97 %



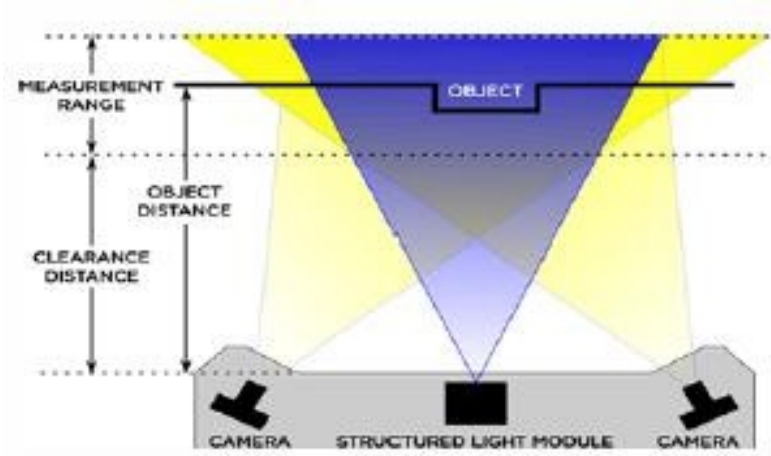
Tras 28 y 56 días de ingesta una vez al día en casa por la mañana (tras un régimen de dos semanas de doble dosis / dos semana) el producto «AminoPeptiAge #F042251152035» mostró un beneficio sobre la firmeza de la piel según las mediciones del Cutometer®, caracterizado por:



3.3 BENEFICIO ALISADOR / ANTIARRUGAS DEL SISTEMA 3D PRIMOS® CR

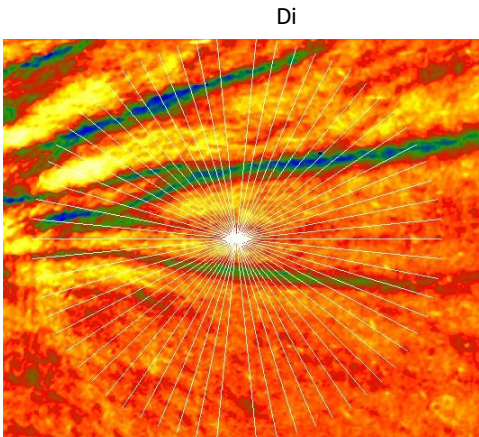
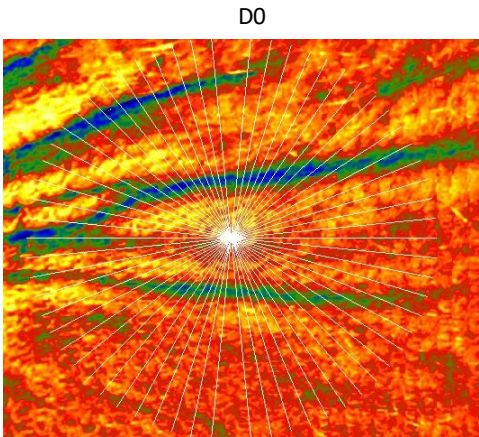
3.3.1 Principio

Las mediciones se realizan directamente *in vivo*, utilizando 3D PRIMOS® CR (Phaseshift Rapid In vivo Measurement Of Skin). Esta técnica consiste en calcular una imagen de fase a partir de imágenes con proyección de franjas de interferencia. Esta imagen permite entonces determinar la altura de cada punto.



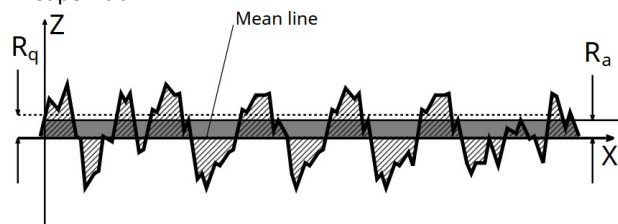
Características técnicas

Sensores de la cámara	Cámaras duales de 5 MP
Tamaño de la imagen	2250 x 1500 1125 x 750 750 x 500 563 x 357
Resolución del sensor	20 40 60 80 µm
Resolución lateral	20 40 60 µm
Campo de medición	45 x 30 x 25 mm
Tiempo de adquisición de la medición	180 ms para el conjunto completo de capturas; aproximadamente 10-15 ms por imagen de franja
Sistema	Primos-CR Small Field, con los programas Vectra Capture y Vectra Analysis.
Configuración	Proyección de franjas y estereofotogrametría



Definición de los parámetros de rugosidad:

- **Ra = rugosidad media y Rq = media cuadrática de la rugosidad superficial**



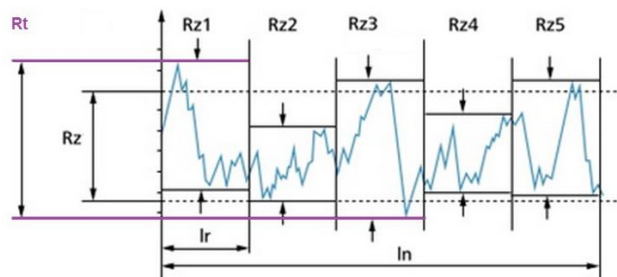
Ra es la media aritmética de los valores absolutos (sin distinguir entre picos y valles) de las alturas a lo largo del perfil:

$$R_a = \frac{1}{l} \times \int_0^l |R(x)| dx$$

Rq es la media cuadrática de la rugosidad superficial definida por la diferencia entre el perfil medio y el valor máximo. Rq permite dar mayor peso a los picos y valles de gran altura. Así, con un valor de Ra equivalente, una superficie con unos pocos picos o valles de gran altura, distribuidos sobre una base más lisa, tendrá un Rq más elevado

$$R_q = \sqrt{\frac{1}{l} \int_0^l Z^2(x) dx}$$

- **Rz = Altura media de la rugosidad = Relieve medio**
- **Rt = Altura máxima del perfil de rugosidad = amplitud máxima del relieve**

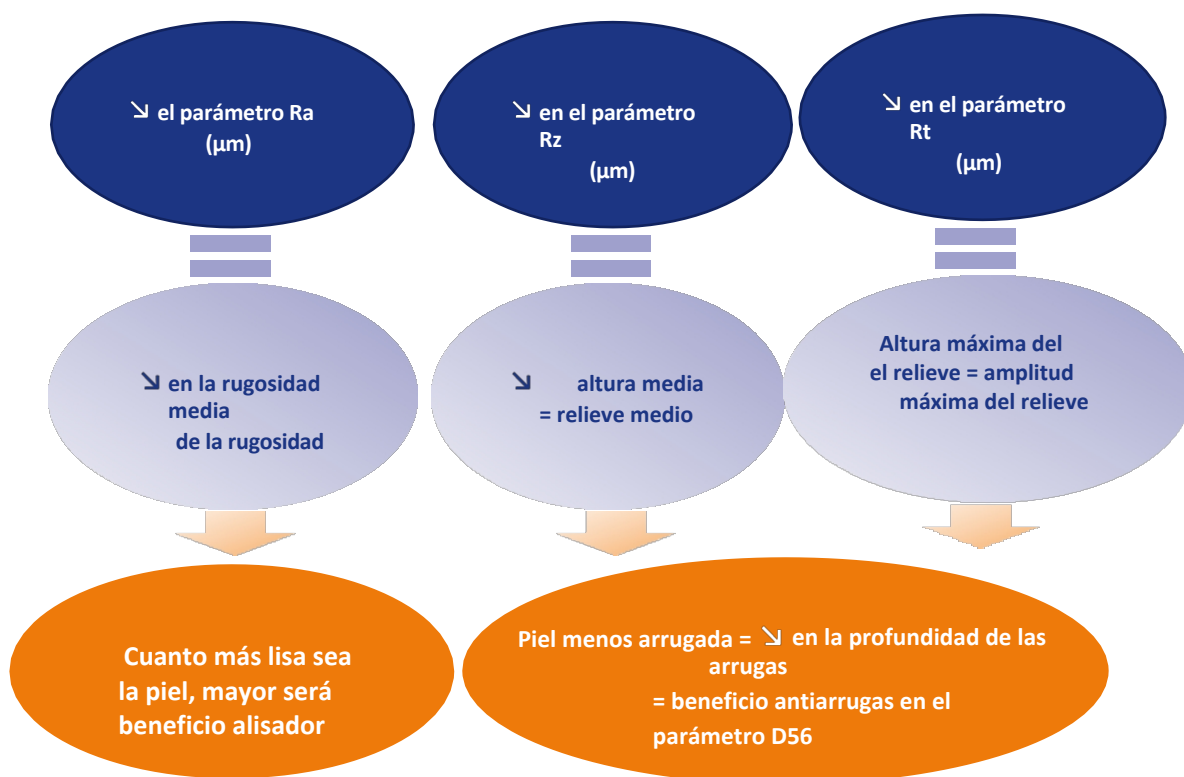


Rz es la media de 5 profundidades de rugosidad individuales, medidas dentro de la sección ln. La profundidad de rugosidad individual es la diferencia entre el pico más alto del perfil y el valle más profundo del mismo dentro de una única sección de medición (lr).

$$R_z = \frac{(R_{z1} + R_{z2} + R_{z3} + R_{z4} + R_{z5})}{5}$$

Rt es la diferencia de altura entre el pico más alto y el valle más profundo dentro del tramo total de medición (ln).

Los parámetros estudiados son:



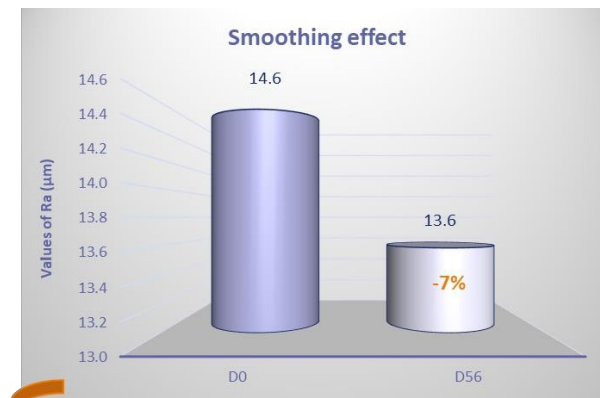
3.3.2 Resumen de los resultados

Los resultados individuales se presentan en el **Apéndice 7.5.2**. La síntesis de los resultados se presenta en la tabla siguiente:

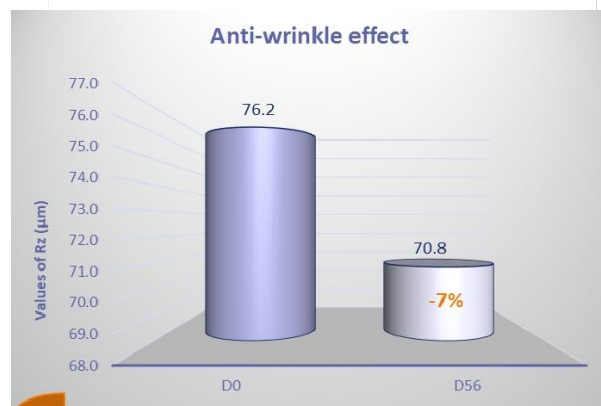
Variación de los parámetros del relieve cutáneo en comparación con el estado inicial

	Cinética	Δ DX (media $\pm$ SEM)	$\Delta\%$ en la media	Análisis estadístico			% de sujetos con el beneficio esperado
				p	significativo	Prueba t	
Rugosidad media: Ra	Δ D28	0,8 $\pm$ 0,5	4 %	0,095	No	Prueba t	21 %
	Δ D56	-1,0 $\pm$ 0,5	-7 %	0,046	Sí	Prueba t	52 %
Relieve medio: Rz	Δ D28	2,5 $\pm$ 2,3	2 %	0,287	No	Prueba t	43 %
	Δ D56	-5,4 $\pm$ 2,3	-7 %	0,028	Sí	Prueba t	66 %
Alivio máximo amplitud: Rt	Δ D28	4,5 $\pm$ 4,5	2 %	0,328	No	Prueba t	46 %
	Δ D56	-12,3 $\pm$ 4,3	-9 %	0,008	Sí	Prueba t	69 %

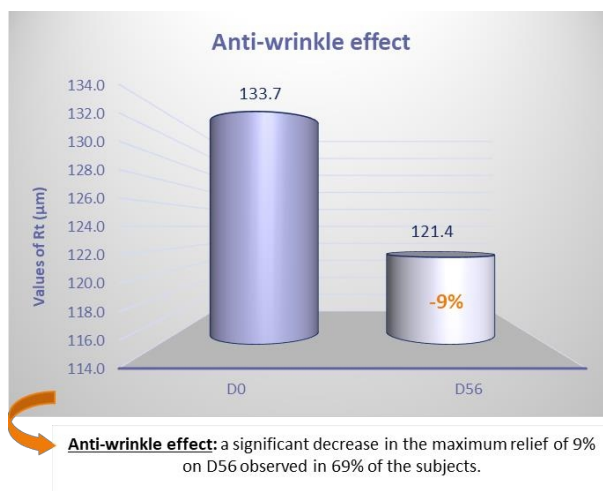
Estos resultados se presentan en los gráficos siguientes:



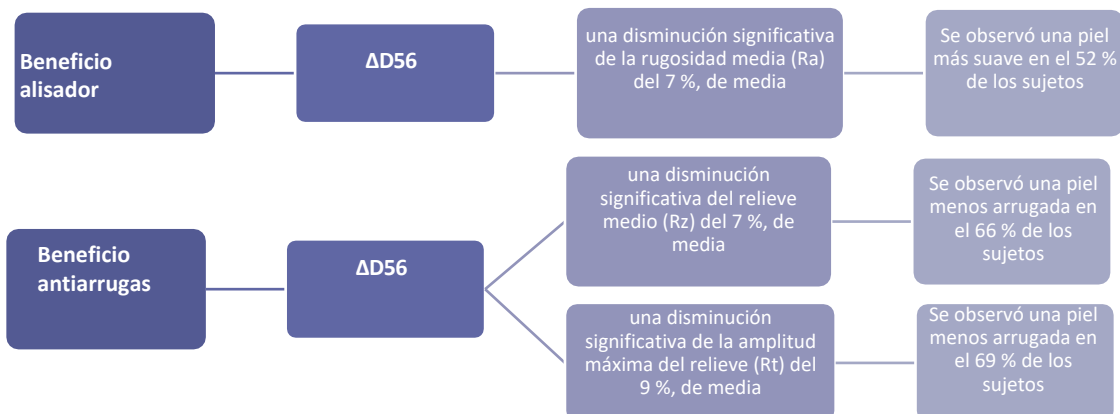
Smoother skin: a significant decrease in the average roughness of 7% on D56 observed in 52% of the subjects.



Anti-wrinkle effect: a significant decrease in the average relief of 7% on D56 observed in 66% of the subjects.



