

Esas alabileceğiniz yenilik™

Procapil™

Türkçe

sedermâ

PROCAPIL™

Gelişmiş saç ankorajı için: Matrikin
ve Fitoregülatörler



PROCAPIL™

ÖZET

Açıklama: Çözelti içerisinde 3 tamamlayıcı aktif madde kombinasyonu.

INCI adı: Butylene Glycol (ve) Water (Aqua) (ve) PPG-26-Buteth-26 (ve)
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil (ve) Apigenin (ve)
Oleanolic Acid (ve) Biotinoyl Tripeptide-1

Objektif olarak gösterilen dermokozmetik aktivite:

- In vitro çalışmalar:
 - Peptitbiyotinil-GHK'nın saç folikülü üzerindeki varlığı çalışması - (BIOALTERNATIVES çalışması)
 - Kültürlenmiş saç folikülleri üzerinde yaşılanmayı geciktirme çalışması (BIO-EC çalışması):
2 ppm biyotinil-GHK (yani, %1 PROCAPIL™) varlığında, 2 ppm (10 µM) Minoxidil® varlığında olana benzer şekilde kontrolde olduğundan daha üstün bir büyümeye (+%58) elde edilmiştir. 5 ppm biyotinil-GHK (yani, %2.5 PROCAPIL™) ile büyümeye kontrolde olduğundan %121 daha fazla olmuştur.
 - PROCAPIL™ ile gen aktivasyonu (DNA dizisi)
(BIOALTERNATIVES çalışması)
- In vivo çalışmalar:

4 aylık plasebo kontrollü klinik deney (DERMSCAN Laboratuvarları).

Telojen aşamasının bir döngüsünü kapsayan 4 aylık klinik deneyin sonuçları, PROCAPIL™ ile tedavi edilen grupta oral Finastéride® tedavisine kıyasla anajen/telojen oranında belirgin bir artış göstermiştir.

Önerilen kullanım dozu: %3

Güvenlik: UNITIS Charter bağlamında onaylanmıştır

Talep üzerine sunulacak raporlar:

HET CAM testi

uzman raporu

İnsanlar üzerinde patch testi

RIPT

Ames testi



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1 - 7/41
2. SAÇ DÖKÜLMESİ奈 GECİKTİRMEYE YÖNELİK SEDERMA KONSEPTİ	8 - 9/41
3. ETKİNLİK TESTLERİ	10 - 35/41
<i>In vitro</i> çalışmalar	
Kültürlenmiş saç folikülleri eksplantları üzerinde çalışma (Saç folikülü üzerinde peptit Biyotinil-GHK'nın varlığı - BIOALTERNATIVES çalışması)	
Kültürlenmiş saç folikülleri üzerinde yaşılanmayı geciktirme çalışması (BIO-EC çalışması)	
PROCAPIL™ ile gen aktivasyonu (DNA dizisi)	
<i>In vivo</i> çalışma 4 aylık placebo kontrollü klinik deney (DERMSCAN Laboratuvarları).	
4. SONUÇ	36 - 37/41
5. REFERANSLAR	38 - 40/41
EK	41/41

12/2009/V3

1. GİRİŞ

Saçın, sonunda saç çizgisi belirgin bir şekilde gerileyene kadar günbegün incelmesi: bu, erkek nüfusunun önemli bir oranının her gün yaşadığı deneyimdir. Endişe ve hayal kırıklığı sonrasında teslim olma, bireyin, kafa arkası bölge hariç tüm kafasını etkileyen kelliğle birlikte kötüleyici bir öz-imaj belirlemesine neden olur.

Alopesi 20 yaşından itibaren erkeklerin %20'sini etkiler ve on yılda bir %10 artar. Bu da, 50 yaşındaki erkeklerin yarısından fazlasının kelliğten muzdarip olduğu anlamına gelir.

Kozmetik segmentindeki erkek talebinin gücü kolaylıkla anlaşılacaktır.

Başlangıçta orta seviyede olan alopesi, genç erişkinlerde meydana gelebilir ve vakaların %95'inde androjenik etiyolojiye sahiptir.

Milattan 400 yıl önce, Hipokrat harem ağalarının asla kelleşmediğini gözlemlemiş, dolayısıyla kelliğin özel olarak eril faktöre bağlı olduğunu keşfetmiştir.

Bu androjene bağlı olgu, kadınlarda kelliğin neden daha az olduğunu da açıklamaktadır. Bu dezavantaj yalnızca hastalık, stres ya da bazen östrojenlerin belirgin bir şekilde düşüp dolaşımındaki testosteronun dengelenemediği menopoz sonrası dönem gibi belirli koşullar altında ortaya çıkmaktadır.

Bu erkek ve kadın eşitsizliği kadınları korumaktadır ve kadınların %1'den azi aşırı saç dökülmesi ya da yerleşik kelliğten şikayet etmektedir.

Kadınların saçının lehine bir başka farklılık da vardır: 7 yıla kadar olan saç ömrü belirgin bir şekilde daha uzundur, erkeklerdeki saç ömrü ise ortalama olarak bu sürenin yarısı kadardır. Bu durum, kadın saçının ulaşabileceği maksimum uzunluğu da açıklamaktadır.

Fakat saç büyümeye döngüsü her iki cinsiyette de aynıdır ve 3 ardışık aşamadan oluşur:

Her iki saç da, keratinositlerin hücre bölünmesiyle saç kökü ve ardından saç alanı oluşturan bir dermal papilla seviyesinde oluşur.

Saç folikülünün tabanında yer alan her bir papilla 'dahili bir saate' uyararak, doğal saç yenilenmesini tetiklemek için gereken bir büyümeye mesajı alır.

- İlk aşama ya da büyümeye aşaması **anagen** olarak bilinir ve 3 ila 4 yıl sürer.
- İkinci aşama ise 2 ila 3 hafta süren büyümeye durmasından oluşur. Bu, **katajen** aşamasıdır.
- Üçüncü aşama ise saçın dışarıya çıktıığı **telojen** aşamasıdır. Yüzeye çıkış öncesinde kök alanının gerileyip saç kılı yuvasının (hipodermiste yaklaşık 1.5 mm derinlikte yer alır) ayrılması gerektiği için bu aşama oldukça yavaş gerçekleşir. Bu süre yaklaşık 3 ila 4 aydır.

Bu döngü ömür boyunca yaklaşık 25 kez tekrarlanır.

▪ **SAÇ MORFOJENEZİ**

Saç ya da vücut kılları dermis ve epidermis arasındaki etkileşimle ortaya çıkar.

Epidermal mesajla harekete geçirilen fibroblastlar, primer bir filiz (2) oluşturmak için dermisi içe doğru katlayan bir epidermal plaka (1) oluşumunu tetikleyen keratinositlere bir sinyal hazırlar ve iletir.

Böylece, primer filiz, gelecekteki dermal papillayı (3) oluşturmak için çevredeki fibroblastları stabilize eden mesajlar gönderir.

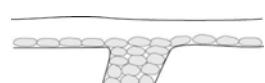
Son olarak filiz, dermal papilla tarafından gönderilen mesajların etkisi altında kademeli olarak (4 ve 5) saç folikülüne farklılaşır.

PAUS ardından saç morfojenezinin farklı evreleri, 1999



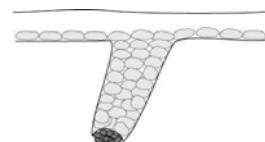
1. Evre

Keratinositlerden gelen bir sinyalin ardından epidermal plakanın hazırlanması



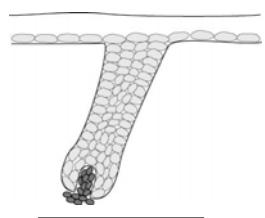
2. Evre

Primer filiz oluşumu ile plakodun dermis içinde içe doğru katlanması



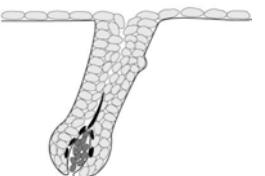
3. Evre

Fibroblastlardan gelen bir sinyalin ardından dermal papillanın yeni başlayan oluşumu



4. Evre

Farklılaşma: Dermal papilladan gelen bir sinyale cevaben saç folikülü oluşumu



5. Evre

Çok sayıda haberci bu dermal-epidermal diyalogda etkileşime girer ve bunların kesin rolleri henüz açığa kavuşturulamamıştır.

- **SAC VE HÜCRE DISI MATRİS**

Sağ büyümeyen temel bileşenlerinden biri de keratinosit ve fibroblastların yoğunlaştiği dermal papilla içerisindeki dermis ve epidermis arasındaki fiziksel etkileşimdir.

Dermal papilla, iki hücre popülasyonu arasında yakın teması koruyan ve saç kılı yuvasının büyümeye için gereken kimyasal iletişimini destekleyen kolajenler ve glikozaminoglikanlar açısından özellikle zengin bir bölgedir. Bu matris bileşenlerinin saç büyümeye için bir matris motoru olarak düşünülebilecek olan dermoepidermal birleşim ve dermal papillanın büyük kısmının (fibronektin ile) taban membranını da oluşturma dolayısıyla kolajen IV ve laminine ilişkin önemin vurgulanması gereklidir (JAHODA ve ark., 1992), (ALMOND-ROESLER B. ve ark., 1997).

Arayüz matrisi moleküllerinin cilt ve uzantılarının büyümeye ve farklılaşmasında oynadığı merkezi rol, insan cildinin embriyojenezi hakkındaki TAMOLAKIS (2001) çalışması ile açık bir şekilde resmedilmiştir.

12. ve 21. hafta arasındaki imünofluoresan etiketleme, saç kılı yuvasının kök kinininde güçlü laminin, kolajen IV ve fibronektin yoğunlaşması göstermektedir.

Bu bileşenler başlangıçta yalnızca saç kökünün epitel germinal hücrelerinde mevcuttur (12. hafta); bunlar kademeli olarak kök kinini ele geçirir ve ardından saçın ortaya çıktıığı alana ve dermoepidermal birleşime göç eder (21. haftada DEJ).

