

# SUPPLEMENT

Brown Algae

Alkoxyated Fatty Amides  
& Xanthine Alkaloids

CIR EXPERT PANEL MEETING  
SEPTEMBER 24-25, 2018



*Commitment & Credibility since 1976*

Memorandum

To: CIR Expert Panel Members and Liaisons  
 From: Priya Cherian, Scientific Writer/Analyst  
 Date: September 18, 2018  
 Subject: Wave 3 – Brown Algae

Additional data on brown algae ingredients that were inadvertently omitted in Wave 2 are included herein as a Wave 3 data submission. We realize this is a lot of data to process, but feel that it is important that the Panel has the opportunity to see all the data that were submitted following the publication of the SLR. The following table provides an overview of the relevant data. An updated data profile has also been included to help identify all the data that are available (*broalg092018prof\_wave3*).

<b>Data Point</b>	<b>Data</b>	<b>Data Source</b>
<b><i>Fucus Spiralis Extract</i></b>		
Method of Manufacture	trade name mixture containing Fucus Spiralis Extract (“1 - 3% dry extract” (further details not provided)) in butylene glycol and water: harvesting/identification → washing → grinding → extraction with the solvents butylene glycol and water → addition of phenyllactic acid → filtration → quality control → packaging → quality control	<i>broalg092018data3_wave3</i>
Heavy Metal Impurities	trade name mixture containing Fucus Spiralis Extract (“1 - 3% dry extract” (further details not provided)) in butylene glycol and water: arsenic < 2 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 10 ppm	<i>broalg092018data3_wave3</i>
Dermal Irritation – In Vivo – Human	test substance: trade name mixture containing Fucus Spiralis Extract (“1 - 3% dry extract” (further details not provided)) in butylene glycol and water; 24 hour patch test; 12 subjects; undiluted test substance; 0.02 mL dose; 50 mm <sup>2</sup> occlusive patch; non-irritating	<i>broalg092018data3_wave3</i>
Sensitization – In Vivo – Human	test substance: trade name mixture containing Fucus Spiralis Extract (“1 - 3% dry extract” (further details not provided)) in butylene glycol and water; human repeated insult patch test (HRIPT); 50 subjects ; 0.2 mL undiluted test substance; occlusive patch; 9 patches in 3 weeks during induction phase; 1 patch, undiluted, for 24 hours during challenge phase; non-sensitizing	<i>broalg092018data3_wave3</i>
<b><i>Fucus Vesiculosus Extract</i></b>		
Method of Manufacture	trade name mixture containing Fucus Vesiculosus Extract in caprylic/capric triglyceride:	<i>broalg092018data2_wave3</i>

	harvesting/identification → washing → grinding → extraction with the solvent caprylic/capric triglyceride → filtration → quality control → packaging → quality control	
Heavy Metal Impurities	trade name mixture containing Fucus Vesiculosus Extract in caprylic/capric triglyceride: arsenic < 2 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 1 ppm	<i>broalg092018data2_wave3</i>
Dermal Irritation – In Vivo – Human	test substance: trade name mixture containing Fucus Vesiculosus Extract in caprylic/capric Triglyceride; 24 hour patch test; 10 subjects; undiluted test substance; 0.02 mL dose; 50 mm <sup>2</sup> occlusive patch; slightly irritating at the 30 minute reading and non-irritating at the 24 hour reading	<i>broalg092018data2_wave3</i>
Sensitization – In Vivo – Human	test substance: trade name mixture containing Fucus Vesiculosus Extract in caprylic/capric triglyceride; HRIPT; 52 subjects; 0.2 mL undiluted test substance; occlusive patch; 9 patches in 3 weeks during induction phase; 1 patch for 24 hours, undiluted, during challenge phase; non-sensitizing	<i>broalg092018data2_wave3</i>
<b><i>Laminaria Digitata Extract</i></b>		
Method of Manufacture	trade name mixture containing Laminaria Digitata Extract in caprylic/capric triglyceride: harvesting/identification → washing → drying → grinding → extraction with the solvent caprylic/capric Triglyceride → filtration → quality control → packaging → quality control	<i>broalg092018data1_wave3</i>
	trade name mixture containing Laminaria Digitata Extract in water and propylene glycol: harvesting/identification → washing → grinding → extraction with the solvents water and propylene glycol → addition of methylparaben and propylparaben → filtration → quality control → packaging → quality control	<i>broalg092018data1_wave3</i>
	trade name mixture containing Laminaria Digitata Extract in water and butylene glycol: harvesting/identification → washing → drying → grinding → extraction with the solvents vegetable butylene glycol and water → filtration → quality control → packaging → quality control	<i>broalg092018data1_wave3</i>
Heavy Metal Impurities	trade name mixture containing Laminaria Digitata Extract in caprylic/capric triglyceride: arsenic < 2 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 1 ppm	<i>broalg092018data1_wave3</i>
	trade name mixture containing Laminaria Digitata Extract in water and propylene glycol: arsenic < 5 ppm, cadmium < 10 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 400 ppm	<i>broalg092018data1_wave3</i>
	trade name mixture containing Laminaria Digitata Extract in water and butylene glycol: arsenic < 5 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 300 ppm	<i>broalg092018data1_wave3</i>
Dermal Irritation – In Vivo – Human	test substance: trade name mixture containing Laminaria Digitata Extract in caprylic/capric	<i>broalg092018data1_wave3</i>

	triglyceride; 24 hour patch test; 10 subjects; undiluted test substance; 0.02 mL dose; 50 mm <sup>2</sup> occlusive patch; non-irritating	
	test substance: trade name mixture containing Laminaria Digitata Extract in water and propylene glycol; 24 hour patch test; 12 subjects; undiluted test substance; 0.02 mL dose; 50 mm <sup>2</sup> occlusive patch; moderately irritating at the 30 minute reading and slightly irritating at the 24 hour reading	<i>broalg092018data1_wave3</i>
Sensitization – In Vivo – Human	test substance: trade name mixture containing Laminaria Digitata Extract in caprylic/capric Triglyceride; HRIPT; 46 subjects; 0.2 mL undiluted test substance; occlusive patch; 9 patches in 3 weeks during induction phase; 1 patch for 24 hours, undiluted, during challenge phase; non-sensitizing	<i>broalg092018data1_wave3</i>
<b><i>Laminaria Hyperborea Extract</i></b>		
Method of Manufacture	trade name mixture containing Laminaria Hyperborea Extract in water: harvesting/identification → washing → grinding → extraction with water → addition of benzylic alcohol and dehydroacetic alcohol → filtration → quality control → packaging → packaging → quality control	<i>broalg092018data8_wave3</i>
Heavy Metal Impurities	trade name mixture containing Laminaria Hyperborea Extract in water: arsenic < 2 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 320 ppm	<i>broalg092018data8_wave3</i>
Dermal Irritation - In Vivo – Human	test substance: trade name mixture containing Laminaria Hyperborea Extract in water; 24 hour patch test; 10 subjects; 20 µL undiluted test substance; occlusive patches; non-irritating	<i>broalg092018data8_wave3</i>
<b><i>Laminaria Saccharina Extract</i></b>		
Method of Manufacture	trade name mixture containing Laminaria Saccharina Extract (“1-2.5% dry extract” (no other details provided)) in water and butylene glycol: harvesting/identification → washing → grinding → extraction with the solvents water and butylene glycol → mixture → addition of preservatives → filtration → quality control	<i>broalg092018data7_wave3</i>
Heavy Metal Impurities	trade name mixture containing Laminaria Saccharina Extract (“1-3% dry extract (no other details provided)) in water and propylene glycol: arsenic < 2 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, mercury < 1 ppm, iodine < 200 ppm	<i>broalg092018data7_wave3</i>
	trade name mixture containing Laminaria Saccharina Extract (“1-2.5% dry extract” (no other details provided)) in water and butylene glycol: arsenic < 2 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, mercury < 1 ppm, iodine < 200 ppm	<i>broalg092018data7_wave3</i>

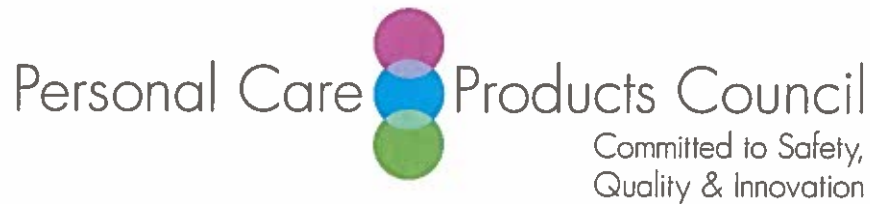
Cytotoxicity	trade name mixture containing Laminaria Saccharina Extract in sea water and methylpropanediol; L929 strain; slight toxicity	<i>broalg092018data7_wave3</i>
<b><i>Macrocystis Pyrifera Extract</i></b>		
Method of Manufacture	Macrocystis Pyrifera Extract (“1-3% dry extract (no other details provided)) – extracted in water with added methylpropanediol: harvesting → washing → grinding → extraction (water) → centrifugation → filtration → addition of 20% Methylpropanediol → filtration	<i>broalg092018data4_wave3</i>
Heavy Metal Impurities	Macrocystis Pyrifera Extract (“1-3% dry extract (no other details provided)) – extracted in water with added methylpropanediol: arsenic < 5 ppm, cadmium < 10 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 5 ppm	<i>broalg092018data4_wave3</i>
<b><i>Pelvetia Canaliculata Extract</i></b>		
Method of Manufacture	trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract (“1 - 3% dry extract” (no other details provided)) in butylene glycol and water: harvesting/identification → washing → drying → grinding → extraction with the solvents vegetable butylene glycol and water → filtration → quality control → packaging → quality control	<i>broalg092018data5_wave3</i>
	trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract (“1 - 3% dry extract” (no other details provided)) in water and propylene glycol: harvesting/identification → washing → grinding → extraction with the solvents water and propylene glycol → addition of methylparaben and propylparaben → filtration → quality control → packaging → quality control	<i>broalg092018data5_wave3</i>
	trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract (“0.5 - 3% dry extract” (no other details provided)) in water: harvesting/identification → washing → grinding → extraction with water → addition of benzylic alcohol and dehydroacetic acid → filtration → addition of trisodium citrate dehydrate → filtration → quality control → packaging → quality control	<i>broalg092018data6_wave3</i>
	trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract in water: harvesting/identification → washing → grinding → extraction with water → addition of phenoxyethanol and sorbic acid → filtration → quality control → packaging → quality control	<i>broalg092018data6_wave3</i>
Heavy Metal Impurities	trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract (“1 - 3% dry extract” (no other details provided)) in butylene glycol and water: arsenic < 3 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 10 ppm	<i>broalg092018data5_wave3</i>

	trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract (“1 - 3% dry extract” (no other details provided)) in water and propylene glycol: arsenic < 2 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 10 ppm	<i>broalg092018data5_wave3</i>
	trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract (“0.5 - 3% dry extract” (no other details provided)) in water: arsenic < 2 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 5 ppm	<i>broalg092018data6_wave3</i>
	trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract in water: arsenic < 2 ppm, cadmium < 3 ppm, lead < 5 ppm, nickel < 2 ppm, silver < 5 ppm, iodine < 50 ppm	<i>broalg092018data6_wave3</i>
Dermal Irritation – In Vivo – Human	test substance: trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract (“1 - 3% dry extract” (no other details provided)) in butylene glycol and water; 24 hour patch test; 12 subjects; undiluted test substance; 0.02 mL dose; 50 mm <sup>2</sup> occlusive patch; non-irritating at the 30 minute reading and slightly irritating at the 24 hour reading	<i>broalg092018data5_wave3</i>
	test substance: trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract (“1 - 3% dry extract” (no other details provided)) in water and propylene glycol; 24 hour patch test; 12 subjects; undiluted test substance; 0.02 mL dose; 50 mm <sup>2</sup> occlusive patch; moderately irritating at the 30 minute reading and slightly irritating at the 24 hour reading	<i>broalg092018data5_wave3</i>
	test substance: trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract (“0.5 - 3% dry extract” (no other details provided)) in water; 24 hour patch test; 11 subjects; 20 µL of undiluted test substance; occlusive patches; non-irritating	<i>broalg092018data6_wave3</i>
Sensitization – In Vivo- Human	test substance: trade name mixture containing Pelvetia Canaliculata Extract (“0.5 - 3% dry extract” (no other details provided)) in water; HRIPT; 55 subjects; 0.2 mL undiluted test substance; occlusive patch; 9 patches in 3 weeks during induction phase; 1 patch, undiluted, for 24 hours during challenge phase: non-sensitizing, non-irritating	<i>broalg092018data6_wave3</i>









## Memorandum

**TO:** Bart Heldreth, Ph.D.  
Executive Director - Cosmetic Ingredient Review (CIR)

**FROM:** Carol Eisenmann, Ph.D.  
Personal Care Products Council

**DATE:** September 11, 2018

**SUBJECT:** Laminaria Digitata Extract

Biotech Marine. 2017. Manufacturing process Oleaphycol LD (Laminaria Digitata Extract in Caprylic/Capric Triglyceride).

Biotech Marine. 2017. Oleaphycol LD Physico-chemical data (Laminaria Digitata Extract in Caprylic/Capric Triglyceride).

Palmer Research. 2004. Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière première chez le volontaire adulte: Patch-test 24 heures occlusif sous contrôle dermatologique. Oleaphycol LD (Laminaria Digitata Extract in Caprylic/Capric Triglyceride).

Harrison Research Laboratories, Inc. 1999. Repeated insult patch test Oleaphycol LD Laminaria Digitata Extract in Caprylic/Capric Triglyceride).

Biotech Marine. 2017. Manufacturing process Phycol™ LD (Laminaria Digitata Extract water and propylene glycol).

Biotech Marine. 205. Oleaphycol LD Physico-chemical data (Laminaria Digitata Extract in water and propylene glycol).

Palmer Research. 2004. Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière première chez le volontaire adulte: Patch-test 24 heures occlusif sous contrôle dermatologique. Oleaphycol LD (Laminaria Digitata Extract in Caprylic/Capric Triglyceride).

Biotech Marine. 2017. Manufacturing process Phycol™ LD BG/PF (Laminaria Digitata Extract water and butylene glycol).

Biotech Marine. 205. Oleaphycol LD BG/PF Physico-chemical data (Laminaria Digitata Extract in water and butylene glycol).



BiotechMarine - Z.I. - B.P.72 - 22260 Pontrieux (FR)  
Tel.: +33 (0)2 96 95 31 32 - Fax: +33 (0)2 96 95 31 30  
[www.biotechmarine.com](http://www.biotechmarine.com)

## MANUFACTURING PROCESS OLEAPHYCOL LD

HARVESTING / IDENTIFICATION (*Laminaria Digitata*)

↓  
WASHING

↓  
DRYING

↓  
GRINDING

↓  
EXTRACTION WITH THE SOLVENT  
CAPRYLIC / CAPRIC TRIGLYCERIDE

↓  
FILTRATION

↓  
QUALITY CONTROL

↓  
PACKAGING

↓  
QUALITY CONTROL

**Production Manager**

Jean-Marc CATROUX

*JM/CAT*

---

CONFIDENTIAL BIOTECHMARINE'S PROPERTY

An affiliate of the group

**SEPPIC**

Date de mise à jour / Updated date : 01/01/2017



## OLEAPHYCOL LD

INCI NAME : Caprylic/Capric Triglyceride -Laminaria Digitata Extract

CAS : 73398-61-5 -90046-12-1

EINECS : 277-452-2 -289-980-0

Produit conforme Mass Balance (RSPO) BVC-RSPO-1-1972708497 / Product Mass Balance compliant (Roundtable for Sustainable Palm Oil (RSPO)) BVC-RSPO-1-1972708497

795% Caprylic/Capric Triglyceride

&lt; 5%

### DONNEES PHYSICO-CHIMIQUES PHYSICOCHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

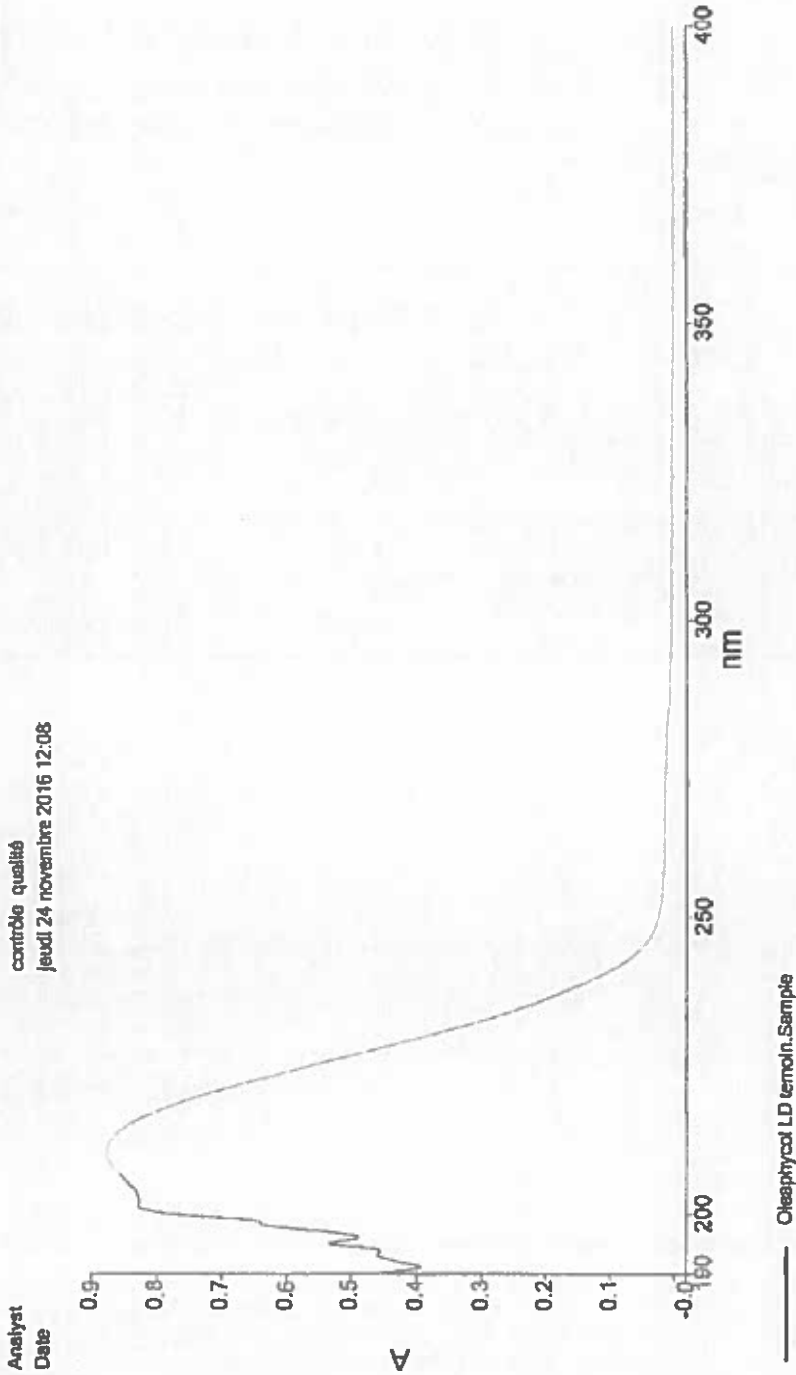
Laminaria  
Digitata  
Extract

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Conformité Mass Balance Mass Balance conformity	PO-HSE-004	Conforme Conform
Aspect Aspect	MO PHY 002	Liquide limpide huileux Oily Limpid liquid
Couleur Colour	MO PHY 002	Jaune Clair à jaune vert Pale yellow to yellow green
Odeur Odour	MO PHY 002	Faible Slight
Densité (20°C) Density	MO PHY 024	0,920 - 0,980
Indice de réfraction(20°C) Refractive index	MO PHY 008	1,440 <sub>0</sub> - 1,460 <sub>0</sub>
Spectre UV UV spectrum	MO PHY 013	Conforme au témoin Similar to the standard
Spectre IR IR spectrum	MO PHY 011	Conforme au témoin Similar to the standard
Solvant Solvent	Mélange de triglycérides d'acides gras saturés (C8C10) d'origine végétale Mixture of triglycerides of saturated fatty acids (C8C10) of vegetal origin.	
Métaux lourds* Heavy metals* (ppm)		
• Arsenic Arsenic	< 2	
• Cadmium Cadmium	< 3	Iodine < 1 ppm
• Plomb Lead	< 5	
• Nickel Nickel	< 2	
• Argent Silver	< 5	

\* Teneurs garanties sous contrôle statistique / Contents guaranteed under statistical control

PerkinElmer UV WinLab Data Processor and Viewer Version 1.00.00  
24/11/2016 12:08

Analyst: controle qualité  
Date: jeudi 24 novembre 2016 12:08

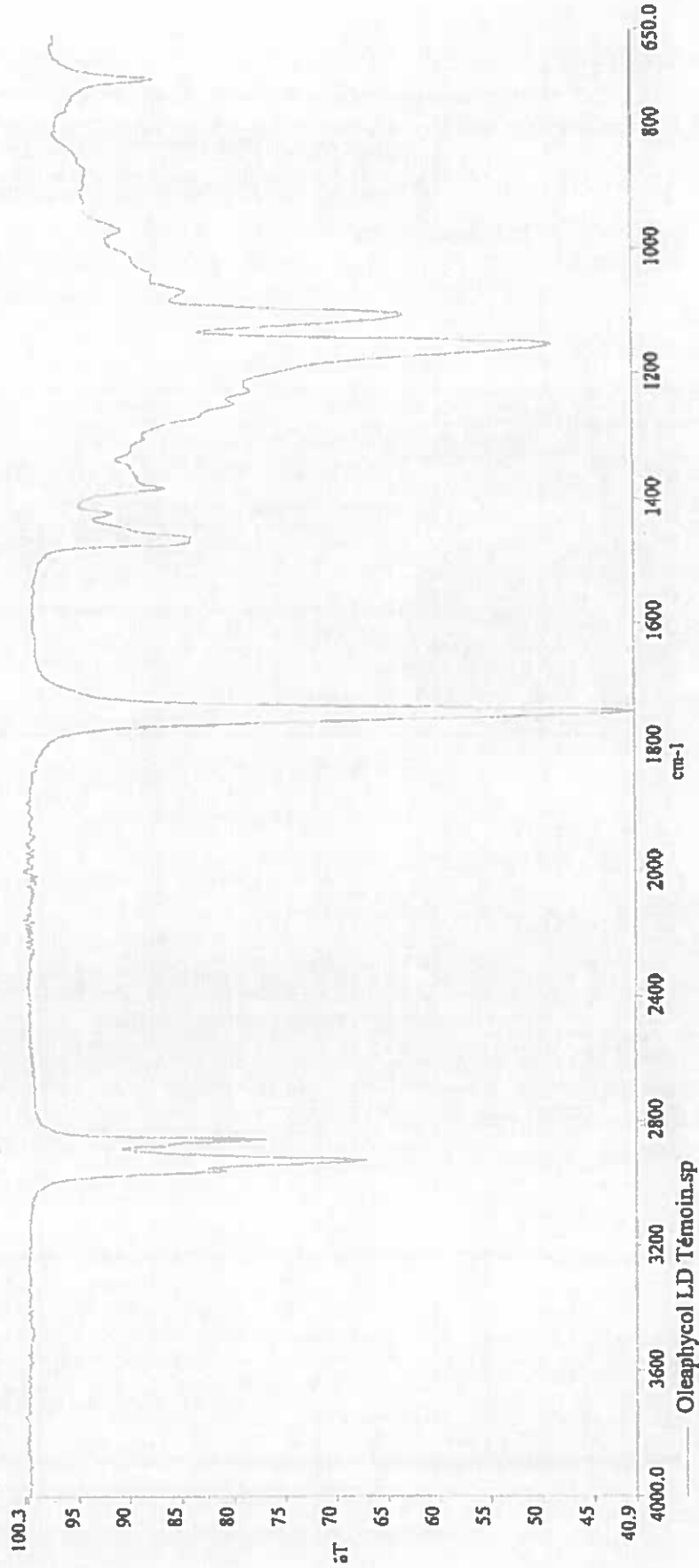


Date: jeudi 24 novembre 2016

SPECTRE IR/FT

SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774 - PERKIN ELMER

Accessoire ATR Universel N° 7031330





## OLEAPHYCOL LD

INCI NAME : Caprylic/Capric Triglyceride -Laminaria Digitata Extract

CAS : 73398-61-5 -90046-12-1

EINECS : 277-452-2 -289-980-0

Produit conforme Mass Balance (RSPO) BVC-RSPO-1-1972708497 / Product Mass Balance compliant(Rountable for Sustainable Palm Oil (RSPO)) BVC-RSPO-1-1972708497

### DONNEES MICROBIOLOGIQUES

#### MICROBIOLOGICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Germes totaux** Total germs**	MO MIC 002 / NF EN ISO 21149	< 100
Germes Pathogènes Pathogens		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012 / NF EN ISO 22718	Absence None
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010 / NF EN ISO 18416	Absence None
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011 / NF EN ISO 22717	Absence None
- <i>Escherichia coli</i>	MO MIC 025 / NF EN ISO 21150	Absence None
Levures / Moisissures** Yeasts / Moulds**	MO MIC 021 / NF EN ISO 16212	< 100

\*\* Les résultats sont indiqués en UFC/mL pour les liquides et en UFC/g pour les solides

\*\* Results are indicated in CFU/mL for the liquids and in CFU/g for the solids

CONFORME  
CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
RESPONSABLE CONTROLE QUALITE: **P. SOUBIES**  
QUALITY CONTROL MANAGER

01 JAN. 2017

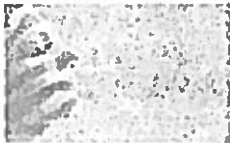
CONFORME  
CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
COORDINATRICE ASSURANCE QUALITE : **M. TANNIOU**  
QUALITY ASSURANCE COORDINATOR

01 JAN. 2017

**Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière  
première chez le volontaire adulte :  
Patch-test 24 heures occlusif  
sous contrôle dermatologique**

*Version n° 01/004 du 06 janvier 2004*

**GRUPE  
DERMABUIN**



27, rue de la République  
B.P. 2162  
69600 VILLEURBANNE Cedex  
FRANCE  
Tél : 04 72 53 00 55  
Fax : 04 72 53 00 56

POUR  
Tél : 04 72 53 00 55  
Fax : 04 72 53 00 56

www.palmer-research.com

**Etude :** 1030478PA

**Matière première :** OLEAPHYCOL LD LOT 3.08.209  
(58343)

**Promoteur:** SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE  
ZI - BP 65  
22260 PONTRIEUX  
FRANCE

*Lyon, le 06 janvier 2004*

**SOMMAIRE**

**RESUME DU RAPPORT D'ETUDE.....3**

**1 - INTRODUCTION .....4**

**2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS.....4**

**3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....5**

**3.1 - Volontaires.....5**

    3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus.....5

    3.1.2 - Critères d'inclusion.....5

    3.1.3 - Critères de non-inclusion.....5

**3.2 - Méthodologie.....6**

    3.2.1 - Matériel, dose, durée .....6

    3.2.2 - Lectures.....6


    3.2.3 - Interprétation des résultats.....7

**4 - RESULTATS .....8**

**5 - CONCLUSION .....9**

**STUDY SUMMARY REPORT .....10**

**RESUME DU RAPPORT D'ETUDE**

<b>Promoteur :</b> <b>SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE</b>		<b>Matière première:</b> <b>OLEAPHYCOL LD LOT 3.08.209</b>	
<b>Adresse :</b> ZI - BP 65 22260 PONTRIEUX FRANCE		<b>Code PALMER Research :</b> 58343	
<b>ETUDE DE LA TOLERANCE CUTANEE AIGUE D'UNE MATIERE PREMIERE CHEZ LE VOLONTAIRE ADULTE : PATCH-TEST 24 HEURES OCCLUSIF SOUS CONTRÔLE DERMATOLOGIQUE</b>			
<b>Numéro d'étude :</b>	1030478PA		
<b>Dates de l'étude :</b>	du 17 au 19 décembre 2003.		
<b>Lieu de l'étude :</b>	PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 - B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE CEDEX - FRANCE		
<b>Objectif :</b>	Déterminer le potentiel irritant primaire d'une matière première après application unique sous pansement occlusif pendant 24 heures chez le volontaire adulte.		
<b>Méthodologie :</b>	Etude en ouvert.	Nombre de sujets : 10.	
<b>Critères d'inclusion :</b>	Peau indemne de toute lésion dermatologique, sujet non allergique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de l'application : 24 heures.</li> <li>• Condition d'utilisation : pure.</li> </ul>	
<b>Critères d'évaluation :</b>	Détermination du score d'irritation moyen :  $\text{I.I.M} = \frac{\text{score total des réactions (érythème + œdème)}}{\text{nombre total de volontaires}}$ Les réactions sont cotées de 0 à 3.		
<b>Méthodes d'analyse :</b>	Classement de la matière première en fonction de son I.I.M :  Si $\text{I.I.M} < 0,20$ : Non Irritante Si $0,20 \leq \text{I.I.M} < 0,50$ : Légèrement Irritante Si $0,50 \leq \text{I.I.M} < 1$ : Moyennement Irritante Si $\text{I.I.M} \geq 1$ : Irritante		
<b>Conclusion :</b>	L'indice d'irritation moyen de la matière première OLEAPHYCOL LD LOT 3.08.209 est égal à 0 à la lecture 30 minutes et à 0.05 à la lecture 24 heures. Dans les conditions expérimentales retenues, la matière première est classé <u>non irritante</u> .		
<b>Investigateur :</b> Dr Yvette WELTERT, Dermatologue			

**PALMER Research**

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 6 janvier 2004

## 1 - INTRODUCTION

A la demande de la société SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE - ZI - BP 65 - 22260 PONTREUX - FRANCE, nous avons évalué sur 10 volontaires adultes, la tolérance cutanée aiguë ou potentiel irritant de la matière première:

### OLEAPHYCOL LD LOT 3.08.209

après application unique sur la peau du dos (zone scapulaire), sous pansement occlusif maintenu pendant 24 heures (patch-test 24 heures).

Cet essai a été réalisé "en ouvert" selon la méthodologie des essais épicutanés sous occlusion.

Pour réaliser cette étude, nous avons reçu le 5 décembre 2003 un échantillon de la matière première que nous avons référencé sous le code PALMER Research 58343.

L'essai a commencé le 17 décembre pour s'achever le 19 décembre 2003.

## 2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS

L'étude faisant l'objet du présent rapport a été conduite sous ma responsabilité, en conformité avec le protocole expérimental et dans le respect des règles des Bonnes Pratiques Cliniques. Toutes les observations et les données numériques recueillies au cours de cet essai sont rapportées dans le présent document.

Après relecture et en tant qu'Investigateur, je certifie ces données conformes à la réalité des résultats obtenus.

Docteur Yvette WELTERT, *Dermatologue.*

Date : 30 01 04

Signature :



Ce rapport a été audité par la personne en charge du Contrôle Qualité.  
Il est considéré comme étant le reflet exact des données générées et des procédures en vigueur en rapport avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

Date : 04.02.04

Nom : BRUNET - DUNAND Séverine

Signature :



### **3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

L'essai a été réalisé conformément au mode opérationnel référencé « Patch test simple ».

#### **3.1 - Volontaires**

##### ***3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus***

- ✓ 10 sujets ont été inclus dans l'essai,
- ✓ dont sept de sexe féminin et trois de sexe masculin,
- ✓ âgés de 18 à 53 ans (moyenne d'âge: 30 ans).

Tous les sujets devaient répondre aux critères d'inclusion et ne présenter aucun critère de non-inclusion, dont en particulier :

##### ***3.1.2 - Critères d'inclusion***

- ✓ aucun antécédent d'intolérance ou d'allergie à une matière première,
- ✓ acceptation de signature du consentement éclairé de participation,
- ✓ phototype I à III.

##### ***3.1.3 - Critères de non-inclusion***

- ✓ femme enceinte ou qui allaite ou prévoyant un début de grossesse en cours d'étude,
- ✓ pathologie cutanée sur la zone d'expérience (psoriasis, eczéma, vitiligo, pityriasis versicolor, acné, etc...),
- ✓ présence d'un traitement médicamenteux per os:
  - antihistaminiques, anti-inflammatoires et/ou antibiotiques < 1 semaine,
  - anti-tussifs et/ou corticoïdes < 4 semaines,
  - immunosuppresseur, rétinoïde et/ou anti-cancéreux < 6 mois,
- ✓ début, arrêt ou changement de traitement hormonal (y compris pilule contraceptive) < 1 mois et demi,
- ✓ exposition au soleil ou aux UV < 1 mois au niveau du dos,
- ✓ personne présentant une peau hyper irritable,
- ✓ personne présentant une pilosité importante, des taches de rousseur, des grains de beauté ou un tatouage au niveau du dos,
- ✓ sujet atteint d'une maladie grave ou évolutive,
- ✓ usage immodéré de l'alcool ou du tabac.

## 3.2 - Méthodologie

## 3.2.1 - Matériel, dose, durée

La matière première a été appliquée dans les conditions suivantes :

Zone:	OLEAPHYCOL LD LOT 3.08.209
Type de Patch tests:	zone scapulaire Finn Chamber <sup>®</sup> 8mm (50mm <sup>2</sup> ) occlusif
Dose*:	approximativement 0.02ml
Condition de l'application:	pure, imprégnant une rondelle de papier filtre
Durée de l'application:	24 heures
Control:	patch sans produit

\* Note: La raison du choix de la dose est conditionnée par la capacité de la cupule, indiquée par le fabricant des "Finn Chambers<sup>®</sup>".

## 3.2.2 - Lectures

Les examens macroscopiques cutanés ont été réalisés dans les mêmes conditions, en particulier au niveau de l'éclairage (lampe « lumière du jour »), 30 minutes après l'enlèvement des patches. En l'absence de toute réaction cutanée locale à la lecture de 30 minutes après enlèvement du pansement, l'essai a été arrêté. Cependant, il a été demandé à chaque volontaire de vérifier le lendemain l'absence de réaction. Dans le cas d'une réaction visible, le sujet devait revenir au centre, des lectures pouvant être effectuées jusqu'à réversibilité des réactions cutanées.

Les cotations des éventuelles réactions d'irritation sur chaque site ayant reçu la matière première étudiée ont été réalisées comparativement au site sans produit, selon les échelles numériques suivantes :

## Erythème « E » :

- E = 0 : absence d'érythème.
- E = 0.5 : érythème très léger (à peine perceptible : coloration rosée discrète d'une partie de la surface testée).
- E = 1 : érythème léger (coloration rosée discrète de toute la surface testée ou bien visible sur une partie de la surface testée).
- E = 2 : érythème net (érythème net couvrant toute la surface testée).
- E = 3 : érythème important (érythème intense couvrant toute la surface testée ou érythème diffusant en dehors de la surface testée)

## Œdème « O » :

- O = 0 : absence d'œdème
- O = 0.5 : œdème très léger (palpable, à peine visible)
- O = 1 : œdème léger (palpable et visible)
- O = 2 : œdème net avec ou sans présence de papule(s) ou vésicule(s)
- O = 3 : œdème important (surface débordant la zone d'application) avec ou sans présence de vésicules ou de bulle(s).

Les modifications de structure cutanée (dessèchement, rugosité, épaissement, réflectivité) pouvant être liées à la nature même de la matière première étudiée ou à l'un des ingrédients, ont fait l'objet d'une description clinique dont l'intensité de chaque modification a été appréciée selon le barème :

- 0,5 = douteux
- 1 = léger
- 2 = net
- 3 = important

### 3.2.3 – Interprétation des résultats

L'analyse et l'interprétation des résultats ont été réalisées en fonction des données obtenues dans les conditions expérimentales, à chaque temps de lecture.

Elles sont descriptives et complétées par le calcul d'un indice d'irritation moyen (I.I.M) à chaque temps de lecture, selon le rapport :

$$\text{I.I.M} = \frac{\Sigma \text{ des cotations (érythème + œdème)}}{\text{Nombre de sujets}}$$

Cet indice ainsi obtenu (maximum 12), permet de classer arbitrairement la matière première étudiée selon le barème d'interprétation suivant :

I.I.M	Classe
I.I.M < 0.20	Non irritante (NI)
0.20 ≤ I.I.M < 0.50	Légèrement irritante (LI)
0.50 ≤ I.I.M < 1	Moyennement irritante (MI)
I.I.M ≥ 1	Irritante (I)

Les valeurs individuelles et la catégorie de matières premières à laquelle appartient la matière première étudiée ont également été prises en compte pour une conclusion adaptée dans les conditions de l'essai (24 heures sous pansement occlusif).

#### \*Références bibliographiques :

- « Les essais cliniques en dermatologie », *Thérapie*, 1991, Tome 46, pages 183 à 187
- « Dermato-allergologie de contact », G. DUCOMBS, Editions MASSON, 1988 pages 13 à 16 ; 36-37
- « *Dermatotoxicology Methods : The laboratory worker's VADEMECUM* » ; N. MARZULLI - H. MAIBACH. Ed. Taylor & Francis, 1998.

PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 6 janvier 2004**4 - RESULTATS**

Les résultats individuels des lectures à chaque temps expérimental sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

**OLEAPHYCOL LD LOT 3.08.209**  
(patch test 24 heures occlusif - pure)

SUJETS					LECTURES									
N°	Identification	Age	Sexe (1)	Type de peau	Lecture 30 minutes après enlèvement du patch					Lecture 24 heures après enlèvement du patch				
					Témoin		Matière première		Modification de structure	Témoin		Matière première		Modification de structure
					E	O	E	O		E	O	E	O	
13S51	SEM Ou	19	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
14S51	ABD Ra	30	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
15S51	MAZ Pa	45	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
16S51	MIC Be	21	M	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
21S51	BEN Fa	39	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
22S51	MAU Je	53	M	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
23S51	BER Ar	23	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
24S51	VIC An	18	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0.5	0	-
26S51	MIC Tr	24	M	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
28S51	PON Vi	24	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
Age moyen		30	I.I.M		0	0			-	0	0	0.05		-

I.I.M	0	0.05
Résultats	non irritante	non irritante

(1) : M = masculin  
F = féminin

*PALMER Research*

*Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 6 janvier 2004*

**5 - CONCLUSION**

30 minutes après l'enlèvement du patch occlusif, aucun volontaire n'a présenté de réaction d'irritation significative d'une réaction d'intolérance cutanée.

A la lecture 24 heures, un très léger érythème retardé était noté chez le sujet n°23S51.

A la lecture 4 jours, plus aucune réaction n'était constatée.

Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été observé.

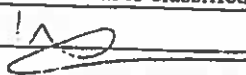
Dans les conditions expérimentales retenues, on peut donc conclure que la matière première **OLEAPHYCOL LD LOT 3.08.209** testée sous contrôle dermatologique, et appliquée pure et localement sous pansement occlusif pendant 24 heures, sur la peau de 10 volontaires adultes, est classée **non irritante**.

**Dr Yvette WELTERT**  
*Dermatologue*



PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 6 janvier 2004**STUDY SUMMARY REPORT**

<b>Sponsor:</b> <b>SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE</b>  <b>Address: ZI - BP 65</b> <b>22260 PONTRIEUX</b> <b>FRANCE</b>		<b>Raw material: OLEAPHYCOL LD LOT 3.08.209</b>  <b>PALMER Research code: 58343</b>	
<b>EVALUATION OF THE ACUTE CUTANEOUS TOLERANCE OF A RAW MATERIAL ON ADULT VOLUNTEERS: 24-HOUR SINGLE PATCH TEST UNDER DERMATOLOGICAL CONTROL</b>			
<b>Study number:</b>	1030478PA		
<b>Study dates:</b>	from December 17 to December 19, 2003.		
<b>Study place:</b>	PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 - B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE Cedex - FRANCE		
<b>Objective:</b>	Determination of the acute skin tolerance of a raw material by application under occlusive patch over a 24-hour period on the adult volunteer.		
<b>Methodology:</b>	Open Study.	Number of subjects: 10.	
<b>Included criteria:</b>	Skin without any dermatological lesion, non allergic volunteer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Application duration: 24 hours.</li> <li>• Condition of application: pure.</li> </ul>	
<b>Evaluation criteria:</b>	Calculation of the mean irritation index:  $\text{M.I.I.} = \frac{\text{total cutaneous reactions score (erythema + edema)}}{\text{number of volunteers}}$ Skin responses are scored from 0 to 3.		
<b>Analysis:</b>	Classification of the raw material according to its M.I.I.:  if M.I.I. < 0.20 : Non irritating if $0.20 \leq \text{M.I.I.} < 0.50$ : Slightly irritating if $0.50 \leq \text{M.I.I.} < 1$ : Moderately irritating if M.I.I. $\geq 1$ : Irritating		
<b>Conclusion:</b>	The irritation index of the raw material OLEAPHYCOL LD LOT 3.08.209 is equal to 0 at the 30-minute reading and to 0.05 at the 24-hour reading. Under these study conditions, the raw material is classified <b>non irritating</b> .		
Dr Yvette WELTERT, Dermatologist			



2497 Vauxhall Road · Union, NJ 07083 · Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Palmer Research  
Test Material: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038  
Repeated Insult Patch Test (RIPT)  
**FINAL REPORT**  
52 Human Subjects  
HRL Panel #99-110 (6)  
May 10, 1999

This report is only submitted for the use of the party to whom it is addressed, and neither it nor the name of our company or any member of our staff may be used in connection with any advertising or sale without our written authorization.



2497 Vauxhall Road · Union, NJ 07083 · Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

**FINAL REPORT SYNOPSIS**

**HRL PANEL #99-110 (TM #6)**

**TYPE OF TEST:**

Repeated Insult Patch Test (RIPT)

**PURPOSE:**

To evaluate the potential of the test material, as a result of repeated applications, to induce contact dermal sensitization in human subjects.

**TEST MATERIAL:**

OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038, a yellow liquid, was received at HRL on March 11, 1999 with the following instructions: Test as received.

**NUMBER OF SUBJECTS:**

58 empaneled; 52 completed; no subject discontinued due to test material reaction.

**SPONSOR:**

Palmer Research  
18, rue de Coulon  
33640 Arbanats  
France  
per: Dr Dominique Saboureau

**TEST DATES:**

March 29, 1999 through May 7, 1999.

**PRINCIPAL INVESTIGATOR:  
DERMATOLOGIST:  
TEST FACILITY:**

Lynne B Harrison, PhD  
Lewis P Stolman, MD, FAAD  
Harrison Research Laboratories, Inc. (HRL)  
2497 Vauxhall Road  
Union, NJ 07083

**RESULTS:**

See Tables I-II, and text, p 4.

**CONCLUSION:**

In this RIPT, after repeated applications, test material OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038, did not induce contact dermal sensitization in human subjects.

Lewis P Stolman, MD, FAAD  
Medical (Dermatological) Investigator

5/10/99  
Date

Lynne B Harrison, PhD  
Principal Investigator



**FINAL REPORT**

**HRL PANEL #99-110**

**TEST MATERIAL: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038**  
(Identified as Test Material #6 on HRL Form: Data RIPT)

**REPEATED INSULT PATCH TEST (RIPT)**

**PURPOSE:** The purpose of this study was to evaluate the potential of the test material, as a result of repeated applications, to induce contact dermal sensitization in human subjects.

**INVESTIGATORS:** HARRISON RESEARCH LABORATORIES, INC. (HRL)

Lynne B Harrison, PhD  
Principal Investigator

Lewis P Stolman, MD, FAAD  
Medical (Dermatological) Investigator

**TEST DATES:** This study was initiated on March 29, 1999 and concluded on May 7, 1999.

**TEST MATERIAL:** The test material used in this study was OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038, a yellow liquid, provided by Palmer Research. The test material was received at Harrison Research Laboratories, Inc. on March 11, 1999 with the following instructions: Test as received.

**PATCH PREPARATION:** A webril/adhesive patch (Kendall Healthcare Products Company Patch #4022) was used occlusively. Approximately 0.2 ml of the test material was applied to each patch.

**TEST SITE:** The test site was wiped clean with a dry Kimwipe® prior to each patching.

**PANEL SELECTION:** A total of 58 subjects, 15 male and 43 female, were empaneled (see Table II.) The subjects range in age from 19 to 65.

Each potential subject completed an HRL History Form (HRL Form:SHF), including relevant medical history. (An updated History Form is secured every two years.) Each accepted subject was assigned a permanent HRL Identification Number.

No subject was used if he or she exhibited or had a history of any dermatological or

Final Report/RIPT  
Page 2

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #6: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038

**PANEL SELECTION:** (continued) other medical or physical condition which would preclude topical application of the test material. No known pregnant nor nursing women were used on this study.

Legally valid written informed consent, in conformity with: 21 CFR 50.25, Subtitle A, Protection of Human Subjects, was secured from each subject.

An appropriate clearance period had elapsed since a subject was patched in a Repeated Insult Patch Test (RIPT) or Photoallergy Test (PA) before he or she was used in this RIPT.

**SCORING SYSTEM:**

- 0 = No visible, reaction
- ± = Faint, minimal erythema
- 1 = Erythema
- 2 = Intense erythema, induration
- 3 = Intense erythema, induration, vesicles
- 4 = Severe reaction with erythema, induration, vesicles, pustules (may be weeping)
- E = Edema
- DR = Dryness
- ^ = Hyperpigmentation
- C = Change of test site
- N9R = No 9<sup>th</sup> reading
- = No reading

**METHOD:**

**Induction Phase:** As per HRL Standard Operating Procedures (SOP) (HRL Form:SOP/RIPT), the left side of the back was usually the test area for the Induction Phase. The subject's skin was marked with a gentian violet surgical skin marker at the left side of the test site.

The Induction test site was recorded on the anatomical diagram on the back of each subject's individual Data Form (RIPT) (HRL Form: Data RIPT). In addition, at this time, the prospective placement of the Challenge test site was also recorded on the anatomical diagram.

A series of nine (9) Induction patchings were completed over a period of approximately three weeks.

