

NOVITÀ

Innovazione Candioli

actea™

con



Formula esclusiva patent pending

Mix brevettato* di molecole di origine naturale per un efficace controllo dell'infiammazione, del prurito e della sovracrescita batterica e fungina

**Natura e tecnologia:
binomio vincente per la massima
efficacia e tollerabilità**

*patent pending
ACTEA™ e LAS™ sono marchi depositati da Candioli S.p.A.

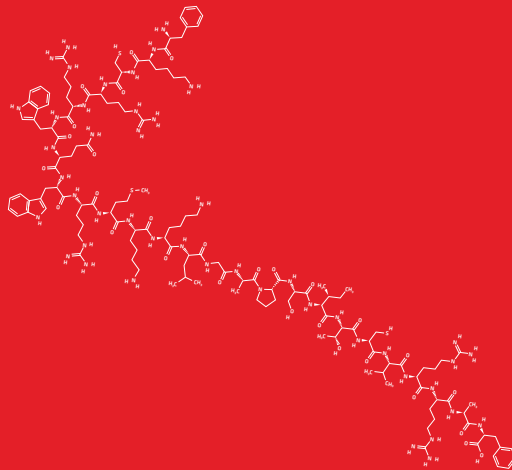
Candioli
FARMACEUTICI

Lactoferricina (Idrolizzato di lactoferrina)

Cos'è?

La **lactoferricina** è una frazione peptidica della lactoferrina, proteina multifunzionale contenuta nel latte, che si ottiene tramite proteolisi grazie all'attività della pepsina in condizioni di acidità, una reazione che avviene normalmente nello stomaco^{9,38}.

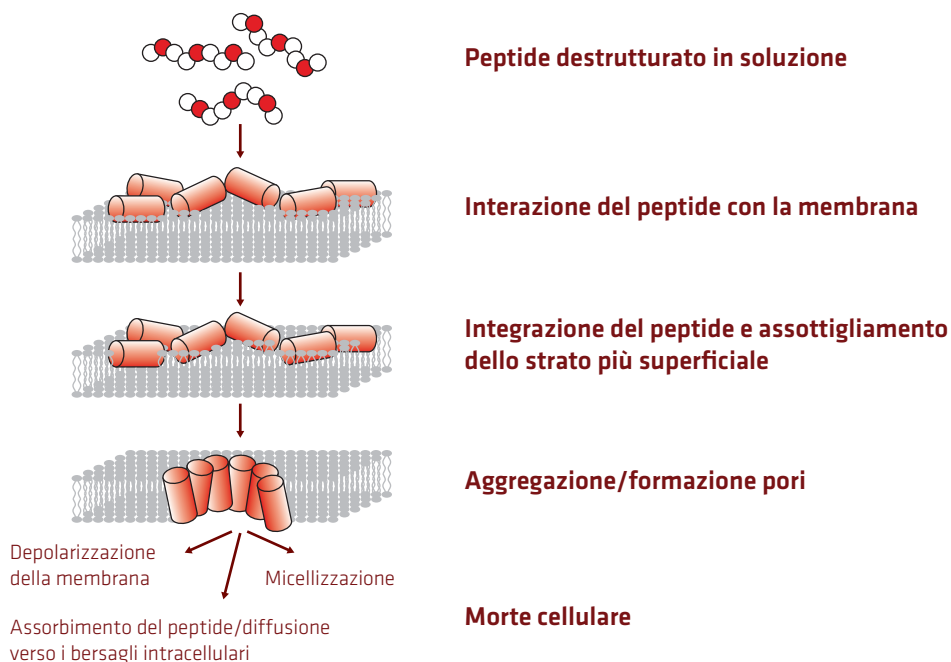
In molte condizioni la lactoferricina risulta essere più attiva della stessa lactoferrina, ad esempio per ciò che riguarda l'**attività antibatterica, antifungina¹³, antivirale e immunologica**.



Come agisce?

