



OCENA PRODUKTU ACTIŻEL PRZEZ INSTYTUT JAKOŚCI JAGIELLOŃSKIEGO CENTRUM INNOWACJI

**OPRACOWAŁ ZESPÓŁ INSTYTUTU JAKOŚCI JCI POD KIEROWNICTWEM
DR ŁUKASZA KUTRZEBY**

Actiżel jest wyrobem medycznym do stosowania zewnętrznego na skórę w celu złagodzenia niekorzystnych objawów występujących przy okazji stłuczeń, obrzęków po ukąszeniu owadów oraz świądu spowodowanego oparzeniami pierwszego stopnia. Preparat zawiera cztery składniki aktywne, tj. mentol, octanowinian glinu, wyciąg z nagietka oraz arniki. Produkt spełnia wysokie standardy jakości stawiane wyrobom medycznym.

1. Przedmiot opinii

Przedmiotem niniejszej opinii jest przedstawienie analizy i oceny produktu marki Actizel, który jest wyrobem medycznym przeznaczonym do stosowania na skórę w celu złagodzenia takich objawów jak obrzęki po stłuczeniach, skręceniach i ukąszeniach owadów oraz świąd i zaczerwienienie po oparzeniach pierwszego stopnia. Niniejsza opinia została sporządzona na podstawie audytu dokumentacji wytwarzania produktu, dostarczonej przez wytwórcę tj. Access Pharma sp. z o.o. z siedzibą w Krakowie, a także na podstawie wyników badań dostarczonych Instytutowi Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji, przeprowadzonych na próbkach produktu i zleconych przez wytwórcę. Analiza miała charakter oceny jakości samego produktu, jego bezpieczeństwa, a także poprawności przekazu treści komunikowanych do konsumenta poprzez informacje zawarte na opakowaniu produktu.

2. Produkt

Produkt marki Actizel jest wyrobem medycznym w postaci żelu. Sprzedaż produktu odbywa się w dwóch postaciach: tuba zawierająca 75 g w kartoniku jednostkowym oraz w saszetkach 7,5 g każda w kartoniku jednostkowym (pakowane po 10 saszetek).

W skład żelu Actizel wchodzi: octanowinian glinu (*aluminii acetotartras*) w ilości 10 mg/g, wyciąg z arniki górskiej (*arnica*) w ilości 10 mg/g, wyciąg z nagietka lekarskiego (*calendula*) w ilości 10 mg/g, mentol w ilości 10 mg/g, etanol 320 mg/g, woda 615 mg/g, hydroksyetyloceluloza (HEC) 18 mg/g, fenoksyetanol 6 mg/g, DMDM hydantoina 1 mg/g. Zamieszczona jest także informacja, że żel nie zawiera parabenów. Konserwantami użytymi w żelu są fenoksyetanol i DMDM hydantoina.

ACTIZEL

„Actizel jest wyrobem medycznym do stosowania na skórę w celu złagodzenia takich objawów jak obrzęki po stłuczeniach, skręceniach i ukąszeniach owadów oraz świąd i zaczerwienienie po oparzeniach pierwszego stopnia.”

W założeniu produkt marki Actiżel należy stosować 3 – 4 razy na dobę, wmasowując niewielką ilość żelu w skórę. Nie należy go stosować na otwarte rany, służy do użytku zewnętrznego. Należy chronić go przed dziećmi i unikać kontaktu z oczami.

3. Ocena charakterystyki chemicznej produktu, przeznaczenia i warunków stosowania produktu

Substancją czynną preparatu jest **octanowinian glinu**, który działa ściągająco, zmniejsza obrzęk tkanek oraz powoduje zmniejszenie bólu w obrębie ogniska zapalnego. Po nałożeniu na skórę octanowinian glinu powoduje denaturację białek, prowadząc do zmniejszenia wysięku i stanu zapalnego.^{1,2}