HRL Form:RIPT/FR(2)- Rev. 1/99

**ARRISON RESEARCH  
BORATORIES, INC.**

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 3

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #6: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038

**METHOD:** (continued)

**Induction Phase:** (continued) If a subject was unable to make up a missed patching during the same week, the subject was either patched four days the following week or was repatched at the end of the Induction Phase (tenth test day). Any absences and repatchings are noted by the dates on the individual Data Form.

Each subject was instructed that the patch was to remain in place and kept dry for approximately 24 hr, at which time the patch was to be removed by the subject. A 24 hr period, during which no test material was applied, followed the weekday patch removals; a 48 hr period followed the weekend patch removal.

Each subject returned to HRL on the appropriate day. The test site was observed by the HRL Project Manager, and the reaction scored and recorded, using the modified scoring scale of the International Contact Dermatitis Research Group System: Fisher, Alexander A., *Contact Dermatitis*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986: p 26, as per HRL RIPT SOP.

The identical test site was then repatched until the nine Induction patchings were completed.

**Rest Period:** A Rest Period of approximately two weeks followed the last Induction patching; no test material was applied during the Rest Period.

**Challenge Phase:** At the Challenge Phase, the original Induction test site was observed and each subject queried as to whether any reaction was experienced during the Rest Period. As per HRL RIPT SOP, the right side of the back was usually the virgin test site for the Challenge Phase.

As per HRL RIPT SOP, the Challenge patch was applied to the virgin site only. Each subject was again instructed to keep the patch on and dry.

Each subject reported to HRL approximately 24 hr later, at which time the patch was removed and the Challenge site scored by the HRL Project Manager. The original test site was also observed. (See **RESULTS**, below.)

Each subject reported to HRL at approximately 48 hr, 72 hr and 96 hr post-patching for additional observations; reactions were scored and recorded.

**RESULTS:** (See Tables I-II.) A total of 52 subjects, 13 male and 39 female, completed the test. Six subjects discontinued; no subject discontinued due to test

HRL Form:RIPT/FR(3)- Rev. 1/99

ARRISON RESEARCH  
BORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 4

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #6: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038

**RESULTS:** (continued) material reaction. The reasons for discontinuance are shown in Addendum I to this Final Report.

During the Induction Phase, no reactions were exhibited.

The original test sites exhibited no reactions during the Rest Period or at the Challenge.

At the Challenge Phase, no reactions were exhibited.

**CONCLUSION:** In this RIPT Study performed according to the Method aforementioned, after repeated applications, test material OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038, did not induce contact dermal sensitization in human subjects.

**RETENTION:** All of the original Data Forms of this study will be retained by HRL for a time period of at least three years or as otherwise required by law.

A laboratory retainer bottle of the test material shall be retained by HRL for a period

HRL Form:RIPT/FR(4)- Rev. 1/99

ARRISON RESEARCH  
BORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 5

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #6: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038

**RETENTION:** (continued) of at least two years, or such additional time period as may otherwise be required by law.

Return or disposal of the unused test material shall be as per the Sponsor's instructions—to be communicated within 30 days of receipt of this Final Report.


HARRISON RESEARCH LABORATORIES, INC.

  
SUSAN D'ORAZIO, LPN  
Project Manager

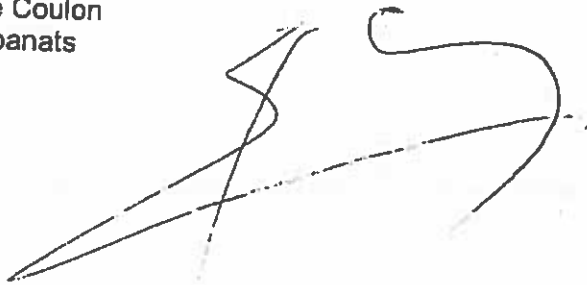
  
LYNNE B HARRISON, PhD  
Principal Investigator

Dated: May 10, 1999

This Final Report for  
HRL Panel #99-110  
is submitted to:

  
LEWIS P STOLMAN, MD, FAAD  
Medical (Dermatological) Investigator

Dr Dominique Saboureau  
Palmer Research  
18, rue de Coulon  
33640 Arbanats  
France



HRL Form:RIPT/FR(5)- Rev. 1/99

HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 6

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #6: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038

**ADDENDUM I**

The following subjects discontinued; their reasons are noted. No subject discontinued due to test material reaction.

<u>Subject #</u>	<u>HRL #</u>	<u>Time of Discontinuance</u>	<u>Reason for Discontinuance</u>
014	19319	After the fourth Induction reading	Personal reasons
018	18859	After the second Induction reading	Personal reasons
031	19552	After the 24 hr Challenge reading	Personal reasons
032	21045	After the eighth Induction reading	Personal reasons
040	19209	After the second Induction reading	Personal reasons
050	19679	After the initial patching	Personal reasons

HRL Form:RIPT/FR(6)- Rev. 1/99

**PALMER RESEARCH  
LABORATORIES, INC.**

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 7

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #6: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038

**TABLE I: SUMMARY OF REACTIONS**

TOTAL NUMBER OF SUBJECTS EMPANELED: 58

Reaction Grade	Induction Reading									Challenge Reading (HR)			96
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	24	48	72	
0	57	57	55	55	54	54	54	54	53	53	51	52	52
±													
1													
1E													
2													
2E													
3													
4													
-											1		
N9R													
NUMBER OF SUBJECTS ON PANEL	57	57	55	55	54	54	54	54	53	53	52	52	52

**SCORING SYSTEM:**

- 0 = No visible reaction
- ± = Faint, minimal erythema
- 1 = Erythema
- 2 = Intense erythema, induration
- 3 = Intense erythema, induration, vesicles
- 4 = Severe reaction with erythema, induration, vesicles pustules (may be weeping)
- E = Edema
- = No reading
- N9R = No 9th reading

HRL Form:RIPT Table I(7)-1/97

**ARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.**

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

nal Report/RIPT  
ge 8

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #6: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038

TABLE II: INDIVIDUAL SUBJECT DATA

b	HRL	Ini	Sex	Age	Induction Reading									Challenge Reading (HR)				
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	24	48	72	96	
1	16812	MS	F	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	18927	SR	F	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	04666	AG	F	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	12073	CH	F	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	19697	EG	M	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	10372	TS	M	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	20036	LC	F	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	20037	LN	F	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	21013	LE	F	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	19965	CK	F	41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	01619	YB	F	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	19851	EB	F	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	14775	ME	F	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	19319	DW	F	33	0	0	0	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5	21184	PR	F	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	19371	RG	M	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	19021	TV	F	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	18859	DS	F	36	0	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
9	19111	FH	F	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	19242	OE	F	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	19280	BF	F	56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	17300	PG	F	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	19506	LS	F	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	16570	AT	F	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	10364	CM	F	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	07262	TK	F	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	16409	JR	M	59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	17629	FR	F	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	19190	TB	M	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	21046	DB	M	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	19552	LM	M	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	X
2	21045	HS	M	40	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	X	X	X
3	13257	NL	F	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	18177	BB	F	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	11822	CL	F	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	20169	GH	M	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	19250	GV	M	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	13593	LB	F	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	20168	HP	F	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	19209	CM	F	39	0	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

ARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

nal Report/RIPT  
 age 9

Palmer Research  
 HRL Panel #99-110  
 Test Material #6: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038

TABLE II: INDIVIDUAL SUBJECT DATA (CONTINUED)

b	HRL	Ini	Sex	Age	Induction Reading									Challenge Reading (HR)				
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	24	48	72	96	
1	21044	LN	M	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	20054	MM	M	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	14039	JB	F	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	16367	PS	F	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	17807	MD	F	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	07966	TH	F	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	07967	SH	M	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	19054	DJ	M	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	19837	AF	M	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	19679	JC	F	65	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
1	19094	HJ	F	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	19862	JK	F	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	03576	SD	F	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	18965	JF	F	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
5	20090	KJ	F	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	16849	KG	F	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	16851	SG	F	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	19864	RP	F	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SCORING SYSTEM

0 = No visible reaction  
 ± = Faint, minimal erythema  
 1 = Erythema  
 2 = Intense erythema, induration  
 3 = Intense erythema, induration, vesicles  
 4 = Severe reaction with erythema, induration, vesicles pustules (may be weeping)  
 E = Edema  
 DR = Dryness  
 ^ = Hyperpigmentation  
 C = Change of test site  
 - = No reading  
 N9R = No 9th reading  
 X = Discontinued

ARRISON RESEARCH  
 LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
 Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 10

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #6: OLEAPHYCOL LD N° de lot 802038

### QUALITY ASSURANCE MEMORANDUM

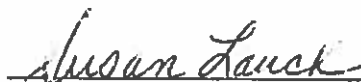
This Final Report was reviewed for accuracy and conformity with both HRL Standard Protocol #100 and HRL RIPT Standard Operating Procedures (including any Sponsor alterations).

Inspections were accomplished as determined by a random sampling approach and reported to the Project Manager and HRL Principal Investigator immediately following their completion.

The raw data for this study are retained at Harrison Research Laboratories, Inc.

HARRISON RESEARCH LABORATORIES, INC.

Dated: May 10, 1999



SUSAN LAUCK  
Quality Assurance Manager

INTERNAL QUALITY ASSURANCE UNIT

HRL Form:RIPT/FR(10)- Rev. 1/99

HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601



BiotechMarine - Z.I. - B.P.72 - 22260 Pontrieux (FR)  
Tel.: +33 (0)2 96 95 31 32 - Fax: +33 (0)2 96 95 31 30  
[www.biotechmarine.com](http://www.biotechmarine.com)

## MANUFACTURING PROCESS PHYCOL™ LD

HARVESTING / IDENTIFICATION (*Laminaria Digitata*)

↓  
WASHING

↓  
GRINDING

↓  
EXTRACTION WITH THE SOLVENTS  
WATER & PROPYLENE GLYCOL

← Addition of:  
- Methylparaben  
- Propylparaben

↓  
FILTRATION

↓  
QUALITY CONTROL

↓  
PACKAGING

↓  
QUALITY CONTROL

Production Manager  
Jean-Marc CATROUX

29/9/17



## PHYCOL® LD

CTFA/INCI NAME: Propylene Glycol – Aqua / Water - Laminaria Digitata Extract

CAS : 57.55.6 - 7732.18.5 - 90046.12.1

EINECS : 200.338.0 - 231.791.2 - 289.980.0

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Aspect <i>Aspect</i>	MO PHY 002	Liquide limpide <i>Limpid liquid</i>
Couleur <i>Colour</i>	MO PHY 002	Jaune à jaune vert (≤8UG) <i>Yellow to yellow green</i>
Odeur <i>Odour</i>	MO PHY 002	Caractéristique <i>Characteristic</i>
pH	MO PHY 009	6,0 - 7,0
Densité (20°C) <i>Density</i>	MO PHY 024	1,020 - 1,060
Indice de réfraction (20°C) <i>Refractive index</i>	MO PHY 008	1,382 <sub>0</sub> - 1,396 <sub>0</sub>
Extrait sec (1g - 4 heures à 105°C) <i>Dry extract</i>	MO PHY 033	1,5 - 2,5 %
Propylène glycol <i>Propylene glycol</i>	MO PHY 001	48 - 52 %
Teneur en eau <i>Water content</i>	MO PHY 018	48 - 52 %
Spectre UV <i>UV spectrum</i>	MO PHY 013	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Spectre IR <i>IR spectrum</i>	MO PHY 011	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Conservateurs <i>Preservatives</i>		
- POB méthyle <i>Methyl Paraben</i>	MO PHY 020	0,16 - 0,20 %
- POB propyle <i>Propyl Paraben</i>	MO PHY 020	0,03 - 0,06 %



## PHYCOL® LD

CTFA/INCI NAME : Propylene Glycol - Aqua / Water - Laminaria Digitata Extract  
 CAS : 57.55.6 - 7732.18.5 - 90046.12.1  
 EINECS : 200.338.0 - 231.791.2 - 289.980.0

**DONNEES MICROBIOLOGIQUES**  
**MICROBIOLOGICAL DATA**  
 Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
<b>Germes totaux*</b> Total germs*	MO MIC 002	< 100
<b>Germes Pathogènes</b> Pathogens		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012	Absence None
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010	Absence None
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011	Absence None
- <i>Enterobacteriaceae</i>	MO MIC 020	< 100
<b>Levures / Moisissures*</b> Yeasts / Moulds*	MO MIC 021	< 100

\*Les résultats sont exprimés en (UFC/ml) pour les liquides et (UFC/g) pour les solides

CERTIFIE CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 RESPONSABLE DU LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE : M. QUINTIN  
 MICROBIOLOGICAL LABORATORY MANAGER

le 18.07.05

*Quintin*



# PHYCOL® LD

CTFA/INCI NAME : Propylene Glycol - Aqua / Water - Laminaria Digitata Extract  
 CAS : 57.55.6 - 7732.18.5 - 90046.12.1  
 EINECS : 200.338.0 - 231.791.2 - 289.980.0

**DONNEES PHYSICOCHIMIQUES**  
**PHYSICO-CHEMICAL DATA**  
 Numéro de référence / Reference number : STANDARD

**CARACTERISTIQUES**  
 CHARACTERISTICS

**STANDARD**  
 STANDARD

**Métaux lourds**

*Heavy metals (ppm)*

- **Arsenic mineral**  
*Mineral Arsenic* < 5
- **Cadmium**  
*Cadmium* < 10
- **Plomb**  
*Lead* < 5
- **Nickel**  
*Nickel* < 2
- **Argent**  
*Silver* < 5

*Iodine < 400 ppm*

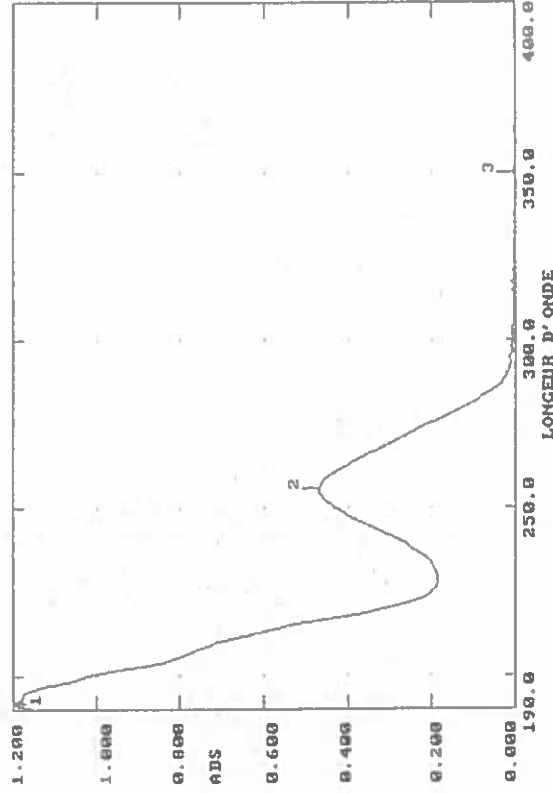
CERTIFIE CONFORME  
**CERTIFIED TRUE AND CORRECT**  
 RESPONSABLE DU LABORATOIRE DE PHYSICO-CHIMIE : M. LE BRETON  
 PHYSICOCHIMICAL LABORATORY MANAGER

*M. Le Breton*

UV110 SPECTROPHOTOMETRE UV-VISIBLE v6.56 PAGE 1

DATE : 10/06/08 SERIE No : 104601 ID : SPECTRE UV  
HEURE : 13:17:18 OPERATEUR : N°ÉCHANTILLON:TEMOIN  
TYPE SPECTRE: INTELLIGENTUITESSE: NORMAL ENTRE 2 VAL: 1.0nm  
LIGNE BASE: OPERATEUR FENTE: 1.5nm CHANGER LAMPE: 315nm

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
nm 192.0 256.0 350.0  
ABS 1.210 0.469 0.004

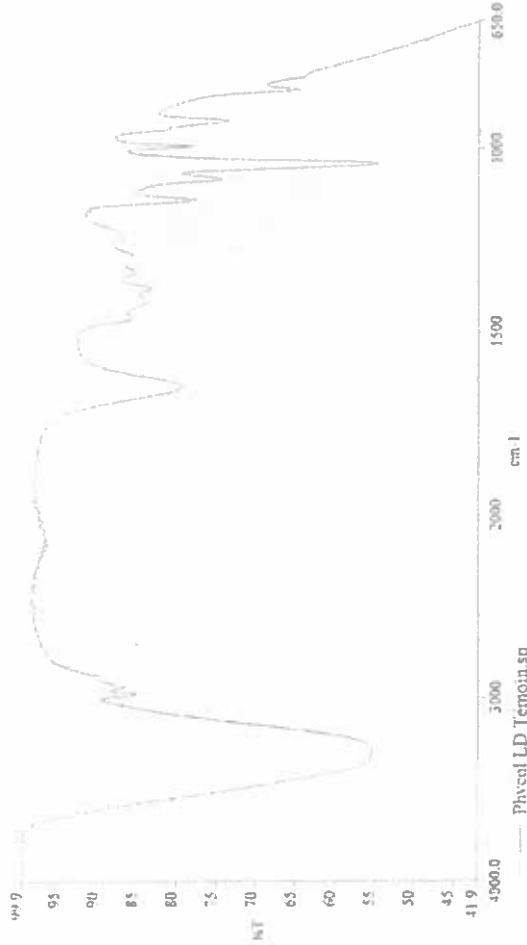


11145  
1128892943  
1128892943  
Lot N 0.2237 5  
Signature EF

Date: jeudi 24 avril 2008

SPECTRE IRFT

PERKIN ELMER  
SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774  
Accessoire ATR Universal N° 703133D



Physical LD Temoitit.sp

\* Blanc H<sub>2</sub>O

Signature EF

**Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière  
première chez le volontaire adulte :  
Patch-test 24 heures occlusif  
sous contrôle dermatologique**

*Version n° 01/004 du 16 janvier 2004*

**GRUPE  
DERMISCAN**



SECTEUR SOCIAL - LYON  
27, bd du 11 Novembre 1918  
B.P. 2132  
69603 VILLEUPBANNE Cedex  
FRANCE  
Tél : 33 (0)4 72 82 60 88  
Fax : 33 (0)4 72 82 60 83

BORDEAUX  
Parc Industriel 3, rue du Golf  
33700 MERIGNAC  
FRANCE  
Tél : 33 (0)5 56 34 75 56  
Fax : 33 (0)5 56 34 75 54

e-mail : [palmer@dermiscal.com](mailto:palmer@dermiscal.com)  
internet : [www.palmer-research.com](http://www.palmer-research.com)

**Etude : 1030478PA**

**Matière première : PHYCOL LD LOT 3.10.246  
(58352)**

*(1.5-27596)  
Laminaria digitata Extract in Water  
and Propylene Glycol*

**Promoteur: SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE  
ZI - BP 65  
22260 PONTRIEUX  
FRANCE**

*Lyon, le 16 janvier 2004*

**SOMMAIRE**

**RESUME DU RAPPORT D'ETUDE.....3**

**1 - INTRODUCTION .....4**

**2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS.....4**

**3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....5**

**3.1 - Volontaires .....5**

    3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus .....5

    3.1.2 - Critères d'inclusion .....5

    3.1.3 - Critères de non-inclusion .....5

**3.2 - Méthodologie.....6**

    3.2.1 - Matériel, dose, durée .....6

    3.2.2 - Lectures.....6

    3.2.3 - Interprétation des résultats.....7


**4 - RESULTATS .....8**

**5 - CONCLUSION.....9**

**STUDY SUMMARY REPORT .....10**

PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004**RESUME DU RAPPORT D'ETUDE**

<b>Promoteur :</b> SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE		<b>Matière première:</b> PHYCOL LD LOT 3.10.246	
<b>Adresse :</b> ZI - BP 65 22260 PONTRIEUX FRANCE		<b>Code PALMER Research :</b> 58352	
<b>ETUDE DE LA TOLERANCE CUTANEE AIGUE D'UNE MATIERE PREMIERE CHEZ LE VOLONTAIRE ADULTE : PATCH-TEST 24 HEURES OCCLUSIF SOUS CONTRÔLE DERMATOLOGIQUE</b>			
<b>Numéro d'étude :</b>	1030478PA		
<b>Dates de l'étude :</b>	du 7 au 9 janvier 2004.		
<b>Lieu de l'étude :</b>	PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 - B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE CEDEX - FRANCE		
<b>Objectif :</b>	Déterminer le potentiel irritant primaire d'une matière première après application unique sous pansement occlusif pendant 24 heures chez le volontaire adulte.		
<b>Méthodologie :</b>	Etude en ouvert.	Nombre de sujets : 12.	
<b>Critères d'inclusion :</b>	Peau indemne de toute lésion dermatologique, sujet non allergique.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de l'application : 24 heures.</li> <li>• Condition d'utilisation : pure.</li> </ul>	
<b>Critères d'évaluation :</b>	Détermination du score d'irritation moyen :  $I.I.M = \frac{\text{score total des réactions (érythème + œdème)}}{\text{nombre total de volontaires}}$ Les réactions sont cotées de 0 à 3.		
<b>Méthodes d'analyse :</b>	Classement de la matière première en fonction de son I.I.M :  Si $I.I.M < 0,20$ : Non Irritante Si $0,20 \leq I.I.M < 0,50$ : Légèrement Irritante Si $0,50 \leq I.I.M < 1$ : Moyennement Irritante Si $I.I.M \geq 1$ : Irritante		
<b>Conclusion :</b>	L'indice d'irritation moyen de la matière première PHYCOL LD LOT 3.10.246 est égal à 0.58 (moyennement irritante) à la lecture 30 minutes et à 0.42 (légèrement irritante) à la lecture 24 heures.		
<b>Investigateur :</b> Dr Yvette WELTERT, Dermatologue			

**PALMER Research**

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004

## 1 - INTRODUCTION

A la demande de la société SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE - ZI - BP 65 - 22260 PONTRIEUX - FRANCE, nous avons évalué sur 12 volontaires adultes, la tolérance cutanée aiguë ou potentiel irritant de la matière première:

### PHYCOL LD LOT 3.10.246

après application unique sur la peau du dos (zone scapulaire), sous pansement occlusif maintenu pendant 24 heures (patch-test 24 heures).

Cet essai a été réalisé "en ouvert" selon la méthodologie des essais épicutanés sous occlusion.

Pour réaliser cette étude, nous avons reçu le 5 décembre 2003 un échantillon de la matière première que nous avons référencé sous le code PALMER Research 58352.

L'essai a commencé le 7 janvier pour s'achever le 9 janvier 2004.

## 2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS

L'étude faisant l'objet du présent rapport a été conduite sous ma responsabilité, en conformité avec le protocole expérimental et dans le respect des règles des Bonnes Pratiques Cliniques. Toutes les observations et les données numériques recueillies au cours de cet essai sont rapportées dans le présent document.

Après relecture et en tant qu'Investigateur, je certifie ces données conformes  
à la réalité des résultats obtenus.  
Docteur Yvette WELTERT, *Dermatologue.*

Date :

30 01 04

Signature :



Ce rapport a été audité par la personne en charge du Contrôle Qualité.  
Il est considéré comme étant le reflet exact des données générées et des procédures en vigueur  
en rapport avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

Date : 03.02.04

Nom : BRUNET-DUNAND Séverine

Signature :



**3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

L'essai a été réalisé conformément au mode opérationnel référencé « Patch test simple ».

**3.1 - Volontaires****3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus**

- ✓ 12 sujets ont été inclus dans l'essai,
- ✓ dont dix de sexe féminin et deux de sexe masculin,
- ✓ âgés de 19 à 57 ans (moyenne d'âge: 36 ans).

Tous les sujets devaient répondre aux critères d'inclusion et ne présenter aucun critère de non-inclusion, dont en particulier :

**3.1.2 - Critères d'inclusion**

- ✓ aucun antécédent d'intolérance ou d'allergie à une matière première,
- ✓ acceptation de signature du consentement éclairé de participation,
- ✓ phototype I à III.

**3.1.3 - Critères de non-inclusion**

- ✓ femme enceinte ou qui allaite ou prévoyant un début de grossesse en cours d'étude,
- ✓ pathologie cutanée sur la zone d'expérience (psoriasis, eczéma, vitiligo, pityriasis versicolor, acné, etc...),
- ✓ présence d'un traitement médicamenteux per os:
  - antihistaminiques, anti-inflammatoires et/ou antibiotiques < 1 semaine,
  - anti-tussifs et/ou corticoïdes < 4 semaines,
  - immunosuppresseur, rétinoïde et/ou anti-cancéreux < 6 mois,
- ✓ début, arrêt ou changement de traitement hormonal (y compris pilule contraceptive) < 1 mois et demi,
- ✓ exposition au soleil ou aux UV < 1 mois au niveau du dos,
- ✓ personne présentant une peau hyper irritable,
- ✓ personne présentant une pilosité importante, des taches de rousseur, des grains de beauté ou un tatouage au niveau du dos,
- ✓ sujet atteint d'une maladie grave ou évolutive,
- ✓ usage immodéré de l'alcool ou du tabac.

## 3.2 - Méthodologie

## 3.2.1 - Matériel, dose, durée

La matière première a été appliquée dans les conditions suivantes :

	<b>PHYCOL LD LOT 3.10.246</b>
Zone:	zone scapulaire
Type de Patch tests:	Finn Chamber® 8mm (50mm <sup>2</sup> ) occlusif
Dose*:	approximativement 0.02ml
Condition de l'application:	pure, imprégnant une rondelle de papier filtre
Durée de l'application:	24 heures
Control:	patch sans produit

\* **Note:** La raison du choix de la dose est conditionnée par la capacité de la cupule, indiquée par le fabricant des "Finn Chambers®".

## 3.2.2 - Lectures

Les examens macroscopiques cutanés ont été réalisés dans les mêmes conditions, en particulier au niveau de l'éclairage (lampe « lumière du jour »), 30 minutes après l'enlèvement des patches. En l'absence de toute réaction cutanée locale à la lecture de 30 minutes après enlèvement du pansement, l'essai a été arrêté. Cependant, il a été demandé à chaque volontaire de vérifier le lendemain l'absence de réaction. Dans le cas d'une réaction visible, le sujet devait revenir au centre, des lectures pouvant être effectuées jusqu'à réversibilité des réactions cutanées.

Les cotations des éventuelles réactions d'irritation sur chaque site ayant reçu la matière première étudiée ont été réalisées comparativement au site sans produit, selon les échelles numériques suivantes :

## Erythème « E » :

- E = 0 : absence d'érythème.
- E = 0.5 : érythème très léger (à peine perceptible : coloration rosée discrète d'une partie de la surface testée).
- E = 1 : érythème léger (coloration rosée discrète de toute la surface testée ou bien visible sur une partie de la surface testée).
- E = 2 : érythème net (érythème net couvrant toute la surface testée).
- E = 3 : érythème important (érythème intense couvrant toute la surface testée ou érythème diffusant en dehors de la surface testée)

## Œdème « O » :

- O = 0 : absence d'œdème
- O = 0.5 : œdème très léger (palpable, à peine visible)
- O = 1 : œdème léger (palpable et visible)
- O = 2 : œdème net avec ou sans présence de papule(s) ou vésicule(s)
- O = 3 : œdème important (surface débordant la zone d'application) avec ou sans présence de vésicules ou de bulle(s).

Les modifications de structure cutanée (dessèchement, rugosité, épaissement, réflectivité) pouvant être liées à la nature même de la matière première étudiée ou à l'un des ingrédients, ont fait l'objet d'une description clinique dont l'intensité de chaque modification a été appréciée selon le barème :

- 0,5 = douteux
- 1 = léger
- 2 = net
- 3 = important

### 3.2.3 – Interprétation des résultats

L'analyse et l'interprétation des résultats ont été réalisées en fonction des données obtenues dans les conditions expérimentales, à chaque temps de lecture.

Elles sont descriptives et complétées par le calcul d'un indice d'irritation moyen (I.I.M) à chaque temps de lecture, selon le rapport :

$$\text{I.I.M} = \frac{\Sigma \text{ des cotations (érythème + œdème)}}{\text{Nombre de sujets}}$$

Cet indice ainsi obtenu (maximum 12), permet de classer arbitrairement la matière première étudiée selon le barème d'interprétation suivant :

I.I.M	Classe
I.I.M < 0.20	Non irritante (NI)
0.20 ≤ I.I.M < 0.50	Légèrement irritante (LI)
0.50 ≤ I.I.M < 1	Moyennement irritante (MI)
I.I.M ≥ 1	Irritante (I)

Les valeurs individuelles et la catégorie de matières premières à laquelle appartient la matière première étudiée ont également été prises en compte pour une conclusion adaptée dans les conditions de l'essai (24 heures sous pansement occlusif).

#### \*Références bibliographiques :

- « Les essais cliniques en dermatologie », *Thérapie*, 1991, Tome 46, pages 183 à 187
- « *Dermato-allergologie de contact* », G. DUCOMBS, Editions MASSON, 1988 pages 13 à 16 ; 36-37
- « *Dermatotoxicology Methods : The laboratory worker's VADEMECUM* » ; N. MARZULLI – H. MAIBACH. Ed. Taylor & Francis, 1998.

**4 - RESULTATS**

Les résultats individuels des lectures à chaque temps expérimental sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

**PHYCOL LD LOT 3.10.246**  
(patch test 24 heures occlusif – pure)

SUJETS					LECTURES									
N°	Identification	Age	Sexe (1)	Type de peau	Lecture 30 minutes après enlèvement du patch					Lecture 24 heures après enlèvement du patch				
					Témoin		Matière première		Modification de structure	Témoin		Matière première		Modification de structure
					E	O	E	O		E	O	E	O	
16S02	FEV Mi	55	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0	0	-
18S02	LAR Cl	55	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0	0	-
19S02	SCA La	21	F	Normale	0	0	1	0	-	0	0	0.5	0	-
20S02	SAN Va	30	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
21S02	GUI Al	19	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
23S02	PIC Pa	57	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
24S02	TAN So	21	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
25S02	SER Fr	45	F	Normale	0.5	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
26S02	BER So	21	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0.5	0	-
27S02	FOR Gi	51	M	Normale	0	0	2	0.5	-	0	0	1	0	-
30S02	LOM Fr	38	F	Normale	0	0	1	0	-	0	0	1	0	-
31S02	KHA Gr	19	M	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
Age moyen		36		I.I.M	0.04		0.62		-	0		0.42		-

I.I.M	0.58	0.42
Résultats	moyennement irritante	légèrement irritante

(1) : M = masculin  
F = féminin

**Remarque :** Le volontaire n°25S02 a présenté une très légère réaction érythémateuse au niveau de la cupule témoin 30 minutes après le retrait des patchs. Cette réaction ayant disparu à 24 heures, le sujet est inclus dans le calcul.

Le calcul de l'I.I.M est effectué par différence entre le score de la matière première et le score témoin.

*PALMER Research*

*Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004*

## 5 - CONCLUSION

30 minutes après l'enlèvement du patch occlusif, huit volontaires (n°16S02, n°18S02, n°19S02, n°21S02, n°24S02, n°27S02, n°30S02 et n°31S02) ont présenté un très léger à net érythème.

A la lecture 24 heures, un très léger à léger érythème était toujours observé chez les sujets n°19S02, n°21S02, n°24S02, n°27S02, n°30S02 et n°31S02. Un très léger érythème retardé était noté chez les sujets n°25S02 et n°26S02.

A la lecture 4 jours, plus aucune réaction n'était constatée.

Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été observé.


Dans les conditions expérimentales retenues, on peut donc conclure que la matière première PHYCOL LD LOT 3.10.246 testée sous contrôle dermatologique, et appliquée pure et localement sous pansement occlusif pendant 24 heures, sur la peau de 12 volontaires adultes, est classée moyennement irritante à la lecture 30 minutes et légèrement irritante à la lecture 24 heures selon la cotation de l'IIM.

Dr Yvette WELTERT  
Dermatologue



PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004STUDY SUMMARY REPORT

<b>Sponsor:</b> <b>SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE</b>		<b>Raw material: PHYCOL LD LOT 3.10.246</b>	
<b>Address: ZI - BP 65</b> <b>22260 PONTRIEUX</b> <b>FRANCE</b>		<b>PALMER Research code: 58352</b>	
<b>EVALUATION OF THE ACUTE CUTANEOUS TOLERANCE OF A RAW MATERIAL ON ADULT VOLUNTEERS: 24-HOUR SINGLE PATCH TEST UNDER DERMATOLOGICAL CONTROL</b>			
<b>Study number:</b>	1030478PA		
<b>Study dates:</b>	from January 7 to January 9, 2004.		
<b>Study place:</b>	PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 - B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE Cedex - FRANCE		
<b>Objective:</b>	Determination of the acute skin tolerance of a raw material by application under occlusive patch over a 24-hour period on the adult volunteer.		
<b>Methodology:</b>	Open Study.	Number of subjects: 12.	
<b>Included criteria:</b>	Skin without any dermatological lesion, non allergic volunteer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Application duration: 24 hours.</li> <li>• Condition of application: pure.</li> </ul>	
<b>Evaluation criteria:</b>	Calculation of the mean irritation index:  $\text{M.I.I.} = \frac{\text{total cutaneous reactions score (erythema + edema)}}{\text{number of volunteers}}$ Skin responses are scored from 0 to 3.		
<b>Analysis:</b>	Classification of the raw material according to its M.I.I.:  if M.I.I. < 0.20 : Non irritating if $0.20 \leq \text{M.I.I.} < 0.50$ : Slightly irritating if $0.50 \leq \text{M.I.I.} < 1$ : Moderately irritating if M.I.I. $\geq 1$ : Irritating		
<b>Conclusion:</b>	The irritation index of the raw material PHYCOL LD LOT 3.10.246 is equal to 0.58 (moderately irritating) at the 30-minute reading and to 0.42 (slightly irritating) at the 24-hour reading.		
Dr Yvette WELTERT, Dermatologist			



BiotechMarine - Z.I. - B.P.72 - 22260 Pontrioux (FR)  
Tel.: +33 (0)2 96 95 31 32 - Fax: +33 (0)2 96 95 31 30  
[www.biotechmarine.com](http://www.biotechmarine.com)

## MANUFACTURING PROCESS PHYCOL™ LD BG/PF

HARVESTING / IDENTIFICATION (*LAMINARIA DIGITATA*)

↓  
WASHING

↓  
DRYING

↓  
GRINDING

↓  
EXTRACTION WITH THE SOLVENTS  
VEGETABLE BUTYLENE GLYCOL & WATER

↓  
FILTRATION

↓  
QUALITY CONTROL

↓  
PACKAGING

↓  
QUALITY CONTROL

**Production Manager**

*Jean-Marc CATROUX*

10/8/17



# PHYCOL™ LD BG/PF

INCI NAME: Butylene Glycol - Aqua/Water - Laminaria Digitata extract  
 CAS N°: 107-88-0 -7732-18-5 - 90046-12-1  
 EINECS N°: 203-529-7 -231-791-2 - 289-980-0

## DONNEES PHYSICOCHEMIQUES

### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Aspect <i>Aspect</i>	MO PHY 002	Liquide limpide à légèrement opalescent* <i>Limpid to slightly opalescent liquid*</i>
Couleur <i>Colour</i>	MO PHY 002	Jaune ( $\leq 7$ UG) <i>Yellow</i>
Odeur <i>Odour</i>	MO PHY 002	Caractéristique <i>Characteristic</i>
pH	MO PHY 009	5,0 – 7,0
Densité (20°C) <i>Density</i>	MO PHY 024	1,010 – 1,040
Indice de réfraction (20°C) <i>Refractive index</i>	MO PHY 008	1,390 <sub>0</sub> – 1,400 <sub>0</sub>
Extrait sec (1g – 4 heures à 105°C) <i>Dry extract</i>	MO PHY 033	1,0 – 3,0 %
Butylène Glycol Végétal <i>Vegetable Butylene Glycol</i>	MO PHY 001	48,0 – 52,0 %
Teneur en eau <i>Water content</i>	MO PHY 018	48,0 – 52,0 %
Spectre UV <i>UV spectrum</i>	MO PHY 013	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Spectre IR <i>IR spectrum</i>	MO PHY 011	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>

\* un léger dépôt peut apparaître. Il s'agit d'un phénomène naturel qui n'altère pas la qualité du produit / *a light deposit may appear. This is a natural phenomenon which does not affect product quality.*



## PHYCOL™ LD BG/PF

INCI NAME: Butylene Glycol - Aqua/Water - Laminaria Digitata extract

CAS N°: 107-88-0 -7732-18-5 - 90046-12-1

EINECS N°: 203-529-7 -231-791-2 - 289-980-0

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

#### CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS

#### STANDARD STANDARD

#### Métaux lourds\*

Heavy metals\* (mg/kg)

- Arsenic mineral

<5

- Mineral arsenic

-Cadmium

<3

-Cadmium

-Plomb

<5

-Lead

-Nickel

<2

-Nickel

-Argent

<5

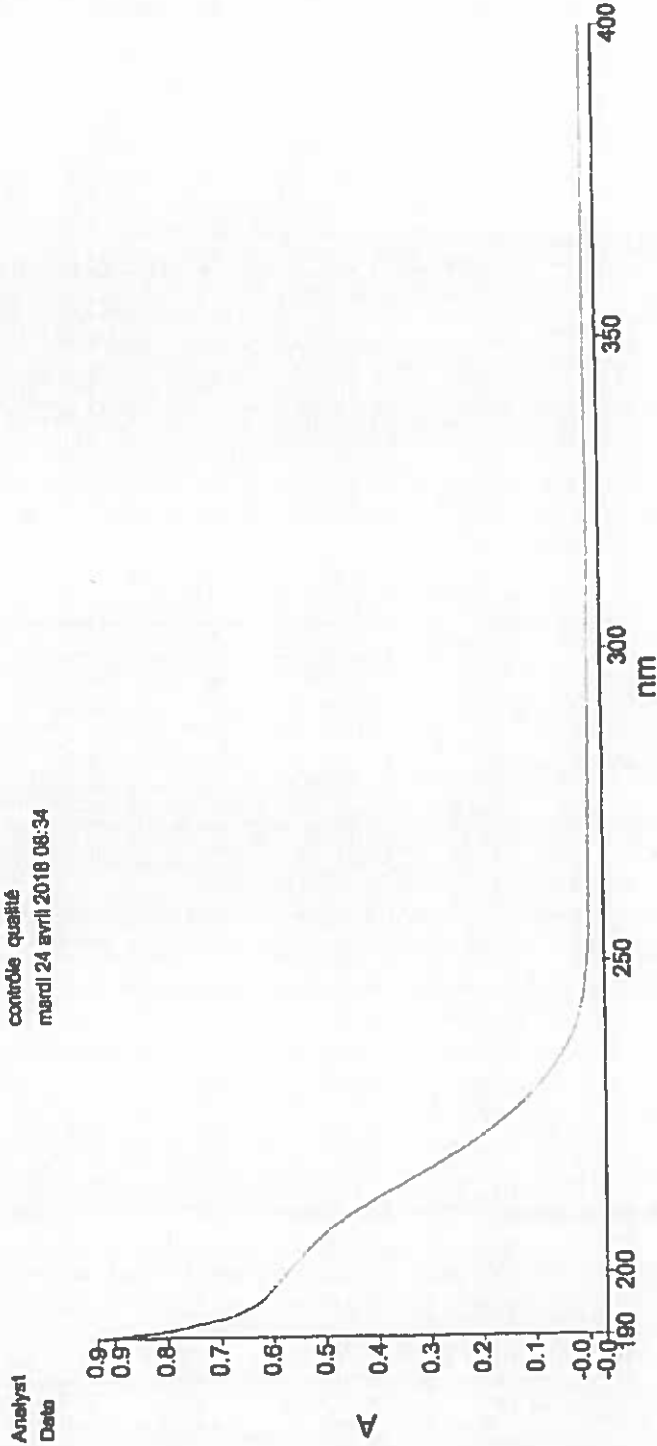
-Silver

Iodine < 300 ppm

\* Teneurs garanties sous contrôle statistique / Contents guaranteed under statistical control

PerkinElmer UV WinLab Data Processor and Viewer Version 1.00.00  
24/04/2018 08:34

contrôle qualité  
mardi 24 avril 2018 08:34



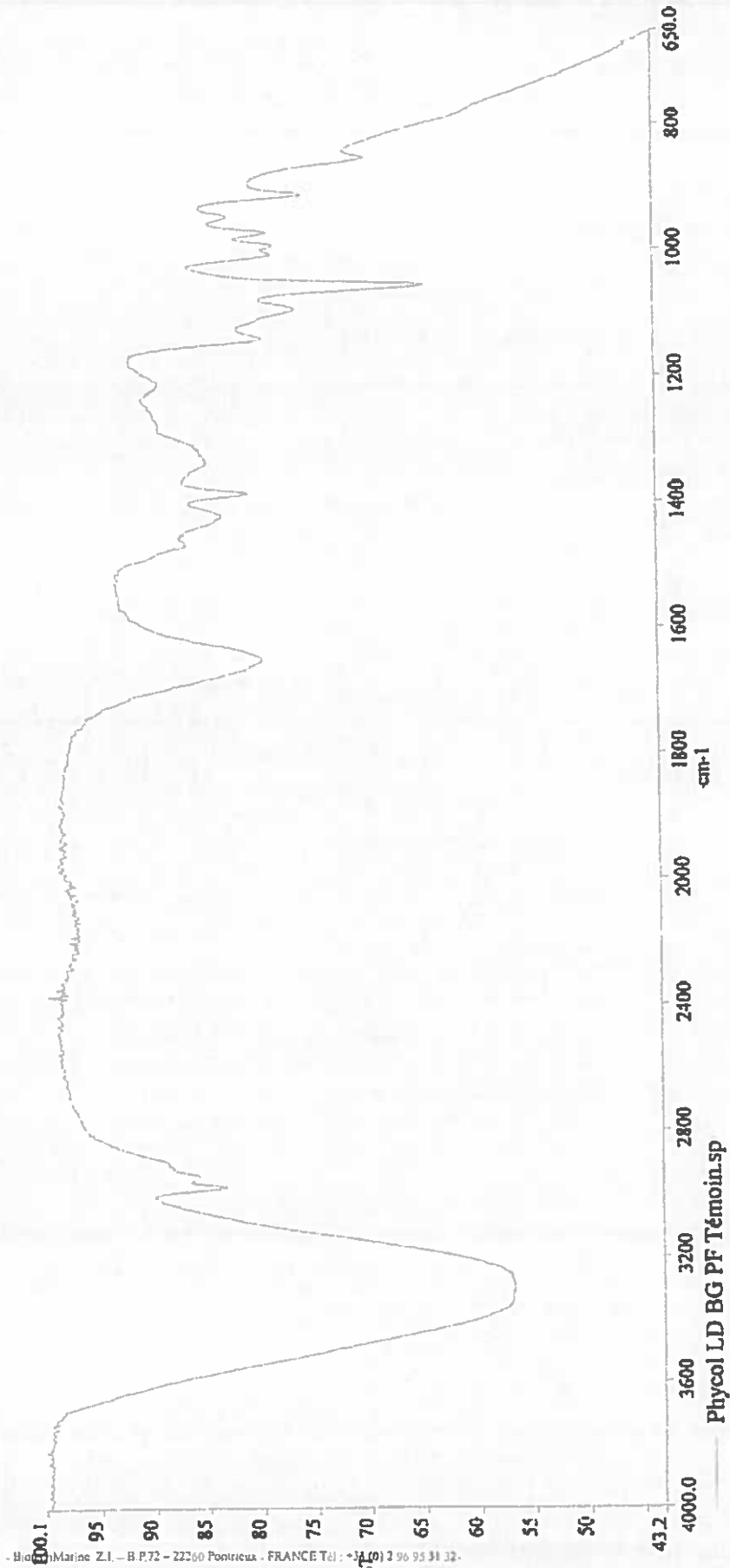
Sample Name	Description
Phycol LD BG PF Témoïn. Sample	

Date: mardi 24 avril 2018

SPECTRE IRFT

SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774 - PERKIN ELMER

Accessoire ATR Universel N° 7031330





## PHYCOL™ LD BG/PF

INCI NAME: Butylene Glycol - Aqua/Water - Laminaria Digitata extract  
 CAS N°: 107-88-0 -7732-18-5 - 90046-12-1  
 EINECS N°: 203-529-7 -231-791-2 - 289-980-0

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
<b>Germes totaux**</b> <i>Total germs**</i>	MO MIC 002 / NF EN ISO 21149	< 100
<b>Germes Pathogènes</b> <i>Pathogens</i>		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012 / NF EN ISO 22718	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010 / NF EN ISO 18416	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011 / NF EN ISO 22717	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Escherichia coli</i>	MO MIC 025 / NF EN ISO 21150	<b>Absence</b> <i>None</i>
<b>Levures / Moisissures**</b> <i>Yeasts / Moulds**</i>	MO MIC 021 / NF EN ISO 16212	< 100

\*\* Les résultats sont indiqués en UFC/mL pour les liquides et en UFC/g pour les solides  
 \*\* Results are indicated in CFU/mL for the liquids and in CFU/g for the solids

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 RESPONSABLE CONTROLE QUALITE:  
 P. SOUBIES  
 QUALITY CONTROL MANAGER

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 COORDINATRICE ASSURANCE QUALITE :  
 M. TANNIOU  
 QUALITY ASSURANCE COORDINATOR

17 MAI 2018

*P. Soubies*

17 MAI 2018

*M. Tanniou*



## Memorandum

**TO:** Bart Heldreth, Ph.D.  
Executive Director - Cosmetic Ingredient Review (CIR)

**FROM:** Carol Eisenmann, Ph.D.  
Personal Care Products Council

**DATE:** September 11, 2018

**SUBJECT:** Fucus Vesiculosus Extract

Biotech Marine. 2015. Manufacturing process Oleaphycol FV (Fucus Vesiculosus Extract in Caprylic/Capric Triglyceride).

Biotech Marine. 2016. Oleaphycol FV Physico-chemical data (Fucus Vesiculosus Extract in Caprylic/Capric Triglyceride).