Il trattamento proteolitico che porta dalla lactoferrina alla lactoferricina rende quest'ultima priva della capacità di legarsi al ferro, ma ne mantiene attive le **proprietà antibatteriche¹²**. Queste ultime sono collegate alla capacità della lactoferricina di interagire con specifiche componenti delle membrane cellulari dei batteri caricate elettronegativamente, in particolare con lipopolisaccardi per i batteri gram-, e con l'acido lipoteicoico nei batteri gram+¹². Tale interazione con le membrane cellulari batteriche ne compromette la permeabilità e la funzione di barriera, determinando la morte del batterio.

Modello di meccanismo di azione antibatterica dei peptidi (lactoferricina)

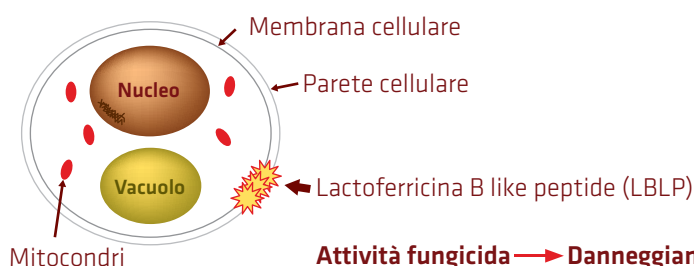


È efficace?

Attività antibatterica dimostrata su: *E. coli*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes* e *Clostridium perfringens*^{5,13,33}.

Azione sinergica con antibiotici (ciprofloxacina, ceftazidime e gentamicina) nelle lesioni corneali²⁶, evidenziando anche una **buona attività antiinfiammatoria**.

Attività antifungina e anti-lieviti³.



Choi H et al 2013

Attività antivirale su Herpes virus e Papillomavirus umani nonché su Calicivirus felino²², impedendone la penetrazione nella cellula ospite^{14,23,34}.

Induce l'**apoptosi** delle cellule neoplastiche, come dimostrato da studi su linee cellulari carcinomatose e leucemiche²⁰.

Possiede **proprietà immunostimolanti** analoghe a quella della lactoferrina^{9,19}.

Riduce l'infettività di protozoi quali *Toxoplasma gondii* ed *Eimeria Stiedae*²⁵.

È sicuro?

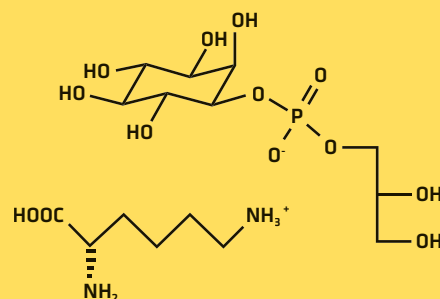
La lactoferrina, proteina da cui deriva per proteolisi la lactoferricina, è una proteina multifunzionale normalmente contenuta nel latte materno^{9,12,13} di molte specie di mammiferi, esclusi ratto e cane¹⁹. I peptidi derivati dalla proteolisi della lactoferrina, grazie al loro peso molecolare inferiore, sono **molto meno allergizzanti** rispetto alla proteina di origine³⁸.

Studi di tossicità cronica effettuati su ratti per 40 settimane di somministrazione orale di lactoferrina bovina hanno dimostrato l'**assenza di effetti tossici e carcinogenici**³⁹. In uno studio³² effettuato su topi utilizzando un complesso di chitosano e lactoferrina per 90 giorni non sono stati evidenziati effetti tossici di alcun genere.

GPI Glycero-phospho-inositol lysine

Cos'è?

