Warszawa, 28.04.2023

Opracowała: dr hab. Małgorzata Kęsik-Brodacka, prof. NIL

Zastępca Dyrektora ds. Naukowych

w Narodowym Instytucie Leków

OPINIA

Opinia dotycząca materiału ochronnego do zastosowania u dzieci otyłych w formie plastra ochronnego.

Opinię przygotowano na podstawie informacji dostarczonych przez Zlecającego. Informacje obejmowały wyniki z badań przeprowadzonych z użyciem opiniowanych materiałów wraz z naniesionymi substancjami aktywnymi. Wyniki badań zawarte są w dostarczonym Raporcie końcowym trzeciego etapu z prac badawczo – rozwojowych przeprowadzonych w ramach umowy pomiędzy Uniwersytetem Rzeszowskim oraz AXYZ Urszulą Markowicz-Jureczko, z dnia 27.01.2023. Ponadto w opinii wykorzystane zostały dane literaturowe dotyczące materiałów oraz substancji bioaktywnych wykorzystywanych w plastrach.

Opis materiału w kontekście zastosowania w produkcie kosmetycznym

Przedmiotem opinii jest opracowany materiał ochronny wraz z substancjami bioaktywnymi. Materiał ma być wykorzystany do wyrobu plastrów ochronnych dedykowanych dla dzieci otyłych, u których występuje tendencja do występowania otarć w miejscach newralgicznych. Materiał nakładany będzie na zdrową i nie uszkodzą skórę, w miejscach gdzie skóra dzieci jest narażona na otarcia. Zadaniem materiału jest nie dopuścić do mechanicznego uszkodzenia naskórka i powstania ran i co się z tym wiąże bólu który ogranicza ruch dzieci.

Materiał składa się z trzech warstw z czego warstwą środkową jest włókno będące nośnikiem substancji bioaktywnych takich jak: masło shea, masło avocado, lanolina, aloe vera, kwas hialuronowy, olejek CBD. Na szczególną uwagę w opracowanym materiale zasługują zastosowane substancje biologicznie czynne, zawierające związki naturalnego pochodzenia, mogące korzystnie i wielokierunkowo oddziaływać na organizm. Jest to związane z widocznym od wielu lat trendem na rynku kosmetycznym podążający ku naturalnym składnikom. Roślinne środki przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe posiadają szerokie zastosowanie w kosmetologii jako środki prewencyjne oraz pielęgnacyjne i wspomagające leczenie chorób skóry. Są wykorzystywane zarówno jako składniki czynne, jak i pomocnicze w formacjach kosmetyków. Mnogość preparatów je zawierających świadczy o dużej roli, jaką pełnią na rynku kosmetyczno-dermatologicznym.

Poniżej scharakteryzowano poszczególne substancje bioaktywne oraz materiały, z których zbudowany jest opiniowany produkt.

Charakterystyka użytych substancji bioaktywnych

Aloe vera

Aloes jest jedną z najstarszych roślin leczniczych, znaną ze względu na swoje właściwości biologiczne i korzyści zdrowotne. Zawiera ponad 75 biologicznie aktywnych i naturalnie występujących związków, w tym aminokwasy, enzymy, witaminy, polisacharydy i minerały, które działają w połączeniu z innymi związkami organizmu ludzkiego, zapewniając liczne korzyści zdrowotne [1,2]. Bioaktywne składniki aloesu mają właściwości przeciwgrzybicze [3], antyseptyczne [4], przeciwwirusowe [5], przeciwbakteryjne [6], przeciwzapalne [7], przeciwutleniające [8] i gojące rany [9]. Wykazano, że występujące w żelu aloesowym polisacharydy, głównie acemannan przyśpieszają proces gojenia się ran poprzez zwiększenie syntezy kolagenu oraz biorą udział w wytwarzaniu kwasu hialuronowego i hydroksyproliny w fibroblastach, odgrywając znaczącą rolę w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej i gojeniu się ran. Dane z badań wskazują, że aloes wykazuje aktywność hamującą rozwój bakterii wobec między innymi: *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pyogenes, Streptococcus faecalis, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Salmonella typhi*. Udowodniono także, że żel aloesowy utrudnia wzrost grzyba *Candida albicans*.

