

Derma GeL®



***EL núm. 1  
para el cuidado intensivo  
y rápido de la piel.***

***Evite el uso de...***

**Aerosoles tradicionales**

Son irritantes y disminuyen la viabilidad celular. Algunos son además mutagénicos o citogenotóxicos, y alteran (proliferación tisular, queloides...), retrasan o paralizan el proceso de curación.

**Cremas y pomadas**

Se absorben más lentamente y sólo parcialmente. Dejan residuos grasos en la superficie de la herida que no son absorbidos. Estos residuos grasos no absorbidos se oxidan con la temperatura del cuerpo, favoreciendo así la irritación de las células epiteliales y retardando la curación.

**Apósitos**

Se adhieren a la herida con lo que al retirarlos la nueva capa de células epiteliales regeneradoras resulta dañada. Por otro lado, los apósitos pueden aumentar la temperatura local al nivel de la herida, favoreciendo un exceso de supuración y retrasando el proceso de curación como consecuencia de la falta de aire.

**Antibióticos de uso tópico**

El uso de antibióticos de uso tópico en heridas de la piel puede favorecer la aparición de infecciones como consecuencia de la destrucción de la flora bacteriana normal. Son mutagénicos y alteran o retrasan la curación.

**Soluciones alcohólicas**

Las soluciones con elevada proporción de alcohol tienen un considerable efecto irritante/ sensibilizante sobre las células de la piel, y retrasan o alteran a curación.

# Derma GeL®

## **Producto** disponible en forma de GeL

Fórmula “2 en 1” asegura un cuidado intensivo y rápido de la piel además de un efecto de barrera protectora frente a contaminantes extraños.

## **Envase** Tubo dispensador cont. 100 ml en forma de GeL (uso profesional) Dosis cont. 10ml en forma de GeL (uso general)

A diferencia de los botes y recipientes tradicionales en los que hay que meter los dedos, contaminando así el producto con cada uso, el original dispositivo de la bomba del dispensador evita la entrada de aire e impurezas en el tubo, garantizando así una estabilidad y una actividad del producto óptimas. Además, estos higiénicos y prácticos tubos le permiten medir una dosis de gel, de acuerdo a sus necesidades.

## **Investigación** usando modelos en piel reconstruida en 3 dimensiones

Derma GeL® sigue siendo único y estando por delante de los demás en lo que se refiere a la exhaustiva investigación realizada en modelos de piel reconstruida en 3 dimensiones para evaluar su eficacia, la viabilidad celular, la ausencia de efectos irritantes/sensibilizadores sobre las células epiteliales, así como la ausencia de mutagenicidad y citogenotoxicidad.

## MEMORÁNDUM

Creemos que el lavado de la herida con solución salina es muy importante para lograr una curación de la herida de primera intención. Esto es así porque la irrigación con solución salina contribuye a disminuir el grado de contaminación inevitable de la herida. **Algunos médicos son partidarios del uso de soluciones de povidona-yodo, pero incluso las soluciones ligeras irritan el tejido.** Creemos que la inclusión de un antiséptico en la solución de lavado tiene poco valor, y que es preferible una solución salina fisiológica o una solución poliónica. **Se debe evitar la utilización de soluciones antibióticas locales, pomadas y polvos porque no sólo irritan las heridas sino que también favorecen la infección debido a la destrucción de la flora bacteriana normal.** (1)

Los geles para heridas son excelentes para ayudar a crear o mantener un medio húmedo. Algunos hidrogeles aportan capacidades de absorción, desescarificación y desbridación a los tejidos necróticos y fibróticos.

**Mejores usos** - Ayuda a proporcionar y mantener un entorno húmedo en la herida aumentando el contenido de humedad; los hidrogeles tienen la capacidad de ayudar a limpiar y desbridar los tejidos necróticos.

