

L'impiego di una crema contenente liposomi cationici caricati con Acido Dihomo-gamma-linolenico, Equolo e I.Carnitine

## Trattamento topico dell'alopecia androgenetica, in donne in menopausa

**Brotzu Giovanni<sup>1</sup>, Fadda Anna Maria<sup>2</sup>, Manca Maria Letizia<sup>2</sup>, Marongiu Francesca<sup>2</sup>, Giuseppe Brotzu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Bioricerca snc, Cagliari

<sup>2</sup> Dipartimento Scienze della vita e Ambiente, Università di Cagliari

L'Alopecia Androgenetica (AGA) è presente nel 20% delle donne in menopausa. L'eziopatogenesi della AGA non è ancora chiara come per l'alopecia areata. Disparità di trattamento sono state proposte come: il cortisone, la finasteride e il minoxidil, ma non sono stati segnalati risultati chiari. Siamo partiti da una ricerca sulla microangiopatia, in persone diabetiche, nelle quali abbiamo osservato che tra i primi fenomeni vi è la perdita di peli nelle gambe seguita poi dall'insorgenza di ulcere cutanee. È stato possibile portare a guarigione le ulcere cutanee (dati non ancora

pubblicati) attraverso la terapia con infusione endovenosa di Prostaglandina E1 trasportata da liposomi. Si è impiegato il trasporto della PGE1 con liposomi per ovviare al fatto che se la PGE1 viene iniettata endovena, ha una emivita di circa 1 minuto, venendo metabolizzata quando attraversa il filtro polmonare. Invece il trasporto con liposomi permette alla PGE1 di attraversare il filtro polmonare, senza essere metabolizzata, ed i liposomi cationici si fissano sulle cellule endoteliali specie dove il flusso ematico, per cause patologiche, è rallentato. La guarigione di piccole ulcere è stata inoltre possibile anche con l'applicazione locale di questa preparazione

farmacologica. È stato osservato che la crescita di nuovi peli era presente intorno al sito dell'ulcera. Pertanto, una ricerca preliminare, utilizzando una lozione con liposomi caricati con PGE1, Equolo, e I.Carnitina, è stata effettuata su un gruppo di soggetti con alopecia areata.

Si è impiegata la PGE1 perché stimola i recettori VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) delle cellule endoteliali, migliorando la funzione delle cellule endoteliali: l'Equolo perché blocca l'enzima 5- $\alpha$ -reduttasi e la I.Carnitina che migliora il metabolismo cellulare agendo a livello della beta-ossidazione delle catene lipi-

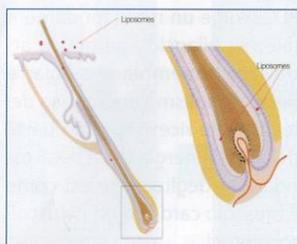
tionici di fosfatidilcolina trasportanti l'acido Dihomo-Gamma-Linolenico (DLGA), l'Equolo e la I.Carnitina (PLC).

### Preparazione della lozione

In un contenitore di vetro vengono messi: 28,6 g di fosfatidilcolina (Lipoid S 75), 0,1 g di I.carnitine (Carnitina SIGMA-TAU), 0,05 g di Dihomo-gamma-linolenico, acido (Cayman Chemical, Europa), 0,1 g di Equolo (Wuhan HengHeDa Pharm Co., Ltd), stearylammina 0.005-0,0100 g e 162 ml di H<sub>2</sub>O. Questa solu-

zione è stata divisa in piccole bottiglie e sonicata per ottenere piccole vescicole unilamellari (Piccola unilamellari vescicola, SUV). La sospensione è stata sonicata con il disintegratore Soniprep 150 (MSE Crowley UK), per 5 secondi seguita da una pausa di 2 secondi per venti volte. Per migliorare la dispersione migliore, la sospensione è stata estrusa 4 volte a pressione costante, attraverso filtri di policarbonato 19 millimetri di diametro con dimensione dei pori definito, diminuendo nel seguente ordine: 400, 200, 100 nm, a temperatura costante usando l'Liposofast® estrusore Avestin Canada. Le vescicole sono state caratterizzate con un microscopio elettronico

a trasmissione (TEM) per osservare la formazione di vescicole e morfologia. Il diametro medio e l'indice di Poly-Dispersion (PI) dei campioni sono stati determinati utilizzando *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS) con un nano Zetasizer (Strumento Malvern, Regno Unito). Il potenziale Zeta è stato calcolato utilizzando la nano Zetasizer mediante la tecnica M3-PALS (*Phase Analysis Light Scattering*). Questa quantità