Masło awokado

Masło awokado otrzymywane jest przez uwodornienie tłoczonego na zimno oleju z dojrzałych owoców *Persea Gratissima*. Ma działanie silnie nawilżające, natłuszczające, wykazuje dużą zgodność z naturalnymi lipidami skóry i uzupełnia jej barierę lipidową. Używane jako czyste masło lub jako dodatek do surowców kosmetycznych nie ma działania drażniącego ani uczulającego.

Masło shea

Masło shea jest często stosowane w przemyśle kosmetycznym ze względu na wysoki procent frakcji niezmydlającej się (m.in. triterpeny, tokoferol, fenole i sterole), która ma silne właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające [10]. W badaniu komórek makrofagów aktywowanych lipopolisacharydem masło shea wykazywało działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie iNOS, COX-2 i cytokin poprzez szlak NF-κB [11]. Badania nad atopowym zapaleniem skóry wykazały, że krem z ekstraktem z masła shea miał taką samą skuteczność jak prekursor ceramidu [12].

Skuteczność maseł, w tym masła shea i masła awokado, jako składników aktywnych terapeutycznie i kosmetycznie, stosowanych w poprawie stanu skóry lub profilaktyce i leczeniu chorób skóry, jest potwierdzona dowodami klinicznymi [13].

Lanolina

Lanolina składa się z wysoce złożonej mieszaniny estrów alkoholi alifatycznych, steroidowych lub triterpenoidowych o dużej masie cząsteczkowej i kwasów tłuszczowych. Jest substancją stosowaną we współczesnej kosmetologii i dermatologii, kondycjonującą włosy, skórę i paznokcie. Jest emolientem czyli preparatem, mającym działające zmiękczające, nawilżające i natłuszczające oraz regeneracyjne. Jest stosowana w preparatach do pielęgnacji skóry i włosów tworząc na ich powierzchni okluzję nieciągłą która zapobiega nadmiernemu odparowywaniu wody z powierzchni (jest to pośrednie działanie nawilżające). Nie istnieją ograniczenia, co do zastosowania substancji w produktach kosmetycznych. Użycie tego składnika w produktach kosmetycznych jest bezpieczne.

Ze względu na duże powinowactwo do keratyny produkty, w tym wypadku plastry, zawierające lanolinę będą nadawać skórze gładkość, miękkość i delikatność.

Olejek konopny

Olejek konopny to produkt uzyskany w wyniku tłoczenia na zimno oleistych ziaren konopi, zawiera (poza wieloma innymi składnikami) kannabidiol (CBD). W badaniach z udziałem modeli zwierzęcych wykazano, że CBD może wykazywać działanie przeciwzapalne [14].

Kwas hialuronowy

Kwas hialuronowy to naturalny biopolimer. Jest substancją nawilżająca; chroni naskórek przed utratą wody. Uelastycznia, zmiękcza i ujędrnia naskórek. Łagodzi stany zapalne, wykazuje działanie gojące. Kwas hialuronowy nie powoduje alergii, jest bezpiecznym składnikiem do stosowania w produktach kosmetycznych.

Odniesienie danych literaturowych do wyników badań opracowanego materiału

Opisane substancje bioaktywne: masło shea, masło avocado, lanolinoa, aloe vera, kwas hialuronowy oraz olejek CBD są zawarte w warstwie środkowej opracowanego materiału. Jest ona zbudowana z włókien polikaprolaktonu/politlenku etylenu oraz polialkoholu winylowego. Jest to warstwa, której zadaniem jest uwalniać zamknięte w niej substancje bioaktywne. Warstwa ta nie ma bezpośredniego kontaktu ze skórą. Bezpieczeństwo oraz ilość substancji bioaktywnej możliwej do zastosowania w opracowanym materiale ustalono w przeprowadzonych badaniach cytotoksyczności *in vitro*. Badania biozgodności *in vitro* względem komórek skóry (fibroblastów i keratynocytów) w zakresie cytotoksyczności, cytostatyczności i odpowiedzi zapalnej, wskazują, że możliwe jest zastosowanie w materiale do 5% substancji aktywnych.