Tras 56 días de ingesta una vez al día en casa por la mañana (siguiendo un régimen alternativo de 2 semanas con dosis doble y 2 semanas con dosis única), el producto «AminoPeptiAge #F042251152035» presentó beneficios alisadores y antiarrugas gracias al sistema 3D Primos® CR, caracterizados por:



Sin embargo, no se observó ninguna mejora en la rugosidad media (parámetro Ra), el relieve medio (parámetro Rz) ni en la amplitud máxima del relieve (parámetro Rt) según las mediciones realizadas con el sistema Primos® CR 3D en el día 28.

3.3.1 Ilustraciones

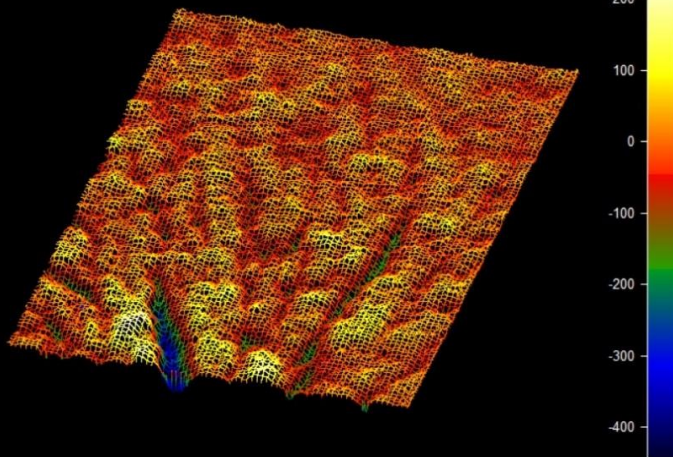
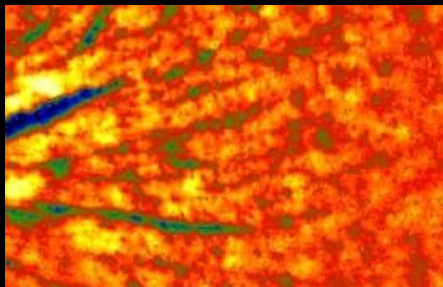
A continuación se presentan ejemplos de los resultados obtenidos con el producto «AminoPeptiAge, n.º F042251152035» en los sujetos n.º 5, 22 y 23, que presentan los mejores casos de beneficios alisadores y antiarrugas.

Sujeto n.º 5

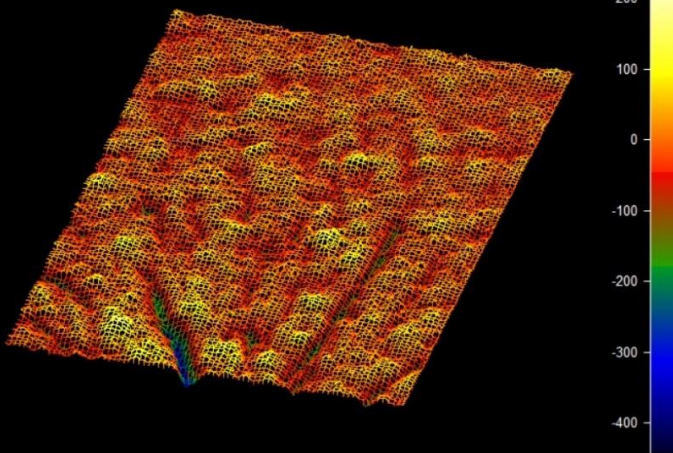
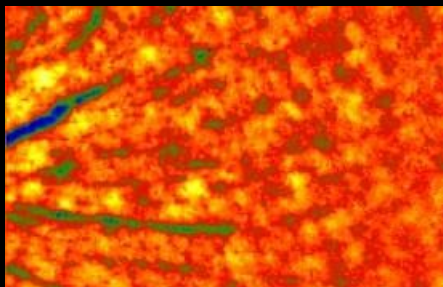
2D

3D

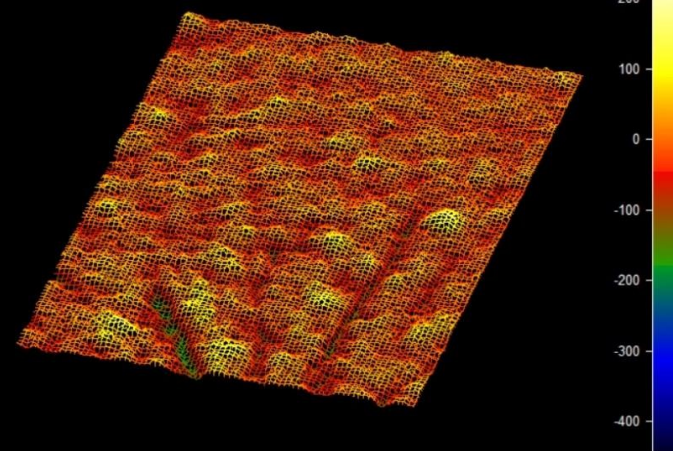
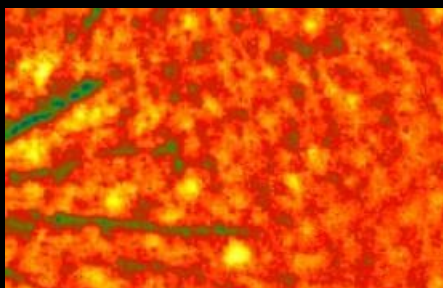
D0



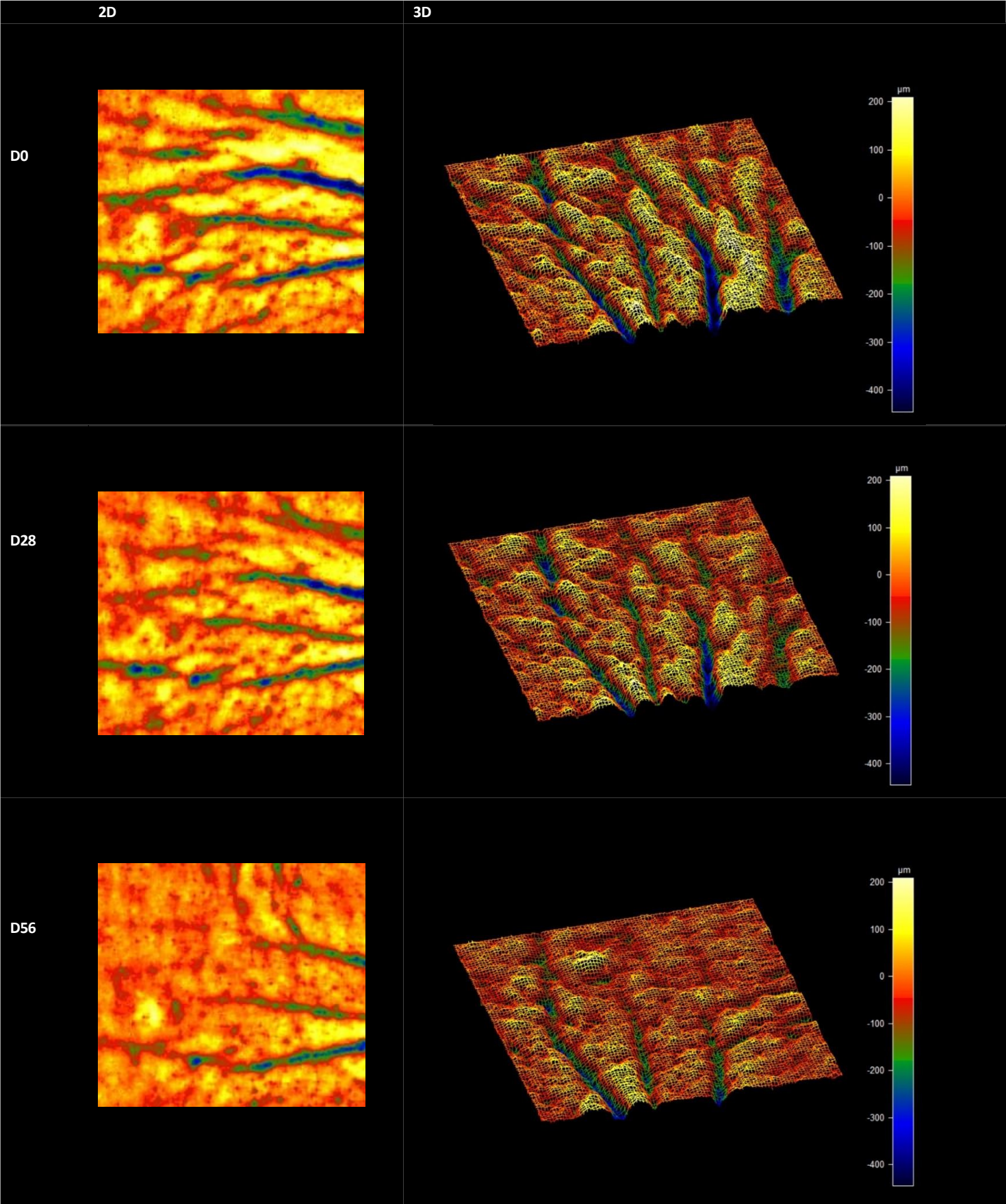
D28



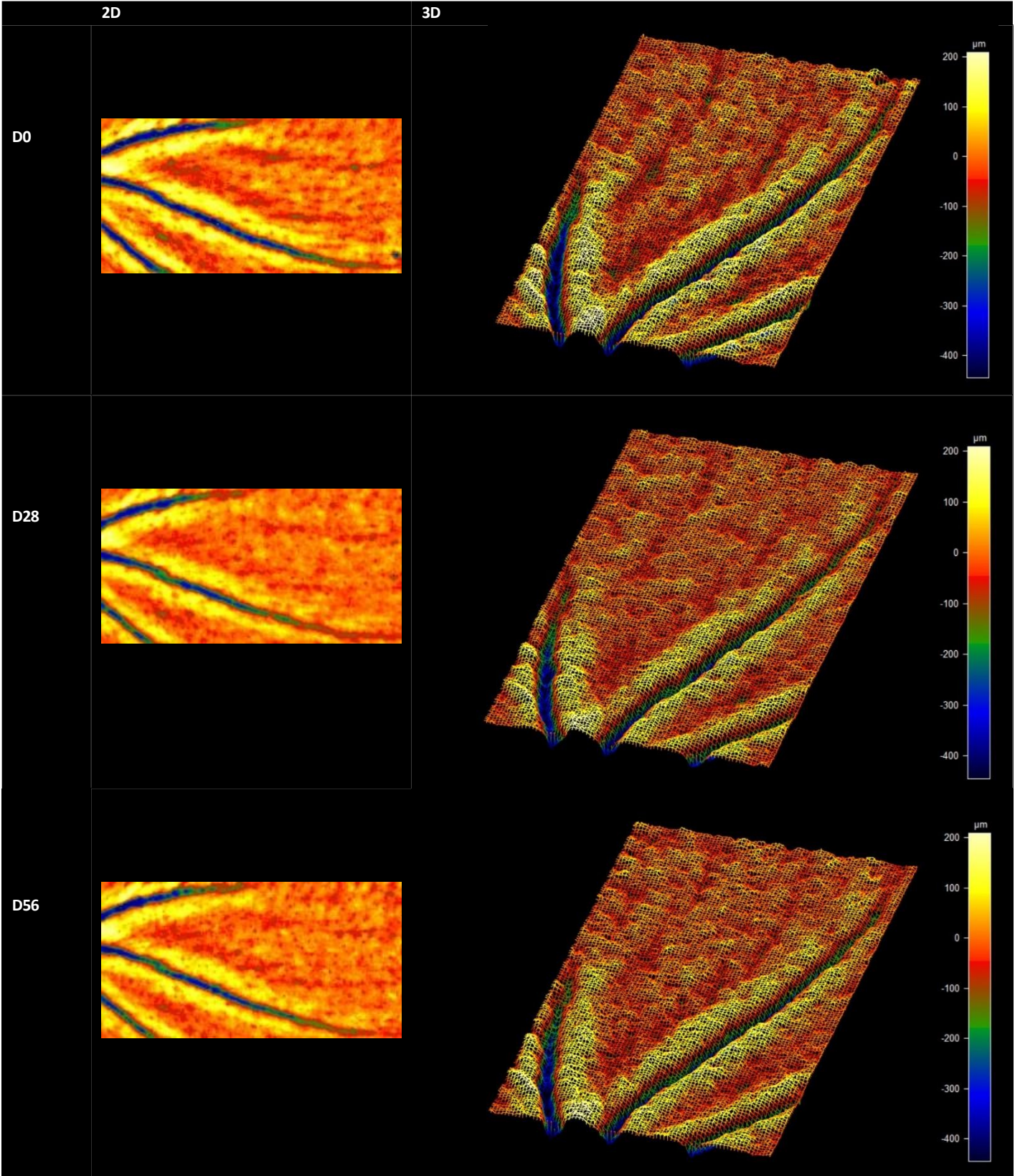
D56



Sujeto n.º 22



Sujeto n.º 23



3.4 BENEFICIO REDENSIFICANTE « »

3.4.1 Principio

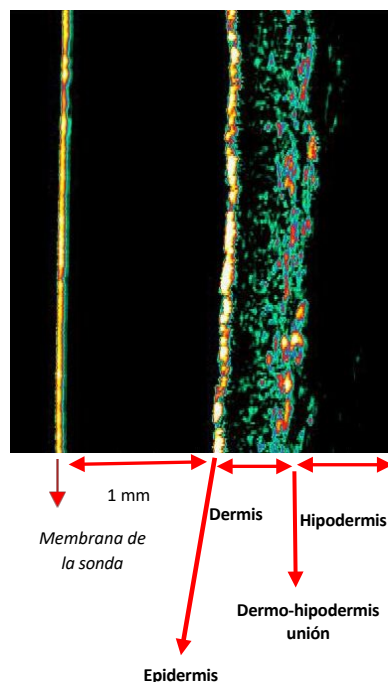
Las mediciones se realizan directamente *in vivo*, utilizando el ecógrafo de alta frecuencia DUB® SkinScanner.

El principio de la medición es el mismo que el del ecógrafo: un haz de ultrasonidos es emitido por una cerámica piezoeléctrica. Este haz se refleja parcialmente en la interfaz que separa dos medios con diferente impedancia ultrasónica. Se utiliza una sonda de 22 MHz. La sonda se aplica directamente sobre la piel. Un gel de contacto garantiza una difusión homogénea de la señal.

