



*Warszawski Uniwersytet Medyczny*  
Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem  
Medycyny Laboratoryjnej,  
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa , tel/fax: (22) 5720-950

Warszawa, 2015.03.05

## **OPINIA**

### **dotycząca produktu o nazwie handlowej 4AKNE**

Niniejsza opinia została przygotowana na prośbę firmy Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie, ul. Postępu 6, 02-676 Warszawa. Przedmiotem opiniowanym jest preparat o nazwie handlowej 4AKNE, stanowiący kompozycję kompleksu bioaktywnych białek pochodzenia mlecznego (w tym nie mniej niż 90% laktoferyny), witamin C, A i grupy B (niacyna i biotyna) oraz cynku. Ocena dokonana została na podstawie dokumentacji przedstawionej przez Producenta oraz aktualnego piśmiennictwa.

#### **Produkt:**

**4AKNE**

**Suplement diety**

Zaproponowany przez firmę Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o.o. skład suplementu diety 4AKNE został przeanalizowany na podstawie danych z dostępnego piśmiennictwa. Opinia zawiera wyniki badań poszczególnych składników wchodzących w skład preparatu.

1. Charakterystyka produktu
2. Przedmiotem opinii jest produkt 4AKNE. Jest to suplement diety w postaci tabletek.

Producent deklaruje, że jedna tabletkę zawiera:

- 100 mg kompleksu bioaktywnych białek pochodzenia mlecznego  
(nie mniej niż 90% laktoferyny)
- 80 mg witaminy C
- 16 mg niacyny
- 10 mg cynku
- 640 µg witaminy A
- 50 µg biotyny

Zalecane spożycie – jedna tabletkę dziennie.

3. Charakterystyka substancji obecnych w produkcie

- Laktoferyna

Laktoferyna jest białkiem z grupy glikoproteinowych transferaz. W organizmie ludzkim naturalnie występuje m.in. w niektórych wydzielinach gruczołów egzokrynnych, produkujących np. mleko

czy ślinę. Białko to obecne jest także w granulocytach obojętnochłonnych [1]. Laktoferyna dostarczana dziecku z mlekiem matki jest bardzo ważnym składnikiem wpływającym na rozwój odporności dziecka. Stwierdzono, że wpływa ona na wiele funkcji fizjologicznych. Zaobserwowano m.in. działanie przeciwdrobnoustrojowe [2], przeciwwirusowe [3], immunomodulujące [4], przeciwutleniające i kontrolne na wzrastające komórki [5]. Jako białko wiążące żelazo, pozbawia bakterie tego niezbędnego do wzrostu pierwiastka oraz wiąże się z błoną komórkową bakterii, zwiększając jej przepuszczalność [6].

W większości problemów skórnych główną przyczyną nadmiernego wydzielania sebum jest pewien rodzaj nierównowagi w organizmie. W badaniach klinicznych wykazano, że codzienne spożywanie fermentowanych produktów mlecznych wzbogaconych w laktoferynę (200 mg) zmniejsza objawy trądziku młodzieńczego [7]. Badanie prowadzone było w grupie 36 osób w wieku od 18 do 30 lat. Badana grupa spożywała 200 mg laktoferyny dziennie przez 12 tygodni. Po tym czasie odnotowano, iż ilość sebum zmniejszyła się o 31%, a liczba ognisk zapalnych trądziku o 38% w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Zaobserwowano brak zmiany w nawilżeniu skóry lub pH w obu grupach. Stwierdzono, że białko to może powodować obniżenie poziomu triglicerydów, które stanowią ważną grupę związków tłuszczowych tworzących sebum. Nadmierne wydzielanie sebum jest wynikiem nadczynności gruczołów łojowych..

Działanie laktoferyny zostało udokumentowane w wielu badaniach, a wyniki tych badań przedstawione są w ponad 2500 doniesieniach naukowych. Jest składnikiem wielu leków i suplementów diety, preparatów do początkowego i dalszego żywienia niemowląt, żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i żywności dla sportowców. Uzupełnianie jej zasobów wspomaga naturalną produkcję w organizmie. Ta endogenna proteina na skalę przemysłową izolowana jest z mleka krowiego, którego 1 litr zawiera ok. 15 mg laktoferyny. Przeprowadzone badania porównawcze wykazały silniejsze działanie przeciwwirusowe laktoferyny wołowej niż ludzkiej. Wyniki badań przeprowadzonych przez EFSA wskazują, że bezpieczeństwo i wielokierunkowe działanie laktoferyny pozwalają na wykorzystanie jej w suplementach diety.

