

WELTNEUHEIT

Bereits nach 4 Wochen bis zu 55%
weniger Haarwuchs!



HAIRLESS

Ihr einfacher und hautschonender Weg zu einer haarlosen,
glatten und seidigen Haut.

EFFEKTIV • REIN NATÜRLICH • 100% WIRKSAM

Die Formel PHC α -7* macht endlich Schluss mit störendem
Haarwuchs im Gesicht, an Armen, Beinen, Brust, Rücken
und in der Bikini-Zone.

Sehen Sie ab sofort immer gepflegt und sexy aus...

*CH-Patent angemeldet

PRODUCT OF
SWITZERLAND

Britta Lünd®

Die Weltneuheit!

Unsere „hairless“-Produkte entfernen
lästige Körperbehaarung und
reduzieren den Haarwuchs bereits nach
4 Wochen um bis zu 55%.



Britta Lund®

BRITTA LUND AG

Haldenstrasse 5
CH-6340 Baar
Switzerland

Telefon 0041 (0) 41 - 7 63 10 66
Telefax 0041 (0) 41 - 7 63 10 68

BRITTA LUND AG • Haldenstrasse 5 • CH-6340 Baar

Home: www.britta-lund.com
e-Mail: info@britta-lund.com

Baar, den 02.05.2008

Weltneuheit „hairless“ präsentiert von Britta Lund AG

Sehr geehrte Damen und Herren,


nach fast einem Jahr Vorarbeit, freuen wir uns, Ihnen unsere Weltsensation „hairless“ vorstellen zu dürfen. Zum ersten Mal ist es gelungen, auf natürlicher Basis, d.h. aus reinen Naturprodukten eine Haar-Reduktion-Creme herzustellen, deren enorme Wirksamkeit von einem renommierten deutschen Institut im Rahmen einer Studie nachgewiesen und bestätigt wurde.

Der Artikel ist patentiert, die internationale Verkehrsfähigkeit wurde uns von der EU bescheinigt. Reprofähige Grafiken sowie auf Wunsch auch eine ganze Katalogseite können bei Bedarf zur Verfügung gestellt werden.

Anbei möchten wir Ihnen das Produkt detailliert vorstellen.

Die Fa. JOKA international GmbH, Offenburg, welche das alleinige Vertriebsrecht für Europa besitzt, steht Ihnen für alle Fragen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen aus Baar

Britta Lund AG

Joachim Franz

P.S.: Das Original aus der TV-Werbung !

Bankverbindung Inland Schweiz:
UBS Zug
Konto-Nr.: 0273-269434.01P
BIC-Code: UBSWCHZH80A
IBAN: CH390027327326943401P

Bankverbindung EU-Ausland:
UBS Zug
Konto-Nr.: 0273-269434.6201
BIC-Code: UBSWCHZH80A
IBAN: CH7800273273269434603

Vorstand d. Verwaltungsrats:
Joachim F. FRANZ
Geschäftsführender Direktor: Thomas PETER
Handelsregister: Ch-170.3.032.066.5 AG
St. Nr.: 692674

WELTNEUHEIT

Bereits nach 4 Wochen bis zu 55%
weniger Haarwuchs!



*CH-Patent angemeldet

PRODUCT OF
SWITZERLAND

HAIRLESS

Ihr einfacher und hautschonender Weg zu einer haarlosen,
glatten und seidigen Haut.

EFFEKTIV • REIN NATÜRLICH • 100% WIRKSAM

Die Formel PHC α -7* macht endlich Schluss mit störendem
Haarwuchs im Gesicht, an Armen, Beinen, Brust, Rücken
und in der Bikini-Zone.

Sehen Sie ab sofort immer gepflegt und sexy aus...

UNGLAUBLICH UND WELTWEIT EINZIGARTIG



Wirkt auf reiner Naturbasis – sanft und schonend gegen:

- Damenbart • Achselbehaarung
- In der Bikinizone • Brust • Rücken



Der einfachste Weg: Die Epiliercreme einfach einmassieren, kurze Zeit einwirken lassen und danach abwaschen. Body+Face Lotion einfach einmassieren.



Gleichzeitig bei Mann und Frau. Wirkt genau an den Stellen, an denen Behandlungen durchgeführt werden sollen.



Wissenschaftler haben an Verbrauchern festgestellt, dass bereits nach 4 Wochen eine starke Reduktion des Haarwachses gezeigt wurde. Das Ganze auf rein pflanzlicher Basis.

Hairless wirkt sofort auf der Haut und kann gegen jeden Typ von Körperbehaarung eingesetzt werden. Die Farbe der Haare – hell oder dunkel – spielt dabei keine Rolle.

hairless

Mit der neuen Wirkstoff-Formel PHC α -7*

hairless - Epiliercreme:

Zur schonenden und kompletten Körperenthaarung.

Vorbereitend für die Behandlung mit hairless-Produkten. Diese neue Soft-Haarenfermungs lotion ist perfekt geeignet für Damen und Herren, die sich die Haare ohne Rasur entfernen möchten. Nach der Einwirkzeit einfach abwaschen oder abduschen.

hairless - Body + Face Lotion:

PRODUCT OF SWITZERLAND

Kombi: Haar-Reduktion und Hautpflege.

Bereits nach ca. 4 Wochen ist eine Reduzierung des Haarwachses erkennbar. Die dezent parfümierte Body+Face Lotion pflegt und verwöhnt die Haut. Gleichzeitig reduziert sie durch die neue Wirkstoff-Formel PHC α -7* wirkungsvoll das Wachstum der Haare. Entdecken Sie eine luftig, leichte Lotion, die eine herrlich samtig weiche Haut hinterlässt.



*CH-Patent angemeldet

BRITTA LUND AG • HALDENSTRASSE 5 • CH-6340 BAAR / SWITZERLAND
TEL. 00 41 - 41 - 7 63 10 66 • FAX. 00 41 - 41 - 7 63 10 68 • www.Britta-Lund.com • E-Mail: Info@Britta-Lund.com

NATUR FÜR IHRE HAUT NATUR FÜR IHRE HAUT NATUR FÜR IHRE HAUT

Britta Lünd®

Britta Lünd®

Britta Lünd®

hairless

Mit der neuen
Wirkstoff-Formel PHCa-7*

Ihr einfacher und hautschonender Weg zu
einer haarlosen, glatten und seidigen Haut.

- EFFEKTIV
- REIN NATÜRLICH
- 100% WIRKSAM

Die Formel PHCa-7* reduziert störenden Haar-
wuchs im Gesicht, an Armen, Beinen, Brust,
Rücken und Bikini-Zone und pflegt dabei die
Haut.

Sehen Sie ab sofort immer gepflegt und
sexy aus...



Wirkt auf reiner Naturbasis



Der einfachste Weg: Die Epiliercreme
einfach einmassieren, kurze Zeit einwir-
ken lassen und danach abwaschen.
Body+Face Lotion einfach einmassieren.

Gleichzeitig bei Mann und Frau.
Wirkt genau an den Stellen, an denen
Behandlungen durchgeführt werden
sollen.



WELTNEUHEIT
hairless

BRITTA LUND AG

HALDENSTRASSE 5 · CH-6340 BAAR / SWITZERLAND
TEL. 00 41-41 - 7 63 10 66 · FAX. 00 4-41 - 7 63 10 66
www.britta-lund.com · E-Mail: info@britta-lund.com

BLH/12/03

■ PRODUCT OF
■ SWITZERLAND

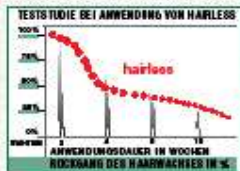
NATUR FÜR IHRE HAUT

Britta Lünd®



PH-Plant angereichert

Wissenschaftler haben an Verbrauchern festgestellt, dass bereits nach 4 Wochen eine starke Reduktion des Haarwuchses gezeigt wurde. Das ganze auf rein pflanzlicher Basis.



Anwendung: Britta Lünd Hairless Body + Face Lotion mit PHCα-7*

Unser Oase... Natur für Ihre Haut

Die Haut braucht nicht nur eine besondere Pflege, sondern auch besonderen Schutz.

Die Kombination aus erlesenen Rohstoffen und dem rein pflanzlichen Wirkstoffkomplex garantieren ein fantastisches Hautgefühl bei gleichzeitiger Verringerung des Haarwachstums. Die intensiv pflegende und schnell einziehende Body + Face Lotion von Britta Lünd aktiviert und belebt Ihre Haut. Die auf pflanzlichen Wirkstoffen aufgebaute Lotion spendet reichhaltige und sanfte Pflege. Sie spendet Feuchtigkeit und Geschmeidigkeit und vitalisiert die Haut. Die Haut fühlt sich samtweich und entspannt an. Der speziell auf die natürlichen Inhaltsstoffe abgestimmte Duft ist angenehm dezent und erlaubt die Verwendung von persönlichen Düften.

Anwendung: Britta Lünd Wirkstoff Body + Face Lotion PHCα-7* sollte 1-2x täglich angewendet werden um das Haarwachstum nachhaltig zu reduzieren und die Haut zu pflegen. Sie ist für jeden Hauttyp geeignet. Die Lotion zieht gut ein und "fellt" nicht.

Der potente pflanzliche Wirkstoff PHCα-7* wirkt dem Haarwachstum entgegen. Diese einzigartige Wirkstoffkombination „Made in Switzerland“ stellt eine absolute Revolution in der Kosmetik dar.

Die in einem anerkannten europäischen Institut 2007 durchgeführte Studie hat belegt, dass das Haarwachstum bei täglicher Anwendung der Lotion mit PHCα-7* in einem Zeitraum von bereits 4 Wochen um bis zu 56% reduziert wurde. Damit wurde nachgewiesen, dass die Wirkstoffkombination PHCα-7* in idealer Weise geeignet ist, ständigerem Haarwuchs entgegenzuwirken.

Anwendung: Britta Lünd hairless Epiliercreme

Die Britta Lünd Epiliercreme ist ein hochwertiges Schweizer Produkt auf dem neuesten Stand der Kosmetiktechnologie. Diese Creme wurde speziell entwickelt, um die Haarentfernung so angenehm wie möglich zu machen, ohne die Haut übermäßig zu belasten. Ohne Rasierlingen und ohne schmerzhaftes Wachsbehandlung und Schnittwunden. Das Ergebnis ist eine fluffig glatte und haarfreie Haut.

Bitte beachten: Die Haut sollte trocken sein und keine offenen Wunden aufweisen. Die Britta Lünd Epiliercreme auf die zu enthaarenden Hautpartien auftragen. Die Hautpartie muss vollständig – messerdünn – bedeckt sein.

Creme ca. 3 bis 6 Minuten – je nach Haarstärke – einwirken lassen. Nun die Creme mit den gelösten Haaren mit einem Tuch abwischen oder unter der Dusche abwaschen. Haut trocknen. Fertig.

Wenn sich die Haare noch nicht entfernen lassen, Creme etwas länger einwirken lassen, jedoch nicht länger als max. 8 Minuten. Um das Haarwachstum zu vermindern empfehlen wir das Auftragen der speziellen Britta Lünd Bodylotion mit PHCα-7*.

Anwendungsphase: Die Creme ist nicht zur täglichen Anwendung. Wir empfehlen die Anwendung der Britta Lünd Epiliercreme 1 - 2 mal monatlich. Die Haarlänge sollte mindestens 3 - 5 mm betragen. Zwischen 2 Anwendungen sollten ca. 3 Tage liegen.

Wichtige Hinweise: Die Britta Lünd Epiliercreme wurde sorgsam für Beine, Arme, Bikini- zone und Achselhöhle entwickelt. Sie ist nicht für die Haarentfernung im Gesicht, im Genital und Analbereich sowie Kopfhaut bestimmt.

Die Creme sollte nicht angewendet werden bei: Sonnenbrand, wunder Haut, gereizter Haut und Akne/Pickeln. Ebenso wenig auf Hautpartien, die innerhalb von 3 Tagen kasirt wurden.

Bei Hautkrankheiten oder Allergien, sowie bei Einnahme von Medikamenten, die die Haut beeinflussen, vorher den Arzt fragen. Um mögliche allergisch Reaktionen zu testen, die Creme auf einer kleinen Hautstelle, die anstrich werden soll, auftragen. Wenn innerhalb eines Tages keine allergische Reaktion auftritt, kann die Creme bedenkenlos angewendet werden. Bei einem Brennen bzw. Pickeln während der Enthaarung, Creme entfernen und mit Wasser abwaschen. Bei anhaltendem Brennen einen Arzt konsultieren und Verpackung/Beipackzettel vorzeigen.

Nach der Haarentfernung sollte generell für einen Tag Solarium / Sonnenbad vermieden werden. Nach der Enthaarung im Achselhöhlenbereich empfehlen wir, für 1 Tag kein Deodorant oder Antitranspirant zu verwenden.

Eventuelle leichte gelbliche Verfärbungen haben keinen negativen Einfluss auf die Qualität und Wirksamkeit des Produktes. Diese können Rohstoffbedingt auftreten.

Zur weiteren Beachtung: Nicht in Reichweite von Kindern aufbewahren. Creme nicht schlucken oder oral einnehmen. Bei Verschlucken sofort einen Arzt konsultieren und Packung oder Beipackzettel vorzeigen. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten vermeiden. Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit viel Wasser spülen und ggf. einen Arzt konsultieren. Enthält Salze und Alkali der Thioylglycolate.

Dr. Werner Rau

Industrieberatung

Produkt- und Betriebsberatung
Körperpflegemittel und Naturprodukte

Qualitätsmanagement

Am Dinkelberg 42
D-79689 Maulburg
Telefon +49 76 22 82 95
Telefax +49 76 22 68 35 24
E-mail w.rau@stepnet.de

Verkehrsfähigkeitsbescheinigung

auf der Grundlage einer
Kennzeichnungs- und Deklarations- und Rezepturprüfung
für das Vertriebsland Deutschland
PjNr. 164.03.1-02-vd

BRITTA LUND **Hairless Epiliercrème**

TEMMENTEC AG LabRef. 12149.4
TEMMENTEC AG EDV-Nr. 320298

BRITTA LUND AG, CH-6340 Baar

Prüfungsbasis sind die im Anhang genannten Gesetze und Normen.