12. haftadan önceki başlangıç evresinde dermoepidermal bazal lamina seviyesinde vimentin mevcuttur ve ilk hemidesmozom oluşur (8-9. hafta).

Matris bileşenlerinin kültürlenmiş insan saçları foliküllerinin hayatı kalması ve büyümeyenin önemi WARREN R. ve ark., 1992 tarafından da gösterilmiştir.

Arayüz matris proteinlerinin rolü, özellikle yeni saç rekonstrüksyonuna yol açan olaylar diziliminde açık bir şekilde resmedilmiştir. Kök yapay olarak kısımlandırılıp alındığında, dış kök kınının keratinositleri riskli alanın aşağısına göç eder. Fibroblastlar keratinositlerin karşısına yerleşir. Bu yeni arayüz alanında, kolajen IV, laminin 5 ve fibronektin içeren bir matris oluşur. Yeni bir dermal papilla yapılandırılır ve faaliyete geçer (COLIN ve ark., 1992).

Kolajen IV ve laminin 5'in genellikle keratinositler tarafından sentezlendiği ve laminin 5'in dermoepidermal kohezyon ve yara iyileşmesi sırasında keratinositlerin göçünde kritik ve yeri alınamaz bir rol oynadığı göz önünde bulundurulmalıdır (ROUSSELLE P., 2003).

▪ SAC VE EKSİKLİKLER

Biyotin ya da H vitamini, beslenme yoluyla vücuda alınan temel bir vitamindir.

Biyotin eksikliği cilt ve uzantılarında anomalilere yol açar: ince, 'taranamayan' saç (SHELLEY ve ark., 1985), alopesi, pullanma, kaşıntı ve dermatit (FRIGG ve ark., 1989; FRITSCHE ve ark., 1991).

Biyotin eksikliğine en hassas hücreler nöronlar ve keratinositleri içerir (SUORMALA ve ark., 2002). Erkekteki fizyolojik eksiklikler mental gerilik ve cilt anomalilerine yol açar. Cilt ve beyinin ortak embriyolojik kökeni dikkate alındığında bu, tamamen beklenmedik bir durum değildir.

Epidermiste biyotin özellikle farklılaşmanın geç dönem sitokeratinlerinin oluşumunu düzenler (FRITSCHE ve ark., 1991).

Biyokimyasal bir bakış açısından, biyotin, kendisi için prostetik grubu oluşturduğu mitekondriyal karboksilazların doğru işlev görmesi için kaçınılmaz bir enzimatik kofaktördür.

Mitekondriyal enzimlerin (piruvat, propionil-CoA, 3-metil krotinil-CoA ve asetil-CoA karboksilazları) lisin kalıntılarına kovalent bağlı biyotin, aktif forma döndürülmüş haliyle ise karboksibiotin, piruvat (Krebs döngüsü) ve oksaloasetat (lipojenez) gibi akseptörlere CO₂ gruplarının aktarılmasını sağlar: bu nedenle biyotin mitekondriyal metabolizmada kritik bir kofaktördür.

- **SAÇ DÖKÜLMESİNI YAVAŞLATMAK İÇİN KULLANILAN STRATEJİK HEDEFLER**

Birinci hedef

Birinci hedef belirgin bir şekilde androjeniktir: amaç dihidrotestesteron (DHT) üretimini 5 α -redüktaz yavaşlatmaktadır. Özellikle dermal papillada yer alan androjen reseptörlerine büyük yakınlığı olması nedeniyle bu metabolit (kan tarafından sağlanan) testosterondan daha aktiftir (ANDERSSON S., 2001). DHT, saç folikülü körelterek ve yakın zamanda geliştirilen bir hipoteze göre (SAWAYA ve ark., 2001), kaspaz 3 vasıtasyıyla pro-apoptotik bir mekanizma ile hareket eder.

Ciltte 5 α -redüktazın 5 izoformu mevcuttur, fakat α 1 formunun yüz seviyesinde (bkz. akne) ve dermal papilla seviyesinde saç folikülünde daha aktif olduğu görüldürken, α 2 formunun iç ve dış kök kını seviyesinde daha çok var olduğu rapor edilmiştir (BAYNE ve ark., 1999).

L'Oréal ekibi (GERST, 2002), bir yapı/aktivite ilişkisi çalışmasında, α 2-redüktazın spesifik inhibitörlerinin, spesifik α 1-redüktazları ya da karma α 1- ve α 2-redüktazlarının aksine kültürlenmiş saç folikülleri üzerinde aktif olmadığını göstermiştir.

Finasterid (5α 2-redüktazı üzerindeki eyleminden dolayı aslında prostatik hipertrofi için geliştirilen bir ilaç) gibi karma 5α 1- ve 5α 2-redüktaz inhibitörünün kullanımı, belirgin bir şekilde gerileyen bir saç çizgisi görülen hastalardaki saç dökülmesinde belirgin bir azalma sağlamıştır.

Böylelikle 5α -redüktazının basit inhibisyonu aracılığıyla 1 yıl sonra anajen aşamada %47 saç artışı elde edilmiştir (VAN NESTE ve ark., 2000).

Bu etkinin, DHT seviyelerindeki lokal düşüşe (%50) bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu sayede DHT normal saç derisindeki konsantrasyonda mevcut hale gelmiştir (DALLOB ve ark., 1994).

İkinci hedef

İkinci hedef kandır: iyi kapiler perfüzyon, aslında bir antihipertansif olarak kullanılan bir periferal vazodilatör olan Minoxidil®'in beklenmedik başarısını açıklamak için geliştirilen mekanizmadır. İlgi çekici yan etkisi olan yeni saç büyümesi, ilacın hipertansiyonu tedavi etmek için klinik kullanımıyla keşfedilmiştir.

Artırılmış kapiler perfüzyona bağlı etkinin azımsanmaması gerekmeye rağmen, Minoxidil®'in folikülde hali hazırda farklılaşmış olan keratinositlerin aktif proliferasyonunu sağlayarak hareket ettiği de bilinmektedir (BOYERA N., 1997).

Üçüncü hedef

Minoxidil®'in hiper-proliferatif etkisine ($100 \mu\text{M}$ 'den az konsantrasyon) ek olarak, yüksek dozda (milimol düzeneyle) bir pro-farkılılaşma etkisi de rapor edilmiştir. Bu etki, foliküllerdeki lokal akümülasyon ile uzun süreli tedavide elde edilebilir. Sonuç olarak saç dökülmesi geciktirilir. Dolayısıyla hiper-proliferatif etki ve pro-farkılılaşma etkisi 3. hedefi oluşturur.

2. SAÇ DÖKÜLMESİ奈 GECİKTİRMEYE YÖNELİK SEDERMA KONSEPTİ

Günümüzdeki saç morfolojenezi anlayışı ve alopesiyi tetikleyen ya da şiddetlendiren potansiyel sebeplerinin progresif keşfi ışığında, oldukça karmaşık ve çok faktörlü bir mekanizmanın bulunduğu açıklar. Folikül jenezi ve saç büyümeye döngüsünün ilerlemesini kontrol etmeye çalışmak bahse girmek gibi bir şeydir.

Dahası, çok yakın zamanda yapılan jenerik çalışmalar, mutasyonları alopesi ile ilişkili önemli bir gen miktarı(en az 5) göstermiştir (SEDGWICK John, GQ Magazine, 1999).

Bu nedenle, şu ana kadar yapılmış ilerlemeleri, özellikle anti-androjenik ve vazodilatör bileşenler konusunda olanları ihmali etmemenin önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Dolayısıyla SEDERMA be hedefler üzerinde eylem gösteren bitki kökenli iki aktif madde seçmiştir: 5α 1- ve 5α 2-reduktazlarının inhibisyonu için oleanolik asit (Loveyly Hemsleya köklerinden özütlenmiş) ve vazodilasyon için apijenin (narenciyeden özütlenmiş flavonoid).

Ardından, SEDERMA saç ankorajı konsepti hedefli eyleme sahip bu iki yaklaşımı güçlendirmiştir:

Saçın cilt içinde daha iyi "köklenmesi" sağlanabiliyorsa, arayüz seviyesindeki kimyasal habercilerin alışverişlerindeki iyileşme ile birlikte tutunma artışı (dermal papilla - saç folikülü) elde edilecektir. Bu arayüzleme artışı, anajen aşamasının kalitesi ve süresi üzerinde pozitif bir etkiye sahip olacaktır. Benzer şekilde, saç kını ve dermis ankorajındaki artış, telogen aşamanın başlangıcının geciktirecektir.