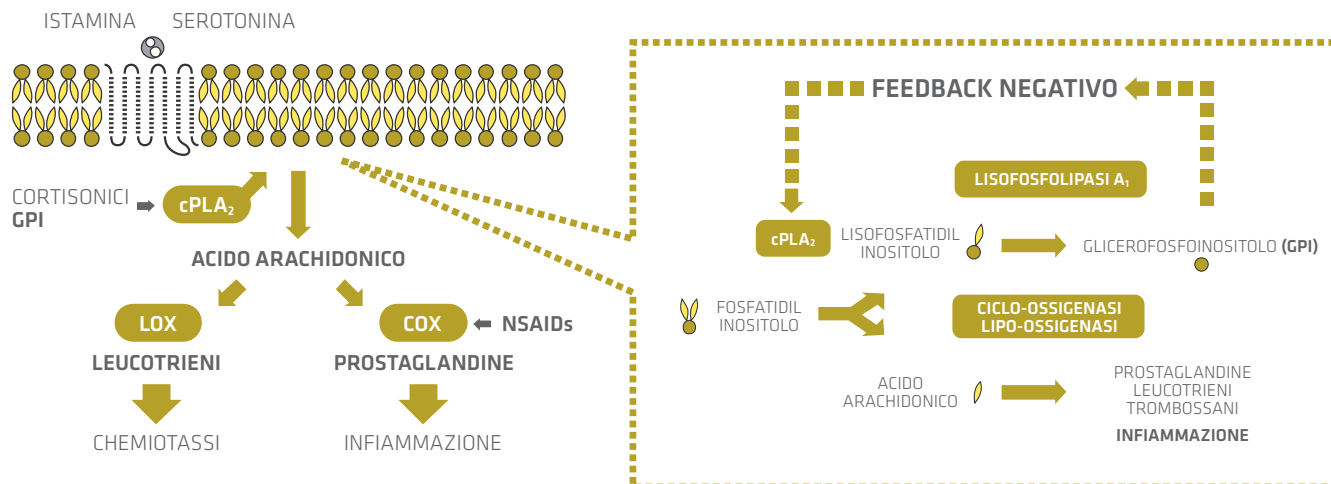
GPI lisina è un derivato semisintetico ottenuto mediante processo industriale brevettato* (HTNTM TECHNOLOGY), ottenuto a partire dalle lecitine presenti nella pianta di girasole; esso è in grado di intervenire con un innovativo **meccanismo d'azione all'interno del sistema fisiologico di autoregolazione della cascata infiammatoria**.



*patent n. EP1332149-1

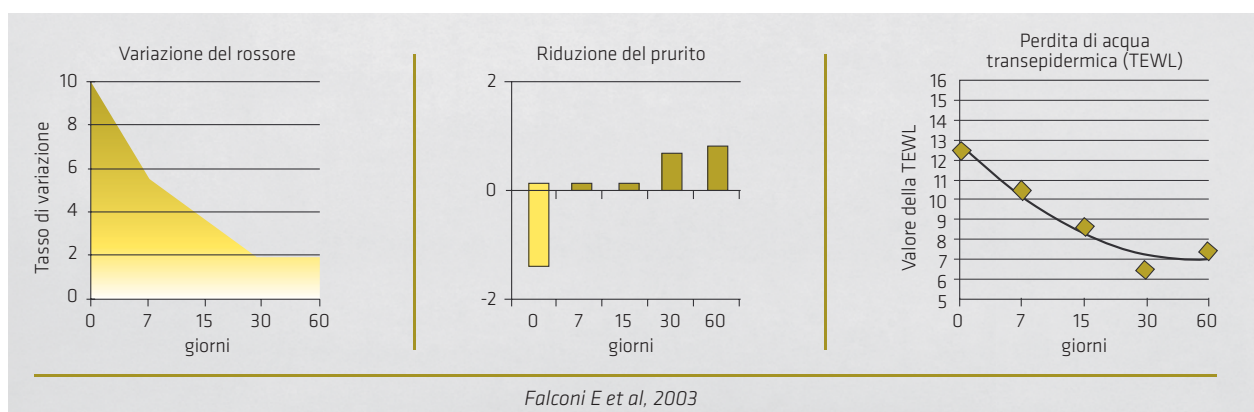
Come agisce?

GPI è **in grado di inibire**, mediante un feedback negativo, l'attività della fosfolipasi A2 citosolica (cPLA₂), un **enzima coinvolto nell'infiammazione** come principale responsabile della liberazione di acido arachidonico⁴.