**Ventajas** - Eficaz en la hidratación de las superficies de la herida y para licuar el tejido necrótico de la superficie de la herida. No es adherente y se puede quitar sin traumatismo para la base de la herida. Su efecto "calmante" favorece la aceptación del paciente. (2)

Investigaciones científicas recientes han establecido la superioridad de los hidrogeles comparados con los tradicionales productos grasos para el cuidado de la piel (p.e., cremas, pomadas, líquidos con base de aceite, ...). Estos productos grasos se absorben de manera más lenta y parcial dejando residuos grasos no absorbidos en la superficie de la piel. Estos residuos grasos se oxidan con la temperatura corporal, fomentando la irritación de las células epiteliales, disminuyendo drásticamente la viabilidad celular, favoreciendo la infección e interfiriendo con el proceso de curación o retrasándolo. (3)

- (1) *Dermatology - Skin Wounds de los Prof. R. Rose y D. Hodgson*
- (2) *The Wound Care Information Network del Dr. A. Freedline*
- (3) *Maximilian Zenho & Co. - Comparative Study On Skincare Products.*

# Derma GeL®

## **Indicaciones**

Derma GeL® es un hidrogel isotónico indicado para el cuidado intensivo y rápido de la piel. Derma GeL® asegura una barrera de protección uniforme y porosa frente al ataque bacteriano y contaminantes extraños, evitando la desecación y manteniendo un porcentaje ideal de humedad.

Certificado como no mutagénico y carente de citogenotoxicidad o efectos irritantes y sensibilizadores sobre las células epiteliales, Derma GeL® mantiene la viabilidad celular hasta un grado muy elevado. Al permanecer en el lugar de aplicación, el Derma GeL® no se irá de la superficie tratada. Por lo tanto, no es necesario vendar el área afectada.

## **Instrucciones de uso**

Limpie diariamente el área afectada con agua templada o una solución salina para evitar la irritación de las células epiteliales. Aplique Derma GeL® generosamente dos o tres veces al día, según sea necesario. Para contribuir a evitar la proliferación cutánea, amplíe la aplicación al área circundante.

## **Precaución**

Cuando sea necesario, ponga una venda sobre el gel. Después de 24 horas, deje la superficie al descubierto puesto que el producto asegura una barrera protectora (manteniendo la superficie húmeda). Evite el uso de este producto sobre una proliferación celular anormal: verrugas, tiña,...

Asegúrese de volver a poner el tapón después de su uso. Evite todo contacto con el interior del tapón o con el extremo del tubo para evitar la contaminación del producto.

Manténgase en un lugar fresco y oscuro alejado del calor, las heladas y las radiaciones tóxicas. Manténgase fuera del alcance de los niños.

## **Seguridad**

Derma GeL® no contiene sustancias tóxicas o prohibidas.

## **Calidad**

Derma GeL® está formulado sobre la base de una exclusiva combinación de extractos botánicos valorados. A diferencia de las tinturas vegetales o los extractos comunes que tienen un contenido de ingredientes activos que varía según el período de recogida, las condiciones climáticas, la calidad del suelo, etc., Derma GeL® contiene extractos valorados.

## **Ingredientes**

Polisacáridos Val. (extracto de Pyrus Sorbus); Centella Asiatica (extracto valorado); Calendula Officinalis (extracto valorado); extracto de Salvia Officinalis; extracto de Thymus Vulgaris; extracto de Origanum Majorana; extracto de Lavandula Officinalis; Propilenglicol; Aceite de ricino hidrogenado; Bicarbonato sódico; Glicerina; Alcohol; Agua purificada; Carbómero.

## ESTUDIO SOBRE LA VIABILIDAD CELULAR, CARENCIA DE EFECTO IRRITANTE Y SENSIBILIZADOR SOBRE LA PIEL Y SÍNTESIS (1) DE INFLAMACIÓN DEL PRODUCTO Derma GeL®

Una organización autorizada para controles e investigaciones - BIO-PHARMA & SIMON LABORATORIES (Wavre - Bélgica), que funciona de acuerdo con los Procedimientos Operativos Estándar (S.O.P.), Buenas Prácticas de Laboratorio (G.L.P.), acreditada a la EN 45001 y otras normas de estandarización internacionales, ha realizado una serie de pruebas para evaluar la viabilidad celular así como la ausencia de efecto irritante y sensibilizador sobre las células epiteliales, con el uso de Derma GeL®.