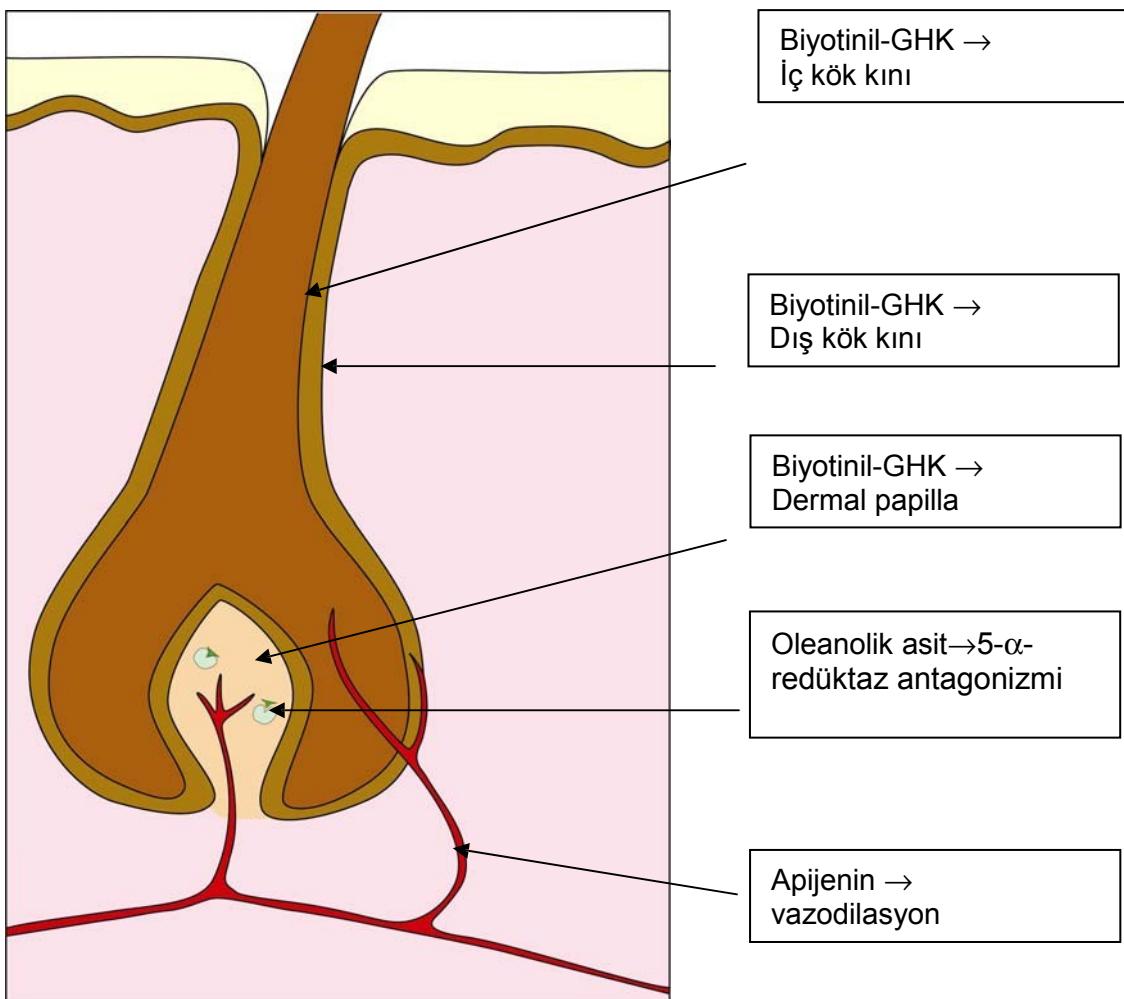
Bu amaçla, pro-matris aktiviteleri verilen bir peptit dizilimi seçildi: Matrikinler serisinin bir üyesi olan Glisil-Histidil-Lisin peptiti (MAQUART ve ark., 1999) ve bunu H vitaminine (biyotin) bağladı. Bu vitaminin eksikliği ince, alopesik saç, cilt sarkması ve dermatite yol açar.

Bu şekilde, çift matris ve metabolik eylem bekłentisiyle yeni bir teşekkül oluşturulmuştur: **vitamin taşıyan bir peptit olan Biyotinil-GHK.**

Bu nedenle 5α -redüktazını inhibe etmek için oleanolik asit, kan perfüzyonunu artırmak için apijenin ve güçlendirilmiş büyümeye ile saç ankorajında artış için biyotinil-GHK olmak üzere üç aktif madde yeni konseptte bir araya getirilmiştir:

PROCAPIL™

PROCAPIL™ bileşen hedefleri



Belirli genlerin (DNA dizisi) aktivasyonu ile onaylanan eylem mekanizması, matris güçlendirici etkiler, kültürlerde insan saç folikülü eksplantlarının büyümesi ve 4 aylık placebo kontrollü klinik deneyin sonuçları bu dosyanın konusunu oluşturmaktadır.

3. ETKİNLİK TESTLERİ

In vitro çalışmalar

Kültürlenmiş saç folikülleri eksplantları üzerinde çalışma

**(Saç folikülü üzerinde peptit Biyotinil-GHK'nın varlığı -
BIOALTERNATIVES çalışması)**

Prensibi

Çalışma 21°C'de bir nemlendirme bölmesi içinde PBS ortamda kültürlenmiş olan insan cildi eksplantları (abdominal plasti) konusunda yürütülmüştür. Eksplantların peptitte bekletilmesini müteakip, piliyal bölge çevresinin seçilen lokalizasyonunu incelemek üzere kısımların imünohistokimyasal çalışması yürütülmüştür.

Protokol

Saç foliküllü cilt eksplantları 18 saat 60 ppm peptit mevcudiyetinde inkübe edilir ve peptitsiz eksipiyyana maruz bırakılmış olan kontrol eksplantları ile karşılaştırılır.

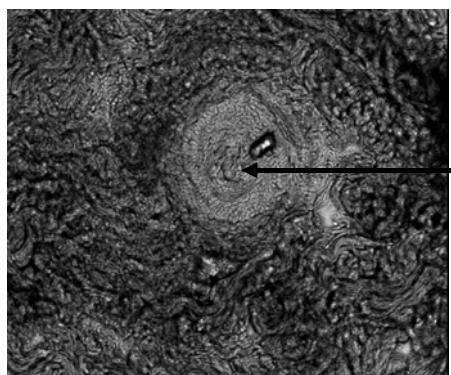
Tespitler birbirinin aynısı 3 parça üzerinde yürütülür.

18 saat sonra her bir kaynağın merkezinden 8-mm biyopsi çıkartılır ve sıvı nitrojen içinde hemen dondurulur.

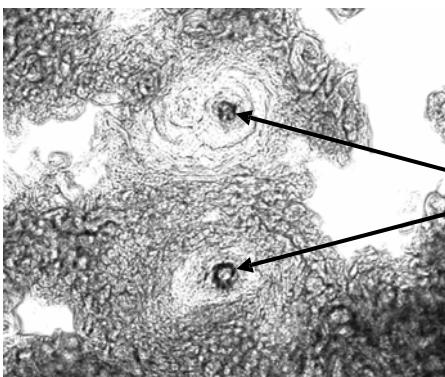
14 µm kalınlığındaki kısımlar donan bir mikrotom (kriostat) kullanılarak yapılmış olup, sonra kurutulmuş ve sabitlenmişlerdir. Biyotinil-GHK, streptavidin peroksatu kavramış olan imüno etiketleme ile tespit edilmiştir.

Sonuçlar

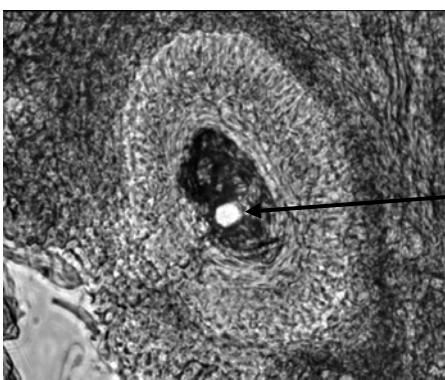
Kısımlar peptit Biyotinil-GHK'nın açık peri-piliyal lokalizasyonunu göstermiştir.



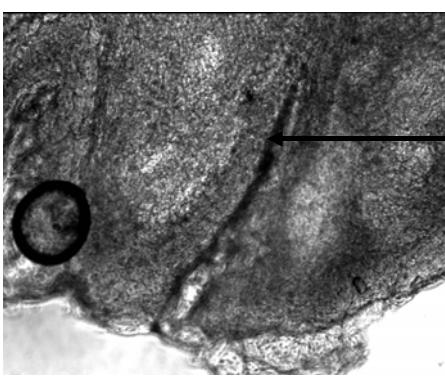
A: kontrol eksplantının resmi: saç kılı yuvası etrafında etiketleme yok (büyütme 20X)



B: 2 bitişik saç kılı yuvası etrafında belirgin biyotinil-GHK lokalizasyonu (büyütme 20X)



C: 40X büyütme ile, saçın periferal eşmerkezli alanı biyotinil-GHK tarafından güçlü bir şekilde



D: boylamsal kısım, saç uzunluğu boyunca iyi bir dağılım ile spesifik biyotinil-GHK lokalizasyonu ve çevre dokuda etiketleme yok (büyütme 20X)

Çıkarım

Biyotinil-GHK, hedefi olan saç folikülleri çevresinde özel varlık gösteren dayanıklı peptittir.

Kültürlenmiş saç folikülleri üzerinde yaşlanması geciktirme çalışması (BIO-EC çalışması)

Prensibi

Mikrograft transplantasyonu devresi bağlamında hazırlanmış olan çok miktarda saç folikülleri PHILPOTT ve ark., 1996 tarafından raporlanmış olana benzer bir ortama kültürlemek için toplanmıştır.

Protokol

Saç folikülleri hava artı (%5) CO₂ atmosfer altında, 37°C'de 14 gün ayrı ayrı inkübe edilmiştir.

Eksplantlar muhtelif gruptara bölünmüştür: yalnızca kültür ortamındaki kontrol grubu, pozitif kontrol gurubu (pozitif referans ürünü) ve peptit biyotinil-GHK'ya maruz bırakılan test grubu.

Kültür ortamı 2 günde bir değiştirilmiştir.

Genel morfoloji gün 0 (başlangıç) ve gün 14 tarihlerinde gözlemlenmiştir.

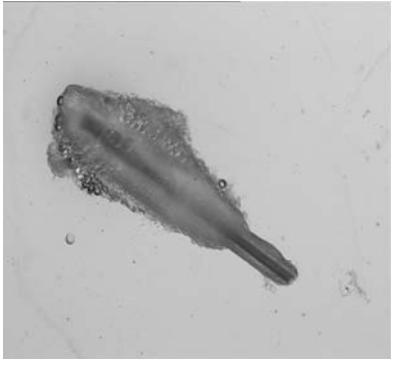
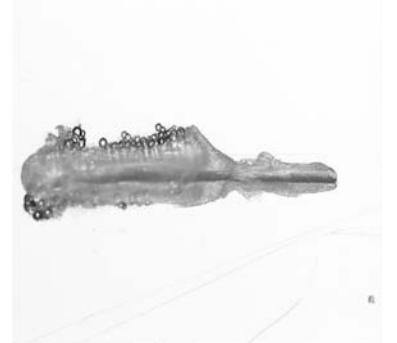
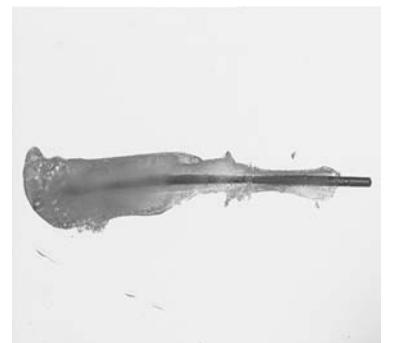
Eş zamanlı olarak, foliküllerin bir kısmı daha ileri imünohistokimyasal çalışmaları yürütmek üzere dondurulmuştur.