Wymienione substancje bioaktywne w przypadku stosowania miejscowego mogą działać synergistycznie poprzez kilka mechanizmów: (i) wspieranie homeostazy bariery skórnej; (ii) właściwości przeciwzapalne; (iii) bezpośrednie i pośrednie właściwości przeciwdrobnoustrojowe oraz (iv) promowanie gojenia się ran.

Opisane w literaturze właściwości substancji aktywnych znalazły potwierdzenie w badaniach przeprowadzonych dla opiniowanego materiału. Właściwości przeciwzapalne aloe vera, związane z ograniczaniem powstawania lokalnych stanów zapalnych, wykazano w badaniu na komórkach fibroblastów i keratynocytów. Natomiast ograniczone działanie bakteriostatyczne materiału pokazane zostało w badaniu mikrobiologicznym względem wybranych mikroorganizmów należących do mikroflory człowieka. Badania mikrobiologiczne prowadzono zgodnie z normą właściwą dla badanego materiału (PN-EN ISO 20645:2006 Płaskie wyroby włókiennicze -- Wyznaczanie aktywności antybakteryjnej -- Metoda dyfuzji na płytce z agarem). Testy wykonano względem szczepów wzorcowych pozyskanych z uznanych kolekcji: *Candida albicans*, *Corynebacterium sp.*, *Escherichia coli*, *Kliebsiella pneumoniae*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltopphilla*, *Streptococcus pyogenes*. Zastosowane substancje aktywne takie jak aloe vera i olejek CBD wykazywały w badaniach laboratoryjnych częściowe działanie bakteriostatyczne, manifestujące się ograniczeniem wzrostu *Candida albicans*, *Corynebacterium sp.*, *Kliebsiella pneumoniae*, *Propionibacterium acnes*, *Stenotrophomonas maltopphilla* w miejscu kontaktu z materiałem niosącym te substancje.

Wyniki uzyskane w badaniach potwierdzają bezpieczeństwo i korzystne działanie w zastosowaniu przewidzianym dla opracowanego materiału czyli ochronie przed otarciami u dzieci z nadwagą.

Charakterystyka pozostałych składników materiału

Klej silikonowy

Skóra jest zaprojektowana jako bariera i bardzo skutecznie zapobiega przyleganiu obcych substancji do ciała. Stąd istnieje wiele wyzwań związanych z przyklejaniem produktu do skóry, w tym m.in. elastycznością, złuszczaniem komórek, wilgocią, tłustością i teksturą skóry. Oprócz zapewnienia niezawodnego połączenia, przy wyborze odpowiedniego kleju istotne jest bezpieczeństwo. Skóra może być bardzo wrażliwa, szczególnie w przypadku dzieci do których kierowany jest opiniowany produkt. Twarde kleje mogą powodować różne problemy, takie jak urazy skóry, wysypki, pęcherze, zdzieranie skóry i inne. W opiniowanym produkcie zastosowano hipoalergiczny, wodoodporny klej silikonowy. Kleje silikonowe są innowacyjnymi, biokompatybilnymi materiałami, które zapewniają dobrą i jednocześnie delikatną przyczepność. Silikon jest łagodny dla skóry, a jednocześnie zapewnia silne wiązanie.

Zastosowanie hipoalergicznego, wodoodpornego kleju silikonowego w przedstawionym do opinii produkcie stanowi dobre rozwiązanie.