### PALABRAS CLAVE

Prueba de viabilidad celular, Inducción del factor de necrosis tumoral alfa (Prueba TNF- $\alpha$ ), Inducción de Interleucina-1 alfa (Prueba IL- $\alpha$ ), Inducción de Interleucina 8 (Prueba IL-8), Inducción de Interleucina 10 (Prueba IL-10), Inducción de Interleucina 12 (Prueba IL-12), Prostaglandina E2 - Síntesis de inflamación (Prueba PGE2).

### INTRODUCCIÓN

En este estudio, la viabilidad celular y las posibilidades de irritación y sensibilización del Derma GeL® han sido determinadas por comparación con sustancias irritantes de la piel bien conocidas y un agente de sensibilización dérmica, que disminuyen la viabilidad de las células epiteliales.

El modelo utilizado en este estudio consta de un cultivo tridimensional de queratinocitos compuestos de una epidermis totalmente diferenciada con una capa córnea coherente.

Estos cultivos *in vitro* muestran una función de barrera y una actividad metabólica, lo que permite la aplicación del producto en forma de parche, simulando de este modo la exposición tópica *in vivo*.

Este tipo de modelo se ha utilizado para evaluar el paso transcutáneo de las moléculas farmacéuticas (Coquette et al., 1996), en la respuesta inmunológica de la piel (Reins et al., 1994) y para evaluar el efecto irritante/sensibilizador. Los resultados de estos estudios han mostrado una estrecha correlación con los obtenidos en los estudios *in vivo* (Slivka y Zeigler et al., 1993).

### MATERIAL Y MÉTODOS

- Estas investigaciones han sido realizadas en el Departamento de Biología de BIO-PHARMA por A. VANDENBOSCH, Diplomado en Química, bajo la supervisión de A. COQUETTE, Ph. D., Director de Estudios.
- Las sustancias de referencia utilizadas fueron respectivamente: Triton X100; cloruro de benzalconio; dinitroclorobenceno (DNCB) y Tween 80 como control negativo.
- Los investigadores han llevado a cabo una prueba de viabilidad celular y la cuantificación del Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), Interleucina-1 alfa (IL- $\alpha$ ), Inducción de Interleucina 8 (IL-8), Interleucina 10 (IL-10), Interleucina 12 (IL-12) y Prostaglandina E2 - Síntesis de inflamación (PGE2) en el medio que rodea al cultivo.
- Cada concentración estándar, las sustancias de referencia y el Derma GeL® fueron analizados respectivamente por duplicado.
- Se calculó el promedio de los valores estándar y se registraron en una gráfica frente a concentraciones de Derma GeL® y las sustancias de referencia.

### RESULTADOS

La prueba de viabilidad celular muestra un alto grado de viabilidad (*Figura 1*) utilizando diferentes concentraciones de Derma GeL®. Básicamente, y bajo las condiciones experimentales, el comportamiento del modelo guarda correlación con los datos *in vivo*.

En conclusión, puede considerarse que el producto Derma GeL® mantiene la viabilidad celular hasta un alto grado y carece por completo de efectos irritantes y sensibilizantes sobre la piel.