---

1. Levay PF, Viljoen M. Lactoferrin: a general review *Haematologica* 1995;80: 252-67.

2. Chierici R. Antimicrobial actions of lactoferrin *Adv Nutr Res* 2001;10:247-69.

3. Hiroyuki W., Hirotsugu O., Koji Y., Fumiaki A. Lactoferrin for prevention of common viral infections *J Infect Chemother* 2014; 20: 666-71

4. Baveye S, Ellass E, Mazurier J, Spik G, Legrand D. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process *Clin Chem Lab Med* 1999;37:281-6.

5. Wakabayashi H, Yamauchi K, Takase M. Lactoferrin research, technology and applications *Int Dairy J* 2006;16:1241-51.

6. Ling JML, Schryvers AB. Perspectives on interactions between lactoferrin and bacteria *Biochem Cell Biol* 2006; 84:275-81.

7. Jungmin K. M.S., Yeonjeong K.M.S., Yu-Kyung P.Ph.D., Nack-In K.M.D., Woel-Kyu H.Ph.D., Yunhi C.Ph.D. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris *Nutrition* 2010; 26: 902-909

- Witamina C

Witamina C, czyli kwas askorbinowy, jest jedną z witamin rozpuszczalnych w wodzie. Znane są jej właściwości przeciwutleniające, dzięki którym może chronić skórę przed szkodliwymi czynnikami utleniającymi. Wskazuje się również na korzystne działanie witaminy C w trądziku, stanach zapalnych skóry i hiperpigmentacji (przebarwienia skóry) [8]. Kwas askorbinowy może działać także ochronnie przez nowotworami skóry [9]. Wskazuje się również na fakt, że antyoksydanty (właśnie witamina C) wspomagają ochronę skóry przed szkodliwym działaniem promieniowania podczerwonego docierającego ze Słońca [10].

Niezbędnym elementem prawidłowej budowy skóry jest kolagen tworzący tkankę łączną. Witamina C jest czynnikiem, który poprawia syntezę kolagenu. Kolagen ma nietypowy skład aminokwasów. Aminokwasy te są formowane z proliny i lizyny już w gotowym produkcie translacji w procesie enzymatycznym. Szczegóły tego procesu wciąż nie są dobrze poznane, wymaga on występowania stałego stężenia witaminy C w organizmie. Tym samym witamina C hamuje uszkodzenia skóry związane z wiekiem, a także wspomaga naprawę uszkodzeń tkanki łącznej [11,12].

- Niacyna

Niacyna (kwas nikotynowy) wraz z amidem kwasu nikotynowego znane są jako witamina B<sub>3</sub>. Niacyna uczestniczy w przemianach węglowodanów, kwasów tłuszczowych, lecz również odgrywa ważną rolę w utrzymywaniu prawidłowego stanu skóry i włosów. Uważa się, że niacyna wywiera szereg korzystnych efektów w chorobach skóry ze względu na działanie przeciwzapalne, bakteriostatyczne względem bakterii *Propionibacterium acnes* oraz zmniejszanie produkcji sebum [13]. Bakterie gatunku *Propionibacterium acnes* są bardzo częstym powodem występowania trądziku pospolitego. Metabolizują one naturalnie występujący w wydzielinach skórnych kwas mlekowy do kwasu propionowego, którego nagromadzenie tworzy ognisko zapalne, które może tworzyć na skórze zmianę typu trądzikowego. Stwierdzono także korzystne efekty po stosowaniu preparatów zawierających niacynę powierzchniowo, na skórę. Zaobserwowano poprawę stanu

---

8. Linder J The science behind vitamins *Plast Surg Nurs.* 2012; 32(4):180

9. Malavolti M. et al. Association between dietary vitamin C and risk of cutaneous melanoma in a population of northern Italy *Int J Vitam Nutr Res.* 2013;83(5):291-8

10. Grether-Beck S., Marini A., Jaenicke T., Krutmann J. Effective Photoprotection of Human Skin against Infrared A Radiation by Topically Applied Antioxidants: Results from a Vehicle Controlled, Double-Blind, Randomized Study *Photochem Photobiol.* 2014 Oct 27. doi: 10.1111/php.12375.