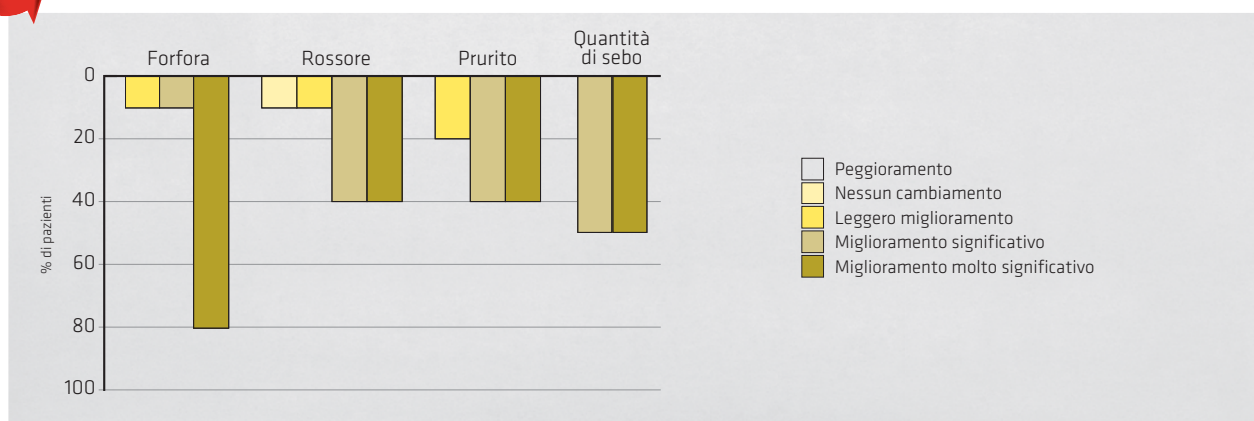


È efficace?

Efficacia antiinfiammatoria di GPI sulla cute associata a **riduzione del prurito e della disidratazione cutanea** (TEWL-Trans Epidermal Water Loss) in vitro e in vivo^{1,7,24,30,41}.



Efficacia nella riduzione della sintomatologia associata a dermatite seborroica nell'uomo³⁰.



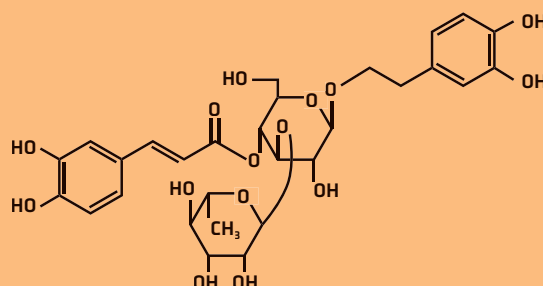
È sicuro?

Questo **meccanismo naturale di controllo dell'infiammazione** è simile a quello esercitato dai corticosteroidi, ma non ne possiede i medesimi effetti collaterali locali e sistemici, in quanto agisce selettivamente sulla attivazione della cPLA2, senza interferire con l'equilibrio ormonale.

- ✓ Assenza di citotossicità e di attività sensibilizzante in vitro (data on file, 2003) e in vivo (data on file, 2005 e 2009).
- ✓ Ottima compatibilità cutanea, così da poterlo classificare come non irritante.
- ✓ Assenza di mutagenicità (data on file 2003).
- ✓ Mancanza di tossicità acuta orale (data on file, 2003).
- ✓ LD50 per inoculazione endovenosa > 350 mg/kg (data on file, 2002).

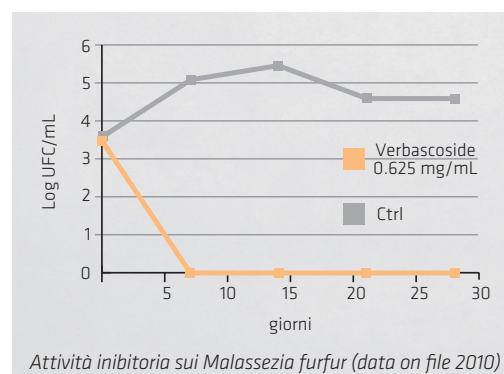
Cos'è?