Figura 1

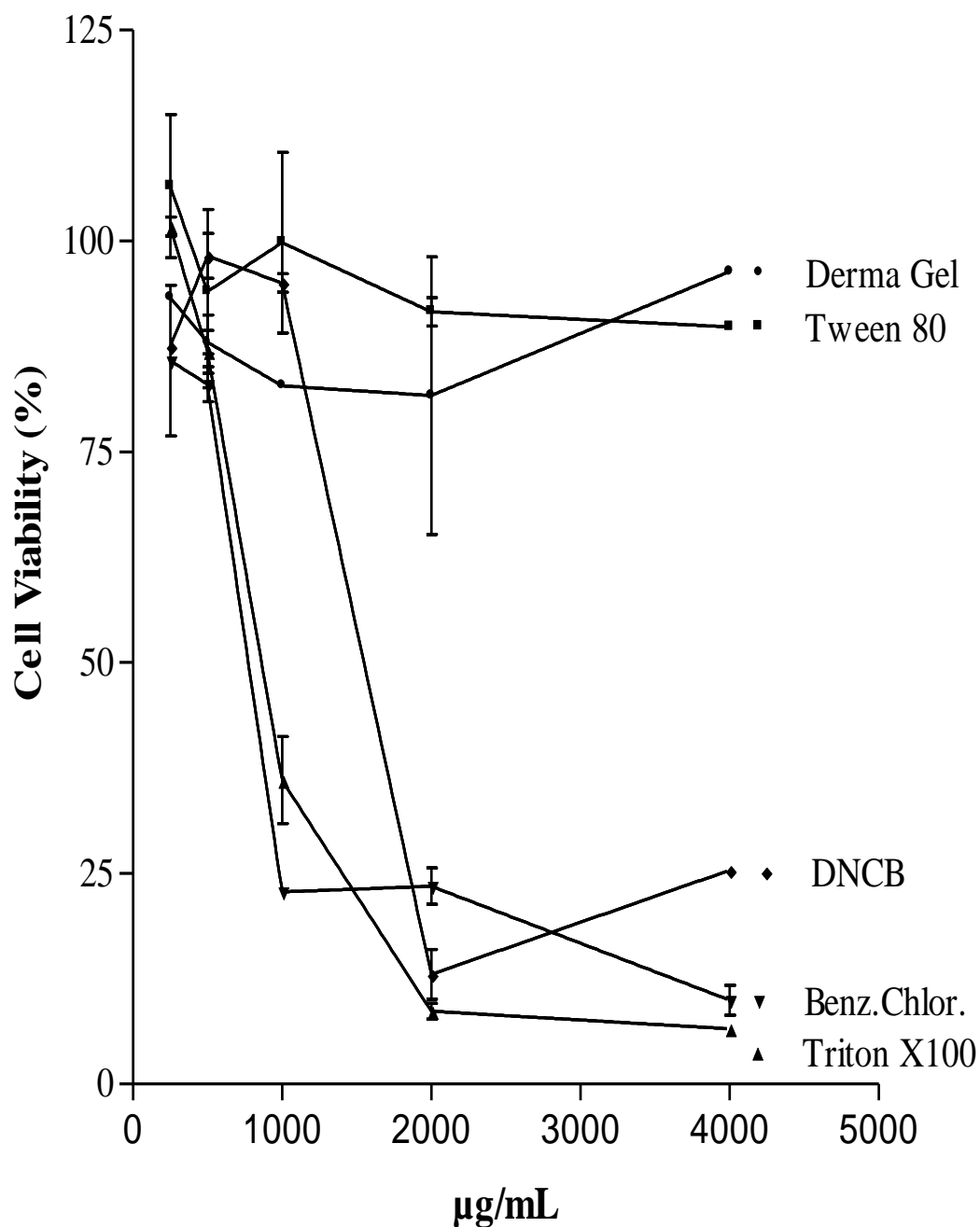


Figura 1: Perfil de respuesta de dosis de la conversión de Viabilidad Celular en un modelo equivalente a la piel in vitro expuesto a cloruro de benzalconio, Triton X 100, Tween 80, Dinitroclorobenceno (DNCB) y al producto DERMA GEL®. Los tejidos fueron expuestos a los diferentes productos durante 20 horas a 37° C (5 % CO<sub>2</sub>) en cuyo tiempo se analizó la conversión de Viabilidad Celular. Cada punto es la desviación típica  $\pm$  media de 1 experimento realizado por duplicado.