Harrison Research Laboratories, Inc. 1999. Repeated insult patch test Oleaphycol FV (Fucus Vesiculosus Extract in Caprylic/Capric Triglyceride).

Palmer Research. 2004. Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière première chez le volontaire adulte: Patch-test 24 heures occlusif sous contrôle dermatologique. Oleaphycol FV (Fucus Vesiculosus Extract in Caprylic/Capric Triglyceride).



**MANUFACTURING PROCESS**  
**OLEAPHYCOL FV**

HARVESTING / IDENTIFICATION (*Fucus Vesiculosus*)

↓  
WASHING

↓  
GRINDING

↓  
EXTRACTION WITH THE SOLVENT  
CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE

↓  
FILTRATION

↓  
QUALITY CONTROL

↓  
PACKAGING

↓  
QUALITY CONTROL

*Production Manager*  
*Jean-Marc CATROUX*



# OLEAPHYCOL FV

INCI NAME : Caprylic Capric Triglyceride – Fucus Vesiculosus Extract

CAS N°: 73398-61-5 – 84696-13-9

EINECS N°: 277-452-2 – 283-633-7

795% Caprylic / Capric Triglyceride

Produit conforme Mass Balance (RSPO) BVC-RSPO-1-1972708497 / Product Mass Balance compliant (Roundtable for Sustainable Palm Oil (RSPO)) BVC-RSPO-1-1972708497

< 5%

## DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

Fucus Vesiculosus  
Extract

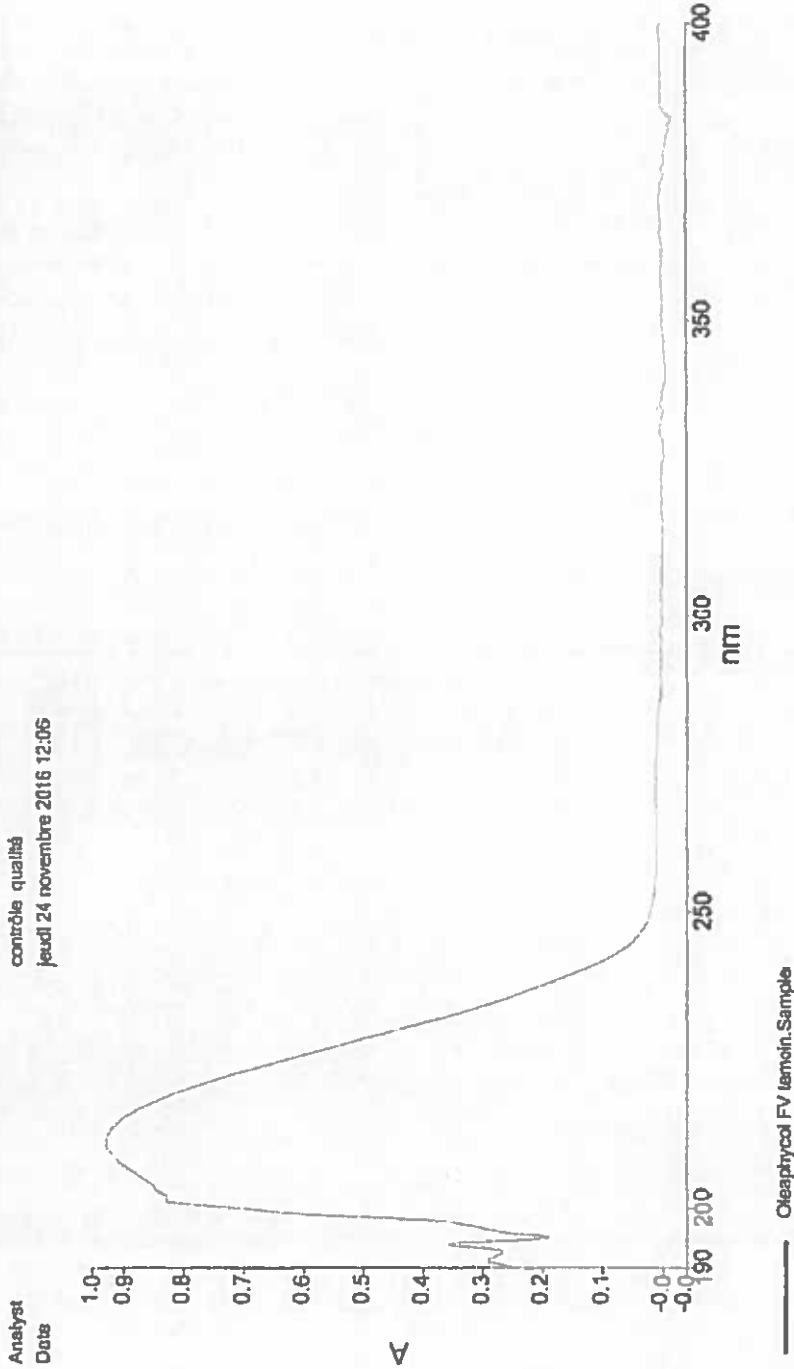
CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Conformité Mass Balance Mass Balance conformity	PO-HSE-004	Conforme Conform
Aspect Aspect	MO PHY 002	Liquide limpide huileux Oily Limpid liquid
Couleur Colour	MO PHY 002	Jaune Clair à jaune vert Pale yellow to yellow green
Odeur Odour	MO PHY 002	Faible Slight
Densité (20°C) Density	MO PHY 024	0,920 - 0,980
Indice de réfraction (20°C) Refractive index	MO PHY 008	1,440 <sub>0</sub> - 1,460 <sub>0</sub>
Spectre UV UV spectrum	MO PHY 013	Conforme au témoin Similar to the standard
Spectre IR IR spectrum	MO PHY 011	Conforme au témoin Similar to the standard
Solvant Solvent	Mélange de triglycérides d'acides gras saturés (C8C10) d'origine végétale Mixture of triglycerides of saturated fatty acids (C8C10) of vegetal origin.	
Métaux lourds* (mg/kg) Heavy metals* (mg/kg)		
• Arsenic Arsenic		< 2
• Cadmium Cadmium		< 3
• Plomb Lead		< 5
• Nickel Nickel		< 2
• Argent Silver		< 5

Iodine < 1ppm

\* Teneurs garanties sous contrôle statistique / Contents guaranteed under statistical control

PerkinElmer UV-VisLab Data Processor and Viewer Version 1.00.00  
24/11/2016 12:05

contrôle qualité  
jeudi 24 novembre 2016 12:05

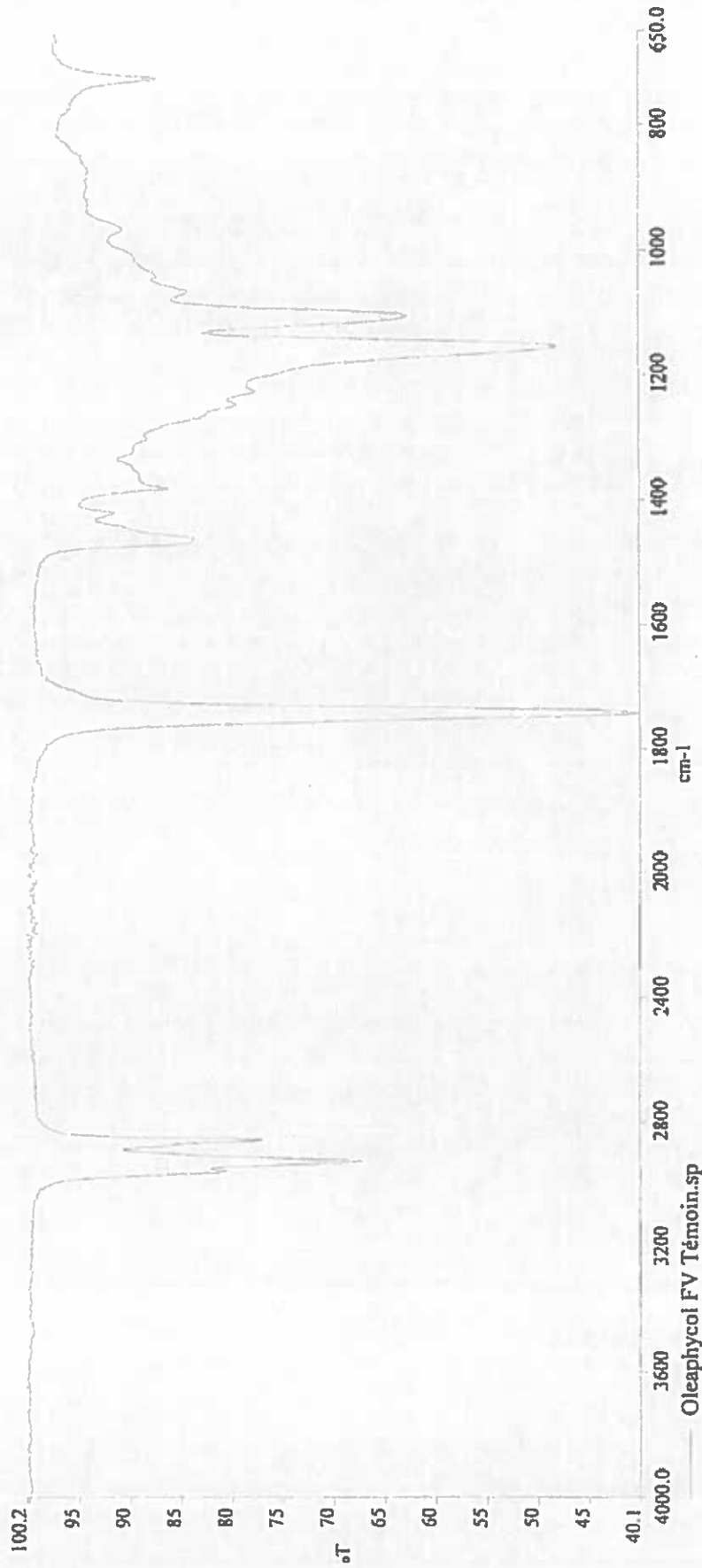


Date: jeudi 24 novembre 2016

SPECTRE IRFT

SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774 - PERKIN ELMER

Accessoire ATR Universel N° 7031330





# OLEAPHYCOL FV

INCI NAME : Caprylic Capric Triglyceride – Fucus Vesiculosus Extract

CAS N°: 73398-61-5 – 84696-13-9

EINECS N°: 277-452-2 – 283-633-7

Produit conforme Mass Balance (RSPO) BVC-RSPO-1-1972708497 / Product Mass Balance compliant (Roundtable for Sustainable Palm Oil (RSPO)) BVC-RSPO-1-1972708497

## DONNEES MICROBIOLOGIQUES MICROBIOLOGICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
<b>Germes totaux**</b> <i>Total germs**</i>	MO MIC 002 / NF EN ISO 21149	< 100
<b>Germes Pathogènes</b> <i>Pathogens</i>		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012 / NF EN ISO 22718	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010 / NF EN ISO 18416	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011 / NF EN ISO 22717	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Escherichia coli</i>	MO MIC 025 / NF EN ISO 21150	<b>Absence</b> <i>None</i>
<b>Levures / Moisissures**</b> <i>Yeasts / Moulds**</i>	MO MIC 021 / NF EN ISO 16212	< 100

\*\* Les résultats sont indiqués en UFC/mL pour les liquides et en UFC/g pour les solides  
 \*\* Results are indicated in CFU/mL for the liquids and in CFU/g for the solids

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 RESPONSABLE CONTROLE QUALITE: **P. SOUBIES**  
 QUALITY CONTROL MANAGER

01 DEC. 2016

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 ASSURANCE QUALITE : **A. HAMON**  
 QUALITY ASSURANCE

01 DEC. 2016



2497 Vauxhall Road · Union, NJ 07083 · Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Palmer Research  
Test Material: OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033  
Repeated Insult Patch Test (RIPT)  
**FINAL REPORT**  
52 Human Subjects  
HRL Panel #99-110 (5)  
May 10, 1999

*Focus Vesiculosis Extract  
(in Caprylic / Capric Triglycerides)*

This report is only submitted for the use of the party to whom it is addressed, and neither it nor the name of our company or any member of our staff may be used in connection with any advertising or sale without our written authorization.



2497 Vauxhall Road · Union, NJ 07083 · Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

**FINAL REPORT SYNOPSIS**

**HRL PANEL #99-110 (TM #5)**

**TYPE OF TEST:** Repeated Insult Patch Test (RIPT)

**PURPOSE:** To evaluate the potential of the test material, as a result of repeated applications, to induce contact dermal sensitization in human subjects.

**TEST MATERIAL:** OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033, a yellow liquid, was received at HRL on March 11, 1999 with the following instructions: Test as received.

**NUMBER OF SUBJECTS:** 58 empaneled; 52 completed; no subject discontinued due to test material reaction.


**SPONSOR:** Palmer Research  
18, rue de Coulon  
33640 Arbanats  
France  
per: Dr Dominique Saboureau

**TEST DATES:** March 29, 1999 through May 7, 1999.


**PRINCIPAL INVESTIGATOR:** Lynne B Harrison, PhD  
**DERMATOLOGIST:** Lewis P Stolman, MD, FAAD  
**TEST FACILITY:** Harrison Research Laboratories, Inc. (HRL)  
2497 Vauxhall Road  
Union, NJ 07083

**RESULTS:** See Tables I-II, and text, p 4.

**CONCLUSION:** In this RIPT, after repeated applications, test material OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033, did not induce contact dermal sensitization in human subjects.

  
Lewis P Stolman, MD, FAAD  
Medical (Dermatological) Investigator

5/10/99  
Date

  
Lynne B Harrison, PhD  
Principal Investigator



**FINAL REPORT**

**HRL PANEL #99-110**

**TEST MATERIAL: OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033**  
(Identified as Test Material #5 on HRL Form: Data RIPT)

**REPEATED INSULT PATCH TEST (RIPT)**

**PURPOSE:** The purpose of this study was to evaluate the potential of the test material, as a result of repeated applications, to induce contact dermal sensitization in human subjects.

**INVESTIGATORS:** HARRISON RESEARCH LABORATORIES, INC. (HRL)

Lynne B Harrison, PhD  
Principal Investigator

Lewis P Stolman, MD, FAAD  
Medical (Dermatological) Investigator

**TEST DATES:** This study was initiated on March 29, 1999 and concluded on May 7, 1999.

**TEST MATERIAL:** The test material used in this study was OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033, a yellow liquid, provided by Palmer Research. The test material was received at Harrison Research Laboratories, Inc. on March 11, 1999 with the following instructions: Test as received.

**PATCH PREPARATION:** A webril/adhesive patch (Kendall Healthcare Products Company Patch #4022) was used occlusively. Approximately 0.2 ml of the test material was applied to each patch.

**TEST SITE:** The test site was wiped clean with a dry Kimwipe® prior to each patching.

**PANEL SELECTION:** A total of 58 subjects, 15 male and 43 female, were empaneled (see Table II.) The subjects range in age from 19 to 65.

Each potential subject completed an HRL History Form (HRL Form:SHF), including relevant medical history. (An updated History Form is secured every two years.) Each accepted subject was assigned a permanent HRL Identification Number.

No subject was used if he or she exhibited or had a history of any dermatological or

Final Report/RIPT  
Page 2

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #5: OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033

**PANEL SELECTION:** (continued) other medical or physical condition which would preclude topical application of the test material. No known pregnant nor nursing women were used on this study.

Legally valid written informed consent, in conformity with: 21 CFR 50.25, Subtitle A, Protection of Human Subjects, was secured from each subject.

An appropriate clearance period had elapsed since a subject was patched in a Repeated Insult Patch Test (RIPT) or Photoallergy Test (PA) before he or she was used in this RIPT.

**SCORING SYSTEM:**

- 0 = No visible, reaction
- ± = Faint, minimal erythema
- 1 = Erythema
- 2 = Intense erythema, induration
- 3 = Intense erythema, induration, vesicles
- 4 = Severe reaction with erythema, induration, vesicles, pustules (may be weeping)
- E = Edema
- DR = Dryness
- ^ = Hyperpigmentation
- C = Change of test site
- N9R = No 9<sup>th</sup> reading
- = No reading

**METHOD:**

**Induction Phase:** As per HRL Standard Operating Procedures (SOP) (HRL Form:SOP/RIPT), the left side of the back was usually the test area for the Induction Phase. The subject's skin was marked with a gentian violet surgical skin marker at the left side of the test site.

The Induction test site was recorded on the anatomical diagram on the back of each subject's individual Data Form (RIPT) (HRL Form: Data RIPT). In addition, at this time, the prospective placement of the Challenge test site was also recorded on the anatomical diagram.

A series of nine (9) Induction patchings were completed over a period of approximately three weeks.

HRL Form:RIPT/FR(2)- Rev. 1/99

**ARRISON RESEARCH  
BORATORIES, INC.**

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

**METHOD:** (continued)

**Induction Phase:** (continued) If a subject was unable to make up a missed patching during the same week, the subject was either patched four days the following week or was repatched at the end of the Induction Phase (tenth test day). Any absences and repatchings are noted by the dates on the individual Data Form.

Each subject was instructed that the patch was to remain in place and kept dry for approximately 24 hr, at which time the patch was to be removed by the subject. A 24 hr period, during which no test material was applied, followed the weekday patch removals; a 48 hr period followed the weekend patch removal.

Each subject returned to HRL on the appropriate day. The test site was observed by the HRL Project Manager, and the reaction scored and recorded, using the modified scoring scale of the International Contact Dermatitis Research Group System: Fisher, Alexander A., *Contact Dermatitis*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986: p 26, as per HRL RIPT SOP.

The identical test site was then repatched until the nine Induction patchings were completed.

**Rest Period:** A Rest Period of approximately two weeks followed the last Induction patching; no test material was applied during the Rest Period.

**Challenge Phase:** At the Challenge Phase, the original Induction test site was observed and each subject queried as to whether any reaction was experienced during the Rest Period. As per HRL RIPT SOP, the right side of the back was usually the virgin test site for the Challenge Phase.

As per HRL RIPT SOP, the Challenge patch was applied to the virgin site only. Each subject was again instructed to keep the patch on and dry.

Each subject reported to HRL approximately 24 hr later, at which time the patch was removed and the Challenge site scored by the HRL Project Manager. The original test site was also observed. (See **RESULTS**, below.)

Each subject reported to HRL at approximately 48 hr, 72 hr and 96 hr post-patching for additional observations; reactions were scored and recorded.

**RESULTS:** (See Tables I-II.) A total of 52 subjects, 13 male and 39 female, completed the test. Six subjects discontinued; no subject discontinued due to test

Final Report/RIPT  
Page 4

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #5: OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033

**RESULTS:** (continued) material reaction. The reasons for discontinuance are shown in Addendum I to this Final Report.

During the Induction Phase, no reactions were exhibited.

The original test sites exhibited no reactions during the Rest Period or at the Challenge.

At the Challenge Phase, no reactions were exhibited.

**CONCLUSION:** In this RIPT Study performed according to the Method aforementioned, after repeated applications, test material OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033, did not induce contact dermal sensitization in human subjects.

**RETENTION:** All of the original Data Forms of this study will be retained by HRL for a time period of at least three years or as otherwise required by law.

A laboratory retainer bottle of the test material shall be retained by HRL for a period

HRL Form:RIPT/FR(4)- Rev. 1/99

ISON RESEARCH  
RATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601


Final Report/RIPT  
Page 5


Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #5: OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033

**RETENTION:** (continued) of at least two years, or such additional time period as may otherwise be required by law.

Return or disposal of the unused test material shall be as per the Sponsor's instructions—to be communicated within 30 days of receipt of this Final Report.

HARRISON RESEARCH LABORATORIES, INC.

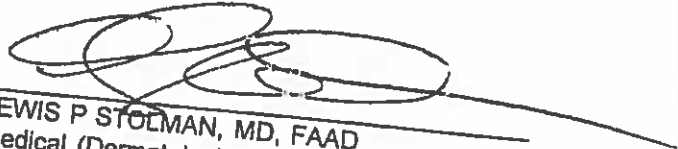
  
SUSAN D'ORAZIO, LPN  
Project Manager

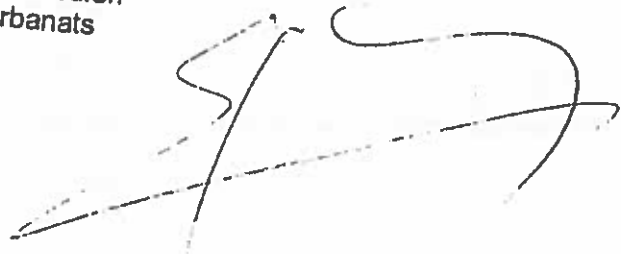
  
LYNNE B HARRISON, PhD  
Principal Investigator

Dated: May 10, 1999

This Final Report for  
HRL Panel #99-110  
is submitted to:

Dr Dominique Saboureau  
Palmer Research  
18, rue de Coulon  
33640 Arbanats  
France

  
LEWIS P STOLMAN, MD, FAAD  
Medical (Dermatological) Investigator



HRL Form:RIPT/FR(5)- Rev. 1/99

ISON RESEARCH  
RATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 6

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #5: OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033

**ADDENDUM I**

The following subjects discontinued; their reasons are noted. No subject discontinued due to test material reaction.

<u>Subject #</u>	<u>HRL #</u>	<u>Time of Discontinuance</u>	<u>Reason for Discontinuance</u>
014	19319	After the fourth Induction reading	Personal reasons
018	18859	After the second Induction reading	Personal reasons
031	19552	After the 24 hr Challenge reading	Personal reasons
032	21045	After the eighth Induction reading	Personal reasons
040	19209	After the second Induction reading	Personal reasons
050	19679	After the initial patching	Personal reasons

HRL Form:RIPT/FR(6)- Rev. 1/99

**RISON RESEARCH  
ORATORIES, INC.**

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 7

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #5:

OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033

TABLE I: SUMMARY OF REACTIONS  
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS EMPANELED: 58

Reaction Grade	Induction Reading									Challenge Reading (HR)			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	24	48	72	96
0	57	57	55	55	54	54	54	54	53	53	51	52	52
±													
1													
1E													
2													
2E													
3													
4													
-													
N9R											1		
NUMBER OF SUBJECTS ON PANEL	57	57	55	55	54	54	54	54	53	53	52	52	52

SCORING SYSTEM:

- 0 = No visible reaction
- ± = Faint, minimal erythema
- 1 = Erythema
- 2 = Intense erythema, induration
- 3 = Intense erythema, induration, vesicles
- 4 = Severe reaction with erythema, induration, vesicles pustules (may be weeping)
- E = Edema
- = No reading
- N9R = No 9th reading

HRL Form:RIPT Table I(7)-1/97

RISON RESEARCH  
ORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 8

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #5: OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033

TABLE II: INDIVIDUAL SUBJECT DATA

Sub	HRL	Ini	Sex	Age	Induction Reading									Challenge Reading (HR)				
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	24	48	72	96	
001	16812	MS	F	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
002	18927	SR	F	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
003	04666	AG	F	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
004	12073	CH	F	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
005	19697	EG	M	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
006	10372	TS	M	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
007	20036	LC	F	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
008	20037	LN	F	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
009	21013	LE	F	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
010	19965	CK	F	41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
011	01619	YB	F	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
012	19851	EB	F	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
013	14775	ME	F	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
014	19319	DW	F	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
015	21184	PR	F	38	0	0	0	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
016	19371	RG	M	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
017	19021	TV	F	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
018	18859	DS	F	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
019	19111	FH	F	57	0	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
020	19242	OE	F	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
021	19280	BF	F	56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
022	17300	PG	F	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
023	19506	LS	F	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
024	16570	AT	F	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
025	10364	CM	F	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
026	07262	TK	F	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
027	16409	JR	M	59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
028	17629	FR	F	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
029	19190	TB	M	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
030	21046	DB	M	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
031	19552	LM	M	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
032	21045	HS	M	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
033	13257	NL	F	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	X	X
034	18177	BB	F	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	X	X
035	11822	CL	F	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
036	20169	GH	M	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
037	19250	GV	M	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
038	13593	LB	F	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
039	20168	HP	F	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
040	19209	CM	F	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
					0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

inal Report/RIPT  
age 9

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #5: OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033

TABLE II: INDIVIDUAL SUBJECT DATA (CONTINUED)

Sub	HRL	Ini	Sex	Age	Induction Reading									Challenge Reading (HR)				
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	24	48	72	96	
041	21044	LN	M	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
042	20054	MM	M	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
043	14039	JB	F	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
044	16367	PS	F	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
045	17807	MD	F	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
046	07966	TH	F	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
047	07967	SH	M	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
048	19054	DJ	M	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
049	19837	AF	M	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
050	19679	JC	F	65	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
051	19094	HJ	F	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
052	19862	JK	F	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
053	03576	SD	F	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
054	18965	JF	F	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
055	20090	KJ	F	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
056	16849	KG	F	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
057	16851	SG	F	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
058	19864	RP	F	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SCORING SYSTEM

- 0 = No visible reaction
- ± = Faint, minimal erythema
- 1 = Erythema
- 2 = Intense erythema, induration
- 3 = Intense erythema, induration, vesicles
- 4 = Severe reaction with erythema, induration, vesicles pustules (may be weeping)
- E = Edema
- DR = Dryness
- ^ = Hyperpigmentation
- C = Change of test site
- = No reading
- N9R = No 9th reading
- X = Discontinued

Final Report/RIPT  
Page 10

Palmer Research  
HRL Panel #99-110  
Test Material #5: OLEAPHYCOL FV N° de lot 901033

### QUALITY ASSURANCE MEMORANDUM

This Final Report was reviewed for accuracy and conformity with both HRL Standard Protocol #100 and HRL RIPT Standard Operating Procedures (including any Sponsor alterations).

Inspections were accomplished as determined by a random sampling approach and reported to the Project Manager and HRL Principal Investigator immediately following their completion.

The raw data for this study are retained at Harrison Research Laboratories, Inc.

HARRISON RESEARCH LABORATORIES, INC.

Dated: May 10, 1999



SUSAN LAUCK  
Quality Assurance Manager

INTERNAL QUALITY ASSURANCE UNIT

HRL Form:RIPT/FR(10)- Rev. 1/99

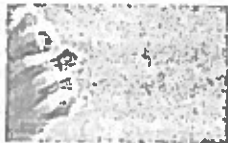
HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

**Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière  
première chez le volontaire adulte :  
Patch-test 24 heures occlusif  
sous contrôle dermatologique**

*Version n° 01/004 du 06 janvier 2004*

**GRUPE  
DERMECIN**



SIEGE SOCIAL LYON  
27, rue de la République 69118  
B.P. 2132  
69600 VILLEURBANNE Cedex  
FRANCE  
Tél: 03 (0)4 72 02 50 84  
Fax: 03 (0)4 72 02 60 85

LEZARDIAUX  
Pavillon 3, rue de Golf  
35700 MELEUC  
FRANCE  
Tél: 33 (0)5 26 34 75 56  
Fax: 33 (0)5 26 34 75 54

www.palmer-research.com  
www.palmer-research.com

**Etude : 1030478PA**

**Matière première : OLEAPHYCOL FV LOT 3.03.080  
(58342)**

*Focus Vesiculosus Extract  
(in Caprylic/Capric Triglycerides)*

**Promoteur: SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE  
ZI - BP 65  
22260 PONTRIEUX  
FRANCE**


*Lyon, le 06 janvier 2004*

**SOMMAIRE**

<b>RESUME DU RAPPORT D'ETUDE.....</b>	<b>3</b>
<b>1 - INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 - Volontaires .....</b>	<b>5</b>
3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus .....	5
3.1.2 - Critères d'inclusion.....	5
3.1.3 - Critères de non-inclusion .....	5
<b>3.2 - Méthodologie.....</b>	<b>6</b>
3.2.1 - Matériel, dose, durée .....	6
3.2.2 - Lectures.....	6
3.2.3 - Interprétation des résultats.....	7
<b>4 - RESULTATS .....</b>	<b>8</b>
<b>5 - CONCLUSION .....</b>	<b>9</b>
<b>STUDY SUMMARY REPORT .....</b>	<b>10</b>

PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 6 janvier 2004**RESUME DU RAPPORT D'ETUDE**

<b>Promoteur :</b> <b>SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE</b>		<b>Matière première:</b> <b>OLEAPHYCOL FV LOT 3.03.080</b>	
<b>Adresse :</b> ZI - BP 65 22260 PONTRIEUX FRANCE		<b>Code PALMER Research :</b> 58342	
<b>ETUDE DE LA TOLERANCE CUTANEE AIGUE D'UNE MATIERE PREMIERE CHEZ LE VOLONTAIRE ADULTE : PATCH-TEST 24 HEURES OCCLUSIF SOUS CONTRÔLE DERMATOLOGIQUE</b>			
<b>Numéro d'étude :</b>	1030478PA		
<b>Dates de l'étude :</b>	du 17 au 19 décembre 2003.		
<b>Lieu de l'étude :</b>	PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 - B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE CEDEX - FRANCE		
<b>Objectif :</b>	Déterminer le potentiel irritant primaire d'une matière première après application unique sous pansement occlusif pendant 24 heures chez le volontaire adulte.		
<b>Méthodologie :</b>	Etude en ouvert.	Nombre de sujets : 10.	
<b>Critères d'inclusion :</b>	Peau indemne de toute lésion dermatologique, sujet non allergique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de l'application : 24 heures.</li> <li>• Condition d'utilisation : pure.</li> </ul>	
<b>Critères d'évaluation :</b>	Détermination du score d'irritation moyen :  $\text{I.I.M} = \frac{\text{score total des réactions (érythème + œdème)}}{\text{nombre total de volontaires}}$ Les réactions sont cotées de 0 à 3.		
<b>Méthodes d'analyse :</b>	Classement de la matière première en fonction de son I.I.M :  Si $\text{I.I.M} < 0,20$ : Non Irritante Si $0,20 \leq \text{I.I.M} < 0,50$ : Légèrement Irritante Si $0,50 \leq \text{I.I.M} < 1$ : Moyennement Irritante Si $\text{I.I.M} \geq 1$ : Irritante		
<b>Conclusion :</b>	L'indice d'irritation moyen de la matière première OLEAPHYCOL FV LOT 3.03.080 est égal à 0.20 (légèrement irritante) à la lecture 30 minutes et à 0.10 (non irritante) à la lecture 24 heures.		
<b>Investigateur :</b> Dr Yvette WELTERT, Dermatologue			

## 1 - INTRODUCTION

A la demande de la société SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE - ZI - BP 65 - 22260 PONTRIEUX - FRANCE, nous avons évalué sur 10 volontaires adultes, la tolérance cutanée aiguë ou potentiel irritant de la matière première:

### OLEAPHYCOL FV LOT 3.03.080

après application unique sur la peau du dos (zone scapulaire), sous pansement occlusif maintenu pendant 24 heures (patch-test 24 heures).

Cet essai a été réalisé "en ouvert" selon la méthodologie des essais épicutanés sous occlusion.

Pour réaliser cette étude, nous avons reçu le 5 décembre 2003 un échantillon de la matière première que nous avons référencé sous le code PALMER Research 58342.

L'essai a commencé le 17 décembre pour s'achever le 19 décembre 2003.

## 2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS

L'étude faisant l'objet du présent rapport a été conduite sous ma responsabilité, en conformité avec le protocole expérimental et dans le respect des règles des Bonnes Pratiques Cliniques. Toutes les observations et les données numériques recueillies au cours de cet essai sont rapportées dans le présent document.

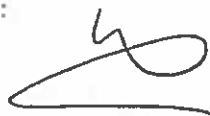
Après relecture et en tant qu'Investigateur, je certifie ces données conformes à la réalité des résultats obtenus.

Docteur Yvette WELTERT, *Dermatologue.*

Date :

23 01 04

Signature :



Ce rapport a été audité par la personne en charge du Contrôle Qualité. Il est considéré comme étant le reflet exact des données générées et des procédures en vigueur en rapport avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

Date : 04.02.04

Nom : BRUNET -DUNAND SEULIERE

Signature :



### 3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

L'essai a été réalisé conformément au mode opérationnel référencé « Patch test simple ».

#### 3.1 - Volontaires

##### 3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus

- ✓ 10 sujets ont été inclus dans l'essai,
- ✓ dont sept de sexe féminin et trois de sexe masculin,
- ✓ âgés de 18 à 53 ans (moyenne d'âge: 30 ans).

Tous les sujets devaient répondre aux critères d'inclusion et ne présenter aucun critère de non-inclusion, dont en particulier :

##### 3.1.2 - Critères d'inclusion

- ✓ aucun antécédent d'intolérance ou d'allergie à une matière première,
- ✓ acceptation de signature du consentement éclairé de participation,
- ✓ phototype I à III.

##### 3.1.3 - Critères de non-inclusion

- ✓ femme enceinte ou qui allaite ou prévoyant un début de grossesse en cours d'étude,
- ✓ pathologie cutanée sur la zone d'expérience (psoriasis, eczéma, vitiligo, pityriasis versicolor, acné, etc...),
- ✓ présence d'un traitement médicamenteux per os:
  - antihistaminiques, anti-inflammatoires et/ou antibiotiques < 1 semaine,
  - anti-tussifs et/ou corticoïdes < 4 semaines,
  - immunosuppresseur, rétinoïde et/ou anti-cancéreux < 6 mois,
- ✓ début, arrêt ou changement de traitement hormonal (y compris pilule contraceptive) < 1 mois et demi,
- ✓ exposition au soleil ou aux UV < 1 mois au niveau du dos,
- ✓ personne présentant une peau hyper irritable,
- ✓ personne présentant une pilosité importante, des taches de rousseur, des grains de beauté ou un tatouage au niveau du dos,
- ✓ sujet atteint d'une maladie grave ou évolutive,
- ✓ usage immodéré de l'alcool ou du tabac.

## 3.2 - Méthodologie

## 3.2.1 - Matériel, dose, durée

La matière première a été appliquée dans les conditions suivantes :

Zone:	OLEAPHYCOL FV LOT 3.03.080
Type de Patch tests:	zone scapulaire Finn Chamber® 8mm (50mm <sup>2</sup> ) occlusif
Dose*:	approximativement 0.02ml
Condition de l'application:	pure
Durée de l'application:	24 heures
Control:	patch sans produit

\* Note: La raison du choix de la dose est conditionnée par la capacité de la cupule, indiquée par le fabricant des "Finn Chambers®".

## 3.2.2 - Lectures

Les examens macroscopiques cutanés ont été réalisés dans les mêmes conditions, en particulier au niveau de l'éclairage (lampe « lumière du jour »), 30 minutes après l'enlèvement des patches. En l'absence de toute réaction cutanée locale à la lecture de 30 minutes après enlèvement du pansement, l'essai a été arrêté. Cependant, il a été demandé à chaque volontaire de vérifier le lendemain l'absence de réaction. Dans le cas d'une réaction visible, le sujet devait revenir au centre, des lectures pouvant être effectuées jusqu'à réversibilité des réactions cutanées.

Les cotations des éventuelles réactions d'irritation sur chaque site ayant reçu la matière première étudiée ont été réalisées comparativement au site sans produit, selon les échelles numériques suivantes :

## Erythème « E » :

- E = 0 : absence d'érythème.
- E = 0.5: érythème très léger (à peine perceptible : coloration rosée discrète d'une partie de la surface testée).
- E = 1 : érythème léger (coloration rosée discrète de toute la surface testée ou bien visible sur une partie de la surface testée).
- E = 2 : érythème net (érythème net couvrant toute la surface testée).
- E = 3 : érythème important (érythème intense couvrant toute la surface testée ou érythème diffusant en dehors de la surface testée)

## Œdème « O » :

- O = 0 : absence d'œdème
- O = 0.5: œdème très léger (palpable, à peine visible)
- O = 1 : œdème léger (palpable et visible)
- O = 2 : œdème net avec ou sans présence de papule(s) ou vésicule(s)
- O = 3 : œdème important (surface débordant la zone d'application) avec ou sans présence de vésicules ou de bulle(s).

Les modifications de structure cutanée (dessèchement, rugosité, épaissement, réflectivité) pouvant être liées à la nature même de la matière première étudiée ou à l'un des ingrédients, ont fait l'objet d'une description clinique dont l'intensité de chaque modification a été appréciée selon le barème :

- 0,5 = douteux
- 1 = léger
- 2 = net
- 3 = important

### 3.2.3 – Interprétation des résultats

L'analyse et l'interprétation des résultats ont été réalisées en fonction des données obtenues dans les conditions expérimentales, à chaque temps de lecture.

Elles sont descriptives et complétées par le calcul d'un indice d'irritation moyen (I.I.M) à chaque temps de lecture, selon le rapport :

$$\text{I.I.M} = \frac{\sum \text{des cotations (érythème + œdème)}}{\text{Nombre de sujets}}$$

Cet indice ainsi obtenu (maximum 12), permet de classer arbitrairement la matière première étudiée selon le barème d'interprétation suivant :

I.I.M	Classe
I.I.M < 0.20	Non irritante (NI)
0.20 ≤ I.I.M < 0.50	Légèrement irritante (LI)
0.50 ≤ I.I.M < 1	Moyennement irritante (MI)
I.I.M ≥ 1	Irritante (I)

Les valeurs individuelles et la catégorie de matières premières à laquelle appartient la matière première étudiée ont également été prises en compte pour une conclusion adaptée dans les conditions de l'essai (24 heures sous pansement occlusif).

#### \*Références bibliographiques :

- « Les essais cliniques en dermatologie », *Thérapie*, 1991, Tome 46, pages 183 à 187
- « Dermato-allergologie de contact », G. DUCOMBS, Editions MASSON, 1988 pages 13 à 16 ; 36-37
- « Dermatotoxicology Methods : The laboratory worker's VADEMECUM » ; N. MARZULLI – H. MAIBACH. Ed. Taylor & Francis, 1998.

**4 - RESULTATS**

Les résultats individuels des lectures à chaque temps expérimental sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

**OLEAPHYCOL FV LOT 3.03.080**  
(patch test: 24 heures occlusif - pure)

SUJETS					LECTURES									
N°	Identification	Age	Sexe (1)	Type de peau	Lecture 30 minutes après enlèvement du patch					Lecture 24 heures après enlèvement du patch				
					Témoin		Matière première		Modification de structure	Témoin		Matière première		Modification de structure
					E	O	E	O		E	O	E	O	
13S51	SEM Ou	19	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
14S51	ABD Ra	30	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
15S51	MAZ Pa	45	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
16S51	MIC Be	21	M	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
21S51	BEN Fa	39	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
22S51	MAU Je	53	M	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
23S51	BER Ar	23	F	Normale	0	0	1	0	-	0	0	0	0	-
24S51	VIC An	18	F	Normale	0	0	1	0	-	0	0	1	0	-
26S51	MIC Tr	24	M	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
28S51	PON Vi	24	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
Age moyen		30	I.I.M		0	0.20		-	0	0.10		-		

I.I.M	0.20	0.10
Résultats	légèrement irritante	non irritante

(1) : M = masculin  
F = féminin

**5 - CONCLUSION**

30 minutes après l'enlèvement du patch occlusif, deux volontaires (n°22S51 et n°23S51) ont présenté un léger érythème.

A la lecture 24 heures, un léger érythème était toujours observé chez le sujet n°23S51.

A la lecture 4 jours, plus aucune réaction n'était constatée.

Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été observé.

Dans les conditions expérimentales retenues, on peut donc conclure que la matière première **OLEAPHYCOL FV LOT 3.03.080** testée sous contrôle dermatologique, et appliquée pure et localement sous pansement occlusif pendant 24 heures, sur la peau de 10 volontaires adultes, est classée **légèrement irritante** à la lecture 30 minutes et **non irritante** à la lecture 24 heures.

**Dr Yvette WELTERT**  
*Dermatologue*





### Memorandum

**TO:** Bart Heldreth, Ph.D.  
Executive Director - Cosmetic Ingredient Review (CIR)

**FROM:** Carol Eisenmann, Ph.D.  
Personal Care Products Council

**DATE:** September 10, 2018

**SUBJECT:** Fucus Spiralis Extract

---

Biotech Marine. 2015. Manufacturing process Pyrenoine™ PF (Fucus Spiralis Extract in butylene glycol and water).

Biotech Marine. 2015. Pyrenoine™ Physico-chemical data (Fucus Spiralis Extract in butylene glycol and water).

Harrison Research Laboratories, Inc. 1997. Repeated insult patch test Pyrenonine sur Base BG (Fucus Spiralis Extract in water and butylene glycol).

Palmer Research. 2004. Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière première chez le volontaire adulte: Patch-test 24 heures occlusif sous contrôle dermatologique. Pyrenoine (Fucus Spiralis Extract in water and butylene glycol).