1 Kennzeichnungs- und Deklarationsprüfung

1.1 Relevante Elemente des Produkts und seiner Kennzeichnung

Anforderungen	Feststellungen
Produkt-Bezeichnung	BRITTA LUND Hairless Epiliercrème Haarwuchs-Entfernung
Kosmetikum per definitionem	Haarentfernungsmittel
Verwendungszweck soweit erforderlich	vermerkt
Art der Verpackung	Kunststoff-Flasche
Anschrift Hersteller bzw. Inverkehrbringer	Britta Lund AG CH-6340 Baar Product of Switzerland www.Britta-Lund.com Dist. by JOKA International GmbH D-77656 Offenburg
Nenn-Füllmenge	200 ml e
Bestandteile	Ingredients nach INCI

Dr. Werner Rau

Industrieberatung

2.5 Eingeschränkt zulässige Stoffe

Soweit Rezeptur-Inhaltsstoffe nur unter Einhaltung von Einschränkungen nach Anlage 2, Teil A; B oder C zu § 2 Kosmetik-Verordnung (2) bzw. Anhang III, erster oder zweiter Teil zu Artikel 4 EG-RiL (4) eingesetzt werden dürfen, werden diese Einschränkungen eingehalten,

Anlage 2: Liste der Stoffe, die in kosmetischen Mitteln nur unter Einhaltung der angegebenen Einschränkungen und sonstigen Bedingungen verwendet werden dürfen.

3 Beurteilung

Die Anforderungen der Kosmetik-Verordnung und der Fertigpackungsverordnung an die Produktkennzeichnung, an die Inhaltsstoffdeklaration und die Anforderungen der Kosmetik-Verordnung an die Rohstoffe, ihre Auswahl und ihre Verwendung sind eingehalten.

Damit entsprechen die Kennzeichnung, die Deklaration und die Rezeptur insgesamt den derzeit gültigen gesetzlichen Anforderungen der Bundesrepublik Deutschland.

Die Erbringung von Wirkungsnachweisen für hervorgehobene werbliche Auslobungen bleibt von dieser Beurteilung unberührt.

D-79689 Maulburg, den 21. 4. 2008

Dr. Werner Rau

Dr. Werner Rau
Industrieberatung
D-79689 Maulburg

Anhang

A Gesetze und Normen

- (1) Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch, LFGB) vom 1. 9. 2005, in der derzeit gültigen Fassung
- (2) Verordnung über kosmetische Mittel (Kosmetik-Verordnung) vom 7. 10. 1997, in der derzeit gültigen Fassung
- (3) Verordnung über Fertigpackungen (Fertigpackungsverordnung) vom 8. 3. 1994, in der derzeit gültigen Fassung
- (4) Richtlinie des Rates vom 27. 7. 1976 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über kosmetische Mittel (76/758/EWG), in der derzeit gültigen Fassung
- (5) Beschluß der Kommission 96/335/EG vom 8. Mai 1996 zur Festlegung einer Liste und einer gemeinsamen Nomenklatur der Bestandteile kosmetischer Mittel; geändert durch den Beschluß 2006/257/EG vom 9. 2. 2006
- (6) International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook 12th Edition 2008 The CTFA Washington DC ISBN 1-582521-43-3B

B Produkt-Dokumentation

- (1) Packmitteletiketten bzw. Kopien hiervon
- (2) Sicherheitsbewertung
- (3) Produkt-Rezeptur



Britta Lund AG
 Haldenstr. 5
 CH-6340 Baar
 Tel: 0041 41 7631066
 Fax: 0041 41 7631068
 www.britta-lund.com
 info@britta-lund.com

hairless



(Brust vorher)



(Brust nachher)

Wirksamkeitsuntersuchung

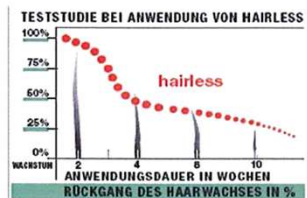
Das Produkt „hairless“ der Fa. Britta Lund AG wurde im Prüfinstitut Actinium GmbH, 95615 Marktredwitz von Dr. rer.nat Harald Strobel auf seine Wirksamkeit bezgl. Haar-Reduktion im Rahmen einer kosmetischen Langzeitstudie untersucht.

Ergebnis

Nach 4-wöchiger, regelmäßiger Anwendung konnte eine signifikante Reduktion des Haarwachstums festgestellt werden. „hairless“ Body- & Face-Lotion mit dem Komplex PHC α -7, reduziert das Haarwachstum **um bis zu 55 %** (mess- und sichtbar) bereits nach **vier (4) Wochen**.

Weltneuheit: Diese Reduktion wird durch **rein pflanzliche** Wirkstoffe erzielt und stellt eine absolute Revolution in der Kosmetik dar.

(Gesamte in-vivo-Studie liegt der Britta Lund AG vor)



Starterset bestehend aus:

„hairless“ Body & Face-Lotion mit PHC α 7, 200 ml
 „hairless“ Epilier-Crème, 200 ml, zur sofortigen Entfernung von Haaren innerhalb von 5-8 Minuten.



Prüfinstitut: ACTINIUM GmbH • Tannlohstrasse 5 • D-95615 Marktredwitz

Wirksamkeitsstudie

zum Kosmetikrohstoff »PHC Complex α -7«

Verumpräparat: Cremegel mit »PHC Complex α -7«

Placebopräparat: Cremegel ohne Aktivstoff

Studienzeitraum: September 2007 bis Oktober 2007

Studiendesign: Halbseitenvergleich mit 10 Probanden

Prüfparameter: Mittlere Haarlänge in standardisiertem Testareal

Messzeitpunkte: Visite 1 an Tag 0, Visite 2 an Tag 14, Visite 3 an Tag 28

Statistikresultat: Unterschied der verglichenen Kollektive ist signifikant

Studienerfolg: Haarwuchs wird im zweiten Studienintervall um ca. 50% verzögert

Zusatzerkenntnis: Gute Verträglichkeit des Verumpräparats

Studienmanagement:

Dr. med. Michael Elsberger
Leiter Hauttests & Kosmetikstudien

Dr. rer. nat. Harald Strobel
Leiter Forschung & Entwicklung

Sitz der Gesellschaft: D-95615 Marktredwitz, Handelsregister Hof, HRB 3133

Telefon: +49-9231-505240 • Telefax: +49-9231-5052422

e-mail: info@actinium-gmbh.de • Internet: www.actinium-gmbh.de

Geschäftsführender Gesellschafter: Dr. Harald Strobel

Gesellschafter und Prokuristen: Dr. Michael Elsberger, Ap. Nikola Spielvogel, Dr. Helmut Spielvogel



Sponsor:

PERMCOS Spezialitäten GmbH

Prüfinstitut:

Actinium GmbH
Tannlohstraße 5
D-95615 Marktredwitz

ABSCHLUSS- BERICHT

Studiencode/Versionsnummer/Versionsdatum:

PIPh02-V.1-030707

Kosmetik-Studie:

Evaluierung der Wirksamkeit von Prüfpräparaten*

bezüglich der Indikation Haarwuchs-Kontrolle

im Rahmen eines Halbseiten-Anwendungstests

* Verumpräparat: mit »PHC Complex α -7« / Placebopräparat: ohne Aktivstoff

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	4
SYNOPSIS	5
GLOSSAR.....	6
1. Einleitung	7
1.1. Anlass.....	7
1.2. Zielsetzung	7
1.3. Ethische Aspekte	7
2. Material und Methoden	9
2.1. Charakterisierung des Studiendesigns	9
2.2. Legitimation des Studiendesigns.....	9
2.3. Selektion der Studienpopulation.....	9
2.3.1 Repräsentativität der Probandenwahl	9
2.3.2 Legitimation der Einschlusskriterien	9
2.3.3 Legitimation der Ausschlusskriterien	9
2.4. Studienintervention	10
2.4.1 Charakterisierung der Prüfpräparate	10
2.4.2 Legitimation der Dosierung.....	10
2.4.3 Legitimation des Applikationsrasters.....	10
2.4.4 Legitimation der Datenerfassung	10
2.4.5 Kontrolle der Studiencompliance	11
2.5. Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit.....	11
2.5.1 Primäre Zielvariable	11
2.5.2 Sekundäre Zielvariablen.....	11
2.5.3 Bestimmungsmethoden und Standardisierungsverfahren	11
2.5.4 Protokollregime (Flow Chart).....	11
2.5.5 Protokollmodifikationen	11
2.5.6 Erfassung von unerwünschten Ereignissen	12
2.6. Qualitätssicherung	12
2.6.1 QM-Maßnahmen	12
2.6.2 Datenmanagement.....	12

2.7. Biometrisches Design	12
3. Probandencharakteristik.....	13
3.1. Demografische und zeitliche Disposition.....	13
3.2. Vorerkrankungen und Vorbehandlungen	13
3.3. Begleiterkrankungen und Begleitbehandlungen	13
3.4. Verletzungen von Ausschlusskriterien	13
3.5. Studienpopulationen	14
3.6. Studiencompliance	14
4. Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	15
4.1. Daten der primären Zielvariable	15
4.1.1 Rohdaten und relevante Basisdaten	15
4.1.2 Resultate der deskriptiven Statistik.....	17
4.1.3 Ermittlung des Studienerfolgs.....	17
4.2. Daten der sekundären Zielvariablen	19
4.2.1 Wirksamkeit laut Probandenurteil.....	19
4.2.2 Wirksamkeit laut Prüferurteil	19
5. Ergebnisse zur Verträglichkeit	20
5.1. Exposition der Probanden.....	20
5.2. Unerwünschte Ereignisse und Kausalitätsanalyse	20
5.3. Bewertung der Verträglichkeit	20
6. Diskussion	22
6.1. Kosmetologische Relevanz der Indikation.....	22
6.2. Quantifizierung des Studienerfolgs	22
6.3. In-vivo-Relevanz des Studienerfolgs.....	23
6.4. Fazit und Ausblick	24
7. Literaturverzeichnis.....	24

ZUSAMMENFASSUNG

Die vom Forschungsinstitut ACTINIUM durchgeführte Studie PIPh02 untersuchte, ob der seitens durch PERMCOS Spezialitäten GmbH in Auftrag gegebene Kosmetikrohstoff **PHC Complex α -7** die vermutete Wirksamkeit gegen kosmetisch störendes Haarwachstum besitzt. Das prospektiv festgelegte Studiendesign forderte die Evaluierung von 10 „verblindeten“ Probanden im Halbseitentest. Die Probanden wurden vom Prüfer angewiesen, Hautbereiche an der Unterschenkelaußenseite über vier Wochen zweimal täglich mit einem Gelpräparat zu behandeln. Dabei sollte die wirkstoffhaltige Grundlage (Verum-präparat) am rechten Unterschenkel appliziert werden und das wirkstofffreie Pendant (Placeboprä-parat) am kontralateralen Körperteil. Alle 10 eingeschlossenen Probanden beendeten die Studie protokollgemäß. Die Anforderungen des Prüfplans wurden vollumfänglich erfüllt.

Im Rahmen dreier Visiten wurden die mittels Schablone standardisiert abgegrenzten Testareale hinsichtlich der Haar-bezogenen Prüfparameter „Anzahl/Testareal“ und „Länge im Mittel“ evaluiert. Als wesentliche Studienergebnisse wurden folgende Fakten festgehalten:

- Bezüglich Haaranzahl war der Unterschied korrespondierender Datensätze signifikant.
- Der Unterschied der zu Visite 3 gemessenen Haarlänge war statistisch hoch signifikant.
- Der Unterschied der Haarlängendifferenz zwischen Visite 2 und 3 war hoch signifikant.
- Das Probandenurteil zur Verträglichkeit des Verumpräparats fiel insgesamt gesehen sehr gut aus.

Abschließend wurde plausibilisiert, dass die Studienresultate auf einen ausgezeichneten Behandlungserfolg schließen lassen, der zudem eine adäquate in-vivo-Relevanz besitzt. Somit kann die Eignung des Rohstoffs **PHC Complex α -7** zur Herstellung kosmetischer Produkte gegen kosmetisch störenden Haarwuchs auf wissenschaftlicher Grundlage belegt werden.

STUDIEN-SYNOPSIS	
Studientitel	Evaluierung der Wirksamkeit von Prüfpräparaten bezüglich der Indikation Haarwuchskontrolle im Rahmen eines Halbseiten-Anwendungstests.
Sponsor	PERMCOS Spezialitäten GmbH
Legitimation	Richtlinie 76/768/EWG, Artikel 7a, Absatz 1
Zielsetzung	Die geplante Studie soll zeigen, inwieweit die Anwendung eines wirkstoffhaltigen Produkts über vier Wochen der Kontrollapplikation überlegen ist.
Prüfkonzept	Probandenblinde monozentrische Studien mit Kontralateral-Kontrolle.
Fallzahl	Zehn Probanden (per protocol).
Einschlusskriterien	Probanden mit gesunder Haut, die kein Ausschlusskriterium verletzen.
Ausschlusskriterien	Bekannter Arzneimittel-, Drogen- oder Alkoholabusus; gleichzeitige Einnahme von Glucocorticoiden/Retinoiden; Allergie gegen Inhaltsstoffe des Verumpräparats; schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; schwerwiegende Protokollverletzung; gravierende gesundheitliche Störung; Schwangerschaft; Alter < 18 oder > 65 Jahre.
Prüfpräparate	1. Aktivstoffhaltiges Produkt = Verumpräparat 2. Aktivstofffreies Produkt = Kontrollpräparat
Präparateverbrauch	Applikationsdichte (Regelfall): $\leq 1,0 \text{ mg/cm}^2$ Prüfpräparateverbrauch maximal: 2,4 g/d
Primäre Zielvariable	Wirksamkeit der beiden Prüfpräparate (Verum/Placebo) im Vergleich.
Sekundäre Zielvariable	Verträglichkeit der beiden Prüfpräparate (Verum/Placebo) im Vergleich.
Sicherheitsparameter	Erfassung und Kausalitätsanalyse unerwünschter Ereignisse.
Applikationen	Über vier Wochen wird zweimal täglich das Verumpräparat im Bereich eines von kosmetisch störendem Haarwuchs betroffenen (zu Studienbeginn rasierstem) Hautareals aufgetragen. Die Applikation des Kontrollpräparats erfolgt analog an den kontralateralen Hautzonen.
Visiten	Visiten sind im Zweiwochenabstand, mit folgendem Pflichtenheft: An Tag 0 Anamnese des Probanden, Ausgabe der Prüfpräparate und Bestimmung der Haarfollikeldichte sowie der Länge repräsentativer Haare an definierten Hautarealen. Jeweils 14 ± 2 und 28 ± 2 Tage später Erfassung der Prüfparameter Haarzahl/Haarlänge sowie Erfragung studienrelevanter Ereignisse.
Auswertung	Klassifizierung der relevanten Hautareale bzgl. Haarwuchsintensität. Signifikanzprüfung der Unterschiede korrespondierender Messwerte. Trendanalyse der primären Zielvariable im Rahmen der graphischen Darstellungen.

GLOSSAR

Abkürzungen:

PIPh(X)	Codierung der von ACTINIUM für PERMCOS durchgeführten Studien
CRF	Case Report Form
GCP	Good Clinical Practice
IKW	Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e.V.
KVO	Kosmetikverordnung
n.s.	nicht signifikant
SCCNFP	Scientific Committee on Cosmetics and Non-food Products Intended for Consumers
SCCP	Scientific Committee on Consumer Products

Definitionen:

„gravierende gesundheitliche Störung“

Erkrankung, die die Lebensqualität wesentlich beeinträchtigt. Chronische Grunderkrankungen, die die Lebensqualität nicht wesentlich beeinträchtigen (z.B. eingestellter Diabetes), gelten nicht als gravierende gesundheitliche Störung.