## ESTUDIO SOBRE LA AUSENCIA DE MUTAGENICIDAD Y CITOGENOTOXICIDAD (2) DEL PRODUCTO Derma GeL®

Una organización autorizada para controles e investigaciones - BIO-PHARMA & SIMON LABORATORIES (Wavre - Bélgica), que funciona de acuerdo con los Procedimientos Operativos Estándar (S.O.P.), Buenas Prácticas de Laboratorio (G.L.P.), acreditada a la EN 45001 y otras normas de estandarización internacionales, ha realizado una serie de pruebas para evaluar la ausencia de mutagenicidad y citogenotoxicidad del producto Derma GeL®.

### PALABRAS CLAVE

No mutagénico; no hay desnaturalización ni alteración de las células; no hay citogenotoxicidad.

### INTRODUCCIÓN

La finalidad de este estudio es demostrar la ausencia de mutagenicidad / citogenotoxicidad del Derma GeL®. El sistema de reversión de la histidina (His) *Salmonella Tryphymurium* es una prueba microbiológica que mide la reversión his<sup>-</sup> -> his<sup>+</sup> que causa las sustituciones de base de las mutaciones estructurales en el genoma de este organismo.

### MATERIAL Y MÉTODOS

- El estudio se ha realizado de acuerdo con la Directriz 471 de la OCDE - Toxicología Genética - Prueba de Mutación Inversa.
- Las cuatro cepas utilizadas para esta prueba son: TA 98, TA 100, TA 1535 y TA 1537. Proceden del Laboratorio del Profesor B. AMES, Universidad de California, Departamento de Bioquímica, EE.UU.
- El sistema de activación metabólica utilizado es una fracción posmitocondrial (S9), preparada a partir de células tratadas con Aroclor a una concentración de 500 mg/kg.
- Se realizó un análisis estadístico global (Anova Test a un criterio de clasificación) para cada cepa con o sin sistema de activación metabólica. Se realizó una comparación de la concentración de cada sustancia de prueba respecto a los controles negativos (DMSO y buffer de fosfato) para cada cepa, con y sin sistema de activación metabólica, mediante un tratamiento estadístico individual (Dunnett Test).

Todas las pruebas y el recuento del número de colonias revertantes han sido realizadas por triplicado por el Dr. B. FRIH, Jefe de la Unidad de Biología, y J.M. GHYSEL, Director Farmacéutico.

### RESULTADOS

Se ha observado a lo largo de este estudio que, con o sin activación metabólica, cuando se compara respecto a los controles negativos (DMSO y Tph), no existe efecto citogenotóxico / mutagénico.

En conclusión, la ausencia de alteración o desnaturalización de las células favorece una actividad óptima del Derma GeL®. Por lo tanto, la eficacia de sus ingredientes activos, responsables de la viabilidad celular (véase Figura 1), sigue siendo ideal. Esto explica por qué, cuando el Derma GeL® se aplica tal como se recomienda, los traumatismos epiteliales son cubiertos con células genética y completamente idénticas a las células que había originalmente.