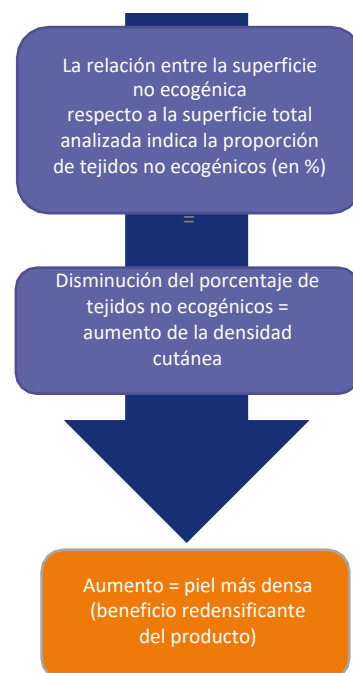
Este método permite la visualización bidimensional de la piel, a nivel de la epidermis y la dermis, **con una penetración de 8 mm**. Durante la adquisición de la imagen, el tejido conjuntivo, ecogénico, aparece en color (del amarillo al verde); los tejidos no ecogénicos (agua) aparecen en negro. La relación entre la superficie no ecogénica y la superficie total analizada indica la proporción de tejidos no ecogénicos (en %).

El resultado final se analiza mediante el software DUB® SkinScanner, versión 5, y se muestra como un porcentaje de densidad dérmica. Cuanto **mayor sea el porcentaje, más densa es la piel**.

Ejemplo



El parámetro estudiado es:



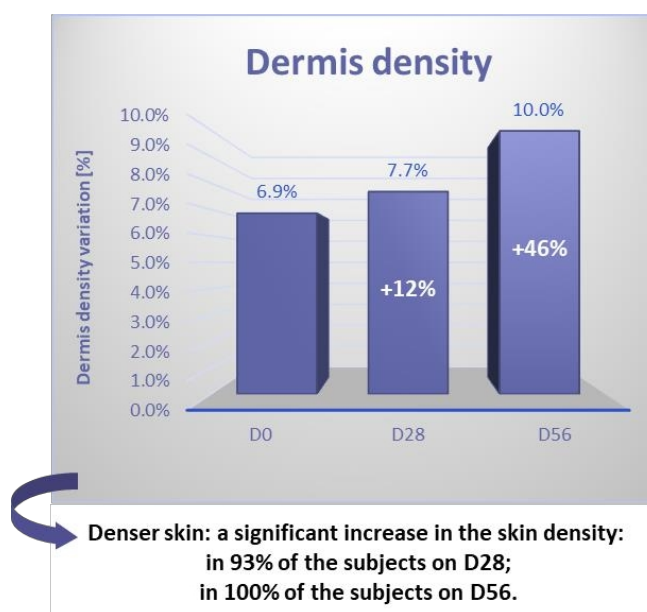
3.4.2 Resumen de los resultados

Los resultados individuales se presentan en el **Apéndice 7.5.3**. La síntesis de los resultados se presenta en la tabla siguiente:

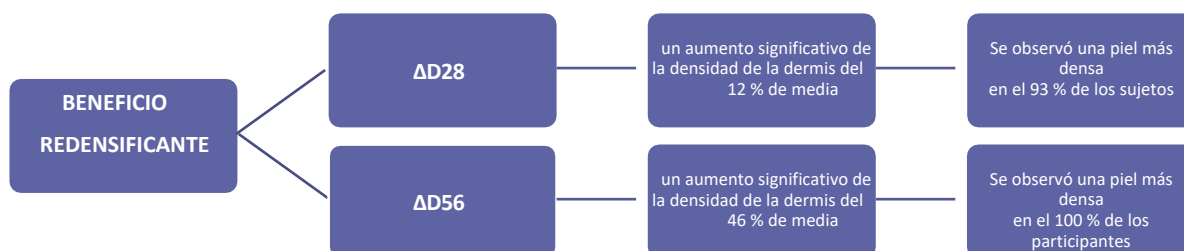
**Variación de la densidad de la dermis
(%) en comparación con el estado
inicial**

	Cinética	Δ (media $\pm$ SEM)	$\Delta\%$ respecto a media	Prueba t de Student		
				p	significación	% de sujetos con el beneficio esperado
Densidad de la dermis (en % de superficie ecogénica)	Δ D28	0,9 % $\pm$ 0,2 %	12 %	0,001	Sí	93 %
	Δ D56	3,1 % $\pm$ 0,3 %	46 %	<0,001	Sí	100 %

Estos resultados se presentan en el siguiente gráfico:



Tras 28 y 56 días de ingesta una vez al día en casa por la mañana (tras un régimen de 2 semanas de doble dosis / 2 semanas dosis única) el producto «AminoPeptiAge, #F042251152035» presentó un beneficio redensificante según las mediciones del DUB® SkinScanner, caracterizado por:

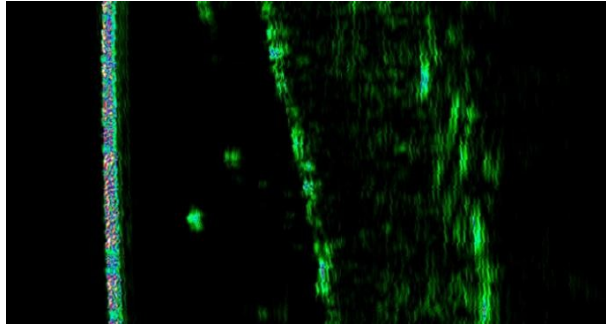


3.4.3 Ilustraciones

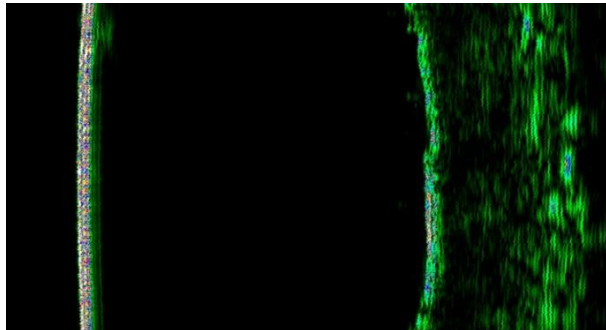
A continuación se presentan los tres ejemplos de los resultados obtenidos con el producto «AminoPeptiAge, #F042251152035» que muestran el mejor beneficio redensificante según el análisis del DUB® Skin Scanner, correspondientes a los sujetos n.º 14, n.º 15 y n.º 17.

Sujeto n.º 14

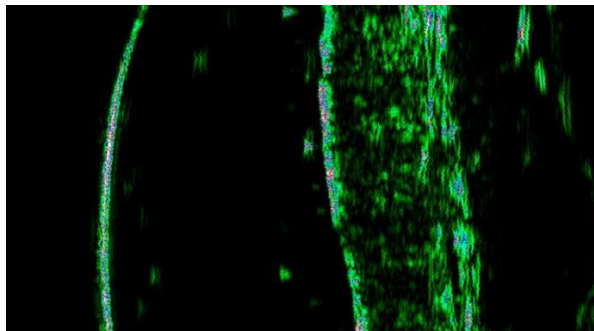
D0



D28

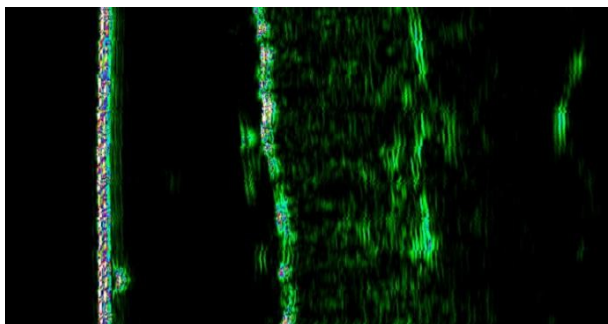


D56

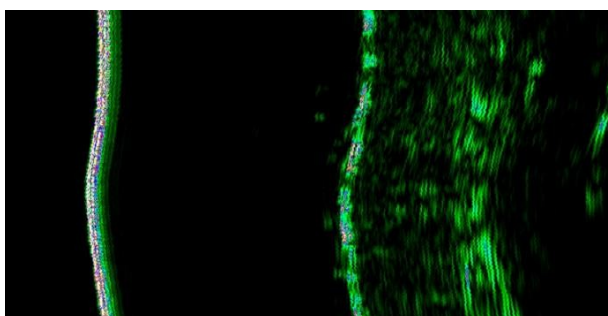


Tema n.º 15

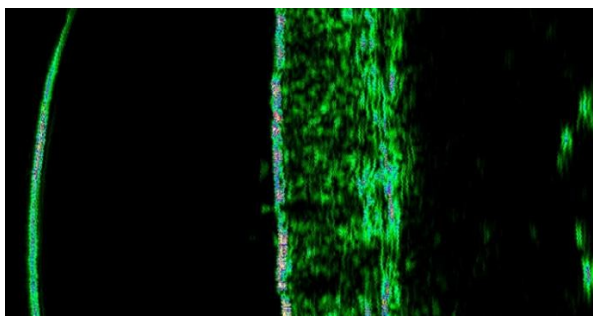
D0



D28

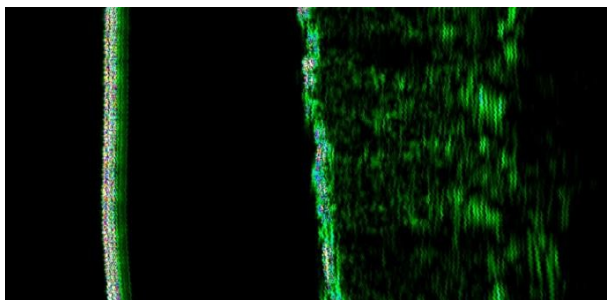


D56

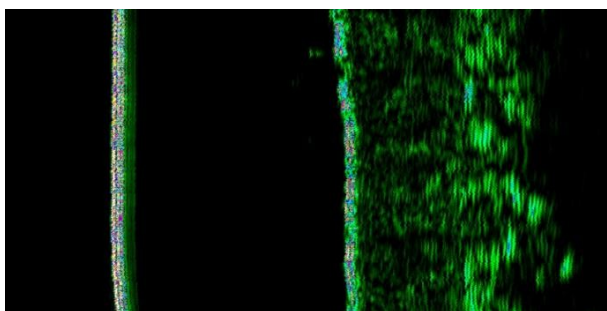


Sujeto n.º 17

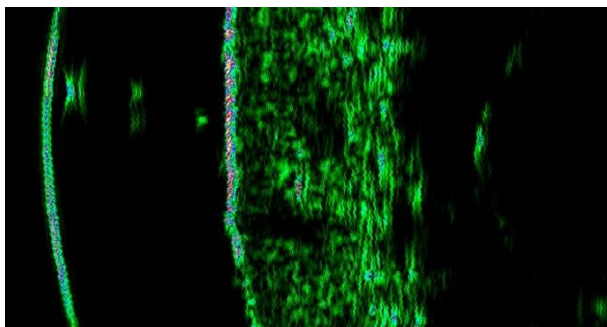
D0



D28



D56

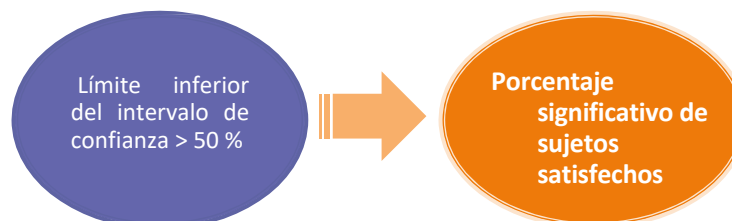


3.5 EVALUACIÓN SUBJETIVA CUESTIONARIO « »

3.5.1 Principio

Los sujetos rellenan un cuestionario de evaluación subjetiva, elaborado por el promotor, en los días D28 y D56 para evaluar de forma subjetiva las propiedades, los beneficios y el uso futuro del producto estudiado.

Para evaluar la significación de las respuestas, se determina el intervalo de confianza del 95 % según el método de Wilson y se compara con la proporción teórica del 50 % (véase el apartado 1.4.2).



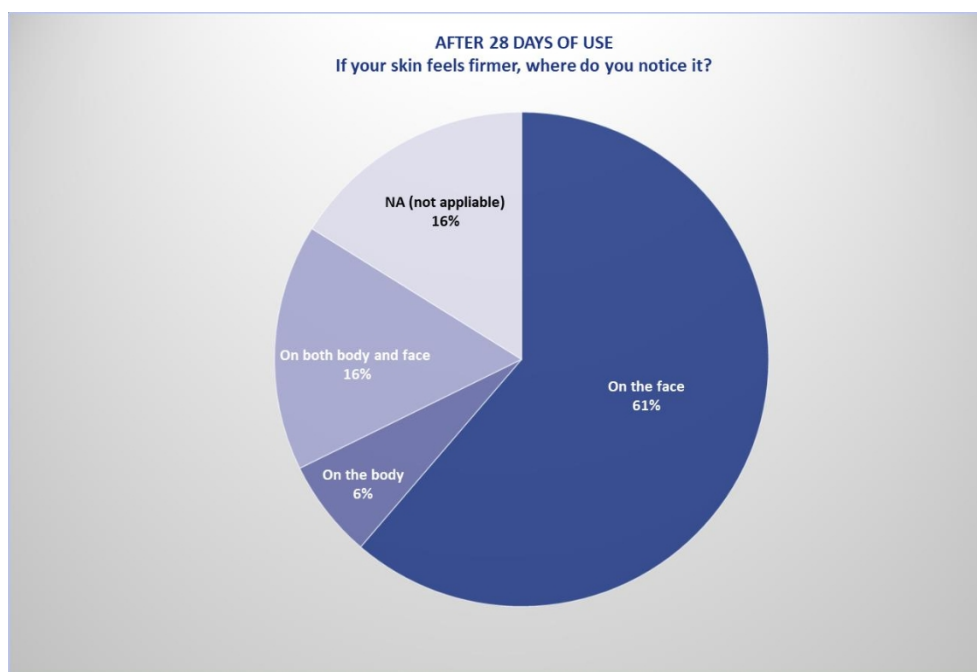
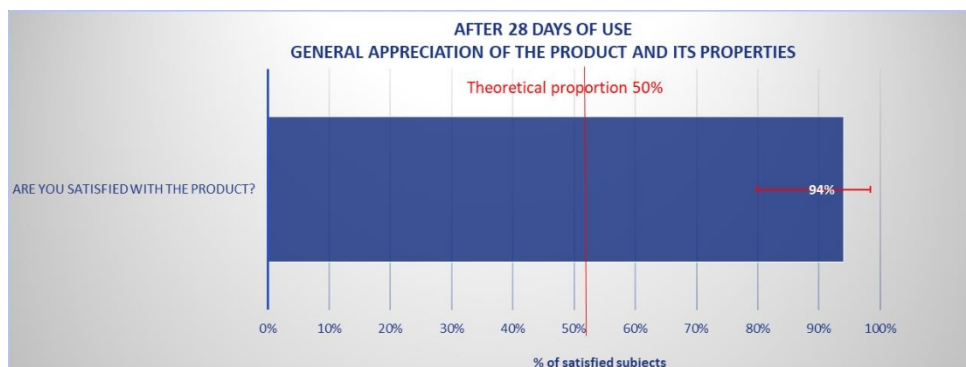
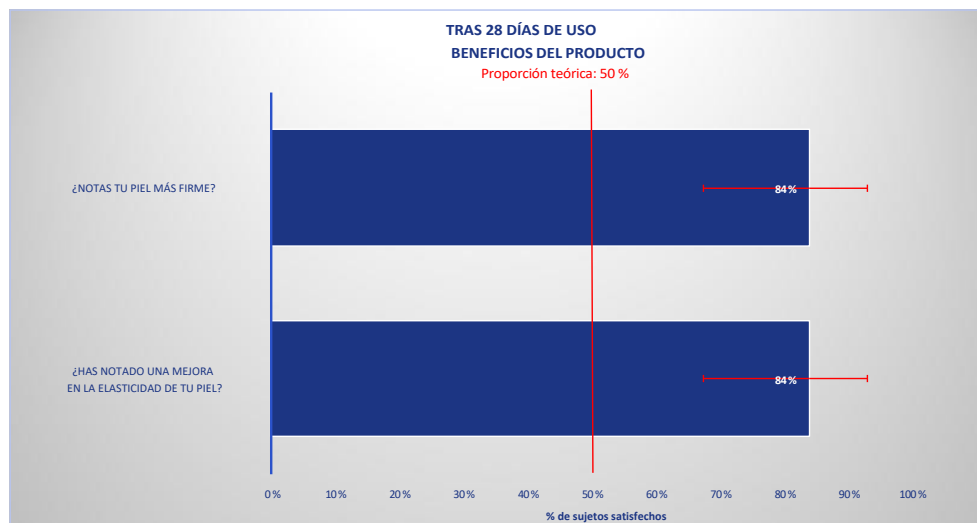
A continuación se presentan las respuestas de los participantes al cuestionario de evaluación subjetiva. **Las respuestas positivas, que representan una proporción significativa, aparecen resaltadas en color naranja**

