



Innovazione tecnologica per il trattamento anticaduta *

*Studio clinico in doppio cieco
randomizzato*

Parole chiave
Defluvium telogenico
Prodotti anti-caduta
Rilascio modificato

Fabio Rinaldi¹, Giammaria Giuliani²

¹IHRF, Milano

²R&S, Giuliani SpA, Milano

INTRODUZIONE

Il follicolo pilifero umano è un mini-organo unico nel suo genere, in grado di andare incontro a cicli di vita che consistono in fasi di: crescita (*anagen*), seguiti da una rapida involuzione guidata dall'apoptosi (*catagen*) e un periodo di relativa quiescenza (*telogen*).

Il processo di trasformazione ciclica (il ciclo del capello) è indotto da meccanismi molto complessi e segnali specifici che regolano il ciclo stesso come un orologio (*hair cycle clock*) (1,2). L'*hair cycle clock* non è sincrono per tutti i follicoli e infatti, ciascun ciclo è normalmente indipendente, e quindi sullo scalpo si ritrovano capelli in fasi differenti del ciclo.

La spiccata autonomia che caratterizza l'*hair cycle clock* è molto evidente già dal fatto che un singolo bulbo isolato e mantenuto *in vitro* spontaneamente va incontro a trasformazioni *ana-gen-catagen* (3,4).

Cambiamenti indesiderati del ciclo follicolare si riflettono in situazioni di alopecia (alopecia androgenetica, *defluvium telogenico*, alopecia areata): ad esempio, nel defluvio telogenico avviene il passaggio prematuro dei follicoli dalla fase *anagen* a quella *telogen* (5-7).

Fenomeni di alopecia possono colpire soggetti di ambo i sessi e di qualsiasi età e le cause più comuni sono ascrivibili sia a fattori intrinseci che estrinseci.

I *fattori intrinseci* possono essere di diversa natura:

- stress ossidativo per azione del diidrotestosterone (DHT);

- situazioni di stress psicologico (interventi chirurgici, febbre elevata, patologie sistemiche croniche, emorragie);
- stress emozionali (una relazione tra questo tipo di stress e l'alopecia è controverso in quanto difficile da accertare);
- condizioni mediche (ormonali, ad esempio: l'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo e le patologie croniche sistemiche);
- fattori dietetici (*deficit* di particolari elementi nutrizionali, come lo zinco e la biotina, o regimi alimentari dietetici).

I *fattori estrinseci* sono correlabili alla continua esposizione stessa dei follicoli a situazioni di stress ambientale che ne aumentano il danno ossidativo e ne possono accelerare l'invecchiamento.

Per queste ragioni, le lozioni topiche cosmetiche ad azione anti-caduta, oltre ad offrire maneggevolezza d'uso e riscuotere un buon successo da parte degli utilizzatori, sono particolarmente adatte al trattamento delle zone del capo. Il miglioramento della *compliance* di una terapia topica tricologica è un punto fondamentale nella ricerca scientifica in questo campo.

Per questo motivo abbiamo cercato di valutare l'efficacia della tecnologia specifica a rilascio modificato per la veicolazione di una lozione a base di principi attivi noti ed efficaci (Biogenina®) per verificare se permettesse di ottenere gli stessi risultati clinici della lozione di riferimento, con una riduzione del numero di applicazioni settimanali.

* *Bioscalin*® con *Biogenina*® in *Triactive3*® sviluppato e brevettato da Giuliani, Milano, www.bioscalin.it

MATERIALI E METODI

Razionale e scopo dello studio

L'efficacia della lozione Bioscalin® contenente Biogenina® (Calcium pantothenate, Spermidine HCl (8), Biotin; Giuliani SpA, Milano) è nota dagli studi precedenti (9), che hanno dimostrato come l'applicazione quotidiana della soluzione determini un'efficacia clinica nel controllo del *deffluvium* telogenico.

La nuova tecnologia di rilascio modificato della soluzione con un sistema a base fosfolipidica (Triactive3®: Hydroxypropyltrimonium hyaluronate, Lecithin (Glycinemax L.), Polyurethane-26; domanda di brevetto depositata n° MI-2011A000644), dovrebbe garantire l'efficacia della lozione tradizionale contenente Biogenina®, anche con una netta diminuzione del numero di applicazioni, cioè anche solo con l'applicazione ogni 3 giorni.

Per dimostrare questa ipotesi è stato programmato un confronto tra le due lozioni suddette verso placebo.