Büyüme bir dijital kamera kullanılarak D0, D3, D5, D7, D11 ve D14 tarihlerinde alınan görüntülerle izlenmiştir.

Genel morfoloji sonuçları

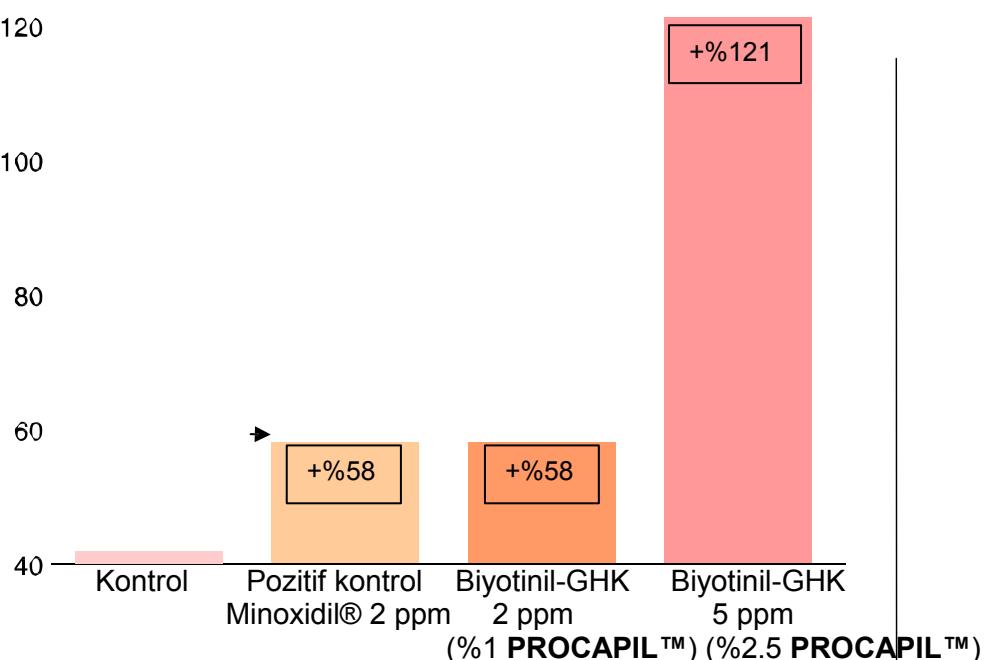
1- Saç kılı yuvası büyümesi

Büyüme tespitleri saç kılı yuvasının serbest kısmında yapılmıştır (saç kökünün alt kısımları hariç).

Kontrol folikülünün büyümesi, T0 ile T14 günleri	Biyoitinil-GHK'ya maruz bırakılan folikülün büyümesi, T0 ile T14	T0
		
		T7
		T14

Elde edilen sonuçlar aşağıdaki grafikte raporlanmaktadır:

D0'dan D14'e saç kılı yuvası büyümesi (%)



Cıkarım

2 ppm peptit etkisi (yani %1 PROCAPIL™) altında kontrol gurubundan % 58 daha fazla büyümeye elde edilmiş olup, 2 ppm Minoxidil®'in (10 μ M) mevcudiyetindekine benzer bir büyümeye gözlenmiştir. 5 ppm Biyotinil-GHK (yani %2,5 PROCAPIL™) ile büyümeye kontrolden %121 daha fazla olmuştur.

2. Kök kını üzerinde yaşlanma geciktirici faaliyet

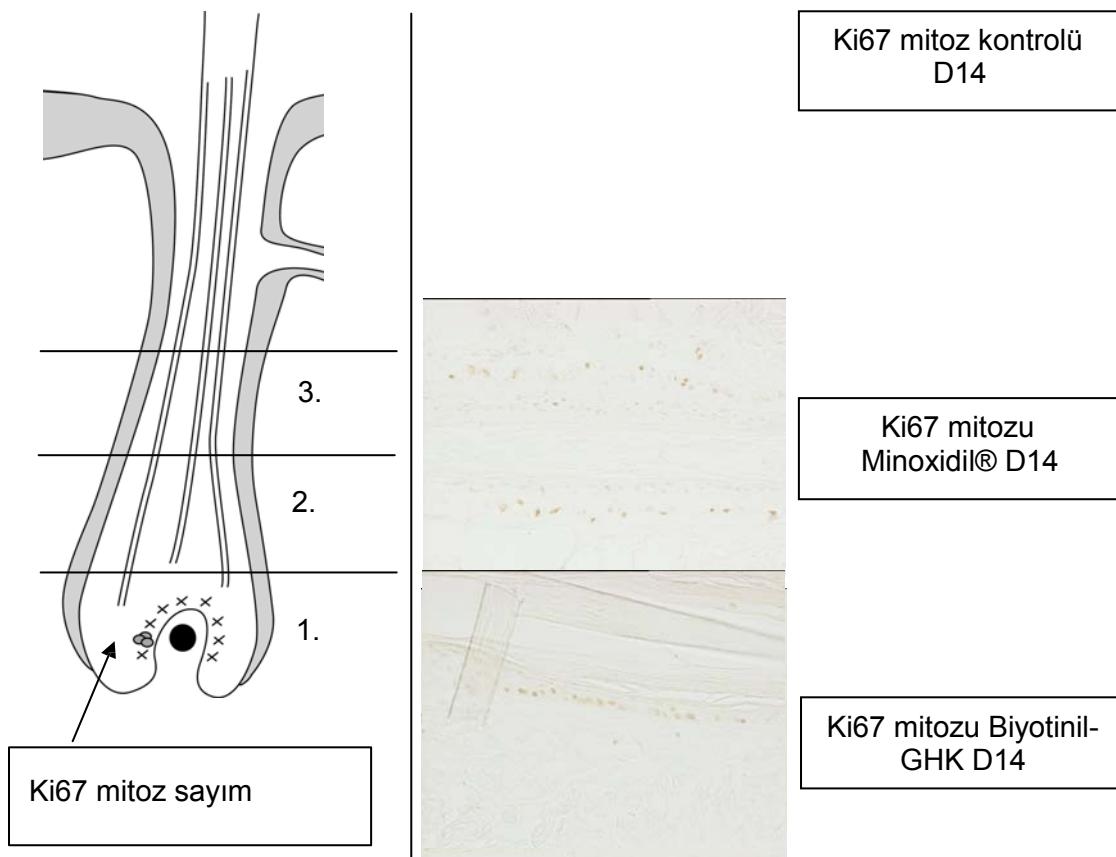
Prensibi

Hücre çoğalma faaliyetini kanıtlamak için mitotik markör Ki67 kullanılmıştır.

Protokol

D0 ve D14 tarihlerinde dondurulan mikrotom kısımları, peroksidaz bağlı anti-Ki67 antikoruna maruz bırakılmıştır.

Kısımlar üzerinde çoğalan hücreler koyu kahverengi boyanmışlardır. Mikroskop altında saç kılı yuvasının kök kınından daha alt kısmında bir sayılmıştır. Ki67 markörünün gösterdiği bütün hücreler sayılmıştır. (1. bölge).



Sonuçlar

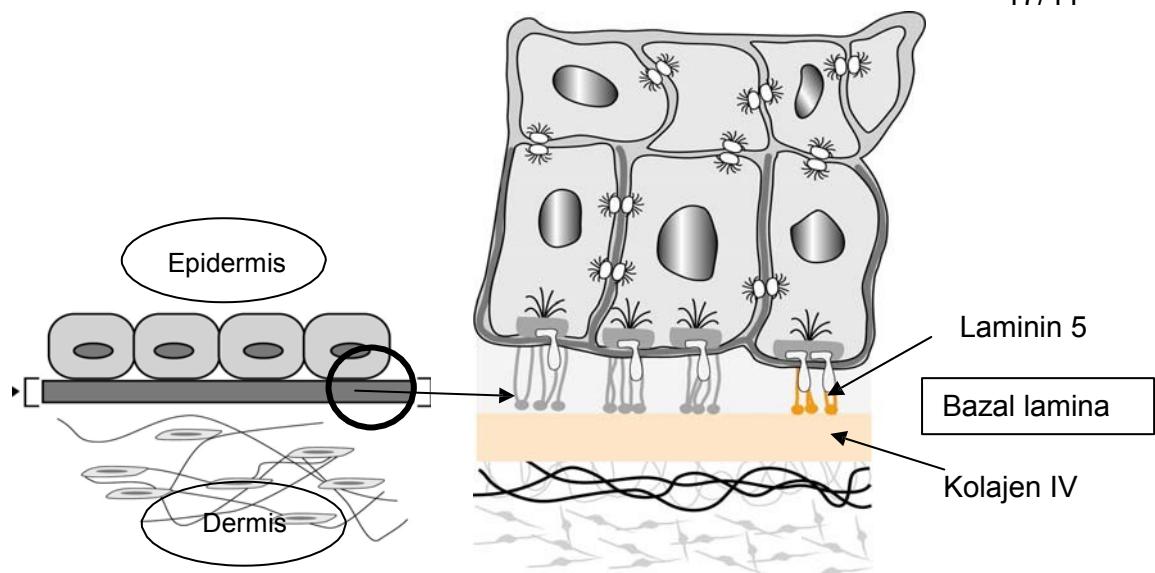
Kültürün 14. gününde kontrol sac kökünde mitotik keratinositlerde azalma görülmüştür. Bu durum hücre yaslanması yansıtır.

Minoxidil® (BOYERA ve ark. tarafından 1997 yılında raporlandığı gibi) 0.3 µM biyotinil-GHK'nın ve yaklaşık 1 µM (5ppm) biyotinil-GHK'nın yaptığı gibi proliferatif faaliyetini muhafaza etmiştir. Biyotinil-GHK ile elde edilen etki 10 µM (2ppm) Minoxidil ® konsantrasyonunun 10 ile 30 kat altındaki konsantrasyonlarda elde edilmiş olmasına rağmen çok üstündür.