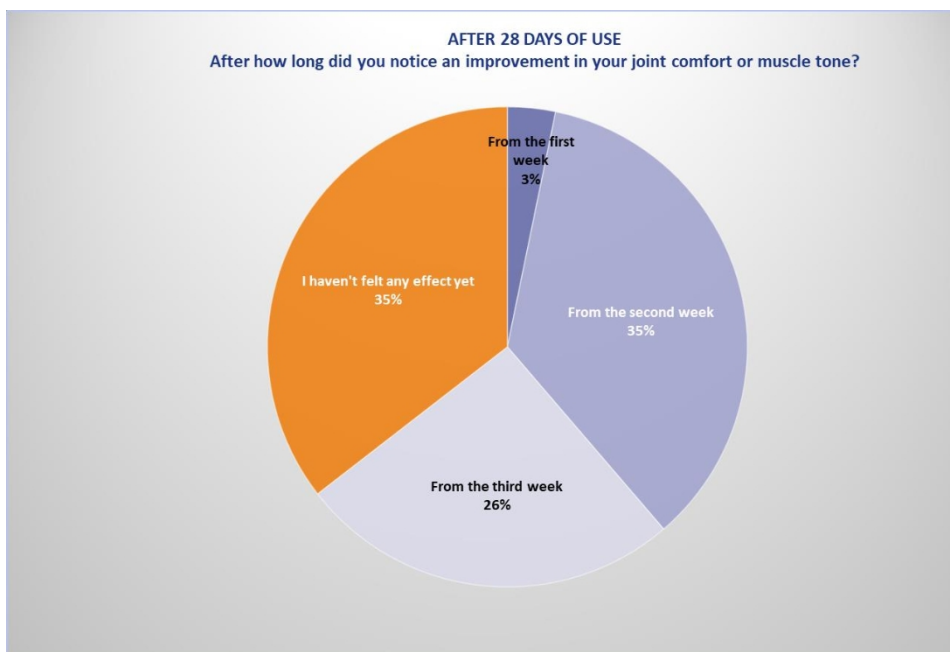
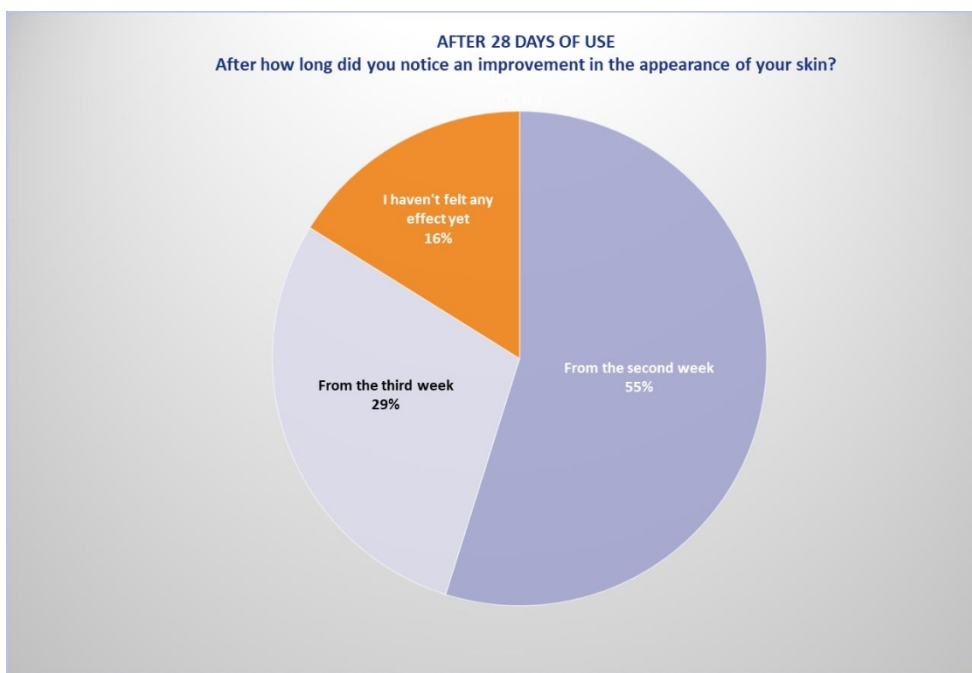
En este estudio, **de todos los sujetos en el día 28 (n = 31)**, un sujeto representa el 3,2 % En este estudio, **de todos los sujetos en el día 56 (n = 32)**, un sujeto representa el 3,1 %

➤ en el día 28:

TRAS 28 DÍAS DE USO				
BENEFICIOS DEL PRODUCTO				
	% de respuestas positivas	Sí, visiblemente / Sí, más o menos	Significatividad Límite inferior > 50 %	IC del 95 %
1 ¿Notas una mejora en el aspecto de tus arrugas?	54%	(6 % / 48 %)	No	(37 % - 70 %)
2 ¿Notas tu piel más firme?	84%	(10 % / 74 %)	Si	(68 % - 93 %)
3 Si notas que tu piel está más firme, ¿en qué zona lo notas?				
En la cara		61%		
En el cuerpo		6%		
Tanto en el cuerpo como en la cara		16%		
N/A (no aplicable)		16%		
	% de respuestas positivas	Sí, sin duda / Sí, más bien	Límite inferior > 50 %	IC del 95 %
4 ¿Ha notado una mejora en la elasticidad de su piel?	84%	(19 % / 65 %)	Si	(68 % - 93 %)
5 ¿Te has sentido con más energía mientras tomabas el producto?	45%	(6 % / 39 %)	No	(29 % - 62 %)
6 ¿Has notado alguna mejora en tu tono muscular o en tu fuerza muscular?	48%	(16 % / 32 %)	No	(32 % - 65 %)
7 ¿Has notado una mejora en el bienestar de las articulaciones o un aumento de la flexibilidad?	64%	(16 % / 48 %)	No	(46 % - 78 %)
8 ¿Al cabo de cuánto tiempo notaste una mejora en el aspecto de tu piel?				
Desde la primera toma		0%		
Desde la primera semana		0%		
A partir de la segunda semana		55%		
A partir de la tercera semana		29%		
Todavía no he notado ningún beneficio		16%		
9 ¿Al cabo de cuánto tiempo notaste una mejora en el bienestar de tus articulaciones o en el tono muscular?				
Desde la primera toma		0%		
Desde la primera semana		3%		
A partir de la segunda semana		35%		
A partir de la tercera semana		26%		
Todavía no he notado ningún beneficio		35%		
VALORACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO Y SUS PROPIEDADES				
	% de respuestas positivas	Sí, muy satisfecho / Sí, bastante satisfecho	Límite inferior > 50 %	IC del 95 %
10 ¿Está satisfecho con el producto?	94%	(68 % / 26 %)	Si	(80 % - 98 %)

Estos resultados se muestran en los gráficos siguientes:

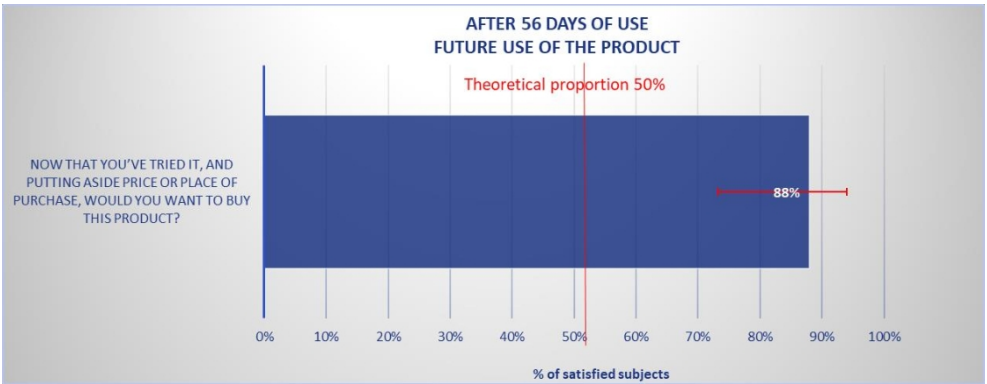
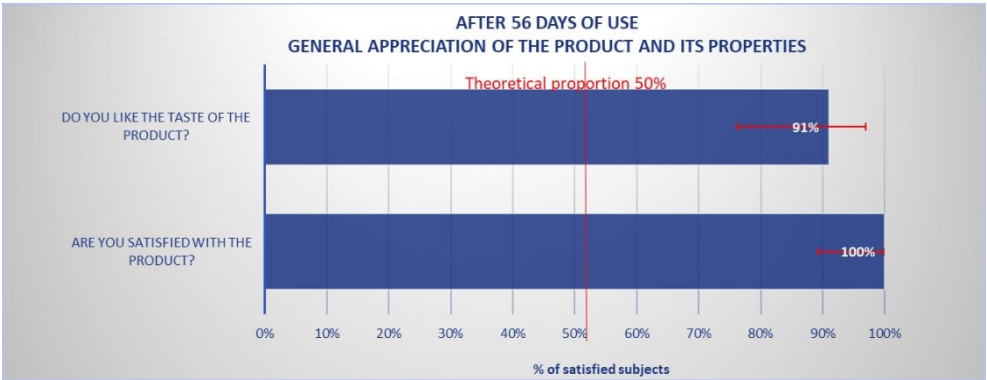
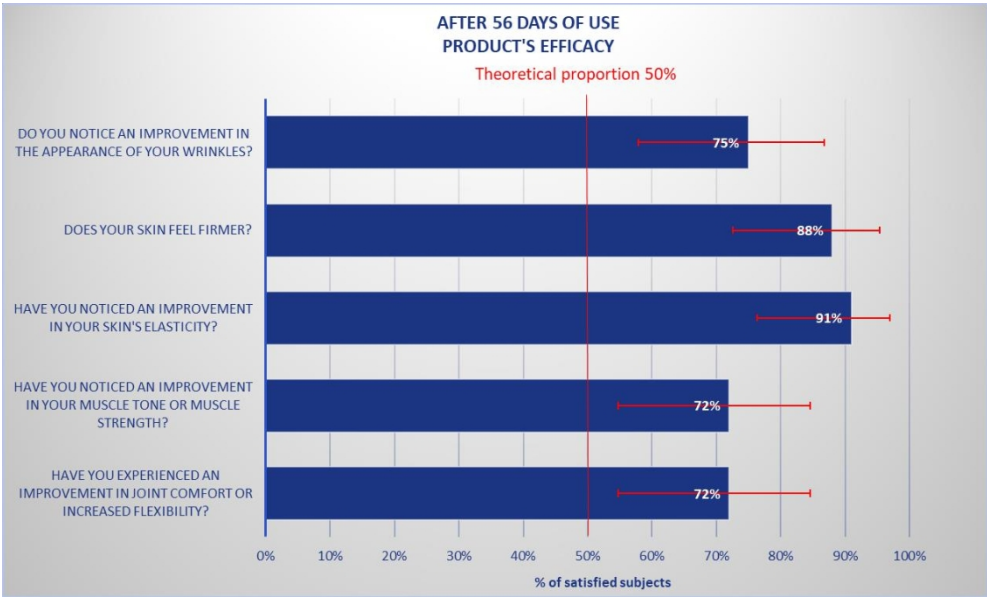