„unerwünschtes Ereignis“

Ein „unerwünschtes Ereignis“ ist jede unerwünschte Begleiterscheinung, die bei einem behandelten Probanden auftritt – unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Behandlung vermutet wird oder nicht. Eine bestehende Erkrankung, die im Studienverlauf exazerbiert, häufiger auftritt oder deren Symptomatik sich ändert, ist ebenfalls als „unerwünschtes Ereignis“ zu werten.

„schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“

Als „schwerwiegend“ gilt ein „unerwünschtes Ereignis“, wenn es tödlich oder lebensbedrohend ist, zu Arbeitsunfähigkeit oder einer Behinderung führt oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat.

„schwerwiegende Protokollverletzung“

Abweichung vom Prüfplan, die die Validität der Studienresultate in Frage stellt wie z.B. die wiederholte Nichteinhaltung des Visitermins.

1. Einleitung

1.1. Anlass

Der Auftraggeber PERMCOS Spezialitäten GmbH beabsichtigt, den Rohstoff **PHC Complex α -7** als Ausgangsstoff kosmetischer Mittel zu vermarkten. Die darin enthaltenen follikelaktiven Substanzen gaben Anlass zur Vermutung, dass dieser Rohstoff kosmetisch störenden Haarwuchs zu hemmen in der Lage ist. Konsequenterweise wurde das Forschungsinstitut Actinium GmbH beauftragt, einen entsprechenden Wirksamkeitsnachweis zu realisieren.

1.2. Zielsetzung

Sinn und Zweck der durchzuführenden Studie war, die Wirksamkeit einer **PHC Complex α -7** enthaltenden Gelgrundlage in der Indikation Haarwuchskontrolle auf der Basis kontrolliert erhobener objektiver Daten zu quantifizieren sowie zu evaluieren, ob diese Formulierung der entsprechenden Kontrollapplikation in statistisch gesicherter Weise überlegen ist.

1.3. Ethische Aspekte

Die „Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients for Their Safety Evaluation“ des SCC-NFP enthalten in der Fassung vom 20.10.2000 die Forderung, bei der Durchführung humanexperimenteller Prüfungen ethische Grundsätze zu beachten (Anmerkung: Die vom SCCP am 19.12.2006 publizierte aktuelle Fassung enthält kein Update dieser Forderung). Wengleich die Forderungen primär für den „Compatibility Test“ (Verträglichkeitsevaluierung) bestimmt sind, so sind für den „Acceptability Test“ (Wirksamkeitsevaluierung) gleichwohl die folgenden Punkte relevant:

- (1) Confirmatory tests of ingredients or mixtures of ingredients in humans must be limited to situations where no irreversible damaging effects are to be expected for the volunteers and where the study goal is reasonably achievable with a study population of limited size.*
- (2) The recruitment should be in line with the „World Medical Doctors Association Declaration of Helsinki“ and the „Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community“.*
- (3) The study supervisor must have at his disposal, prior starting any test, the full quantitative formula of the product to be tested, its preclinical safety assessment, its condition of use and possible warnings.*
- (4) Studies should conform to generally accepted scientific principles. They should be based on an adequate knowledge of the potential risks incurred, resulting from laboratory experimentation and/or appropriate knowledge of the scientific literature.*
- (5) Research involving human volunteers should not be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk for the subject.*

- (6) *Tests involving human volunteers which do not conform to scientific criteria and which are unable to provide exploitable results, are unacceptable even if they do not present any risk for the consenting subjects.*
- (7) *The interest of the human subject should always prevail over the interest of science and society. Therefore the investigator should cease as soon as risk is found to outweigh the potential benefit of the study.*
- (8) *Human volunteers should be adequately informed of the aims, methods used and potential risks of the study and the discomfort they may entail. Free informed written consent is mandatory prior to entering the study.*
- (9) *Study reports have to provide all experimental information in order to allow to understand the rationale of the study and to preserve the accuracy of the results.*

Die oben zitierten Anforderungen des SCCNFP harmonieren weitestgehend mit den Grundsätzen des Regelwerks **Good Clinical Practice (GCP)**, die für den gemäß Arzneimittelrecht durchzuführenden Wirksamkeitsnachweis relevant sind. Ein wesentlicher Unterschied zu Letzterem besteht jedoch darin, dass der kosmetikrechtliche Wirksamkeitsnachweis kein Votum einer unabhängigen Ethikkommission voraussetzt. So konstatiert die Regularie SCCNFP/0321/00 wörtlich:

Acceptability tests in consumers do not require review by an ethical committee.

Demzufolge war im Rahmen der Studie PIPh02 die Konsultation einer Ethikkommission entbehrlich. Ansonsten stützte sich die Studiendurchführung auf die Grundsätze von GCP, da dieses Regelwerk einen wesentlich detaillierteren Anforderungskatalog enthält als das kosmetikrechtliche Analogon. Wie seitens GCP gefordert, hat der Sponsor eine Sicherheitsbewertung zum eingesetzten Wirkstoff (**PHC Complex α -7**) durchgeführt, die die toxikologisch relevanten Inhaltsstoffe (Thujon, Mistellektine und Viscotoxine) hinreichend berücksichtigt. Bei der Erstellung des vorliegenden Abschlussberichtes wurden gleichfalls die Anforderungen von GCP berücksichtigt.

2. Material und Methoden

2.1. Charakterisierung des Studiendesigns

Die Studie PIPh02 wurde als Halbseitenvergleichstest konzipiert. Die Identität der Prüfpräparate war nur dem Prüfer bekannt, die Probanden blieben in Unkenntnis. Somit handelt es sich um ein einfachblindes, kontrolliertes Studiendesign.

2.2. Legitimation des Studiendesigns

Das Studiendesign wird von den einschlägigen Leitlinien des IKW [1] zugelassen und ist gängige Praxis bei der Substantiierung kosmetischer Wirkaussagen.

2.3. Selektion der Studienpopulation

2.3.1 Repräsentativität der Probandenwahl

Gesunde Probanden des Wunsiedler Facharztes Dr. Michael Elsberger, die die Selektionskriterien des Prüfplans PIPh02-V.1-030707 erfüllten, wurden befragt, ob sie Interesse an der Studienteilnahme hätten. Gegebenenfalls wurden sie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie PIPh02 aufgeklärt und ersucht, die Einwilligungserklärung zu unterzeichnen. Eingeschlossen wurden die Probanden entsprechend dem Zeitpunkt der Interessensbekundung. Daher ist das Studienkollektiv repräsentativ für die mitteleuropäische kleinstädtische Bevölkerungsschicht.

2.3.2 Legitimation der Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien erfüllten Personen mit medizinisch gesunder Haut, jedoch betroffen von Haarwuchs an den Beinen, der subjektiv als kosmetisch störend beurteilt wurde. Vor- und Begleitbehandlungen waren zulässig, ausgenommen die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie sowie die Einnahme von Glucocorticoiden bzw. Retinoiden.

2.3.3 Legitimation der Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien wurden im Prüfplan folgendermaßen definiert:

- (1) Bekannter Arzneimittel-, Drogen- oder Alkoholabusus;
- (2) Gleichzeitige Einnahme von Glucocorticoiden/Retinoiden;
- (3) Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie;
- (4) Allergie gegen Inhaltsstoffe des Prüfpräparats;
- (5) Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
- (6) Gravierende gesundheitliche Störung;
- (7) Schwerwiegende Protokollverletzung;
- (8) Schwangerschaft;
- (9) Alter < 18 oder > 65 Jahre.

Die o.g. Ausschlusskriterien wurden nicht spezifisch auf die Studie PIPh02 zugeschnitten, sondern entsprechen den Mindestanforderungen in Bezug auf das Selektionsprofil einer GCP-konformen dermatologischen Studie.

2.4. Studienintervention

2.4.1 Charakterisierung der Prüfpräparate

Zum Einsatz kamen Muster der Charge Nr. VP3278 (= Verumpräparat) bzw. VP3279 (= Placebopräparat), abgefüllt in handelsübliche 50-ml-Kunststoffiegel.

2.4.2 Legitimation der Dosierung

Den Angaben des SCCP zur praxisüblichen Exposition („exposure levels in use“) zufolge beträgt die durchschnittliche Cremeapplikationsdichte maximal $1,0 \text{ mg/cm}^2$ [2]. Werden die beiden Prüfpräparate im Bereich der studienrelevanten Hautareale (Unterschenkelaußenseite) auf einem ca. 500 cm^2 umfassenden Hautreal aufgetragen, so resultiert die folgende Worst-Case-Kalkulation:

$$1,0 \text{ mg/cm}^2 \cdot 500 \text{ cm}^2 \cdot 2 = 1.000 \text{ mg}$$

Die vom SCCP angegebene Tagesnormdosis einer Allzweckcreme („general purpose cream“) i.H.v. $2,4 \text{ g}$ [2] wird somit deutlich unterschritten.

2.4.3 Legitimation des Applikationsrasters

Gemäß Probandeninstruktion sollten die Prüfpräparate über vier Wochen zweimal täglich appliziert werden. Eine zweimaltägliche Applikation wurde erwählt, um eine adäquate Exposition bei akzeptabler Studiencompliance zu gewährleisten. Ein vierwöchiger Applikationszeitraum wurde gewählt, um zeitkorrelierte Einflüsse ausreichend lange verfolgen zu können. Circalunare Biorhythmen, die in hormonellen Zyklen beider Geschlechter (der Spezies *Homo sapiens*) zum Ausdruck kommen [3], werden dabei miterfasst.

2.4.4 Legitimation der Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte in Zweiwochenintervallen, weil dieses Zeitraster für alle Beteiligten (Probanden, Prüfer, „Study Nurse“ etc.) logistisch vorteilhaft war.

2.4.5 Kontrolle der Studiencompliance

Der Prüfplan sah keine Compliancekontrolle vor.

2.5. Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit**2.5.1 Primäre Zielvariable**

Die primäre Zielvariable umfasst die folgenden generierten Rohdaten:

1. Anzahl sichtbarer Haare in einem Testareal mit ca. 28 cm² Flächenausdehnung.
2. Durchschnittliche Länge von drei repräsentativen Haaren im Zentralbereich des Testareals.

2.5.2 Sekundäre Zielvariablen

Bei Visite 2 und Visite 3 wurde das Probandenurteil zur Verträglichkeit beider Prüfpräparate abgefragt, und zwar gemäß dem Score „sehr zufrieden“ = 0, „mittelmäßig zufrieden“ = -1 und „nicht zufrieden“ = -2. Zudem wurde bei Visite 3 das Probandenurteil zur Applikationssensorik erfragt und dokumentiert.

2.5.3 Bestimmungsmethoden und Standardisierungsverfahren

Um möglichst präzise Messwerte zu erhalten, wurden die zu bestimmenden Distanzen mit Hilfe eines elektronischen Digitalmessschiebers gemäß DIN 862 mit Datenausgang RS 232 C (Hersteller: Vogel Germany GmbH & Co.KG) vermessen. Die Arealstandardisierung erfolgt mit Hilfe einer flexiblen Schablone, die eine 60 mm durchmessende kreisrunde Aussparung besitzt.

2.5.4 Protokollregime (Flow Chart)

Visite Nr.	1	2	3
Studientag Nr.	0	14±2	28±2
Studieneinschluss des Probanden Aushändigung der Prüfpräparate	×		
Erfassung unerwünschter Ereignisse		×	×
Erhebung aller Zielvariablen	×	×	×
Erfassung von Begleiterkrankungen Erfassung von Begleitbehandlungen	×	×	×

2.5.5 Protokollmodifikationen

Es bestand nicht die Notwendigkeit, Protokollmodifikationen durchzuführen.

2.5.6 Erfassung von unerwünschten Ereignissen

Grundsätzlich sind alle Beeinträchtigungen der Lebensqualität im Rahmen von Probandenstudien als unerwünschte Ereignisse zu erfassen. Für den Fall eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses war eine besonders detaillierte Dokumentation (spezieller Erfassungsbogen) sowie eine Kausalitätsanalyse vorgesehen.

2.6. Qualitätssicherung

2.6.1 OM-Maßnahmen

Im Rahmen der Qualitätssicherung wurde die Konformität der Studiendurchführung mit dem Prüfplan bzw. die Konformität der Studiendokumentation mit den GCP-Anforderungen sichergestellt.

2.6.2 Datenmanagement

Alle verwertbaren CRF-Daten wurden ins Microsoft® Excel® eingegeben und grafisch dargestellt. Aus den Rohdaten der Visiten 1 und 3 wurden aussagekräftige Parameter der deskriptiven Statistik (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert, Standardabweichung) errechnet. Signifikanzprüfungen bedienen sich handelsüblicher Statistiksoftware. Die Rohdaten der Visite 1 wurden zur Beurteilung der Validität des Messverfahrens genutzt.

2.7. Biometrisches Design

Es erscheint sinnvoll, vergleichbare Datensätze als verbundene Stichproben zu definieren. Die Signifikanzprüfung erfolgt im Regelfall mittels „Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest“, da dieser Test keine normalverteilten Datensätze voraussetzt.

3. Probandencharakteristik

3.1. Demografische und zeitliche Disposition

Tabelle 1 informiert über die Alters- und Geschlechtsverteilung des eingeschlossenen Probandenkollektivs sowie über den Zeitpunkt der jeweiligen Visiten. Mit Menstruationsereignissen koinzidierende Visiten sind **rot** markiert.

Tabelle 1	Geschlecht	Alter [a]	Visite 1	Visite 2	Visite 3
NB-01	fem.	42	05.09.	19.09.	02.10.
NF-02	fem.	65	05.09.	19.09.	02.10.
KV-03	fem.	44	05.09.	19.09.	02.10.
WS-04	fem.	46	05.09.	19.09.	02.10.
BJ-05	fem.	24	06.09.	20.09.	05.10.
PJ-06	msc.	45	06.09.	21.09.	04.10.
WJ-07	fem.	33	06.09.	20.09.	04.10.
GG-08	fem.	45	06.09.	21.09.	05.10.
BG-09	msc.	67	06.09.	24.09.	05.10.
BB-10	fem.	45	06.09.	24.09.	05.10.

Vom Gesamtkollektiv ($N_{\text{total}} = 10$; $N_{\text{fem.}} = 8$; $N_{\text{male}} = 2$) waren den jeweiligen Lebensjahrzehnten folgende Fallzahlen zuzuordnen: 2. Dekade (11 – 20): $n = 0$; 3. Dekade (21 – 30): $n = 1$; 4. Dekade (31 – 40): $n = 1$; 5. Dekade (41 – 50): $n = 6$; 6. Dekade (51 – 60): $n = 0$; 7. Dekade (61 – 70): $n = 2$.