Pigmenty

1. Dwutlenek tytanu

Dwutlenek tytanu jest nieorganicznym związkiem chemicznym powszechnie używanym w kosmetykach. W próbach na zwierzętach wykazano, że tytan z tlenku tytanu nie może przenikać przez nienaruszoną i nieuszkodzoną skórę i praktycznie nie wchłania się do organizmu w wyniku kontaktu ze skórą [15,16]. Cząsteczki tego związku można po aplikacji na skórę znaleźć tylko w warstwie rogowej naskórka i naskórku [17]. Dwutlenek tytanu nie wykazuje działania uczulającego i drażniącego na skórę. Zarówno Komisja Europejska jak i Amerykańska Agencja FDA, potwierdzają, że zgodnie z aktualnym stanem wiedzy dwutlenek tytanu jest bezpieczny do stosowania na skórze osób dorosłych oraz dzieci w stężeniu do 25%. W opiniowanym produkcie dwutlenek tytanu ma bezpieczną postać mikrocząstek.

2. Tlenki żelaza

Europejska Agencja Chemikaliów (ECHA) której zadaniem jest działanie na rzecz bezpiecznego stosowania chemikaliów określa, że tlenki żelaza CI 77491 i CI 77492 (numer Color Index) są bezpieczne do stosowania w produktach kosmetycznych, i nie wywołują alergii [18]. Tlenki żelaza są wymienione jako CI 77491i CI 77492 na liście środków barwiących dopuszczonych do stosowania w produktach kosmetycznych (zał. IV, pozycja 135 i 136). Można je stosować bez ograniczeń, jeśli spełniona jest wymagana czystości (zgodnie z dyrektywą Komisji 95/5/WE (E 172).

W opracowanym materiale, w warstwie zewnętrznej, wykorzystano jako pigmenty dwutlenek tytanu i tlenki żelaza. Zastosowanie tych związków do wytworzenia materiału ochronnego, stosowanego na nieuszkodzoną skórę, jest, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, bezpieczne. Potwierdzają to zarówno dane literaturowe jak i badania własne przeprowadzone dla opiniowanego produktu. Oba wymienione związki, dwutlenek tytanu oraz tlenki żelaza, stanowią pigmentację zewnętrznej warstwy opiniowanego materiału.

Materiały polimerowe

Do wytworzenia opracowanych plastrów wykorzystano materiały polimerowe takie jak:

1. Polikaprolakton (PCL), który jest polimerem biodegradowalnym, należącym do grupy poliestrów alifatycznych, otrzymywanych z kaprolaktonu w wyniku polimeryzacji z otwarciem pierścienia. PCL znalazł wiele zastosowań biomedycznych. Jest materiałem bezpiecznym i biodegradowalnym, dzięki czemu jest stosowany m.in. do produkcji implantów oraz wchłanialnych nici chirurgicznych.

2. Tlenek polietylenu (PEO), który jest uznawany za materiał biokompatybilny. Stosuje się go w gojeniu ran, dostarczaniu leków i inżynierii tkankowej. Jest nietoksyczny i biologicznie obojętny. PEO można łączyć z innymi polimerami w celu tworzenia układów wielofunkcyjnych [18].

3. Alkohol poliwinylowy (PVA) jest syntetycznym, biokompatybilnym i bezpiecznym toksykologicznie związkiem. Może być stosowany jako substancja tworząca matrycę dla

systemów dostarczania substancji aktywnych przez skórę. PVA jest biologicznie obojętny i może mieć szerokie zastosowanie.

Do otrzymania opiniowanego produktu wykorzystano mikrowłókna. Uzyskany materiał ma za zadanie przetransportować nadmiar wody na zewnątrz, a także uwolnić substancje bioaktywne. Jest on złożony z 3 warstw:

1. Zbudowanej z mikrowłókien PCL/PEO – to warstwa przylegająca bezpośrednio do powierzchni skóry.
2. Zbudowana z włókien PCL/PEO oraz PVA – to warstwa będąca nośnikiem substancji aktywnej.
3. Zbudowanej z mieszaniny włókien PCL – to warstwa zawierająca pigmenty.