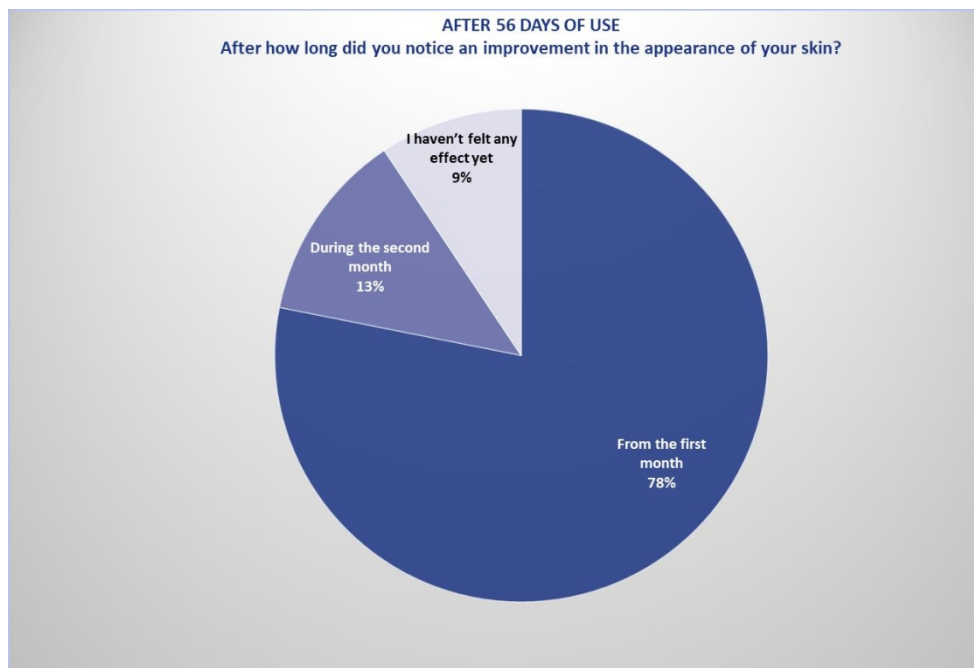
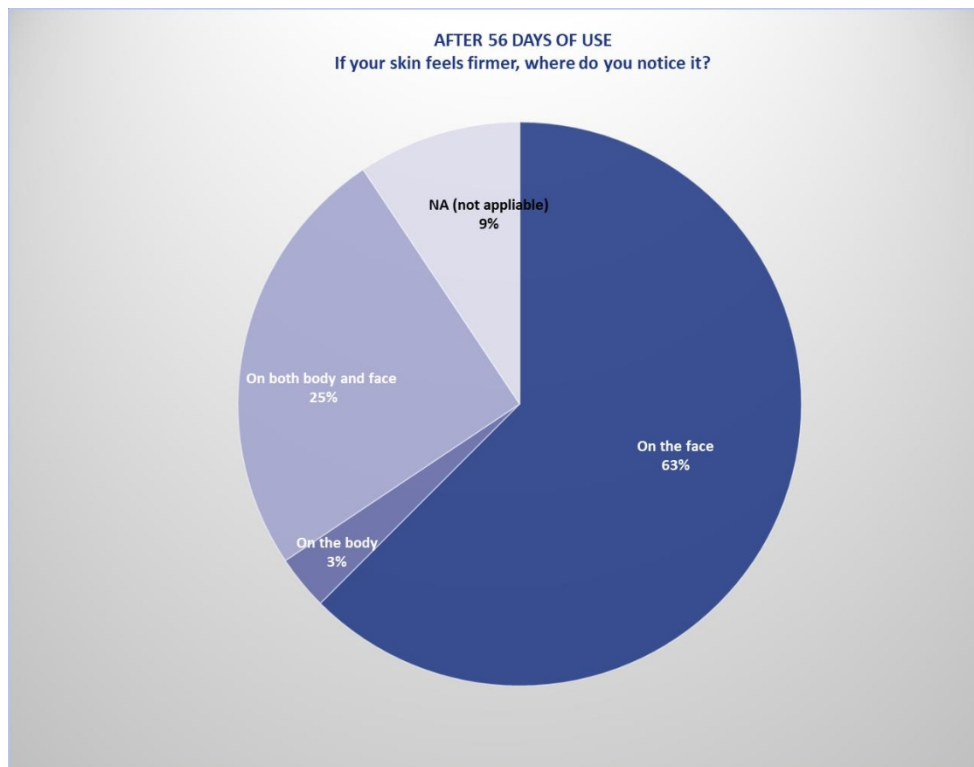


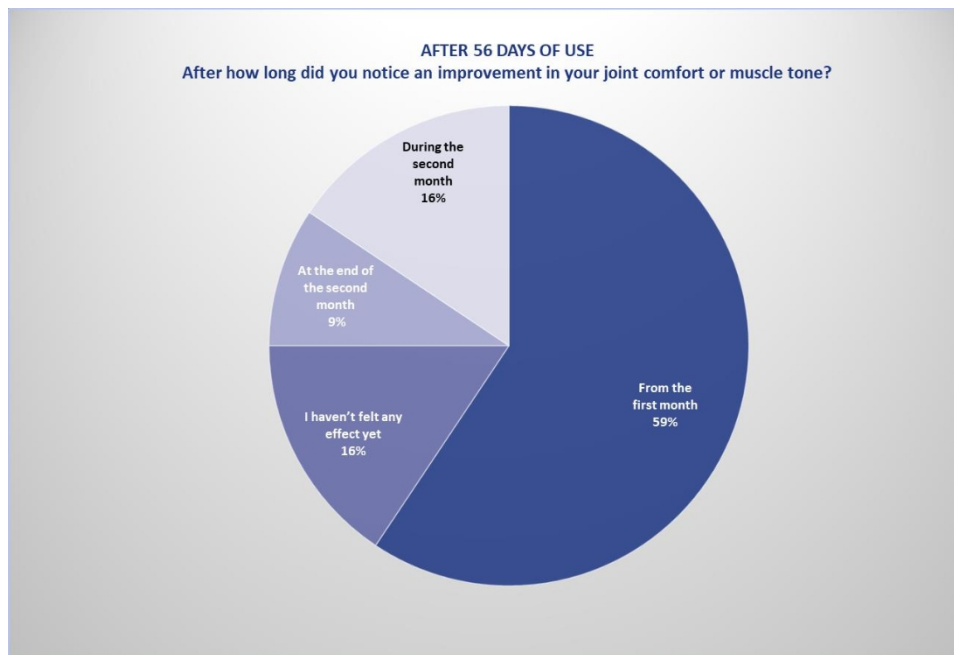
➤ en el día 56:

TRAS 56 DÍAS DE USO	
BENEFICIOS DEL PRODUCTO	
	% de respuestas positivas
1 ¿Notas una mejora en el aspecto de tus arrugas?	75 %
2 ¿Notas tu piel más firme?	88 %
3 Si nota que su piel está más firme, ¿en qué zona lo nota?	
En la cara	63 %
En el cuerpo	3
Tanto en el cuerpo como en la cara	25 %
4 N/A (no aplicable)	9 %
5 ¿Ha notado una mejora en la elasticidad de su piel?	91 %
6 ¿Te has sentido con más energía mientras tomabas el producto?	57
7 ¿Has notado una mejora en tu tono muscular o en tu fuerza muscular?	72 %
8 ¿Has notado una mejora en el bienestar de las articulaciones o una mayor flexibilidad?	72
¿Al cabo de cuánto tiempo notaste una mejora en el aspecto de tu piel?	
Desde el primer mes	78 %
Durante el segundo mes	13
9 Al final del segundo mes	0 %
Todavía no he notado ningún beneficio	9 %
¿Al cabo de cuánto tiempo notaste una mejora en el bienestar de tus articulaciones o en el tono muscular?	
Desde el primer mes	59 %
Durante el segundo mes	16
Al final del segundo mes	9 %
Todavía no he notado ningún beneficio	16 %
VALORACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO Y SUS PROPIEDADES	
	% de respuestas positivas
10 ¿Te gusta el sabor del producto?	91 %
11 ¿Está satisfecho con el producto?	100 %
USO FUTURO DEL PRODUCTO	
	% de respuestas positivas
12 Ahora que lo has probado, y dejando de lado el precio o el lugar de compra, ¿te gustaría comprar este producto?	88 %

Estos resultados se presentan en los gráficos siguientes:







3.6 REGISTRO DE POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

3.6.1. Principio

Se recopilan los posibles eventos indeseables y se registra la medicación concomitante mediante el análisis del registro diario cumplimentado por los sujetos.

- Se produjo un evento indeseable durante el estudio (sujeto n.º 5); sin embargo, no estaba relacionado con el producto del estudio.

# on AE form:																1	2	3	4	4.1	5	5.1	6	6.1	6.2	7	8	9	10
Subject #	AE #	Event diagnosis	Event onset date	Severity	Serious Adverse Event (SAE)	SAE criterion	Location of event	Cutaneous AE zone	Was the tested product taken at least once when AE appeared?	Timeframe from last product use	Actions taken with the study product	Event relationship with the study product(s)	Event relationship with the study methods	Actions taken due to the event	Outcome														
5	1	Left eyebrow laceration	09.09.2025	0	0	NA	1	1.2	NA	NA	NA	0	0	0	1														

AE finalizado		11	12			13		14			19	
Fecha de finalización	Duración si <24 h	Exclusión de sujetos	Comentarios			Fecha de seguimiento	Evolución	Comentarios			Resultado	Fecha de finalización del evento (si procede)
29/09/2025	N/A	0	El sujeto sufrió una caída y se produjo una laceración en la ceja izquierda. No se le administró ningún medicamento ni se requirió intervención médica.			N/A	N/A	N/A			N/A	N/A

Leyenda:

3 - Gravedad: 0 = leve, 1 = moderada, 2 = grave

4 - EIG: 0 = No, 1 = Sí

4.1 - En caso afirmativo, criterio de EAG:

5- Localización del evento: 0 = EA no cutáneo, 1 = EA cutáneo

En caso de que sea únicamente cutáneo (a repetir, si es necesario): 1.1 = zona tratada, 1.2 = zona no tratada

6- ¿Se utilizó el producto sometido a ensayo al menos una vez cuando apareció el beneficio indeseable? : 0 = No, 1 = Sí. En caso afirmativo,

6.1 Plazo transcurrido desde el último uso del producto: X minutos, horas, días, meses

6.2 Medidas tomadas con respecto al producto del estudio: 0 = ninguna, 1 = interrupción definitiva, 2 = interrupción temporal, 3 = reducción de la dosis

7- Relación del evento con el producto o productos estudiados:

Cosméticos: 0 = excluida, 1 = poco probable, 2 = no claramente atribuible, 3 = probable, 4 = muy probable

8- Relación del evento con los métodos del estudio: véase el punto 7-

9- Medidas adoptadas a raíz del evento: 0 = ninguna, 1 = tratamiento correctivo, 2 = intervención, 3 = otras

10- Resultado: 0 = en curso, 1 = resuelto, 2 = resuelto con secuelas, 3 = fallecimiento

Si el EA se ha resuelto: fecha de finalización del evento

Duración si es <24 h: especificar minutos, horas

11- Exclusión del sujeto: 0 = No, 1 = Sí

SEGUIMIENTO DE EF si está en curso en el punto 10.

13-15-17 Resultado: 0 = mejoría, 1 = sin cambios, 2 = empeoramiento, 3 = pérdida de seguimiento

CIERRE:

19- Resultado: 0 = en curso, 1 = resuelto, 2 = resuelto con secuelas, 3 = fallecimiento

20- Seguimiento: 0 = Sí, 1 = No

N/A: No aplicable

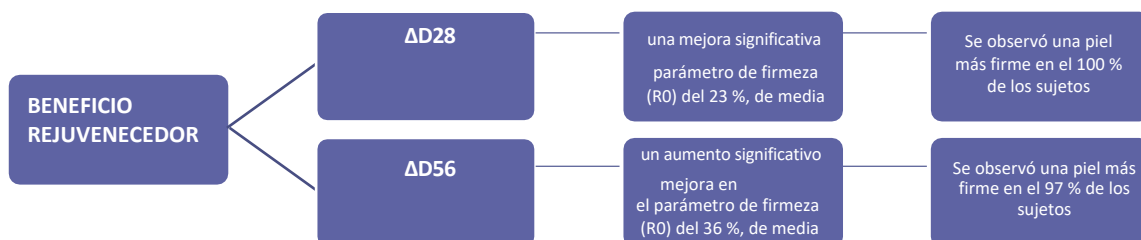
NK: Se desconoce

4 CONCLUSIÓN

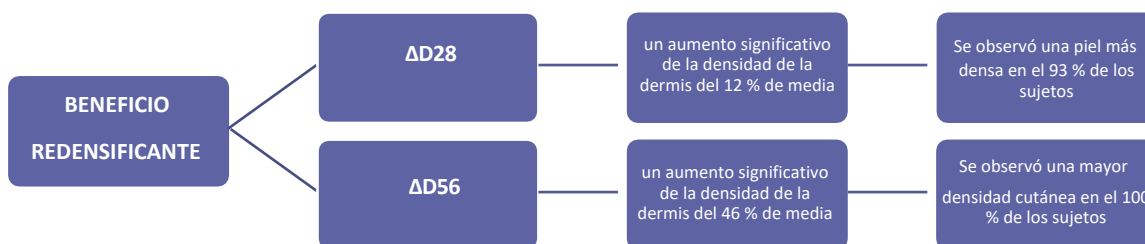


En las condiciones de este estudio, observamos que, tras 28 y 56 días de ingesta una vez al día en casa por la mañana (siguiendo un régimen alternativo de 2 semanas con dosis doble y 2 semanas con dosis única), el producto «AminoPeptiAge, n.º F042251152035»:

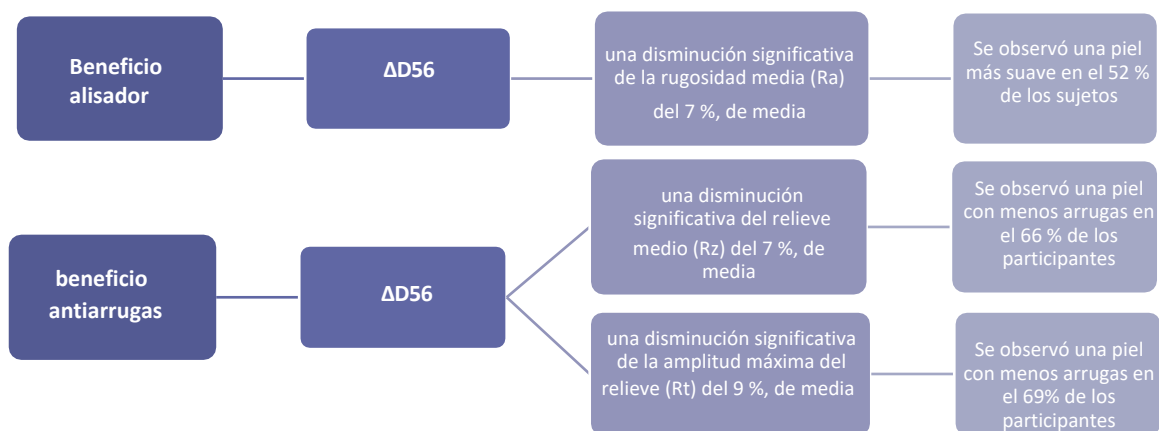
- presentó un beneficio sobre la firmeza de la piel según las mediciones del Cutometer®, caracterizado por:



- presentaron un beneficio redensificante según las mediciones del DUB® SkinScanner, caracterizado por:



- El sistema 3D Primos® CR presentó beneficios alisadores y antiarrugas, caracterizados por:



- fue valorado por la mayoría de los sujetos por sus propiedades y beneficios.

Sin embargo, no se observó ninguna mejora en la rugosidad media (parámetro Ra), el relieve medio (parámetro Rz) ni en la amplitud máxima del relieve (parámetro Rt) según las mediciones realizadas con el sistema Primos® CR 3D en el día 28.

Se produjo un evento indeseable durante el estudio (sujeto n.º 5); sin embargo, no estuvo relacionado con el producto del estudio.

5 FIRMAS

Este estudio se ha llevado a cabo bajo la responsabilidad de Eurofins DermScan PharmScan en nombre del promotor.

Todas las observaciones y los datos numéricos recopilados a lo largo del estudio se recogen en este documento y concuerdan con los resultados obtenidos.