Disegno sperimentale

Lo studio clinico è stato condotto in doppio cieco randomizzato verso placebo con un trattamento quotidiano; in particolare, l'applicazione della fiala con nuova tecnologia di rilascio modificato ha previsto l'applicazione di fiale placebo nell'intervallo di tempo tra l'applicazione delle fiale attive (ogni 3 giorni).

Allo studio hanno partecipato novanta soggetti di ambo i sessi, di età compresa tra i 18 ed i 55 anni, affetti da *telogen effluvium* da almeno 3 mesi, divisi in 3 gruppi (Tab 1):

- 1 lozione con Biogenina® tradizionale (Biosc f) (Giuliani SpA, Milano);
- 2 lozione con Biogenina® con nuova tecnologia di rilascio Triactive3® (Giuliani SpA, Milano);
- 3 lozione placebo.

Tutti i partecipanti allo studio hanno applicato il prodotto topico monodose assegnato massaggiando con movimenti circolari per alcuni minuti.

I criteri d'inclusione prevedevano l'arruolamento di soggetti che non si erano sottoposti a terapie per la caduta dei capelli, sia sistemiche che topiche, nei tre mesi precedenti allo studio.

I soggetti affetti da patologie sistemiche o dermatologiche o in terapia sono stati esclusi dallo studio.

Ogni soggetto è stato informato su

scopo, metodi utilizzati, possibili rischi e durata dello studio, prima di fornire per iscritto il proprio consenso.

Le valutazioni, che comprendevano la valutazione dermatologica, la misurazione del diametro del fusto dei capelli, il *pull test* e il *wash test*, sono state effettuate al momento dell'inclusione nello studio (TO), dopo 1 mese di trattamento (T1), dopo 2 mesi (T2) e al termine dello studio, dopo 3 mesi di trattamento (T3).

Test e criteri di valutazione

Il *pull test* valuta la resistenza dei capelli alla trazione in differenti aree (superiore, frontale, occipitale) secondo una scala di valori da 0 (molto alta) a 3 (bassa).

Il fototricogramma, attraverso l'analisi d'immagine con un software dedicato, permette di determinare la valutazione del diametro del fusto dei capelli.

Il *wash test* permette di determinare il numero di capelli persi durante il lavaggio e quindi stabilire un parametro di valutazione dei capelli in fase *telogen*.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta con metodica 'Intention To Treat (ITT)', ovvero su tutti i pazienti che hanno partecipato allo studio.

L'analisi delle variabili di efficacia è stata eseguita sui valori ottenuti alle visite previste dallo studio e per quanto riguarda le variabili 'Wash test' e 'Diametro del fusto del capello', i confronti fra i 3 trattamenti sono stati eseguiti mediante Analisi della Varianza (ANOVA) per misure ripetute, seguita da test di Tukey per i confronti a coppie alle singole visite, mentre i valori di 'Pull test' (variazioni rispetto a Visita TO) sono stati analizzati mediante test di Kruskal-Wallis, seguito da test di Wilcoxon per i confronti a coppie (con significatività statistica aggiustata mediante metodo Bonferroni).

RISULTATI

Tutti i 90 soggetti arruolati hanno terminato lo studio e non sono stati segnalati eventi avversi.

Dalle valutazioni cliniche, medie sui 90 soggetti, effettuate al TO non sono emerse differenze significative tra gruppi per i parametri valutati.

In particolare: il *pull test* ha evidenziato la bassa resistenza alla trazione in tutti gli individui, mentre il *wash test* mostra valori medi di circa 280 capelli persi durante il lavaggio, e il diametro medio del fusto appare di 0.048 cm.

I parametri misurati dopo un mese di trattamento hanno evidenziato che nel gruppo che ha applicato la lozione Biosc f si è riscontrato un miglioramento del *pull test* (+29.27%) (Fig 1), del numero di capelli persi durante il lavaggio (-24.24%) (Fig 2) e un aumento del diametro del fusto (+16.10%) (Fig 3). Nel gruppo trattato con Triactive3® sono state riscontrate variazioni sovrapponibili a quelle ottenute con Biosc f (+19.30% per il *pull test*; -14.62% per il *wash test*; +14.49% per il diametro del fusto).

Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i due trattamenti Bioscalin f e fiala con rilascio modificato per i parametri *pull test*, diametro del fusto e *wash test*.