3. Kök kını ve dermal papilla bölgesinde bulunan bağlayıcı proteinlerin stimülasyonu

Prensibi

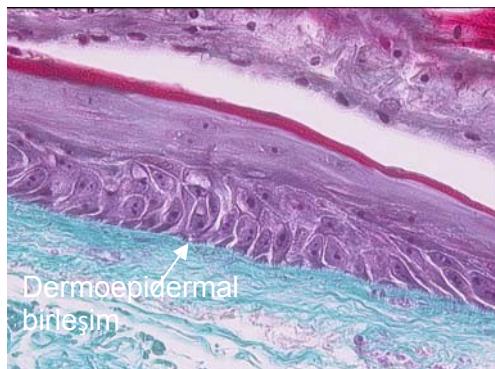
Dermoepidermal kavşağın kalitesi keratinositlerin ilk bazal katman dayanağı üzerindeki ve yapışacak oldukları laminin 5 ve kolajen IV açısından zengin çok yoğun bazal laminanın formasyonuna bağlıdır.



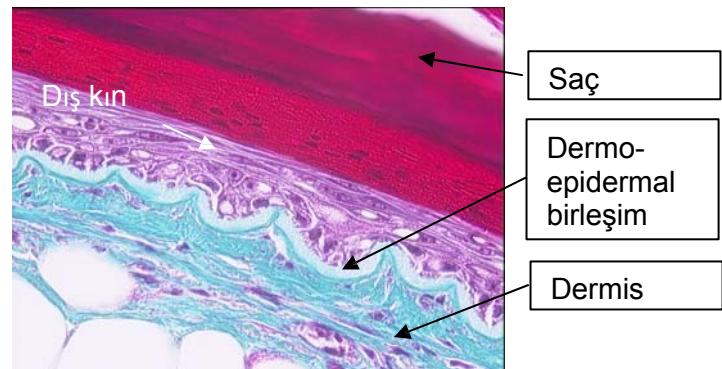
Dermoepidermal birleşim

a) Kültürlemeden 14 gün sonra morfolojik gözlem kontrolün dış kin tarafında düzleşen ve basal laminasını kaybeden bir dermoepidermal birleşim göstermiştir.

Aksine, saç folikülü biyotinil-GHK ile 14 gün inkübe edildiği zaman basal lamina kalmış ve sinüzoidal karakterini göstererek açıkça çizilmiştir. Bu iki bulgu güçle yapışan ve yaşayan dermoepidermal birleşimi yansıtır.



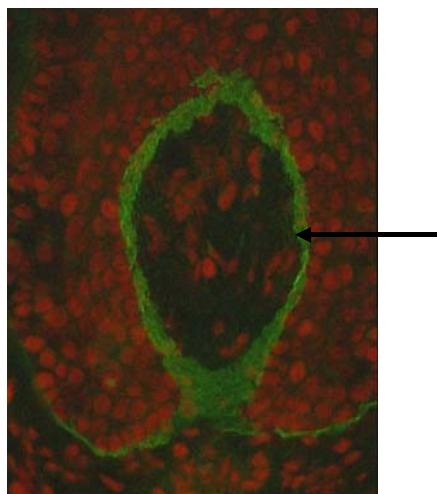
Kontrol: 14 gün



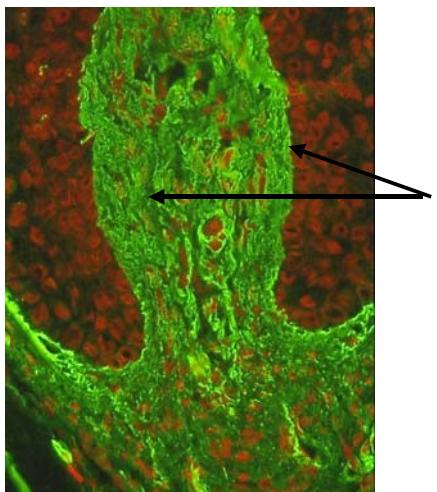
Tedavi Edilen: 14 gün

b) Laminin 5 ve kolajen IV basal membranın, epiderm ve dermisin eklenme bölgesinin oluşumunda ve saçların olması durumunda ise kök kin ile dermis arasındaki büyük öneme sahip iki proteoglikandır. Matris bileşenleri imuno etiketleme ile histolojik kısımlar üzerinden tespit edilebilirler.

Kültürlü saç foliküllerini kullanarak D0 tarihinde yapılmış olan kontrol kısımları ile gösterilmiş olduğu üzer laminin 5 ve kolajen IV ayrıca dermal papillada güçlü şekilde mevcutturlar (Jahoda ve ark., 1992).



İç kök kininda laminin 5,
dermal papilla ile arayüz



İç kök kininda ve dermal
papillada kolajen IV

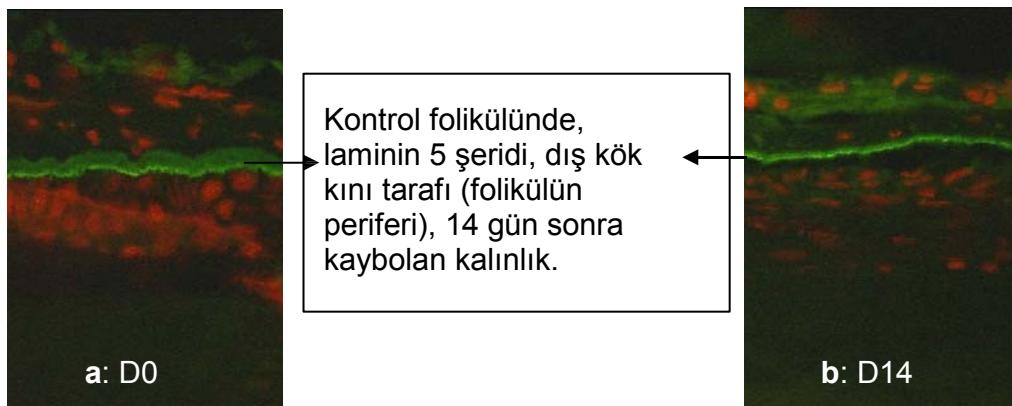
Protokol

D0 ve D14 örneklerinden dondurulan mikrotom kısımlar laminine 5 (Tebu) ve kolajene IV (Cliniscience) özgü flüoresan antikorlara maruz bırakılmışlardır. Elde edilen boyama flüoresan yeşil olmuştu. Nükleinin karşı boyaması propidiyum iyot kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kırmızı boyama sonucu vermiştir.

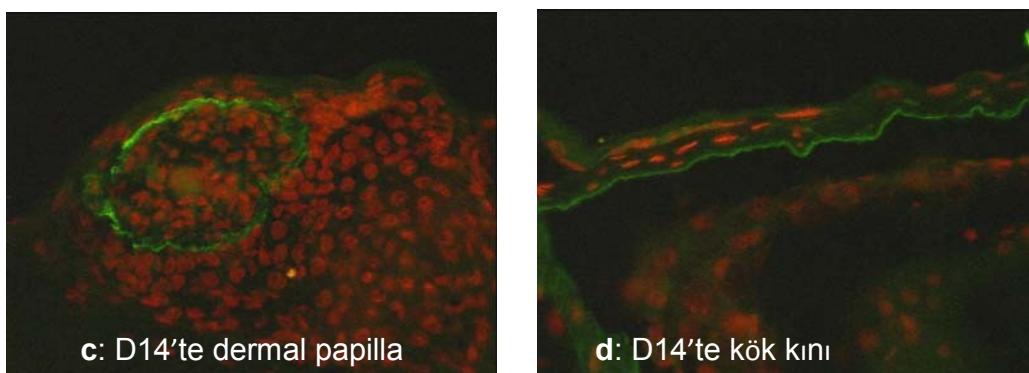
Gözlemler kıl kökünün altındaki ve üstündeki folikülün iç bölgesi üzerinde yürütülmüştür (1. ve 2. bölge, bkz. şema sayfası 15).

Sonuçlar

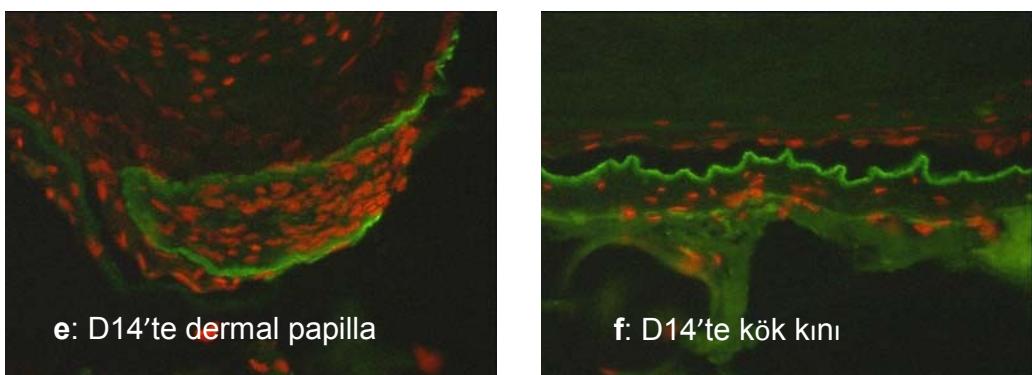
a) *Laminin 5*



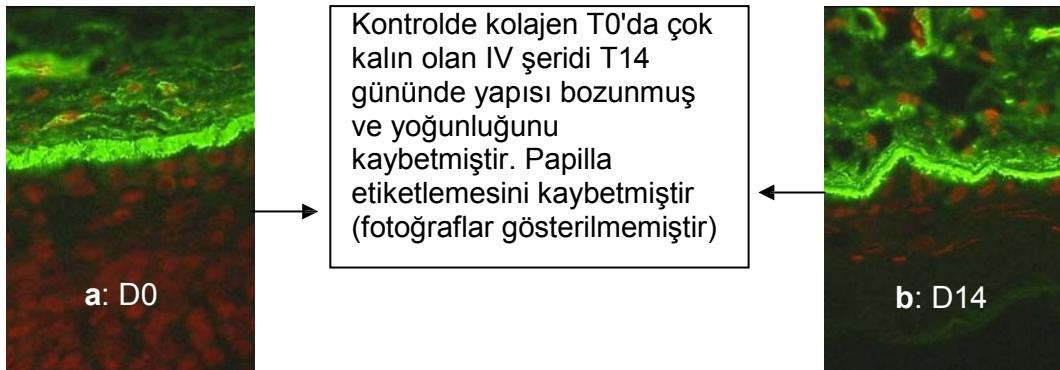
Bu bizi D14'te muhtelif ürünlerin mevcudiyetinde laminin 5 kaybını incelemeye götürmüştür.