6 BIBLIOGRAFÍA

Normativa

1. TEMA E6 (R2) de la ICH / Nota orientativa sobre buenas prácticas clínicas - CPMP / ICH / 135 / 95, noviembre de 2016.
2. DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL/ Principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos — Declaración de Helsinki (1964) y sus sucesivas actualizaciones.
3. Orden del Ministro de Sanidad de 2 de mayo de 2012 (Dz.U. 2012, n.º 491)
4. REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de dichos datos, y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos)
5. REGLAMENTO (CE) n.º 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos (refundición).
6. Reglamento (UE) n.º 655/2013 de la Comisión, de 10 de julio de 2013, por el que se establecen criterios comunes para la justificación de las alegaciones utilizadas en relación con los productos cosméticos
7. ANSM / IMPUTABILIDAD DES EFECTOS INDESEABLES A A LOS PRODUCTOS COSMÉTICOS, 2013. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5d8e53023c2f828b8dbed348b4a942a91.pdf

Visia®

1. CALLAGHAN T. M. y WILHELM K. P. / Una revisión del envejecimiento y un análisis de los métodos clínicos para la evaluación de la piel envejecida. Parte 2: Perspectivas clínicas y métodos clínicos en la evaluación de la piel envejecida. – International Journal of Cosmetic Science, 2008; volumen 30, número 5: 323-332.
2. BERNSTEIN E. F. y KLIGMAN A. / Tratamiento de la rosácea mediante el láser de colorante pulsado de nueva generación, de alta energía, 595 nm y pulso de larga duración. – Lasers in Surgery and Medicine, 2008; volumen 40, número 4: 233-239.
3. SINDY H., MIN-CHI C. y otros / Rejuvenecimiento fraccionado para el tratamiento de las cicatrices atróficas faciales causadas por el acné en la piel asiática. – Dermatologic Surgery, 2009; volumen 35, número 5: 826-832.
4. ROOHINA J., CLAUDIA M. y otros / Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de dos años de duración, sobre los polifenoles del té verde por vía oral en el aspecto clínico e histológico a largo plazo de la piel fotoenvejecida. – Dermatologic Surgery, 2009; volumen 35, número 7: 1057-1065.
5. PUCCETTI G., NGUYEN T. y STROEVER C. / Parámetros colorimétricos de la piel implicados en la percepción de la edad cutánea. – Skin Research and Technology, 2011; volumen 17, número 2: 129-134.
6. HO S. G. Y., YEUNG C. K. y cols. / Análisis retrospectivo del tratamiento de la hiperpigmentación posinflamatoria del acné mediante tratamiento tópico, tratamiento con láser o una combinación de tratamientos tópicos y con láser en pacientes orientales. – Láseres en Cirugía y Medicina, 2011; volumen 435, número 1: 1-7.

Cutometer®

1. MURRAY B.C., WICKETT R.R. / Sensibilidad de los datos del cutómetro al nivel de hidratación del estrato córneo. - Skin Research and Technology. 1996; 2: 167-172.
2. DOBREV H. / Uso del cutómetro para evaluar la hidratación epidérmica. - Skin Research and Technology. 2000; 6: 239-244.

3. PIERARD GERALD E. / Guía de la EEMCO para la evaluación in vivo de las propiedades funcionales de tracción de la piel: Parte 1: Relevancia para las estructuras y el envejecimiento de la piel y los tejidos subcutáneos. - Skin Pharmacology. 1999; 12: 352-362.
4. RODRIGUES L. / EEMCO: Guía para la evaluación in vivo de las propiedades funcionales de tracción de la piel: Parte 2: Instrumentación y modos de ensayo. - Skin Pharmacology. 2001; 14: 52-67.
5. PERIN F., DE QUERAL D. y GEORGESCO G. / Propiedades biomecánicas de la piel humana normal relacionadas con la edad: comparación de evaluaciones clínicas e instrumentales; - IFSCC Orlando, 2004.
6. DOBREV H. / Aplicación de los parámetros de área del Cutómetro para el estudio de la fatiga de la piel humana. – Skin Research and Technology, 2005, 11: 120-122.
7. SMALLS L. K., RANDALL WICKETT R., VISSCHER M. O. / beneficio del grosor dérmico, la composición tisular y la localización corporal sobre las propiedades biomecánicas de la piel. - Skin Research and Technology. 2006; 12: 43-49.
8. RYU H. S., JOO Y.H., KIM S. O., PARK K. C., YOUN S. W. / Influencia de la edad y las diferencias regionales en la elasticidad cutánea medida con el Cutometer®. – Skin Research and Technology. 2008; 14: 354-358.
9. MAIA CAMPOS P., GONCALVES G, GASPAR L. / Actividad antioxidante in vitro y eficacia in vivo de formulaciones tópicas que contienen vitamina C y sus derivados, estudiadas mediante métodos no invasivos. - Skin Research and Technology. 2008; 14: 376-380.
10. BAREL A. O., CLYSEN R. y CLARYS P. / Evaluación de las propiedades elásticas de la piel mediante el método de succión (Cutometer). ¿Qué parámetros deben utilizarse para las afirmaciones en los tratamientos antienvjecimiento? – ISBS Barcelona, 2009.
11. KRUEGER N. y cols. / Cambios relacionados con la edad en las propiedades mecánicas de la piel: una evaluación cuantitativa de 120 mujeres. – Skin Research and Technology. 2011; 17: 141-148.
12. KIM E. y cols. / Cambios relacionados con la edad en las propiedades biomecánicas de la piel: comparación de la piel del cuello con la de las mejillas y los antebrazos en mujeres coreanas. – Skin Research and Technology. 2013; 19: 236-241.
13. LUEBBERDING S., KRUEGER N. y KERSCHER M. / Propiedades mecánicas de la piel humana in vivo: una evaluación comparativa en 300 hombres y mujeres. – Skin Research and Technology. 2014; 20: 127-135.
14. EZURE T. y AMANO S. / La gravedad de las arrugas en la frente está relacionada con el grado de ptosis del párpado superior. – Skin Research and Technology. 2010; 16: 202-209.
15. OHNO H. y cols. / Efectos de las nanogotas de agua sobre la hidratación y la viscoelasticidad de la piel durante el uso del aire acondicionado. – Skin Research and Technology. 2013; 19: 375-383.
16. KOCH R. J., CHENG E.T. / Cuantificación de los cambios en la elasticidad cutánea asociados al rejuvenecimiento cutáneo con láser de dióxido de carbono pulsado. – ARCH FACIAL PLAST SURG. 1999; 1: 272-275.
17. OHNO H. y cols. / Efectos de las nanogotas de agua sobre la hidratación y la viscoelasticidad de la piel durante el uso del aire acondicionado. – Skin Research and Technology. 2013; 19: 375-383.

Sistema 3D Primos® CR

1. JASPERS S. y cols. / Medición rápida in vivo de la topografía de la piel humana mediante triangulación activa de imágenes con un dispositivo de microespejos digitales. – Skin Res. Technol. 1999; 5: 195-207.
2. LAGARDE J.M. y cols. / Medición de la topografía cutánea mediante proyección de franjas de interferencia: una validación técnica. - Skin Res. Technol. 2001; 7: 112-121.
3. FUJIMARA T., HAKETA K., HOTTA M. y KITAHARA T. / Demostración global y sistémica del uso práctico

DUB® SkinScanner

1. BANGHA E., ELSNER P. / Evaluación del tratamiento antipsoriásico tópico mediante visiometría cromamétrica y ultrasonidos de 20 MHz en la prueba de la placa psoriásica. - Skin Pharmacology. 1996; 9: 298-306.
2. WOLLINA U., BERGER M., KARTE K. / Cálculo de los parámetros de la lámina ungueal y la matriz ungueal mediante ultrasonidos de 20 MHz en voluntarios sanos y pacientes con enfermedades cutáneas. - Skin Research and Technology. 2001; 7: 60-64.
3. NIVERT C., COURTOT T., CHADOUTAUD B., PUSEL B., ZANA K., CANAZZI F., JOFFRE F. / Estudio comparativo de la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética en la evaluación de los estados celulíticos. - Cosmétologie. 1995; 2: 38-41.
4. SEIDENARI S., PAGNONI A., DI NARDO A., GIANNETTI A. / Evaluación ecográfica con análisis de imágenes de la piel normal: variaciones según la edad y el sexo. - Skin Pharmacology. 1994; 7: 201-209
5. VAILLANT L. / Las nuevas técnicas de exploración en dermatología - Nouvelles Dermatologiques. 2000; 19: 247-250.

Cuestionario

1. AGRESTI A. / Análisis de datos categóricos, segunda edición - Serie Wiley de probabilidad y estadística - Julio de 2002.

Análisis de datos

1. SOKAL R. R., ROHLF F. J. / Biometría: principios y práctica de la estadística en la investigación biológica - 3.ª ed. W.H. Freeman and company, Nueva York, 1995.

ANEXOS:

DOCUMENTOS DEL ESTUDIO, RESULTADOS DETALLADOS Y REQUISITOS ÉTICOS Y NORMAS REGULADORAS



7 ANEXOS – DOCUMENTOS DEL ESTUDIO / RESULTADOS DETALLADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES

N.º de sujeto	ID DEL PARTICIPANTE	Edad	Sexo	Fototipo	Tipo de piel del rostro	Sujetos con arrugas en forma de patas de gallo	Sujetos con piel flácida	Comentarios	D0	D28 (±1)	D56 (±1)
1	EDP-0001	66	F	II	N	Si	Si	Ninguna	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
2	EDP-0002	61	F	IV	D	Si	Si	Ninguno	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
3	EDP-0003	66	F	III	N	Si	Si	Incumplimiento del protocolo	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
4	EDP-0004	66	F	II	N	Si	Si	Ninguno	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
5	EDP-0005	66	F	II	D	Si	Si	Incumplimiento del protocolo	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
6	EDP-0006	60	F	III	N	Si	Si	Ninguno	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
7	EDP-0007	69	F	II	C	Si	Si	Ninguno	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
8	EDP-0008	53	F	II	C	Si	Si	Ninguno	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
9	EDP-0009	49	M	III	G	Si	Si	Ninguno	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
10	EDP-0010	59	F	III	C	Si	Si	Ninguno	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
11	EDP-0011	53	F	II	C	Si	Si	Ninguno	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
12	EDP-0012	51	F	II	C	Si	Si	Ninguno	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
13	EDP-0013	62	M	III	N	Si	Si	Ninguno	1 de septiembre de 2025	29 de septiembre de 2025	28 de octubre de 2025
14	EDP-0014	51	F	II	C	Si	Si	Ninguno	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
15	EDP-0015	47	F	III	C	Si	Si	Ninguno	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
16	EDP-0016	64	F	II	D	Si	Si	Ninguno	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
17	EDP-0017	52	F	III	C	Si	Si	Ninguno	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
18	EDP-0018	67	F	II	C	Si	Si	Incumplimiento del protocolo	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
19	EDP-0019	49	F	II	C	Si	Si	Incumplimiento del protocolo	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
20	EDP-0020	49	M	III	C	Si	Si	Incumplimiento del protocolo	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
21	EDP-0021	66	F	II	C	Si	Si	Ninguno	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
22	EDP-0022	70	F	III	C	Si	Si	Incumplimiento del protocolo	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
23	EDP-0024	69	F	II	C	Si	Si	Incumplimiento del protocolo	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
(24)*	(EDP-0025)*	(50)*	(F)*	(II)*	(C)*	(Si)*	(Si)*	Incumplimiento del protocolo	(11 de septiembre de 2025)*	ONU	ONU
25	EDP-0026	70	F	II	D	Si	Si	Incumplimiento del protocolo	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
26	EDP-0027	61	F	II	D	Si	Si	Incumplimiento del protocolo	11 de septiembre de 2025	9 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
27	EDP-0028	53	F	II	D	Si	Si	Ninguno	15 de septiembre de 2025	14 de octubre de 2025	10 de noviembre de 2025
28	EDP-0029	46	F	III	C	Si	Si	Incumplimiento del protocolo	15 de septiembre de 2025	Carolina del Norte	10 de noviembre de 2025
29	EDP-0030	49	F	II	C	Si	Si	Ninguno	15 de septiembre de 2025	14 de octubre de 2025	10 de noviembre de 2025
30	EDP-0031	50	F	III	C	Si	Si	Ninguno	15 de septiembre de 2025	14 de octubre de 2025	6 de noviembre de 2025
31	EDP-0032	66	F	III	D	Si	Si	Ninguno	15 de septiembre de 2025	14 de octubre de 2025	10 de noviembre de 2025
32	EDP-0033	49	F	III	C	Si	Si	Ninguno	15 de septiembre de 2025	14 de octubre de 2025	10 de noviembre de 2025
33	EDP-0034	51	F	III	N	Si	Si	Ninguno	15 de septiembre de 2025	14 de octubre de 2025	10 de noviembre de 2025

	Edad	Sexo		Fototipo		Tipo de piel del rostro		Sujetos con arrugas en forma de patas de gallo		Sujetos con flacidez cutánea	
Media	58	F	29	I	0	D	7	Sí	32	Sí	32
Mediana	60	M	3	II	17	N	6				
Mínimo	46			III	14	C	18				
Máximo	70			IV	1	G	1				
SEM	1										
IC del 95 %	3										

Leyenda:
F: mujer;
M: hombre
N: piel normal D:
piel seca
C: piel mixta G: piel grasa

7.2 LISTA DE ALEATORIZACIÓN

Sujeto n.º	Zonas de medición:	
	• una zona en la sien para las mediciones con Cutometer®; • una zona en las patas de gallo para las mediciones con el sistema 3D Primos-CR®; • una zona en el maxilar superior para las mediciones con el DUB® SkinScanner.	
	Lado derecho del rostro	Lado izquierdo del rostro
1	A	B
2	B	A
3	A	B
4	B	A
5	A	B
6	B	A
7	A	B
8	B	A
9	A	B
10	B	A
11	A	B
12	B	A
13	A	B
14	B	A
15	A	B
16	B	A
17	A	B
18	B	A
19	A	B
20	B	A
21	A	B
22	B	A
23	A	B
24	B	A
25	A	B
26	B	A
27	A	B
28	B	A
29	A	B
30	B	A
31	A	B
32	B	A
33	A	B

Leyenda:

A: zona de medición del Cutometer®

B: zona de medición para el sistema Primos-CR® y el DUB® SkinScanner

7.3 REGISTRO DIARIO DE E

 DermScan PharmScan	KARTA BIEŻĄCEJ OBSERWACJI (miejscowo)
	PONIŻSZA TABELA MUSI BYĆ WYPEŁNIANA KAŻDEGO DNIA długopisem (nie ołówkiem). Jeśli produkt nie był aplikowany, należy wpisać "0" w polu "Ilość"
Badany(e) produkt(y)	Przypomnienie warunków stosowania produktu(ów)

Tabela 1:

STOSOWANIE PRODUKTU W DOMU

Od D0 do D6						Od D7 do D13					
DZIEŃ	DATA	ILOŚĆ DZIENNYCH APLIKACJI		ODCZUWALNY DYSKOMFORT (lub OZNAKI NIETOLERANCJI)	UŻYCIE LEKÓW	DZIEŃ	DATA	ILOŚĆ DZIENNYCH APLIKACJI		ODCZUWALNY DYSKOMFORT (lub OZNAKI NIETOLERANCJI)	UŻYCIE LEKÓW
		RANO	WIECZOREM	(jeśli tak, zaznacz pole X i wypełnij tabelę 2)	(jeśli tak, zaznacz pole X i wypełnij tabelę 3)			RANO	WIECZOREM	(jeśli tak, zaznacz pole X i wypełnij tabelę 2)	(jeśli tak, zaznacz pole X i wypełnij tabelę 3)
Np.	11/06/22	1	0	X	/	Np.	11/06/22	1	0	/	X
D0						D7					
D1						D8					
D2						D9					
D3						D10					
D4						D11					
D5						D12					
D6						D13					

Tabela 2:

ODCZUWALNY DYSKOMFORT i/lub ZAObSERWOWANE REAKCJE NIETOLERANCJI

W przypadku odczuwania dyskomfortu lub zaobserwowania reakcji nietolerancji po zastosowaniu PRODUKTU(-ÓW) wypełnij (tak dokładnie, jak to możliwe) poniższą(e) tabelę(e).