Nel gruppo placebo non è stata riscontrata alcuna variazione significativa dei parametri valutati (*pull test* +3.57%; *wash test* -6.78%, fusto +4.40%).

I valori ottenuti con i due trattamenti erano significativamente superiori a quelli ottenuti con placebo.

Dopo 2 mesi di trattamento (Fig 1-3) le variazioni rispetto al basale confermano il trend di miglioramento dei parametri per il *pull test* (+40.25% e +51.82%), *wash test* (-39.30% e -42.38%) e diametro del fusto (+31.39% e +36.45%) rispettivamente per il gruppo Biosc f e Triactive3®.

Tabella 1 Prodotti testati e relativi ingredienti (nome INCI)

Fiala con Biogenina® (Biosc f)	Aqua, Alcohol denat., Calcium pantothenate, PEG-40 Hydrogenated castor oil, Parfum, Butylphenylmethylpropional, Limonene, Linalool, Spermidine HCl, Biotin
Fiala con Biogenina® e rilascio modificato Triactive3®	Aqua, Alcohol denat., Calcium pantothenate, PEG-40 Hydrogenated castoroil, PEG-15 Hydroxystearate, Polyurethane-26, Phospholipids, Parfum, Butylphenylmethylpropional, Limonene, Linalool, Octadecyl Di-t-butyl-4-hydroxyhydrocinamate, Hydroxypropyltrimonium hyaluronate, Spermidine HCl, Biotin
Fiala Placebo	Aqua, Alcohol denat., PEG-40 Hydrogenated castor oil, Parfum, Butylphenylmethylpropional, Limonene, Linalool

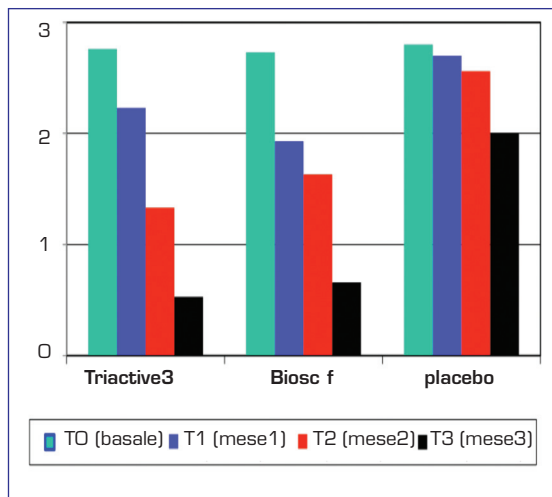


Figura 1 Effetti del trattamento per tre mesi con lozione con rilascio modificato (Trimatrix3®, ogni tre giorni), lozione tradizionale (Biosc f, ogni di) e placebo sul Pull test (media)

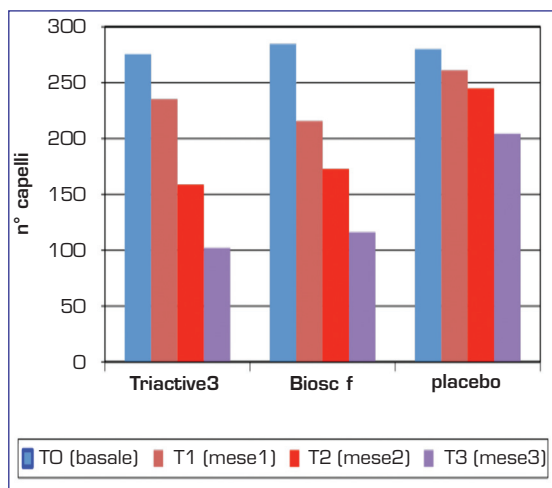


Figura 2 Effetti del trattamento per tre mesi con lozione con rilascio modificato (Trimatrix3®, ogni tre giorni), lozione tradizionale (Biosc f, ogni di) e placebo, sul Wash test (media)