La verbascoside (**Dermasyr™***) è una sostanza ottenuta mediante processo industriale brevettato (HTN™ TECHNOLOGY) da cellule staminali di alcune piante, in particolare da *Syringa vulgaris* (L), dotata di **proprietà antiinfiammatorie, antibatteriche e di sebo-regolazione**.



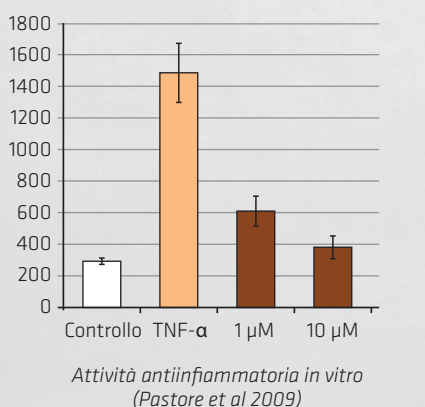
Come agisce?

- Svolge **attività antiinfiammatoria** attraverso una riduzione dose-dipendente dell'espressione della chemochina pro-infiammatoria IL-8²⁸.
- Controlla la seborrea** e il conseguente sviluppo di batteri e lieviti, per inibizione della 5 α -reduttasi, enzima coinvolto nella produzione di sebo.



È efficace?

- Efficacia antiinfiammatoria**, legata alla sua capacità di riduzione dell'espressione della IL-8 (chemochina proinfiammatoria) su colture cellulari di cheratinociti umani stimolati con TNF- α ^{16,17,28,29}.
- Attività antiossidante** e di neutralizzazione dei radicali liberi⁶.
- Stimolazione** della rigenerazione epiteliale^{6,11,21} ed endoteliale^{11,21}.



È sicuro?

- ✓ **Elevata tollerabilità dermatologica** (data on file 2007).
- ✓ **Non irritante** su un modello di cellule epiteliali corneali umane (data on file 2007).
- ✓ **Non mutagena** (data on file 2007).

Plus e caratteristiche del mix LASTM

LASTM, grazie ad una formula unica, concentra in un macrocomplesso **proprietà antiinfiammatorie e antibatteriche naturali**.

LASTM è ottenuto grazie a innovativi processi produttivi (brevetto HTNTM TECHNOLOGY), frutto di 3 anni di studi con la comunità scientifica internazionale. Essi non prevedono l'uso di solventi o alcol e permettono di raggiungere una **purezza superiore al 98%**.



fa la differenza perché LASTM è:



Innovativo

Sviluppo di **molecole** fino ad oggi **ancora non utilizzate** in Medicina Veterinaria, in grado di agire sinergicamente a seguito di applicazione sugli epitelii di rivestimento (cute, mucose, ecc).



Brevettato

LASTM: miscela di attivi sotto rilascio di brevetto *patent pending*

GPI lisina: brevetto n. EP1332149-1

DermasyrTM: estratto secco da foglie di *Syringa vulgaris* titolato in Verbascoside




Efficace

Documentata efficacia, in vitro e in vivo, dei componenti di LASTM per l'attività **antibatterica, antifungina, antivirale, antiinfiammatoria e antiossidante**.



Esclusivo

LASTM è una associazione di principi attivi **sviluppata da**  **in esclusiva.**



Naturale

I tre componenti di LASTM sono di origine naturale:

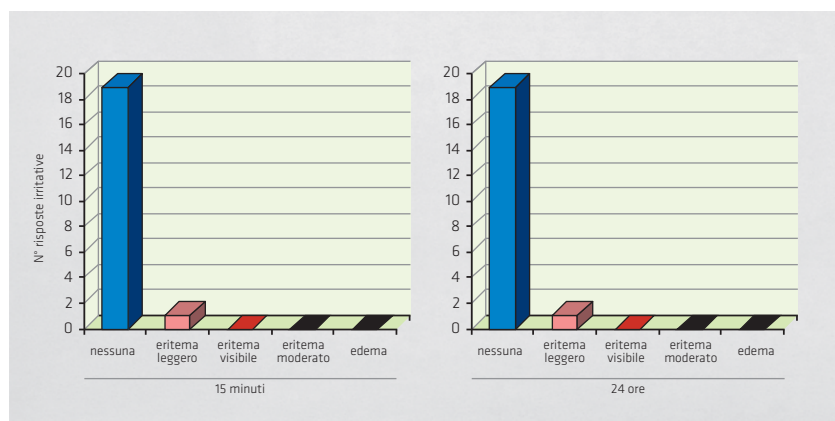
- **Lactoferricina**: frazione peptidica della lactoferrina (proteina del latte bovino)
- **GPI lisina**: derivato semisintetico ottenuto a partire dalle lecitine della pianta di girasole
- **Verbascoside** (DermasyrTM): ottenuta da cellule staminali di *Syringa vulgaris*