Mentol odgrywa podwójną rolę w preparatach stosowanych zewnętrznie o charakterze przeciwbólowym i przeciwzapalnym. Działa on miejscowo chłodząco i wywołuje znieczulenie, a także jest promotorem wchłaniania różnych substancji. Mentol działa na receptory TRPM8. Ulegają one aktywacji podczas stymulacji zarówno niską temperaturą jak i mentolem, powodując taki sam efekt dla organizmu – odczucie zimna.³⁻⁵ Termoreceptory TRPM8 należą do rodziny receptorów przejściowego potencjału (ang. TRP - Transient Receptor Potential), podrodziny TRPM (M - melastin).^{6,7} W obrębie rodziny TRP wyodrębniamy kilka podrodziny (TRPM, TRPV, TRPA, TRPN, TRPP, TRPML, TRPC), które różnią się od siebie specyficzną domeną receptora. Kanały jonowe z rodziny TRP ulegają otwarciu w odpowiedzi na szereg bodźców (polimodalne) takich jak zmiany temperatury (gorąco lub zimno, ich rola polega na sygnalizacji temperatury zewnętrznej organizmowi), zmiany potencjału błonowego i stres mechaniczny lub osmotyczny.^{8,9} Ponadto, dla różnych typów receptorów agonistami są różne substancje chemiczne np. wyżej wspomniany mentol dla TRPM8. Receptory TRPM8 znajdują się w wolnych zakończeniach nerwowych nerwów A δ i C w naskórku (*stratum corneum*), dlatego podczas naniesienia warstwy preparatu z mentolem na skórę miejscowo odczuwane jest zimno.^{3, 5, 6, 10, 11} Mentol jest jednym z najpopularniejszych terpenów używanych jako promotor wchłaniania. Przenika on do warstwy rogowej naskórka (*stratum corneum*) i zwiększa jej przepuszczalność, głównie poprzez zaburzenie układu lipidów międzykomórkowych.^{4, 12-16} Mentol jest powszechnym składnikiem preparatów stosowanych miejscowo na skórę także ze względu na jego właściwości przeciwbakteryjne, odkażające i łagodzące swędzenie skóry.^{3, 10, 11}

Surowcem **arniki górskiej** (*Arnica montana L.*) jest koszyczek arniki (*Anthodium Arnicae*) o bardzo złożonym składzie chemicznym jednakże ze względu na znaczną zawartość biologicznie czynnych laktonów seskwiterpenowych może być traktowany jako surowiec seskwiterpenowy. Drugą istotną grupę składników czynnych stanowią flawonoidy m.in. kemferol, kwercetyna. Trzecia grupa składników to olejek eteryczny o półtłustej konsystencji zawierający 40-60% kwasów tłuszczowych, pochodne tymolu, tymohydrochinon, alkany, seskwi- i monoterpény, poliacetyleny. Surowiec i jego preparaty są

stosowane głównie zewnętrznie ze względu właściwości antyseptyczne i przeciwzapalne. Pobudzają one miejscowo ukrwienie naczyń obwodowych i przyspieszają granulację. Użycie zewnętrzne w niektórych przypadkach może wywołać reakcje typu uczuleniowego, gdyż zawarte w surowcu seskwiterpeny mają pewne właściwości alergenów kontaktowych.¹⁷