3.2. Vorerkrankungen und Vorbehandlungen

Vorerkrankungen und Vorbehandlungen wurden nicht registriert.

3.3. Begleiterkrankungen und Begleitbehandlungen

Begleiterkrankungen und Begleitbehandlungen wurden nicht registriert.

3.4. Verletzungen von Ausschlusskriterien

Mit Ausnahme des Einschlusses eines 67-jährigen Probanden wurden keine Verletzungen von Ausschlusskriterien registriert. Eine derartige Protokollverletzung gilt als unkritisch, weil damit keine erhebliche Minderung der Validität der Studiendaten verbunden ist.

3.5. Studienpopulationen

Alle 10 eingeschlossenen und mindestens Visite 1 durchlaufenden Probanden (sog. intent-to-treat-Population) konnten dem protokollkonform auswertbaren Kollektiv (sog. per-protocol-Population) zugeordnet werden. Die Definition sonstiger Studienpopulationen ist nicht erforderlich.

3.6. Studiencompliance

Die prüferseits festgesetzten Visitermine konnten in zwei Fällen (Proband BG-09 bzw. BB-10 zu Visite 2) nicht eingehalten werden. Schwerwiegende Protokollverletzungen wurden nicht registriert. Sämtliche Probanden zeigten ein großes Engagement hinsichtlich Mitwirkung an der Studiendurchführung. Dieses Engagement kam auch in der detailliert vorgetragenen Beurteilung der Verträglichkeit der Prüfpräparate zum Ausdruck.

4. Ergebnisse zur Wirksamkeit

4.1. Daten der primären Zielvariable

4.1.1 Rohdaten und relevante Basisdaten

Tabelle 2 präsentiert die generierten Rohdaten (Haare bzw. Haarfollikel im Testareal / Länge repräsentativer Haare) sowie studienrelevante Basisdaten (gemittelte Werte der Haarlänge).

Tab. 2	Haar-bezogener Prüfparameter	Visite 1		Visite 2		Visite 3	
		links	rechts	links	rechts	links	rechts
NB-01	Follikelzahl (Vis. 1) Haarzahl (Vis. 2/3)	132	136	28	25	30	26
	Länge/Werte [mm]	1,4/1,1/1,3	1,9/1,6/1,6	5,5/3,6/3,6	3,1/3,6/4,1	5,7/6,3/6,3	3,1/3,9/4,5
	Länge/Mittel [mm]	1,27	1,70	4,23	3,60	6,10	3,83
NF-02	Follikelzahl (Vis. 1) Haarzahl (Vis. 2/3)	78	60	48	21	48	21
	Länge/Werte [mm]	17/16/16	12/14/15	6,3/7,1/6,8	1,0/1,3/1,4	8,7/8,7/7,3	2,4/2,4/3,1
	Länge/Mittel [mm]	16,33	13,67	6,73	1,23	8,23	2,63
KV-03	Follikelzahl (Vis. 1) Haarzahl (Vis. 2/3)	84	92	23	36	31	28
	Länge/Werte [mm]	6/4/7	6/6/5	2,4/2,7/4,3	5,1/6,0/7,8	6,4/5,8/6,8	5,2/6,3/8,0
	Länge/Mittel [mm]	5,67	5,67	3,13	6,13	6,33	6,50
WS-04	Follikelzahl (Vis. 1) Haarzahl (Vis. 2/3)	56	63	7	40	7	40
	Länge/Werte [mm]	3/4/5	3/3/4	0,3/0,5/0,4	2,5/1,9/1,8	3,4/3,1/3,6	3,6/3,8/3,1
	Länge/Mittel [mm]	4,00	3,33	0,40	2,07	3,37	3,50
BJ-05	Follikelzahl (Vis. 1) Haarzahl (Vis. 2/3)	107	110	43	20	51	44
	Länge/Werte [mm]	5/4/4	5/6/6	4,3/4,3/4,1	2,8/3,2/2,9	6,2/5,2/4,7	3,1/3,7/3,4
	Länge/Mittel [mm]	4,33	5,67	4,23	2,97	5,37	3,40
PJ-06	Follikelzahl (Vis. 1) Haarzahl (Vis. 2/3)	132	126	77	103	80	103
	Länge/Werte [mm]	23/24/23	28/29/28	5,3/5,1/4,7	3,9/3,9/4,9	7,1/7,8/7,7	5,1/5,4/6,1
	Länge/Mittel [mm]	23,33	28,33	5,03	4,23	7,53	5,53

Tab. 2 (Forts.)	Haar-bezogener Prüfparameter	Visite 1		Visite 2		Visite 3	
		links	rechts	links	rechts	links	rechts
WJ-07	Follikelzahl (Vis. 1) Haarzahl (Vis. 2/3)	99	108	5	7	5	13
	Länge/Werte [mm]	5/5/6	6/8/7	2,3/1,7/1,5	2,3/2,3/1,6	3,3/3,3/3,9	5,7/5,7/4,3
	Länge/Mittel [mm]	5,33	7,00	1,83	2,07	3,50	5,23
GG-08	Follikelzahl (Vis. 1) Haarzahl (Vis. 2/3)	72	92	36	28	39	30
	Länge/Werte [mm]	4/4/3	5/5/5	4,2/4,5/5,3	4,8/3,1/3,6	5,7/6,1/6,4	4,9/5,1/7,1
	Länge/Mittel [mm]	3,67	5,00	4,67	3,83	6,07	5,70
BG-09	Follikelzahl (Vis. 1) Haarzahl (Vis. 2/3)	10	9	4	1	15	2
	Länge/Werte [mm]	20/20/21	18/13/20	3,6/3,9/4,1	3,5	4,9/5,2/5,8	2,7/3,8
	Länge/Mittel [mm]	20,33	17,00	3,87	3,5	5,30	3,25
BB-10	Follikelzahl (Vis. 1) Haarzahl (Vis. 2/3)	15	11	2	1	8	3
	Länge/Werte [mm]	12/10/12	11/12/9	4,2/6,5	3,8	4,8/5,6/5,8	4,7/2,3/2,4
	Länge/Mittel [mm]	11,33	10,67	5,35	3,8	5,40	3,13

Die bei Visite 1 ermittelten Werte dienen lediglich der Kontrolle der Validität des Messverfahrens. Ein gewichtiges Indiz dafür liefert die Tatsache, dass der arithmetische Mittelwert der kontralateral generierten Datensätze der Parameter „Anzahl/Testareal“ und „Länge im Mittel“ sich allenfalls unwesentlich unterscheidet. Daten siehe Kapitel 4.1.2.

4.1.2 Resultate der deskriptiven Statistik

Tabelle 3 listet Minimum, Maximum, Median, Mittelwert (arithmetisches Mittel) und Standardabweichung der anhand der beiden Haar-bezogenen Prüfparameter „Anzahl/Testareal“ und „Länge im Mittel“ generierten Datensätze auf.

Tabelle 3 Haar-bezogener Prüfparameter	Visite 1		Visite 2		Visite 3	
	Anzahl/Testareal	links	rechts	links	rechts	links
Minimum	10	9	2	1	5	2
Maximum	132	136	77	103	80	103
Median	81	92	26	23	31	27
Mittelwert	78,5	80,7	27,3	28,2	31,4	31,0
Standardabweichung	40,3	42,1	23,1	28,0	22,8	27,4
Länge im Mittel [mm]	links	rechts	links	rechts	links	rechts
Minimum	1,27	1,70	0,40	1,23	3,37	2,63
Maximum	23,33	28,33	6,73	6,30	8,23	6,50
Median	5,50	6,34	4,23	3,55	5,74	3,67
Mittelwert	9,56	9,80	3,95	3,36	5,72	4,27
Standardabweichung	7,41	7,64	1,71	1,34	1,45	1,27

Die Visite-1-Mittelwerte indizieren zwar einen tendenziell kräftigeren Haarwuchs auf der rechten Körperseite, doch ist die Relativedifferenz gering (i.e. 2,8 % bzw. 2,5 %).

4.1.3 Ermittlung des Studienerfolgs

Ein deutlicher Studienerfolg ließe sich bereits auf der Grundlage der Trendgrafiken (siehe Anhang) postulieren. Um diesen jedoch beziffern zu können, bedarf es der Durchführung statistischer Tests: Der Unterschied vergleichener Datensätze ist dann signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % liegt bzw. das Signifikanzniveau $p = 0,05$ unterschritten wird („ $p < 0,05$ “). Im Folgenden werden die exakten Werte des Signifikanzniveaus angegeben, da sich daraus Rückschlüsse auf sonstige (auch nicht signifikante) Trendentwicklungen ergeben könnten.

Analysiert man korrespondierende Datensätze der Verum- und Placeboapplikation im Vorzeichen-test, so resultieren die in Tabelle 4 aufgelisteten Irrtumswahrscheinlichkeiten.

Tabelle 4	Verum-Placebo-Vergleich im Vorzeichentest		
Haar-bezogener Prüfparameter	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Anzahl/Testareal	nicht signifikant (p = 0,375)	nicht signifikant (p = 0,922)	nicht signifikant (p = 0,695)
Länge im Mittel	nicht signifikant (p = 0,820)	nicht signifikant (p = 0,375)	signifikant (p = 0,037)

Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass hinsichtlich des Prüfparameters „Länge im Mittel“ abschließend (zu Visite 3) signifikante Unterschiede zwischen den Datensätzen von Verum- und Placeboareal bestehen, falls (wie üblich) das Signifikanzniveau der Irrtumswahrscheinlichkeit auf $p = 0,05$ festgelegt wird. Dagegen war die Verum-Placebo-Differenz des Parameters „Anzahl/Testareal“ in keinem Fall statistisch signifikant.

Tabelle 5 stellt die Visite-2- und Visite-3-Werte der gemittelten Haarlänge gegenüber, ergänzt um die Differenz beider Werte. Mittels Vorzeichentest wird evident, dass sich auch die Differenzdaten signifikant unterscheiden, wenngleich die Signifikanz mit $p = 0,049$ lediglich grenzwertig ist.

Tabelle 5	Haarlänge im Mittel [mm]					
	Applikation links			Applikation rechts		
	Visite 2	Visite 3	Differenz	Visite 2	Visite 3	Differenz
NB-01	4,23	6,10	1,87	3,60	3,83	0,23
NF-02	6,73	8,23	1,50	1,23	2,63	1,40
KV-03	3,13	6,33	3,20	6,30	6,50	0,20
WS-04	0,40	3,37	2,97	2,07	3,50	1,43
BJ-05	4,23	5,37	1,14	2,97	3,40	0,43
PJ-06	5,03	7,53	2,50	4,23	5,53	1,30
WJ-07	1,83	3,50	1,67	2,07	5,23	3,16
GG-08	4,67	6,07	1,40	3,83	5,70	1,87
BG-09	3,87	5,30	1,43	3,50	3,25	-0,25
BB-10	5,35	5,40	0,05	3,80	3,13	-0,67
Mittelwert	3,95	5,72	1,77	3,36	4,27	0,91

4.2. Daten der sekundären Zielvariablen

4.2.1 Wirksamkeit laut Probandenurteil

Ein subjektives Probandenurteil zur Wirksamkeit war nicht vorgesehen, da die primäre Zielvariable ideal mit objektiven Methoden erfassbar war und somit ein hohes Maß an Datenvalidität besitzt.

Ungeachtet dessen sollten die Probanden die Applikationssensorik bewerten. Diese Bewertung fiel folgendermaßen aus:

- NB-01: „neutral, zieht gut ein“
- NF-02: „lässt sich gut auftragen“
- KV-03: „Haut links zarter, rechts schuppig“
- WS-04: „beidseitig angenehm“
- BJ-05: „beidseitig angenehm“
- PJ-06: „rechts dünner, aber angenehm“
- WJ-07: „jetzt sehr angenehm“
- GG-08: „links klebrig, rechts angenehm“
- BG-09: „angenehm, aber lätschig“
- BB-10: „angenehm, rechte Haut sehr glatt“

In den meisten Fällen wurde die Sensorik der Verum- und Placeboapplikation identisch beurteilt, lediglich Proband GG-08 empfand letztere als klebrig. Vorteilhaft entwickelte sich das mit Verumpräparat behandelte Hautareal bei BB-10 („sehr glatt“), gegenteilig jedoch bei KV-03 („schuppig“).

4.2.2 Wirksamkeit laut Prüferurteil

Ein subjektives Prüferurteil zur Wirksamkeit war nicht vorgesehen, da die primäre Zielvariable ideal mit objektiven Methoden erfassbar war und somit ein hohes Maß an Datenvalidität besitzt.

5. Ergebnisse zur Verträglichkeit

5.1. Exposition der Probanden

Unter der Annahme einer 500 cm² umfassenden Applikationsfläche wurde eine Maximaltagesdosis von 1,0 Gramm errechnet. Somit unterschreitet die durchschnittliche Expositionsdosis beider Prüfpräparate die Normdosis einer Allzweckcreme (2,4 g/d [2]) wesentlich, liegt also im sicheren Dosisbereich. Deshalb konnte auf eine studienspezifische Sicherheitsbewertung verzichtet werden.

5.2. Unerwünschte Ereignisse und Kausalitätsanalyse

Definitionsgemäße unerwünschte Ereignisse wurden im Rahmen der Studie PIPh02 nicht registriert. Allerdings diagnostizierte Proband KV-03 und Proband WS-04 an den ersten drei Studientagen jeweils eine Rötung am Applikationsort. Während bei WS-04 beide Hautareale betroffen waren, beschränkte sich die Rötung bei KV-03 auf das **Placebo**-behandelte Areal.

5.3. Bewertung der Verträglichkeit

Das Probandenurteil zur Verträglichkeit wird gemäß dem Score „sehr zufrieden“ = 0, „mittelmäßig zufrieden“ = -1 und „nicht zufrieden“ = -2 klassifiziert und nachstehend in Tabellenform präsentiert. Bemerkenswert ist das zugunsten der Verumapplikation ausfallende Gesamturteil.

Tabelle 6	Applikation links		Applikation rechts	
	Visite 2	Visite 3	Visite 2	Visite 3
NB-01	0	0	0	0
NF-02	0	0	0	0
KV-03	-1	0	0	0
WS-04	-1	0	-1	0
BJ-05	0	0	0	0
PJ-06	0	0	0	0
WJ-07	-1	0	0	0
GG-08	0	0	0	0
BG-09	0	0	0	0
BB-10	0	0	0	0
Mittelwert	-0,3	0,0	-0,1	0,0

Folgende Negativbeurteilungen wurden sinngemäß im CRF dokumentiert:

- **KV-03: an den ersten 3 Studientagen links Brennen, Juckreiz, Rötung**
- **WS-04: an den ersten 3 Studientagen beidseitig Brennen, Juckreiz, Rötung**
- **BJ-05: am ersten Studientag links leichtes Brennen**
- **PJ-06: am ersten Studientag rechts leichtes Brennen**
- **WJ-07: an den ersten Studientagen links Brennen**

Erstaunlicherweise war in vier Fällen die Placeboapplikation Kausahursache der Negativbeurteilung, jedoch nur in zwei Fällen die Verumapplikation, das heißt, der Zusatz des Rohstoffs **PHC Complex α -7** zur Gelgrundlage hat deren Verträglichkeit deutlich verbessert.