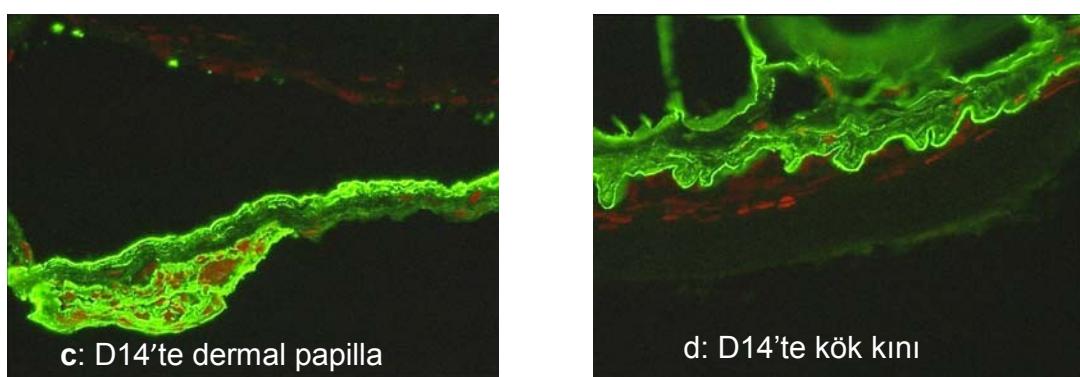
2 ppm (10 μ M) Minoxidil® maruziyeti ardından, folikül 14 gün sonra kalın ve ip benzeri şekilde kalan bir laminin 5 şeridi göstermiştir



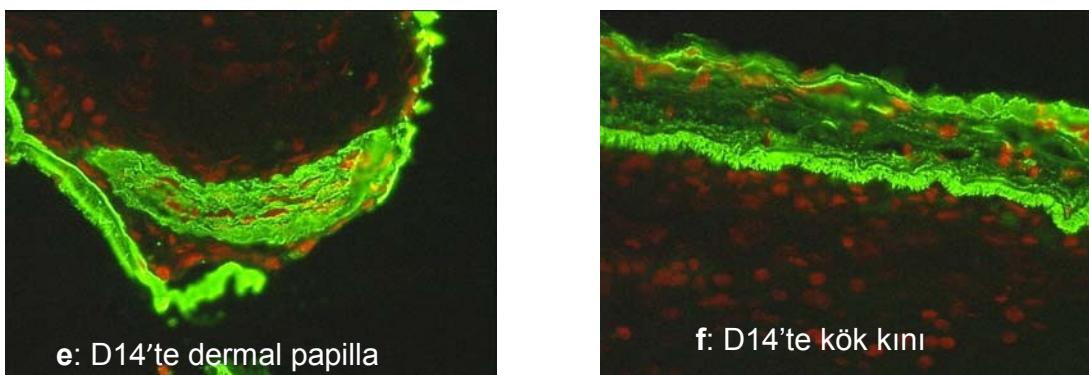
2 ppm (0.3 μ M) Biyotinil-GHK maruziyeti ardından, laminin 5, 14 gün sonra papilla seviyesinde ve dış kök kininde güçlü bir şekilde mevcut olarak kalmıştır

b) Kolajen IV

Bu bizi D14'te muhtelif ürünlerin mevcudiyetinde kolajen IV kaybını incelemeye götürmüştür.



2 ppm (10 μ M) Minoxidil®'e maruziyet, 14 gün sonra dermal papillada ve kök kınında kolajen IV yoğunlığında kaybı tetiklemiştir.



Biotinil-GHK varlığında, 14 gün sonra kolajen IV dermal papillada güçlü bir şekilde mevcut olarak kalmış (e) ve kök kını seviyesinde oldukça kalın ve yapılandırılmış halde olmuştur (f). Gözlemlenen yapı, kontrol D0'da (a) olan ile neredeyse aynıdır.

Çıkarım

Kök kininin ve dermal papillanın, kolajen IV'ün ve laminin 5'in bileşenleri üzerinde peptit biyotinil-GHK'nın koruyucu ve onarıcı etkileri açıkça gösterilmiştir. 14 gün boyunca kültürlenmiş olan saç folikülü eksplantları üzerinde Biyotinil-GHK'nın etkisi Minoxidil® konsantrasyonundan 30 kat daha düşük olmasına rağmen) Minoxidil®'e göre daha belirgin olmuştur.

Genel morfoloji açısından biyotinil-GHK canlı bir kök kininin (mitoz, Ki67) muhafaza edilmesiyle ve dermis üzerine ankorajdan sorumlu olan proteinlerin (kolajen IV ve laminin 5) yapışmasından sorumlu yapılanmaları artırmak olan saç folikülü keratinositleri (14 günlük kültür) üzerinde çok belirgin bir yaşılanma geciktirme faaliyeti sağlamıştır.

PROCAPIL™ ile gen aktivasyonları (BIOALTERNATIVES çalışması)

Prensibi

DNA dizisi çalışması hücre fonksiyonları ile ilgili yararları için seçilen 600 genden oluşan bir paneli kullanır. Çalışma yukarı-regüle ve aşağı-regüle markör genleri göstermiş olduğundan keratinosit ve fibroblast popülasyon üzerinde kozmetik etken maddesinin etkisinin tanımlanmasını olanaklı kılar.

Protokol

DNA dizisi çalışması SkinEthic® yeniden oluşturulmuş insan epiderm örneklerinin **PROCAPIL™'in** (3 etken madde içeren kompleks: biyotinil-GHK, oleanolik asit ve apijenin) mevcudiyetinde inkübe edilmesiyle yapılmıştır. İnkübasyon 18 saat sürmüştür. Hücrelerde mevcut mRNA, DNA sağlamak için ters yönlü kaydedilmiş ve kontrol kültürlerine *karşı* okunaklı bir sinyal elde etmek için büyütülmüştür (RT-PCR). Sonuçtaki görüntü **PROCAPIL™** tarafından yukarı regüle edilmiş olan veya aşağı regüle edilmiş olan genlerin 18 saat sonraki görüntülerinden bir enstantanedir.

Sonuçlar

Takip eden sayfalardaki tablolar kontrole *karşı* belirgin olduğu dikkate alan sonuçları gösterir: en az %30 pozitif veya negatif değişiklik. İlgili çeşitli hücrelerde daha küçük değişiklikler (%20 ile 30 arasında) gözleendiği zaman bu değişiklikler bir ölçüde mekanik önemi olan değişiklikler olarak dikkate alınmıştır.

Kontrole karşı yukarı regüle genler (100%) ve protein kodlamaları:

PROCAPIL™'e maruz kalma altında Procapil™'ye maruz kalma	%
<u>Kompleks proteinlerin yapışması</u>	
Desmozomal proteinler 1&3 (Dezmogleinler)	%135 / %138
Dezmokollin 1	%146
Fibronektin reseptörüb-alt ünitesi	%134
Vimentin	%138
Laminin bağlama proteini	%146
İntegrin β 1 & β 2	%134 / %144
<u>Antioksidan enzimler</u>	
Tiyoredoksin peroksidazları (TDPX2 & AO372)	%152 ve 174
SOD (mitokondriyal & sitosilik)	%150 ve 169
Metalotiyoneinler MTH & HMT	%188 ve 190
CYP b-redüktazi	%160
<u>Stres proteinleri</u>	
HSP 27	%164
HSP 90	%139
<u>Anti-enflamatuar proteinler</u>	
İnterferony antagonisti	%135
<u>Hücre metabolizması enzimleri</u>	
Mitokondriyal trifonksiyonel protein & Asil CoA prekürsörü	%123 ve 128
Ornitin dekarboksilaz	%132
Glutamin sentetaz	%136
Asil CoA transferaz	%137
İzositrat dehidrojenaz	%189
iNOS	%143
NADP izositrat dehidrojenaz	%189
<u>Proliferasyon / farklılaşma markörleri</u>	
Proliferasyon hücresi nükleer antijeni (PCNA)	%191
Sitokeratinler 10, 14 ve 16	%154 / 150 / 144
Steroid reseptör koaktivatörü	%160

**Kontrole karşı aşağı regüle genler
(100%) ve protein kodlamaları:**

PROCAPIL™'e maruz kalma altında Procapil™'ye maruz kalma	%
<u>Pro-enflamatuar proteinler</u>	
İnterferony reseptörü	-%57
<u>Anjiyojenik ve matris-yeniden modelleme faktörleri</u>	
Vitronektin	-%52
TIMP1/TIMP2	-%43 / -%24
Antikimotripsin α 1	-%43
Lisil hidroksilazlar 1&2	-%50 / -%29
Heperan sülfat proteoglikan	-%40
Kolajen 1 alt ünitesi	-%46
<u>Hücre proliferasyonu regülasyonu</u>	
Retinoik bağlama proteinleri CRABP1/CRABP2	-%34 / -%63
Vit. D3. reseptörü	-%40

Yorum

Yukarıda doğru regüle edilen hücre metabolizması enzimleriyle (enzime bağlı olarak %123 ile %189 arasında) yüksek büyümeye faaliyetine yönelik olan bir hücre profilini yansıtır. Hücrelerin, yüksek seviyede metabolik aktivite tarafından sistematik olarak üretilen serbest oksijen radikallerine karşı korumak gereği için antioksidan koruyucu enzimler de ilişkilendirilmiştir.