## BIBLIOGRAFÍA CIENTÍFICA FUNDAMENTAL

1. Vandenbosch, A. Coquette - Biopharma - Maximilian Zenho & Co. - Assessment of the product Derma Gel on a 3-dimensional in vitro skin model. Analytical Report No. 197508 - March 1997
2. Coquette, B. Frih, J.-M. Ghysel, Biopharma - Maximilian Zenho & Co. - Cytogenotoxicity evaluation of the product Derma Gel - Final Assay Report No. 23171 - March 1997
3. Rose, R.J., Hodgson D.R., W.B. Saunders - Manual of Equine Practice - Dermatology, Skin Wounds, 1993, p. 340-341
4. Abraham C., Amoros M., Firre L. : Etude de l'activité antifongique des plantes supérieures : action de 39 plantes indigènes sur 4 champignons phytopathogènes. Annales pharmaceutiques françaises, 1983
5. Adzet T., Vila R., Ibanez C., Canigueral S. - Essential Oils of Some Iberian Thymus, Planta Medica, 54, 1988, 369-371
6. Allegrini J., De Buochberg S. - Une technique d'étude du pouvoir antibactérien des Huiles Essentielles, Laboratoire de Microbiologie, Faculté de Montpellier, 1972
7. Andary P., Rousset J.L., Motte M.E., Rascol J.P., Privat G. - Activité antifongique comparée de divers esters de l'acide dihydroxy-3,4 cinnamique. Crytogamie, Mycologie, 1982
8. Avramova S., Portarska F., Apostolova B., Petkova S., Konteva M., Tsekova M., Kapitanova K. - MBI Med Biol Inf, S.28, 1988, 28-33
9. Avvot B.J., Coll. : Screening data from the cancer chemotherapy national. Service center screening laboratoires. Plants extract. Cancer Res. 1996, 26, supp. Part 2 (2 volumes).
10. Bellon G., Malgras A., Randoux A., Borel J.P., - Further improvement of the fluorometric assay for hydroxyproline. J. Chromogr., 1983. 278. 167-172
11. Bonté F., Dumas M., Chaudagne C., Meybeck A., - Activité comparée de l'asiaticoside et du madecassoside sur la synthèse des collagènes I et III par des fibroblastes humains en culture, Ann. Pharm. Fr., 1995, 53, 38-42
12. Bonte F., Dumas M., Chaudagne C., Meybeck A., (1994), - Infl. of Asiatic Acid, Madecassic Acid, and Asiaticoside on human collagen I synthesis, Planta Med. 60, 133-135
13. Borel J.P., Monboisse J.C., CR Soc Biol 1993, 187, 124-142
14. Bosse J.P., Papillon J., Frenette G., Dansereau J., Cadotte M., Le Lorier J. - Clinical study of a new antikeloid agent; Ann. Plastic Surg. 1979. 3. 13-21
15. Brenner D.A., Chojkier M., - Acetaldehyde increases collagen gene transcription in cultured human fibroblasts, J. Biol. Chem. 1987, 262, 17690-17695
16. Brun G. - Les Huiles essentielles en tant qu'agent de pénétration tissulaire, Thèse Pharmacie Strasbourg, 1952
17. Buckley A., Hill K.E., Davidson J.M. - Collagen metabolism in: Methods in Enzymology 1988, Academic Press, 674-694