11. Shuichi Sh. et al. *Collagen peptide and vitamin C additively attenuate age-related skin atrophy in Sod1-deficient mice* *Biosci Biotechnol Biochem.* 2014;78(7):1212-20

12. Osman NI., Roman S., Bullock AJ., Chapple CR., MacNeil S *The effect of ascorbic acid and fluid flow stimulation on the mechanical properties of a tissue engineered pelvic floor repair material* *Proc Inst Mech Eng H.* 2014 Sep;228(9):867-75

13. Fivenson DP. *The mechanisms of action of nicotinamide and zinc in inflammatory skin disease* *Cutis.* 2006 Jan;77(1 Suppl):5-10

starzejącej się skóry. Prawdopodobny jest również efekt przeciwzapalny w trądziku pospolitym oraz trądziku różowatym [14].

- Cynk

Cynk jest istotnym minerałem dla produkcji hormonów płciowych i odpowiedni poziom cynku jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego. Role te czynią go idealnym dla zdrowia skóry składnikiem odżywczym, ponieważ hormony, infekcje i stany zapalne są kluczowymi czynnikami w rozwoju trądziku. Badania wykazały, że osoby z ciężkim stanem trądziku mają zwykle niższy poziom cynku.

W leczeniu trądziku tradycyjnie stosuje się połączenie cynku z antybiotykiem (takich jak klindamycyna, erytromycyna). Są to preparaty w postaci zawiesin do stosowania zewnętrznego. Cynk zwykle występuje wtedy w postaci tlenku cynku; oprócz działania łagodzącego i osuszającego, zwiększa wrażliwość bakterii na działanie antybiotyku. Obecnie prowadzi się badania nad wpływem ogólnoustrojowej suplementacji cynkiem na trądzik. Stwierdzono, że doustne stosowanie preparatów z cynkiem może powodować pewne korzystne efekty raczej u osób z zaawansowanymi zmianami trądzikowymi niż ze zmianami umiarkowanymi [15]. Zauważono jednak, iż podczas suplementacji mogą występować działania niepożądane, np. nudności, wymioty czy biegunka [16].

Dokładny mechanizm działania cynku w leczeniu trądziku nie jest do końca poznany. Postuluje się zwiększenie wrażliwości bakterii na działanie antybiotyku (w lekach łączonych: antybiotyk z cynkiem), hamowanie aktywności lipazy bakterii, a tym samym redukcję poziomu syntezowanych przez nią kwasów tłuszczowych [17]. Działanie cynku wiąże się również z hamowaniem syntezy sebum [18].

- Witamina A

Pod nazwą witamina A występują rozpuszczalne w tłuszczach związki z grupy retinoidów. Są one istotne dla prawidłowego działania organizmu. Ich brak może przyczyniać się do rozwoju takich chorób jak np. kurza ślepotą, łysienie plackowate, łuszczyca czy trądzik pospolity. Stosowanie retinoidów (m.in. izotretynoina, retinol) jest jedną z metod leczenia trądziku. Obecnie prowadzone są liczne badania nad optymalną dawką leczniczą izotretynoiny. Podaje się, że efektywna dawka

---

14. Gehring W. *Nicotinic acid/niacinamide and the skin* J Cosmet Dermatol. 2004 Apr;3(2):88-93

15. Mrinal G., Vikram K. M., Karaninder S.M., Pushpinder S. Ch. Zinc Therapy in Dermatology: A Review Dermatology Research and Practice Volume 2014, Article ID 709152, 11 pages

16. Cunliffe WJ. Unacceptable side-effects of oral zinc sulphate in the treatment of acne vulgaris Br J Dermatol. 1979 Sep;101(3):363

17. Bae YS, Hill ND, Bibi Y, Dreiherr J, Cohen AD, Innovative uses for zinc in dermatology Dermatologic Clinics, vol. 28, no. 3, pp. 587–597, 2010.