6. Diskussion

6.1. Kosmetologische Relevanz der Indikation

Die Erwähnung von Haarentfernungsmitteln in Anhang I der Kosmetikrichtlinie (76/768/EWG) sowie die mit selbiger Richtlinie erfolgende Positivlistung diverser Ingredienzien für Haarentferner (z.B. NaOH) zeigt, dass solche Produkte einen hohen Stellenwert im europäischen Kosmetikmarkt einnehmen. Allerdings handelt es sich bei den Haarentfernungsmitteln im Sinne der Kosmetikrichtlinie um Depilationshilfsmittel. Viel hautschonender wären dagegen Mittel, die kosmetisch störenden Haarwuchs hemmen würden. Wie Internetrecherchen zeigen, werden entsprechende Produkte bereits angeboten, jedoch oft ohne Auslobung eines fundierten Wirksamkeitsnachweises. Insofern hilft die vorliegende, eigens für die Indikation Haarwuchs-Kontrolle konzipierte Probandenstudie, **entsprechende Lücken im europäischen Kosmetikmarkt** aufzufüllen.

6.2. Quantifizierung des Studienerfolgs

Die geringen Unterschiede der Mittelwerte der initial (vor der Rasur der Testareale) generierten Datensätze belegen die prinzipielle Eignung des gewählten Messverfahrens. Lediglich Probanden mit spärlichem Haarwuchs wurden zum datentechnischen Problemfall, da die vom Prüfplan geforderte Haarzahl nicht permanent vorhanden war. Eine Vergrößerung des Testareals hätte zwar Abhilfe geschaffen, doch hätte die damit verbundene Änderung des Studiendesigns einen unverhältnismäßigen Mehraufwand bedeutet. Insgesamt kann von einer validen Datenerhebung ausgegangen werden.

Der Studienerfolg kann sowohl anhand der Visite-3-Daten des Prüfparameters „Länge im Mittel“ verifiziert werden ($p = 0,037$), als auch mittels der entsprechenden Visite-2/3-Differenzwerte ($p = 0,049$). Die Überlegenheit der Verumapplikation ist somit statistisch abgesichert.

6.3. In-vivo-Relevanz des Studienerfolgs

Generell sollte der ermittelte Studienerfolg auch hinsichtlich seiner in-vivo-Relevanz evaluiert werden. Leider kann wegen der großen Streuung des Prüfparameters „Anzahl/Testareal“ hier lediglich der Parameter „Länge im Mittel“ verwendet werden. Legt man den hypothetischen „After-Shave-Wert“ der Haarlänge auf 1 mm fest, so resultieren die in Tabelle 7 gelisteten Daten.

Tabelle 7	Haarlänge im Mittel			
	Placebo-Testareal		Verum-Testareal	
	Visite 1	Visite 3	Visite 1	Visite 3
Mittelwert [mm]	1,00*	5,72	1,00*	4,27
Differenz absolut	+ 4,72 mm		+ 3,27 mm	
Differenz relativ			Reduktion 39 %	
* hypothetischer Wert				

Tabelle 7 zeigt, dass das Haarwachstum durch die Anwendung des Verumpräparats eine erhebliche Verzögerung erfahren hat. Allerdings wäre der Studienerfolg noch wesentlich größer, wenn bei der Auswertung die scheinbaren „Nonresponder“ (KV-03, WS-04, WJ-07) außer Acht bleiben würden. Die entsprechenden Daten präsentiert Tabelle 8. Genaugenommen handelt es sich hierbei um Probanden, die von der Placeboapplikation stärker profitierten als von der Anwendung des Verumpräparats. Auffallend war, dass dieselben Individuen in den ersten Studientagen ein brennendes Gefühl am Ort der Placeboapplikation verspürten. Nur bei einem der drei Probanden war auch der kontralaterale Applikationsort betroffen. Vielleicht liegt darin der Grund für die unerwartete Placebowirkung. Obgleich die zugrundeliegenden Mechanismen nicht direkt deduzierbar sind, könnten kürzlich publizierte Erkenntnisse von Bodó et al. [4] einen plausiblen Erklärungsansatz liefern: Die Aktivierung des eigentlich für brennende Empfindungen bekannten Capsaicin-Rezeptors hat wohl auch Haarwuchshemmung zur Folge.

Tabelle 8	Haarlänge im Mittel Kollektiv ohne KV-03/WS-04/WJ-07			
	Placebo-Testareal		Verum-Testareal	
	Visite 1	Visite 3	Visite 1	Visite 3
Mittelwert [mm]	1,00*	6,29	1,00*	3,92
Differenz absolut	+ 5,29 mm		+ 2,92 mm	
Differenz relativ			Reduktion 55,2 %	
* hypothetischer Wert				

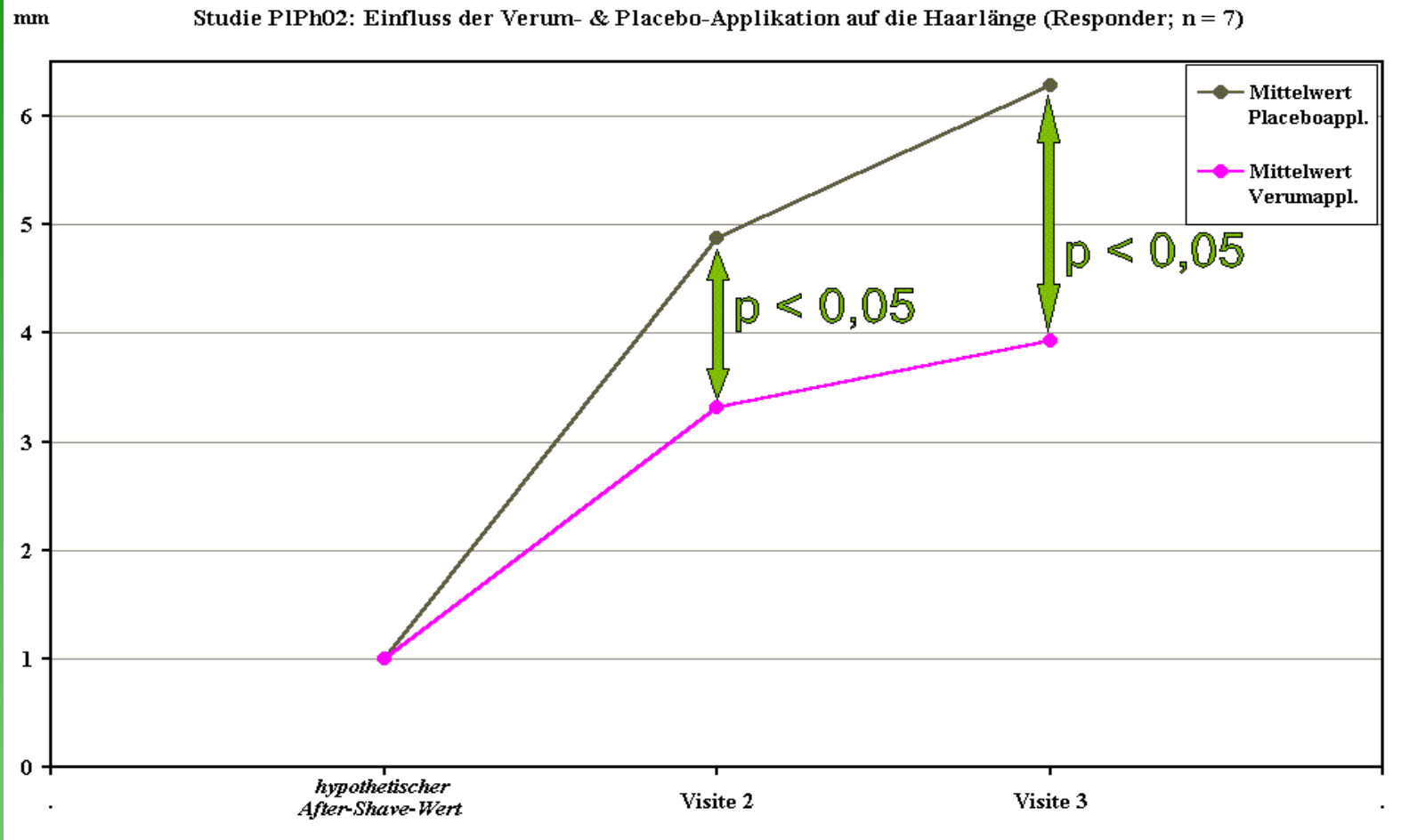
6.4. Fazit und Ausblick

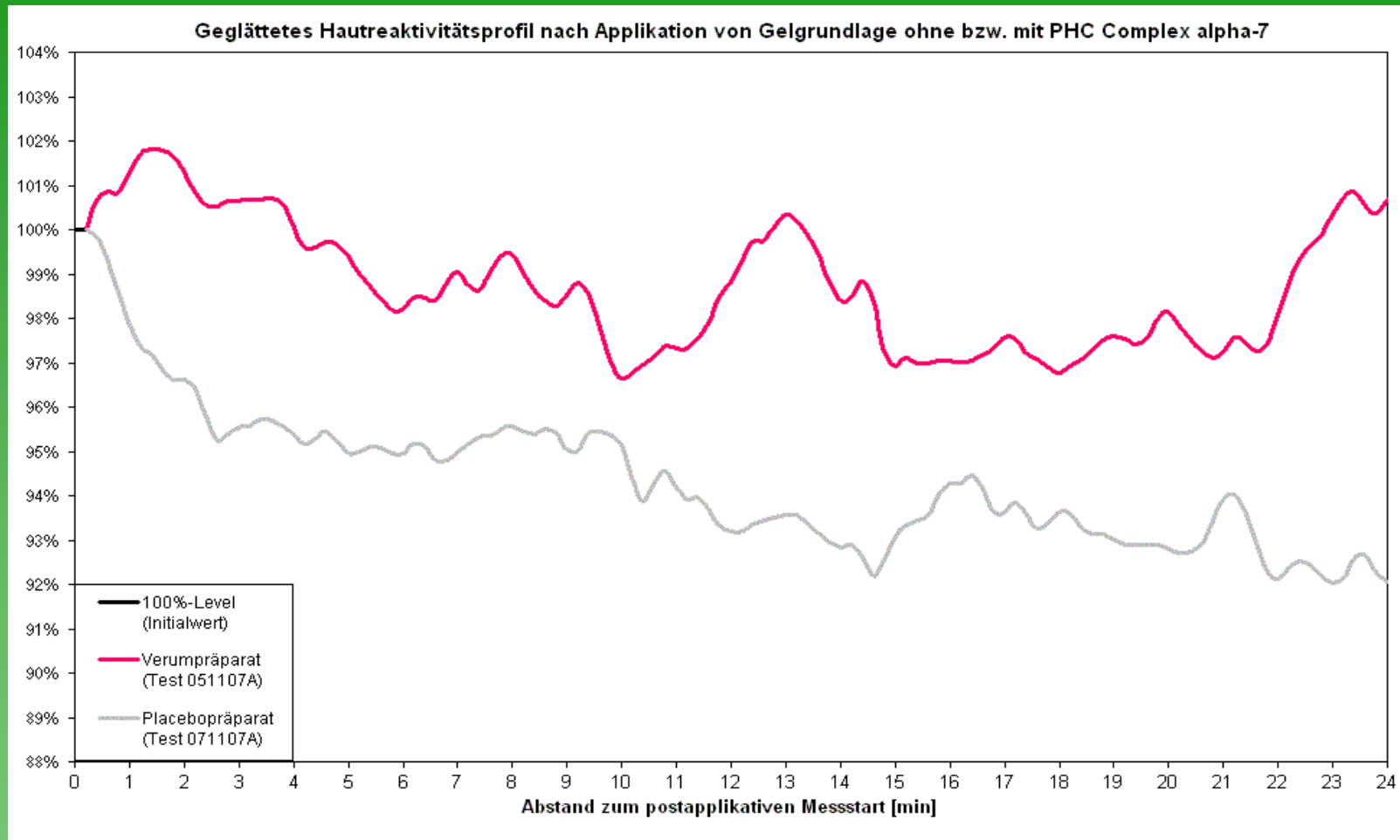
Das **PHC Complex α -7** enthaltende Gel („Verumpräparat“) verzögerte den Haarwuchs in Relation zur entsprechenden wirkstofffreien Gelgrundlage („Placebopräparat“). Inverse Resultate ergaben sich lediglich bei drei Probanden, die in den ersten Studientagen leichte Hautreizungen am Ort der Placeboapplikation registrierten. Trotz dieses „paradoxen“ Kollektivs konnte die Überlegenheit der Verumapplikation hinsichtlich Haarwuchsverzögerung statistisch verifiziert werden. Es ist plausibel anzunehmen, dass der Einsatz des Rohstoffs **PHC Complex α -7** in einer Gelgrundlage mit optimaler Lokalverträglichkeit einen noch größeren Studienerfolg ermöglicht hätte.

Summa summarum lässt sich eine hochgradige in-vivo-Relevanz der Studienresultate für die Indikation Haarwuchskontrolle postulieren, was letztendlich impliziert, dass der Rohstoff **PHC Comp-lex α -7** in idealer Weise geeignet ist, um kosmetische Mittel gegen störenden Haarwuchs mit dem „richtigen“ Wirkstoff auszustatten.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Leitlinien zur Bewertung der Wirksamkeit kosmetischer Mittel. In: Leitfaden zur Erstellung der Produktangaben für kosmetische Mittel. Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e.V., 3. überarbeitete Auflage Juni 1998.
- [2] Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), The SCCP's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation (6th Revision), adopted by the SCCP during the 10th plenary meeting of 19 December 2006.
- [3] Celec P., Ostatnikova D., Putz Z., Kudela M., The circalunar cycle of salivary testosterone and the visual-spatial performance. Bratisl. Lek. Listy 103/2 (2002) 59-69.
- [4] Bodó E., Biró T., Telek A., Czifra G., Griger Z., Toth B.I., Mescalchin A., Ito T., Bettermann A., Kovacs L., Paus R., A hot new twist to hair biology: involvement of vanilloid receptor-1 (VR1/TRPV1) signalling in human hair growth control. Am. J. Pathol. 166 (2005) 985-998.