Właściwości lecznicze **nagietka lekarskiego** (*Calendula officinalis* L.) były znane już w starożytności a w średniowieczu był uprawiany w ogrodach klasztornych. Stosowano go m.in. do leczenia chorób skóry i wrzodów. Obecnie używa się ekstraktów z nagietka głównie w leczeniu stanów zapalnych skóry i oparzeniach. Nagietek lekarski używany do produkcji leków i kosmetyków pochodzi z kontrolowanych plantacji. Surowcem farmaceutycznym są kwiaty (*Flos Calendulae*) i koszyczki kwiatowe (*Anthodium Calendulae*). Składnikami surowca są triterpeny, flawonoidy, karotenoidy, poliacetyleny, olejek eteryczny (do 0,12%) z licznymi mono- i seskwiterpenami, fenolokwasy, sterole i gorzka substancja kalendyna - lakton seskwiterpenowy. Flawonoidy stanowiące 0,3-0,8% to głównie pochodne izoramnetyny i kwercetyny, karotenoidy i ksantofile (likopen, flawokszantyna). Profil karotenoidów zależy od koloru płatków (żółty czy pomarańczowy) oraz miejsca uprawy rośliny.¹⁷⁻¹⁹ W zastosowaniu zewnętrznym surowca (w różnych postaciach, np. maści, nalewki, wyciągi) zaznacza się działanie przeciwzapalne.²⁰ Pod tym względem koszyczki nagietka mają zbliżone działanie do koszyczków arniki górskiej (*Anthodium Arnicae*), stąd zastosowanie w ranach, stłuczeniach, stanach zapalnych błon śluzowych. Działanie przeciwzapalne zostało doświadczalnie potwierdzone, polega na hamowaniu infiltracji leukocytów.¹⁷ Pokazano, że glikozydy izoramnetyny izolowane z kwiatów nagietka hamują aktywność prozapalnego enzymu lipooksygenazy, przeciwzapalnie działają glikozydy kwercetyny, a także alkohole triterpenowe.²¹ Faradiol i jego estry zawarte w nagietku działają przeciwko obrzękom.²² Nagietek wykazuje również działanie antyseptyczne i gojące.^{19, 20, 23} Flawonoidy i inne związki polifenolowe mają silne właściwości antyoksydacyjne i wymiatają wolne rodniki.^{24, 25} Taka aktywność jest istotna dla zmniejszania skutków uszkodzenia skóry poddanej działaniu promieniowania jonizującego czy UV. Poza tym oparzeniom i uszkodzeniom skóry często towarzyszy stan zapalny, na który także działa nagietek. Ekstrakty z nagietka są skuteczne przeciwko bakteriom, wirusom i grzybom.^{23, 24, 26} Interesujące, że zwalczały mikroorganizmy (bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne oraz grzyby) izolowane z materiału pobranego od pacjentów z brytyjskiego szpitala w Belfaście, a ich aktywność przeciwgrzybicza była porównywalna z Fukonazolem.²⁷

Połączenie wyżej omówionych substancji, które odpowiadają za właściwości żelu jest jak najbardziej uzasadnione, ponadto preparat wyróżnia się bogatym składem na tle innych dostępnych na rynku preparatów o podobnym zastosowaniu. Trafnie dobrany skład idzie w parze z dobrze dopasowanym do zastosowania produktu opakowaniem. Po pierwsze żel w łatwy sposób można wycisnąć z tuby bądź saszetki, po drugie są dostępne w sprzedaży opakowania o różnej objętości. W związku z tym, że Actiżel ma za zadanie złagodzić objawy, które mogą pojawić się niespodziewanie, wprowadzenie

na rynek małych jednorazowych saszetek jest wysoce dogodnym dla konsumenta rozwiązaniem. Pojedyncze saszetki produktu mogą mieć zastosowanie w podróży lub też towarzyszyć sytuacjom narażenia na kontuzje i urazy, np. w sporcie. Produkt nadaje się także doskonale do łagodzenia efektów ukąszeń owadów a dzięki dostępności jednorazowych opakowań w postaci saszetek, nie ma konieczności noszenia całej tubki produktu do zastosowań niewielkich ilości preparatu w takich przypadkach jak ukąszenia komarów, kleszczy czy innych owadów. Dodatkową zaletą jest fakt, iż w razie potrzeby istnieje możliwość nabycia w aptece pojedynczej saszetki produktu, nie koniecznie całego pudełka zawierającego 10 saszetek.

4. Analiza dostarczonej dokumentacji i badanie produktu

Na życzenie Instytutu Jakości JCI zostały przedstawione dokumenty dotyczące wyrobu medycznego jakim jest Actizel.