## MANUFACTURING PROCESS

### PYRENOINE™ PF

HARVESTING / IDENTIFICATION (*Fucus Spiralis*)

↓  
WASHING

↓  
GRINDING

↓  
EXTRACTION WITH THE SOLVENTS  
BUTYLENE GLYCOL & WATER

↓  
Addition of  
*Phenylactic acid*

↓  
FILTRATION

↓  
QUALITY CONTROL

↓  
PACKAGING

↓  
QUALITY CONTROL

**Deputy Production Manager**  
**Yann QUERREC**



Date de mise à jour / Updated date : 18/12/2017

## PYRENOINE™ PF

INCI NAME : Aqua / Water - Butylene glycol - Fucus Spiralis Extract

CAS N° : 7732-18-5 - 107-88-0 -

EINECS N° : 231-791-2 - 203-529-7 -

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD PROVISOIRE / TEMPORARY STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD PROVISOIRE TEMPORARY STANDARD
Aspect <i>Aspect</i>	MO PHY 002	Liquide limpide à légèrement opalescent <i>Limpid to slightly opalescent liquid</i>
Couleur <i>Colour</i>	MO PHY 002	Brun jaune à brun rouge <i>Yellow brown to red brown</i>
Odeur <i>Odour</i>	MO PHY 002	Caractéristique <i>Characteristic</i>
pH	MO PHY 009	4,5 – 6,5
Densité (20°C) <i>Density</i>	MO PHY 024	1,010 – 1,040
Indice de réfraction (20°C) <i>Refractive index</i>	MO PHY 008	1,390 <sub>0</sub> – 1,400 <sub>0</sub>
Extrait sec (1g – 4 heures à 105°C) <i>Dry extract</i>	MO PHY 033	1,0 – 3,0 %
Teneur en eau <i>Water content</i>	MO PHY 018	48,0 – 52,0 %
Butylène glycol <i>Butylene glycol</i>	MO PHY 001	48,0 – 52,0 %
Spectre UV <i>UV spectrum</i>	MO PHY 013	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Spectre IR <i>IR spectrum</i>	MO PHY 011	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>



## PYRENOINE™ PF

INCI NAME : Aqua / Water - Butylene glycol - Fucus Spiralis Extract  
 CAS N° : 7732-18-5 - 107-88-0 -  
 EINECS N° : 231-791-2 - 203-529-7 -

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number :

#### STANDARD PROVISOIRE / TEMPORARY STANDARD

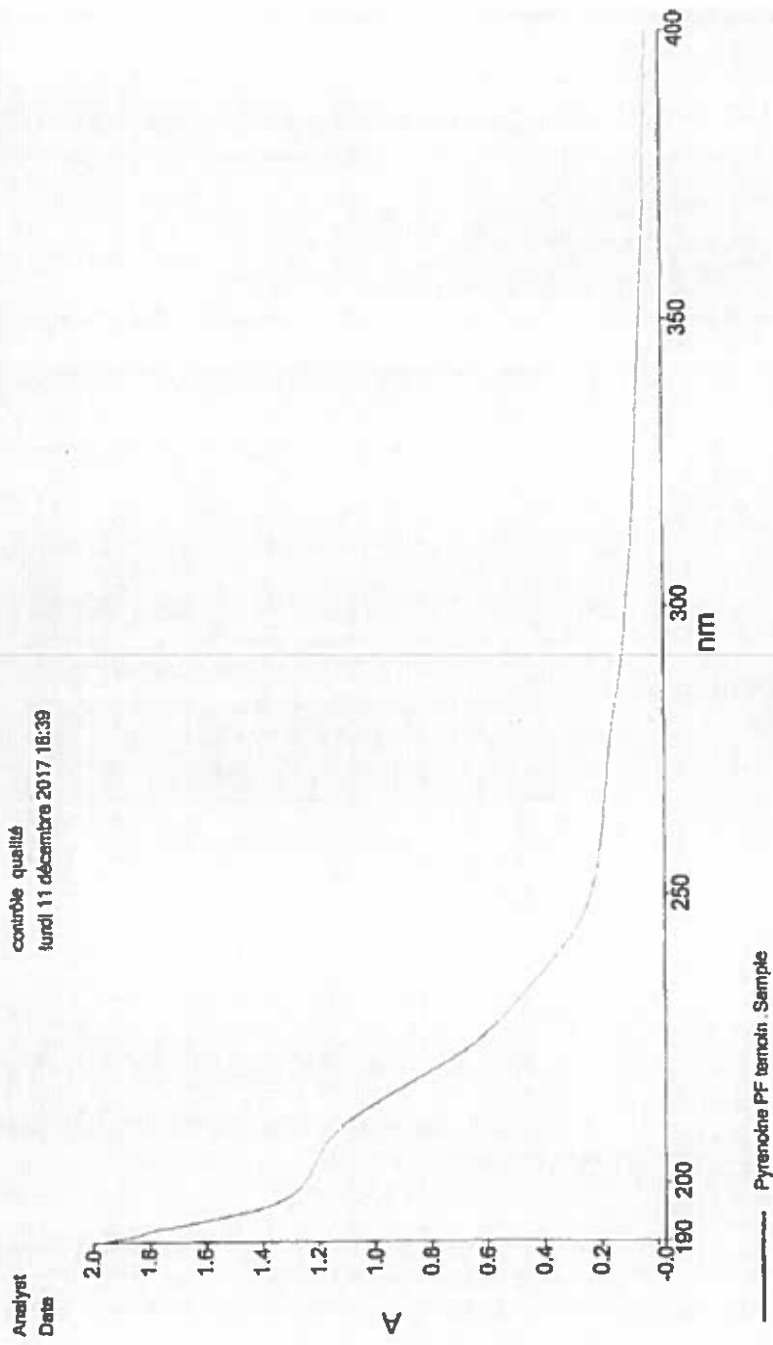
CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD PROVISOIRE TEMPORARY STANDARD
<b>Polyphénols totaux</b> <i>Total polyphenols</i>	MO PHY 038	> 250 mg d'équivalent d'acide gallique / litre > 250 mg of equivalent of Gallic acid / litre
<b>Acide Phényllactique*</b> <i>Phenylactic acid*</i>		<b>Positif</b> <i>Positive</i>
<b>Activité anti-radicalaire*</b> <i>Antiradical activity*</i>		<b>Conforme au témoin</b> <i>Similar to the standard</i>
<b>Métaux lourds*</b> <i>Heavy metals* (mg/kg)</i>		
-Arsenic minéral <i>- Mineral Arsenic</i>		< 2
-Cadmium <i>-Cadmium</i>		< 3
-Plomb <i>-Lead</i>		< 5
-Nickel <i>-Nickel</i>		< 2
-Argent <i>-Silver</i>		< 5

*Iodine  
 < 10 ppm*

\* Teneurs garanties sous contrôle statistique / Contents guaranteed under statistical control

PerkinElmer UV WinLab Data Processor and Viewer Version 1.00.00  
11/12/2017 18:39

contrôle qualité  
lundi 11 décembre 2017 18:39

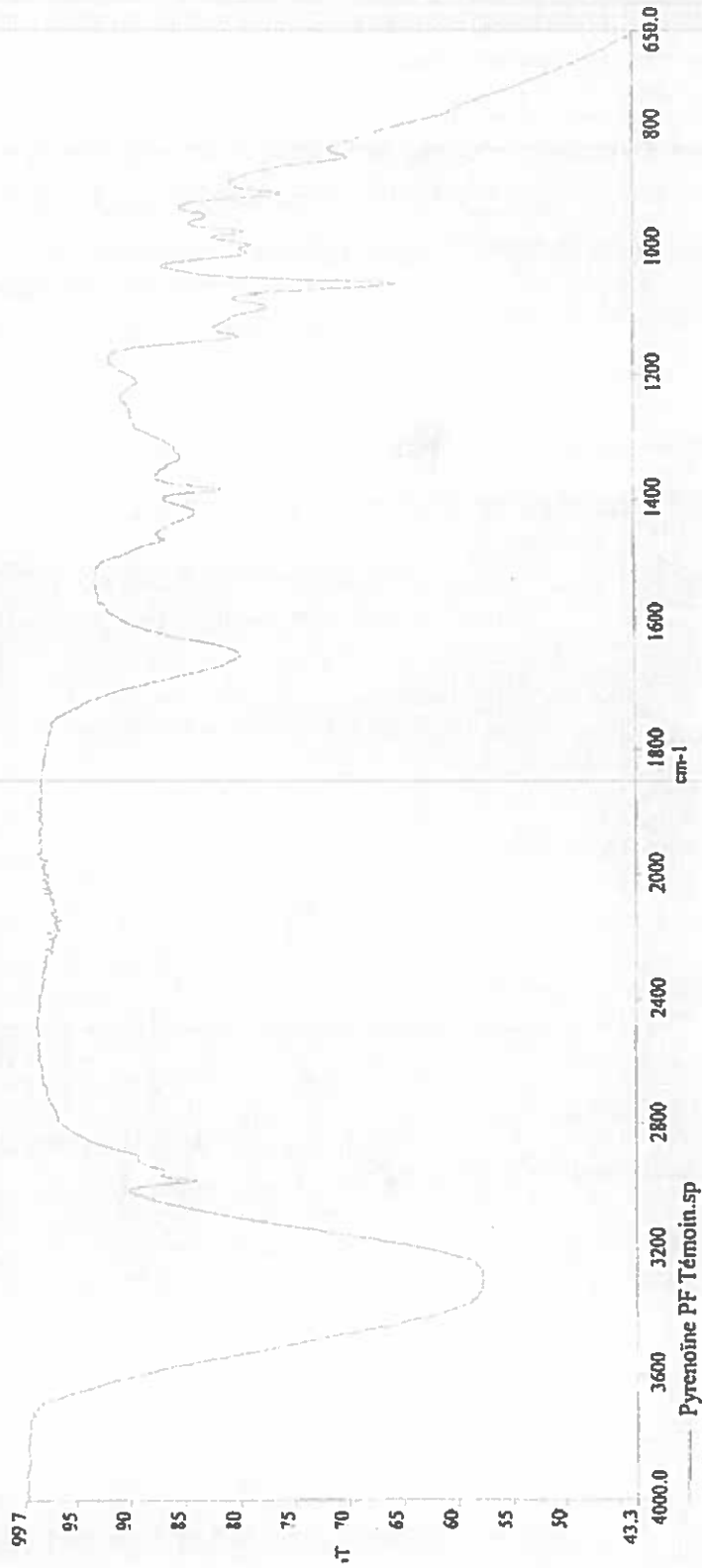


Date: lundi 11 décembre 2017

SPECTRE IR/FT

SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774 - PERKIN ELMER

Accessoire ATR Universel N° 7031330





## PYRENOINE™ PF

INCI NAME : Aqua / Water - Butylene glycol - Fucus Spiralis Extract  
 CAS N° : 7732-18-5 - 107-88-0 -  
 EINECS N° : 231-791-2 - 203-529-7 -

### DONNEES MICROBIOLOGIQUES MICROBIOLOGICAL DATA

Numéro de référence / Reference number :  
 STANDARD PROVISOIRE / TEMPORARY STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD PROVISOIRE TEMPORARY STANDARD
<b>Germes totaux**</b> <i>Total germs**</i>	MO MIC 002 / NF EN ISO 21149	< 100
<b>Germes Pathogènes</b> <i>Pathogens</i>		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012 / NF EN ISO 22718	Absence None
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010 / NF EN ISO 18416	Absence None
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011 / NF EN ISO 22717	Absence None
- <i>Escherichia coli</i>	MO MIC 025 / NF EN ISO 21150	Absence None
<b>Levures / Moisissures**</b> <i>Yeasts / Moulds**</i>	MO MIC 021 / NF EN ISO 16212	< 100

\*\* Les résultats sont indiqués en UFC/mL pour les liquides et en UFC/g pour les solides

\*\* Results are indicated in CFU/mL for the liquids and in CFU/g for the solids

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 RESPONSABLE CONTROLE QUALITE:  
 P. SOUBIES  
 QUALITY CONTROL MANAGER

18 DEC. 2017

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 ASSURANCE QUALITE :  
 A. HAMON  
 QUALITY ASSURANCE

18 DEC 2017



2497 Vauxhall Road · Union, NJ 07083 · Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Palmer Research  
Test Material: PYRENOINE SUR BASE BG Lot 702020  
Repeated Insult Patch Test (RIPT)  
**FINAL REPORT**  
50 Human Subjects  
HRL Panel #97-106 (5)  
April 18, 1997

1-3% dry Fucus Spiralis Extract  
48-52% water  
48-52% Butylene Glycol

This report is only submitted for the use of the party to whom it is addressed, and neither it nor the name of our company or any member of our staff may be used in connection with any advertising or sale without our written authorization.



2497 Vauxhall Road · Union, NJ 07083 · Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

FINAL REPORT SYNOPSIS

HRL PANEL #97-106 (TM #5)

TYPE OF TEST:

Repeated Insult Patch Test (RIPT)

PURPOSE:

To evaluate the potential of the test material, as a result of repeated applications, to induce contact dermal sensitization in human subjects.

TEST MATERIAL:

PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020, a dark orange-colored liquid, was received at HRL on February 10, 1997 with the following instructions: Test as received.

NUMBER OF SUBJECTS:

56 empaneled; 50 completed; no subject discontinued due to test material reaction.

SPONSOR:

Palmer Research  
18, rue de Coulon  
33640 Arbanats  
France

per: Dr Dominique Saboureau

TEST DATES:

February 28, 1997 through April 11, 1997

PRINCIPAL INVESTIGATOR:  
DERMATOLOGIST:  
TEST FACILITY:

Lynne B Harrison, PhD  
Lewis P Stolman, MD, FAAD  
Harrison Research Laboratories, Inc. (HRL)  
2497 Vauxhall Road  
Union, NJ 07083

RESULTS:

See Tables I-II, and text, p 4.

CONCLUSION:

In this RIPT, after repeated applications, test material PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020, did not induce contact dermal sensitization in human subjects.

Lewis P Stolman, MD, FAAD

4/14/97  
Date

Lynne B Harrison, PhD



2497 Vauxhall Road · Union, NJ 07083 · Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

FINAL REPORT

HRL PANEL #97-106

TEST MATERIAL: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020  
(Identified as Test Material #5  
on HRL Form: Data RIPT)

REPEATED INSULT PATCH TEST (RIPT)

**PURPOSE:** The purpose of this study was to evaluate the potential of the test material, as a result of repeated applications, to induce contact dermal sensitization in human subjects.

**INVESTIGATORS:** HARRISON RESEARCH LABORATORIES, INC. (HRL)

Lynne B Harrison, PhD  
Principal Investigator

Lewis P Stolman, MD, FAAD  
Medical (Dermatological) Investigator

**TEST DATES:** This study was initiated on February 28, 1997 and concluded on April 11, 1997.

**TEST MATERIAL:** The test material used in this study was PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020, a dark orange-colored liquid, provided by Palmer Research. The test material was received at Harrison Research Laboratories, Inc. on February 10, 1997 with the following instructions: Test as received.

**PATCH PREPARATION:** A webril/adhesive patch (Kendall Healthcare Products Company Patch #4022) was used occlusively. Approximately 0.2 ml of the test material was applied to each patch.

**TEST SITE:** The test site was wiped clean with a dry Kimwipe® prior to each patching.

**PANEL SELECTION:** A total of 56 subjects, 16 male and 40 female were empaneled. (See Table II.) Subjects range in age from 18 to 67.

Each potential subject completed an HRL History Form (HRL Form:SHF), including relevant medical history. (An updated History Form is secured every two years.) Each accepted subject was assigned a permanent HRL Identification Number.

No subject was used if he or she exhibited or had a history of any dermatological or other

HRL Form: RIPT/FR(1)-4/93[Rev. 1/97]

Final Report/RIPT Palmer Research  
Page 2 HRL Panel #97-106  
Test Material #5: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020

**PANEL SELECTION:** (Continued) medical or physical condition which would preclude topical application of the test material. No known pregnant nor nursing women were used on this study.

Legally valid written informed consent, in conformity with: 21 CFR Part 50: "Protection of Human Subjects" was secured from each subject.

A period of at least six weeks had elapsed since a subject was patched in a Repeated Insult Patch Test (RIPT) or Photoallergy Test (PA) before he or she was used in this RIPT.

**SCORING SYSTEM:**

0 no visible reaction  
± faint, minimal erythema  
1 erythema  
2 intense erythema, induration  
3 intense erythema, induration, vesicles  
4 severe reaction with erythema, induration,  
(may be weeping) pustules  
E The addition of an "E" to a score indicates Edema  
DR dryness  
^ hyperpigmentation  
C change of test site  
N9R no 9th reading

**METHOD:**

**Induction Phase:** As per HRL Standard Operating Procedures (SOP) (HRL Form:SOP/ RIPT), the left scapular area was the test area for the Induction Phase. The subject's skin was marked with a gentian violet surgical skin marker at the left side of the test site.

The test site was recorded on the anatomical diagram on the back of each subject's Individual Data Form (RIPT) (HRL Form: Data RIPT).

A series of nine (9) Induction patchings were completed over a period of three weeks.

If a subject was unable to make up a missed patching during the same week, the subject was

HRL Form:RIPT/FR(2)-4/93[Rev. 1/97]

**HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.**

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-760  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT Palmer Research  
Page 3 HRL Panel #97-106  
Test Material #5: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020

METHOD: (Continued)

Induction Phase: (Continued) either patched four days the following week or was repatched at the end of the Induction Phase (tenth test day). (See Addendum I to this Final Report.) Any absences and repatchings are noted both by the dates on the individual Data Forms and in Addendum I to this Final Report. Additional absences necessitated dropping the subject from the Panel. (See Addendum II to this Final Report.)

Each subject was instructed that the patch was to remain in place and kept dry for approximately 24 hr, at which time the patch was to be removed by the subject. A 24 hr period, during which no test material was applied, followed the weekday patch removals; a 48 hr period followed the weekend patch removal.

Each subject returned to HRL on the appropriate day. The test site was observed by the HRL Project Manager, and the reaction scored and recorded, using the modified scoring scale of the International Contact Dermatitis Research Group System: Fisher, Alexander A., *Contact Dermatitis*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986: p 26, as per HRL RIPT SOP.

The identical test site was then repatched until the nine Induction patchings were completed.

Subject #014 (HRL #18432) received nine Induction patchings but was unable to return to HRL for the final Induction reading; she was therefore given a reading of N9R (No 9th Reading). (See Table II.)

Rest Period: A Rest Period of approximately two weeks followed the last Induction patching; no test material was applied during the Rest Period.

Challenge Phase: At the Challenge Phase, the original Induction test site was observed and each subject queried as to whether any reaction was experienced during the Rest Period. As per HRL RIPT SOP, the right scapular area was the virgin test site for the Challenge Phase. The Challenge test site was recorded on the anatomical diagram on the back of each subject's individual Data Form.

As per HRL RIPT SOP, the Challenge patch was applied to the virgin site only. Each subject was again instructed to keep the patch on and dry.

Each subject reported to HRL approximately 24 hr later, at which time the patch was removed

HRL Form:RIPT/FR(3)-4/93[Rev. 1/97]

HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-760  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 4

Palmer Research  
HRL Panel #97-106  
Test Material #5: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020

**METHOD:** (Continued)

**Challenge Phase:** (Continued) and the Challenge site scored by the HRL Project Manager. The original test site was also observed. (See RESULTS, below.)

Each subject reported to HRL at approximately 48 hr, 72 hr and 96 hr post-patching for additional observations; reactions were scored and recorded.

Subject #044 (HRL #17582) missed the 96 hr Challenge visit; she returned to HRL at 168 hr and her test site was negative. A verbal report from the subject stated 'no reaction at 96 hr'.

**RESULTS:** (See Tables I-II.) A total of 50 subjects, 12 male and 38 female completed the test. Six subjects discontinued; no subject discontinued due to test material reaction. The reasons for discontinuance are shown in Addendum II to this Final Report.

During the Induction Phase, six subjects exhibited low-level ( $\pm 1$ ) reactions; one of these subjects also exhibited dryness. One other subject exhibited hyperpigmentation only.

The original test sites exhibited no reactions during the Rest Period or at the Challenge.

At the Challenge Phase, four subjects exhibited low-level ( $\pm 1$ ) reactions; one of these subjects also exhibited hyperpigmentation. One other subject exhibited dryness only.

**CONCLUSION:** In this RIPT Study performed according to the Method aforementioned, after repeated applications, test material PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020, did not induce contact dermal sensitization in human subjects.

**RETENTION:** All of the original Data Forms of this study will be retained by HRL for a time period of at least three years or as otherwise required by law.

A laboratory retainer bottle of the test material shall be retained by HRL for a period of at least

HRL Form:RIPT/FR(4)-4/93[Rev. 1/97]

**HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.**

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601


Final Report/RIPT  
Page 5


Palmer Research  
HRL Panel #97-106  
Test Material #5: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020

RETENTION: (Continued) two years, or such additional time period as may otherwise be required by law.

Return or disposal of the unused test material shall be as per the Sponsor's instructions--to be communicated within 30 days of receipt of this Final Report.

HARRISON RESEARCH LABORATORIES, INC.


  
PHYLLIS MCTIERNAN, RN  
Project Manager

  
LYNNE B HARRISON, PhD  
Principal Investigator

Dated: April 18, 1997

This Final Report  
HRL Panel #97-106  
is submitted to:

Dr Dominique Saboureau  
Palmer Research  
18, rue de Coulon  
33640 Arbanats  
France

  
LEWIS P STOLMAN, MD, FAAD  
Dermatologist

HRL Form:RIPT/FR(5)-4/93[Rev. 1/97]

HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT Palmer Research  
 Page 6 HRL Panel #97-106  
 Test Material #5: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020

#### ADDENDUM I

The following subjects made-up a missed visit, as noted.

<u>Subject #</u>	<u>HRL #</u>	<u>Date Missed</u>	<u>Date Rescheduled</u>
018	16775	3/14/97	3/24/97
028	18049	3/14/97	3/24/97
029	17272	3/14/97	3/24/97
033	10386	3/03/97	3/24/97
035	17780	3/14/97	3/24/97
036	10258	3/03/97	3/24/97
038	14351	3/05/97	3/24/97
044	17582	3/14/97	3/24/97
046	13339	3/07/97	3/24/97
047	12202	3/07/97	3/24/97

The following subjects missed during the Challenge Phase; their reasons are noted.

			<u>Reason</u>
035	17780	72 hr reading	Family emergency
044	17582	96 hr reading	Change in work schedule

HRL Form:RIPT/FR(6)-4/93[Rev. 1/97]

**IARRISON RESEARCH  
 LABORATORIES, INC.**

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-760  
 Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT Palmer Research  
Page 7 HRL Panel #97-106  
Test Material #5: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020

## ADDENDUM II

The following subjects discontinued; their reasons are noted. No subject discontinued due to test material reaction.

<u>Subject #</u>	<u>HRL #</u>	<u>Time of Discontinuance</u>	<u>Reason for Discontinuance</u>
006	00233	After the first Induction reading	Personal reasons
017	11941	After the fourth Induction reading	Personal reasons
019	18705	After the second Induction reading	Personal reasons
022	16887	After the third Induction reading	Personal reasons
034	17882	After the initial patching	Personal reasons
045	17616	After the initial patching	Personal reasons

HRL Form:RIPT/FR(7)-4/93[Rev. 1/97]

IARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-760  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 8

Palmer Research  
HRL Panel #97-106  
Test Material #5: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020

TABLE I: SUMMARY OF REACTIONS

TOTAL NUMBER OF SUBJECTS EMPANELED: 56

Reaction Grade	Induction Reading									Challenge Reading (HR)			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	24	48	72	96
0	54	52	48	50	48	49	47	47	48	49	47	46	47
±			1	1	2	1	2	2	1	1	1	1	2
1		1	3				1	1			2	2	
1E													
2													
2E													
3													
4													
-												1	1
N9R									1				
NUMBER OF SUBJECTS ON PANEL	54	53	52	51	50	50	50	50	50	50	50	50	50

SCORING SYSTEM:

0 no visible reaction  
 ± faint, minimal erythema  
 1 erythema  
 2 intense erythema, induration  
 3 intense erythema, induration, vesicles  
 4 severe reaction with erythema, induration, (may be weeping) pustul  
 E The addition of an "E" to a score indicates Edema  
 - no site reading  
 N9R no 9th reading

HRL Form:RIPT Table I(8)-4/93 [Rev. 1/97]

HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-7600  
Fax (908) 688-7601

nal Report/RIPT  
ge 9

Palmer Research  
HRL Panel #97-106  
Test Material #5: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 7020

TABLE II: INDIVIDUAL SUBJECT DATA

b	HRL	Ini	Sex	Age	Induction Reading									Challenge Reading (HR)				
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	24	48	72	96	
1	15329	VW	F	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	17923	JB	F	67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	18014	RA	F	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	18490	PW	F	49	0	0	0	0	0	0	0	1	±	±	0	0	0	0
5	09463	MW	F	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	1	1	±	
6	00233	FH	M	66	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
7	11304	NE	F	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	14767	JB	F	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	0 <sup>^</sup>	
9	04067	LA	F	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	06227	TN	F	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	16888	GE	M	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	18248	JB	M	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	18652	CB	F	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	18432	DC	F	43	0	0	0	0	0	0	0	±	1	N9R	0	0	0	
5	18646	AC	F	35	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	17214	RZ	M	20	0	0	1	0	±	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	11941	AB	M	43	0	0	0	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
3	16775	MG	F	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	18705	CB	F	20	0	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
0	18706	BB	F	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	02725	LA	F	66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	16887	JF	F	35	0	0	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
3	15623	NB	F	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	12052	VC	F	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	03467	VD	F	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	04617	MD	M	48	0	0	0	0	0	0 <sup>^</sup>	0 <sup>^</sup>	0 <sup>^</sup>	0 <sup>^</sup>	0	0	0	0	
7	16360	DW	F	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	18049	LH	M	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	17272	CC	F	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	18701	MP	F	41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	03308	CR	F	42	0	0	±	±	±	±	±	±	0	0	0	0	0	
2	14885	JA	F	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	10386	BG	F	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	17882	MB	M	36	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
5	17780	KS	F	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	
6	10258	MN	F	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	17157	RP	M	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	14351	SP	F	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	12322	AP	F	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	18067	KD	F	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-760  
Fax (908) 688-7601

nal Report/RIPT  
ge 10

Palmer Research  
HRL Panel #97-106  
Test Material #5: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 7020

TABLE II: INDIVIDUAL SUBJECT DATA (CONTINUED)

b	HRL	Ini	Sex	Age	1	2	Induction Reading							Challenge Reading (HR)				
							3	4	5	6	7	8	9	24	48	72	96	
1	18047	JC	M	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	14549	JD	F	55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	13882	CC	F	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	±	
4	17582	JC	F	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
5	17616	EH	M	27	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6	13339	JH	M	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	0	0	
7	12202	JH	M	24	0	1	1DR	ODR	ODR	ODR	0	0	0	0	0	0	0	
8	18625	GM	M	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	16247	LB	F	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	05919	MC	F	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0DR	
1	15266	EB	F	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	15331	VJ	F	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	15330	NG	F	41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	17841	WW	M	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	17589	CC	M	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	11286	TT	F	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

SCORING SYSTEM

0 no visible reaction  
 ± faint, minimal erythema  
 1 erythema  
 2 intense erythema, induration  
 3 intense erythema, induration, vesicles  
 4 severe reaction with erythema, induration,  
 (may be weeping) pustules  
 E The addition of an "E" to a score indicates Edema  
 DR dryness  
 ^ hyperpigmentation  
 C change of test site  
 - no site reading  
 N9R no 9th reading  
 X discontinued

HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-760  
Fax (908) 688-7601

Final Report/RIPT  
Page 11

Palmer Research  
HRL Panel #97-106  
Test Material #5: PYRENOINE SUR BASE B6 Lot 702020

### QUALITY ASSURANCE MEMORANDUM

This Final Report was reviewed for accuracy and conformity with both HRL Standard Protocol #100 and HRL RIPT Standard Operating Procedures (including any Sponsor alterations).

Inspections were accomplished as determined by a random sampling approach and reported to the Project Manager and HRL Principal Investigator immediately following their completion.

The raw data for this study are retained at Harrison Research Laboratories, Inc.

HARRISON RESEARCH LABORATORIES, INC.

Dated: April 18, 1997

  
DEANNA SMITH JASCUR, RN  
Quality Assurance Manager

INTERNAL QUALITY ASSURANCE UNIT

HRL Form:RIPT/FR(11)-4/93[Rev. 1/97]

HARRISON RESEARCH  
LABORATORIES, INC.

2497 Vauxhall Road • Union, NJ 07083 • Phone (908) 688-760  
Fax (908) 688-7601



**Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière première chez le volontaire adulte :  
Patch-test 24 heures occlusif  
sous contrôle dermatologique**

*Version n° 01/004 du 16 janvier 2004*

**GROUPE  
DERMSCAN**



SIÈGE SOCIAL - LYON  
27, rue du 11 Novembre 1918  
3.P. 2132  
69603 VILLEURBANNE Cedex  
FRANCE  
Tél : 33 (0)4 72 52 60 88  
Fax : 33 (0)4 72 52 60 83

BOURDEAUX  
Parc Innolife - 3, rue du Golf  
33700 MÉRIGNAC  
FRANCE  
Tél : 33 (0)5 56 34 75 56  
Fax : 33 (0)5 56 34 75 54

www.palmerresearch.com  
www.palmerresearch.com

**Etude : 1030478PA**

**Matière première : PYRENOÏNE LOT 2.05.198  
(58362)**

*1-3% dry Fucus Spinalis Extract*

*48-52% Water*

*48-52% Butylene Glycol*

**Promoteur: SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE  
ZI - BP 65  
22260 PONTRIEUX  
FRANCE**


*Lyon, le 16 janvier 2004*

<b>SOMMAIRE</b>
-----------------

<b>RESUME DU RAPPORT D'ETUDE.....</b>	<b>3</b>
<b>1 - INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>2 - CERTIFICAT D'AUTHEMATICITE DES RESULTATS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 - Volontaires.....</b>	<b>5</b>
3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus.....	5
3.1.2 - Critères d'inclusion.....	5
3.1.3 - Critères de non-inclusion .....	5
<b>3.2 - Méthodologie.....</b>	<b>6</b>
3.2.1 - Matériel, dose, durée .....	6
3.2.2 - Lectures.....	6
3.2.3 - Interprétation des résultats.....	7
<b>4 - RESULTATS.....</b>	<b>8</b>
<b>5 - CONCLUSION.....</b>	<b>9</b>
<b>STUDY SUMMARY REPORT .....</b>	<b>10</b>

PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004RESUME DU RAPPORT D'ETUDE

Promoteur : SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE		Matière première: PYRENOÏNE LOT 2.05.198	
Adresse : ZI - BP 65 22260 PONTRIEUX FRANCE		Code PALMER Research : 58362	
<b>ETUDE DE LA TOLERANCE CUTANEE AIGUE D'UNE MATIERE PREMIERE CHEZ LE VOLONTAIRE ADULTE : PATCH-TEST 24 HEURES OCCLUSIF SOUS CONTRÔLE DERMATOLOGIQUE</b>			
Numéro d'étude :		1030478PA	
Dates de l'étude :		du 7 au 9 janvier 2004.	
Lieu de l'étude :		PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 - B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE CEDEX - FRANCE	
Objectif :		Déterminer le potentiel irritant primaire d'une matière première après application unique sous pansement occlusif pendant 24 heures chez le volontaire adulte.	
Méthodologie :		Etude en ouvert.	Nombre de sujets : 12.
Critères d'inclusion :		Peau indemne de toute lésion dermatologique, sujet non allergique.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de l'application : 24 heures.</li> <li>• Condition d'utilisation : pure.</li> </ul>
Critères d'évaluation :		Détermination du score d'irritation moyen :  $I.I.M = \frac{\text{score total des réactions (érythème + œdème)}}{\text{nombre total de volontaires}}$ Les réactions sont cotées de 0 à 3.	
Méthodes d'analyse :		Classement de la matière première en fonction de son I.I.M :  Si $I.I.M < 0,20$ : Non Irritante Si $0,20 \leq I.I.M < 0,50$ : Légèrement Irritante Si $0,50 \leq I.I.M < 1$ : Moyennement Irritante Si $I.I.M \geq 1$ : Irritante	
Conclusion :		L'indice d'irritation moyen de la matière première PYRENOÏNE LOT 2.05.198 est égal à 0.17 à la lecture 30 minutes et à 0.17 à la lecture 24 heures. Dans les conditions expérimentales retenues, la matière première est classée <u>non irritante</u> , selon la cotation de l'IIM.	
Investigateur : Dr Yvette WELTERT, Dermatologue			

*PALMER Research*

*Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004*

## 1 - INTRODUCTION

A la demande de la société SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE - ZI - BP 65 - 22260 PONTRIEUX - FRANCE, nous avons évalué sur 12 volontaires adultes, la tolérance cutanée aiguë ou potentiel irritant de la matière première:

### PYRENOÏNE LOT 2.05.198

après application unique sur la peau du dos (zone scapulaire), sous pansement occlusif maintenu pendant 24 heures (patch-test 24 heures).

Cet essai a été réalisé "en ouvert" selon la méthodologie des essais épicutanés sous occlusion.

Pour réaliser cette étude, nous avons reçu le 5 décembre 2003 un échantillon de la matière première que nous avons référencé sous le code PALMER Research 58362.

L'essai a commencé le 7 janvier pour s'achever le 9 janvier 2004.

## 2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS

L'étude faisant l'objet du présent rapport a été conduite sous ma responsabilité, en conformité avec le protocole expérimental et dans le respect des règles des Bonnes Pratiques Cliniques. Toutes les observations et les données numériques recueillies au cours de cet essai sont rapportées dans le présent document.

Après relecture et en tant qu'Investigateur, je certifie ces données conformes à la réalité des résultats obtenus.  
Docteur Yvette WELTERT, *Dermatologue.*

Date : 30 01 04      Signature :



Ce rapport a été audité par la personne en charge du Contrôle Qualité.  
Il est considéré comme étant le reflet exact des données générées et des procédures en vigueur en rapport avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

Date : 03.02.04

Nom : BRUNET-DUNAND Séverine

Signature :



### 3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

L'essai a été réalisé conformément au mode opérationnel référencé « Patch test simple ».

#### 3.1 - Volontaires

##### 3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus

- ✓ 12 sujets ont été inclus dans l'essai,
- ✓ dont dix de sexe féminin et deux de sexe masculin,
- ✓ âgés de 19 à 57 ans (moyenne d'âge: 36 ans).

Tous les sujets devaient répondre aux critères d'inclusion et ne présenter aucun critère de non-inclusion, dont en particulier :

##### 3.1.2 - Critères d'inclusion

- ✓ aucun antécédent d'intolérance ou d'allergie à une matière première,
- ✓ acceptation de signature du consentement éclairé de participation,
- ✓ phototype I à III.

##### 3.1.3 - Critères de non-inclusion

- ✓ femme enceinte ou qui allaite ou prévoyant un début de grossesse en cours d'étude,
- ✓ pathologie cutanée sur la zone d'expérience (psoriasis, eczéma, vitiligo, pityriasis versicolor, acné, etc...),
- ✓ présence d'un traitement médicamenteux per os:
  - antihistaminiques, anti-inflammatoires et/ou antibiotiques < 1 semaine,
  - anti-tussifs et/ou corticoïdes < 4 semaines,
  - immunosuppresseur, rétinoïde et/ou anti-cancéreux < 6 mois,
- ✓ début, arrêt ou changement de traitement hormonal (y compris pilule contraceptive) < 1 mois et demi,
- ✓ exposition au soleil ou aux UV < 1 mois au niveau du dos,
- ✓ personne présentant une peau hyper irritable,
- ✓ personne présentant une pilosité importante, des taches de rousseur, des grains de beauté ou un tatouage au niveau du dos,
- ✓ sujet atteint d'une maladie grave ou évolutive,
- ✓ usage immodéré de l'alcool ou du tabac.

## 3.2 - Méthodologie

## 3.2.1 - Matériel, dose, durée

La matière première a été appliquée dans les conditions suivantes :

PYRENOÏNE LOT 2.05.198	
Zone:	zone scapulaire
Type de Patch tests:	Finn Chamber® 8mm (50mm <sup>2</sup> ) occlusif
Dose*:	approximativement 0.02ml
Condition de l'application:	pure, imprégnant une rondelle de papier filtre
Durée de l'application:	24 heures
Control:	patch sans produit

\* Note: La raison du choix de la dose est conditionnée par la capacité de la cupule, indiquée par le fabricant des "Finn Chambers®".

## 3.2.2 - Lectures

Les examens macroscopiques cutanés ont été réalisés dans les mêmes conditions, en particulier au niveau de l'éclairage (lampe « lumière du jour »), 30 minutes après l'enlèvement des patches. En l'absence de toute réaction cutanée locale à la lecture de 30 minutes après enlèvement du pansement, l'essai a été arrêté. Cependant, il a été demandé à chaque volontaire de vérifier le lendemain l'absence de réaction. Dans le cas d'une réaction visible, le sujet devait revenir au centre, des lectures pouvant être effectuées jusqu'à réversibilité des réactions cutanées.

Les cotations des éventuelles réactions d'irritation sur chaque site ayant reçu la matière première étudiée ont été réalisées comparativement au site sans produit, selon les échelles numériques suivantes :

## Erythème « E » :

- E = 0 : absence d'érythème.
- E = 0.5: érythème très léger (à peine perceptible : coloration rosée discrète d'une partie de la surface testée).
- E = 1 : érythème léger (coloration rosée discrète de toute la surface testée ou bien visible sur une partie de la surface testée).
- E = 2 : érythème net (érythème net couvrant toute la surface testée).
- E = 3 : érythème important (érythème intense couvrant toute la surface testée ou érythème diffusant en dehors de la surface testée)

## Œdème « O » :

- O = 0 : absence d'œdème
- O = 0.5: œdème très léger (palpable, à peine visible)
- O = 1 : œdème léger (palpable et visible)
- O = 2 : œdème net avec ou sans présence de papule(s) ou vésicule(s)
- O = 3 : œdème important (surface débordant la zone d'application) avec ou sans présence de vésicules ou de bulle(s).

Les modifications de structure cutanée (dessèchement, rugosité, épaissement, réflectivité) pouvant être liées à la nature même de la matière première étudiée ou à l'un des ingrédients, ont fait l'objet d'une description clinique dont l'intensité de chaque modification a été appréciée selon le barème :

- 0,5 = douteux
- 1 = léger
- 2 = net
- 3 = important

### 3.2.3 – Interprétation des résultats

L'analyse et l'interprétation des résultats ont été réalisées en fonction des données obtenues dans les conditions expérimentales, à chaque temps de lecture.

Elles sont descriptives et complétées par le calcul d'un indice d'irritation moyen (I.I.M) à chaque temps de lecture, selon le rapport :

$$\text{I.I.M} = \frac{\sum \text{des cotations (érythème + œdème)}}{\text{Nombre de sujets}}$$

Cet indice ainsi obtenu (maximum 12), permet de classer arbitrairement la matière première étudiée selon le barème d'interprétation suivant :

I.I.M	Classe
I.I.M < 0.20	Non irritante (NI)
0.20 ≤ I.I.M < 0.50	Légèrement irritante (LI)
0.50 ≤ I.I.M < 1	Moyennement irritante (MI)
I.I.M ≥ 1	Irritante (I)

Les valeurs individuelles et la catégorie de matières premières à laquelle appartient la matière première étudiée ont également été prises en compte pour une conclusion adaptée dans les conditions de l'essai (24 heures sous pansement occlusif).

#### \*Références bibliographiques :

- « Les essais cliniques en dermatologie », *Thérapie*, 1991, Tome 46, pages 183 à 187
- « Dermato-allergologie de contact », G. DUCOMBS, Editions MASSON, 1988 pages 13 à 16 ; 36-37
- « Dermatotoxicology Methods : The laboratory worker's VADEMECUM » ; N. MARZULLI – H. MAIBACH. Ed. Taylor & Francis, 1998.

**4 - RESULTATS**

Les résultats individuels des lectures à chaque temps expérimental sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

**PYRENOÏNE LOT 2.05.198**  
(patch test 24 heures occlusif – pure)

SUJETS					LECTURES									
N°	Identification	Age	Sexe (1)	Type de peau	Lecture 30 minutes après enlèvement du patch				Lecture 24 heures après enlèvement du patch					
					Témoin		Matière première		Modification de structure	Témoin		Matière première		Modification de structure
					E	O	E	O		E	O	E	O	
16S02	FEV Mi	55	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0	0	-
18S02	LAR Cl	55	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
19S02	SCA La	21	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
20S02	SAN Va	30	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
21S02	GUI Al	19	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
23S02	PIC Pa	57	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
24S02	TAN So	21	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
25S02	SER Fr	45	F	Normale	0.5	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
26S02	BER So	21	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
27S02	FOR Gi	51	M	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0	0	-
30S02	LOM Fr	38	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	1	0	-
31S02	KHA Gr	19	M	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
Age moyen		36	I.I.M		0.04		0.21		-	0		0.17		-

I.I.M	0.17	0.17
Résultats	non irritante	non irritante

(1) : M = masculin  
F = féminin

Remarque : Le volontaire n°25S02 a présenté une très légère réaction érythémateuse au niveau de la cupule témoin 30 minutes après le retrait des patches. Cette réaction ayant disparu à 24 heures, le sujet est inclus dans le calcul.

Le calcul de l'I.I.M est effectué par différence entre le score de la matière première et le score témoin.

*PALMER Research*

*Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004*

## 5 - CONCLUSION

30 minutes après l'enlèvement du patch occlusif, quatre volontaires (n°16S02, n°21S02, n°27S02 et n°30S02) ont présenté un très léger érythème.

A la lecture 24 heures, un très léger à léger érythème était toujours présent chez les sujets n°21S02 et n°30S02. Un très léger érythème retardé était constaté chez le volontaire n°25S02.

A la lecture 4 jours, plus aucune réaction n'était constatée.

Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été observé.


Dans les conditions expérimentales retenues, on peut donc conclure que la matière première PYRENOÏNE LOT 2.05.198 testée sous contrôle dermatologique, et appliquée pure et localement sous pansement occlusif pendant 24 heures, sur la peau de 12 volontaires adultes, est classée non irritante selon la cotation de l'IIM.

Dr Yvette WELTERT  
Dermatologue



PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004**STUDY SUMMARY REPORT**

Sponsor: SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE		Raw material: PYRENOÏNE LOT 2.05.198
Address: ZI – BP 65 22260 PONTRIEUX FRANCE		PALMER Research code: 58362
<i>EVALUATION OF THE ACUTE CUTANEOUS TOLERANCE OF A RAW MATERIAL ON ADULT VOLUNTEERS: 24-HOUR SINGLE PATCH TEST UNDER DERMATOLOGICAL CONTROL</i>		
Study number:	1030478PA	
Study dates:	from January 7 to January 9, 2004.	
Study place:	PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 – B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE Cedex - FRANCE	
Objective:	Determination of the acute skin tolerance of a raw material by application under occlusive patch over a 24-hour period on the adult volunteer.	
Methodology:	Open Study.	Number of subjects: 12.
Included criteria:	Skin without any dermatological lesion, non allergic volunteer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Application duration: 24 hours.</li> <li>• Condition of application: pure.</li> </ul>
Evaluation criteria:	Calculation of the mean irritation index:  $\text{M.I.I.} = \frac{\text{total cutaneous reactions score (erythema + edema)}}{\text{number of volunteers}}$ Skin responses are scored from 0 to 3.	
Analysis:	Classification of the raw material according to its M.I.I.:  if M.I.I. < 0.20 : Non irritating if $0.20 \leq \text{M.I.I.} < 0.50$ : Slightly irritating if $0.50 \leq \text{M.I.I.} < 1$ : Moderately irritating if M.I.I. $\geq 1$ : Irritating	
Conclusion:	The irritation index of the raw material PYRENOÏNE LOT 2.05.198 is equal to 0.17 at the 30-minute reading and to 0.17 at the 24-hour reading.  Under these study conditions, the raw material is classified <u>non irritating</u> , according to the calculation of the MII.	
Dr Yvette WELTERT, Dermatologist		



**Memorandum**

**TO:** Bart Heldreth, Ph.D.  
Executive Director - Cosmetic Ingredient Review (CIR)

**FROM:** Carol Eisenmann, Ph.D.  
Personal Care Products Council

**DATE:** September 11, 2018

**SUBJECT:** Macrocystis Pyrifera Extract

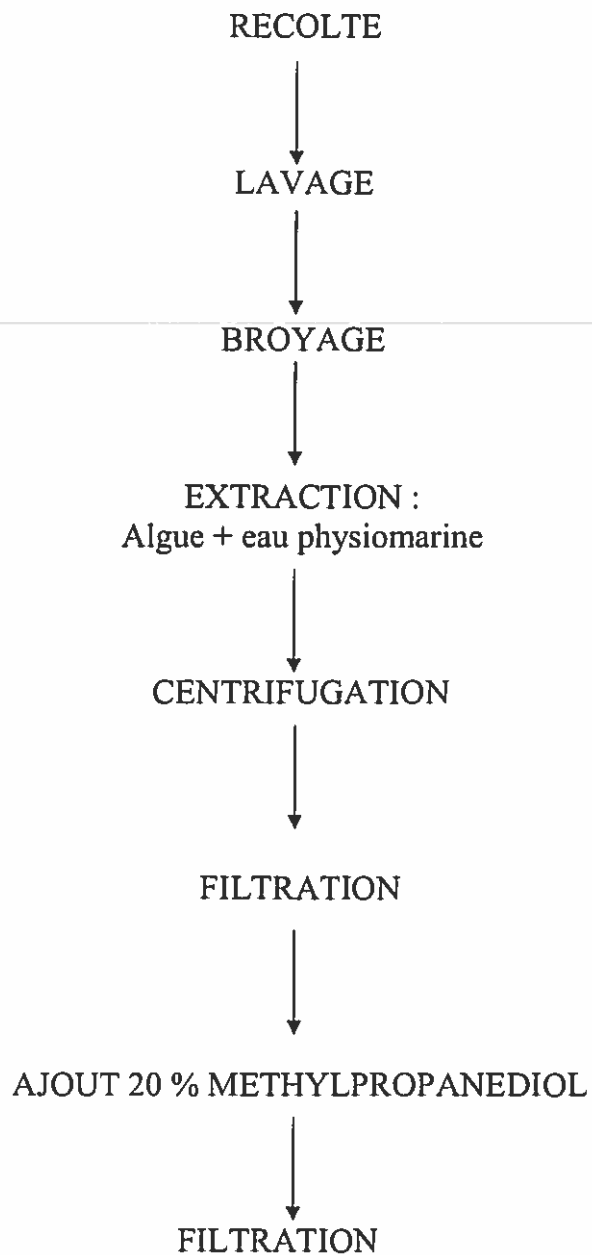
---

Biotech Marine. 2005. Synopsis de fabrication - Macrocystis Pyrifera DJ (extracted in water).

Biotech Marine. 2009. Macrocystis Pyrifera DG (Macrocystis Pyrifera Extract - extracted in water with added Methylpropanediol).



**SYNOPSIS DE FABRICATION –  
MACROCYSTIS PYRIFERA DJ**





Date de mise à jour : 05/10/2010

# MACROCYSTIS PYRIFERA DJ

CTFA / INCI NAME : Aqua/Water – Macrocyctis Pyrifera Extract – Methyl Propanediol

CAS : 7732.18.5 – 92128.82.0 – 2163.42.0

EINECS : 231.791.2 – 295.780.4

## DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Aspect <i>Aspect</i>	MO PHY 002	Liquide limpide <i>Limpid liquid</i>
Couleur <i>Colour</i>	MO PHY 002	Jaune clair à jaune <i>Pale Yellow to yellow</i>
Odeur <i>Odour</i>	MO PHY 002	Caractéristique <i>Characteristic</i>
pH	MO PHY 009	3,3 - 5,5
Densité (20°C) <i>Density</i>	MO PHY 024	1,005 - 1,025
Indice de réfraction(20°C) <i>Refractive index</i>	MO PHY 008	1,353 <sub>0</sub> - 1,363 <sub>0</sub>
Extrait sec (1g-4 heures à 105°C) <i>Dry extract</i>	MO PHY 033	1 - 3 %
Spectre UV <i>UV spectrum</i>	MO PHY 013	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Spectre IR <i>IR spectrum</i>	MO PHY 011	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Métaux lourds <i>Heavy metals (mg/kg)</i>		
- Arsenic mineral <i>- Mineral arsenic</i>		< 5
- Cadmium <i>- Cadmium</i>		< 10
- Plomb <i>- Lead</i>		< 5
- Nickel <i>- Nickel</i>		< 2
- Argent <i>- Silver</i>		< 5

Iodine &lt; 5 ppm

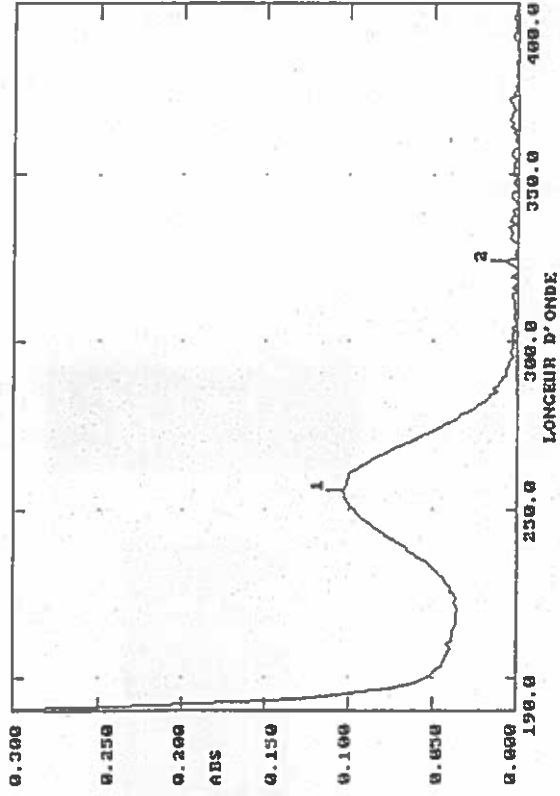
CERTIFIE CONFORME  
CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
RESPONSABLE DU LABORATOIRE DE PHYSICO-CHIMIE : M. LE BRETON  
PHYSICOCHEMICAL LABORATORY MANAGER

UV310 SPECTROPHOTOMETRE UV-VISIBLE v6.56 PAGE 1

DATE :15/04/08 SERIE No :LR4601 ID :SPECTRE UV  
HEURE:13:12:46 OPERATEUR: N°ECHANTILLON:TEMOIN

TYPE SPECTRE: INTELLIGENTVITESSE:NORMAL ENTRE 2 VAL:1.0nm  
LIGNE BASE:OPERATEUR FENTE:1.5nm CHANGER LAMPE:315nm

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
λnm 256.0 324.0  
ABS 0.103 0.007



15.Avr 2008 11:56  
Modelle balance X5204  
Plate-forme SHR: 1120092943  
Terminal SHR: 1128092743  
Lot H MacroCystis  
E.233 9

Signature EF

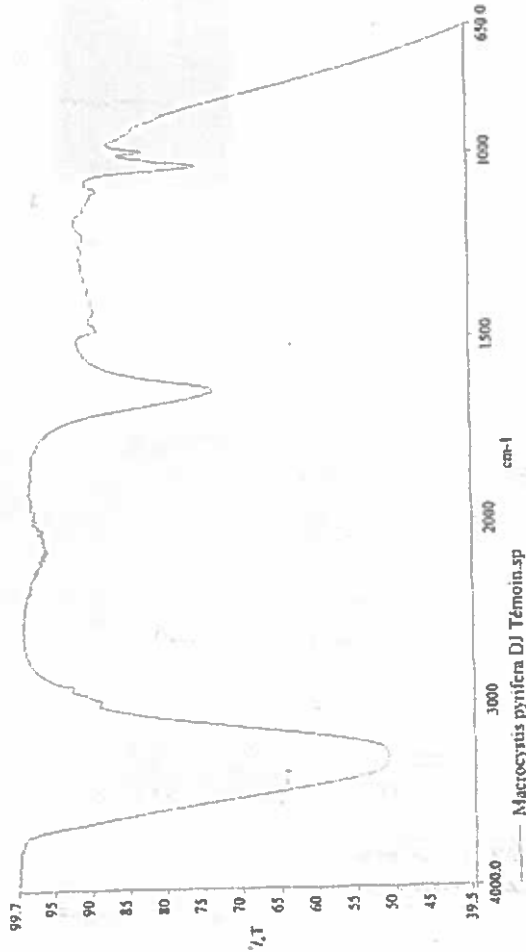
Date: mardi 8 avril 2008

SPECTRE IRTF

PERKIN ELMER

SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774

Accessoire ATR Universel N° 7031330



MacroCystis pyriform DJ Témoins.sp



## MACROCYSTIS PYRIFERA DJ

CTFA / INCI NAME : Aqua/Water – Macrocyctis Pyrifera Extract – Methyl Propanediol  
 CAS : 7732.18.5 – 92128.82.0 – 2163.42.0  
 EINECS : 231.791.2 – 295.780.4

DONNEES MICROBIOLOGIQUES  
 MICROBIOLOGICAL DATA  
 Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Germes totaux* Total germs*	MO MIC 002	< 100
Germes Pathogènes Pathogens		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012	Absence None
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010	Absence None
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011	Absence None
- <i>Enterobacteriaceae</i>	MO MIC 020	< 100
Levures / Moisissures* Yeasts / Moulds*	MO MIC 021	< 100

\*Les résultats sont exprimés en (UFC/ml) pour les liquides et (UFC/g) pour les solides

CERTIFIE CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 RESPONSABLE DU LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE : M. QUINTIN  
 MICROBIOLOGICAL LABORATORY MANAGER

02 NOV. 2009



**Memorandum**

**TO:** Bart Heldreth, Ph.D.  
Executive Director - Cosmetic Ingredient Review (CIR)

**FROM:** Carol Eisenmann, Ph.D.  
Personal Care Products Council

**DATE:** September 11, 2018

**SUBJECT:** Pelvetia Canaliculata Extract

Biotech Marine. 2017. Manufacturing process Phycol™ PC BG/PF (Pelvetia Canaliculata Extract in Butylene Glycol and Water).