18. Pierard-Franchimont C, Goffin V, Visser JN, Jacoby H, Pierard GE, A double blind controlled evaluation of the sebosuppressive activity of topical erythromycin-zinc complex European Journal of Clinical Pharmacology, vol. 49, no. 1-2, pp.57–60, 1995

to już 5-10 mg dziennie [19]. Niektórzy naukowcy podają, iż pozytywne efekty przynosi leczenie wysokimi dawkami, nawet 220 mg dziennie i więcej. Skutkuje to również zmniejszeniem nawrotów choroby [20]. Dzielne spożycie zalecane przez FDA (Food and Drug Administration) wynosi 3300j.m. (tj. 0,99 mg dla retinolu) Suplementacja ewentualnych niedoborów witaminy A wydaje się istotna w celu zapobiegania rozwojowi trądziku pospolitego.

- Biotyna

Biotyna jest koenzymem wielu reakcji zachodzących w organizmie. Jej obecność jest niezbędna do prawidłowego działania karboksylaz biotynozależnych. Bierze udział w przemianach węglowodanów, kwasów tłuszczowych, a także jest istotna do utrzymania zdrowego stanu włosów i skóry. Zalecane dziennie spożycie waha się od 100 do 300µg [21].

Na podstawie dokumentacji dostarczonej przez producenta oraz dostępnego piśmiennictwa naukowego można stwierdzić, że wszystkie wymienione wyżej składniki preparatu są składnikami żywności i występują w produktach spożywczych. Preparat ma postać tabletek, co ułatwia precyzyjne dawkowanie suplementu, a z drugiej strony – zapewnia wygodne przechowywanie oraz transport.

Obecnie jedną z omawianych kwestii związanych z zaburzeniami skórnymi, np. trądzikiem, są czynniki pokarmowe w etiopatogenezie, zwyczajnie żywieniowe w różnych regionach i rola diety. Ważna jest ocena wpływu stosowanej diety (wartość energetyczna, zawartość makro- i mikroelementów) na występowanie trądziku u młodzieży. Obserwacje poczynione jednoznacznie wskazują, iż regularne posiłki z nadmiarem wartości energetycznej w znacznym stopniu przyczyniają się do rozwoju ciężkości choroby u młodych osób z trądzikiem. Przekroczenie normalnej dziennej dawki zapotrzebowania na węglowodany znacząco wpływa na stopień zaawansowania trądziku, a brak witaminy A (retinol) oraz karotenu (prowitamina A) nasila ten stan zapalny. Procesy zapalne znacznie nasila u młodych mężczyzn również niedobór witaminy D oraz brak cynku w diecie [22].

Suplement ten ma za zadanie uzupełniać występujące w diecie niedobory białek, składników laktoferyny, witamin i cynku. Są one ważne dla zachowania zdrowego stanu skóry, a niedobory mogą być jedną z przyczyn rozwoju trądziku pospolitego. Europejska Agencja Bezpieczeństwa

---

19. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2013 Aug;54(3):157-62

20. Owen EC Treating Acne With High-Dose Isotretinoin *The Journal of the American Medical Association* 2014;311(20):2121-2122

21. Braen G, Joshi P (2011). Chapter 199. Vitamins and Herbals. In Tintinalli J.E., Stapczynski J, Ma O, Cline D.M., Cydulka R.K., Meckler G.D., T (Eds), *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide.*

22. Bronsnick T, Murzaku E.C, Rao B.K, Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1039-1051

Żywności (EFSA) wydała naukową opinię na temat laktoferyny (*Scientific Opinion on bovine lactoferrin* EFSA Journal 2012;10(5):2701). Wskazała jednocześnie, że proponowane dzienne spożycie dla dorosłych w wieku powyżej 19 lat wynosi ok. 2 mg/kg masy ciała.