Produktdatenblatt fuer Meldungen an das BVL

Firmencode:

Firma:

Permcos Spezialitäten GmbH

Marksteinweg 1

4304 Giebenach

Telefon:

0041618130355

Fax:

0041618130357

Ansprechpartner:

Name

Abteilung

Telefon

Fax

Produktname:

Brittal Lund Hairless Forever Epiliercreme

Meldung:

Produkttyp:

Depilatorium (Enthaarungsmittel)

Rahmenrezeptur:

13.2-2000

Ersteinfuehrung:

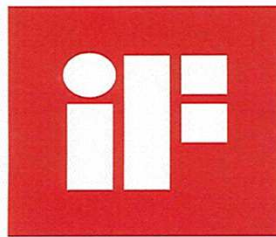
23.01.2008

pH-Wert:

12

Flaschen aus Meisterhand:

**Designed von der Firma Dieter Bakic!
Mehrfach ausgezeichnet mit diversen Design-
Awards!**



**product
design
award**

2007



Britta Lünd®



BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



URKUNDE

über die Eintragung der Marke

Nr. 307 73 382

Az.: 307 73 382.3 / 03

Britta Lund

Markeninhaber/in:

Franz, Joachim, 77694 Kehl, DE

Tag der Anmeldung: 13.11.2007

Tag der Eintragung: 18.03.2008

Der Präsident des Deutschen Patent- und Markenamts

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dr. Schade'.

Dr. Schade



Hier einige mögliche Fragen zur **Epiliercreme:**

- - **Creme in Kinderhand:** Müssen außer Reichweite von Kindern aufbewahrt werden. Können Reizungen in Augen, Mund etc. hervorrufen.
-
- - **Hautirritationen:** Das Produkt ist von behördlicher Seite begutachtet worden. Es sind alle relevanten, von Gesetz geforderten Daten vorhanden und für gut befunden. Hautirritationen sind praktisch ausgeschlossen. Es kann vorübergehend eine leichte Hautrötung und ein sehr geringer Juckreiz entstehen, welcher aber nach Abwaschen verschwindet, d.h. die Epiliercreme sollte so oder so max. 10 Minuten auf der Haut sein. Dort wo Schleimhäute vorhanden sind, darf die Epiliercreme nicht angewendet werden (Nase, Augen, Mund, Intimbereich etc.) = Reizung.
-
- - **Krebserregend:** Die gesamte Formulierung wurde einer Sicherheitsbewertung unterzogen. Es wurden keine krebserregenden oder genmanipulierten Substanzen verwendet (nur gesetzlich abgesicherte Inhaltsstoffe wurden verwendet!).
-
- - **Können Langzeitschäden auf der Haut entstehen wenn die Epiliercreme über längere Zeit verwendet wird:** Nein. Im Normalfall wird die Epiliercreme alle 3 – 4 Wochen verwendet und dies führt aus Erfahrung bekannterweise zu keiner Schädigung und keiner Sensibilisierung.
-
- - **Wird die Haarwurzel geschädigt:** Nein. Die Epiliercreme wirkt auf der Haut / Haar und dringt nicht bis zur Haarwurzel vor.
-
- - **Wachsen die Haare nach Beendigung der Behandlung verstärkt nach:** Nein, da die Epiliercreme nur das bereits gewachsene Haar entfernt. Es ist keine Tiefenwirkung vorhanden.
-
- **Enthält die Epiliercreme tierische Rohstoffe:** Nein. Es wurden keinerlei tierische Rohstoffe verwendet.

Hier einige mögliche Fragen zur **Body & Face Lotion:**

- - **Nasenhaare:** Die Body Lotion kann problemlos bei Haarwuchs im Nasen- und Ohr Bereich angewendet werden.
-
- - **Hautirritationen:** Das Produkt ist von behördlicher Seite begutachtet worden. Es sind alle relevanten, von Gesetz geforderten Daten vorhanden und für gut befunden. Hautirritationen sind praktisch ausgeschlossen. Die gilt gleichermaßen bei **krebserregend** (Sicherheitsbewertung!)
-
- - **Enthält die Body Lotion tierische Rohstoffe:** Nein. Es wurden keinerlei tierische Rohstoffe verwendet.
-
- - **Wie wirkt die Body Lotion:** Pflanzliche Enzyme, ätherische Öle und positive Einflüsse auf die Proteinsynthese der Haare (mittels Hopfen und Salbei) bewirken eine Reduktion des Haarwuchses.
-
- - **Hat die Body Lotion auch eine pflegende Wirkung:** Ja, ausgesuchte, milde Wirkstoffe auf pflanzlicher Basis haben neben der Haarwuchsreduktion eine pflegende und Hautfeuchtigkeitsregulierende Wirkung. Sie schützt die Haut vor übermäßigem Wasserverlust und behält die Geschmeidigkeit und Elastizität der Haut den ganzen Tag.
-
- - **Wurde die Wirkung getestet? :** Ja. Mit einer in-vivo Studie, d.h. es wurde an Menschen getestet und zeigte bereits nach 4 Wochen eine Reduktion des Haarwuchses um bis zu 55 %.
-
- - **Wenn man mit der Verwendung der Body Lotion aufhört, wachsen die Haare dann wieder nach? :** Ja, sobald die Verwendung von Body Lotion eingestellt wird, wachsen die Haare normal nach wie vorher. Darum empfiehlt sich eine Daueranwendung, d.h. 1 – 2 x pro Tag.



Study Sponsor:

**PERMCOS GmbH
Marksteinweg 1
CH-4304 Giebenach**



Research Institute:

**Actinium GmbH
Tannlohstrasse 5
D-95615 Marktredwitz**

Final Study Report

**Study Code/Version Number/Version Date:
PC01-V.1-141107**

Cosmetic Study:

Efficacy Evaluation of Test Preparations*

in View of the Indication Hair Growth Control

in the Frame of a Half-Side In-Use Test

*** verum: with »PHC Complex α -7« / placebo: without active ingredient**

INDEX

ABSTRACT	4
SYNOPSIS	5
GLOSSARY	6
1. Introduction	7
1.1. Intention	7
1.2. Ambition	7
1.3. Ethical aspects	7
2. Materials and methods.....	9
2.1. Characterization of study design	9
2.2. Legitimation of study design	9
2.3. Selection of study populations.....	9
2.3.1 Representativity of proband selection	9
2.3.2 Legitimation of inclusion criteria.....	9
2.3.3 Legitimation of exclusion criteria	9
2.4. Study intervention	10
2.4.1 Characteristics of test preparation	10
2.4.2 Legitimation of preparation dosing	10
2.4.3 Legitimation of application mode	10
2.4.4 Legitimation of data management	10
2.4.5 Control of study compliance.....	10
2.5. Evaluation of safety and efficacy	11
2.5.1 Primary target variable	11
2.5.2 Secondary target variables	11
2.5.3 Evaluation and standardization procedures	11
2.5.4 Protocol regime (flow chart).....	11
2.5.5 Protocol modifications	11
2.5.6 Recording of adverse events	12
2.6. Quality assurance	12
2.6.1 QA procedures.....	12
2.6.2 Data management.....	12

2.7. Biometrical design	12
3. Proband characteristics	13
3.1. Demographic and temporal disposition	13
3.2. Antecedent diseases and therapies.....	13
3.3. Concomitant diseases and therapies.....	13
3.4. Violation of exclusion criteria	13
3.5. Study populations.....	14
3.6. Study compliance.....	14
4. Efficacy results.....	15
4.1. Primary target variable data.....	15
4.1.1 Raw data and relevant basic data	15
4.1.2 Results of descriptive statistics.....	17
4.1.3 Assessment of study success	17
4.2. Secondary target variable data	19
4.2.1 Efficacy as judged by the probands.....	19
4.2.2 Efficacy as judged by the investigator	19
5. Compatibility results.....	20
5.1. Exposure of the probands.....	20
5.2. Adverse events and causality analysis	20
5.3. Assessment of compatibility	20
6. Discussion	22
6.1. Cosmetological relevance of indication	22
6.2. Quantification of study success	22
6.3. In-vivo relevance of study success.....	23
6.4. Conclusion and outlook	24
7. References	24
STATEMENT OF COMPLIANCE	25

ABSTRACT

The study PC01 conducted by the German research institute ACTINIUM investigated whether the cosmetics ingredient marketed by the Swiss company PERMCOS, **PHC Complex α -7**, does really possess the suspected efficacy against cosmetically disturbing hair growth. The prospectively defined study design required the evaluation of 10 blinded individuals by a half-side test. The probands were instructed by the investigator to administer a cream-gel preparation to skin areas of the outer lower leg twice daily over four weeks. The cream-gel base containing **PHC Complex α -7** (verum) was destined to be applied to the right leg, while the one without active ingredient (placebo) should be administered contralaterally. All included individuals terminated the study per protocol. The requirements of the study protocol were completely fulfilled.

At three visits the treated skin areas were evaluated in view of the test parameter “hair number” and “mean hair length” after being localized in a standardized manner by using a template. Important study results were characterized by the following facts:

- Regarding hair number the difference between corresponding datasets was not significant.
- The difference of mean hair length at visit 3 was statistically significant ($p = 0.037$).
- The difference of hair lengthening from visit 2 to visit 3 was significant ($p = 0,049$).
- Generally the probands judged the verum compatibility to be good. A worse judgement was attributed to the placebo preparation.

Finally it was confirmed that the study results indicate a superior treatment success of adequate in-vivo relevance. Therefore the qualification of **PHC Complex α -7** as starting material of cosmetic products against cosmetically disturbing hair growth could be scientifically substantiated.

STUDY SYNOPSIS	
Study title	Efficacy evaluation of test preparations in view of the indication hair growth control in the frame of a half-side in-use test.
Sponsor	PERMCOS GmbH, CH-4304 Giebenach
Legitimation	Directive 76/768/EEC, Article 7a, Section 1
Purpose	The study shall reveal the superiority of a four-week application of the product containing the active ingredient compared to the control treatment.
Concept	User-blinded monocentric study with contralateral control.
Participants	Ten individuals (per protocol).
Inclusion criteria	Individuals with healthy skin, not violating exclusion criteria.
Exclusion criteria	Known abuse of alcohol, drugs or medicinal products; concomitant intake of glucocorticoids/retinoids; concomitant participation in another study; allergy against constituents of verum/placebo; severe adverse event; severe protocol violation; severe health disturbance; pregnancy; age < 18 or > 65 years.
Test preparations	1. Product containing active substances = verum 2. Product without active substances = placebo
Consumption	Norm application of preparation: $\leq 1.0 \text{ mg/cm}^2$ Maximum consumption of preparation: 2.4 g/d
Primary target variable	Efficacy of the test preparations (verum/placebo) in comparison.
Second. target variable	Compatibility of the test preparations (verum/placebo) in comparison.
Safety parameter	Documentation and causality analysis of adverse events.
Applications	Over four weeks twice daily the verum preparation is administered at skin areas that are affected by cosmetically disturbing hair growth after being shaved at the time of study commencement. The placebo preparation is applied analogously at the contralateral body site.
Visits	Visits were conducted at two-week intervals with the following actions being required: At day 0 the proband anamnesis is documented, test preparations are handed out and hair follicles are counted at the defined skin areas. At day 14 ± 2 and 28 ± 2 hair number and hair length are determined as test parameters, respectively, and probands are asked to report study-related events.
Data management	Classification of the relevant skin areas in respect to hair growth intensity. Differences of corresponding datasets are statistically tested for significance. Existing trends within the primary target variable are analysed graphically.

GLOSSARY

Abbreviations:

PC(X)	Code of studies conducted by ACTINIUM for PERMCOS
CRF	Case Report Form
DIN	German Industry Norm
EEC	European Economic Community
GCP	Good Clinical Practice
IKW	Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e.V.
n.s.	not significant
SCCNFP	Scientific Committee on Cosmetics and Non-food Products Intended for Consumers
SCCP	Scientific Committee on Consumer Products

Definitions:

“severe health disturbance“

Disease disturbing quality of life substantially. Chronic diseases that disturb quality of life only insignificantly (e.g. medicated diabetes), are not considered as severe health disturbances.

“adverse event“

An “adverse event” describes an undesired effect on a treated individual that may be or may not be causally correlated to the treatment. An existing disease whose symptoms change, exacerbate, or do more frequently occur, should also be defined as “adverse event”.

“severe adverse advent“

An adverse event should be graded “severe”, if it is lethal or life-threatening, if it inhibits normal activities or working ability, or if it causes prolonged stationary treatment.

“severe protocol violation“

Deviation from study protocol that might invalidate the study results, e.g. a participant repeatedly not complies to the schedule of visits.

1. Introduction

1.1. Intention

The company PERMCOS GmbH intends to market **PHC Complex α -7** as starting material of cosmetic products. The follicle-active substances contained herein made the assumption plausible that this material is able to inhibit cosmetically disturbing hair growth. Therefore the research institute Actinium GmbH was ordered to evaluate the assumed efficacy scientifically.

1.2. Ambition

Meaning and purpose of the study PC01 was to quantify the efficacy of a cream-gel base containing **PHC Complex α -7** in respect of the indication hair growth control, and to evaluate whether the induced cosmetological effect is statistically superior to the control application.

1.3. Ethical Aspects

The SCCNEP „Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients for Their Safety Evaluation“ version published on 20 December 2000 contains the requirement to take care of ethical principles when conducting human studies (Note: The respective updated version published by the SCCP on 19 December 2006 does not contain a corresponding update). Although the requirements are primarily destined for the “compatibility test”, the following items are equally relevant for the “acceptability test” documented herein.

- (1) Confirmatory tests of ingredients or mixtures of ingredients in humans must be limited to situations where no irreversible damaging effects are to be expected for the volunteers and where the study goal is reasonably achievable with a study population of limited size.*
- (2) The recruitment should be in line with the „World Medical Doctors Association Declaration of Helsinki“ and the „Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community“.*
- (3) The study supervisor must have at his disposal, prior starting any test, the full quantitative formula of the product to be tested, its preclinical safety assessment, its condition of use and possible warnings.*
- (4) Studies should conform to generally accepted scientific principles. They should be based on an adequate knowledge of the potential risks incurred, resulting from laboratory experimentation and/or appropriate knowledge of the scientific literature.*
- (5) Research involving human volunteers should not be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk for the subject.*

- (6) *Tests involving human volunteers which do not conform to scientific criteria and which are unable to provide exploitable results, are unacceptable even if they do not present any risk for the consenting subjects.*
- (7) *The interest of the human subject should always prevail over the interest of science and society. Therefore the investigator should cease as soon as risk is found to outweigh the potential benefit of the study.*
- (8) *Human volunteers should be adequately informed of the aims, methods used and potential risks of the study and the discomfort they may entail. Free informed written consent is mandatory prior to entering the study.*
- (9) *Study reports have to provide all experimental information in order to allow to understand the rationale of the study and to preserve the accuracy of the results.*

The above cited recommendations of the SCCNFP fully harmonize with the principles of the **Good Clinical Practice (GCP)**, which are relevant for the efficacy proof according to medicinal product laws. A significant difference of the former to the latter is, that the efficacy substantiation according to cosmetic product laws does not require approval/vote of an independent ethical committee. This fact is formulated in the regulation SCCNFP/0321/00 as subsequently cited:

Acceptability tests in consumers do not require review by an ethical committee.