Hücre proliferasyonu nükleer antijeni (PCNA), steroid reseptör ortak-aktivatörleri ve 10, 14 ve 16 sayılı (proliferasyon ve ayrılma) sitokeratinleri gibi hücre proliferasyonunun markörleri pro-ayrım faaliyetini göstererek (JONAK, 2002) belirgin şekilde ancak ayrıca protein HSP27 (%164)'le ilgili olarak yukarı regüle olmuşlardır.

Farklılaşmaya bazı yapıştırma proteinlerinde bir artış eşlik etmiştir: hücrenin bazal laminaya (laminin bağlama proteini, vimentin, integrin α ve β) bağlanması kapsayan hücreler ve yapışmayı ve hücre katmanlarındaki keratinositlerin (dezmogleinler, dezmkolinler) yayılmasını olanaklı kıranlar ve son olarak çeviren dermise (dezmogleinler, dezmkolinler) ankorajı sağlayanlar arasında bağlantıyi olanaklı kıranlar.

Her ikisinin güçlü anti enflamatuar bir katkı yaptığı aşağı regülasyonlu artan interferon antagonisti (+%135) ile birlikte gen interferon reseptörünün azalan ifadesiyle (-%57) yansıtılmıştır.

Bu nedenle, hücre proliferasyonu yolaklarının bu yolaklar üzerindeki negatif etkisiyle faktörlerde bir azalmayla yoğunlaşırken matris yeniden modellemesinin ve anjiyojenezin kapsamış olduğu genler geçici olarak aşağı regüle dirler: CRABP 1/2 (sitoplazmik retinotik asit bağlama proteinleri) ve vitamin D3 reseptörü (hücre proliferasyonu ve ayrimı için transkripsiyon faktörü).

Markörlerin güçleri:

Dezmogleinler keratinosit arası yapışma için vazgeçilmez olan ve saçın dış kök kininin formasyonuna katkıda bulunan yapıştırma proteinleridir (GARROD ve ark., 2002; NUBER ve ark., 1996)

Bunlar ayrıca dermal yapıların kök kinini sabitlemeye de kapsarlar: dez moglein genleri öldürülmüş olan farenin telogen saçlarını prematüre olarak kaybeder. (HANAKAWA Y., 2002).

Vimentin epitelial doku ve saçın morfojenezlerinde bir rol oynayan mesenkima (dermis) keratinositler ile sentezlenmiş olan matristen oluşur (TAMIOLAKIS ve ark., 2001).

Sitokeratinler 10 (farklılaşma), 14 ve 16 (saçın morfojen ve keratinosit proliferasyonu) ve metabolik enzimler ve hücre mitozu (proliferasyon hücresi nükleer antijen) markörleri yeni dokuların morfojeni doğrultusunda keratinositik hiperaktiviteyi karakterize ederler.

Retinoik asit için D3 vitamini reseptörünün ve reseptörlerinin (CRABP 1/2) geçişi olarak aşağı regule olduğunu not etmek ilginçtir: Transkripsiyon inhibisyonu *de novo* DNA sentez teşvikini, hücre proliferasyonunu (KROHN ve ark., 2003) ve foliküler idameyi (BILLONI, 1997) kaldırır.

Reseptör faaliyeti aynı zamanda dihidrotestosteronun (DHT) androjenleri gibi steroidlere de bağlı olduklarından, reseptörün düşük seviye ifadesi ayrıca hormonal aktivasyonun yokluğunu yansıtır.

Retinoid, steroid ve D3 vitamini reseptörleri arasında (ve ko-efektörlerinin mevcudiyetinde veya yokluğunda) hafif etkileşimler vardır. Bu reseptörler bundan ötürü saç folikülü morfojenezinde önemi faktörlerdir.

Bu nedenle PROCAPIL™'in etkisi saçmorfojeni ve büyümeye esas olan faktörleri kapsar.

Yukarı regüle muhtelif genler arasında peptit biyotinil-GHK (gene yapıştırma ve proliferasyonu), biyotin (güçlü mitokondriyal faaliyet) ve oleanolik asit (CRABP 1 ve 2'nn ve D3 vitamini yollarının deaktivasyonu) patenttiler.

In vitro veriler üzerinden çıkarım

Sentetik epiderm üzerinde DNA dizisi çalışması ve kültürlenmiş insan saç ekşiplantlarılarındaki morfolojik çalışma ile üretilen verilerin kayda değer tutarlılığı aşağıdakileri not etmeye değerdir:

- Ki67 ile yüksek yaşlanma geciktirme faaliyeti, artan genel morfoloji (kök kını ve papilla), antioksidan selüler enzimler ve proliferasyonun PCNA markörleri faaliyete geçmiştir.
- Yapıştırma kompleksinin yüksek *de novo* protein sentezi (kolajen IV, laminin 5, vimentin, dezogleinler ve dezmokolinler).
- Hücre metabolizmasının (mitokondriyal enzimler) ve büyümeye aktivasyonunun (saç kılı yuvası ve sitokeratinler 10, 14 ve 16) belirgin uyarılması.

Yukarıdaki veriler saç morfojenezini teşvik eden ve kök kınının dermise ankorajının güçlendiren bir ürünün profili ile tutarlıdır.

Ürün dayanıklı olup, özellikle saça yerleştirilmiştir (folikül boyunca imüno-lokalizasyon, çevre dokuda yok).

In vivo çalışmalar

4 aylık placebo kontrollü klinik deney (DERMSCAN Laboratuvarları).

Prensibi

Sac dökülmesi problemi erkeklerde daha fazla görüldüğünden, söz konusu sorunun mevcut olduğu erkek deneklerle bir çalışma başlatılmıştır. Bir telojen dönemi tamamen kaplamak için 4 aylık bir çalışma süresi seçilmiştir.

Anajen dönemdeki saç miktarı ve telojen dönemdeki saç miktarının (A/T parametresi) zaman içinde saptanması ve gözlemlenmesi için videotrikogram metodu kullanılmıştır.

Protokol

- Dahil etme kriterleri

Yaşları 18 ile 50 arasında değişen Kafkasya orijinli ve saçlarının %20'den fazlasının telojen dönemde olduğu tespit edilen otuz beş erkek denek dahil edilmiştir.

- Hariç bırakma kriterleri

Vertekste gri saç. Kafa derisi hastalıkları.

Çalışmadan önceki 6 ay içinde kortikosteroidlerin, imünosupresanların veya retinoidlerin ya da bir hafta içinde anti-enflamatuarların alınması.

Son 3 ay içinde Minoxidil®'in yerel uygulaması veya topikal veya oral olarak alınarak veya tropik saç tedavisi şeklinde herhangi bir lokal 'saç kaybı önleyici' tedavisi.

Kafa derisinin topikal veya oral (çalışma başlamadan önce 4 hafta içinde günlük friksiyon olarak anti-seboreik, kepek önleyici) tedavisi.

Çalışma sırasında beslenme veya egzersiz alışkanlıklarının değiştirilmesi. Alkol ve tütünün aşırı kullanımı.

- Ürün uygulama

Ürün veya placebo yumuşak masaj kullanılarak baş cildine günde 2 kez uygulanmıştır.

PROCAPIL™ renksiz likit görünümlü olup %3 oranında sulandırılmış alkol losyonu olarak formüle edilmiştir. Plasebo ayırt edilemez nitelikte olmuştur (ek 1'de verilen formül).

- Uygunluk / Güvenlik

Uygunluk ve güvenlik kontrolleri tedavinin 4., 8. ve 12. haftalarında yapılmıştır.

T0 ve T4 ayları zaman noktalarında dermatolog tarafından kafa derisinin fiziki bir muayenesi yapılmış ve denek mülakatı ile güvenlik değerlendirilmiştir.