Biotech Marine. 2017. Phycol™ PC BG/PF (Pelvetia Canaliculata Extract in Butylene Glycol and Water) Physico-chemical data.

Palmer Research. 2004. Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière première chez le volontaire adulte: Patch-test 24 heures occlusif sous contrôle dermatologique (Phycol PC BG Pelvetia Canaliculata Extract in Butylene Glycol and Water).

Biotech Marine. 2017. Manufacturing process Phycol™ PC (Pelvetia Canaliculata Extract in Water and Propylene Glycol).

Biotech Marine. 2017. Phycol™ PC (Pelvetia Canaliculata Extract in Water and Propylene Glycol) Physico-chemical data.

Palmer Research. 2004. Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière première chez le volontaire adulte: Patch-test 24 heures occlusif sous contrôle dermatologique (Phycol PC BG Pelvetia Canaliculata Extract in Water and Propylene Glycol).

Biotech Marine. 2017. Manufacturing process Ambre Oceane™ 2C (Pelvetia Canaliculata Extract in Water).

Biotech Marine. 2015. Ambre Oceane™ 2C (Pelvetia Canaliculata Extract in Water) Physico-chemical data.

Cosderma Laboratoires. 2009. Checking on human beings of the cutaneous tolerance of a cosmetic product after single application under patch: Patch test 24 h (Ambre Oceane 2C - Pelvetia Canaliculata Extract in Water).

Essex Testing Clinic, Inc. 2002. Clinical safety evaluation repeated insult patch test Pelvetiane (Ambre Oceane 2C - Pelvetia Canaliculata Extract in Water).

Biotech Marine. 2015. Manufacturing process Ambre Oceane™ SPE (Pelvetia Caliculata Extract in Water).

Biotech Marine. 2018. Ambre Oceane™ SPE (Pelvetia Canaliculata Extract in Water) Physico-chemical data.



BiotechMarine - Z.I. - B.P.72 - 22260 Pontrieux (FR)  
Tel.: +33 (0)2 96 95 31 32 - Fax: +33 (0)2 96 95 31 30  
[www.biotechmarine.com](http://www.biotechmarine.com)

## MANUFACTURING PROCESS PHYCOL™ PC BG/PF

HARVESTING / IDENTIFICATION (*PELVETIA CANALICULATA*)

↓  
WASHING

↓  
DRYING

↓  
GRINDING

↓  
EXTRACTION WITH THE SOLVENTS  
VEGETABLE BUTYLENE GLYCOL & WATER

↓  
FILTRATION

↓  
QUALITY CONTROL

↓  
PACKAGING

↓  
QUALITY CONTROL

**Production Manager**  
**Jean-Marc CATROUX**

10/8/17



Date de mise à jour / Updated date : 07/09/2017

## PHYCOL™ PC BG/PF

INCI NAME: Butylene Glycol - Aqua/Water - Pelvetia Canaliculata extract

CAS N°: 107-88-0 -7732-18-5 - 90046-12-1

EC N°: 203-529-7 (EINECS) -231-791-2 (EINECS) - 607-055-5

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Aspect <i>Aspect</i>	MO PHY 002	Liquide limpide <i>Limpid liquid</i>
Couleur <i>Colour</i>	MO PHY 002	Jaune brun à brun <i>Yellow brown to brown</i>
Odeur <i>Odour</i>	MO PHY 002	Caractéristique <i>Characteristic</i>
pH	MO PHY 009	5,0 – 7,0
Densité (20°C) <i>Density</i>	MO PHY 024	1,015 – 1,045
Indice de réfraction (20°C) <i>Refractive index</i>	MO PHY 008	1,385 <sub>0</sub> – 1,405 <sub>0</sub>
Extrait sec (1g – 4 heures à 105°C) <i>Dry extract</i>	MO PHY 033	1,0 – 3,0 %
Butylène Glycol Végétal <i>Vegetable Butylene Glycol</i>	MO PHY 001	48,0 – 52,0 %
Teneur en eau <i>Water content</i>	MO PHY 018	48,0 – 52,0 %
Spectre UV <i>UV spectrum</i>	MO PHY 013	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Spectre IR <i>IR spectrum</i>	MO PHY 011	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>



## PHYCOL™ PC BG/PF

INCI NAME: Butylene Glycol - Aqua/Water - Pelvetia Canaliculata extract

CAS N°: 107-88-0 -7732-18-5 - 90046-12-1

EC N°: 203-529-7 (EINECS) -231-791-2 (EINECS) - 607-055-5

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

#### CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS

#### STANDARD STANDARD

#### Métaux lourds\*

Heavy metals\* (mg/kg)

- Arsenic < 3

- Arsenic

-Cadmium < 3

-Cadmium

-Plomb < 5

-Lead

-Nickel < 2

-Nickel

-Argent < 5

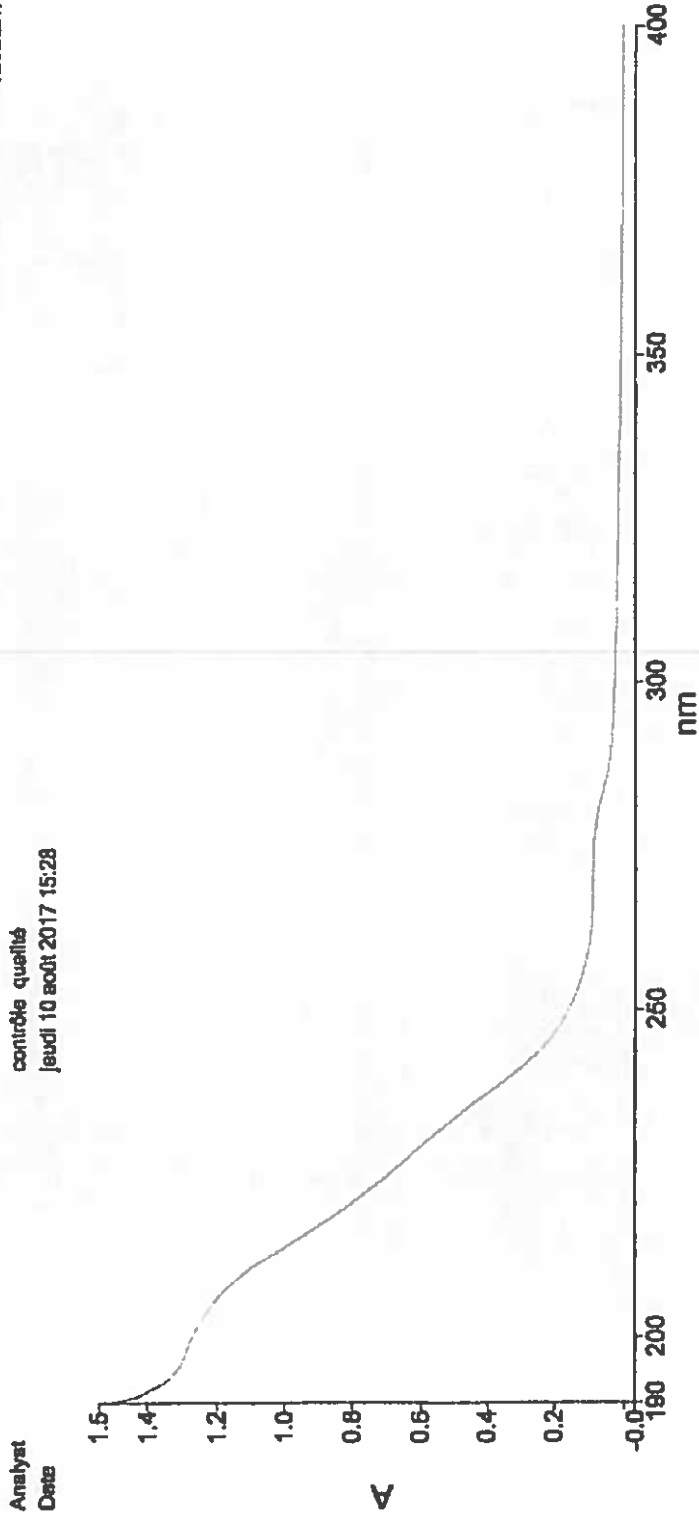
-Silver

Iodine < 10 ppm

\* Teneurs garanties sous contrôle statistique / Contents guaranteed under statistical control

PerkinElmer UV WinLab Data Processor and Viewer Version 1.00.00  
10/08/2017 15:28

contrôle qualité  
jeudi 10 août 2017 15:28



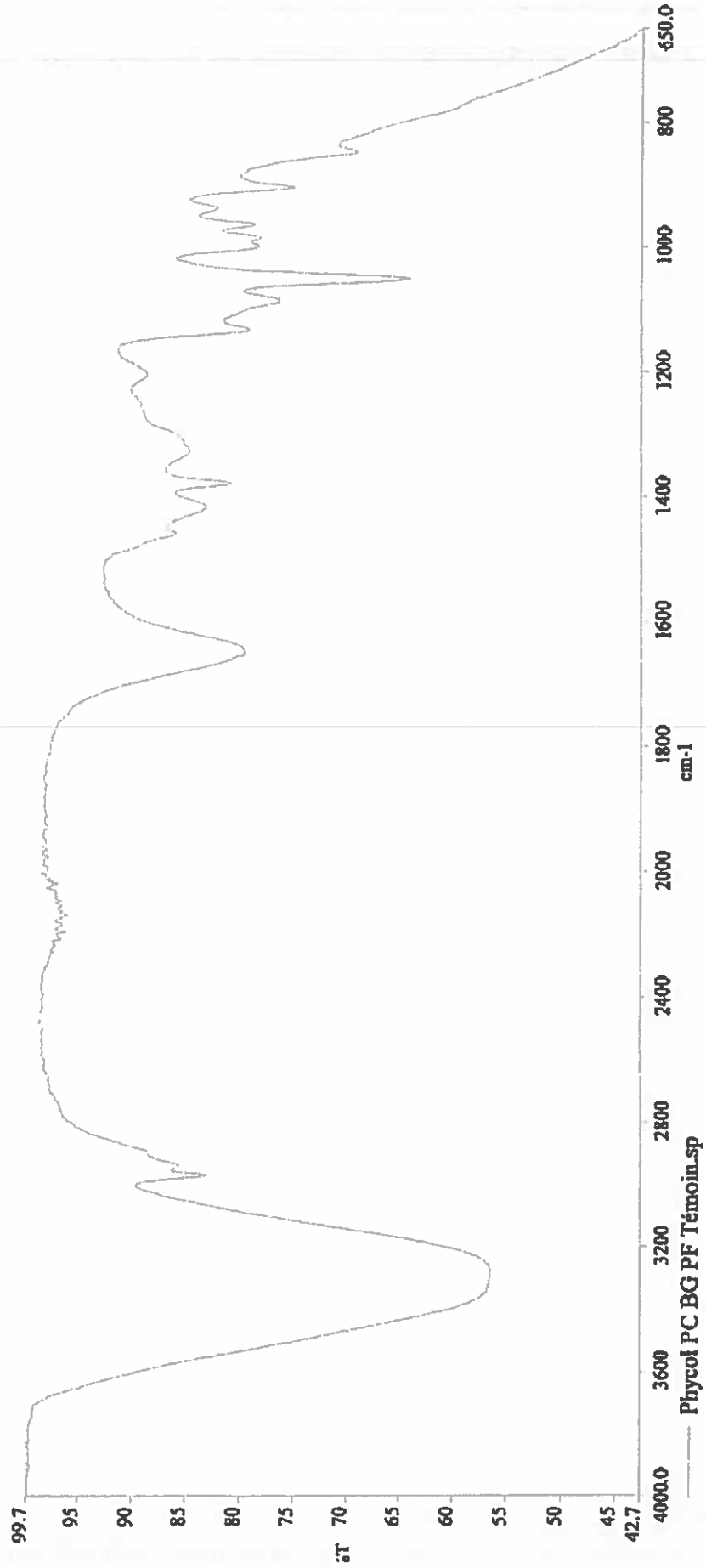
Sample Name	Description
Phycol PC BG PF tamoin.SAMPLE	

Date: jeudi 10 août 2017

SPECTRE IRFT

SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774 - PERKIN ELMER

Accessoire ATR Universel N° 7031330





## PHYCOL™ PC BG/PF

INCI NAME: Butylene Glycol - Aqua/Water - Pelvetia Canaliculata extract

CAS N°: 107-88-0 -7732-18-5 - 90046-12-1

EC N°: 203-529-7 (EINECS) -231-791-2 (EINECS) - 607-055-5

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
<b>Germes totaux**</b> <i>Total germs**</i>	MO MIC 002 / NF EN ISO 21149	<b>&lt; 100</b>
<b>Germes Pathogènes</b> <i>Pathogens</i>		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012 / NF EN ISO 22718	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010 / NF EN ISO 18416	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011 / NF EN ISO 22717	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Escherichia coli</i>	MO MIC 025 / NF EN ISO 21150	<b>Absence</b> <i>None</i>
<b>Levures / Moisissures**</b> <i>Yeasts / Moulds**</i>	MO MIC 021 / NF EN ISO 16212	<b>&lt; 100</b>

\*\* Les résultats sont indiqués en UFC/mL pour les liquides et en UFC/g pour les solides

\*\* Results are indicated in CFU/mL for the liquids and in CFU/g for the solids

CONFORME  
CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
RESPONSABLE CONTROLE QUALITE:  
C. CORVELLEC  
QUALITY CONTROL MANAGER

CONFORME  
CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
COORDINATRICE ASSURANCE QUALITE :  
M. TANNIOU  
QUALITY ASSURANCE COORDINATOR

07 SEP. 2017

07 SEP. 2017



**Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière  
première chez le volontaire adulte :  
Patch-test 24 heures occlusif  
sous contrôle dermatologique**

*Version n° 01/004 du 16 janvier 2004*

**GRUPE  
DERMSCAN**



**Etude : 1030478PA**

**Matière première : PHYCOL PC BG  
LOT 3.07.197 (58356)**



SIEGE SOCIAL - LYON I  
27, boulevard de la République 1710  
D.P. 2102  
69603 VILLEURBANNE Cedex  
FRANCE  
Tél : 33 (0)4 72 82 60 88  
Fax : 33 (0)4 72 82 60 83

LORDEAUX  
Perc. Ind. 1-3, rue du Golf  
33700 MERIGNAC  
FRANCE  
Tél : 33 (0)5 56 34 75 55  
Fax : 33 (0)5 56 34 75 54

www.palmerdermscan.com  
http://www.palmerdermscan.com

**Promoteur: SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE  
ZI - BP 65  
22260 PONTRIEUX  
FRANCE**


*Lyon, le 16 janvier 2004*

<b>SOMMAIRE</b>
-----------------

<b>RESUME DU RAPPORT D'ETUDE.....</b>	<b>3</b>
<b>1 - INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 - Volontaires.....</b>	<b>5</b>
3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus.....	5
3.1.2 - Critères d'inclusion.....	5
3.1.3 - Critères de non-inclusion .....	5
<b>3.2 - Méthodologie.....</b>	<b>6</b>
3.2.1 - Matériel, dose, durée .....	6
3.2.2 - Lectures.....	6
3.2.3 - Interprétation des résultats.....	7
<b>4 - RESULTATS .....</b>	<b>8</b>
<b>5 - CONCLUSION.....</b>	<b>9</b>
<b>STUDY SUMMARY REPORT .....</b>	<b>10</b>

PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004**RESUME DU RAPPORT D'ETUDE**

<b>Promoteur :</b> <b>SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE</b>		<b>Matière première:</b> <b>PHYCOL PC BG LOT 3.07.197</b>	
<b>Adresse :</b> ZI - BP 65 22260 PONTRIEUX FRANCE		<b>Code PALMER Research :</b> 58356	
<b>ETUDE DE LA TOLERANCE CUTANEE AIGUE D'UNE MATIERE PREMIERE CHEZ LE VOLONTAIRE ADULTE : PATCH-TEST 24 HEURES OCCLUSIF SOUS CONTRÔLE DERMATOLOGIQUE</b>			
<b>Numéro d'étude :</b>	1030478PA		
<b>Dates de l'étude :</b>	du 7 au 9 janvier 2004.		
<b>Lieu de l'étude :</b>	PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 - B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE CEDEX - FRANCE		
<b>Objectif :</b>	Déterminer le potentiel irritant primaire d'une matière première après application unique sous pansement occlusif pendant 24 heures chez le volontaire adulte.		
<b>Méthodologie :</b>	Etude en ouvert.	Nombre de sujets : 12.	
<b>Critères d'inclusion :</b>	Peau indemne de toute lésion dermatologique, sujet non allergique.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de l'application : 24 heures.</li> <li>• Condition d'utilisation : pure.</li> </ul>	
<b>Critères d'évaluation :</b>	Détermination du score d'irritation moyen :  $\text{I.I.M} = \frac{\text{score total des réactions (érythème + œdème)}}{\text{nombre total de volontaires}}$ Les réactions sont cotées de 0 à 3.		
<b>Méthodes d'analyse :</b>	Classement de la matière première en fonction de son I.I.M :  Si I.I.M < 0,20 : Non Irritante Si $0,20 \leq \text{I.I.M} < 0,50$ : Légèrement Irritante Si $0,50 \leq \text{I.I.M} < 1$ : Moyennement Irritante Si I.I.M $\geq 1$ : Irritante		
<b>Conclusion :</b>	L'indice d'irritation moyen de la matière première PHYCOL PC BG LOT 3.07.197 est égal à 0.17 (non irritante) à la lecture 30 minutes et à 0.21 (légèrement irritante) à la lecture 24 heures.		
<b>Investigateur :</b> Dr Yvette WELTERT, Dermatologue			

**PALMER Research**

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004

## 1 - INTRODUCTION

A la demande de la société SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE - ZI - BP 65 - 22260 PONTRIEUX - FRANCE, nous avons évalué sur 12 volontaires adultes, la tolérance cutanée aiguë ou potentiel irritant de la matière première:

PHYCOL PC BG LOT 3.07.197

après application unique sur la peau du dos (zone scapulaire), sous pansement occlusif maintenu pendant 24 heures (patch-test 24 heures).

Cet essai a été réalisé "en ouvert" selon la méthodologie des essais épicutanés sous occlusion.

Pour réaliser cette étude, nous avons reçu le 5 décembre 2003 un échantillon de la matière première que nous avons référencé sous le code PALMER Research 58356.

L'essai a commencé le 7 janvier pour s'achever le 9 janvier 2004.

## 2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS

L'étude faisant l'objet du présent rapport a été conduite sous ma responsabilité, en conformité avec le protocole expérimental et dans le respect des règles des Bonnes Pratiques Cliniques. Toutes les observations et les données numériques recueillies au cours de cet essai sont rapportées dans le présent document.

Après relecture et en tant qu'Investigateur, je certifie ces données conformes à la réalité des résultats obtenus.

Docteur Yvette WELTERT, *Dermatologue.*

Date : 30 01 04      Signature :



Ce rapport a été audité par la personne en charge du Contrôle Qualité. Il est considéré comme étant le reflet exact des données générées et des procédures en vigueur en rapport avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

Date : 03.02.04

Nom : BILLNET-DUJARD Séverine

Signature :



### **3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

L'essai a été réalisé conformément au mode opérationnel référencé « Patch test simple ».

#### **3.1 - Volontaires**

##### **3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus**

- ✓ 12 sujets ont été inclus dans l'essai,
- ✓ dont dix de sexe féminin et deux de sexe masculin,
- ✓ âgés de 19 à 57 ans (moyenne d'âge: 36 ans).

Tous les sujets devaient répondre aux critères d'inclusion et ne présenter aucun critère de non-inclusion, dont en particulier :

##### **3.1.2 - Critères d'inclusion**

- ✓ aucun antécédent d'intolérance ou d'allergie à une matière première,
- ✓ acceptation de signature du consentement éclairé de participation,
- ✓ phototype I à III.

##### **3.1.3 - Critères de non-inclusion**

- ✓ femme enceinte ou qui allaite ou prévoyant un début de grossesse en cours d'étude,
- ✓ pathologie cutanée sur la zone d'expérience (psoriasis, eczéma, vitiligo, pityriasis versicolor, acné, etc...),
- ✓ présence d'un traitement médicamenteux per os:
  - antihistaminiques, anti-inflammatoires et/ou antibiotiques < 1 semaine,
  - anti-tussifs et/ou corticoïdes < 4 semaines,
  - immunosuppresseur, rétinoïde et/ou anti-cancéreux < 6 mois,
- ✓ début, arrêt ou changement de traitement hormonal (y compris pilule contraceptive) < 1 mois et demi,
- ✓ exposition au soleil ou aux UV < 1 mois au niveau du dos,
- ✓ personne présentant une peau hyper irritable,
- ✓ personne présentant une pilosité importante, des taches de rousseur, des grains de beauté ou un tatouage au niveau du dos,
- ✓ sujet atteint d'une maladie grave ou évolutive,
- ✓ usage immodéré de l'alcool ou du tabac.

PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004**3.2 - Méthodologie****3.2.1 - Matériel, dose, durée**

La matière première a été appliquée dans les conditions suivantes :

Zone:	PHYCOL PC BG LOT 3.07.197
Type de Patch tests:	zone scapulaire
Dose*:	Finn Chamber® 8mm (50mm <sup>2</sup> ) occlusif
Condition de l'application:	approximativement 0.02ml
Durée de l'application:	pure, imprégnant une rondelle de papier filtre
Control:	24 heures
	patch sans produit

\* **Note:** La raison du choix de la dose est conditionnée par la capacité de la cupule, indiquée par le fabricant des "Finn Chambers®".

**3.2.2 - Lectures**

Les examens macroscopiques cutanés ont été réalisés dans les mêmes conditions, en particulier au niveau de l'éclairage (lampe « lumière du jour »), 30 minutes après l'enlèvement des patches. En l'absence de toute réaction cutanée locale à la lecture de 30 minutes après enlèvement du pansement, l'essai a été arrêté. Cependant, il a été demandé à chaque volontaire de vérifier le lendemain l'absence de réaction. Dans le cas d'une réaction visible, le sujet devait revenir au centre, des lectures pouvant être effectuées jusqu'à réversibilité des réactions cutanées.

Les cotations des éventuelles réactions d'irritation sur chaque site ayant reçu la matière première étudiée ont été réalisées comparativement au site sans produit, selon les échelles numériques suivantes :

**Erythème « E » :**

- E = 0 : absence d'érythème.
- E = 0.5: érythème très léger (à peine perceptible : coloration rosée discrète d'une partie de la surface testée).
- E = 1 : érythème léger (coloration rosée discrète de toute la surface testée ou bien visible sur une partie de la surface testée).
- E = 2 : érythème net (érythème net couvrant toute la surface testée).
- E = 3 : érythème important (érythème intense couvrant toute la surface testée ou érythème diffusant en dehors de la surface testée)

**Oedème « O » :**

- O = 0 : absence d'oedème
- O = 0.5: oedème très léger (palpable, à peine visible)
- O = 1 : oedème léger (palpable et visible)
- O = 2 : oedème net avec ou sans présence de papule(s) ou vésicule(s)
- O = 3 : oedème important (surface débordant la zone d'application) avec ou sans présence de vésicules ou de bulle(s).

**PALMER Research**Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004

Les modifications de structure cutanée (dessèchement, rugosité, épaissement, réflectivité) pouvant être liées à la nature même de la matière première étudiée ou à l'un des ingrédients, ont fait l'objet d'une description clinique dont l'intensité de chaque modification a été appréciée selon le barème :

- 0,5 = douteux
- 1 = léger
- 2 = net
- 3 = important

### 3.2.3 – Interprétation des résultats

L'analyse et l'interprétation des résultats ont été réalisées en fonction des données obtenues dans les conditions expérimentales, à chaque temps de lecture.

Elles sont descriptives et complétées par le calcul d'un indice d'irritation moyen (I.I.M) à chaque temps de lecture, selon le rapport :

$$\text{I.I.M} = \frac{\Sigma \text{ des cotations (érythème + œdème)}}{\text{Nombre de sujets}}$$

Cet indice ainsi obtenu (maximum 12), permet de classer arbitrairement la matière première étudiée selon le barème d'interprétation suivant :

I.I.M	Classe
I.I.M < 0.20	Non irritante (NI)
0.20 ≤ I.I.M < 0.50	Légèrement irritante (LI)
0.50 ≤ I.I.M < 1	Moyennement irritante (MI)
I.I.M ≥ 1	Irritante (I)

Les valeurs individuelles et la catégorie de matières premières à laquelle appartient la matière première étudiée ont également été prises en compte pour une conclusion adaptée dans les conditions de l'essai (24 heures sous pansement occlusif).

#### \*Références bibliographiques :

- « Les essais cliniques en dermatologie », *Thérapie*, 1991, Tome 46, pages 183 à 187
- « Dermato-allergologie de contact », G. DUCOMBS, Editions MASSON, 1988 pages 13 à 16 ; 36-37
- « Dermatotoxicology Methods : The laboratory worker's VADEMECUM » ; N. MARZULLI - H. MAIBACH. Ed. Taylor & Francis, 1998.

PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004**4 - RESULTATS**

Les résultats individuels des lectures à chaque temps expérimental sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

PHYCOL PC BG LOT 3.07.197  
(patch test 24 heures occlusif – pure)

SUJETS					LECTURES									
N°	Identification	Age	Sexe (1)	Type de peau	Lecture 30 minutes après enlèvement du patch				Lecture 24 heures après enlèvement du patch					
					Témoin		Matière première		Modification de structure	Témoin		Matière première		Modification de structure
					E	O	E	O		E	O	E	O	
16S02	FEV Mi	55	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
18S02	LAR Cl	55	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
19S02	SCA La	21	F	Normale	0	0	1	0	-	0	0	0.5	0	-
20S02	SAN Va	30	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
21S02	GUI Al	19	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0	0	-
23S02	PIC Pa	57	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
24S02	TAN So	21	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
25S02	SER Fr	45	F	Normale	0.5	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
26S02	BER So	21	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0.5	0	-
27S02	FOR Gi	51	M	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0.5	0	-
30S02	LOM Fr	38	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
31S02	KHA Gr	19	M	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
Age moyen		36	I.I.M		0.04	0.21		-	0	0.21		-		

I.I.M	0.17	0.21
Résultats	non irritante	légèrement irritante

(1) : M = masculin  
F = féminin

Remarque : Le volontaire n°25S02 a présenté une très légère réaction érythémateuse au niveau de la cupule témoin 30 minutes après le retrait des patchs. Cette réaction ayant disparu à 24 heures, le sujet est inclus dans le calcul.

Le calcul de l'I.I.M est effectué par différence entre le score de la matière première et le score témoin.

**PALMER Research**

*Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004*

**5 - CONCLUSION**

30 minutes après l'enlèvement du patch occlusif, trois volontaires (n°19S02, n°21S02 et n°31S02) ont présenté un très léger à léger érythème.  
A la lecture 24 heures, un très léger à léger érythème était toujours observé chez les sujets n°19S02 et n°31S02. Un très léger érythème retardé était noté chez les sujets n°25S02, n°26S02 et n°30S02.  
A la lecture 4 jours, plus aucune réaction n'était constatée.

Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été observé.


Dans les conditions expérimentales retenues, on peut donc conclure que la matière première PHYCOL PC BG LOT 3.07.197 testée sous contrôle dermatologique, et appliquée pure et localement sous pansement occlusif pendant 24 heures, sur la peau de 12 volontaires adultes, est classée non irritante à la lecture 30 minutes et légèrement irritante à la lecture 24 heures selon la cotation de l'IIM.

**Dr Yvette WELTERT**  
*Dermatologue*



PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004STUDY SUMMARY REPORT

Sponsor: SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE		Raw material: PHYCOL PC BG LOT 3.07.197
Address: ZI - BP 65 22260 PONTRIEUX FRANCE		PALMER Research code: 58356
<b>EVALUATION OF THE ACUTE CUTANEOUS TOLERANCE OF A RAW MATERIAL ON ADULT VOLUNTEERS: 24-HOUR SINGLE PATCH TEST UNDER DERMATOLOGICAL CONTROL</b>		
Study number:	1030478PA	
Study dates:	from January 7 to January 9, 2004.	
Study place:	PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 - B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE Cedex - FRANCE	
Objective:	Determination of the acute skin tolerance of a raw material by application under occlusive patch over a 24-hour period on the adult volunteer.	
Methodology:	Open Study.	Number of subjects: 12.
Included criteria:	Skin without any dermatological lesion, non allergic volunteer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Application duration: 24 hours.</li> <li>• Condition of application: pure.</li> </ul>
Evaluation criteria:	Calculation of the mean irritation index:  $M.I.I. = \frac{\text{total cutaneous reactions score (erythema + edema)}}{\text{number of volunteers}}$ Skin responses are scored from 0 to 3.	
Analysis:	Classification of the raw material according to its M.I.I.:  if $M.I.I. < 0.20$ : Non irritating if $0.20 \leq M.I.I. < 0.50$ : Slightly irritating if $0.50 \leq M.I.I. < 1$ : Moderately irritating if $M.I.I. \geq 1$ : Irritating	
Conclusion:	The irritation index of the raw material PHYCOL PC BG LOT 3.07.197 is equal to 0.17 (non irritating) at the 30-minute reading and to 0.21 (slightly irritating) at the 24-hour reading.	
Dr Yvette WELTERT, Dermatologist		



BiotechMarine - Z.I. - B.P.72 - 22260 Pontrieux (FR)  
Tel.: +33 (0)2 96 95 31 32 - Fax: +33 (0)2 96 95 31 30  
[www.biotechmarine.com](http://www.biotechmarine.com)

## MANUFACTURING PROCESS PHYCOL™ PC

HARVESTING / IDENTIFICATION (*Pelvetia Canaliculata*)

↓  
WASHING

↓  
GRINDING

↓  
EXTRACTION WITH THE SOLVENTS  
WATER & PROPYLENE GLYCOL

← Addition of:  
-Methylparaben  
-Propylparaben

↓  
FILTRATION

↓  
QUALITY CONTROL

↓  
PACKAGING

↓  
QUALITY CONTROL

**Production Manager**  
**Jean-Marc CATROUX**

29/9/12

CONFIDENTIAL BIOTECHMARINE'S PROPERTY

An affiliate of the group  
**SEPPIC**

Date de mise à jour / Updated date : 01/12/2016



## PHYCOL™ PC

INCI NAME : Propylene glycol – Aqua / Water – Pelvetia canaliculata Extract

CAS : 57-55-6 – 7732-18-5 – 223751-75-5

EINECS : 200-338-0 – 231-791-2 – 607-055-5

### DONNEES PHYSICOCHEMISTIQUES

### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Aspect Aspect	MO PHY 002	Liquide limpide à légèrement opalescent <i>Limpid to slightly opalescent liquid</i>
Couleur Colour	MO PHY 002	Brun orange à brun rouge <i>Brown orange to brown red</i>
Odeur Odour	MO PHY 002	Caractéristique <i>Characteristic</i>
pH	MO PHY 009	5,0 – 7,0
Densité (20°C) Density	MO PHY 024	1,030 – 1,060
Indice de réfraction(20°C) Refractive index	MO PHY 008	1,380 <sub>0</sub> – 1,400 <sub>0</sub>
Extrait sec (1g – 4 heures à 105°C) Dry extract	MO PHY 033	1,0 – 3,0 %
Propylène glycol Propylene glycol	MO PHY 001	48,0 – 52,0 %
Teneur en eau Water content	MO PHY 018	48,0 – 52,0 %
Spectre UV UV spectrum	MO PHY 013	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Spectre IR IR spectrum	MO PHY 011	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Conservateurs Preservatives		
- POB méthyle <i>Methyl Paraben</i>	MO PHY 020	0,16 – 0,20 %
- POB propyle <i>Propyl Paraben</i>	MO PHY 020	0,03 – 0,06 %



## PHYCOL™ PC

INCI NAME : Propylene glycol – Aqua / Water – Pelvetia canaliculata Extract  
 CAS : 57-55-6 – 7732-18-5 – 223751-75-5  
 EINECS : 200-338-0 – 231-791-2 – 607-055-5

**DONNEES PHYSICOCHIMIQUES**  
**PHYSICO-CHEMICAL DATA**  
 Numéro de référence / Reference number : STANDARD

**CARACTERISTIQUES**  
**CHARACTERISTICS**

**STANDARD**  
**STANDARD**

**Métaux lourds\***

*Heavy metals\* (ppm)*

- |  |    |
|--|----|
| • <b>Arsenic minéral</b><br><i>Mineral arsenic</i> | <2 |
| • <b>Cadmium</b><br><i>Cadmium</i>                 | <3 |
| • <b>Plomb</b><br><i>Lead</i>                      | <5 |
| • <b>Nickel</b><br><i>Nickel</i>                   | <2 |
| • <b>Argent</b><br><i>Silver</i>                   | <5 |

*Iodine <10 ppm*

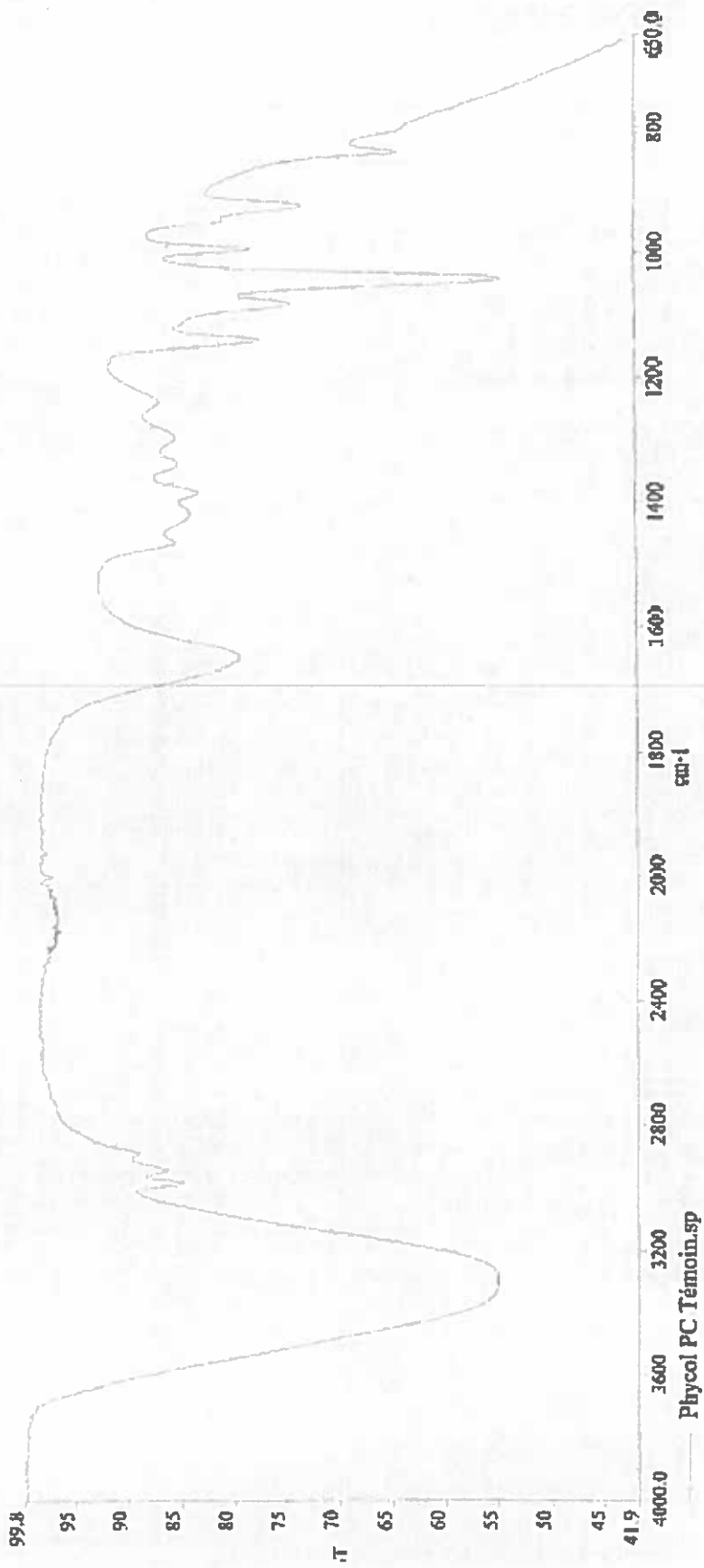
\* Teneurs garanties sous contrôle statistique / Contents guaranteed under statistical control

Date: jeudi 24 novembre 2016

SPECTRE IRFT

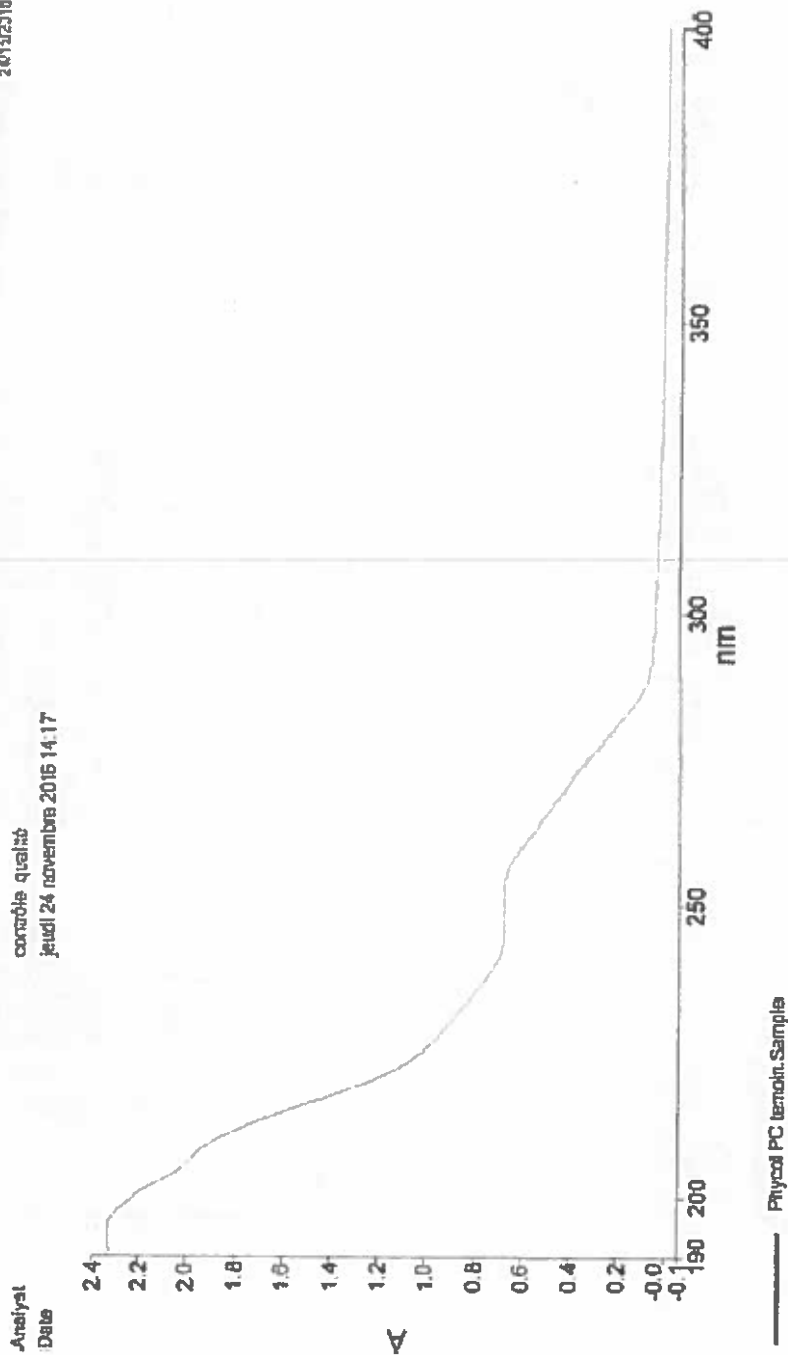
SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 7774 - PERKIN ELMER

Accessoire ATR Universel N° 7031330



PyWinEmr UV WinLab Data Processor and Viewer Version : 09.00  
26/11/2016 14:17

analyse qualitat  
jeudi 24 novembre 2016 14:17





## PHYCOL™ PC

INCI NAME : Propylene glycol – Aqua / Water – Pelvetia canaliculata Extract  
 CAS : 57-55-6 – 7732-18-5 – 223751-75-5  
 EINECS : 200-338-0 – 231-791-2 – 607-055-5

**DONNEES MICROBIOLOGIQUES**  
**MICROBIOLOGICAL DATA**  
 Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
<b>Germes totaux**</b> Total germs**	MO MIC 002 / NF EN ISO 21149	< 100
<b>Germes Pathogènes</b> Pathogens		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012 / NF EN ISO 22718	Absence None
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010 / NF EN ISO 18416	Absence None
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011 / NF EN ISO 22717	Absence None
- <i>Escherichia coli</i>	MO MIC 025 / NF EN ISO 21150	Absence None
<b>Levures / Moisissures**</b> Yeasts / Moulds**	MO MIC 021 / NF EN ISO 16212	< 100

\*\* Les résultats sont indiqués en UFC/mL pour les liquides et en UFC/g pour les solides  
 \*\* Results are indicated in CFU/mL for the liquids and in CFU/g for the solids

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 RESPONSABLE CONTROLE QUALITE: **P. SOUBIES**  
 QUALITY CONTROL MANAGER

01 DEC. 2016

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 COORDINATRICE ASSURANCE QUALITE : **M. TANNIOU**  
 QUALITY ASSURANCE COORDINATOR

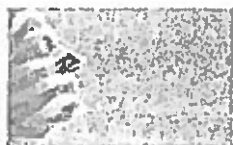
01 DEC. 2016



**Etude de la tolérance cutanée aiguë d'une matière  
première chez le volontaire adulte :  
Patch-test 24 heures occlusif  
sous contrôle dermatologique**

*Version n° 01/004 du 16 janvier 2004*

**GRUPE  
DERMSCAN**



DERMOCOM - LYON  
27, bd de l'Industrie 19/B  
B.P. 2132  
69100 VILLEURBANNE Cedex  
FRANCE  
Tél : 03 (0)4 72 82 60 88  
Fax : 03 (0)4 72 82 40 03

PONTRIEUX  
Pontrieux - C. r. du Golf  
43700 MÉRIGNAC  
FRANCE  
Tél : 03 (0)5 51 34 75 56  
Fax : 03 (0)5 51 34 75 52

Site : <http://www.dermscan.com>  
Internet : [www.dermscan.com](http://www.dermscan.com)

**Etude : 1030478PA**

**Matière première : PHYCOL PC  
LOT 3.07.196 (58355)**

**Promoteur: SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE  
ZI - BP 65  
22260 PONTRIEUX  
FRANCE**

*Lyon, le 16 janvier 2004*

**SOMMAIRE**

**RESUME DU RAPPORT D'ETUDE.....3**

**1 - INTRODUCTION .....4**

**2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS.....4**

**3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....5**

**3.1 - Volontaires.....5**

    3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus.....5

    3.1.2 - Critères d'inclusion.....5

    3.1.3 - Critères de non-inclusion.....5

**3.2 - Méthodologie.....6**

    3.2.1 - Matériel, dose, durée.....6

    3.2.2 - Lectures.....6

    3.2.3 - Interprétation des résultats.....7


**4 - RESULTATS .....8**

**5 - CONCLUSION.....9**

**STUDY SUMMARY REPORT .....10**

PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004**RESUME DU RAPPORT D'ETUDE**

<b>Promoteur :</b> <b>SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE</b>		<b>Matière première:</b> <b>PHYCOL PC LOT 3.07.196</b>	
<b>Adresse :</b> ZI – BP 65 22260 PONTRIEUX FRANCE		<b>Code PALMER Research :</b> 58355	
<b>ETUDE DE LA TOLERANCE CUTANEE AIGUE D'UNE MATIERE PREMIERE CHEZ LE VOLONTAIRE ADULTE : PATCH-TEST 24 HEURES OCCLUSIF SOUS CONTRÔLE DERMATOLOGIQUE</b>			
<b>Numéro d'étude :</b>	1030478PA		
<b>Dates de l'étude :</b>	du 7 au 9 janvier 2004.		
<b>Lieu de l'étude :</b>	PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 – B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE CEDEX – FRANCE		
<b>Objectif :</b>	Déterminer le potentiel irritant primaire d'une matière première après application unique sous pansement occlusif pendant 24 heures chez le volontaire adulte.		
<b>Méthodologie :</b>	Etude en ouvert.	Nombre de sujets : 12.	
<b>Critères d'inclusion :</b>	Peau indemne de toute lésion dermatologique, sujet non allergique.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de l'application : 24 heures.</li> <li>• Condition d'utilisation : pure.</li> </ul>	
<b>Critères d'évaluation :</b>	Détermination du score d'irritation moyen :  $\text{I.I.M} = \frac{\text{score total des réactions (érythème + œdème)}}{\text{nombre total de volontaires}}$ Les réactions sont cotées de 0 à 3.		
<b>Méthodes d'analyse :</b>	Classement de la matière première en fonction de son I.I.M :  Si I.I.M < 0,20 : Non Irritante Si $0,20 \leq \text{I.I.M} < 0,50$ : Légèrement Irritante Si $0,50 \leq \text{I.I.M} < 1$ : Moyennement Irritante Si I.I.M $\geq 1$ : Irritante		
<b>Conclusion :</b>	L'indice d'irritation moyen de la matière première PHYCOL PC LOT 3.07.196 est égal à 0.63 (moyennement irritante) à la lecture 30 minutes et à 0.33 (légèrement irritante) à la lecture 24 heures.		
<b>Investigateur :</b> Dr Yvette WELTERT, Dermatologue			

**PALMER Research**

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004

## 1 - INTRODUCTION

A la demande de la société SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE - ZI - BP 65 - 22260 PONTRIEUX - FRANCE, nous avons évalué sur 12 volontaires adultes, la tolérance cutanée aiguë ou potentiel irritant de la matière première:

**PHYCOL PC LOT 3.07.196**

après application unique sur la peau du dos (zone scapulaire), sous pansement occlusif maintenu pendant 24 heures (patch-test 24 heures).