18. Chemli R. - Thèse Doctorat de Sciences Pharmaceutiques, Université d'Aix-Marseille, 1986
19. Chemli R., Toumi A., Balansard G., Boukef K., Zouaghi H. - Third Symposium on Inflammation Markers, Lyon, June 1985
20. Chen Y.Q., Mauvier R., Tan E.M., Uitto J., J Invest dermatol 1993, 100, 535
21. Cheung K.Y., Xie J.X. - But PPH - J Ethanopharmacol 15, 1986, 1-44
22. Chushenko V.N., Zhukov G.A., Karanova O.E., Obolentseva G.V. - Khim Prir Soedim, 1988, 585-586 zit. nach: CA 109, 1988, 226748
23. Darias V., Bravo L., Barquin E., Martin Herrera D., Fraile C. - J Ethanopharmacol 15, 1986, 169-193
24. De Tommasi N., Conti C., Stein M.L., Pizza C. - Planta Med 57, 1981, 250-253
25. De Tommasi N., Pizza C., Conti C., Orsi N. - J Nat Prod 53, 1987, 830-835
26. Dehaut - Pouvoir antibactérien du Thymol, Thèse Pharmacie, Toulouse, 1945
27. Della Loggia R., Tubaro A., Becker H., Saar St., Isaac O. - The Role of Triterpenoids in the Topical Anti-Inflammatory Activity of Calendula officinalis Flowers, Planta Med, 60, 1994, 516-520
28. Derkach A.I., Komissarenko N.F., Chernobai V.T. - Khim Prir Soedin 777, 1986, zit. ncha: CA 106, 1987, 135330k
29. Dumas, M. Chaudagne, C. Bonte, F., Meybeck, A. (1993) Mech. Ageing Dev. accepted for publication
30. Duquenois P. - Les antibiotiques des plantes supérieures, bull Soc Bot Fr, 1955
31. Freshney R.I., - Culture of animal cells. A manual of basic techniques, New York, Alan R. Liss Inc., 1983, 99-106
32. Freundlich B., Bomalaski J.S., Neilson E., Jimenez S.A. - Regulation of fibroblast proliferation and collagen synthesis by cytokines. Immunol Today, 1986, 7, 303-307
33. Genaust H.-Etymologisches Wörterbuch der botanischen Pflanzennamen, 2, Aufl., Birkhäuser, Basel Boston Stuttgart, 1983
34. Grimaud, J. P., Druguet, M., Peyrol, S., Guerret, S. (1986) in: Methods of Enzymatic Analysis, (Bermeyer, H. U., ed.) VCH Publishers, Weinheim, pp. 186-201
35. Herriset A., Jolivet J. - A propos de la chromatographie en phase gazeuse des essences de thymus, Pl Med et Phyt, 1973, 7
36. Hladon B., Drozd B., Holub M., Bobkiewicz T. - In vitro studies on cytotoxic properties of sesquiterpene lactones in tissue cultures of human and animal malignant cells, Arch Immun. Ther. Exp. 23, 1975, 845-855
37. Holeman M., Berrada M., Bellakhidar J., Ildrissi A. Pinel R., - étude chimique comparative des H.E. de Salvia off., Fitoterapia, 1984
38. Holt K., Bennet M., Chojkier M. - Acetaldehyde stimulates collagen and non collagen protein production by fibroblasts Hepatology, 1984, 4, 843-848
39. Isaac O. - Die Ringelblume - Botanik, Chemie, Pharmakologie, Toxikologie, Pharmazie und