Therefore it was not necessary to consult such a committee in order to conduct the study PC01. Beside that, the study conduction was based on the principles of GCP, because this regulation contains a catalogue of requirements being substantially more detailed than the pendant of the cosmetic product laws. As required by GCP, the study sponsor had performed a safety assessment of the used active ingredient (**PHC Complex α -7**) adequately respecting the toxicologically relevant constituents, i.e. thujone, viscolectins, and viscotoxins.

Accordingly the requirements of GCP were respected by editing this Final Study Report.

2. Materials and Methods

2.1. Characterisation of Study Design

The study PC01 was designed as a half-side test. The investigator, but not the included individuals, knew about the identity of the test preparations. Therefore a single-blinded, controlled design can be attributed to this study.

2.2. Legitimation of Study Design

The study design is authorized by one of the IKW guidelines [1]. It is common practice for substantiating cosmetological claims.

2.3. Selection of Study Population

2.3.1 Representativity of Proband Selection

Healthy probands fitting to the selection criteria of the trial protocol, were asked by the specialized doctor of Wunsiedel, Dr. med. Michael Elsberger, whether they are interested in participating in the study. If applicable, they were informed about the ambition, intention and consequences of the study, and they were asked to sign the consent form. Individuals were included successively without any delay just after consenting. Thus, the pool of participants can be considered representative for the population of a little town in Central Europe.

2.3.2 Legitimation of Inclusion Criteria

The inclusion criteria were met by persons with medically healthy skin, but characterized by hair growth at the lower legs, that was judged as cosmetically disturbing. Antecedent or concomitant therapies were tolerated with the exception of a simultaneous participation in another study and the simultaneous intake of glucocorticoids or retinoids.

2.3.3 Legitimation of Exclusion Criteria

The exclusion criteria were defined by the study protocol as follows:

- (1) Known abuse of alcohol, drugs or medicinal products;
- (2) Concomitant intake of glucocorticoids/retinoids;
- (3) Concomitant participation in another study;
- (4) Allergy against constituents of verum/placebo;
- (5) Occurrence of a severe adverse event;
- (6) Severe health disturbance;
- (7) Severe protocol violation;
- (8) Pregnancy;
- (9) age < 18 or > 65 years.

The above mentioned exclusion criteria are not designed specifically for the study PC01, but fulfil the minimum requirements of the selection profile of a GCP-conforming dermatological study.

2.4. Study Intervention

2.4.1 Characteristics of Test Preparations

Test samples were beige coloured cream-gel preparations filled in commercially available 50-ml plastic containers originating from batch no. VP3278 (gel with **PHC Complex α -7** = verum) or from batch no. VP3279 (gel base without active ingredient = placebo), respectively.

2.4.2 Legitimation of Preparation Dosing

As stated by the SCCP in context to “exposure levels in use“, a cream preparation is administered normally by distributing $\leq 1.0 \text{ mg/cm}^2$ [2]. If assumed that the administration spreads over a skin area of ca. 500 cm^2 (worst-case assumption), then the following calculation results:

$$1.0 \text{ mg/cm}^2 \cdot 500 \text{ cm}^2 \cdot 2 = 1000 \text{ mg}$$

Thus, the norm dose of a “general purpose cream” which amounts to 2.4 g according to SCCP [2], should not be reached or exceeded.

2.4.3 Legitimation of Application Mode

According to the instructions the probands should administer the test preparations twice daily over four weeks. The twice-daily application mode was chosen in order to ensure an adequate exposure, as well as an acceptable study compliance. The four week duration was chosen to monitor temporal influences over a time interval equalling one hormonal cycle of humans (both genders, see [3]).

2.4.4 Legitimation of Data Management

Data were generated at intervals approximating two weeks, because this schedule was logistically favourable for all participants (probands, investigator, study nurse etc.).

2.4.5 Control of Study Compliance

Controlling study compliance was not required by the protocol.

2.5. Evaluation of Efficacy and Safety

2.5.1 Primary Target Variable

The primary target variable uses the following raw data:

1. Number of visible hairs in the test area covering about 28 cm².
2. Mean length of three representative hairs in the centre of the test area.

2.5.2 Secondary Target Variable

At visit 2 and visit 3 the compatibility of both test preparations was classified by the investigator and by the probands according to the score “very pleased” = 0, “moderately pleased” = -1, „not pleased“ = -2. Furthermore, at visit 3 the sensoric perception of the cream-gel administration was reported by the probands and documented by the investigator.

2.5.3 Evaluation and Standardization Procedures

To get the most precise values the hair length was determined digitally by an vernier caliper with data port RS 232 C (manufacturer: Vogel GmbH & Co.KG, Kevelaer, Germany) complying to DIN 862. The standardization of the test area was realized with the help of a flexible template enclosing a circular hole of 60 mm diameter.

2.5.4 Protocol Regime (Flow Chart)

Number of visit	1	2	3
Number of study day	0	14±2	28±2
Recruiting probands and handing out test preparations	×		
Recording of adverse events		×	×
Recording of all target variables	×	×	×
Recording of concomitant diseases Recording of concomitant treatments	×	×	×

2.5.5 Protocol Modifications

There was no necessity to perform protocol modifications.

2.5.6 Recording of Adverse Events

Principally any impairment of life quality occurring in the frame of human studies must be defined and documented as an adverse events. The incidence of a severe adverse event would have required an especially detailed documentation (special form) as well as a causality analysis.

2.6. Quality Assurance

2.6.1 QM Procedures

For quality assurance purposes it was ensured that the study conduction fits to the protocol and that the resulting documentation conforms to the requirements of GCP.

2.6.2 Data Management

Appropriate CRF data were visualized graphically by the computer program Microsoft® Excel®. From the raw data generated at visit 1 to visit 3 the main parameters of descriptive statistics (minimum, maximum, median, arithmetic mean, standard deviation) were derived. Statistical software was applied for significance tests. The raw data of visit 1 were used to evaluate the validity of the measurement procedures.

2.7. Biometrical Design

It seems reasonable to define comparable datasets as connected samples. Testing for significance was normally performed by means of “Wilcoxon signed rank test”, because this test doesn’t require Gaussian normal distribution of data.

3. Proband Characteristics

3.1. Demographic and Temporal Disposition

Table 1 informs about the age and gender distribution of the population included into the study as well as about the time point of the respective visits. If a visit coincides with the day of menstruation, it is marked by red coloured text.

Table 1	gender	age [y]	visit 1	visit 2	visit 3
NB-01	female	42	05 Sept 2007	19 Sept 2007	02 Oct 2007
NF-02	female	65	05 Sept 2007	19 Sept 2007	02 Oct 2007
KV-03	female	44	05 Sept 2007	19 Sept 2007	02 Oct 2007
WS-04	female	46	05 Sept 2007	19 Sept 2007	02 Oct 2007
BJ-05	female	24	06 Sept 2007	20 Sept 2007	05 Oct 2007
PJ-06	male	45	06 Sept 2007	21 Sept 2007	04 Oct 2007
WJ-07	female	33	06 Sept 2007	20 Sept 2007	04 Oct 2007
GG-08	female	45	06 Sept 2007	21 Sept 2007	05 Oct 2007
BG-09	male	67	06 Sept 2007	24 Sept 2007	05 Oct 2007
BB-10	female	45	06 Sept 2007	24 Sept 2007	05 Oct 2007

Out of the total study population ($N_{\text{total}} = 10$; $N_{\text{fem.}} = 8$; $N_{\text{male}} = 2$) the following cases can be attributed to the relevant life decades: 2nd decade (11 – 20): $n = 0$; 3rd decade (21 – 30): $n = 1$; 4th decade (31 – 40): $n = 1$; 5th decade (41 – 50): $n = 6$; 6th decade (51 – 60): $n = 0$; 7th decade (61 – 70): $n = 2$.

3.2. Antecedent Diseases and Treatments

Antecedent diseases and treatments were not recorded.

3.3. Concomitant Diseases and Treatments

Concomitant diseases and treatments were not recorded.

3.4. Violation of Exclusion Criteria

With the exception of including a 67-year-old individual no violation of exclusion criteria has been recorded. However, the aforementioned violation is not considered critical, because it doesn't affect the validity of the study data to a relevant extent.

3.5. Study Populations

All of the ten included and at least visit 1 surpassing individuals, i.e. members of the intent-to-treat population, could have been attributed to the probands fitting to trial protocol, i.e. members of the per-protocol population. Definition of other study populations seems not necessary.

3.6. Study Compliance

Two cases (i.e. proband BG-09 and proband BB-10 at visit 2) failed to meet the deadline scheduled by the investigator. Severe protocol violations were not recorded. All probands were evidently engaged in participating in the study conduction. This engagement was also evidenced in the detailed reported judgement of the compatibility of the test preparations.

4. Efficacy Results

4.1. Primary Target Variable Data

4.1.1 Raw Data and Relevant Basic Data

Table 2 presents the generated raw data (number of hairs or hair follicles in the test area / length of representative hair) as well as the relevant basic data (mean hair length).

Tab. 2	hair-related test parameter	visit 1		visit 2		visit 3	
		left side	right side	left side	right side	left side	right side
NB-01	follicles at visit 1 hairs at visit 2/3	132	136	28	25	30	26
	length/values [mm]	1.4/1.1/1.3	1.9/1.6/1.6	5.5/3.6/3.6	3.1/3.6/4.1	5.7/6.3/6.3	3.1/3.9/4.5
	length/mean [mm]	1.27	1.70	4.23	3.60	6.10	3.83
NF-02	follicles at visit 1 hairs at visit 2/3	78	60	48	21	48	21
	length/values [mm]	17/16/16	12/14/15	6.3/7.1/6.8	1.0/1.3/1.4	8.7/8.7/7.3	2.4/2.4/3.1
	length/mean [mm]	16.33	13.67	6.73	1.23	8.23	2.63
KV-03	follicles at visit 1 hairs at visit 2/3	84	92	23	36	31	28
	length/values [mm]	6/4/7	6/6/5	2.4/2.7/4.3	5.1/6.0/7.8	6.4/5.8/6.8	5.2/6.3/8.0
	length/mean [mm]	5.67	5.67	3.13	6.13	6.33	6.50
WS-04	follicles at visit 1 hairs at visit 2/3	56	63	7	40	7	40
	length/values [mm]	3/4/5	3/3/4	0.3/0.5/0.4	2.5/1.9/1.8	3.4/3.1/3.6	3.6/3.8/3.1
	length/mean [mm]	4.00	3.33	0.40	2.07	3.37	3.50
BJ-05	follicles at visit 1 hairs at visit 2/3	107	110	43	20	51	44
	length/values [mm]	5/4/4	5/6/6	4.3/4.3/4.1	2.8/3.2/2.9	6.2/5.2/4.7	3.1/3.7/3.4
	length/mean [mm]	4.33	5.67	4.23	2.97	5.37	3.40
PJ-06	follicles at visit 1 hairs at visit 2/3	132	126	77	103	80	103
	length/values [mm]	23/24/23	28/29/28	5.3/5.1/4.7	3.9/3.9/4.9	7.1/7.8/7.7	5.1/5.4/6.1
	length/mean [mm]	23.33	28.33	5.03	4.23	7.53	5.53

Tab. 2 (cont.)	hair-related test parameter	visit 1		visit 2		visit 3	
		left side	right side	left side	right side	left side	right side
WJ-07	follicles at visit 1 hairs at visit 2/3	99	108	5	7	5	13
	length/values [mm]	5/5/6	6/8/7	2.3/1.7/1.5	2.3/2.3/1.6	3.3/3.3/3.9	5.7/5.7/4.3
	length/mean [mm]	5.33	7.00	1.83	2.07	3.50	5.23
GG-08	follicles at visit 1 hairs at visit 2/3	72	92	36	28	39	30
	length/values [mm]	4/4/3	5/5/5	4.2/4.5/5.3	4.8/3.1/3.6	5.7/6.1/6.4	4.9/5.1/7.1
	length/mean [mm]	3.67	5.00	4.67	3.83	6.07	5.70
BG-09	follicles at visit 1 hairs at visit 2/3	10	9	4	1	15	2
	length/values [mm]	20/20/21	18/13/20	3.6/3.9/4.1	3.5	4.9/5.2/5.8	2.7/3.8
	length/mean [mm]	20.33	17.00	3.87	3.5	5.30	3.25
BB-10	follicles at visit 1 hairs at visit 2/3	15	11	2	1	8	3
	length/values [mm]	12/10/12	11/12/9	4.2/6.5	3.8	4.8/5.6/5.8	4.7/2.3/2.4
	length/mean [mm]	11.33	10.67	5.35	3.8	5.40	3.13

Data generated at visit 1 were only used to evaluate the validity of the measurement procedure. A convincing validity indication is the fact that the mean values of the contralateral datasets of the parameters "hairs per area" and "mean hair length" do not differ substantially. Data see table 3.

of both treated skin areas, i.e. vitamin and hyaluronic acid application site.
 Table 4 lists the error proportions resulting from the signed rank test of the corresponding data sets.

Level is presented, because other ranks (also if not significant) might be relevant in this way.
 of significance p is lower than 0.02 („ $p < 0.02$ “) in the following the exact value of the significance
 compared data sets is statistically significant, if the error proportion is lower than 2% i.e. the level
 significant). However, statistical tests must be performed in order to quantify this. The difference of
 An evident and success could be highlighted on the basis of the used group by the graphics (see

4.1.3 Assessment of Study Success

side. However, the relative differences are small, amounting to 5.8% and 5.2% respectively.
 The above listed arithmetic means of visit 1 indicate a slightly stronger hair growth at the right body

standard deviation	1.41	1.01	1.11	1.31	1.42	1.31
arithmetic mean	0.20	0.80	3.02	3.30	2.13	4.31
median	2.20	0.31	4.33	3.22	2.14	3.01
maximum	33.33	38.33	0.13	0.30	8.33	0.20
minimum	1.31	1.10	0.40	1.33	3.31	3.03
mean hair length [mm]	left	right	left	right	left	right
standard deviation	40.3	43.1	33.1	38.0	33.8	31.4
arithmetic mean	18.2	80.1	31.3	38.3	31.4	31.0
median	81	05	30	33	31	31
maximum	133	130	11	103	80	103
minimum	10	0	3	1	2	3
hair: per area	left	right	left	right	left	right
test parameter						
Table 3	visit 1		visit 2			visit 3

generated by the parameters „hair: per area“ and „mean hair length“.
 Table 3 lists minimum, maximum, median, arithmetic mean, and standard deviation of the data sets

4.1.3 Results of Descriptive Statistics

Table 4	signed rank test of treated area datasets		
test parameter	visit 1	visit 2	visit 3
hairs per area	not significant (p = 0.375)	not significant (p = 0.922)	not significant (p = 0.695)
mean hair length [mm]	not significant (p = 0.820)	not significant (p = 0.375)	significant (p = 0.037)

Table 4 reveals that there are significant differences between the verum and placebo treated skin area, if the finally (visit 3) generated datasets of the parameter “mean hair length” are used, and the level of significance is fixed at the error probability $p = 0.05$ (as usual). On the contrary, the verum-placebo differences of the parameter “hairs per area” were generally not statistically significant.