Cet essai a été réalisé "en ouvert" selon la méthodologie des essais épicutanés sous occlusion.

Pour réaliser cette étude, nous avons reçu le 5 décembre 2003 un échantillon de la matière première que nous avons référencé sous le code PALMER Research 58355.

L'essai a commencé le 7 janvier pour s'achever le 9 janvier 2004.

## 2 - CERTIFICAT D'AUTHENTICITE DES RESULTATS

L'étude faisant l'objet du présent rapport a été conduite sous ma responsabilité, en conformité avec le protocole expérimental et dans le respect des règles des Bonnes Pratiques Cliniques. Toutes les observations et les données numériques recueillies au cours de cet essai sont rapportées dans le présent document.

Après relecture et en tant qu'Investigateur, je certifie ces données conformes à la réalité des résultats obtenus.  
Docteur Yvette WELTERT, *Dermatologue.*

Date : 30 01 04.

Signature :



Ce rapport a été audité par la personne en charge du Contrôle Qualité.  
Il est considéré comme étant le reflet exact des données générées et des procédures en vigueur en rapport avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

Date : 03.02.04

Nom : BRUNET -DUNAND Séverine

Signature :



### **3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

L'essai a été réalisé conformément au mode opérationnel référencé « Patch test simple ».

#### **3.1 - Volontaires**

##### **3.1.1 - Caractéristiques des sujets inclus**

- ✓ 12 sujets ont été inclus dans l'essai,
- ✓ dont dix de sexe féminin et deux de sexe masculin,
- ✓ âgés de 19 à 57 ans (moyenne d'âge: 36 ans).

Tous les sujets devaient répondre aux critères d'inclusion et ne présenter aucun critère de non-inclusion, dont en particulier :

##### **3.1.2 - Critères d'inclusion**

- ✓ aucun antécédent d'intolérance ou d'allergie à une matière première,
- ✓ acceptation de signature du consentement éclairé de participation,
- ✓ phototype I à III.

##### **3.1.3 - Critères de non-inclusion**

- ✓ femme enceinte ou qui allaite ou prévoyant un début de grossesse en cours d'étude,
- ✓ pathologie cutanée sur la zone d'expérience (psoriasis, eczéma, vitiligo, pyitiriasis versicolor, acné, etc...),
- ✓ présence d'un traitement médicamenteux per os:
  - antihistaminiques, anti-inflammatoires et/ou antibiotiques < 1 semaine,
  - anti-tussifs et/ou corticoïdes < 4 semaines,
  - immunosuppresseur, rétinoïde et/ou anti-cancéreux < 6 mois,
- ✓ début, arrêt ou changement de traitement hormonal (y compris pilule contraceptive) < 1 mois et demi,
- ✓ exposition au soleil ou aux UV < 1 mois au niveau du dos,
- ✓ personne présentant une peau hyper irritable,
- ✓ personne présentant une pilosité importante, des taches de rousseur, des grains de beauté ou un tatouage au niveau du dos,
- ✓ sujet atteint d'une maladie grave ou évolutive,
- ✓ usage immodéré de l'alcool ou du tabac.

## 3.2 - Méthodologie

## 3.2.1 - Matériel, dose, durée

La matière première a été appliquée dans les conditions suivantes :

Zone:	PHYCOL PC LOT 3.07.196
Type de Patch tests:	zone scapulaire Finn Chamber® 8mm (50mm <sup>2</sup> ) occlusif
Dose*:	approximativement 0.02ml
Condition de l'application:	pure, imprégnant une rondelle de papier filtre
Durée de l'application:	24 heures
Control:	patch sans produit

\* Note: La raison du choix de la dose est conditionnée par la capacité de la cupule, indiquée par le fabricant des "Finn Chambers®".

## 3.2.2 - Lectures

Les examens macroscopiques cutanés ont été réalisés dans les mêmes conditions, en particulier au niveau de l'éclairage (lampe « lumière du jour »), 30 minutes après l'enlèvement des patchs. En l'absence de toute réaction cutanée locale à la lecture de 30 minutes après enlèvement du pansement, l'essai a été arrêté. Cependant, il a été demandé à chaque volontaire de vérifier le lendemain l'absence de réaction. Dans le cas d'une réaction visible, le sujet devait revenir au centre, des lectures pouvant être effectuées jusqu'à réversibilité des réactions cutanées.

Les cotations des éventuelles réactions d'irritation sur chaque site ayant reçu la matière première étudiée ont été réalisées comparativement au site sans produit, selon les échelles numériques suivantes :

## Erythème « E » :

- E = 0 : absence d'érythème.
- E = 0.5: érythème très léger (à peine perceptible : coloration rosée discrète d'une partie de la surface testée).
- E = 1 : érythème léger (coloration rosée discrète de toute la surface testée ou bien visible sur une partie de la surface testée).
- E = 2 : érythème net (érythème net couvrant toute la surface testée).
- E = 3 : érythème important (érythème intense couvrant toute la surface testée ou érythème diffusant en dehors de la surface testée)

## Œdème « O » :

- O = 0 : absence d'œdème
- O = 0.5: œdème très léger (palpable, à peine visible)
- O = 1 : œdème léger (palpable et visible)
- O = 2 : œdème net avec ou sans présence de papule(s) ou vésicule(s)
- O = 3 : œdème important (surface débordant la zone d'application) avec ou sans présence de vésicules ou de bulle(s).

PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004**4 - RESULTATS**

Les résultats individuels des lectures à chaque temps expérimental sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

**PHYCOL PC LOT 3.07.196**  
(patch test 24 heures occlusif – pure)

SUJETS					LECTURES									
N°	Identification	Age	Sexe (1)	Type de peau	Lecture 30 minutes après enlèvement du patch					Lecture 24 heures après enlèvement du patch				
					Témoin		Matière première		Modification de structure	Témoin		Matière première		Modification de structure
					E	O	E	O		E	O	E	O	
16S02	FEV Mi	55	F	Normale	0	0	1	0	-	0	0	0	0	-
18S02	LAR Cl	55	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0	0	-
19S02	SCA La	21	F	Normale	0	0	1	0.5	-	0	0	0.5	0	-
20S02	SAN Va	30	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
21S02	GUI Al	19	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
23S02	PIC Pa	57	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
24S02	TAN So	21	F	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0	0	-
25S02	SER Fr	45	F	Normale	0.5	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
26S02	BER So	21	F	Normale	0	0	0	0	-	0	0	0.5	0	-
27S02	FOR Gi	51	M	Normale	0	0	2	0	-	0	0	1	0	-
30S02	LOM Fr	38	F	Normale	0	0	1	0	-	0	0	0.5	0	-
31S02	KHA Gr	19	M	Normale	0	0	0.5	0	-	0	0	0.5	0	-
Age moyen		36	I.I.M		0.04	0.67		-	0	0.33		-		

I.I.M	0.63	0.33
Résultats	moyennement irritante	légèrement irritante

(1) : M = masculin  
F = féminin

**Remarque :** Le volontaire n°25S02 a présenté une très légère réaction érythémateuse au niveau de la cupule témoin 30 minutes après le retrait des patches. Cette réaction ayant disparu à 24 heures, le sujet est inclus dans le calcul.

Le calcul de l'I.I.M est effectué par différence entre le score de la matière première et le score témoin.

**PALMER Research**

*Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004*

### 5 - CONCLUSION

30 minutes après l'enlèvement du patch occlusif, huit volontaires (n°16S02, n°18S02, n°19S02, n°21S02, n°24S02, n°27S02, n°30S02 et n°31S02) ont présenté un très léger à net érythème accompagné d'un très léger œdème pour le sujet n°19S02.

A la lecture 24 heures, un très léger à léger érythème était toujours observé chez les sujets n°19S02, n°21S02, n°27S02, n°30S02 et n°31S02. Un très léger érythème retardé était noté chez les sujets n°25S02 et n°26S02.

A la lecture 4 jours, plus aucune réaction n'était constatée.

Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été observé.

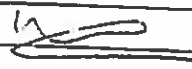
Dans les conditions expérimentales retenues, on peut donc conclure que la matière première **PHYCOL PC LOT 3.07.196** testée sous contrôle dermatologique, et appliquée pure et localement sous pansement occlusif pendant 24 heures, sur la peau de 12 volontaires adultes, est classée moyennement irritante à la lecture 30 minutes et légèrement irritante à la lecture 24 heures selon la cotation de l'IIM.

**Dr Yvette WELTERT**  
*Dermatologue*



PALMER Research

Rapport d'étude 1030478PA  
Version n° 01/004 du 16 janvier 2004**STUDY SUMMARY REPORT**

<b>Sponsor:</b> SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINE		<b>Raw material:</b> PHYCOL PC LOT 3.07.196	
Address: ZI - BP 65 22260 PONTRIEUX FRANCE		PALMER Research code: 58355	
<b>EVALUATION OF THE ACUTE CUTANEOUS TOLERANCE OF A RAW MATERIAL ON ADULT VOLUNTEERS: 24-HOUR SINGLE PATCH TEST UNDER DERMATOLOGICAL CONTROL</b>			
<b>Study number:</b>	1030478PA		
<b>Study dates:</b>	from January 7 to January 9, 2004.		
<b>Study place:</b>	PALMER RESEARCH - Groupe DERMSCAN Immeuble le CEI 2 - B.P.2132 27 Bd du 11 novembre 1918 69603 VILLEURBANNE Cedex - FRANCE		
<b>Objective:</b>	Determination of the acute skin tolerance of a raw material by application under occlusive patch over a 24-hour period on the adult volunteer.		
<b>Methodology:</b>	Open Study.	Number of subjects: 12.	
<b>Included criteria:</b>	Skin without any dermatological lesion, non allergic volunteer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Application duration: 24 hours.</li> <li>• Condition of application: pure.</li> </ul>	
<b>Evaluation criteria:</b>	Calculation of the mean irritation index:  $\text{M.I.I.} = \frac{\text{total cutaneous reactions score (erythema + edema)}}{\text{number of volunteers}}$ Skin responses are scored from 0 to 3.		
<b>Analysis:</b>	Classification of the raw material according to its M.I.I.:  if $\text{M.I.I.} < 0.20$ : Non irritating if $0.20 \leq \text{M.I.I.} < 0.50$ : Slightly irritating if $0.50 \leq \text{M.I.I.} < 1$ : Moderately irritating if $\text{M.I.I.} \geq 1$ : Irritating		
<b>Conclusion:</b>	The irritation index of the raw material PHYCOL PC LOT 3.07.196 is equal to 0.63 (moderately irritating) at the 30-minute reading and to 0.33 (slightly irritating) at the 24-hour reading.		
Dr Yvette WELTERT, Dermatologist			



**MANUFACTURING PROCESS**  
**AMBRE OCEANE™ 2C**

*HARVESTING / IDENTIFICATION (Pelvetia canaliculata)*

↓  
*WASHING*

↓  
*GRINDING*

↓  
*EXTRACTION WITH WATER*

Addition of preservatives :  
- Benzylic alcohol  
- Dehydroacetic acid

↓  
*FILTRATION*

*ADDITION OF TRISODIUM CITRATE DIHYDRATE*

↓  
*FILTRATION*

↓  
*QUALITY CONTROL*

↓  
*PACKAGING*

↓  
*QUALITY CONTROL*

*Production Manager*  
*Jean-Marc CATROUX*



Date de mise à jour / Updated date : 14/12/2015

## AMBRE OCEANE™ 2C

INCI NAME : Aqua / Water – Pelvetia Canaliculata Extract

CAS N° : 7732-18-5 – 223751-75-5

EC N°: 231-791-2 (EINECS) – 607-055-5

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Aspect <i>Aspect</i>	MO PHY 002	Liquide limpide à légèrement opalescent <i>Limpid liquid to slightly opalescent</i>
Couleur <i>Colour</i>	MO PHY 002	Jaune à brun orange <i>Yellow to orange brown</i>
Odeur <i>Odour</i>	MO PHY 002	Caractéristique <i>Characteristic</i>
pH	MO PHY 009	4,5 – 6,5
Densité (20°C) <i>Density</i>	MO PHY 024	1,000 – 1,030
Indice de réfraction (20°C) <i>Refractive index</i>	MO PHY 008	1,333 <sub>0</sub> – 1,350 <sub>0</sub>
Extrait sec (1g – 2 heures à 105°C) <i>Dry extract</i>	MO PHY 033	0,5 – 3,0 %
Spectre IR <i>IR spectrum</i>	MO PHY 011	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Conservateurs <i>Preservatives</i>	MO PHY 064	
- Alcool benzylique <i>Benzyl alcohol</i>		0,70 – 0,90 %
- Acide déhydroacétique <i>Dehydroacetic acid</i>		0,05 – 0,08 %
Acides Aminés (Test Ninhydrine) <i>Amino Acids (Ninhydrine Test)</i>	MO PHY 007	Positif <i>Positive</i>



## AMBRE OCEANE™ 2C

INCI NAME : Aqua / Water - Pelvetia Canaliculata Extract

CAS N° : 7732-18-.5 - 223751-75-5

EC N°: 231-791-2 (EINECS) - 607-055-5

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

#### CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS

#### STANDARD STANDARD

#### Métaux lourds\* (mg/kg) Heavy metals\* (mg/kg)

- Arsenic mineral < 2  
- Mineral arsenic

- Cadmium < 3  
- Cadmium

- Plomb < 5  
- Lead

- Nickel < 2  
- Nickel

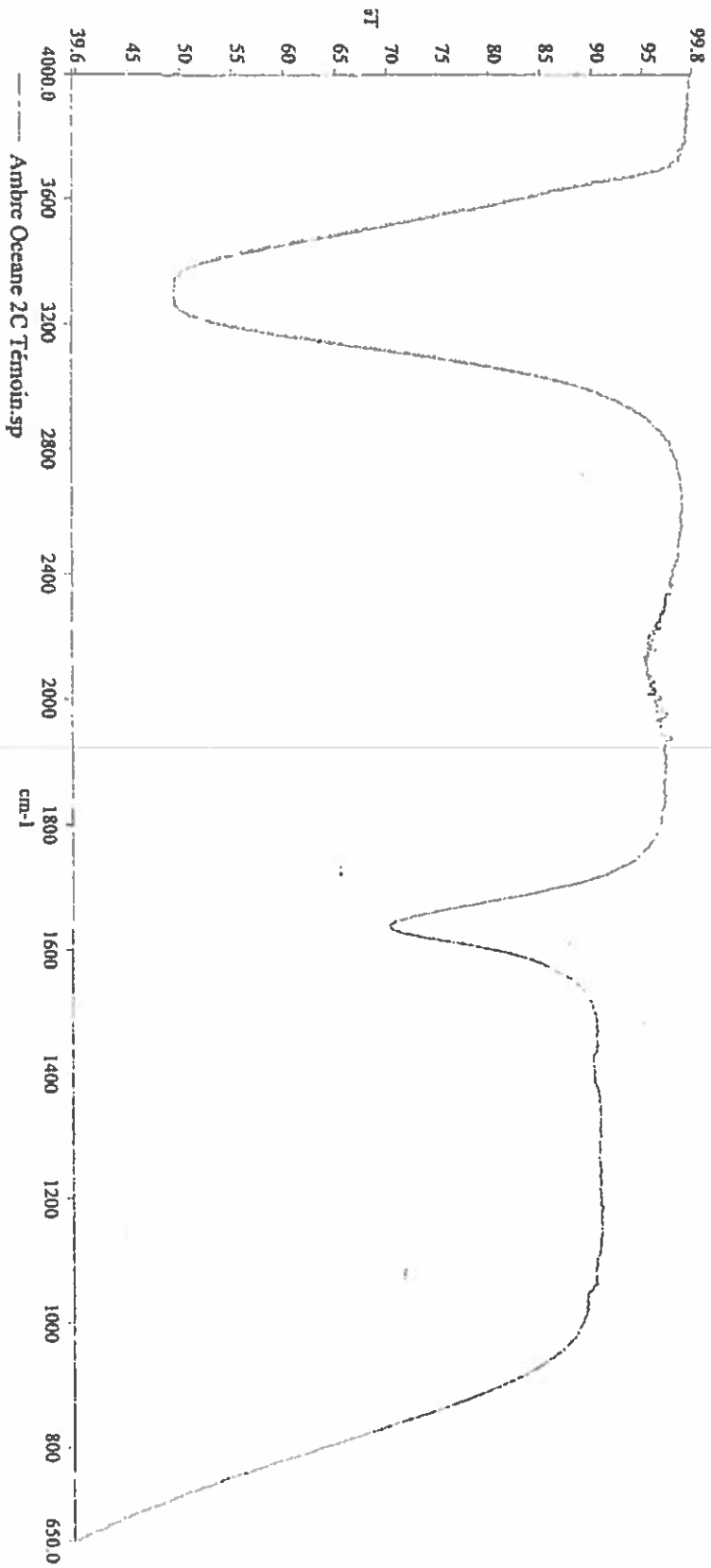
- Argent < 5  
- Silver

*Iodine < 5 ppm*

\* Teneurs garanties sous contrôle statistique / Contents guaranteed under statistical control

SPECTRE IR/FT  
SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774 - PERKIN ELMER  
Accessoire ATR Universel N° 7031330

Date: mardi 1 décembre 2015





## AMBRE OCEANE™ 2C

INCI NAME : Aqua / Water - Pelvetia Canaliculata Extract

CAS N° : 7732-18-5 - 223751-75-5

EC N°: 231-791-2 (EINECS) - 607-055-5

### DONNEES MICROBIOLOGIQUES

#### MICROBIOLOGICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
<b>Germes totaux**</b> Total germs**	MO MIC 002	< 100
<b>Germes Pathogènes</b> Pathogens		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012	Absence None
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010	Absence None
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011	Absence None
- <i>Enterobacteriaceae</i>	MO MIC 020	Absence None
<b>Levures / Moisissures**</b> Yeasts / Moulds**	MO MIC 021	< 100

\*\* Les résultats sont indiqués en UFC/mL pour les liquides et en UFC/g pour les solides

\*\* Results are indicated in CFU/mL for the liquids and in CFU/g for the solids

CONFORME  
CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
RESPONSABLE CONTROLE QUALITE: **P. SOUBIES**  
QUALITY CONTROL MANAGER

CONFORME  
CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
COORDINATRICE ASSURANCE QUALITE: **M. TANNIOU**  
QUALITY ASSURANCE COORDINATOR

14 DEC. 2015

14 DEC. 2015



Report study E09164

CENTRE DE TESTS COSderma FRANCE  
Service de Dermatologie du Pr Alain TAÏEB  
GROUPE HOSPITALIER SAINT ANDRÉ - BORDEAUX, FRANCE  
Unité 5 - 1, rue Jean Burguet - 33000 Bordeaux  
TÉL + 33 (0)5 56 94 75 40  
FAX + 33 (0)5 26 71 90 03  
laboratoire@cosderma.com  
www.cosderma.com

---

## REPORT

---

---

### CHECKING ON HUMAN BEINGS OF THE CUTANEOUS TOLERANCE OF A COSMETIC PRODUCT AFTER SINGLE APPLICATION UNDER PATCH Patch test 24 h

---

#### Tested Product :

*PELVETIANE/AMBRE OCEANE 2C*

---

Promoter

**BIOTECHMARINE**  
ZI - BP 65  
22260 PONTRIEUX

Addressed to : Mrs Nicole MECKIDECHE

JA/CG

Bordeaux, the 07/31/2009

## Table of contents

1- Goal of the study.....	3
2- Methodology .....	3
3- Dates of performance of the study .....	3
4- Tested product.....	4
5- Volunteers .....	4
6- Assessment .....	6
7- Result .....	9
8- Conclusion .....	9
Appendix 1 : TYPOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE VOLUNTEERS .....	11
Appendix 2 : CONTROL OF THE OBSERVANCE .....	12
Appendices 3 : CHECKING OF THE CUTANEOUS TOLERANCE.....	13

## 1- Goal of the study

The goal of the study has been to check the cutaneous tolerance of the cosmetic product "PELVETIANE/AMBRE OCEANE 2C", after single application to the skin during 24 h under exaggerated experimental conditions, on 10 volunteers.

The product has been applied once, to the skin under patch. The cutaneous tolerance of the tested product has been checked on T24 h (D1), 30 minutes after patch removal, by a clinical examination of the experimental area performed by the Investigator or the responsible technician under his authority.

The fact that this study aimed at a better understanding of the cutaneous tolerance of the tested product and that the foreseeable risks incurred by the volunteers who participated in this study being minute, there has been a suitability between the goal of the study and its potential risks.

## 2- Methodology

### 2.1. Experimental design

This study has been without any individual direct benefits, each volunteer has been used as her own control. This monocentric study has been performed in open. 2 visits were programmed in the laboratory (T0, T24 h  $\pm$  2h).



### 2.2. Investigator centre

**Laboratoire COSDERMA**  
 Service de dermatologie du Pr Taïeb – Unité 5  
 Groupe Hospitalier Saint André  
 1 rue Jean Burguet - BP 50057  
 33023 Bordeaux Cedex  
 Tel : 05 56 94 75 40  
 email : [laboratoire@cosderma.com](mailto:laboratoire@cosderma.com)

### 2.3. Investigator place

Service de dermatologie du Pr Taïeb – Unité 5  
 Groupe Hospitalier Saint André  
 1 rue Jean Burguet  
 33000 Bordeaux

### 2.4. Technical staff

Investigator : Pr Alain Taïeb (dermatologist)  
 Technician : Carine Geneste

## 3- Dates of performance of the study

Beginning on the : 07/15/2009  
 Ending on the : 07/16/2009

## 4- Tested product

### 4.1. Information

The document relating to the tested product supplied with the samples has been the Promoter's certification of health and safety concerning the conformity of the formula to the regulations in force.

### 4.2. Experimental conditions of use

For the study, the selected area of application is the back.

Name of the product	Patch material	Conditions of application	Quantity applied	Contact time	Control time on D1
PELVETIANE/AMBRE OCEANE 2C	Occlusive (Finn Chambers)	Pure	20 µl	24 h	30 minutes after patch removal (D1)

- Finn Chambers® : aluminium cupula in which the product is put down (20 µl or approximately 20 mg), kept in position by an hypoallergenic adhesive : Scanpor® (inner diameter : 8 mm, surface : 50 mm<sup>2</sup>).

A blank patch, corresponding to the patch material used, has been applied at the same time to the back and has been used as control.

The patch removal has been performed by the Investigator or the responsible technician under his authority.

The quantity of product applied has been measured by means of a micropipette.

## 5- Volunteers

### 5.1. Panel

All the volunteers corresponded to these specific inclusion and non inclusion criteria.

### 5.2. Population

- Number of volunteers included in the study : 11.
- Number of volunteers whose data are exploitable at the end of the study : 11

### 5.3. Inclusion criteria

The inclusion criteria have been the following ones :

- origin : caucasian,
- age : 18 to 65 years old,
- gender : female,
- phototype (Fitzpatrick) : 1 to 3,
- specific criteria : all skin types,
- able to give her informed consent,
- covered by Social Security.

All the volunteers have corresponded to these specific inclusion criteria. Their typological characteristics are defined in Appendix 1.

#### 5.4. Non inclusion criteria

The non inclusion criteria have been the following ones :

- cutaneous marks on the experimental area which could interfere with the assessment of local reactions (pigmentation issues, scar tissues, over-developed pilosity, too many ephelides and naevi, sunburns...),
- eczematous reaction still visible, scar or pigmentary sequelae of previous tests on the experimental area,
- allergies or reactivity to rosin and to nickel,
- allergies or reactivity to the same category of products,
- cutaneous hyper-reactivity,
- reactivity to adhesive plaster and to ethyl alcohol,
- participation to more than 5 hypoallergenicity tests under exaggerated use conditions within 12 months before the study,
- intensive sun exposure within the month before the study,
- forecast of intensive sun or UVA exposure (UV lamps) during the test period,
- forecast of bath (bathtub, sea or swimming-pool), sauna or hammam sessions during the test period,
- intensive or regular practice of one or several sports whose temporary interruption creates difficulties,
- treatment with Vitamin A acid or its derivatives within 3 months before the beginning of the study,
- treatment with topical corticoids on the experimental area within 8 days before the study,
- treatment with UVA or UVB within 1 month before the study,
- forecast of vaccination during the test period or last vaccination within 3 weeks before the study.

No volunteer corresponding to these criteria has been included in the study.

#### 5.5. Constraints of the study

The constraints imposed on the volunteers have been the following ones :

- no application products other than the tested ones to the experimental area,
- no wearing of too tight or restraining clothes on the experimental area, liable to produce frictions and to cause unsticking of the patches,
- no bath (bathtub or swimming-pool or sea), no hammam or sauna sessions during the study,
- if shower, protection of the experimental area or no violent projection of water and no application of soap to the experimental area to avoid patch removal or appearance of intercurrent phenomena and very gentle wiping if necessary,
- no excessive sweating and no intensive sport liable to cause unsticking of the patches,
- no intensive sun or UVA exposure (UV lamps) during the study, especially after patch removal,
- keeping their hygiene habits on the face and the body,
- neither anti-allergic, anti-inflammatory treatment nor treatment with medication containing Vitamin A or its derivatives during the study (if treatment is necessary : exclusion considered),
- no vaccination during the study.

All the constraints and the experimental conditions of use have been respected by the volunteers (Appendix 2).

## 6- Assessment

### 6.1. Schedule

Schedule of the study	Beginning	Contact time
	T0	T24 h $\pm$ 2h (D1)
Volunteers' selection	X	
Volunteers' number assignment	X	
Informed consent (IVCP*)	X	
Observance		X
Application of the patch by the technician	X	
Patch removal by the technician		X
Assessment criteria (30 min after patch removal)		X

The fact that the application of the product and also that the clinical examinations have been perfectly controlled, the number of volunteers and the delay of the study have allowed to check the cutaneous tolerance of the product and to appreciate the possible irritation.

\* Two copies of the informed consent (IVCP) of the study have been signed the day of the inclusion's visit by the volunteer and the Investigator. A copy is kept by the volunteer, the other one by the laboratory.

### 6.2. Checking of the cutaneous tolerance

#### ◆ Principle et bibliography

The cutaneous tolerance has been checked using patch application which creates a certain occlusion and favours the penetration of the ingredients through the skin. In these experimental conditions, the irritative potential has been proved more easily.

Numerous publications support this methodology, notably :

- Comment tester les produits cosmétiques ?, Dermatologie Pratique, 2003, n° 273, 1-4
- Reactive changes in human epidermis following simple occlusion with water, Contact Dermatitis, Mikulowska A, 1992, 26, 224-227
- Test strategies for development of cosmetic products using dermatological test models, Seifen-öle-fette-wachse, Matthies W, 1991, 117, 42-43
- The Duhring Chamber: an improved technique for epicutaneous testing of irritant and allergic reactions, Contact Dermatitis, Frosch PJ & Klingmann AM, 1979, 5, 73-81
- Appraisal of the safety of chemicals in Food, Drugs and Cosmetics, FDA (ed), Draize JH, 1959, 46-48

#### ◆ Methodology, patch material

The product is applied on the plaster using a micropipette. The plaster is applied afterwards rapidly to the skin in avoiding the areas of friction or compression with clothes. The Investigator or the responsible technician under his authority checks that the skin area chosen is blank any presence of moles scars and skin injuries. The maximal number of tested products, the patch material, the quantity of product to apply, the methodology, the removal of the patch and the clinical exam comply with the corresponding procedure of the laboratory.

Laboratoire COSDERMA - Hôpital St André - Service Dermatologie Pr. Taieb - 1, rue Jean Burguet - BP 50057 - 33023 Bordeaux cedex  
Tel : 05.56.94.75.40 - Fax : 08.26.71.50.03 - email : [laboratoire@cosderma.com](mailto:laboratoire@cosderma.com)

Report study E09164

The area of application chosen has been the back.

A blank patch, corresponding to the patch material used, has been applied at the same time and has been used as control.

♦ Environmental conditions

The environmental conditions imposed on the volunteers have been the following ones:

- controlled temperature :  $t^{\circ} = 20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- relative humidity :  $\text{HR} = 45\% \pm 15\%$

♦ Clinical control

- Spot

The Investigator or the responsible technician under his authority has performed a clinical control of each experimental area under standard "daylight" source.

- Frequency

The control has been performed at  $T24 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$  (D1) 30 minutes after the patch removal (or more if the removal caused flushes lasting 30 minutes).

♦ Assessment criteria

- Clinical signs

Description	Laboratory code	Intensity
Erythema	E	- Ordinal scale in 4 points : • very slight = 0.5 • slight = 1 • moderate = 2 • severe = 3
Oedema	O	
Dryness	S	
Coloration	C	
Vesicle, papule, Pustuls, Bulla	V, Pa, Pu, Bu	- Counted : • 1 to 2 =1 • >2 =2

The Investigator or the responsible technician under his authority has noted for each clinical sign, its intensity, its evolution.

## - Discomfort sensations

Description	Laboratory code	Intensity
Smarting	Pl	Ordinal scale in 4 points : • very slight = 0,5 • slight = 1 • moderate = 2 • severe = 3
Pruritus (itch)	Pr	
Pulling	Ti	
Burn	Br	

♦ *Results and interpretations*

All the volunteers included in the study have been taken into account to check the skin tolerance of the tested products as long as they are submitted at least to one post application examination at the defined time or else. The expression of the results of the clinical control and questioning is that defined for this type of study in accordance with the corresponding procedure.

The individual results are expressed :

- in cutaneous irritation index, calculated from the "marks" allocated to the visible signs : erythema and oedema which takes into account the intensity of skin reactions.
- in a descriptive manner, for the other visible signs or for discomfort sensations. In this case, the percentage of reactive volunteers is calculated if the frequency of appearance of these signs justifies it.

For each volunteer for each experimental time, an Individual daily irritation Index (IdII) corresponding to the sum of all the erythema and oedema observed 30 mn after the patch removal, has been calculated according to the formula :

$$\text{IdII} = \sum (\text{erythema (E)} + \text{oedema (O)})$$

For the panel for each experimental time, a Mean daily irritation Index (MdiI) has been calculated, according to the formula:

$$\text{MdiI} = \sum (\text{IdII}) / \text{number of volunteers in the study}$$

For the panel, a Global Irritation Index (GII) has been calculated, according to the formula :

$$\text{GII} = (\text{MdiI}_{1\text{st reading}} + (\text{MdiI}_{2\text{nd reading}} \times 1,5) + (\text{MdiI}_{3\text{rd reading}} \times 2)) \times \text{Total Number of reactive volunteers}$$

with :

- **MdiI<sub>1st reading</sub>** : clinical control performed on the first day of reading, 30 minutes after patch removal,
- **MdiI<sub>2nd reading</sub>** : clinical control performed 24 hours after first reading,
- **MdiI<sub>3rd reading</sub>** : clinical control performed 48 hours after first reading.

♦ Interpretation of the results

The irritation index obtained allows to classify the product according to the following scale :

GII	Class
$GII \leq 0,20$	No irritant (NI)
$0,20 < GII \leq 0,60$	Slightly irritant (SI)
$0,60 < GII \leq 1$	Moderately irritant (MI)
$GII > 1$	Irritant (I)

The Investigator has classified the product as **no irritant, slightly irritant, moderately irritant or irritant**. The interpretation of the results of the clinical control has been defined for this type of study in accordance with the corresponding procedure.

**7- Result**

The individual data for the clinical control and the questioning of the volunteers are enclosed in **Appendices 3**.

Name of the product	Control time	Number of reactive volunteers	Types of reaction (vol)	Global Irritation Index (GII)	Result
PELVETIANE/AMBRE OCEANE 2C	D0	0	/	0	No irritant
	D1	0	/		

**8- Conclusion**

According to the experimental conditions adopted, the Global Irritation Index (GII) of the product « PELVETIANE/AMBRE OCEANE 2C » is equal to 0 and has classified it as No Irritant.

## Dates and signatures:

Pr Alain Taïeb (Dermatologist)

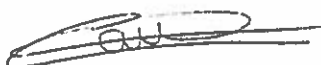
Investigator

03/08/09

Jérôme Asserin

Study director

P/0 03/08/09



Carine Geneste

Technician

03/08/09



Cyrielle Cantener

Person in charge of Insurance Quality

03/08/09



Report study E09164

---

## APPENDICES

---

Report study E09164

## Appendix 1

<b>TYPOLGICAL CHARACTERISTICS OF THE VOLUNTEERS</b>
---

Volunteers		Age (years)	Gender	Phototype *	Skin body sensitivity
Ref.	Name / Forename				
1	DELM/J	60	female	1	No sensitive
2	MORE/S	62	female	2	No sensitive
3	HENN/M	51	female	2	No sensitive
4	SOUM/F	63	female	2	No sensitive
5	LEGU/M	63	female	2	No sensitive
6	NIEM/M	63	female	2	Sensitive
7	SAIN/C	41	female	2	No sensitive
8	VIDA/F	64	female	3	No sensitive
9	BUCU/F	45	female	3	No sensitive
10	GAMI/N	40	female	2	Sensitive
11	CLOT/A	45	female	3	No sensitive

\* Phototype according to Fitzpatrick, established on the principle of a first 30 to 40 minutes sun exposure after winter or a period without sun exposure of an equivalent duration :

TYPE	HAIR	SKIN	LENTIGOS	SUN BURNS
1	redhead	milky	+++	burns easily never tans
2	fair-haired	fair-complexioned	++	burns moderately tans gradually
3	fair-haired brown	fair-complexioned	+	burns slightly tans easily
4	brown	dark-complexioned	0	burns rarely tans intensely
5	black and frizzy	black	0	0

Report study E09164

Appendix 2

<b>CONTROL OF THE OBSERVANCE</b> Respect of the experimental conditions of use
---

Constraints of use (11 exploitable results)	Number of volunteers who respected the constraints	Percentage of volunteers who respected the constraints
<b>No application of other products (than the tested ones) to the experimental area.</b> Deviation : none	11	100%
<b>No wearing of too thigh or restraining clothes on the experimental area, liable to produce frictions and to cause unsticking of the patches.</b> Deviation : none	11	100%
<b>No bath (bathtub or swimming-pool or sea), no hammam or sauna sessions during the study.</b> Deviation : none	11	100%
<b>If shower, protection of the experimental area or no violent projection of water and no application of soap to the experimental area to avoid patch removal or appearance of intercurrent phenomena and very gentle wiping if necessary.</b> Deviation : none	11	100%
<b>No excessive sweating and no intensive sport liable to cause unsticking of the patches.</b> Deviation : none	11	100%
<b>No intensive sun or UVA exposure (UV lamps) during the study, especially after patch removal.</b> Deviation : none	11	100%
<b>Keeping their hygiene habits on the face and the body.</b> Deviation : none	11	100%
<b>Neither anti-allergic, anti-inflammatory (systemic or topical corticotherapy...) treatment nor treatment with patent medicines containing Vitamin A acid or its derivatives during the study (if therapeutic requirement : exclusion foreseen).</b> Deviation : none	11	100%
<b>No vaccination during the study.</b> Deviation : none	11	100%

Report study E09164

Appendix 3-1

**CHECKING OF THE CUTANEOUS TOLERANCE**

Product N°1 : " PELVETIANE/AMBRE OCEANE 2C " (Occlusive)

Control time		30 minutes after patch removal T24 h (D1)	
Ref.	Name / Forename	Clinical examination	IdiI
1	DELM/J	/	0
2	MORE/S	/	0
3	HENN/M	/	0
4	SOU/M	/	0
5	LEGU/M	/	0
6	NIEM/M	/	0
7	SAIN/C	/	0
8	VIDA/F	/	0
9	BUCU/F	/	0
10	GAMI/N	/	0
11	CLOT/A	/	0
<b>MdII</b>		0	
<b>GII</b>		0	

*Legend : / = no clinical sign*

Report study E09164

Appendix 3-2

**CHECKING OF THE CUTANEOUS TOLERANCE**Product N°2 : **Control (Occlusive)**

Control time		30 minutes after patch removal T24 h (D1)	
Ref.	Name / Forename	Clinical examination	IdII
1	DELM/J	/	0
2	MORE/S	/	0
3	HENN/M	/	0
4	SOUM/F	/	0
5	LEGU/M	/	0
6	NIEM/M	/	0
7	SAIN/C	/	0
8	VIDA/F	/	0
9	BUCU/F	/	0
10	GAMI/N	/	0
11	CLOT/A	/	0
<b>MdII</b>			<b>0</b>
<b>GII</b>			<b>0</b>

Legend : / = no clinical sign

Essex Testing Clinic, Inc.



FINAL REPORT

CLINICAL SAFETY EVALUATION

REPEATED INSULT PATCH TEST

PELVETIANE 109 339

*Ambre Oceane 2C - Pelvetia Canaliculata*

Sponsor

*Extract in Water*

Institut Dermatologique d'Aquitaine  
Centre Montesquieu  
Martillac, 33651 France

Sponsor Representative

Benoit LATOUCHE  
Director

Clinical Testing Facility

Essex Testing Clinic, Inc.  
799 Bloomfield Avenue  
Verona, NJ 07044

Sponsor Code: 120  
ETC Panel No.: 02045  
ETC Entry No.: 8756

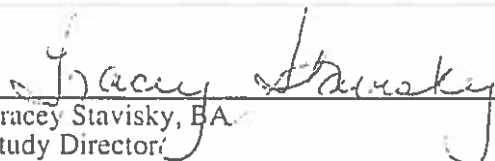
Date of Final Report

4-9-02


ETC Panel No.: 02045  
ETC Entry No.: 8756

**SIGNATURE PAGE**


**CLINICAL SAFETY EVALUATION  
REPEATED INSULT PATCH TEST  
PELVETIANE 109 339**

  
\_\_\_\_\_  
Tracey Stavisky, BA  
Study Director

4/5/2002  
Date

  
\_\_\_\_\_  
Toni F. Miller, PhD, DABT, BCFE  
Scientific Director  
Principal Investigator

2 April 2002  
Date

  
\_\_\_\_\_  
John A. Erienne, MD  
Board-Certified Dermatologist  
Medical Investigator

4/5/02  
Date

Essex Testing Clinic, Inc. \_\_\_\_\_

QUALITY ASSURANCE STATEMENT


This study was conducted in accordance with the intent and purpose of Good Clinical Practice regulations described in CFR Title 21, Parts 50, 56 and 312 and/or the Declaration of Helsinki, as appropriate.

For purposes of this clinical study:

- Informed Consent was obtained.
- Informed Consent was not obtained.
- An IRB review was not required.
- An IRB review was conducted and approval to conduct the proposed clinical research was granted.

This study report has been reviewed to assure that it correctly describes the methods of testing and that the reported results accurately reflect the data obtained during the clinical study (ETC Panel No.: 02045; ETC Entry No.: 8756).

  
\_\_\_\_\_  
Sherri L. Sayles, MS  
Manager, Quality Assurance

  
\_\_\_\_\_  
Date

ETC Panel No.: 02045  
ETC Entry No.: 8756

## TABLE OF CONTENTS

1.0 OBJECTIVE .....	1
2.0 SPONSOR.....	1
2.1 Sponsor Representative.....	1
3.0 CLINICAL TESTING FACILITY .....	1
4.0 CLINICAL INVESTIGATORS .....	1
5.0 STUDY DATES .....	1
6.0 ETHICS.....	2
6.1 Ethical Conduct of the Study .....	2
6.2 Subject Information and Consent.....	2
7.0 TEST MATERIAL .....	2
8.0 TEST SUBJECTS.....	2
9.0 TEST PROCEDURE .....	3
9.1 Induction Phase.....	3
9.2 Challenge Phase .....	3
10.0 RESULTS AND DISCUSSION .....	4
11.0 CONCLUSIONS.....	4
TABLE 1 - INDIVIDUAL SCORES	

Page: 1 of 4  
ETC Panel No.: 02045  
ETC Entry No.: 8756

**CLINICAL SAFETY EVALUATION**  
**REPEATED INSULT PATCH TEST**  
**PELVETIANE 109 339**

**1.0 OBJECTIVE**

The objective of this study was to determine the irritation and/or sensitization potential of the test article after repeated application under occlusive patch test conditions to the skin of human subjects (non-exclusive panel).

**2.0 SPONSOR**

Institut Dermatologique d'Aquitaine  
Centre Montesquieu  
Martillac, 33651 France

**2.1 Sponsor Representative**

Benoit LATOUCHE  
Director

**3.0 CLINICAL TESTING FACILITY**

The study was conducted by:

Essex Testing Clinic, Inc.  
799 Bloomfield Avenue  
Verona, NJ 07044

**4.0 CLINICAL INVESTIGATORS**

Study Director: Tracey Stavisky, BA  
Principal Investigator: Toni F. Miller, PhD, DABT, BCFE  
Medical Investigator: John A. Erianne, MD, Board-Certified Dermatologist

**5.0 STUDY DATES**

Study initiation: February 6, 2002

Final evaluation: March 15, 2002

Essex Testing Clinic, Inc. \_\_\_\_\_

Page: 2 of 4  
ETC Panel No.: 02045  
ETC Entry No.: 8756

## 6.0 ETHICS

### 6.1 Ethical Conduct of the Study

This study was conducted in accordance with the intent and purpose of Good Clinical Practice regulations described in Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations (CFR), the Declaration of Helsinki and/or Essex Testing Clinic (ETC) Standard Operating Procedures.

### 6.2 Subject Information and Consent

This study was conducted in compliance with CFR Title 21, Part 50 (Informed Consent of Human Subjects). Informed Consent was obtained from each subject in the study and documented in writing before participation in the study. A copy of the Informed Consent was provided to each subject.

## 7.0 TEST MATERIAL

The test article used in this study was provided by:

Institut Dermatologique d'Aquitaine  
Centre Montesquieu  
Martillac, 33651 France

It was received on January 2, 2002 and identified as follows:

<u>ETC Entry No.</u>	<u>Test Article I.D.</u>	<u>Physical Description</u>
8756	PELVETIANE 109 339	Yellow Transparent Liquid*

\*The test article was tested as a 5.0% aqueous (distilled water) solution.

## 8.0 TEST SUBJECTS

A total of 55 subjects, 3 males and 52 females ranging in age from 19 to 67 years, were empaneled for this test.

The subjects chosen were dependable and able to read and understand instructions. The subjects did not exhibit any physical or dermatological condition that would have precluded application of the test article or determination of potential effects of the test article.

Essex Testing Clinic, Inc. \_\_\_\_\_

Page: 3 of 4  
 ETC Panel No.: 02045  
 ETC Entry No.: 8756

## 9.0 TEST PROCEDURE

The 9 Repeated Insult (occlusive) Patch Test (9-RIPT) was conducted as follows:

### 9.1 Induction Phase

A sufficient amount of the test article (approximately 0.2 mL) was placed onto a Parke-Davis Readi-Bandage® occlusive patch and applied to the back of each subject between the scapulae and waist, adjacent to the spinal mid-line. This procedure was performed by a trained technician/examiner and repeated every Monday, Wednesday and Friday until 9 applications of the test article had been made.

The subjects were instructed to remove the patch 24 hours after application. Twenty-four hour rest periods followed the Tuesday and Thursday removals and 48-hour rest periods followed each Saturday removal. Subjects returned to the Testing Facility and the site was scored by a trained examiner just prior to the next patch application.