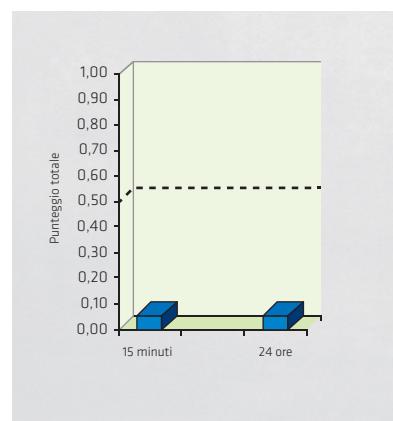
Sicuro

Uno studio effettuato presso l'Università di Ferrara mediante patch test occlusivo (data on file 2013) ha dimostrato la assoluta **tollerabilità** di un prodotto contenente la miscela LASTM a seguito di applicazione topica su cute umana.

Risultati del patch test



Numero di risposte irritative (eritematose e/o edematose) riscontrate a 15 minuti e a 24 ore dalla rimozione del patch. Le reazioni eritematose sono state suddivise in tre gruppi in base al grado dell'eritema: leggero, ben visibile o moderato/grave.



Indice medio di irritazione (punteggio totale). La linea tratteggiata indica il limite oltre il quale il prodotto testato è lievemente irritante.

**Natura e tecnologia: binomio vincente
per la massima efficacia e tollerabilità**

Istituto Profilatrico e Farmaceutico Candioli & C. S.p.A. Antibacterial spectrum of Lactoferricin B, a potent bactericidal peptide derived from the N-terminal region of bovine lactoferrin. *Data on file 2014 – patent pending*