**Figura 1.** Aderenza dei liposomi al bulbo del follicolo pilifero e azione locale delle molecole trasportate.

## Flusso ematico nei capillari del follicolo

I capillari sono dei tubuli di sole cellule endoteliali e hanno un diametro compreso tra 5-10 micron e 200-1000 in lunghezza e formano una rete riccamente ramificata tra arteriole e venule. I capillari hanno cellule stellate, chiamate periciti, in contatto

scita di nuovi capillari, migliorando le funzioni delle cellule endoteliali della cute e produce anche una vasodilatazione di questi e può determinare la guarigione di patologie cutanee (ulcere ischemiche) e anche migliorare il flusso ematico del bulbo pilifero. È stato osservato che infusioni di PGE1 possono portare a guarigione l'ulcera diabetica. Inoltre, utilizzando un gel contenente liposomi con

di lozione è stata suddivisa in 4 dosi di 1 ml ciascuna.

I liposomi cationici agiscono sul bulbo del follicolo trasportando DGLA, Equolo e L.carnitina come mostrato nella Figura 1.

Il liposoma cationico aderisce stabilmente al cuoio capelluto e penetra attraverso i lipidi cutanei e aderisce al bulbo del follicolo.

Otto volontarie di età compresa tra 50-65 anni, con AGA, sono state reclutate. La loro alopecia è stata fotografata prima del trattamento ed ogni mese. Le pazienti hanno applicato 1 ml della lozione sul cuoio capelluto



**Figura 2.** A.C., 66 anni di età. Prima e dopo tre mesi di trattamento. Vi è stato un arresto della caduta dei capelli e inizio ricrescita.

una lozione sul cuoio capelluto ogni giorno.

(Nelle Figg. 2, 3 si evidenziano alcuni dei risultati ottenuti in due pazienti).

## Discussione

L'eziopatogenesi AGA non è chiara. La fase anagens sembra dipendere di diversi fattori:

- 1° il flusso del sangue nei capillari che riforniscono i bulbi piliferi;
- 2° l'azione degli ormoni (estrogeni, testosterone, diidrotestosterone, ecc.);
- 3° il metabolismo locale della cute e specialmente del bulbo pilifero.



**Figura 3.** S.U.S., 55 anni di età prima e dopo tre mesi di trattamento.

nervoso autonomo che sono in grado di controllare il flusso della circolazione capillare. Lo stress, attivando il sistema nervoso simpatico, può ridurre il flusso di sangue capillare; per questo motivo in passato era stato impiegato un vasodilatatore come il minoxidil per incrementare il flusso ematico. In ogni caso, il flusso e la permeabilità molecolare dipende dal funzionamento delle cellule endoteliali. Molte patologie, tra cui iperglicemia, alterazioni ormonali, malattie immunologiche, possono danneggiare le cellule endoteliali diminuendo il flusso e la permeabilità. È noto che PGE1 agisce su re-

PGE1 si può ottenere la guarigione delle ulcere da decubito (dati non pubblicati).

Il DGLA è un acido grasso polinsaturo che viene dalla ciclossigenasi trasformato principalmente in eucosanoidi anti-infiammatori, quali la prostaglandina E1, (COX). La PGE1 viene prodotta dal DGLA, dall'azione della ciclo ossigenasi nel macrofago, e ha molti benefici effetti biologici, inclusa l'inibizione dell'aggregazione piastrinica endovascolare, la proliferazione delle cellule muscolari lisce, la generazione di anioni superossidi e l'attivazione del sistema fibrinolitico. È anche noto che gli

ettore del VEGF delle cellule endoteliali stimolando: la cre-

acidi linolenici possono essere assorbiti per via transcutanea.

Grandezza	Indice di Polidispersione	ZETA POTEN.
107,11	0,138	+2,08

**Tabella 1.** I risultati del trattamento lozione in otto soggetti di sesso femminile.

Nome	Età	15gg	30 gg	60 gg	90 gg	Risultato finale
C.A	66	NE	SPC	SPC	CNC	Ottimo
FA	60	SPC	SPC	SPC	SPC	Buono
DE	55	SPC	SPCHL	SPC	CNC	Ottimo
UL	65	SPC	SPC	CNC	CNC	Ottimo
GP	58	SPC	SPC	SPC	CNC	Buono
DD	51	SPC	SPC	SPC	SPC	Sufficiente
SUS	50	SPC	SPC	SPC	CNC	Buono
MML	51	NE	SPC	SPC	SPC	Sufficiente

I risultati a 15,30,60,90 giorni: Nessun effetto: NE; Stop alla perdita capelli: SPC; Crescita nuovi Capelli: CNC. Risultato finale: Sufficiente, Buono, Optimum.

### Trattamento topico dell'alopecia androgenetica, in donne in menopausa

Pertanto, il DLGA viene metabolizzato, all'interno del derma a contatto col bulbo del follicolo, dalla ciclossigenasi e diviene PGE1. In questo modo compaiono gli effetti della PGE1 sulle cellule endoteliali con conseguente miglioramento del flusso ematico nei capillari.