W skład analizowanej dokumentacji wchodziły:

- Sprawozdania z badań mikrobiologicznych nr 291/09/2014 oraz nr 307/09/2014.
Wyniki prezentowane dla dostarczonych przez zleceniodawcę próbek są prawidłowe i mieszczą się obowiązujących dla wyrobów medycznych normach poziomów zanieczyszczeń mikrobiologicznych.
- Sprawozdania z badań wykonanych przez Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych Katedry Farmakodynamiki UJ CM pt. „Oceny działania drażniącego na skórę preparatu Actizel w postaci żelu firmy Access Pharma”.
Badania przeprowadzone na królikach wskazują, iż produkt wykazuje niewielkie działanie drażniące tylko w przypadku stosowania go bezpośrednio na skórę uszkodzoną (np. skaleczenia). W przypadku prawidłowego stosowania preparatu na skórę nieuszkodzoną, nie występują istotne statystycznie podrażnienia.
- Dokumentacja techniczna zawierająca analizę ryzyka stosowania.
Dokumentacja wskazuje iż przy zastosowaniu wskazówek producenta co do: i) sposobu stosowania, czyli nie stosowania na ranach otwartych i wyłącznie w użytku zewnętrznym (dermatologiczne), ii) przechowywania produktu, czyli w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, iii) częstotliwości stosowania, czyli nie dłużej niż przez 30 dni oraz nie częściej niż 3-4 razy na dobę, iv) działania czynników środowiskowych, czyli np. stosowania w warunkach podwyższonej lub zbyt niskiej temperatury, nie ma ryzyka spowodowania reakcji drażniących lub konieczności interwencji lekarskiej. Zastosowanie konserwantów eliminuje ryzyko rozwoju mikroorganizmów patogennych. Stosowanie produktu przez konsumenta nie wymaga specjalnego przeszkolenia, a jedynie uważnej lektury informacji dostarczonych przez producenta odnośnie sposobu stosowania produktu.

W ramach badań przeprowadzonych przez Instytut Jakości JCI, zdecydowano się na sprawdzenie czy preparat utrzymuje zakres pH, które producent wskazuje na opakowaniu. Utrzymanie pH produktu w granicach 4-4,5 jest istotne z punktu widzenia efektywności działania produktu Actiżel. Producent wskazuje iż żel ma $\text{pH} \geq 4$. Przeprowadzone przez Instytut Jakości JCI badanie próbek żelu wykazało pH równe 4,5 co jest zgodne z deklarowanym na opakowaniu. Ludzka skóra pełni cały szereg bardzo ważnych funkcji dla organizmu, m.in. chroni go przed niekorzystnym działaniem czynników zewnętrznych, takich jak urazy mechaniczne, promieniowanie słoneczne, drobnoustroje chorobotwórcze czy też środki chemiczne. Znajdujące się na powierzchni skóry związki powodują, że jest ona lekko kwaśna. Kwaśny jest bowiem pot, tłuszcz produkowany przez gruczoły łojowe, a nawet złuszczający się naskórek. Wartość pH skóry przyjmuje wielkości od 4,5 do 6,2; zwyczajowo mówimy o tzw. kwaśnym płaszczu skóry. Actiżel gwarantuje zatem prawidłowe, lekko kwaśne pH skóry.²⁸