1. Bonina FP, Gimillaro D, Melandri F, Pressi G. Protective effect of topical formulations based on glycerophosphoinositol choline salt. *Dermatologia Ambulatoriale* 2006;4
2. Carillo-Ocampo D, et al. Anti-inflammatory activity of iridoids and verbascoside isolated from *Castilleja tenuiflora*. *Molecules* 2013;18:12209-12118
3. Choi H, Hwang JS, Lee Dg. Antifungal effect and pore-forming action of lactoferricin B like peptide derived from centipede *Scolopendra subspinipes mutilans*. *Biochim Biophys Acta* 2013;1828(11):2745-50
4. Corda D, Falasca M. Glycerophosphoinositols as potential markers of Ras-induced transformation and novel second messengers. *Anticancer Research* 1996;16:1341-1350
5. Di Biase AM, et al. Effect of bovine lactoferricin on enteropathogenic *Yersinia* adhesion and invasion in HEp-2 cells. *Journal of Medical Microbiology* 2004;53:407-412
6. Esposito E, et al. PPAR- α contributes to the anti-inflammatory activity of verbascoside in a model of inflammatory bowel disease in mice. *Hindawi Publishing Corporation* 2010;art ID 917312
7. Falconi Klein E, Carrera C, Richelmi P. Evaluation of protective and dermo-balancing of a product for normalizing scalp psoriasis, by clinical trial use of polarized light camera and TEWL. *Biobasic Europe (Milan) University of Pavia, May 2003 (Report n. 0201L07-05F)*
8. Genovese T, et al. Efficacy of treatment with verbascoside, biotechnologically produced by *Syringa vulgaris* plant cell cultures in an experimental mice model of spinal cord trauma. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;382:331-345
9. Gifford JL, et al. Lactoferricin: a lactoferrin-derived peptide with antimicrobial, antiviral, antitumor and immunological properties. *Cell Mol Life Sci* 2005;62(22):2588-98
10. Haney EF, Nazmi K, Bolscher JGM, Vogel HJ. Structural and biophysical characterization of an antimicrobial peptide chimera comprised of lactoferricin and lactoferrampin. *Biochim Biophys Acta* 2012;1818:762-765
11. Hausmann M, et al. In vivo treatment with the herbal phenylethanoid acteoside ameliorates intestinal inflammation in dextran sulphate sodium-induced colitis. *Clinical and Experimental Immunology* 2007;148:373-381
12. Hoek KS, et al. Antibacterial activity of bovine lactoferrin-derived peptides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997;41(1):54-59
13. Istituto Profilatrico e Farmaceutico Candioli & C. S.p.A. Antibacterial spectrum of Lactoferricin B, a potent bactericidal peptide derived from the N-terminal region of bovine lactoferrin. *Data on file 2014 – patent pending*
14. Jenssen H. Anti Herpes simplex virus activity of lactoferrin-lactoferricin - an example of antiviral activity of antimicrobial protein/peptide. *Cell Mol Life Sci* 2005;62(24):3002-13
15. Korkina LG. Dermasyr sebum regulating activity. *Russian State Medical University, Moscow, Russia Data on file 2005*
16. Korkina LG. Phenylpropanoids as natural occurring antioxidants: from plant defenses to human health. *Cell Mol Biol* 2007;53(1):15-25
17. Korkina LG, et al. Molecular mechanisms underlying wound healing and anti-inflammatory properties of naturally occurring biotechnologically produced phenylpropanoid glycosides. *Cell Mol Biol* 2007;53(5):84-91
18. Lee KJ, et al. Protective effect of acteoside on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Life Sci* 2004;74(8):1051-1064
19. Levay PF, et al. Lactoferrin, a general review. *Haematologica* 1995;80:252-267
20. Mader JS, et al. Bovine lactoferricin selectively induces apoptosis in human leukemia and carcinoma cell lines. *Mol Cancer Ther* 2005;4:612-624
21. Mazzoni E, et al. Effects of verbascoside biotechnologically produced by *Syringa vulgaris* plant cell cultures in a rodent model of colitis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2009;380(1):79-94
22. McCann KB, et al. The effect of bovine lactoferrin and lactoferricin B on the ability of feline calicivirus (a norovirus surrogate) and poliovirus to infect cell cultures. *Journal of Applied Microbiology* 2003;95:1026-1033
23. Mistry N, et al. The anti-papillomavirus activity of human and bovine lactoferricin. *Antiviral Res* 2007;75(3):258-65
24. Motolese A, Simonelli M. Effect of glycerophosphoinositol salt of choline 1% cream on mild-to-moderate inflammatory and allergic dermatitis. *Dermatological Experiences* 2008;10:135-40
25. Omata Y, et al. Reduction of the infectivity of *Toxoplasma gondii* and *Eimeria Sitedae* sporozoites by treatment with bovine lactoferricin. *J Vet Med Sci* 2001;63(2):187-190