Zgodnie z zaleceniami światowych Farmakopei, które wykorzystują spektrometrię mas (MS) jako jedną ze standardowych technik w celu identyfikacji oraz badania czystości związków leczniczych czy suplementów, technika ta została zastosowana w celu potwierdzenia obecności białka - laktoferyny w badanym preparacie. Preparat ten to mieszanina/zespół białek pochodzenia zwierzęcego (bydłęce), przy czym dominująca jest laktoferyna. Spektrometria mas jest jedną z ważniejszych metod analitycznych, stosowanych nie tylko w chemii, ale i wielu innych dziedzinach nauki. Ma też ogromne znaczenie praktyczne jako metoda badania czystości produktów codziennego użytku oraz analizy zanieczyszczeń środowiska. Szczególnie ważną rolę spektrometria mas odgrywa w chemii organicznej i bioorganicznej, gdzie służy do identyfikacji związków znanych oraz - jako metoda pomocnicza - do ustalania struktury cząsteczek związków nowych. Typowa procedura identyfikacji białek przy wykorzystaniu spektrometrii mas złożona jest z następujących etapów: degradacja białka w celu uzyskania mieszaniny peptydów, standardowo przy wykorzystaniu enzymu proteolitycznego – trypsyny, po uprzedniej redukcji i zablokowaniu zredukowanych mostków dwusiarczkowych; rozdział mieszaniny peptydów przez chromatografię ciekową (LC) i pomiar mas peptydów i ich fragmentów w spektrometrze mas - eksperyment LC-MS-MS/MS z użyciem spektrometru Orbitrap (Thermo); porównanie uzyskanych mas peptydów i ich fragmentów z bazą danych sekwencji białkowych NCBI, UniProt przy pomocy programu MASCOT, analiza statystyczna wiarygodności uzyskanych przypisań i ustalenie listy białek obecnych w próbce.

Wykonaliśmy analizę mas cząsteczkowych białek obecnych w produkcie stosując powyższą metodę. Jej wyniki pozwalają potwierdzić, że dominującym białkiem jest laktoferyna. Wyniki pomiarów mas oraz ich porównanie z bazową biblioteką białek świadczą o obecności zespołu białek pochodzenia bydłęcego z przewagą laktoferyny.

Laktoferyna należy do rodziny transferyn. Oznacza to, iż ma ona zdolność do łączenia się z jonami żelaza. Ten fakt ma podwójne znaczenie z punktu widzenia zastosowania laktoferyny. W celu oznaczenia żelaza obecnego w laktoferynie obecnej w badanym preparacie wykorzystano falowo – dyspersyjną spektrometrię rentgenowską (WDXRF). Badanie wykonano za pomocą spektrometru ARL ADVANT'X Series firmy THERMO. W obu próbkach stwierdzono obecność żelaza w ilości 160 µg/g. Zawartość żelaza jest identyczna z obliczoną dla czystej laktoferyny.

#### 4. Podsumowanie

Wyniki pomiarów mas cząsteczkowych białek potwierdzają dobrą jakość preparatu. Biorąc pod uwagę deklarację producenta dotyczącą składu, wydaje się wskazane stosowanie wyżej wymienionego produktu u osób, u których występują problemy skórne o podłożu trądzikowym. Przedstawiony do oceny produkt może stanowić uzupełnienie codziennej diety w składniki zawarte w suplemencie: laktoferynę, cynk czy witaminy. Nie mniej jednak, należy pamiętać, aby pacjenci objęci byli opieką lekarza.

Zgodnie z informacją podaną na opakowaniu handlowym – zalecane dawkowanie produktu to 1 tabletkę dziennie. Projekt etykiety opakowania jednostkowego i ulotki dla konsumenta powinien spełniać wymagania polskich przepisów prawnych dotyczących znakowania suplementów diety. Zgodnie z wymogami prawa dla suplementów diety, informacja na opakowaniu ani w reklamach nie powinna sugerować działania leczniczego produktu. Zgodnie z definicją suplementu diety, służy on jedynie uzupełnieniu niedoborów składników diety.

Grzegorz Marczałak  
Product Manager

Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o.o.

KIEROWNIK  
Zakład Chemii Fizycznej

*Wawer*  
Prof. dr hab. farm. Iwona Wawer

WARSZAWSKI  
UNIwersytet Medyczny  
Wydział Farmaceutyczny,  
Zakład Chemii Fizycznej  
Ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa  
Tel/fax 022/5720950