If a subject developed a positive reaction of a level 2 erythema or greater during the Induction phase or if, at the discretion of the Study Director, the skin response warranted a change in site, the patch was applied to a previously unpatched, adjacent site for the next application. If a level 2 reaction or greater occurred at the new site, no further applications were made. However, any reactive subjects were subsequently Challenge patch tested.

### 9.2 Challenge Phase

After a rest period of approximately 2 weeks (no applications of the test article), the Challenge patch was applied to a previously unpatched (virgin) test site. The site was scored 24 and 72 hours after application. All subjects were instructed to report any delayed skin reactivity that occurred after the final Challenge patch reading. When warranted, selected test subjects were called back to the Clinic for additional examinations and scoring to determine possible increases or decreases in Challenge patch reactivity.

Dermal responses for both the Induction and Challenge phases of the study were scored according to the following 6-point scale:

- 0 = No evidence of any effect
- + = Barely perceptible (Minimal, faint, uniform or spotty erythema)
- 1 = Mild (Pink, uniform erythema covering most of the contact site)
- 2 = Moderate (Pink-red erythema uniform in the entire contact site)
- 3 = Marked (Bright red erythema with/without petechiae or papules)
- 4 = Severe (Deep red erythema with/without vesiculation or weeping)

All other observed dermal sequelae (eg. edema, dryness, hypo- or hyperpigmentation) were appropriately recorded on the data sheet and described as mild, moderate or severe.

Page: 4 of 4  
ETC Panel No.: 02045  
ETC Entry No.: 8756

## 10.0 RESULTS AND DISCUSSION

(See Table 1 for Individual Scores)

Fifty-four (54/55) subjects satisfactorily completed the test procedure on Test Article: PELVETIANE 109 339 (@ 5.0% aqueous). One (1/55) subject discontinued for personal reasons unrelated to the conduct of the study. Discontinued panelist data are shown up to the point of discontinuation, but are not used in the Conclusions section of this final report.

Mild (level 1) patch test responses were observed on one (1/54) test panelist (Subject No. 18) during the Induction phase of the study. These responses are judged not to be indicative of clinically significant irritation.

There were no responses on any subject during the Challenge phase.

## 11.0 CONCLUSIONS

Under the conditions of a repeated insult (occlusive) patch test procedure, Test Article: PELVETIANE 109 339 (@ 5.0% aqueous) was "Dermatologist-Tested" and did not induce clinically significant skin irritation nor show any evidence of induced allergic contact dermatitis in human subjects.

ETC Panel No.: 02045  
ETC Entry No.: 8756

TABLE 1  
INDIVIDUAL SCORES  
REPEATED INSULT PATCH TEST - OCCLUSIVE

Test Article: PELVETIANE 109 339 (@ 5.0% aqueous)

Subj. No.	Induction Evaluation Number									Challenge Virgin Site	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	24hr	72hr
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	Discontinued		0	0	
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Scale: 0 = No evidence of any effect

+ = Barely perceptible (Minimal, faint, uniform or spotty erythema)

1 = Mild (Pink, uniform erythema covering most of the contact site)

2 = Moderate (Pink-red erythema uniform in the entire contact site)

3 = Marked (Bright red erythema with/without petechiae or papules)

4 = Severe (Deep red erythema with/without vesiculation or weeping)

ETC Panel No.: 02045

ETC Entry No.: 8756

## TABLE 1 (CONT'D)

## INDIVIDUAL SCORES

## REPEATED INSULT PATCH TEST - OCCLUSIVE

Test Article: PELVETIANE 109 339 (@ 5.0% aqueous)

Subj. No.	Induction Evaluation Number									Challenge Virgin Site	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	24hr	72hr
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Scale: 0 = No evidence of any effect

+ = Barely perceptible (Minimal, faint, uniform or spotty erythema)

1 = Mild (Pink, uniform erythema covering most of the contact site)

2 = Moderate (Pink-red erythema uniform in the entire contact site)

3 = Marked (Bright red erythema with/without petechiae or papules)

4 = Severe (Deep red erythema with/without vesiculation or weeping)



**MANUFACTURING PROCESS**  
**AMBRE OCEANE™ SPE**

*HARVESTING / IDENTIFICATION (Pelvetia canaliculata extract)*

*WASHING*

*GRINDING*

*EXTRACTION WITH WATER*

Addition of preservatives :  
- Phenoxyethanol  
- Sorbic acid

*FILTRATION*

*QUALITY CONTROL*

*PACKAGING*

*QUALITY CONTROL*

*Production manager*  
*Jean-Marc CATROUX*

Date de mise à jour / Updated date : 29/03/2018



## AMBRE OCEANE™ SPE

INCI NAME : Aqua / Water - Pelvetia Canaliculata Extract

CAS N° : 7732-18-.5 - 223751-75-5

EC N° : 231-791-2(EINECS) - 607-055-5

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Aspect <i>Aspect</i>	MO PHY 002	Liquide limpide à légèrement opalescent <i>Limpid liquid to slightly opalescent</i>
Couleur <i>Colour</i>	MO PHY 002	Jaune à brun orangé <i>Yellow to orange brown</i>
Odeur <i>Odour</i>	MO PHY 002	Caractéristique <i>Characteristic</i>
pH	MO PHY 009	4,5 – 6,5
Densité (20°C) <i>Density</i>	MO PHY 024	1,000 – 1,030
Indice de réfraction (20°C) <i>Refractive index</i>	MO PHY 008	1,333 <sub>0</sub> – 1,350 <sub>0</sub>
Extrait sec (1g – 2 heures à 105°C) <i>Dry extract</i>	MO PHY 033	0,5 – 3,0 %
Spectre IR <i>IR spectrum</i>	MO PHY 011	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Conservateurs <i>Preservatives</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solvant / Solvent : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phénoxyéthanol MO PHY 052 0,80 – 1,20 %</li> <li>- Phenoxyethanol</li> </ul> </li> <li>• Acide sorbique MO PHY 052 0,08 – 0,14 %</li> <li>  <i>Sorbic Acid</i></li> </ul>		



## AMBRE OCEANE™ SPE

INCI NAME : Aqua / Water – Pelvetia Canaliculata Extract

CAS N° : 7732-18-5 - 223751-75-5

EC N°: 231-791-2(EINECS) – 607-055-5

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	STANDARD STANDARD	
Métaux lourds* (mg/kg) Heavy metals* (mg/kg)		
- Arsenic minéral - Mineral arsenic	< 2	
- Cadmium - Cadmium	< 3	
- Plomb - Lead	< 5	
- Nickel - Nickel	< 2	
- Argent - Silver	< 5	Iodine < 50 ppm

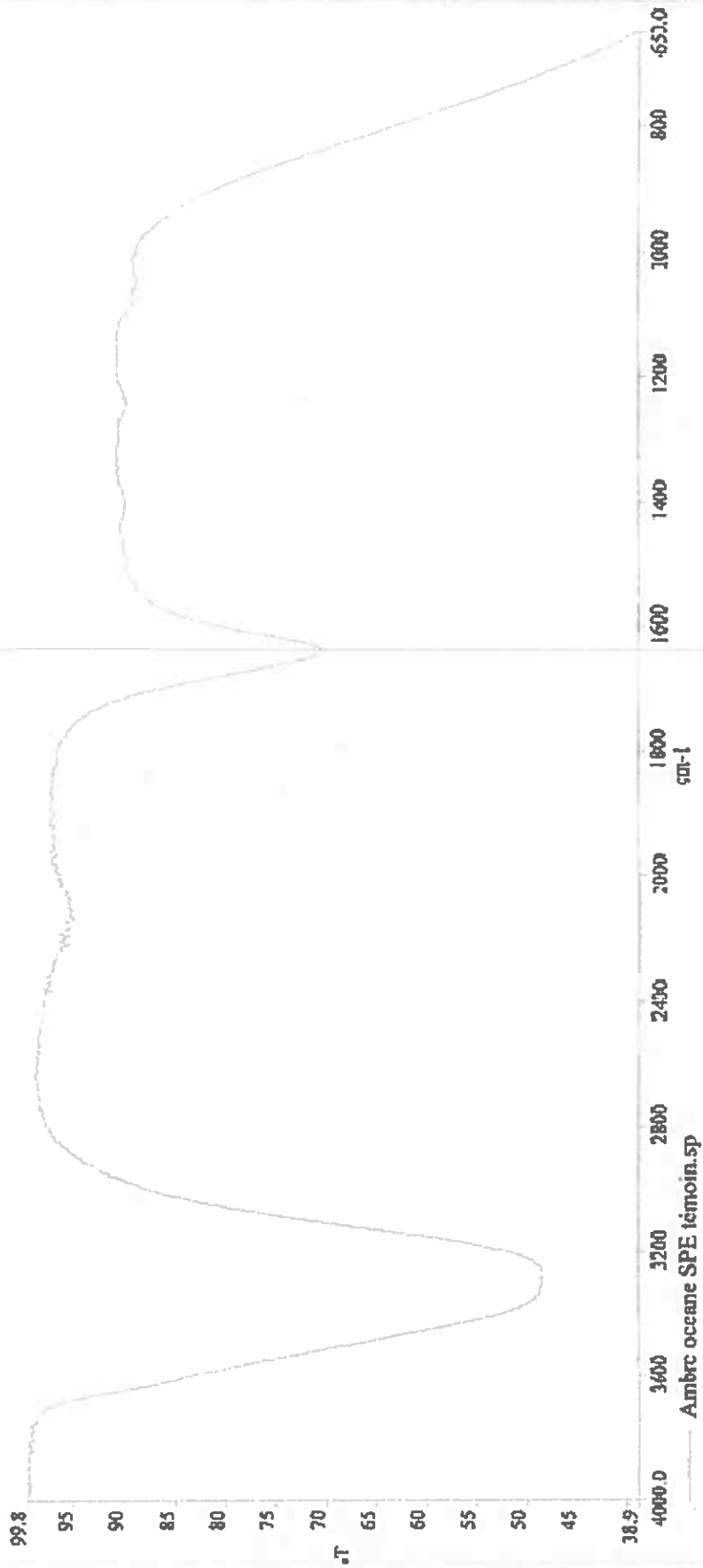
\* Teneurs garanties sous contrôle statistique / Contents guaranteed under statistical control

Date: mardi 19 décembre 2017

SPECTRE IRFT

SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774 - PERKIN ELMER

Accessoire ATR Universel N° 7031330





## AMBRE OCEANE™ SPE

INCI NAME : Aqua / Water - Pelvetia Canaliculata Extract

CAS N° : 7732-18-5 - 223751-75-5

EC N°: 231-791-2(EINECS) - 607-055-5

### DONNEES MICROBIOLOGIQUES

#### MICROBIOLOGICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
<b>Germes totaux**</b> <i>Total germs**</i>	MO MIC 002 / NF EN ISO 21149	< 100
<b>Germes Pathogènes</b> <i>Pathogens</i>		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012 / NF EN ISO 22718	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010 / NF EN ISO 18416	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011 / NF EN ISO 22717	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Escherichia coli</i>	MO MIC 025 / NF EN ISO 21150	<b>Absence</b> <i>None</i>
<b>Levures / Moisissures**</b> <i>Yeasts / Moulds**</i>	MO MIC 021 / NF EN ISO 16212	< 100

\*\* Les résultats sont indiqués en UFC/mL pour les liquides et en UFC/g pour les solides

\*\* Results are indicated in CFU/mL for the liquids and in CFU/g for the solids

CONFORME  
CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
RESPONSABLE CONTROLE QUALITE:  
P. SOUBIES  
QUALITY CONTROL MANAGER

29 MARS 2018

CONFORME  
CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
COORDINATRICE ASSURANCE QUALITE :  
M. TANNIOU  
QUALITY ASSURANCE COORDINATOR

29 MARS 2018

Confidential



**MANUFACTURING PROCESS  
PHLOROGINE BG**

HARVESTING/IDENTIFICATION (Laminaria Saccharina)

↓  
WASHING

↓  
GRINDING

↓  
EXTRACTION WITH  
THE SOLVENTS: WATER + BUTYLENE GLYCOL

↓  
MIXTURE

← ADDITION OF PRESERVATIVES

↓  
FILTRATION

↓  
QUALITY CONTROL

CARRY OVER :

- VITAMINE B6 CILORYDRATE PYRIDOXINE
- ZINC SULFATE

**Production Manager**  
**Jean Marc CATROUX**

BIOTECHMARINE (5/21/2014)



# PHLOROGINE™ BG

INCI NAME : Water / Aqua – Butylene Glycol – Laminaria Saccharina Extract

CAS : 7732-18-5 – 107-88-0 – 90046-14-3

EINECS : 231-791-2 – 203-529-7 – 289-982-1

## DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Aspect Aspect	MO PHY 002	Liquide limpide à légèrement opalescent* Limpid to slightly opalescent liquid*
Couleur Colour	MO PHY 002	Jaune à brun orangé Orange brown to yellow
Odeur Odour	MO PHY 002	Caractéristique Characteristic
pH	MO PHY 009	4,5 - 5,5
Densité (20°C) Density	MO PHY 024	1,010 - 1,050
Indice de réfraction(20°C) Refractive index	MO PHY 008	1,375 <sub>0</sub> - 1,390 <sub>0</sub>
Extrait sec (1g – 4 heures à 105°C) Dry extract	MO PHY 033	1,0 - 2,5 %
Teneur en eau Water content	MO PHY 018	58,0 – 63,0 %
Butylène glycol Butylene glycol	MO PHY 001	36,0 – 40,0 %
Spectre UV UV spectrum	MO PHY 013	Conforme au témoin Similar to the standard
Spectre IR IR spectrum	MO PHY 011	Conforme au témoin Similar to the standard
Conservateur Preservative		
- POB Methylene Methyl Paraben	MO PHY 019	0,16 – 0,20 %
Vitamine B6 Vitamin B6	MO PHY 055	Présence Presence
Teneur en Zn Zn content	MO PHY 037	500 – 1 500 ppm
Polyphénols totaux Total Polyphenols	MO PHY 038	> 500 mg d'équivalent d'acide gallique/litre > 500 mg of equivalent of gallic acid/litre

\* un léger dépôt peut apparaître. Il s'agit d'un phénomène naturel qui n'altère pas la qualité du produit / a light deposit may appear. This is a natural phenomenon which does not affect product quality.



## PHLORGINE™ BG

INCI NAME : Water / Aqua – Butylene Glycol – Laminaria Saccharina Extract  
 CAS : 7732-18-5 – 107-88-0 – 90046-14-3  
 EINECS : 231-791-2 – 203-529-7 – 289-982-1

DONNEES PHYSICOCHIMIQUES  
 PHYSICO-CHEMICAL DATA  
 Numéro de référence/ Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES  
 CHARACTERISTICS

STANDARD  
 STANDARD

Métaux lourds\*\* (ppm)  
 Heavy metals\*\*

- |   |     |
|---|-----|
| • Arsenic mineral<br><i>Mineral Arsenic</i> | < 2 |
| • Cadmium<br><i>Cadmium</i>                 | < 3 |
| • Plomb<br><i>Lead</i>                      | < 5 |
| • Nickel<br><i>Nickel</i>                   | < 2 |
| • Argent<br><i>Silver</i>                   | < 5 |
| • Mercure<br><i>Mercury</i>                 | < 1 |

*Iodine < 200 ppm*

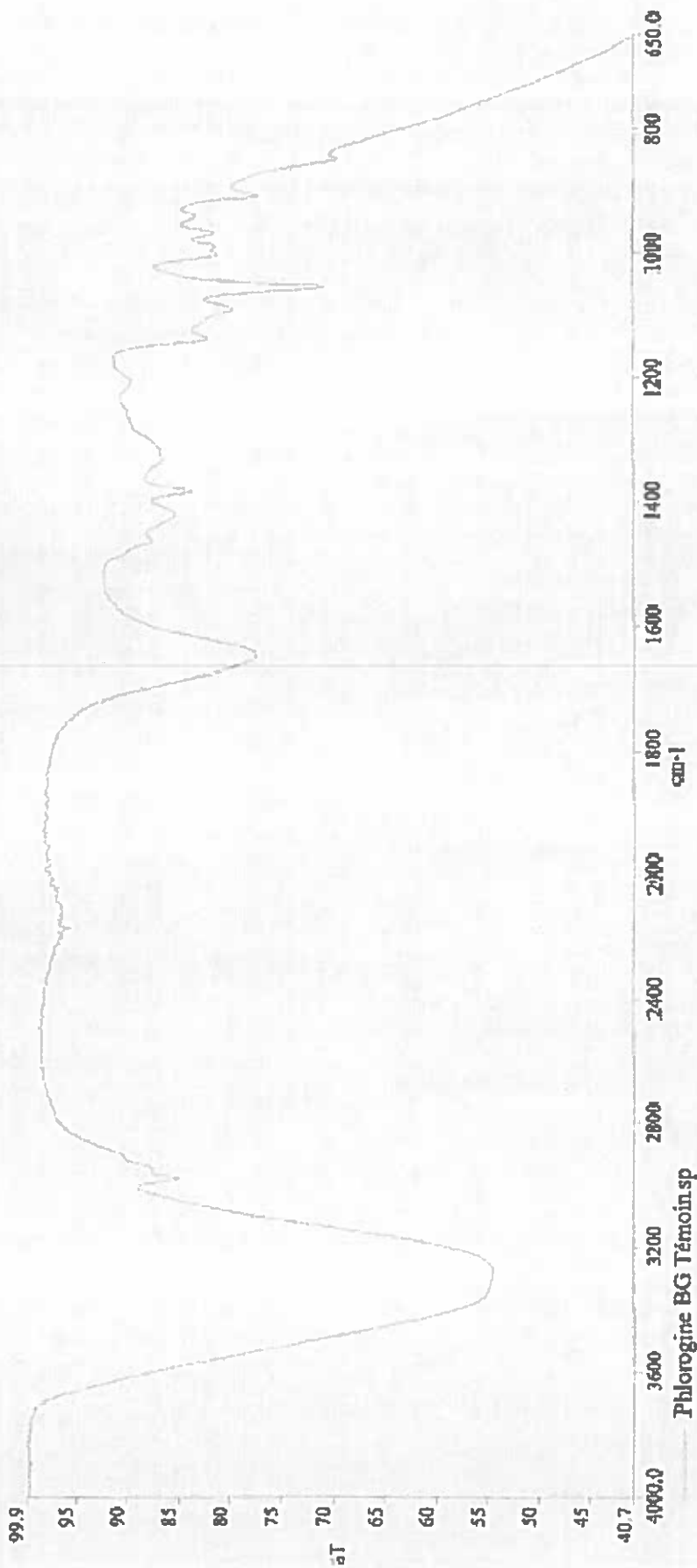
\*\* Teneurs garanties sous contrôle statistique / Contents guaranteed under statistical control

Date: jeudi 24 novembre 2016

### SPECTRE IRFT

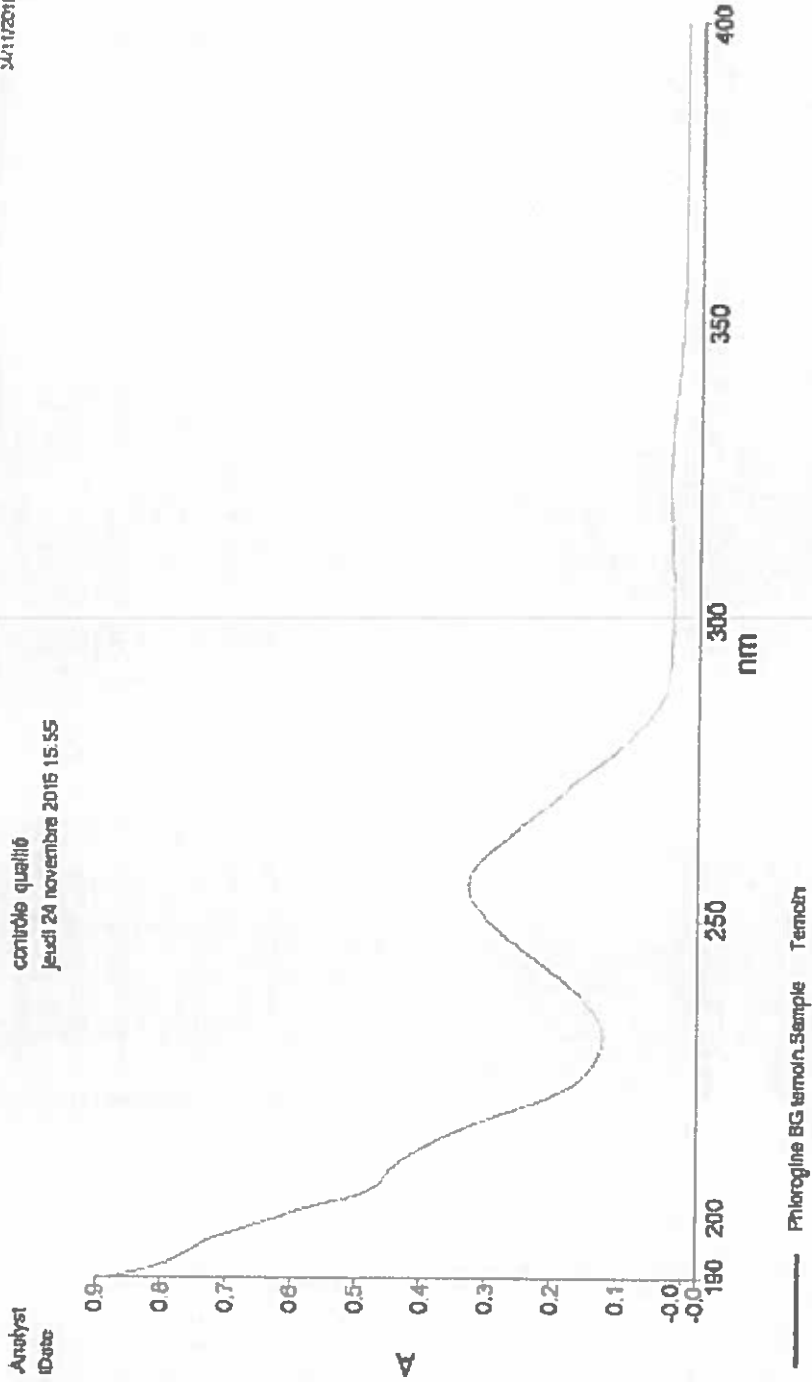
SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774 - PERKIN ELMER

Accessoire ATR Universel N° 7031330



PerkinElmer UV-VisLab Data Processor and Viewer Version 1.00.00  
20/11/2016 16:55

Analyste : controle qualite  
IDate : Jeudi 24 novembre 2016 15:55





# PHLOROGINE™ BG

INCI NAME : Water / Aqua – Butylene Glycol – Laminaria Saccharina Extract  
 CAS : 7732-18-5 – 107-88-0 – 90046-14-3  
 EINECS : 231-791-2 – 203-529-7 – 289-982-1

## DONNEES MICROBIOLOGIQUES MICROBIOLOGICAL DATA Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
<b>Germes totaux***</b> <i>Total germs***</i>	MO MIC 002 / NF EN ISO 21149	< 100
<b>Germes Pathogènes</b> <i>Pathogens</i>		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012 / NF EN ISO 22718	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010 / NF EN ISO 18416	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011 / NF EN ISO 22717	<b>Absence</b> <i>None</i>
- <i>Escherichia coli</i>	MO MIC 025 / NF EN ISO 21150	<b>Absence</b> <i>None</i>
<b>Levures / Moisissures***</b> <i>Yeasts / Moulds***</i>	MO MIC 021 / NF EN ISO 16212	< 100

\*\*\* Les résultats sont indiqués en UFC/mL pour les liquides et en UFC/g pour les solides  
 \*\*\* Results are indicated in CFU/mL for the liquids and in CFU/g for the solids

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 RESPONSABLE CONTROLE QUALITE: P. SOUBIES  
 QUALITY CONTROL MANAGER

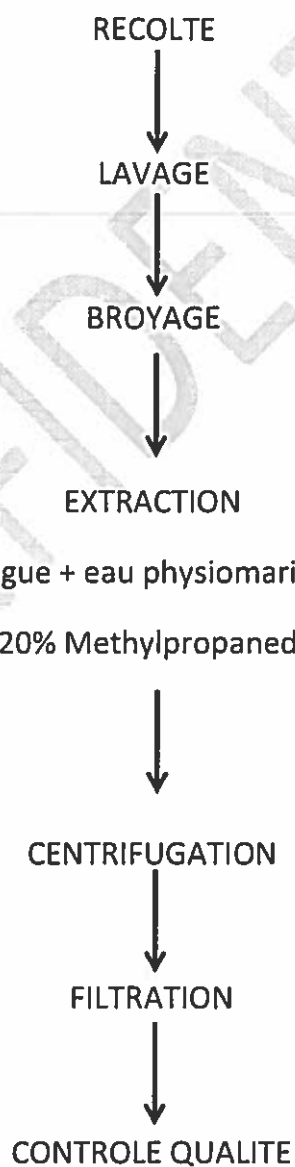
01 DEC. 2016

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 COORDINATRICE ASSURANCE QUALITE : M. TANNIOU  
 QUALITY ASSURANCE COORDINATOR

01 DEC. 2016



## SYNOPSIS DE FABRICATION- LAMINARIA SACCHARINA DJ





## LAMINARIA SACCHARINA DJ

CTFA / INCI NAME : Sea Water - Methylpropanediol - Laminaria Saccharina Extract  
 CAS : -2163.42.0 - 90046.14.3/92128.82.0  
 EINECS : - 412.350.5 - 289.982.1

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD PROVISOIRE

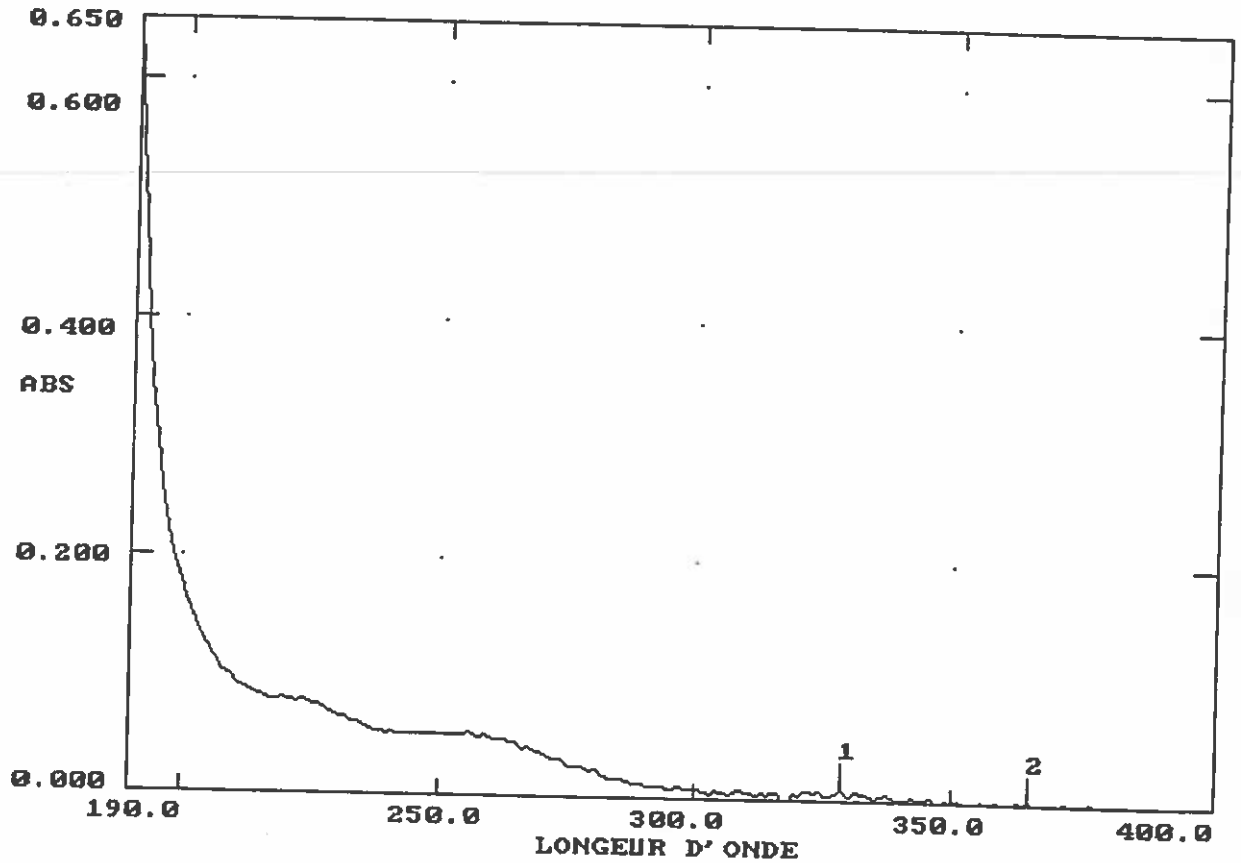
CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Aspect <i>Aspect</i>	MO PHY 002	Liquide limpide <i>Limpid liquid</i>
Couleur <i>Colour</i>	MO PHY 002	Jaune à jaune orange <i>Yellow to orange yellow</i>
Odeur <i>Odour</i>	MO PHY 002	Caractéristique <i>Characteristic</i>
pH	MO PHY 009	4 - 6
Densité (20°C) <i>Density</i>	MO PHY 024	1,010 - 1,030
Indice de réfraction (20°C) <i>Refractive index</i>	MO PHY 008	1,350 <sub>0</sub> - 1,370 <sub>0</sub>
Extrait sec <i>Dry extract</i>	MO PHY 033	1 - 4 %
Teneur en iode <i>Iodine content</i>	Colorimétrie <i>Colourimetry</i>	< 200mg/kg
Spectre UV <i>UV spectrum</i>	MO PHY 013	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Spectre IR <i>IR spectrum</i>	MO PHY 011	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Métaux lourds <i>Heavy metals(ppm)</i>		
- Arsenic minéral <i>- Mineral Arsenic</i>		< 5
- Cadmium <i>- Cadmium</i>		< 10
- Plomb <i>- Lead</i>		< 5
- Nickel <i>- Nickel</i>		< 2
- Argent <i>- Silver</i>		< 5

**CERTIFIE CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT**  
 RESPONSABLE DU LABORATOIRE DE PHYSICO-CHIMIE : C. AUBRY  
 PHYSICO-CHEMICAL LABORATORY MANAGER

UV310 SPECTROPHOTOMÈTRE UV-VISIBLE 06.56 PAGE 1

DATE :12/05/05 SÉRIE No :104601 ID :SPECTRE UV  
 HEURE:11:57:30 OPÉRATEUR: N°ÉCHANTILLON:LAMINARIA 03  
 TYPE SPECTRE:INTELLIGENTVITESSE:NORMAL Témoin  
 LIGNE BASE:OPÉRATEUR FENTE:1.5nm ENTRE 2 VAL:1.0nm  
 CHANGER LAMPE:315nm

	PICS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
λnm	328.0	365.0								
ABS	0.011	0.003								



pe = 0,2243 g / 100ml H<sub>2</sub>O  
 Blanc: H<sub>2</sub>O

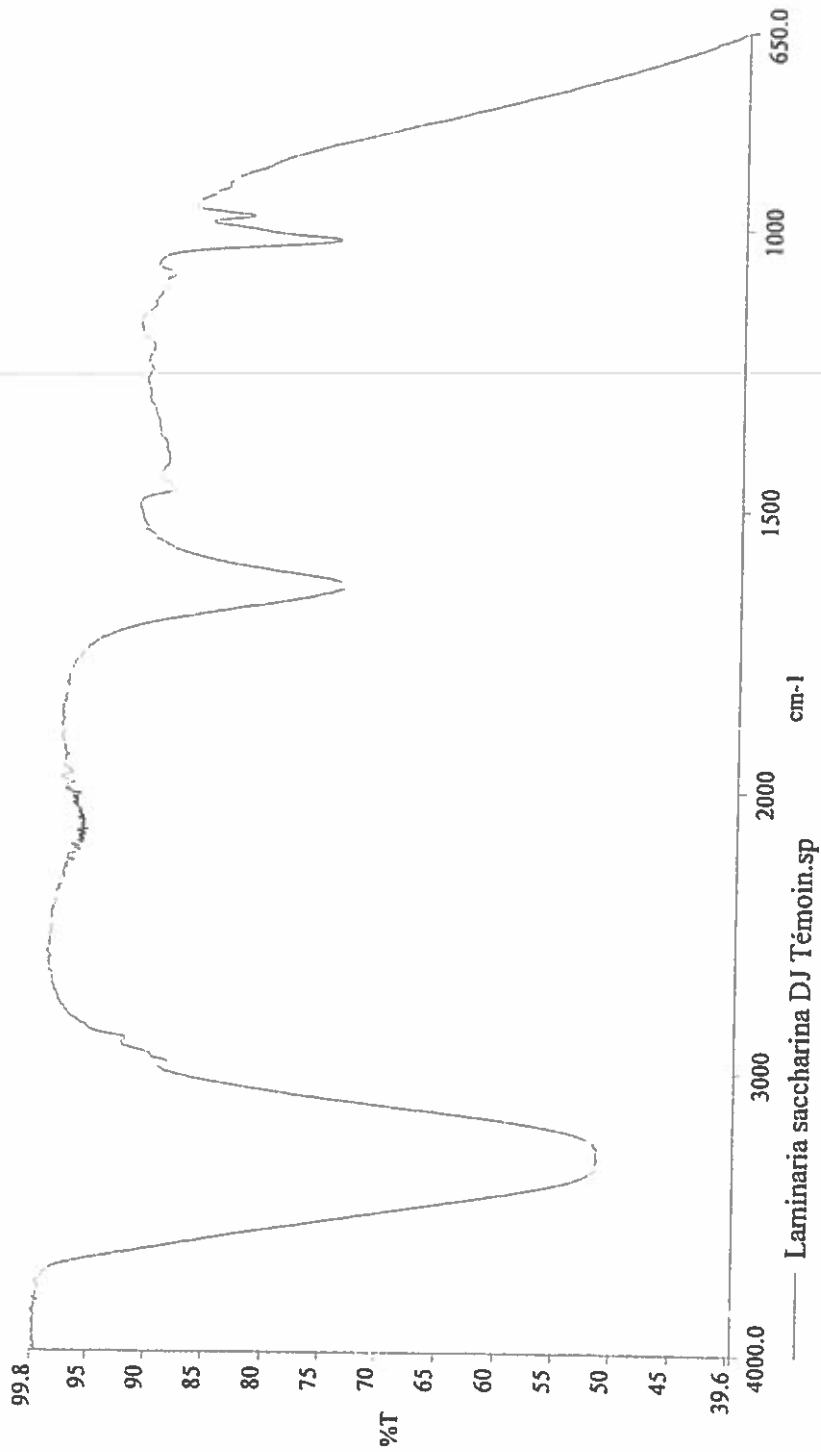
Date: jeudi 3 avril 2008

### SPECTRE IRFT

PERKIN ELMER

SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774

Accessoire ATR Universel N° 7031330





## LAMINARIA SACCHARINA DJ

CTFA / INCI NAME : Sea Water - Methylpropanediol - Laminaria Saccharina Extract  
 CAS : - 2163.42.0 - 90046.14.3/92128.82.0  
 EINECS : - 412.350.5 - 289.982.1

### DONNEES MICROBIOLOGIQUES MICROBIOLOGICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD PROVISOIRE

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Germes totaux Total germs	MO MIC 002	< 100
Germes Pathogènes Pathogens		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012	Absence None
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010	Absence None
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011	Absence None
- <i>Enterobacteriaceae</i>	MO MIC 020	Absence None
Levures / Moisissures Yeasts / Moulds	MO MIC 021	< 100

\*Les résultats sont indiqués en UFC/ml pour les liquides et en UFC/g pour les solides

**CERTIFIE CONFORME**  
**CERTIFIED TRUE AND CORRECT**  
 RESPONSABLE DU LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE : M.TANNIOU  
 MICROBIOLOGICAL LABORATORY MANAGER

Le 04/03/13

**E u r o T e s t**

---

**SECMA BIOTECHNOLOGIE MARINES  
BP. 65  
22260 PONTRIEUX**

**Evaluation de la tolérance oculaire par étude de la  
cytotoxicité après diffusion en gel d'agarose sur  
lignée L929**

---

❖ Code étude : TO/BIO-SEC 06/2005  
❖ Date du rapport : 02/05/2005

**Produit : LAMINARIA SACCHARINA DJ LOT 4 07 199**

**AUTHENTICITE DES RESULTATS**

L'étude faisant l'objet du présent rapport a été conduite selon ma responsabilité, en conformité avec le protocole expérimental et selon le respect des bonnes pratiques de laboratoires. Toutes les observations et toutes les données numériques recueillies au cours de cet essai sont rapportées dans le présent document.

Après relecture, je certifie ces données conformes à la réalité des résultats obtenus,  
**Mr R. ENNAMANY, Directeur d'étude**



Je certifie avoir relu ce rapport et être en accord avec son contenu,  
**Mme V. SUBRENAT, Responsable Assurance Qualité**



## SOMMAIRE

<b><u>AUTHENTICITE DES RESULTATS</u></b> .....	3
<b><u>1. OBJECTIF DE L'ETUDE</u></b> .....	4
<b><u>2. DEROULEMENT DE L'ETUDE</u></b> .....	4
<b><u>3. PROTOCOLE EXPERIMENTAL</u></b> .....	4
3.1. Réactifs expérimentaux .....	4
3.2. Constitution de lots .....	5
3.3. Mise en culture des cellules .....	5
3.4. Ensemencement des cellules .....	5
3.5. Préparation du gel d' agarose .....	5
3.6. Mise en contact du gel avec les cellules .....	5
3.7. Contact des cellules avec le produit à l'étude .....	5
3.8. Evaluation de la viabilité cellulaire par la méthode MTT .....	5
3.9. Expression et interprétation des résultats .....	6
3.10. Validation du test .....	6
<b><u>4. RESULTATS</u></b> .....	7
<b><u>5. CONCLUSION</u></b> .....	7
<b>ANNEXE 1</b> .....	8
Résumé du rapport d'étude en français et anglais .....	

## **1. OBJECTIF DE L'ETUDE**

A la demande du Laboratoire SECMA BIOTECHNOLOGIES MARINES, nous avons évalué par un test in vitro, la tolérance oculaire du produit cosmétique suivant :

### **LAMINARIA SACCHARINA DJ LOT 4 07 199**

Cette étude consiste à évaluer la cytotoxicité d'un produit sur des fibroblastes de poumon de souris (lignée L929) à l'aide de la technique de diffusion en gel d'agarose. Cette étude est réalisée d'après le protocole proposé au Journal Officiel de la République Française du 30 décembre 1999.

## **2. DEROULEMENT DE L'ETUDE**

L'étude a été réalisée le 7/04/2005 au Laboratoire de Biotechnologie, 146 rue Léo-Saignat, 33076 BORDEAUX selon le protocole interne standard.

## **3. PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

### **3.1 Réactifs expérimental**

- ❖ Cellules : fibroblastes de poumon de souris de lignée L929 (ATCC – CCL1)
- ❖ Milieu de culture : DMEM + 10% SVF + 0,2% de pénicilline, streptomycine 0,4% L-glutamine
- ❖ Boîte de pétri pour culture cellulaire
- ❖ Disque de papier filtre diamètre 6 mm stérilisé par autoclavage 20 minutes à 120°C
- ❖ Agarose à faible température de gélification
- ❖ Réactif de révélation : solution de MTT (3-(4,5-diméthylthiazole-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium) à 0,5 mg/ml dans le milieu de culture
- ❖ Contrôle positif : solution de SDS à 3%
- ❖ PBS et eau physiologique

### **3.2 Constitution de lots**

- ❖ Lot 1 : témoin négatif, milieu de culture complet déposé sur le filtre
- ❖ Lot 2 : témoin positif, solution de SDS à 3% déposé sur le filtre
- ❖ Lot 3 : traité, échantillon à l'étude déposé sur le filtre

### 3.3 Mise en culture des cellules

Les cellules sont cultivées dans un milieu DMEM contenant 10% de SVF décomplémenté à 56°C pendant 30 minutes, 0,2% de pénicilline et de streptomycine et 0,4% de glutamine, puis incubées à 37°C en présence de CO<sub>2</sub>.

### 3.4 Ensemencement des cellules (J-1)

Après trypsinisation et comptage, les cellules sont ensemencées à raison de 4 ml d'une suspension cellulaire à  $5 \times 10^5$  cellules/ml dans des boîtes de pétri, puis mises en culture à 37°C sous atmosphère enrichi en CO<sub>2</sub> pendant 24H  $\pm$  1 heure.

### 3.5 Préparation du gel d'agarose (J-0)

Une solution stock d'agarose est préparée à 2% dans du PBS. Lors de son utilisation, un volume d'agarose est solubilisé par chauffage à 66°C. Puis, cette solution est mélangée volume à volume avec du milieu de culture complet concentré 2 fois.

### 3.6 Mise en contact du gel avec les cellules (J-0)

Après élimination du milieu de culture, 4 ml de solution d'agarose à 1% sont déposées dans chaque boîte.

Après avoir laissé solidifier l'agarose une dizaine de minutes sous la hotte, les boîtes sont mises à 37°C - 5% CO<sub>2</sub> pendant 30 minutes pour permettre la stabilisation du système réactif.

### 3.7 Contact des cellules avec le produit à l'étude

Un disque de papier filtre (diamètre 6mm) est déposé au centre de la boîte à la surface du gel d'agarose.

Ensuite, l'échantillon est déposé délicatement à la surface du disque (10  $\mu$ l pour un produit liquide, 10 mg pour un produit solide)

### 3.8 Evaluation de la viabilité cellulaire par la méthode MTT

La cytotoxicité des échantillons est étudiée par la mesure de l'activité de la succinate déshydrogénase mitochondriale des cellules qui sont restées vivantes. Cette enzyme transforme le MTT (bromure de 3(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium) en cristaux de formazan bleus insolubles dans les solutions aqueuses. Le temps de révélation est de 1h  $\pm$  30 min.

### 3.9 Expression et interprétation des résultats

Après coloration des cellules une plage non colorée (zone de lyse) peut apparaître au centre de la boîte. Le plus grand et le plus petit diamètre de cette zone sont mesurés et le diamètre moyen est calculé (DM).

La cytotoxicité du produit testé correspond à la moyenne arithmétique des diamètres moyens mesurés sur les quatre boîtes. Cette valeur est exprimée en centimètres avec une décimale. La cytotoxicité obtenue est classée selon l'échelle suivante :

diamètre moyen (cm)	classification
DM < 2	cytotoxicité faible
$2 \leq DM < 3$	cytotoxicité modérée
DM $\geq 3$	cytotoxicité importante

### 3.10 Validation du test

Pour valider l'essai en cours, il est indispensable de vérifier les critères de validité du test :

contrôle négatif	DM < 2
contrôle positif	$2 < DM < 3$

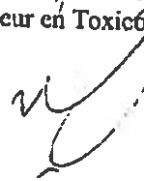
#### 4. RESULTATS

	Diamètre en cm de la plage de lyse	Classification
Contrôle négatif	0,6	cytotoxicité faible
Contrôle positif SDS à 3%	2,4	cytotoxicité modérée
<b>LAMINARIA SACCHARINA DJ LOT 4 07 199</b>	0,6	Cytotoxicité faible

#### 5. CONCLUSION

Dans les conditions expérimentales retenues, le produit **LAMINARIA SACCHARINA DJ LOT 4 07 199** a induit une cytotoxicité faible d'après le barème adopté.

**Rachid ENNAMANY**  
Docteur en Toxicologie



---

# ANNEXE 1

---

Résumé du rapport d'étude en français et en anglais

**RESUME DU RAPPORT D'ETUDE****EVALUATION DE LA TOLERANCE OCULAIRE PAR ETUDE DE LA  
CYTOTOXICITE APRES DIFFUSION EN GEL D'AGAROSE  
SUR LIGNEE L929**

- ❖ **Produit étudié** : LAMINARIA SACCHARINA DJ LOT 4 07 199
- ❖ **Promoteur** : SECMA BIOTECHNOLOGIES MARINES
- ❖ **Objectif de l'étude** : Evaluer la tolérance oculaire d'un produit cosmétique par étude de la cytotoxicité après diffusion en gel d'agarose sur lignée L929.
- ❖ **Directeur d'étude** : R. ENNAMANY
- ❖ **Lieu de l'étude** : Laboratoire de Biotechnologie,  
146 rue Léo-Saignat,- 33076 BORDEAUX
- ❖ **Date de l'étude** : 07/04/2005
- ❖ **Méthodologie** : Evaluation de la cytotoxicité d'un produit cosmétique par la méthode de diffusion en gel d'agarose sur lignée L929 (ATCC-CCL1). La cytotoxicité du produit testé correspond à la moyenne arithmétique des diamètres moyens mesurés sur la zone de lysc.
- ❖ **Interprétation** : La cytotoxicité obtenue est classée selon l'échelle suivante :

diamètre moyen (cm)	classification
DM < 2	cytotoxicité faible
$2 \leq DM < 3$	cytotoxicité modérée
DM $\geq 3$	cytotoxicité importante

❖ **Conclusion**

Dans les conditions expérimentales retenues, le produit LAMINARIA SACCHARINA DJ LOT 4 07 199a induit une cytotoxicité faible d'après le barème adopté.