Wszystkie zastosowane materiały polimerowe są to biodegradowalne i biokompatybilne. Wyniki testów niedrażniących i nieuczulających potwierdziły biokompatybilność tak otrzymanych materiałów ze skórą człowieka. Ze względu na swoje cechy materiały te są bezpieczne oraz charakteryzują się szeregiem cech, które predysponują je do zastosowania jako materiał plastrów kosmetycznych.

Podsumowanie

Od kilkudziesięciu lat częstość zachorowań na otyłość rośnie na całym świecie. Według Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości, w Polsce nadwaga lub otyłość występują u 22,2% dzieci w wieku przedszkolnym i 32% u dzieci w wieku 7-9 lat.

Osoby z nadwagą są szczególnie narażona na występowanie otarć i uszkodzeń skóry w miejscach newralgicznych. Tkanka tłuszczowa u pacjentów cierpiących na otyłość jest niewystarczająco ukrwiona, co wpływa na jej niedotlenienie. Powstawaniu odparzeń sprzyjają przede wszystkim ciepło oraz wilgoć. Wilgotna skóra jest częściej podrażniona, bardziej podatna na uszkodzenia, a ponadto łatwiej mogą się na niej rozwijać mikroorganizmy. Skóra, szczególnie podczas ruchu, ulega tarciu i uciskowi, co prowadzi do podrażnień, stanów zapalnych i w następstwie tego często ran. Co więcej, jeśli już pojawi się rana, proces jej gojenia jest u pacjentów z otyłością wydłużony i utrudniony ze względu na zmniejszone unaczynienie skóry oraz obniżoną perfuzję tkanki tłuszczowej. Z tego powodu istotne jest, by w opiece terapeutycznej nad tymi pacjentami uwzględnić działania prewencyjne. Szczególnie istotna jest taka prewencja u otyłych dzieci, żeby świąd czy ból związany z otarciami nie zniechęcały ich do aktywności fizycznej, która jest krytyczna w procesie terapii.

Prewencja związana z powstawaniem uszkodzeń, powinna obejmować obszary skóry szczególnie na to narażonych, takie jak pośladki, wewnętrzna strona ud, fałdy skórne. Pomocne mogą tu być plastry kosmetyczne oparte o opracowany materiał. Celem stosowania plastrów jest ochrona skóry przed otarciami w miejscach newralgicznych. Materiał nakładany ma być na zdrową i nie uszkodzą skórę, w miejscach gdzie skóra jest narażona na otarcia. Zadaniem materiału jest nie dopuścić do mechanicznego uszkodzenia naskórka oraz

powstania ran i co się z tym wiąże bólu, który może ograniczać ruch dziecka. Plastry te są wykonane z biokompatybilnych materiałów polimerowych i jednocześnie zawierają substancje bioaktywne pochodzenia naturalnego. W związku z tym produkt ten wpisuje się w obecnie obserwowany trend na naturalne produkty rośnie, których segment szybko się rozwija.

Pokryte hipoalergicznym, biokompatybilnym klejem silikonowym plastry mogą być bezpiecznie stosowane, co potwierdzono w przeprowadzonych badaniach. Badania cytotoksyczności pozwoliły na określenie bezpiecznej ilości substancji aktywnej do stosowania na skórę. Natomiast przeprowadzone badania mikrobiologiczne pokazały, że zastosowana w plastrach ilość substancji czynnej ma ograniczone działanie bakteriostatyczne.