- Therapeutische Verwendung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1992, 71-74*
40. Janssen AM., Scheffer J.C., Baerheim Svendsen A. - *Tagung Ätherische Öle, Badbevesen 9/86, 1986*
  41. Jolivet J., Rey P., Boussarie M.F. - *Essences de Marjolaine et d'Origan, Plant Med et Phyt, 1971, 5, 189-208*
  42. Komissarenko NF., Chernobai VT., Derkach AI. - *Khim Prir Soedin 795-801, 1988 zit. nach: CA 111, 1989, 4243q*
  43. Kurowska A., Kalembe D., Gora J. - *Pollena-Tspk, 28, 1984, 17-20*
  44. Lawrence J.C. - *The morphological and pharmacological effects of asiaticoside upon skin in vitro and in vivo. Eur. J Pharmacol., 1967, 1, 414-424*
  45. Macquart F.X., Bellon G., Gillery P., Randoux A., Borel J.P., (1989) - *Stimulation de la synthèse du collagène dans des cultures de fibroblastes par des triterpènes extraits de Centella asiatica, Act. Thérap., Sem Hôp Paris, 65, n°25, 1571-1574*
  46. Maquart, F. X., Bellon, Gillerey, P., Wegrowski, Y., Borel, J.P. (1990) *Connect Tissue Res. 24, 107-120*
  47. Mascolo N., Pizza C., De Simone F., Capasso F. - *Atti del 3e convegno nazionale della societa italiana di fitochimica, Reggio Calabria, 29, 31.10.1986*
  48. Montagna, W. Earlisle, K. (1990) *Br. J. Dermatol 122, 61-70*
  49. Norlindh T. - *Calendulae Systematic Review. In Heywood V.H., Harbone J.B., Turner B., (eds) The Biology and Chemistry of the Compositae, Acad Press, London, 1977, S. 961-987*
  50. Nugteren D.H., Christ-Hazelhof E., - *Prostaglandins 33, 1987, 403-417*
  51. Oikarinen A., Autio P., Kiistala U., Risteli L., Risteli J., *J Invest Dermatol 1992, 98, 220-225*
  52. Pank F., Ennet D. - *Pharmazie 43, 1988, 503-506*
  53. Paris R.R., Moyse H. - *Précis de Matière Médicale, Tome III, Masson & Cie, Paris, 1971*
  54. Peneva P., Invancheva S., Vitkova A., Kozovska V. - *Plant Science (Sofia), 22, 1985, 50-56*
  55. Peterkofski B. - *The effect of ascorbic acid on collagen polypeptide synthesis and proline hydroxylation during the growth of cultured fibroblasts; Arch. Biochem. Biophys., 1972, 152, 318-328*
  56. Pinhas H., Billet D., Heitz S., Chaigneau M., - *Structure de l'acide madécassique. nouveau triterpène de Centella asiatica de Madagascar. Bull Soc Chim France, 1967, 1890-1895*
  57. Polonski J. - *Sur la constitution de l'acide asiatique. aglycone de l'asiaticoside (3e mémoire): rattachement de l'acide asiatique à la série  $\alpha$ -amyrine. formule développée de l'acide asiatique. Bull Soc Chim France, 1953, 173-180*
  58. Polonski J., Sach E., Lederer E. - *sur la constitution chimique de la partie glucidique de l'asiaticoside, Bull Soc Chim France, 1959, 880-887*
  59. Rideal S., Rideal E.K., Sciver A. - *An investigation into the germicidal powers and capillary activities of certain essential oils, Oil Rec Spec Ed, 12-1928, 285-304*
  60. Rosen H., Blumenthal A., McCallum J. - *Effects of asiaticoside on wound healing in the rat, Prosp Soc Exp Biol Med. 1967, 125, 279-280*
  61. Savolainen E.R., Leo M.A., Timpl R., Lieber C.S. - *Acetaldehyde and lactate stimulate collagen synthesis of cultured baboon liver myofibroblasts, Gastro-Enterology, 1984, 87, 777-787*
  62. Schneider E., Hölzl J., Eckes B., Mauch C., Schirren C.G. - *Effects of Carotenoids Extracted from Calendula officinalis on Proliferation and Chemotaxis of Human Fibroblasts and on Contraction of Collagen Lattices by Fibroblasts, Planta Med, 57, S.I. 2, 1991, A60*
  63. Sporn B., Roberts A.B., Wakefield L.M., Assoian R.K. - *Transforming growth factor  $\beta$ : biological function and chemical structure, Science, 1986, 233, 532-534*
  64. Steinegger E., Hänsel R. - *Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytopharmacie, Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Paris London Tokyo, 1988*
  65. Sterling K.M., Di Petrillo T., Kotch J.P., Cutroneo K.R., - *Bleomycin-induced increase of collagen turnover in IMR 90 fibroblasts. And in vitro model of connective tissue restructuring during lung fibrosis, Cancer Res. 1982, 42, 3502-3506*
  66. Tajima S., Pinnel S.R. - *regulation of collagen synthesis by ascorbic acid increases type I procollagen mRNA, Biochem Biophys Res Communic., 1982, 106, 632-637*
  67. Tallarida R.J., Murray R.B. - *Manual of pharmacologic calculations with computer programs, 1987, II edition, p.145-148*
  68. Vidal-Ollivier E. - *Thèse de Doctorat en Science, Université d'Aix-Marseille, 1988*
  69. Vidal-Ollivier E., Balansard G., Faure R., Babadjamian A., *J Nat Prod 52, 1989, 1156-1159*
  70. Vidal-Ollivier E., Diaz-Lanza A.M., Balansard G., Maillard C., Vaillant J.- *Pharm Acta Helv 65, 1990, 236-238*
  71. Vidal-Ollivier E., Elias R., Faure F., Babadjamian A., Crespin F., Balansard G., Boudon G., - *Plant Med 55, 1989, 73-74*
  72. Vitellaro-Zuccarello L., Garbelli R., Dal Pozzo Rossi V., *Cell Tissue Res 1992, 268, 505-511*
  73. Wagner H., Bladt S., Zgainski EM. - *Drogenanalyse, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1983*
  74. Wagner H., Proksch A., Riess-Maurer I., Vollmar A., Odenthal S., Stuppner H. Jurcic K., Le Turdu M., Heur YH. - *Arzneim Forsch 34, 1984, 659-661*
- ... [www.derma-gel.com](http://www.derma-gel.com)