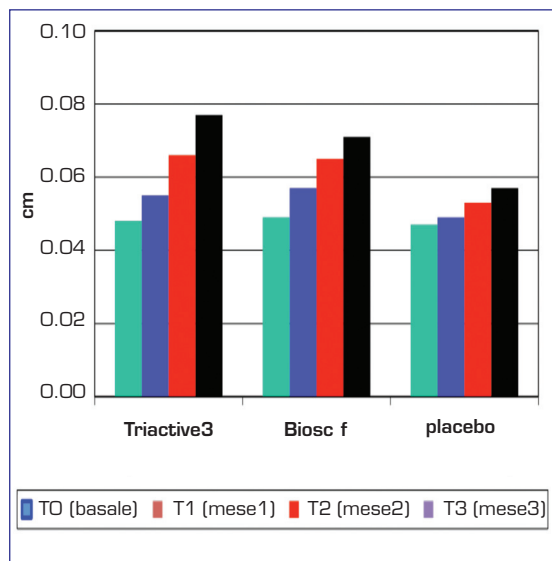


Figura 3 Effetti del trattamento per tre mesi con lozione con rilascio modificato (Trimatrix3®, ogni tre giorni), lozione tradizionale (Biosc f, ogni di) e placebo sul diametro del fusto dei capelli (media)

Anche a questo tempo di trattamento non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i due trattamenti. Nel gruppo placebo è stata riscontrata una variazione di +8.32% per il *pull test*, *wash test* -12.57% e diametro del fusto +11.11%: tali valori erano statisticamente inferiori a quelli ottenuti con i due trattamenti Biosc f e Triactive3®.

Al termine dello studio (**Fig. 1-3**) il miglioramento riscontrato è stato:

-75.59% per, -80.74% per Triactive3® e -28.57% per il placebo; per il *wash test* -53.38% per Biosc f, -62.95% per Triactive3® e -27.03% per il placebo, mentre per il diametro del fusto è stato riscontrato un miglioramento di:

+44.47% per Biosc f, +59.42% per Triactive3® e +20.12% per il placebo. Anche dopo tre mesi di trattamento i risultati hanno confermato che non esiste alcuna differenza significativa tra i due trattamenti, mentre gli stessi sono statisticamente differenti dal placebo.

Analizzando i dati ottenuti, non sono state evidenziate differenze significative tra la fiala tradizionale e quella con nuova tecnologia, mentre il placebo era statisticamente differente, confermando l'efficacia dei due trattamenti.

I dati ottenuti per la fiala con nuova tecnologia Triactive3® hanno permesso di evidenziare un aumento clinicamente significativo del diametro del fusto nell'87% dei soggetti, e basandosi sulla variazione dei parametri alla fine dello studio rispetto all'inizio del trattamento, l'applicazione ha indotto una riduzione del 63% dei capelli caduti (per il placebo la diminuzione era del 26%) ed un aumento della

resistenza alla trazione dell'80% (nel placebo risultava del 28%).

CONCLUSIONI

Lo studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo, condotto su novanta soggetti affetti da *telogen effluvium*, oltre a confermare l'efficacia della lozione Bioscalin®, ha evidenziato un profilo d'efficacia del prodotto Triactive3®, con rilascio modificato, applicato ogni tre giorni, sovrapponibile al prodotto tradizionale, applicato invece quotidianamente.

Alla luce dei risultati ottenuti in questo studio clinico, la nuova tecnologia a rilascio modificato (Triactive3®) può essere utilizzata in lozioni per il trattamento anti-caduta, da sola o in formulazioni più complesse e specifiche, mirate al trattamento di quadri patologici maschili e femminili.

BIBLIOGRAFIA

- Krause K, Foitzik K (2006)**
Biology of the hair follicle: the basics
Semin Cutan Med Surg **25**(1) 2-10
- Paus R, Cotsarelis G (1999)**
The biology of hair follicles
N Engl J Med **341** 491-498
- Paus R, Foitzik K (2004)**
In search of the 'hair cycle clock': a guided tour
Differentiation **72**(9-10) 489-511
- Stenn KS, Paus R (2001)**
Controls of hair follicle cycling
Physiol Rev **81** 449-494
- Cotsarelis G, Millar SE (2001)**
Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment
Trends Mol Med **7** 293-301
- Botchkarev VA (2003)**
Molecular mechanisms of chemotherapy-induced hair loss
J Invest Dermatol Symp Proc **8** 72-75
- Hendrix S, Handjiski B et al (2005)**
A guide to assessing damage response pathways of the hair follicle: lessons from cyclophosphamide-induced alopecia in mice
J Invest Dermatol **125** 42-51
- Ramot Y, Tiede S, Biró T et al (2011)**
Spermidine promotes human hair growth and is a novel modulator of human epithelial stem cell functions
PLoS One **6**(7) e22564
- Rinaldi F, Sorbellini E, Bezzola P (2004)**
Biogenina® topica nel defluvium telogenico. Studio clinico in doppio cieco
Cosmet Technol **7**(1) 9-14