LITERATURA

1. Habeeb F., Shakir E., Bradbury F., Cameron P. Screening methods used to determine the anti-microbial properties of aloe vera inner gel. Methods. 2007;42:315–320. doi: 10.1016/j.ymeth.2007.03.004.
2. Reynolds T., Dweck A.C. Aloe vera leaf gel: A review update. J. Ethnopharmacol. 1999;68:3–37. doi: 10.1016/S0378-8741(99)00085-9.
3. De Rodríguez D.J., Hernández-Castillo D., García R.R., Angulo-Sánchez J.L. Antifungal activity in vitro of aloe vera pulp and liquid fraction against plant pathogenic fungi. Ind. Crops Prod. 2005;21:81–87. doi: 10.1016/j.indcrop.2004.01.002.
4. Surjushe A., Vasani R., Saple D.G. Aloe vera: A short review. Indian J. Dermatol. 2008;53:163–166. doi: 10.4103/0019-5154.44785.
5. Athiban P., Borthakur B., Ganesan S., Swathika B. Evaluation of antimicrobial efficacy of aloe vera and its effectiveness in decontaminating gutta percha cones. J. Conserv. Dent. 2012;15:246–248. doi: 10.4103/0972-0707.97949.
6. Banu A. Efficacy of fresh aloe vera gel against multi drug resistant bacteria in infected leg ulcers. Australas. Med. J. 2012;5:305–309. doi: 10.4066/AMJ.2012.1301.
7. Langmead L., Makins R.J., Rampton D.S. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. Aliment. Pharmacol. Ther. 2004;19:521–527. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01874.x.
8. Hu Y., Xu J., Hu Q. Evaluation of Antioxidant Potential of aloe vera (Aloe barbadensis Miller) Extracts. J. Agric. Food Chem. 2003;51:7788–7791. doi: 10.1021/jf034255i.
9. Davis R.H., Donato J.J., Hartman G.M., Haas R.C. Anti-inflammatory and wound healing activity of a growth substance in aloe vera. J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 1994;84:77–81. doi: 10.7547/87507315-84-2-77.
10. Maranz S., Wiesman Z. Influence of climate on the tocopherol content of shea butter. J. Agric. Food Chem. 2004;52:2934–2937. doi: 10.1021/jf035194r.
11. Verma N., Chakrabarti R., Das R.H., Gautam H.K. Anti-inflammatory effects of shea butter through inhibition of iNOS, COX-2, and cytokines via the Nf-kappaB pathway in LPS-activated J774 macrophage cells. J. Complement. Integr. Med. 2012;9 doi: 10.1515/1553-3840.1574. Article 4.

12. Hon K.L., Tsang Y.C., Pong N.H., Lee V.W., Luk N.M., Chow C.M., Leung T.F. Patient acceptability, efficacy, and skin biophysiology of a cream and cleanser containing lipid complex with shea butter extract versus a ceramide product for eczema. Hong Kong Med. J. 2015;21:417–425.
13. Poljšak, Nina, and Nina Kočevar Glavač. "Vegetable butters and oils as therapeutically and cosmetically active ingredients for dermal use: A review of clinical studies." *Frontiers in Pharmacology* (2022): 1182.
14. Sangiovanni, Enrico, et al. "Cannabis sativa L. extract and cannabidiol inhibit in vitro mediators of skin inflammation and wound injury." *Phytotherapy Research* 33.8 (2019): 2083-2093.
15. Sadrieh, N.; Wokovich, A.M.; Gopee, N.V.; Zheng, J.; Haines, D.; Parmiter, D.; Siitonen, P.H.; Cozart, C.R.; Patri, A.K.; McNeil, S.E.; Howard, P.C.; Doub, W.H.; Buhse, L.F., Lack of Significant Dermal Penetration of Titanium Dioxide from Sunscreen Formulations Containing Nano- and Submicron-Size TiO2 Particles. Toxicol. Sci. 2010, 115 (1), 156-166.
16. B Dréno i wsp.: Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33 Suppl 7, 34-46.
17. Crosera M, Prodi A, Mauro M, Pelin M, Florio C, Bellomo F, Adami G, Apostoli P, De Palma G, Bovenzi M, Campanini M, Filon FL. Titanium Dioxide Nanoparticle Penetration into the Skin and Effects on HaCaT Cells. Int J Environ Res Public Health. 2015 Aug 7;12(8):9282-97. doi: 10.3390/ijerph120809282. PMID: 26262634; PMCID: PMC4555280.
18. https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/100.051.890.
19. Papagiannopoulos, Aristeidis, et al. "Polyethylene oxide hydrogels crosslinked by peroxide for the controlled release of proteins." *Macromol* 1.1 (2020): 37-48.

Małgorzata Kęsik-Brodacka