DATA	RODZAJ REAKCJI SKÓRNYCH LUB DYSKOMFORTU (np.: zaczerwienienie, obrzęk, suchość, pieczenie, mrowienie, swędzenie, świądanie...)	MIEJSCE (np.: policzki, czoło...)	CZAS WYSTĄPIENIA REAKCJI OD MOMENTU APLIKACJI/ZASTOSOWANIA PRODUKTU (np.: zaraz po aplikacji, po x minutach, itd...)	CZAS TRWANIA (np.: kilka minut, przez cały czas, itd...)	INTENSYWNOŚĆ 1 bardzo lekkie 2 lekkie 3 średnie 4 ostre	NORMALNY OBLAW PO ZASTOSOWANIU TEGO TYPU PRODUKTU (tak lub nie)	ZNIKNIECIE OBJAWU (data)	PONOWNE WYSTĄPIENIE (tak / nie)
	 Osobny wiersz dla każdej reakcji / dyskomfortu							 Wpisz wszystkie daty
Np. 11/06/22	Zaczerwienienie	Czoło	5 minut po aplikacji	10 minut	2	nie		

Tabela 3:

UŻYCIE LEKÓW (z wyjątkiem stałego leczenia)

Jeśli podczas badania przyjmujesz nowe leki, wypełnij poniższą tabelę tak dokładnie, jak to możliwe

DATA	NAZWA LEKU	PRZYCZYNA	DAWKA	CZĘSTOTLIWOŚĆ UŻYCIA
Np. 11/06/22	Paracetamol	Ból głowy	500 mg	Dwa razy dziennie

	DATA	GODZINA	Wskazówki
PZYPOMNIENIE O NASTĘPNYM SPOTKANIU:			
Należy pamiętać o przyniesieniu tej KARTY i PRODUKTU.			Parafka ochotnika
W razie jakichkolwiek pytań lub pilnej potrzeby POMOCY MEDYCZNEJ w związku z badaniem prosimy o kontakt telefoniczny z ośrodkiem badawczym: 58 732-02-90			

.../.....D28, D56 (±1)

7.4 TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

N.º de sujeto	Medicamento (nombre comercial)	Indicación	Fecha de inicio	Fecha de finalización o «en curso»
28	Pulnozin®	Infección por COVID	7 de octubre de 2025	13 de octubre de 2025
	Nebulin®			

7.5 RESULTADOS INDIVIDUALES

7.5.1. Mediciones con el Cutometer®

MEDICIONES CON EL CUTOMETER					
Sujetos	Firmeza (R0 → Uf)			Variaciones	
	D0	D28	D56	Δ D28	Δ D56
1	0,362	0,347	0,284	-0,016	-0,078
2	0,515	0,385	0,320	-0,130	-0,195
3	0,424	0,368	0,294	-0,057	-0,131
4	0,398	0,370	0,294	-0,028	-0,105
5	0,356	0,238	0,215	-0,118	-0,142
6	0,335	0,209	0,192	-0,126	-0,143
7	0,369	0,300	0,275	-0,069	-0,095
8	0,394	0,278	0,252	-0,116	-0,142
9	0,530	0,413	0,350	-0,117	-0,180
10	0,413	0,267	0,231	-0,146	-0,183
11	0,510	0,382	0,282	-0,129	-0,228
12	0,377	0,208	0,192	-0,170	-0,185
13	0,366	0,253	0,196	-0,113	-0,170
14	0,518	0,398	0,309	-0,120	-0,209
15	0,460	0,307	0,249	-0,154	-0,212
16	0,484	0,366	0,309	-0,118	-0,175
17	0,407	0,339	0,264	-0,068	-0,143
18	0,464	0,331	0,250	-0,133	-0,214
19	0,403	0,326	0,234	-0,077	-0,169
20	0,396	0,321	0,224	-0,076	-0,172
21	0,500	0,409	0,375	-0,091	-0,125
22	0,548	0,373	0,248	-0,175	-0,300
23	0,471	0,379	0,300	-0,092	-0,171
(24)*	(0,406)*	ONU	ONU	ONU	ONU
25	0,663	0,489	0,400	-0,175	-0,264
26	0,450	0,332	0,245	-0,118	-0,206
27	0,471	0,390	0,326	-0,082	-0,146
28	0,505	NC	0,396	NC	-0,110
29	0,485	0,437	0,312	-0,048	-0,173
30	0,418	0,379	0,303	-0,040	-0,116
31	0,334	0,298	0,343	-0,037	0,009
32	0,390	0,345	0,295	-0,045	-0,095
33	0,438	0,350	0,359	-0,088	-0,079
Media	0,442	0,341	0,285	-0,099	-0,157
Mediana	0,431	0,347	0,289	-0,113	-0,169
Mínimo	0,334	0,208	0,192	-0,175	-0,300
Máximo	0,663	0,489	0,400	-0,016	0,009
SEM	0,013	0,012	0,010	0,008	0,011
IC del 95 %	0,026	0,024	0,020	0,016	0,021

Δ%	-23 %	-36 %
% de mejora de la firmeza cutánea: beneficio reafirmante (-R0)	+23 %	+36 %
Análisis estadístico p	<0,001	<0,001
Prueba estadística	Prueba t	Prueba t

% de sujetos con una mejora en la firmeza cutánea (Nota: si la variación es < -0,01)	100 %	97 %
---	-------	------

Leyenda:
(*) no incluido en el análisis de datos
UN: no localizable
NC: no disponible

7.5.2. Mediciones 3D de Primos® CR

Rugosidad media: Ra (en µm)					
				Variaciones	
Sujetos	D0	D28	D56	Δ D28	Δ D56
1	21	22	19	1	-2
2	10	13	10	3	0
3	11	14	13	3	2
4	15	16	13	1	-2
5	18	15	14	-3	-4
6	11	13	10	2	-1
7	19	17	15	-2	-4
8	11	17	12	6	1
9	24	26	24	2	0
(10)*	(13)*AV	(19)*AV	(14)*AV	(6)*AV	(1)*AV
11	12	12	10	0	-2
12	9	11	9	2	0
(13)*	(19)*AV	(19)*AV	(21)*AV	(0)*AV	(2)*AV
14	15	14	16	-1	1
15	14	14	16	0	2
16	9	12	11	3	2
17	15	15	16	0	1
18	10	8	10	-2	0
19	7	9	10	2	3
(20)*	(11)*	(19)*AV	(18)*AV	(8)*AV	(7)*AV
21	17	18	16	1	-1
22	26	22	18	-4	-8
23	17	12	14	-5	-3
(24)*	(-)*	ONU	ONU	ONU	ONU
25	16	17	15	1	-1
26	17	17	15	0	-2
27	13	13	12	0	-1
28	20	NC	20	NC	0
29	6	9	7	3	1
30	16	19	14	3	-2
31	11	11	12	0	1
32	12	14	9	2	-3
33	20	25	14	5	-6
Media	14,6	15,2	13,6	0,8	-1,0
Mediana	15,0	14,0	14,0	1,0	-1,0
Mínimo	6,0	8,0	7,0	-5,0	-8,0
Máximo	26,0	26,0	24,0	6,0	3,0
SEM	0,9	0,9	0,7	0,5	0,5
IC del 95 %	1,9	1,8	1,4	1,0	0,9
Δ%				4 %	-7 %
Análisis estadístico p =				0,095	0,046
Prueba estadística				Prueba t	Prueba t
% de sujetos con beneficio alisador				21 %	52 %

Legenda:
 (*) no incluido en el análisis de datos AV:
 valor atípico
 UN: no localizable
 NC: no disponible

Relieve medio: Rz (en µm)					
				Variaciones	
Sujetos	D0	D28	D56	Δ D28	Δ D56
1	122	121	111	-1	-11
2	48	69	53	21	5
3	56	71	65	15	9
4	81	83	72	2	-9
5	97	81	75	-16	-22
6	56	64	47	8	-9
7	110	89	80	-21	-30
8	66	79	64	13	-2
9	124	136	127	12	3
(10)*	(69)*AV	(106)*AV	(76)*AV	(37)*AV	(7)*AV
11	62	58	51	-4	-11
12	47	59	44	12	-3
(13)*	(112)*AV	(115)*AV	(125)*AV	(3)*AV	(13)*AV
14	87	81	84	-6	-3
15	76	71	87	-5	11
16	40	57	51	17	11
17	75	74	81	-1	6
18	48	42	52	-6	4
19	31	39	42	8	11
(20)*	(56)*	(91)*AV	(92)*AV	(35)*AV	(36)*AV
21	94	93	90	-1	-4
22	131	114	97	-17	-34
23	80	55	65	-25	-15
(24)*	(-)*	ONU	ONU	ONU	ONU
25	81	86	78	5	-3
26	89	96	81	7	-8
27	65	65	61	0	-4
28	106	NC	100	NC	-6
29	29	39	33	10	4
30	89	98	77	9	-12
31	59	57	67	-2	8
32	56	68	46	12	-10
33	105	130	73	25	-32
Media	76,2	77,7	70,8	2,5	-5,4
Mediana	76,0	72,5	72,0	3,5	-4,0
Mínimo	29,0	39,0	33,0	-25,0	-34,0
Máximo	131,0	136,0	127,0	25,0	11,0
SEM	5,1	4,8	4,1	2,3	2,3
IC del 95 %	10,5	9,9	8,3	4,8	4,8
Δ%				2 %	-7 %
Análisis estadístico p =				0,287	0,028
Prueba estadística				Prueba t	Prueba t
% de sujetos con beneficio antiarrugas				43 %	66 %

Leyenda:
 (*) no incluido en el análisis de datos AV:
 valor atípico
 UN: no rastreable NC:
 no disponible

Amplitud máxima del relieve: Rt (en µm)					
				Variaciones	
Sujetos	D0	D28	D56	Δ D28	Δ D56
1	205	223	180	18	-25
2	92	135	96	43	4
3	108	143	117	35	9
4	150	137	118	-13	-32
5	156	126	111	-30	-45
6	104	129	87	25	-17
7	180	147	134	-33	-46
8	110	145	109	35	-1
9	217	223	206	6	-11
(10)*	(113)*AV	(173)*AV	(115)*AV	(60)*AV	(2)*AV
11	104	90	88	-14	-16
12	80	103	80	23	0
(13)*	(198)*AV	(199)*AV	(209)*AV	(1)*AV	(11)*AV
14	143	140	136	-3	-7
15	130	120	149	-10	19
16	83	115	105	32	22
17	137	129	136	-8	-1
18	95	87	101	-8	6
19	64	85	87	21	23
(20)*	(102)*	(165)*AV	(174)*AV	(63)*AV	(72)*AV
21	148	146	135	-2	-13
22	240	199	166	-41	-74
23	152	105	137	-47	-15
(24)*	(-)*	ONU	ONU	ONU	ONU
25	132	148	126	16	-6
26	154	167	134	13	-20
27	110	108	101	-2	-9
28	182	NC	151	NC	-31
29	64	77	76	13	12
30	152	159	125	7	-27
31	109	104	122	-5	13
32	101	124	82	23	-19
33	176	208	125	32	-51
Media	133,7	136,5	121,4	4,5	-12,3
Mediana	132,0	132,0	122,0	6,5	-11,0
Mínimo	64,0	77,0	76,0	-47,0	-74,0
Máximo	240,0	223,0	206,0	43,0	23,0
SEM	8,3	7,4	5,7	4,5	4,3
IC del 95 %	16,9	15,3	11,7	9,3	8,8
Δ%				2 %	-9 %
Análisis estadístico p =				0,328	0,008
Prueba estadística				Prueba t	Prueba t
% de sujetos con beneficio antiarrugas				46 %	69 %

Leyenda:
 (*) no incluido en el análisis de datos AV:
 valor atípico
 UN: no localizable
 NC: no disponible

7.5.3. Mediciones del DUB® SkinScanner

Un aumento significativo de la densidad media en la porción ecogénica caracteriza un aumento de la densidad de la dermis y un beneficio redensificante.