**Rachid ENNAMANY**  
Docteur en Toxicologie



**ABSTRACT OF THE STUDY REPORT****EVALUATION OF EYE TOLERANCE BY INVESTIGATING  
CYTOTOXICITY AFTER SPREADING IN AGAROSE GEL  
ON L929 STRAIN**

- ❖ **Investigated product** : LAMINARIA SACCHARINA DJ LOT 4 07 199
- ❖ **Originator** : SECMA BIOTECHNOLOGIES MARINES
- ❖ **Purpose of the study** : Assessment of eye tolerance for a cosmetic product by investigating cytotoxicity after spreading in agarose gel on L929 strain
- ❖ **Director of the study** : R. ENNAMANY
- ❖ **Site of the investigation** : Laboratoire de Biotechnologie,  
146 rue Léo-Saignat, - 33076 BORDEAUX
- ❖ **Date of the investigation** : April 7<sup>th</sup>, 2005
- ❖ **Methodology** : Assessment of cytotoxicity for a cosmetic product by means of spreading in agarose gel on L929 strain (ATCC-CCL1). The cytotoxicity of the studied product is equal to the arithmetical average of the average diameters measured on the lysed area.
- ❖ **Interpretation** : The obtained cytotoxicity is rated according to the following scale:

Average diameter (cm)	classification
DM < 2	Slight cytotoxicity
2 ≤ DM < 3	moderate cytotoxicity
DM ≥ 3	important cytotoxicity

- ❖ **Conclusion** :

Under the retained experimental conditions, the product LAMINARIA SACCHARINA DJ LOT 4 07 199 induce a Slight cytotoxicity according to the adopted scale.

Rachid ENNAMANY  
Ph.D.





## Memorandum

**TO:** Bart Heldreth, Ph.D.  
Executive Director - Cosmetic Ingredient Review (CIR)

**FROM:** Carol Eisenmann, Ph.D.  
Personal Care Products Council

**DATE:** September 11, 2018

**SUBJECT:** Laminaria Hyperborea Extract

Biotech Marine. 2017. Manufacturing process Phycoboreane™ 2C (Laminaria Hyperborea Extract in water).

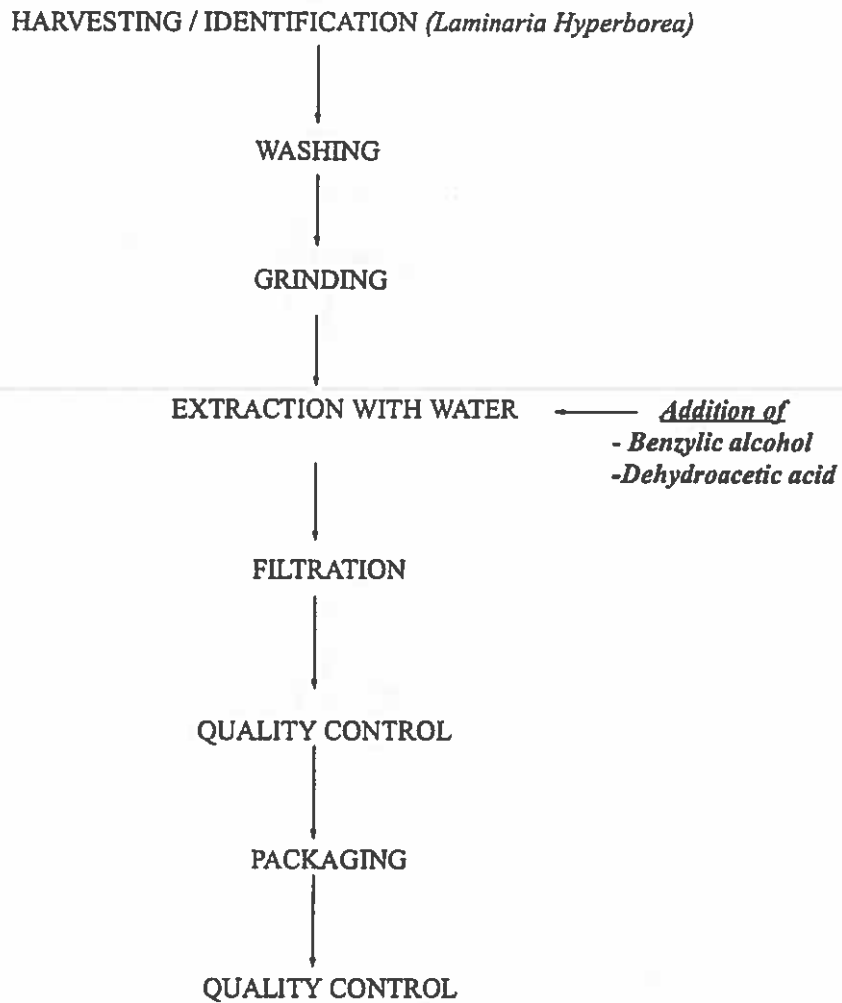
Biotech Marine. 2017. Phycoboreane™ 2C (Laminaria Hyperborea Extract in water) Physico-chemical data.

Laboratoire Cosderma. 2010. Checking on human beings of the cutaneous tolerance of a cosmetic product after single application under patch: Patch test 24 h (Phycoboreane™ 2C - Laminaria Hyperborea Extract in water).



BiotechMarine - Z.I. - B.P.72 - 22260 Pontrieux (FR)  
Tel.: +33 (0)2 96 95 31 32 - Fax: +33 (0)2 96 95 31 30  
[www.biotechmarine.com](http://www.biotechmarine.com)

**MANUFACTURING PROCESS  
PHYCOBOREANE™ 2C**



**Production Manager**  
**Jean-Marc CATROUX**

22/8/17



Date de mise à jour / Updated date : 01/09/2017

## PHYCOBOREANE™ 2C

INCI NAME : Aqua/Water - Laminaria Hyperborea Extract

CAS N°: 7732-18-5 - 90046-13-2

EINECS N°: 231-791-2 - 289-981-6

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
Aspect <i>Aspect</i>	MO PHY 002	Liquide limpide <i>Limpid liquid</i>
Couleur <i>Colour</i>	MO PHY 002	Jaune à jaune orangé <i>Yellow to orange yellow</i>
Odeur <i>Odour</i>	MO PHY 002	Caractéristique <i>Characteristic</i>
pH	MO PHY 009	5,0 – 7,8
Densité (20°C) <i>Density</i>	MO PHY 024	1,000 – 1,020
Indice de réfraction (20°C) <i>Refractive index</i>	MO PHY 008	1,332 <sub>0</sub> – 1,340 <sub>0</sub>
Extrait sec (1g – 4 heures à 105°C) <i>Dry extract</i>	MO PHY 033	1,00 – 3,00%
Spectre UV <i>UV spectrum</i>	MO PHY 013	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Spectre IR <i>IR spectrum</i>	MO PHY 011	Conforme au témoin <i>Similar to the standard</i>
Conservateurs <i>Preservatives</i>		
- Alcool benzylique <i>Benzyl alcohol</i>		0,70 – 0,90 %
- Acide déhydroacétique <i>Dehydroacetic acid</i>		0,05 – 0,08 %



## PHYCOBOREANE™ 2C

INCI NAME : Aqua/Water - Laminaria Hyperborea Extract

CAS N°: 7732-18-5 - 90046-13-2

EINECS N°: 231-791-2 - 289-981-6

### DONNEES PHYSICOCHIMIQUES

#### PHYSICO-CHEMICAL DATA

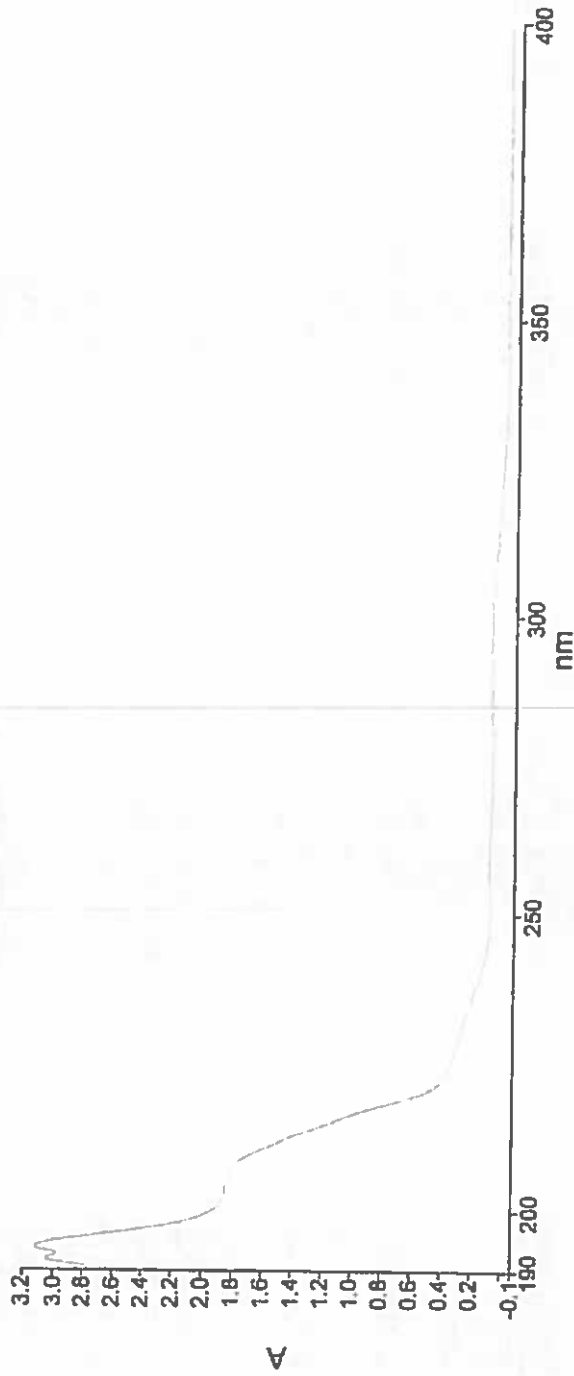
Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	STANDARD STANDARD	
<b>Métaux lourds*</b> <i>Heavy metals* (mg/kg)</i>		
-Arsenic minéral <i>- Mineral arsenic</i>	< 2	
-Cadmium <i>-Cadmium</i>	< 3	
-Plomb <i>-Lead</i>	< 5	
-Nickel <i>-Nickel</i>	< 2	Iodine < 320 ppm
-Argent <i>-Silver</i>	< 5	

\*Teneurs garanties sous contrôle statistique / Contents guaranteed under statistical control

PennElnet UV WinLab Data Processor and Viewer Version 1.00.00  
31/08/2017 15:31

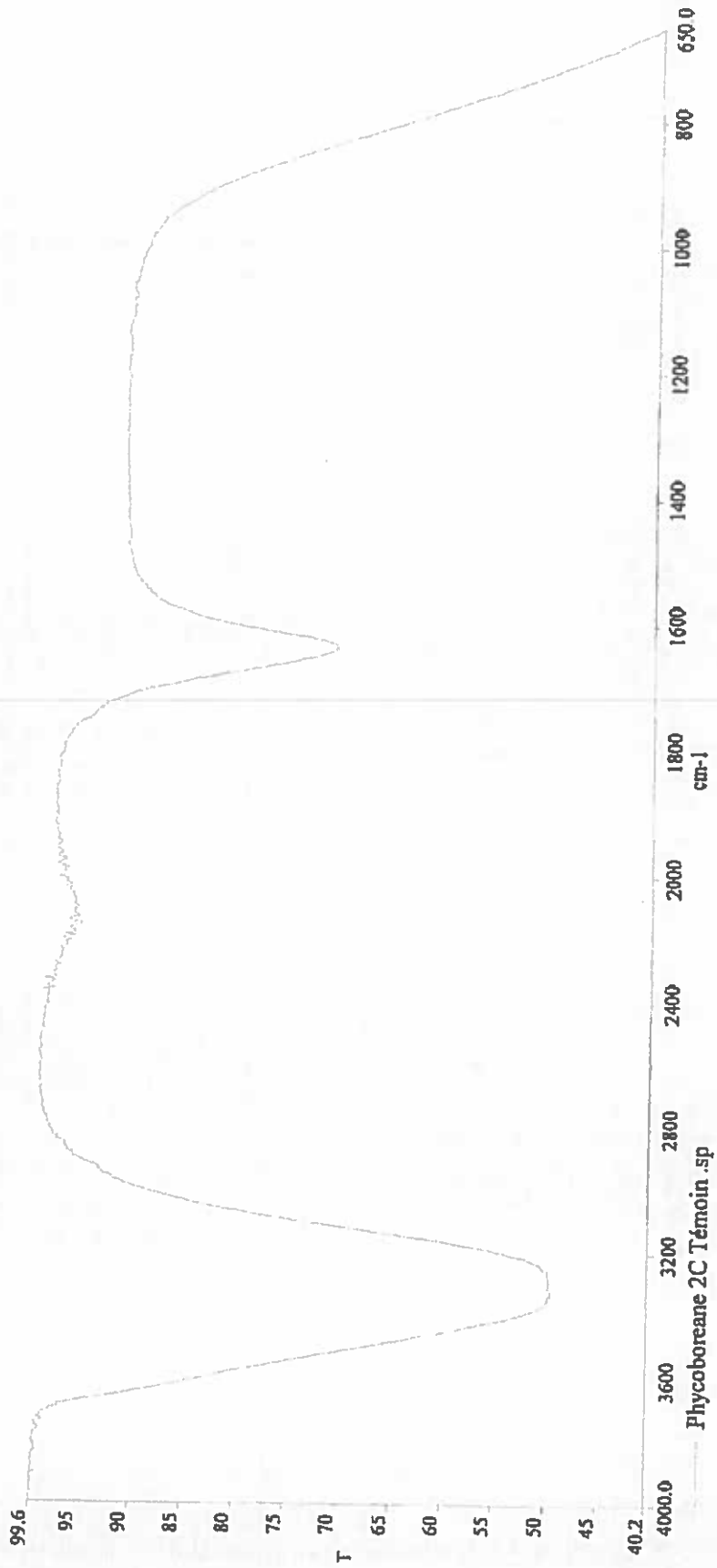
Analyte: **contrôle qualité**  
Date: **jeudi 31 août 2017 15:31**



Sample Name	Description
Phycobactéris 2C	Témoin - Sample

Date: jeudi 31 août 2017

SPECTRE IRFT  
SPECTROPHOTOMETRE SPECTRUM 100 N° de série 77774 - PERKIN ELMER  
Accessoire ATR Universel N° 7031330





## PHYCOBOREANE™ 2C

INCI NAME : Aqua/Water - Laminaria Hyperborea Extract  
 CAS N°: 7732-18-5 - 90046-13-2  
 EINECS N°: 231-791-2 - 289-981-6

### DONNEES MICROBIOLOGIQUES MICROBIOLOGICAL DATA

Numéro de référence / Reference number : STANDARD

CARACTERISTIQUES CHARACTERISTICS	METHODES METHODS	STANDARD STANDARD
<b>Germes totaux**</b> <i>Total germs**</i>	MO MIC 002 / NF EN ISO 21149	< 100
<b>Germes Pathogènes</b> <i>Pathogens</i>		
- <i>Staphylococcus aureus</i>	MO MIC 012 / NF EN ISO 22718	Absence None
- <i>Candida albicans</i>	MO MIC 010 / NF EN ISO 18416	Absence None
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MO MIC 011 / NF EN ISO 22717	Absence None
- <i>Escherichia coli</i>	MO MIC 025 / NF EN ISO 21150	Absence None
<b>Levures / Moisissures**</b> <i>Yeasts / Moulds**</i>	MO MIC 021 / NF EN ISO 16212	< 100

\*\* Les résultats sont indiqués en UFC/mL pour les liquides et en UFC/g pour les solides  
 \*\* Results are indicated in CFU/mL for the liquids and in CFU/g for the solids

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 RESPONSABLE CONTROLE QUALITE:  
 C. CORVELLEC  
 QUALITY CONTROL MANAGER

01 SEP. 2017

CONFORME  
 CERTIFIED TRUE AND CORRECT  
 ASSURANCE QUALITE :  
 A. HAMON  
 QUALITY ASSURANCE

01 SEP. 2017

---

# REPORT

---

---

**CHECKING ON HUMAN BEINGS OF THE CUTANEOUS TOLERANCE  
OF A COSMETIC PRODUCT  
AFTER SINGLE APPLICATION UNDER PATCH  
Patch test 24 h**

**Tested Product :**

*PHYCOBOREANE 2C REF 09320/32*

---

Promoter

**BIOTECHMARINE**  
ZI - BP 65  
22260 PONTRIEUX

**Addressed to : Mrs Nicole MEKIDECHE**

## Table of contents

1- Goal of the study .....	3
2- Methodology.....	3
3- Dates of performance of the study.....	3
4- Tested product .....	4
5- Volunteers.....	4
6- Assessment .....	6
7- Result .....	9
8- Conclusion.....	10
Appendix 1 : TYPOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE VOLUNTEERS.....	12
Appendix 2 : CONTROL OF THE OBSERVANCE.....	13
Appendices 3 : CHECKING OF THE CUTANEOUS TOLERANCE .....	14

## 1- Goal of the study

The goal of the study has been to check the cutaneous tolerance of the cosmetic product "PHYCOBOREANE 2C REF 09320/32", after single application to the skin during 24 h under exaggerated experimental conditions, on 10 volunteers.

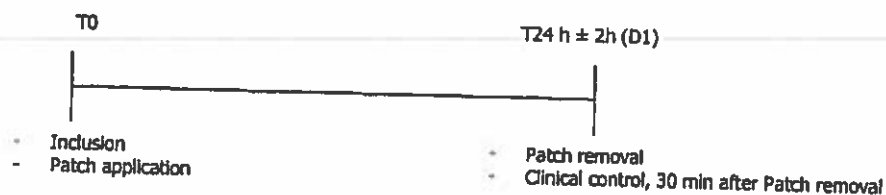
The product has been applied once, to the skin under patch. The cutaneous tolerance of the tested product has been checked on T24 h (D1), 30 minutes after patch removal, by a clinical examination of the experimental area performed by the Investigator or the responsible technician under his authority. The cutaneous clinical signs observed on D1 have been examined until their complete disappearance.

The fact that this study aimed at a better understanding of the cutaneous tolerance of the tested product and that the foreseeable risks incurred by the volunteers who participated in this study being minute, there has been a suitability between the goal of the study and its potential risks.

## 2- Methodology

### 2.1. Experimental design

This study has been without any individual direct benefits, each volunteer has been used as her own control. This monocentric study has been performed in open. 2 visits were programmed in the laboratory (T0, T24 h  $\pm$  2h).



### 2.2. Investigator centre

Laboratoire COSDERMA  
61 cours Pasteur  
33000 Bordeaux  
Tel : 05 56 94 75 40  
email : [laboratoire@cosderma.com](mailto:laboratoire@cosderma.com)

### 2.3. Investigator place

Laboratoire COSDERMA  
61 cours Pasteur  
33000 Bordeaux

### 2.4. Technical staff

Investigator : Pr Alain Taieb (dermatologist)  
Technician : Carine Geneste

## 3- Dates of performance of the study

Beginning on the : 03/23/2010  
Ending on the : 03/25/2010

## 4- Tested product

### 4.1. Information

The document relating to the tested product supplied with the samples has been the Promoter's certification of health and safety concerning the conformity of the formula to the regulations in force.

### 4.2. Experimental conditions of use

For the study, the selected area of application is the back.

Name of the product	Patch material	Conditions of application	Quantity applied	Contact time	Control time on D1
PHYCBOREANE 2C REF 09320/32	Occlusive (Finn Chambers)	Pure	20 µl	24 h	30 minutes after patch removal (D1)

- Finn Chambers® : aluminium cupula in which the product is put down (20 µl or approximately 20 mg), kept in position by an hypoallergenic adhesive : Scanpor® (inner diameter : 8 mm, surface : 50 mm<sup>2</sup>).

A blank patch, corresponding to the patch material used, has been applied at the same time to the back and has been used as control.

The patch removal has been performed by the Investigator or the responsible technician under his authority. The quantity of product applied has been measured by means of a micropipette.

## 5- Volunteers

### 5.1. Panel

All the volunteers corresponded to these specific inclusion and non inclusion criteria.

### 5.2. Population

- Number of volunteers included in the study : **11**
- Number of volunteers whose data are exploitable at the end of the study : **10** (the volunteer ref. 7 has been withdrawn for no respect of the constraints)

### 5.3. Inclusion criteria

The inclusion criteria have been the following ones :

- origin : caucasian,
- age : from 18 to 65 years old,
- gender : female,
- phototype (Fitzpatrick) : 1 to 3,
- specific criteria : all skin types,
- able to give her informed consent,
- covered by Social Security.

All the volunteers have corresponded to these specific inclusion criteria. Their typological characteristics are defined in Appendix 1.

#### 5.4. Non Inclusion criteria

The non inclusion criteria have been the following ones :

- cutaneous marks on the experimental area which could interfere with the assessment of local reactions (pigmentation issues, scar tissues, over-developed pilosity, too many ephelides and naevi, sunburns...),
- eczematous reaction still visible, scar or pigmentary sequelae of previous tests on the experimental area,
- allergies or reactivity to rosin and to nickel,
- allergies or reactivity to the same category of products,
- cutaneous hyper-reactivity,
- reactivity to adhesive plaster and to ethyl alcohol,
- participation to more than 5 hypoallergenicity tests under exaggerated use conditions within 12 months before the study,
- intensive sun exposure within the month before the study,
- forecast of intensive sun or UVA exposure (UV lamps) during the test period,
- forecast of bath (bathtub, sea or swimming-pool), sauna or hammam sessions during the test period,
- intensive or regular practice of one or several sports whose temporary interruption creates difficulties,
- treatment with Vitamin A acid or its derivatives within 3 months before the beginning of the study,
- treatment with topical corticoids on the experimental area within 8 days before the study,
- treatment with UVA or UVB within 1 month before the study,
- forecast of vaccination during the test period or last vaccination within 3 weeks before the study.

No volunteer corresponding to these criteria has been included in the study.

#### 5.5. Constraints of the study

The constraints imposed on the volunteers have been the following ones :

- no application products other than the tested ones to the experimental area,
- no wearing of too tight or restraining clothes on the experimental area, liable to produce frictions and to cause unsticking of the patches,
- no bath (bathtub or swimming-pool or sea), no hammam or sauna sessions during the study,
- if shower, protection of the experimental area or no violent projection of water and no application of soap to the experimental area to avoid patch removal or appearance of intercurrent phenomena and very gentle wiping if necessary,
- no excessive sweating and no intensive sport liable to cause unsticking of the patches,
- no intensive sun or UVA exposure (UV lamps) during the study, especially after patch removal,
- keeping their hygiene habits on the body,
- neither anti-allergic, anti-inflammatory treatment nor treatment with medication containing Vitamin A or its derivatives during the study (if treatment is necessary : exclusion considered),
- no vaccination during the study.

All the constraints and the experimental conditions of use have been respected by the volunteers (Appendix 2).

## 6- Assessment

### 6.1. Schedule

Schedule of the study	Beginning	Contact time
	T0	24 h ± 2h (D1)
Volunteers' selection	X	
Volunteers' number assignment	X	
Informed consent (IVCP*)	X	
Observance		X
Application of the patch by the technician	X	
Patch removal by the technician		X
Assessment criteria (30 min after patch removal)		X

The fact that the application of the product and also that the clinical examinations have been perfectly controlled, the number of volunteers and the delay of the study have allowed to check the cutaneous tolerance of the product and to appreciate the possible irritation.

\* Two copies of the informed consent (IVCP) of the study have been signed the day of the inclusion's visit by the volunteer and the Investigator. A copy is kept by the volunteer, the other one by the laboratory.

### 6.2. Checking of the cutaneous tolerance

#### ◆ *Principle et bibliographie*

The cutaneous tolerance has been checked using patch application which creates a certain occlusion and favours the penetration of the ingredients through the skin. In these experimental conditions, the irritative potential has been proved more easily.

Numerous publications support this methodology, notably :

- Comment tester les produits cosmétiques ?, Dermatologie Pratique, 2003, n° 273, 1-4
- Reactive changes in human epidermis following simple occlusion with water, Contact Dermatitis, Mikulowska A, 1992, 26, 224-227
- Test strategies for development of cosmetic products using dermatological test models, Seifen-Öle-fette-wachse, Matthies W, 1991, 117, 42-43
- The Dühring Chamber: an improved technique for epicutaneous testing of irritant and allergic reactions, Contact Dermatitis, Frosch PJ & Klingmann AM, 1979, 5, 73-81
- Appraisal of the safety of chemicals in Food, Drugs and Cosmetics, FDA (ed), Draize JH, 1959, 46-48

#### ◆ *Methodology. patch material*

The product is applied on the plaster using a micropipette. The plaster is applied afterwards rapidly to the skin in avoiding the areas of friction or compression with clothes. The Investigator or the responsible technician under his authority checks that the skin area chosen is blank any presence of moles scars and skin injuries. The maximal number of tested products, the patch material, the quantity of product to apply, the methodology, the removal of the patch and the clinical exam comply with the corresponding procedure of the laboratory.

Laboratoire COSDERMA - Hôpital St André - Service Dermatologie Pr. Taieb - I, rue Jean Burguet - BP 50057 - 33023 Bordeaux cedex  
Tel : 05.56.94.75.40 - Fax : 08.26.71.50.03 - email : [laboratoire@cosderma.com](mailto:laboratoire@cosderma.com)

The area of application chosen has been the back.

A blank patch, corresponding to the patch material used, has been applied at the same time and has been used as control.

♦ Environmental conditions

The environmental conditions imposed on the volunteers have been the following ones:

- controlled temperature :  $t^{\circ} = 20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- relative humidity :  $\text{HR} = 45\% \pm 15\%$

♦ Clinical control

- Spot

The Investigator or the responsible technician under his authority has performed a clinical control of each experimental area under standard "daylight" source.

- Frequency

The control has been performed at T24 h  $\pm$  2 h (D1) 30 minutes after the patch removal (or more if the removal caused flushes lasting 30 minutes). The cutaneous clinical signs observed on D1 have been examined until their complete disappearance.

♦ Assessment criteria

- Clinical signs

Description	Laboratory code	Intensity
Erythema	E	- Ordinal scale in 4 points : • very slight = 0.5 • slight = 1 • moderate = 2 • severe = 3
Oedema	O	
Dryness	S	
Coloration	C	
Vesicle, Papule, Pustuls, Bulla	V, Pa, Pu, Bu	- Counted : • 1 to 2 = 1 • >2 = 2

The Investigator or the responsible technician under his authority has noted for each clinical sign, its intensity, its evolution.

- *Discomfort sensations*

Description	Laboratory code	Intensity
Stinging	PI	- Ordinal scale in 4 points : • very slight = 0.5 • slight = 1 • moderate = 2 • severe = 3
Pruritus (itch)	Pr	
Pulling	Ti	
Burn	Br	

♦ *Results and Interpretations*

All the volunteers included in the study have been taken into account to check the skin tolerance of the tested products as long as they are submitted at least to one post application examination at the defined time or else. The expression of the results of the clinical control and questioning is that defined for this type of study in accordance with the corresponding procedure.

The individual results are expressed :

- In **cutaneous irritation index**, calculated from the "marks" allocated to the visible signs : erythema and oedema which takes into account the intensity of skin reactions.
- In a **descriptive manner**, for the other visible signs or for discomfort sensations. In this case, the percentage of reactive volunteers is calculated if the frequency of appearance of these signs justifies it.

For each volunteer for each experimental time, an Individual daily irritation Index (IdII) corresponding to the sum of all the erythema and oedema observed 30 mn after the patch removal, has been calculated according to the formula :

$$\text{IdII} = \sum (\text{erythema (E)} + \text{oedema (O)})$$

For the panel for each experimental time, a Mean daily irritation Index (MdII) has been calculated, according to the formula:

$$\text{MdII} = \sum (\text{IdII}) / \text{number of volunteers in the study}$$

For the panel, a Global Irritation Index (GII) has been calculated, according to the formula :

$$\text{GII} = (\text{MdII}_{1\text{st reading}} + (\text{MdII}_{2\text{nd reading}} \times 1,5) + (\text{MdII}_{3\text{rd reading}} \times 2)) \times \text{Total number of reactive volunteers}$$

with :

- **MdII<sub>1st reading</sub>** : clinical control performed on the first day of reading, 30 minutes after patch removal,
- **MdII<sub>2nd reading</sub>** : clinical control performed 24 hours after first reading,
- **MdII<sub>3rd reading</sub>** : clinical control performed 48 hours after first reading.

♦ *Interpretation of the results*

The irritation index obtained allows to classify the product according to the following scale :

GII	Class
$GII \leq 0,20$	No irritant (NI)
$0,20 < GII \leq 0,60$	Slightly irritant (SI)
$0,60 < GII \leq 1$	Moderately irritant (MI)
$GII > 1$	Irritant (I)

The Investigator has classified the product as **no irritant, slightly irritant, moderately irritant or irritant**. The interpretation of the results of the clinical control has been defined for this type of study in accordance with the corresponding procedure.

## 7- Result

The individual data for the clinical control and the questioning of the volunteers are enclosed in **Appendices 3**.

Name of the product	Control time	Number of reactive volunteers	Types of reaction (vol)	Global Irritation Index (GII)	Result
PHYCOBOREANE 2C REF 09320/32	D0	0	/	0.1	No irritant
	D1	1	E 1 (10)		
	D2	0	/		

Report study E10087

## 8- Conclusion

According to the experimental conditions adopted, the Global Irritation Index (GII) of the product "PHYCOBOREANE 2C REF 09320/32" is equal to 0.1 and has classified it as No Irritant.

### Dates and signatures:

**Pr Alain Taïeb (Dermatologist)**

Investigator

**Carine Geneste**

Technician

**Jérôme Asserin**

Study director

**Cyrielle Cantaner**

Quality manager

Report study E10087

---

## APPENDICES

---

<b>TYPOLGICAL CHARACTERISTICS OF THE VOLUNTEERS</b>
---

Volunteers		Age (years)	Gender	Phototype *	Skin body sensitivity
Ref.	Name / Forename				
1	PAPE/M	56	female	2	Non-sensitive
2	BARD/A	28	female	1	Non-sensitive
3	IMME/D	63	female	2	Non-sensitive
4	TOUG/V	34	female	2	Non-sensitive
5	VIDA/F	65	female	2	Sensitive
6	FRIC/M	59	female	2	Sensitive
7	DEST/D	48	female	2	Non-sensitive
8	MANZ/F	53	female	2	Sensitive
9	SAID/H	27	female	3	Non-sensitive
10	GAZA/F	47	female	3	Non-sensitive
11	LAVE/C	47	female	3	Non-sensitive

\* Phototype according to Fitzpatrick, established on the principle of a first 30 to 40 minutes sun exposure after winter or a period without sun exposure of an equivalent duration :

TYPE	HAIR	SKIN	LENTIGOS	SUN BURNS
1	redhead	milky	+++	burns easily never tans
2	fair-haired	fair-complexioned	++	burns moderately tans gradually
3	fair-haired brown	fair-complexioned	+	burns slightly tans easily
4	brown	dark-complexioned	0	burns rarely tans intensely
5	black and frizzy	black	0	0

<b>CONTROL OF THE OBSERVANCE</b> Respect of the experimental conditions of use		
Constraints of use (10 exploitable results)	Number of volunteers who respected the constraints	Percentage of volunteers who respected the constraints
<b>No application of other products (than the tested ones) to the experimental area.</b> Deviation : none	10	100%
<b>No wearing of too thigh or restraining clothes on the experimental area, liable to produce frictions and to cause unsticking of the patches.</b> Deviation : none	10	100%
<b>No bath (bathtub or swimming-pool or sea), no hammam or sauna sessions during the study.</b> Deviation : none	10	100%
<b>If shower, protection of the experimental area or no violent projection of water and no application of soap to the experimental area to avoid patch removal or appearance of intercurrent phenomena and very gentle wiping if necessary.</b> Deviation : none	10	100%
<b>No excessive sweating and no intensive sport liable to cause unsticking of the patches.</b> Deviation : none	10	100%
<b>No intensive sun or UVA exposure (UV lamps) during the study, especially after patch removal.</b> Deviation : none	10	100%
<b>Keeping their hygiene habits on the body.</b> Deviation : none	10	100%
<b>Neither anti-allergic, anti-inflammatory (systemic or topical corticotherapy...) treatment nor treatment with patent medicines containing Vitamin A acid or its derivatives during the study (if therapeutic requirement : exclusion foreseen).</b> Deviation : none	10	100%
<b>No vaccination during the study.</b> Deviation : none	10	100%

Report study E10087

Appendix 3-1

## CHECKING OF THE CUTANEOUS TOLERANCE

Product N°1 : " PHYCOBOREANE 2C REF 09320/32 " (Occlusive)

Control time		30 minutes after patch removal T24 h (D1)		24 h after patch removal (D2)	
Ref.	Name / Forename	Clinical examination	IdII	Clinical examination	IdII
1	PAPE/M	/	0	/	0
2	BARD/A	/	0	/	0
3	IMME/D	/	0	/	0
4	TOUG/V	/	0	/	0
5	VIDA/F	/	0	/	0
6	FRIC/M	/	0	/	0
7	DEST/D	Withdrawn			
8	MANZ/F	/	0	/	0
9	SAID/H	/	0	/	0
10	GAZA/F	E1	1	/	0
11	LAVE/C	/	0	/	0
MdII		0.1		0	
GII		0.1			

Legend : / = no clinical sign

Report study E10087

Appendix 3-2

## CHECKING OF THE CUTANEOUS TOLERANCE

Product N°2 : Control (Occlusive)

Ref.	Control time Name / Forename	30 minutes after patch removal T24 h (D1)		24 h after patch removal (D2)	
		Clinical examination	IdII	Clinical examination	IdII
1	PAPE/M	/	0	/	0
2	BARD/A	/	0	/	0
3	IMME/D	/	0	/	0
4	TOUG/V	/	0	/	0
5	VIDA/F	/	0	/	0
6	FRIC/M	/	0	/	0
7	DEST/D	/	0	/	0
8	MANZ/F	Withdrawn			
9	SAID/H	/	0	/	0
10	GAZA/F	/	0	/	0
11	LAVE/C	/	0	/	0
MdII		0		0	
GII		0			

Legend : / = no clinical sign



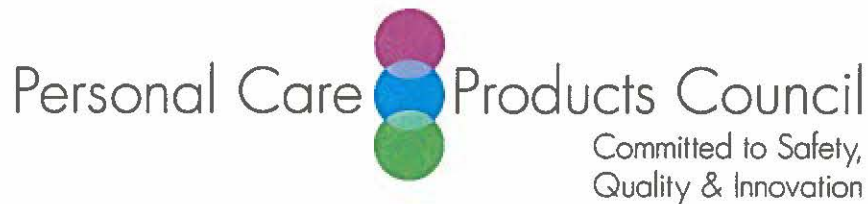
---

*Commitment & Credibility since 1976*

**Memorandum**

To: CIR Expert Panel Members and Liaisons  
From: Monice M. Fiume *MMF*  
Senior Director, CIR  
Date: September 18, 2018  
Subject: Council comments on Alkoxyated Fatty Amides and Xanthine Alkaloids

Enclosed please find Council comments on the SLRs of Alkoxyated Fatty Amides [*alkfat092018pcpc\_w3*] and Xanthine Alkaloids [*xanalk092018pcpc\_w3*]. Typically, we reserve the Wave 2 (and in this case, Wave 3) submissions for new data only. However, because these SLRs were announced later than our targeted timeline, we wanted to ensure the Panel had the opportunity to review the comments at this meeting.



**Memorandum**

**TO:** Bart Heldreth, Ph.D.  
Executive Director - Cosmetic Ingredient Review (CIR)

**FROM:** Alexandra Kowcz, MS, MBA  
Industry Liaison to the CIR Expert Panel

**DATE:** August 29, 2018

**SUBJECT:** Scientific Literature Review: Safety Assessment of Alkoxylated Fatty Amides as Used in Cosmetics (release date: July 30, 2018)

The Council has no suppliers for the following ingredients included in the report on alkoxylated fatty amides:

PEG-4 Cocamide	PEG-4 Oleamide
PEG-7 Cocamide	PEG-5 Oleamide
PEG-11 Cocamide	PEG-6 Oleamide
PEG-20 Cocamide	PEG-7 Oleamide
PEG-3 Cocamide DEA	PEG-9 Oleamide
PEG-6 Hydrogenated Palmamide	PEG-10 Stearamide
PEG-5 Lanolinamide	PEG-15 Stearamide
PEG-2 Lauramide	PEG-5 Tallow Amide
PEG-20 Cocamide MEA	PEG-2 Tallowamide DEA
PEG-5 Lauramide	PPG-1 Hydroxyethyl Caprylamine
PEG-11 Lauramide	PPG-3 Hydroxyethyl Soyamide
PEG-3 Oleamide	

The Council respectfully submits the following comments on the Scientific Literature Review: Safety Assessment of Alkoxylated Fatty Amides as Used in Cosmetics.

Key Issues

Based on the information in the report, it is not clear that all of the ingredients in the report should be reviewed together. If ingredients do not inform the decisions concerning the lead ingredients in the report, they should not be included in the report.

Should the di-*N,N*-alkoxyl-substituted amides be included in this report? As structures of

all of the ingredients are not in Table 1, it would be helpful if an example structure of a di-*N,N*-alkoxyl-substituted amides was added to the report to help determine if these ingredients are appropriate for this report.

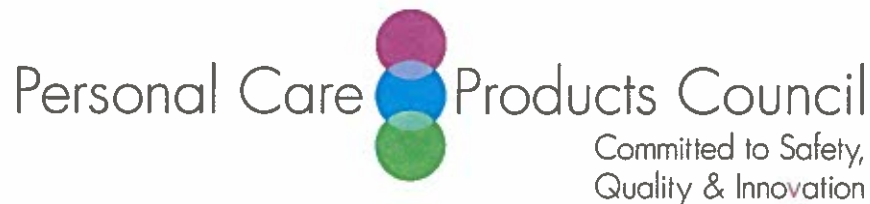
Table 2 - As there is no nitrogen shown in the structure, the structure for Polyglyceryl-4-PEG-2 Cocamide in Table 2 is incorrect (the RCO and R' are also not defined as having a nitrogen).

#### Additional Considerations

Cosmetic Use - In the text, it would be helpful to state the highest use concentrations of PEG-6 Lauramide and PEG-50 Tallow Amide reported in the Council concentration of use survey.

Acute, Inhalation; Summary; Table 6 - If no deaths occurred in the second inhalation study, it does not make sense that the LC<sub>50</sub> was the concentration that was tested (6 mg/L).

Table 8, Human - Is the results column for the HRIPT of PEG-4 Rapeseedamide complete as it ends with the letter "o"?



## Memorandum

**TO:** Bart Heldreth, Ph.D.  
Executive Director - Cosmetic Ingredient Review (CIR)

**FROM:** Alexandra Kowcz, MS, MBA  
Industry Liaison to the CIR Expert Panel

**DATE:** August 29, 2018

**SUBJECT:** Scientific Literature Review: Safety Assessment of Xanthine Alkaloids As Used in Cosmetics (posted August 2, 2018)

The Council respectfully submits the following comments on the Scientific Literature Review Safety Assessment of Xanthine Alkaloids as Used in Cosmetics.

### Key Issues

**Impurities** - The specifications should be cited to the original reference. For example, USP and British Pharmacopeia specifications should not be cited to IARC (reference 9). Although the *Food Chemical Codex* (FCC) is now published by USP, it is misleading to cite the FCC (reference 13) for a material called "USP-grade". Although the FCC gives a limit for lead of NMT 1 mg/kg, the most current USP monograph for caffeine has a limit for heavy metals of NMT 10 ppm.

The CIR report format outline at

<https://www.cir-safety.org/sites/default/files/CIR%20Report%20Format%20Outline.pdf> shows information on dermal penetration presented before the ADME section. In this SLR, the ADME section is presented before the dermal penetration section.

It is not necessary to have a separate subsection for Male Reproductive Impairment under Other Relevant Studies. The studies in this section should be presented in the Developmental and Reproductive Toxicity section. These studies should also be presented with the developmental and reproductive toxicity studies in the Summary.

As the text of the Genotoxicity section suggests that mutagenicity is dependent on whether or not metabolic "activation" is present, the results column of Table 7 should state if the results are with or without metabolic activation if both conditions were used in the study.

### Additional Considerations

Figure 1 - The structures are also presented in Table 1. Is Figure 1 necessary?

Natural Occurrence, Caffeine - Please revise the first sentence: "Caffeine can be found naturally worldwide in seeds, leaves, cocoa beans (*Theobroma cacao*) and other sources." This sentence is misleading as Caffeine is found in seeds and leaves of only some plant species. It would be clearer to have the first sentence general, followed by specific details, e.g., Caffeine is found naturally in many plants. The most common sources are plants of the genres *Coffea*, *Theobroma* ....

Non-Cosmetic Use - The daily intake of Caffeine is cited to reference 24, a review completed in 1999. It would be more appropriate to cite a more recent reference<sup>1</sup> that includes energy drinks that indicates the 90<sup>th</sup> percentile intake was 380 mg/day.

ADME, Theobromine - Reference 26 (titled: The role of hair follicles in the percutaneous absorption of caffeine) does not appear to be the correct reference for the metabolism of Theobromine described in the SLR. Please provide a reference for the amount (50 g) of Theobromine that can result in "poisoning" of cats and dogs. As the weight of dogs and cats is highly variable, it would be more appropriate to provide the dose, e.g., mg/kg body weight.

ADME, Human - Please state the duration of urine collection in the dermal study (reference 27) and the first oral study. In the "similar study", what was the dose and how many subjects were treated?

Dermal Penetration, In Vitro, Theophylline - Eagle's medium contains many components including salts, amino acids and glucose. It is not appropriate to state "Eagle's medium consisting of gentimicin [the correct spelling is gentamicin] sulfate and 10% fetal bovine serum". The word "consisting" should be corrected to "with" or "also containing".

Dermal Penetration, Human - The paragraph concerning penetration in human skin compared to rat skin should be moved to the in vitro subsection (the title of reference 30 is: "In vitro predictions of skin absorption of caffeine, testosterone, and benzoic acid: A multi-centre comparison study").

The last paragraph (references 31 and 32) concerning penetration in human skin in vitro should also be moved to the in vitro subsection. What were the concentrations of Caffeine used in these studies? What durations of exposure were used? What was the receptor fluid?

Short-Term, Subchronic, and Chronic - Please state the units for the doses of 0.5, 1 and 1.5 of Theobromine given to rabbits. Please correct "shoed"

Information about the treatment and results in female mice in the NTP chronic study (reference 35) should also be stated.

Developmental and Reproductive Toxicity - According to the OECD SIDS summary (reference 5), what is the usual range of human exposure to Caffeine? What did the OECD SIDS summary consider the threshold dose that would result in adverse developmental or reproductive effects?

---

<sup>1</sup>Mitchell DC, Knight CA, Hockenberry J, et al. 2014. Beverage caffeine intakes in the U.S. *Fd Chem Toxicol* 63: 136-142.

What was the method of exposure of mice treated with 350 mg Caffeine/kg/day (gestation days 8-19)? What was the method of exposure and treatment period for mice dosed with up to 39 mg Caffeine/kg/day?

What doses were used in the monkey study of Caffeine? The species of monkeys (reference 5 says *Macaca fascicularis* - cynomolgus monkey) should be stated in the text and in Table 6.

What compound was used in the study in which "rats were given up to 99 mg/kg bw/d during gestation days 6-19" (reference 9)? What compound was used in the study in which rats were treated with 500 mg/kg bw/day? What compound was used in the rabbit study (up to 63 mg/kg bw)?

Genotoxicity, In Vitro; Table 7 - Within each compound section in the text and in Table 7 it would be helpful if the studies were presented as bacteria first, followed by mammalian cell studies, followed by studies completed in human cells.

Carcinogenicity; Summary - Please state the results in female mice for the NTP study of Theophylline. When describing the NTP study, please revise "The National Toxicology Program (NTP) claimed..." to the "NTP concluded...". NTP studies include detailed statistical analyses and are carefully peer reviewed, and their conclusions are based on larger numbers of animals than used in many studies. The data from NTP studies are also publically available. The use of the word "claimed" suggests that the conclusion was based on an opinion rather than data and careful statistical analysis of the results.

Tumor Promotion - What was the "test substance"?

Irritation, Theophylline - The concentration of Theophylline in the dosing solution in the rabbit study (reference 6) is not clear. Is the "test substance" Theophylline?

Epidemiological Studies - It should be made clear that all of the epidemiology studies concern caffeinated beverages (generally coffee and tea). Please provide references for the cohort studies.

Summary - Please identify the compound for which the LD<sub>50</sub> was 127 mg/kg in mice and 192 mg/kg in rats. The results of female mice in the NTP study of Theophylline should also be stated in the Summary.

It does not make sense to state that the majority of bacterial mutation assays were positive, then to state that Ames test had generally negative results. Most bacterial mutation assays are considered "Ames" assays. The genotoxicity section states that many Ames assays without metabolic activation were positive, while Ames assays with metabolic activation were negative. This is not clearly stated in the Summary.

Table 4 - The doses used in the rat study with carboxymethyl cellulose should be stated in the Concentration/Dose/Protocol column.

Please correct "aersol"; units of mg/L should be called "concentration" rather than "dose"  
Table 5 - The organization of studies within this table is not clear. For each compound, route of exposure, and species it would be helpful to present the shortest studies first.

Did male mice in the NTP 14 week and 2 year studies of Theophylline really lose weight, or was there a decrease in body weight gain?

Table 6 - In the second study in this table (reference 5), it is not clear what happened to body weight of the parental mice. It says “no effect on body weight” then it says “male body weight was reduced by 8%” (this is likely an 8% reduction in body weight gain).

Rather than citing the developmental toxicity study of Caffeine in CD-1 mice to a secondary reference (reference 5), the primary reference<sup>2</sup> should be cited.

When during gestation were the rabbits fed Theobromine (reference 9)?

Table 7, In Vivo - The human study is not clear as the results section also says: “single exposure of cells at the 48 h time produced gaps and breaks in the 250-750 µg/mL range”. This suggests that an *in vitro* study was also completed. The *in vitro* study should be presented in the *in vitro* subsection.

Was the dominant lethal assay (mouse, drinking water) positive at all doses?

Table 9 - The amount of coffee consumed in the first two studies is not clear. The Test Article/Dose column says cups/week, while the results column says cups/day.

Reference 26 - Reference 26 was published in 2008 not 2007 as stated in the reference section.

---

<sup>2</sup>Daston G, Rogers JM, Versteeg DJ, et al. 1991. Interspecies comparisons of A/D ratios: A/D ratios are not constant across species. *Fund Appl Tox* 17(4): 696-722.