In questo modo è stato possibile impiegare un prodotto che fun-

ziona come un farmaco, ma non è un farmaco essendo il DLGA presente in molti olii.

Inoltre è stato dimostrato che il DGLA svolge un ruolo importante nel migliorare la viscosità e aumentare la produzione di cheratina.

### Influenza degli ormoni in AGA

La regolazione del ciclo della crescita dei capelli con gli estrogeni appare complessa, l'estradiolo prolunga la fase anagens. Anche l'effetto degli ormoni femminili sul microcircolo non è molto conosciuto, ma è riportato

un miglioramento della microcircolazione.

L'incremento del diidrotestosterone può determinare invece la disfunzione endoteliale e indurre disturbi del microcircolo, come la vasocostrizione dei capillari afferenti ai bulbi piliferi, ad opera della endotelina e lo stimolo alla proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vascolare.

Questo porta a una microangiopatia ed a ipossia tissutale locale e con progressiva miniaturizzazione dei follicoli piliferi. Altri autori hanno osservato che il testosterone e il diidrotestosterone prodotto nei topi provoca aggregazione piastrinica, suggerendo un'azione conseguente

sulle cellule endoteliali. L'equolo diminuisce significativamente l'attività della 5- $\alpha$ -reduttasi e provoca una diminuzione del peso della prostata, senza alterare i livelli di testosterone, 17 $\beta$ -estradiolo o livelli di LH.

Per ottenere una attività di blocco della 5- $\alpha$ -redutase è stata impiegata, in passato, la finasteride nelle pazienti affette da AGA.

È importante considerare che mentre finasteride è un farmaco, l'equolo è un metabolita di isoflavoni dell'olio di soia, 5-(-) equolo ed ha un'affinità selettiva per il recettore degli estrogeni (ER) beta.

È noto anche per la capacità di antagonizzare in vivo l'azione del diidrotestosterone.

### Miglioramento del metabolismo nel bulbo del follicolo

La L.Carnitina (PLC) svolge un ruolo fondamentale nel bilancio energetico attraverso le membrane cellulari e nel metabolismo

energetico di tessuti, come i muscoli cardiaci e scheletrici, che traggono gran parte della loro energia dall'ossidazione degli acidi grassi.

PLC svolge un ruolo fondamentale nel bilancio energetico attraverso le membrane cellulari e nel metabolismo energetico dei tessuti che ricevono gran parte della loro energia dalla beta-ossidazione degli acidi grassi, come il muscolo cardiaco ed i muscoli scheletrici.

### Azione sul follicolo pilifero e della prevenzione sulla caduta dei capelli

Azione sul follicolo pilifero e della prevenzione sulla caduta dei capelli

In passato, è stato proposta la somministrazione orale di finasteride per la perdita dei capelli nelle donne in menopausa. Questo farmaco viene impiegato nel trattamento di tumori prostatici, perché inibisce il metabolismo del testosterone in diidrotestosterone, bloccando la 5- $\alpha$ -redutase. Come riportato in pre-

cedenza, l'aumento di idrotestosterone agendo sulle cellule endoteliali riduce il flusso capillare. La nostra ricerca fa supporre che le tre molecole trasportate dai liposomi cationici arrivino a con-

tatto dei bulbi capilliferi e svolgano le seguenti tre azioni principali che possono prevenire la perdita dei capelli.

- Il DGLA migliora il flusso ematico nei capillari che arrivano al bulbo del follicolo
- L'equolo bloccando la 5- $\alpha$ -redutase previene l'aumento del diidrotestosterone
- L.carnitina, aumenta il metabolismo locale.

Queste tre molecole sono trasportate da liposomi cationici di fosfatidilcolina che aderiscono stabilmente al cuoio capelluto. In questo modo è possibile che tutte e tre le molecole possano influenzare sinergicamente il bulbo pilifero. Inoltre il DGLA riduce il danno sulle cellule endoteliali capillari del bulbo ma migliora la quantità cheratina prodotta; l'Equolo inibisce la 5- $\alpha$ -redutase bloccando la produzione di diidrotestosterone; e la L.carnitina migliora il meccanismo lipidico. Entro 20-30 giorni di applicazione della lozione, la perdita di capelli può essere

bloccata e la nuova crescita dei capelli cominciare. Inoltre, anche le doppie punte scompaiono. ■

La bibliografia è a disposizione presso l'Editore

## TERAPIA MEDICA IN GRAVIDANZA

Valensise H., Felis S.

Volume di 346 pagine  
F.to cm 17x24  
€ 65,00



CIC Edizioni Internazionali