5. Ocena sposobu zastosowanego przekazu i informacji dla konsumenta

Sposób przekazu treści informujących o zastosowaniu, składzie i sposobie postępowania przy użyciu żelu jest jasny i zrozumiały dla konsumenta. Czerwony napis ACTIŻEL na całej długości tuby jest wyrazisty a znajdujące się pod nim możliwe zastosowania żelu pozwalają konsumentowi szybko przypomnieć sobie kiedy może go używać, co jest bardzo wygodnym rozwiązaniem. Nad napisem ACTIŻEL są wymienione trzy substancje odpowiadające za właściwości żelu, nasuwa się pytanie dlaczego został pominięty mentol? Odpowiada on za właściwości chłodzące żelu, ponadto na opakowaniu nie ma informacji, że żel schładza miejsce na które został nałożony, a jest to niewątpliwie pierwszy odczuwalny objaw zastosowania żelu Actiżel. Informacje znajdujące się pod nazwą produktu ACTIŻEL wskazujące na cel zastosowanie produktu, zawierają kompletną i wyczerpującą listę przypadków kiedy produkt może być stosowany. Przekaz jest dodatkowo wzmocniony graficznym odzwierciedleniem bólu w postaci czerwono-fioletowego punktu, znajdującego się po prawej stronie nazwy preparatu. Umieszczenie na opakowaniu takiej grafiki kojarzy się mocno z „trafieniem w sedno problemu”. Opakowanie zawiera wszystkie wymagane prawem informacje tj. podmiot odpowiedzialny i producenta preparatu (Access Pharma Sp. z o.o.), a także opis składu i zastosowania preparatu. Na opakowaniu znajdują się także informacje odnośnie sposobu postępowania z produktem, a także ograniczenia warunków stosowania u dzieci i sposobu jego przechowywania. Informacje dotyczące daty trwałości, warunków temperatury przechowywania oraz numeru partii, są w sposób jednoznaczny, a przy tym stosując graficzne oznakowania, przedstawiony tak, iż bez trudu mogą być prawidłowo odczytane przez osobę nie będącą ekspertem w dziedzinie wyrobów medycznych.

6. Ocena końcowa i rekomendacja dla produktu

W ocenie końcowej produktu marki Actiżel, Instytut Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji wskazuje dużą innowacyjność analizowanego wyrobu medycznego. Zastosowany skład wyróżnia

produkt spośród podobnych na rynku preparatów stosowanych w tych wskazaniach, do których przeznaczony jest Actizel. Zastosowanie mentolu jako składnika dającego odczucie chłodu rozszerza zastosowanie produktu o te obszary, w których produkty konkurencyjne (np. Altacet) nie mają intuicyjnego zastosowania – czyli np. oparzenia pierwszego stopnia. Warto podkreślić, iż zastąpienie etanolu mentolem, jest bardzo racjonalnym posunięciem z uwagi na to, iż etanol w przeciwieństwie do mentolu wykazuje działanie drażniące na skórę. Analiza preparatu Actizel wykazuje iż dodatek mentolu do produktu stanowi o jego istotnej przewadze konkurencyjnej w stosunku do produktów w tej samej klasie. Dlatego rekomendacją Instytutu Jakości JCI dla producenta Actizelu, firmy Access Pharma jest umieszczenie wśród listy składników preparatu, w widocznym miejscu, (np. obok innych składników preparatu nad tytułem ACTIŻEL) informacji o tym, iż zawiera on mentol. Istnieje potencjalne ryzyko po stronie konsumenta, iż nie doczytawszy składu preparatu umieszczonego na odwrocie opakowania, po otwarciu i aplikacji produktu na skórę, może wystąpić swego rodzaju zaskoczenie iż preparat posiada mentol, pomimo iż na pierwszy rzut (nad nazwą produktu) oka w składzie produktu wymienione są aluminium acetotatras, arnica, i calendula. Uzupełnienie tej listy o mentol nie powinno stanowić znaczącego wyzwania i istotnej technicznie zmiany w projekcie opakowania, a w opinii Instytutu może pomóc osiągnąć lepszy efekt marketingowy produktu Actizel.

Biorąc pod uwagę powyższe, Instytut Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji przychyliła się do udzielenia pozytywnej opinii produktowi marki Actizel i udzielania licencji na stosowanie zgodnie z regulaminem, w przekazie marketingowym do konsumenta, logo ZNAK JAKOŚCI JCI.

Literatura:

1. Wolańska-Klimkiewicz, E., Szymańska, J. & Bachanek, T. Orofacial symptoms related to borreliosis – case report. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* **17**, 319-321 (2010).
2. Friberg, L., Nordberg, G.F., Kessler, E. & Vouk, V.B. Handbook of the Toxicology of Metals (Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1986).
3. Patel, T., Ishiui, Y. & Yosipovitch, G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *J Am Acad Dermatol* **57**, 873-8 (2007).
4. Cal, K. Skin disposition of menthol after its application in the presence of drug substances. *Biopharm Drug Dispos* **29**, 449-54 (2008).
5. Macpherson, L.J. et al. More than cool: promiscuous relationships of menthol and other sensory compounds. *Mol Cell Neurosci* **32**, 335-43 (2006).
6. Kambiz, S. et al. Thermo-sensitive TRP channels in peripheral nerve injury: A review of their role in cold intolerance. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* **67**, 591-599 (2014).
7. Anna Trzeciakiewicz, A.O., Andrzej Mazur. TRPM7 – białko odpowiedzialne za homeostazę magnezu w komórce. *Postepy Hig Med Dosw* **59**, 496-502 (2005).
8. Szczepankiewicz, A. Receptory TRP i ich rola w nadreaktywności dróg oddechowych w astmie. *Alergia* **2**, 37-38 (2014).
9. Brauchi, S., Orío, P. & Latorre, R. Clues to understanding cold sensation: Thermodynamics and electrophysiological analysis of the cold receptor TRPM8. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**, 15494-15499 (2004).

10. Kamatou, G.P.P., Vermaak, I., Viljoen, A.M. & Lawrence, B.M. Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry* **96**, 15-25 (2013).
11. Eccles, R. Menthol and related cooling compounds. *J Pharm Pharmacol* **46**, 618-30 (1994).
12. Williams, A.C. & Barry, B.W. Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews* **56**, 603-618 (2004).
13. Asbill, C.S. & Michniak, B.B. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharmaceutical Science & Technology Today* **3**, 36-41 (2000).
14. Sugibayashi, K. et al. Differences in enhancing effect of 1-menthol, ethanol and their combination between hairless rat and human skin. *International Journal of Pharmaceutics* **113**, 189-197 (1995).
15. Cal, K., Janicki, S. & Sznitowska, M. In vitro studies on penetration of terpenes from matrix-type transdermal systems through human skin. *Int J Pharm* **224**, 81-8 (2001).
16. KRZYSZTOF CAL, J.S. Metody zwiększania przenikania substancji leczniczych przez skórę. *Farm Pol* **66**, 514-520 (2010).
17. Kohlmunzer, S. Farmakognozja (Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2013).
18. Kishimoto, S., Maoka, T., Sumitomo, K. & Ohmiya, A. Analysis of Carotenoid Composition in Petals of Calendula (<I>Calendula officinalis</I> L.). *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **69**, 2122-2128 (2005).
19. Butnariu, M. & Coradini, C.Z. Evaluation of Biologically Active Compounds from Calendula officinalis Flowers using Spectrophotometry. *Chem Cent J* **6**, 35 (2012).
20. Parente, L.M.L. et al. Wound Healing and Anti-Inflammatory Effect in Animal Models of Calendula officinalis L. Growing in Brazil. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM* **2012**, 375671 (2012).
21. Dawid-Pać, R. Medicinal plants used in treatment of inflammatory skin diseases. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii I Alergologii* **30**, 170-177 (2013).
22. Zitterl-Eglseer, K. et al. Anti-oedematous activities of the main triterpendiol esters of marigold (Calendula officinalis L.). *J Ethnopharmacol* **57**, 139-44 (1997).
23. BP Muley, S.K., NB Banarase. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of Calendula officinalis Linn (Asteraceae): A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **8**, 455-465 (2009).
24. Babaee, N. et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *Daru* **21**, 18 (2013).
25. Preethi, K.C., Kuttan, G. & Kuttan, R. Antioxidant Potential of an Extract of Calendula officinalis. Flowers in Vitro. and in Vivo. *Pharmaceutical Biology* **44**, 691-697 (2006).
26. Arora, D., Rani, A. & Sharma, A. A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus Calendula. *Pharmacogn Rev* **7**, 179-87 (2013).
27. Efstratiou, E. et al. Antimicrobial activity of Calendula officinalis petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. *Complement Ther Clin Pract* **18**, 173-6 (2012).
28. Lambers, H., Piessens, S., Bloem, A., Pronk, H. & Finkel, P. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cosmet Sci* **28**, 359-70 (2006).

Kraków dn.

.....