Densidad de la dermis (en %)					
				Variaciones	
Sujeto n.º	D0	D28	D56	Δ D28	Δ D56
1	5,6 %	6,6 %	8,4 %	1,0 %	2,8 %
2	8,7 %	11,1 %	11,9 %	2,4 %	3,2 %
(3)*	MV	(8,6 %)*	(10,7 %)*	MV	MV
4	4,4 %	6,0 %	7,9 %	1,5 %	3,4 %
5	11,0 %	11,5 %	12,4 %	0,5 %	1,3 %
6	7,6 %	8,1 %	8,9 %	0,5 %	1,3 %
7	6,2 %	6,4 %	9,4 %	0,3 %	3,2 %
8	9,5 %	10,6 %	12,2 %	1,2 %	2,7 %
9	3,9 %	5,0 %	8,8 %	1,1 %	4,9 %
10	7,1 %	7,4 %	8,9 %	0,3 %	1,8 %
11	4,7 %	6,9 %	8,9 %	2,2 %	4,2 %
12	5,8 %	6,4 %	8,2 %	0,6 %	2,4 %
13	4,9 %	5,3 %	7,8 %	0,5 %	3,0 %
14	3,6 %	5,9 %	8,2 %	2,3 %	4,7 %
15	3,6 %	6,0 %	9,7 %	2,4 %	6,1 %
16	6,0 %	6,6 %	9,9 %	0,6 %	3,9 %
17	2,6 %	5,7 %	9,0 %	3,1 %	6,4 %
18	12,8 %	13,4 %	15,1 %	0,6 %	2,4 %
19	6,8 %	6,9 %	10,3 %	0,1 %	3,5 %
20	3,8 %	7,6 %	10,0 %	3,8 %	6,2 %
21	10,5 %	11,7 %	13,1 %	1,2 %	2,6 %
22	5,4 %	6,5 %	9,2 %	1,1 %	3,8 %
23	7,9 %	8,8 %	11,1 %	0,9 %	3,3 %
(24)*	(4,8 %)*	ONU	ONU	ONU	ONU
25	7,5 %	8,1 %	8,6 %	0,6 %	1,0 %
26	7,3 %	8,2 %	12,0 %	0,9 %	4,7 %
27	6,9 %	7,4 %	9,7 %	0,6 %	2,8 %
28	8,9 %	NC	9,5 %	N/D	0,6 %
29	4,2 %	4,6 %	7,2 %	0,4 %	3,0 %
30	6,1 %	7,1 %	9,4 %	1,0 %	3,3 %
31	7,6 %	5,4 %	10,9 %	-2,2 %	3,3 %
32	11,0 %	8,0 %	11,4 %	-3,1 %	0,4 %
33	11,1 %	11,3 %	11,8 %	0,1 %	0,6 %
Media	6,9 %	7,7 %	10,0 %	0,9 %	3,1 %
Mediana	6,8 %	7,0 %	9,5 %	0,8 %	3,2 %
Mínimo	2,6 %	4,6 %	7,2 %	-3,1 %	0,4 %
Máximo	12,8 %	13,4 %	15,1 %	3,8 %	6,4 %
SEM	0,5 %	0,4 %	0,3 %	0,2 %	0,3 %
IC del 95 %	1,0 %	0,8 %	0,7 %	0,5 %	0,6 %
				Δ%	12 %
				valor p	0,001
				Tipo de prueba estadística	Prueba t
				Porcentaje de sujetos que presentan una mejora	93 %
					100 %

Leyenda:
 (*) no incluido en el análisis de datos
 MV: valor perdido
 UN: imposible de localizar
 NC: no se ha presentado

7,6 CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN SUBJETIVA

❖ D28

TRAS 28 DÍAS DE USO

BENEFICIOS DEL PRODUCTO

¿Qué te ha parecido los beneficios del producto tras 28 días de uso?

	Sí, visiblemente	Sí, más o menos	No, más bien no	En absoluto
1 ¿Ha notado alguna mejora en el aspecto de sus arrugas?	6 %	48 %	42 %	3 %
2 ¿Notas que tu piel está más firme?	10 %	74 %	13 %	3 %
	En el rostro	En el cuerpo	Tanto en el cuerpo como la cara	N/A (no aplicable)
3 Si nota que su piel está más firme, ¿en qué zona lo nota?	61 %	6 %	16 %	16 %
	Sí, sin duda	Sí, más bien	No, la verdad es que no	No, en absoluto
4 ¿Ha notado una mejora en la elasticidad de su piel?	19 %	65 %	13 %	3
5 ¿Te has sentido con más energía mientras tomabas el producto?	6 %	39 %	48 %	6
6 ¿Has notado una mejora en tu tono muscular o en tu fuerza muscular?	16 %	32 %	45 %	6
7 ¿Has notado una mejora en el bienestar articular o un aumento de	16 %	48 %	32 %	3 %
	Desde la primera toma	Desde la primera semana	A partir de la segunda semana tercera	A partir de la semana
8 ¿Al cabo de cuánto tiempo notaste una mejora en el aspecto de tu	0 %	0 %	55 %	29 %
9 ¿Al cabo de cuánto tiempo notaste una mejora en el bienestar de tus articulaciones o	0 %	3 %	35 %	26 %
				Aún no he notado ningún beneficio

VALORACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO Y SUS PROPIEDADES

10 ¿Está satisfecho con el producto?	Sí, muy satisfecho 68 %	Sí, bastante 26 %	No, más bien insatisfecho 6 %	No, insatisfecho 0 %
--------------------------------------	----------------------------	----------------------	----------------------------------	-------------------------

❖ D56

TRAS 56 DÍAS DE USO

BENEFICIOS DEL PRODUCTO

¿Qué te han parecido los beneficios del producto tras 56 días de uso?

	Sí, visiblemente	Sí, más o menos	No, más bien no	En absoluto
1 ¿Has notado alguna mejora en el aspecto de tus arrugas?	31 %	44 %	16 %	9 %
2 ¿Notas que tu piel está más firme?	38 %	50 %	6 %	6
	En la cara	En el cuerpo	Tanto en el cuerpo como la cara	N/A (no aplicable)
3 Si notas que tu piel está más firme, ¿en qué zona lo notas?	63 %	3 %	25 %	9 %
	Sí, sin duda	Sí, más bien	No, la verdad es que no	No, en absoluto
4 ¿Ha notado una mejora en la elasticidad de su piel?	41 %	50 %	3 %	6
5 ¿Te has sentido con más energía mientras tomabas el producto?	13 %	44 %	22 %	22
6 ¿Has notado una mejora en tu tono muscular o en tu fuerza muscular?	28 %	44 %	16 %	13
7 ¿Has notado una mejora en el bienestar articular o un aumento de	34 %	38 %	9 %	19 %
	Desde el primer mes	Durante el segundo mes	Al final del segundo mes	Todavía no he notado ningún beneficio
8 ¿Al cabo de cuánto tiempo notaste una mejora en el aspecto de tu	78 %	13 %	0 %	9 %
9 ¿Al cabo de cuánto tiempo notaste una mejora en el bienestar de tus articulaciones o	59 %	16 %	9 %	16 %

VALORACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO Y SUS PROPIEDADES

	Sí, sin duda	Sí, más o menos	No, la verdad es que no	No, en absoluto
10 ¿Te gusta el sabor del producto?	78 %	13 %	6 %	3 %
	Sí, muy satisfecho	Sí, bastante satisfecho	No, más bien insatisfecho	No, insatisfecho
11 ¿Está satisfecho con el producto?	69 %	31 %	0 %	0 %
	Sí, muy probable	Sí, probable	No, poco probable	No, en absoluto
12 Ahora que lo has probado, y dejando de lado el precio o el lugar de compra, ¿compraría este producto?	66 %	22 %	6 %	6 %

8 ANEXOS - REQUISITOS ÉTICOS Y NORMAS REGULATORIAS

8.1 NORMAS REGULADORAS

EUROFINS DermScan PharmScan se beneficia de una deducción fiscal por investigación concedida por el Ministerio de Investigación francés.

El estudio se lleva a cabo con un producto cosmético cuya seguridad ha sido garantizada por el promotor.

No son de aplicación la Directiva europea 2001/20/CE ni la normativa emitida por el Ministerio de Sanidad (Orden del Ministro de Sanidad de 2 de mayo de 2012 relativa a las buenas prácticas clínicas, Dz.U. 2012, punto 491). Por lo tanto, este estudio se considera no intervencionista y no requiere la aprobación del comité de ética ni la autorización de la autoridad competente.

8.2 EVENTO INDESEABLE

8.2.1 Evento indeseable

Cualquier síntoma nocivo que se produzca en un sujeto que participe en un ensayo clínico, esté o no relacionado con el estudio o con el producto o productos en investigación (p. ej., gripe, dolor de cabeza, análisis biológicos anormales...).

8.2.2 Efecto indeseable (EI)

En el caso de un producto cosmético, un **efecto indeseable** se define como una reacción no esperada atribuible al uso normal o razonablemente previsible del producto o productos cosméticos.

Existen 5 niveles de imputabilidad: muy probable, probable, no claramente atribuible, improbable y excluido (metodología de la ANSM).

La gravedad o intensidad de los efectos indeseables puede clasificarse en una escala de tres puntos:

- **leve:** se observa malestar que no perturba las actividades cotidianas normales;
- **moderado:** malestar suficiente para reducir o afectar a las actividades cotidianas normales;
- **grave:** incapacidad para trabajar o realizar las actividades cotidianas normales.

8.2.3 Evento indeseable grave / Efecto indeseable grave (EIG) (según las Buenas Prácticas Clínicas ICH E6)

(R2)) Cualquier acontecimiento médico indeseable que:

- provoca la muerte (nota: la muerte es el resultado, no el evento);
- suponga un riesgo para la vida;
- requiere hospitalización (al menos una noche) o la prolongación de una hospitalización ya existente (no incluye la hospitalización programada antes de la inclusión);
- que provoque una discapacidad o incapacidad persistente o significativa;
- sea una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.

8.2.4 Documentación

Todos los tratamientos concomitantes se registran en el CRF (Formulario de informe del caso); en el informe del estudio solo se incluyen aquellos iniciados después del inicio del estudio.

Todos los efectos indeseables se registran en el CRF y en el informe del estudio.

Todos los SAE/SUE se registran en el CRF y en el informe del estudio.

8.2.5 Notificación

El investigador comunica al promotor, por correo electrónico, la aparición de efectos indeseables en función de su gravedad y de su carácter inesperado (según el criterio del investigador).

Todos los SAE/SUE se transmiten por correo electrónico al promotor sin demora, a más tardar 24 horas después de tener conocimiento de su aparición.

En un plazo de 48 horas se envía por correo electrónico, con acuse de recibo, un formulario de notificación de un SAE/SUE firmado por un médico.

8.2.6 Seguimiento

Cuando un evento indeseable relacionado con el producto o productos en investigación o con el protocolo persista al finalizar el estudio, el investigador se asegurará de que se realice un seguimiento del sujeto hasta la resolución total del evento o la estabilización de los síntomas, sin eximir al promotor de ninguna obligación o responsabilidad.

8.2.7 Producción de un embarazo

La aparición de un embarazo (notificado o diagnosticado) tras la inclusión en el estudio se considera un evento intercurrente no relacionado con el producto o productos en investigación ni con el protocolo, y conlleva la exclusión inmediata de la participante.

Cualquier embarazo que se produzca durante el periodo de estudio se notificará por correo electrónico al promotor en un plazo de 24 horas tras su detección.

Se llevará a cabo un seguimiento de acuerdo con los procedimientos internos vigentes hasta la finalización o terminación del embarazo o su interrupción.

8.3 TERMINACIÓN PREMATURA DE LA PARTICIPACIÓN DEL SUJETO

De conformidad con la Declaración de Helsinki (1964) y sus sucesivas actualizaciones, los sujetos tienen derecho a abandonar el estudio en cualquier momento y por cualquier motivo.

El investigador también puede interrumpir prematuramente la participación del sujeto en el estudio en caso de aparición de una enfermedad, un embarazo o la aparición de un evento indeseable.

El promotor podrá solicitar que se excluya a un sujeto del estudio por incumplimientos graves del protocolo, por razones administrativas o por cualquier otro motivo; no obstante, esto deberá documentarse y justificarse claramente.

No obstante, la retirada prematura de un alto porcentaje de participantes del estudio puede dificultar o imposibilitar su interpretación. Por consiguiente, debe evitarse en la medida de lo posible cualquier retirada prematura sin motivos válidos, y debe documentarse cuidadosamente en el formulario de informe de caso, el informe final y, si es necesario, en el formulario de eventos indeseables.

Cada salida prematura debe clasificarse en una de las siguientes categorías:

- presencia de un criterio de exclusión;
- aparición de un efecto indeseable;
- aparición de un evento indeseable grave o un efecto indeseable grave;
- retirada del consentimiento;
- pérdida de seguimiento;
- aparición de criterios de exclusión;
- incumplimiento del protocolo;
- otra razón.

No se prevé ninguna sustitución, ya que está previsto incluir un 10 % adicional de sujetos en el estudio.

8.4 CONFIDENCIALIDAD Y REGLAMENTO GENERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS

En este estudio, Eurofins DermScan PharmScan trata los datos personales de los sujetos por cuenta del promotor, de conformidad con la normativa sobre protección de datos personales y, en particular, con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de dichos datos. A tal fin, Eurofins DermScan PharmScan limita la recogida y el uso de datos personales a lo estrictamente necesario para fines de análisis y control, velando por su seguridad e integridad y garantizando su confidencialidad.

Eurofins DermScan PharmScan garantiza, tanto antes como durante todo el proceso de tratamiento de datos:

- el cumplimiento de las obligaciones establecidas en la legislación aplicable en materia de protección de datos,
- de informar a los interesados sobre el tratamiento de sus datos personales tras obtener su consentimiento,
- aplicar y mantener las medidas técnicas y organizativas adecuadas.

Se asigna un código de identificación a cada participante con el fin de mantener la confidencialidad de su identidad. Este código está formado por las dos primeras letras del apellido del participante y la primera letra de su nombre.

De conformidad con el artículo 14 del RGPD, se debe informar al sujeto de la identidad y los datos de contacto del responsable del tratamiento y, en su caso, de su representante. No obstante, teniendo en cuenta el objetivo del estudio, para evitar cualquier sesgo en la evaluación del producto en investigación, no se revela la identidad del promotor al sujeto participante.

8.5 RECOPIACIÓN Y VALIDACIÓN DE DATOS

El personal encargado del estudio recopila los datos en formularios de informe de caso individuales, ya sea en formato electrónico (plataforma de Internet) o en papel, y/o directamente desde el software de medición.

Cuando la información se recoge en formato en papel, el operador o los operadores designados realizan a continuación la introducción simple o doble de datos a partir de estos soportes, sin ninguna interpretación, en bases de datos específicas de MS Excel.

El director del proyecto o su asistente comprueba la coherencia entre los datos calculados y la información que figura en los documentos del estudio.

A continuación, el director del proyecto comprueba la coherencia de todo el conjunto de datos, así como las fórmulas utilizadas en las tablas de Excel (fórmulas de cálculo, datos seleccionados...).

Una vez realizados todos los controles, se bloquea la base de datos.

8.6 GESTIÓN DE CALIDAD

Con el fin de garantizar que los ensayos clínicos cumplan con los requisitos del promotor, Eurofins DermScan PharmScan ha implantado sistema de gestión de la calidad certificado según la norma ISO 9001:2015.

Este sistema de garantía de calidad incluye las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos normativos pertinentes.

Cada informe de estudio se somete a una inspección de calidad por parte de un miembro del Comité de Revisión de Eurofins DermScan PharmScan. Se elige al revisor porque no participa en el estudio auditado. La inspección del informe del estudio permite confirmar que los resultados reflejan exactamente los datos brutos del estudio y que este cumple todos los requisitos normativos y reglamentarios.

Junto con cada informe de estudio se adjunta un certificado de inspección de calidad firmado por la persona que ha revisado el informe.

8.7 ARCHIVOS DE LOS DOCUMENTOS DEL ESTUDIO

DOCUMENTOS Y DATOS DEL ESTUDIO	PLAZO TRAS EL ENVÍO DEL INFORME FINAL:		
			
Papel	Almacenado en el centro de investigación	Archivado de forma segura en un proveedor de servicios autorizado	Destrucción de los archivos, salvo que el promotor estipule lo contrario por escrito
Digital	Archivado de forma segura		