Table 5 lists the corresponding values of the parameter “mean hair length” as well as the difference of both values. By applying the signed rank onto the hair growth indicating datasets (i.e. mean hair length difference between visit 2 and visit 3) one realizes that these sets are differing significantly. However, in this case the significance is only marginal ($p = 0.049$).

Table 5	mean hair length [mm]					
	placebo treated area			verum treated area		
	visit 2	visit 3	difference	visit 2	visit 3	difference
NB-01	4.23	6.10	1.87	3.60	3.83	0.23
NF-02	6.73	8.23	1.50	1.23	2.63	1.40
KV-03	3.13	6.33	3.20	6.30	6.50	0.20
WS-04	0.40	3.37	2.97	2.07	3.50	1.43
BJ-05	4.23	5.37	1.14	2.97	3.40	0.43
PJ-06	5.03	7.53	2.50	4.23	5.53	1.30
WJ-07	1.83	3.50	1.67	2.07	5.23	3.16
GG-08	4.67	6.07	1.40	3.83	5.70	1.87
BG-09	3.87	5.30	1.43	3.50	3.25	-0.25
BB-10	5.35	5.40	0.05	3.80	3.13	-0.67
total mean	3.95	5.72	1.77	3.36	4.27	0.91

4.2. Secondary Target Variable Data

4.2.1 Efficacy as Judged by the Probands

A subjective proband judgement of efficacy was not scheduled, because the primary target variable could be determined perfectly by objective methods ensuring a high degree of validity.

Nevertheless the probands were asked to report the sensoric perception of the cream-gel application. The following statements (*original text is only available in German*) were documented in the CRF:

- NB-01: *“neutral, being well absorbed”*
- NF-02: *“it allows an easy application”*
- KV-03: *“skin softer at the left, scaly at the right”*
- WS-04: *“at both sides comfortable”*
- BJ-05: *“at both sides comfortable”*
- PJ-06: *“at the right thinner, but comfortable”*
- WJ-07: *“now very comfortable”*
- GG-08: *“at the left sticky, at the right comfortable”*
- BG-09: *“comfortable, but glibbery”*
- BB-10: *“comfortable, right skin very smooth”*

In most cases the perception quality of verum and placebo application was equivalently perceived, only proband GG-08 judged the latter as sticky. The verum treated skin area of BB-10 developed advantageously (“very smooth”), while the same site of KV-03 trended to the opposite (“scaly”).

4.2.2 Efficacy as Judged by the Investigator

A subjective investigator judgement of efficacy was not scheduled, because the primary target variable could be determined perfectly by objective methods ensuring a high degree of validity.

5. Compatibility Results

5.1. Exposure of the Probands

If assumed that the test preparations are applied normally (1.0 mg/cm²) to the left and right test area covering 500 cm² each, the daily dose would amount to 1.0 gram. Under this condition the average exposure dose of the test preparations is substantially lower than the norm dose of a general purpose cream (2,4 g/d [2]), thus being attributable to the safe dose range. Therefore a study-specific safety assessment is not considered necessary.

5.2. Adverse Events and Causality Analysis

Events being adverse events per definition were not recorded in the frame of study PC01. However, probands KV-03 and WS-04 noticed redness at the treated area on the first days of the study. But, while both skin areas of WS-04 reddened, only the placebo treated area of KV-03 was concerned.

5.3. Assessment of Compatibility

The proband judgement of compatibility is classified according to the score “very pleased” = 0, “moderately pleased” = -1, “not pleased” = -2, and is presented below in form of a table. The overall result is remarkable, because it is clearly favouring the verum application.

Table 6	placebo treated area		verum treated area	
	visit 2	visit 3	visit 2	visit 3
NB-01	0	0	0	0
NF-02	0	0	0	0
KV-03	-1	0	0	0
WS-04	-1	0	-1	0
BJ-05	0	0	0	0
PJ-06	0	0	0	0
WJ-07	-1	0	0	0
GG-08	0	0	0	0
BG-09	0	0	0	0
BB-10	0	0	0	0
mean	-0.3	0.0	-0.1	0.0

The following side effects were reported and documented in the CRF (*original text in German*):

- **KV-03:** *“on the first 3 study days burning, itching, redness at the left side”*
- **WS-04:** *“on the first 3 study days burning, itching, redness at both sides”*
- **BJ-05:** *“on the first study day slight burning at the left side”*
- **PJ-06:** *“on the first study day slight burning at the right side”*
- **WJ-07:** *“on the first few study days burning at the left side”*

Astonishingly there were four cases of side effects connected with the placebo administration, but only two cases associated with the verum application, i.e. the compatibility of the cream-gel base has been ameliorated by addition of the ingredient **PHC Complex α -7**.

6. Discussion

6.1. Cosmetological Relevance of Indication

The mention of depilatories in Annex I of the Cosmetics Directive (76/768/EEC) as well as the positive listing of some ingredients of depilatories by Annex III of the same regulatory document (alkali hydroxides, thioglycolic acid etc.) indicates a rather high ranking order of such products in the European market of cosmetic products. However, the depilatories mentioned by the Cosmetics Directive are auxiliary means for removing hairs totally. Products that could inhibit cosmetically disturbing hair growth would be substantially more gentle to skin. As online-searches reveal, such products are already offered, but often without declaration of a scientific efficacy substantiation. In this respect this human study, being especially designed for the indication hair growth control, helps to fill such gaps in the European market of cosmetic products.

6.2. Quantification of Study Success

The marginal differences of the mean values of the initially (before shaving test areas) generated datasets verify the principal suitability of the chosen measurement procedure. Only probands with scarce hair growth were problematic in respect to data management, because hair counting required by the study protocol was not permanently possible. This shortcoming could have been abolished simply by magnifying the test area, but the resulting necessity of study design modifications would have implied an additional work load which seems disproportionate in respect to the expected outcome improvement. Overall, a valid data collection can be postulated.

Study success can be verified by using data from visit 3 of the test parameter "mean hair length" ($p = 0.037$), and by using the visit-2/3-difference datasets of the mean hair length ($p = 0.049$). Thus, the superiority of verum application has been statistically secured.

6.3. In-vivo Relevance of Study Success

Generally it is advisable to evaluate the in-vivo relevance of the assessed study success. Unfortunately only the test parameter “mean hair length” can be used in this respect, because the parameter “hairs per area” shows a large variation. However, if the theoretically assumed “after shave value” of hair length is normalized to 1 mm, valuable data (see table 7) result.

Table 7	mean hair length			
	placebo treated area		verum treated area	
	visit 1	visit 3	visit 1	visit 3
mean [mm]	1.00*	5.72	1.00*	4.27
absolute difference	+ 4.72 mm		+ 3.27 mm	
relative difference	100 %		69 %	
* <i>theoretically assumed value</i>				

Table 7 reveals that the hair growth was substantially reduced by the verum application, finally (at visit 3) the reduction amounts to ca. 30 %. However, the study success would even be greater, if the apparent “non-responders” (KV-03, WS-04, WJ-07) were not included in the data analysis. These individuals did profit more from the placebo administration than from the verum application in respect to the primary target variable (hair growth control). Paradoxically all reported a burning perception at the placebo treated skin area, while the verum treated site was affected only in one case. Perhaps this is the reason for the unexpected placebo effect. Although the underlying mechanisms are not directly deducible, a recent publication of Bodó et al. [4] could supply a plausible explanatory model: The activation of the capsaicin receptor, being well known for mediating a “hot” feeling, obviously also induces hair growth inhibition.

Table 8	mean hair length population without KV-03/WS-04/WJ-07			
	placebo treated area		verum treated area	
	visit 1	visit 3	visit 1	visit 3
mean [mm]	1.00*	6.29	1.00*	3.92
absolute difference	+ 5.29 mm		+ 2.92 mm	
relative difference	100 %		55 %	
* <i>theoretically assumed value</i>				

6.4. Conclusion and Outlook

The **PHC Complex α -7** containing preparation (verum) delayed hair growth when compared with the control preparation not containing the active ingredient.

Implausible results were only seen with three probands, which reported slight skin irritation at the site of placebo administration. In spite of this “paradox” subpopulation the superiority of the verum application in respect to hair growth delay could be statistically verified. It seems plausible to assume that an even greater study success would result in the case of using the aforementioned active ingredient in a cream-gel base with optimal skin compatibility.

Synoptically viewed, an adequate in-vivo relevance of the study results can be postulated in respect to the indication hair growth control, which finally implicates that **PHC Complex α -7** is optimally providing the “right” active ingredient to cosmetic products for cosmetically disturbing hair growth.

7. References

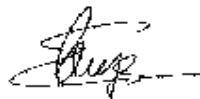
- [1] Leitlinien zur Bewertung der Wirksamkeit kosmetischer Mittel. In: Leitfaden zur Erstellung der Produktangaben für kosmetische Mittel. Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e.V., 3. überarbeitete Auflage Juni 1998.
- [2] Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), The SCCP’s notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation (6th Revision), adopted by the SCCP during the 10th plenary meeting of 19 December 2006.
- [3] Celec P., Ostatnikova D., Putz Z., Kudela M., The circalunar cycle of salivary testosterone and the visual-spatial performance. Bratisl. Lek. Listy 103/2 (2002) 59-69.
- [4] Bodó E., Biró T., Telek A., Czifra G., Griger Z., Toth B.I., Mescalchin A., Ito T., Bettermann A., Kovacs L., Paus R., A hot new twist to hair biology: involvement of vanilloid receptor-1 (VR1/TRPV1) signalling in human hair growth control. Am. J. Pathol. 166 (2005) 985-998.

STATEMENT OF COMPLIANCE

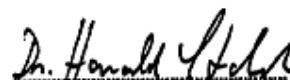
The signers of the document declare having elaborated this study report in all conscience and with extraordinary diligence. They further affirm to have comprehensively reported the outcome of the documented trial, according to the subsequently cited requirement of the SCCNFP: „*Study reports have to provide all experimental information in order to allow to understand the rationale of the study and to preserve the accuracy of the results*“.

Investigator:

Wunsiedel, 28 March 2008

.....
Dr. med. Michael Elsberger**Correspondent:**

Markredwitz, 28 March 2008

.....
Dr. rer. nat. Harald Strobel**Archiving / Distribution:****Personalized original data: Study Centre Dr. Elsberger****Anonymized original data: ACTINIUM GmbH****Final study report: ACTINIUM GmbH / PERMCOS GmbH**

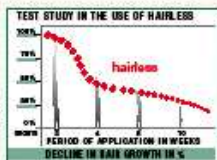
NATURE FOR YOUR SKIN

Britta Lünd®



100% plant applied for

Scientists have found that after 4 weeks use there is a considerable reduction in hair growth. And on a totally herbal base.



Application: Britta Lünd Hairless Body + Face Lotion with PHCa-7*

Our doctrine ... Nature for your skin!
Not only does the skin need special care, it also requires special protection.

The combination of choice raw materials and the purely herbal active ingredient complex guarantees a fantastic skin feeling with a simultaneous reduction in hair growth. The intensively caring and rapidly absorbed Body + Face Lotion from Britta Lünd activates and stimulates your skin. The lotion developed from herbal ingredients provides rich and gentle care. It provides moisture and suppleness and revitalizes the skin. The skin feels silky soft and relaxed. The fragrance specially attuned to the natural ingredients is pleasantly discreet and permits the use of personal fragrances.

Application: Britta Lünd active ingredient Body + Face Lotion PHCa-7* should be used 1-2 times daily so as to permanently reduce hair growth and care for the skin. It is suitable for every skin type. The lotion is easily absorbed and is not greasy.

The patented herbal active ingredient PHCa-7* counteracts hair growth. This unique active ingredient combination "Made in Switzerland" is an absolute revolution in cosmetics.

The study carried out in 2007 at a reputable European institute has shown that hair growth was reduced by up to 55% when the lotion with PHCa-7* was applied daily over a period of 4 weeks.

This verified that the active ingredient combination PHCa-7* is ideally suitable for counteracting unsightly hair growth.

Application: Britta Lünd hairless depilatory cream

Britta Lünd depilatory cream is a high-grade Swiss product in accordance with the latest state-of-the-art in cosmetics technology. This cream has been specially developed to make hair removal as pleasant as possible, without causing undue stress to the skin. Without razor blades and without painful waxing or laserations. The result is a tangibly smooth, hair-free skin.

Please note: The skin should be dry and should not have any open wounds. Apply the Britta Lünd depilatory cream to the hairy areas. Apply a thick layer of cream to completely cover the area of skin.

Leave the cream in place for about 3 to 6 minutes, depending on the amount of hair. Using a cloth, wipe away the cream together with the removed hair, or shower off. Then dry the skin. That's all.

If all the hair has not yet been removed, leave the cream on. Do not exceed 8 minutes total application time. To reduce hair growth, we recommend application of the special Britta Lünd Body Lotion with PHCa-7*.

Application phase: The cream is not suitable for daily use. We recommend 1-2 applications per month of the Britta Lünd depilatory cream. The hair length should be at least 3 - 5 mm. There should be at least 3 days between 2 applications.

Important information: Britta Lünd depilatory cream has been specially developed for legs, arms, the bikini line and armpits. It is not intended for hair removal from the face, genitals or anal area, or for the scalp.

The cream should not be used on: Sunburnt, sore or stressed skin, not on acne/spots. Similarly do not use on skin that has been shaved within the last 3 days.

Consult your physician in the event of skin diseases or allergies as well as when taking medication that can affect the skin. To test for possible allergic reactions, apply the cream to a small area of skin from where the hair is to be removed. Provided no allergic reaction occurs within one day, the cream can be used without hesitation. If there is any burning or tingling sensation during hair removal, remove the cream and wash off with water. If burning should continue, consult a doctor and show the packaging/enclosed leaflet.

After hair removal, avoid using a solarium/sun bathing for one day. After removing hair from the underarm area, we recommend that you avoid using a deodorant or antiperspirant for 1 day.

A possibly slight yellowish discoloration has no negative effect on the quality and efficacy of the product. This can be due to the raw material.

Please also note: Store out of reach of children. Do not swallow or orally ingest the cream. If swallowed, immediately consult a doctor and show the packaging/enclosed leaflet. Avoid contact with the eyes and mucous membranes. In the event of eye contact, immediately flush with plenty of water and consult a doctor if necessary. Contains salts and citric acid.