26. Oo TZ, et al. Evaluation of synergistic activity of bovine lactoferricin with antibiotics in corneal infection. *J Antimicrob Chemother* 2010 doi:10.1093/jac/dkq106
27. Paola RD, et al. Effects of verbascoside, biotechnologically purified by *Syringa vulgaris* plant cell cultures, in a rodent model of periodontitis. *J Pharm Pharmacol* 2011;63(5):707-17
28. Pastore S, et al. Plant polyphenols regulate chemokine expression and tissue repair in human keratinocytes through interaction with cytoplasmic and nuclear components of epidermal growth factor receptor system. *Antioxidants and Redox Signaling* 2012;16(4):314-328
29. Pastore S, Korkina LG, Dal Toso R. Anti-inflammatory properties of naturally occurring biotechnologically produced phenylpropanoid glycosides. *Laboratory of tissue engineering and skin pathophysiology, Rome, Italy. 2009 data on file*
30. Pazzaglia M, Tosti A. Efficacy evaluation of a treatment with a glycerophosphoinositol choline lenitive lotion by scalp dermoscopy. *Department of Specialistic and Experimental Clinical Medicine- Unit of Dermatological Clinic, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Jan 2007*
31. Pierce J, et al. La lactoferrine: une proteine multifonctionnelle. *Medecine/Science* 2009;25:361-9
32. Samarasinghe RM, et al. The effect of oral administration of iron saturated-bovine lactoferrin encapsulated chitosan-mamocarriers on osteoarthritis. *Biomaterials* 2014;35:7522-7534
33. Sanchez-Gomez S, et al. Structural featuring governing the activity of lactoferricin-derived peptides that act in synergy with antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011;55(1):218-228
34. Shestakov A, et al. Lactoferricin but not lactoferrin inhibit herpes simplex virus type 2 infection in mice. *Antiviral Res* 2012;93(3):340-5
35. Sinha M, Kaushik S, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Antimicrobial lactoferrin peptides: the hidden players in the protective function of a multifunctional protein. *International Journal of Peptides* 2013;art ID 390230
36. Speranza L, et al. Anti-inflammatory effects in THP-1 cell treated with verbascoside. *Phyther Res* 2010;24(9):1398-404
37. Straus SK, Hancock REW. Mode of action of the new antibiotic for the gram positive pathogens daptomycin: comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides. *Biochim Biophys Acta* 2006;1758(9):1215-1223
38. Szwajkowska M, et al. Bovine milk proteins as the source of bioactive peptides influencing the consumers' immune system-a review. *Animal Science Papers and Reports* 2011;29(4):269-280
39. Tamano S, et al. Lack of chronic oral toxicity of chemopreventive bovine lactoferrin in F344/Ducrj rats. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2008;9:313-316
40. Vertuani S, et al. Activity and stability studies of verbascoside, a novel antioxidant, in dermocosmetic and pharmaceutical topical formulations. *Molecules* 2011;16:7068-7080
41. Yahagi S, Izutsu Y, Okano Y, Pressi G, Dal Toso R, Masaki H. Glycerophosphoinositol is a novel modulator of cytosolic phospholipase A2 (cPLA2): its anti-inflammatory effects and a possible mechanism. *25th IFSCC Congress, Barcelona, 6-9 October 2008*
42. Dermasyr™ dossier of the product. *Data on file 2012*
43. Evaluation of the sensitization potential of an active principle through LLNA (Local Lymph Node Assay). *Data on file 2003*
44. GPI-Acute intravenous toxicity study in rats. *Data on file 2002*
45. GPI-Acute oral toxicity. *Data on file 2003*
46. In vitro evaluation of the irritation and anti-inflammatory potential of a topical cosmeceutic active. *Data on file 2003*
47. Patch-test with GPI lysine in healthy voluntary subjects. *Data on file 2009*
48. Photo-patching test with GPI choline in healthy voluntary subjects. *Data on file 2005*
49. *Salmonella* Tiphymurium reverse mutation Assay with IRB-G01-005. *Data on file 2003*
50. Verbascoside Anti-Malassezia furfur activity. *Data on file 2010*

NOVITÀ

Innovazione Candioli

acteaTM

con



Formula esclusiva patent pending

Mix brevettato* di molecole di origine naturale per un efficace controllo dell'infiammazione, del prurito e della sovracrescita batterica e fungina



Formula Innovativa

Mix UNICO in veterinaria

Efficace, naturale e sicuro

*patent pending

ACTEATM e LASTM sono marchi depositati da Candioli S.p.A.

CANDIOLI S.r.l. u.s.
Strada Comunale di None, 1 - 10092 Beinasco (TO) - Italia
Tel. +39.011.34.90.232 - Fax +39.011.34.90.526 - www.candioli.it - email: info@candioli.it

Candioli
FARMACEUTICI

Cod. PM 1167_V1

alicubi.it