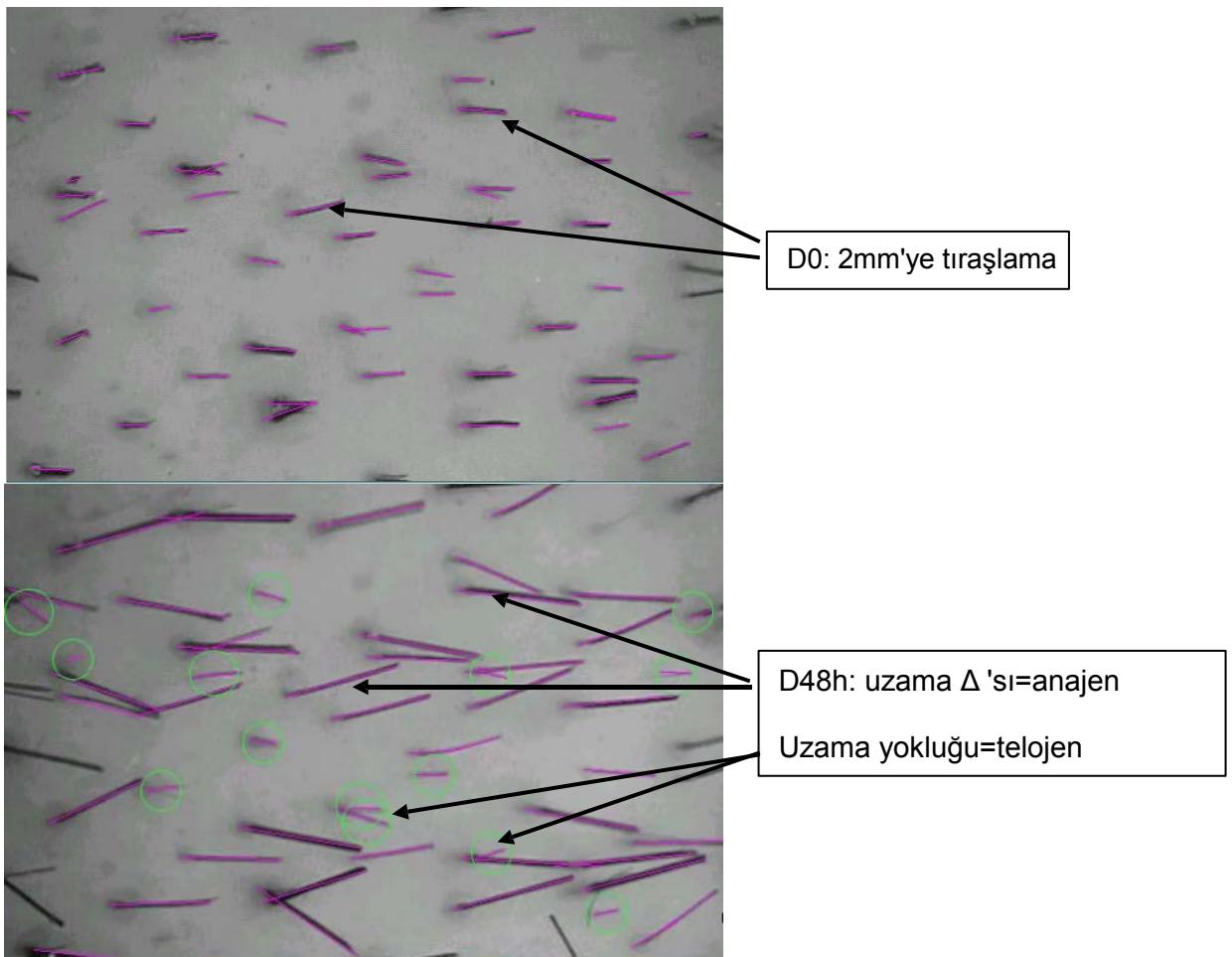
- Videotrikogram

Kullanılmış olan sistem bir dijital görüntü alma sisteme bağlanmış fiber optikli mobil 25X objektifin monte edilmiş olduğu MORITEX SCOPEMAN® MS-500 marka bir videomikroskopтур.

Görüntüler DERMSCAN Laboratuvarlarının geliştirmiş olduğu COUNT-HAIR® programı ile analiz edilmiştir.

İşaretleme sonrasında aynı tıraşlı saç bölgesinden (ortalama olarak, yaklaşık 1cm²/200 saç) T0'da ve 4 ay sonra görüntü alınmıştır.

İzlenen parametreler saçın boyu ve büyümeye oranı ve anajen aşamadaki saçların miktarı ve telojen aşamadaki saçları miktarı olmuştur.



- Sağ Örnekleri: Morfolojik analiz ve kolajen IV ve laminin 5'in imüno etiketlemesi.

T0'da ve çalışmanın sonunda cımbızlar kullanılarak alopesik bölgenin sınırlarından 24 adet saç örneklenmiştir. Tedavi gurubundaki 6 denek ve plasebo gurubundaki 6 kişi örneklemeye tabi tutulmuştur.

Sağlar, analiz için BIO-EC'e gönderilmeden önce (12 adet saç) Bouin sıvısı içinde sabitlenmiş veya (12 adet saç) hemen dondurulmuştur.

Sonuçlar

a) Klinik deney

Çalışmaya dahil edilen 35 denekten 18'i **PROCAPIL™** grubuna (37 ± 2 yıl) ve 17'si (38 ± 1 yıl) placebo grubuna tahsis edilmiştir. **PROCAPIL™** ve placebo gruplarına tahsis edilen denekler rastgele seçilmişlerdir.

- Güvenlik

PROCAPIL™ 4 aylık kullanım süresince tüm denekler tarafından çok iyi tolere edilmiştir.

- Videotrikogram

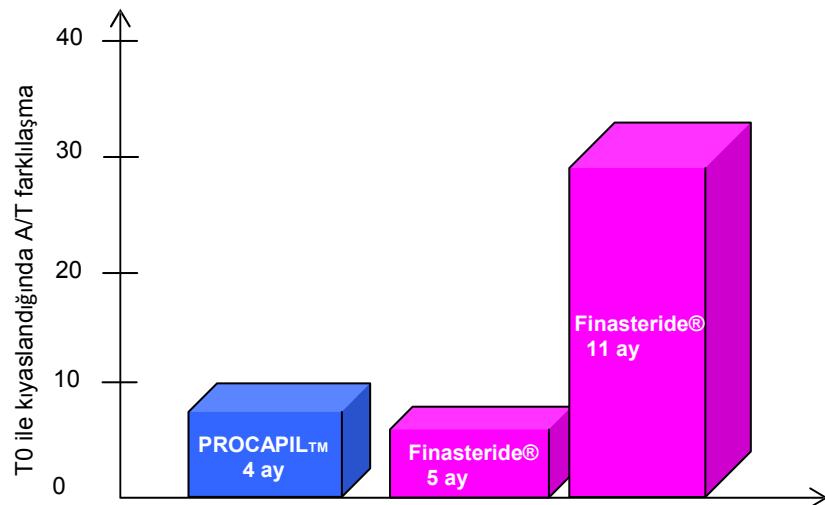
Klinik çalışmalar muhtelif değerlendirme kriterleri kullanarak saç derisi sağlığında bir tedavinin etkilerini ölçmeyi amaçlar. Saç yoğunluğu (saç adedi/cm²) büyümeye yeniden büyümeye iddiasındaki ürünler için kullanılır. Anajen ve telojen aşamalardaki (büyümeye veya kayıp) saç yüzdeleriyle birlikte bu yüzdelerin oranları daha çok saç derisi üzerindeki saç ankorajının ve saç canlılığını (hala) mevcudiyetine uyarlanır. Bu sonuncu parametreler söz konusu nedenle çalışma için seçilmişlerdir.

Anajen / telojen oranı

Aşağıdaki şekil başlangıçta ve 4 ay sonraki anajen/telojen oranının, 11 ay süre ile oral yolla kullanılan Finasteride® için yayınlanan verilerle (Van Neste ve ark. 2000) kıyaslamasını gösterir.

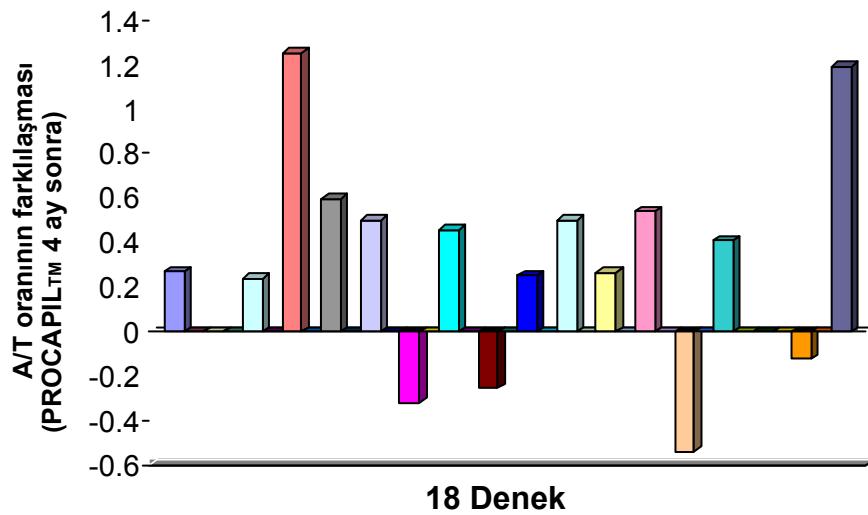
PROCAPIL™ tedavisinin 4 ay sonrasında gönüllüler anajen aşama saçlarının oranında T0'la karşılaştırıldığında kayda değer üstünlükte (+%10, p < 0.05) belirgin bir iyileşme göstermişlerdir. Placebo faal değildir. Oral yolla alınan Finasteride® için yayınlanan verilerle kıyaslandığında **PROCAPIL™**'in kayda değer bir aktivitesinin olduğunu gösterir.

Nitekim 5 ay sonra Finasteride® için A/T oranında (T0 ile kıyaslanınca) ilimli bir farklılaşma, 11 ay sonra %33'e ulaşan farklılaşma raporlanmaktadır.



PROCAPIL™ grubunda deneklerin %67'si A/T oranında bir gelişme göstermişlerdir ve 12 denekten 3'ü için A/T artışı (yeni saç miktarında artış) sırasıyla %31.2, 33.5 ve 46.3 olmuştur.

Aksine, placebo gurubunda anajen saçlarda bir azalma yönünde bir eğilim olmuştur.



Büyüme oranı

Çalışmanın başlangıcı ile bitimi karşılaştırıldığında 17 eneğin ortalama saç büyümeye hızında belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Fakat **PROCAPIL™** ile tedavi edilen grupta büyümeye oranında bir artış gösteren 8 gönüllüde gelismeye doğru bir eğilim görülmüştür.

Plasebo grubunda, ortalama büyümeye oranı düşüş eğilimli (-%3) olmuş ve deneklerin çoğunda herhangi bir gelişme görülmemiştir: 16 denekten 11'inde.

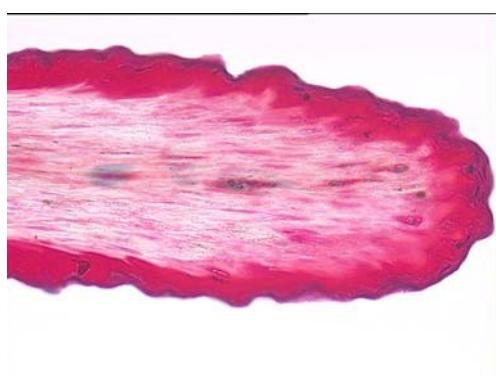
Bu sonuçlar, bir sonraki bölümde resimlerle kanıtlandığı üzere, ciltteki saç ankorajı faaliyeti sayesinde PROCAPIL™'in genel bağlamda saç dökülmesi ile ilgili güçlü bir moderatör olduğu çıkarımı yapmamıza yol açmıştır.

b) 4 ay sonra saçta gözlemlenen morfolojik değişimler

4 ay sonra gruplar arasında saçın yapısındaki farklılıklar telogen saç (çekerek koparılan örneklemme) kullanılarak seri olarak gözlemlenmiştir.

- 4 aylık zaman noktasında plaseboya karşı **PROCAPIL™'in** farklılıkları

PROCAPIL™ ile tedavi edilen grupta saç köklerinin çok daha fazla yapılandırıldığı görüldü:

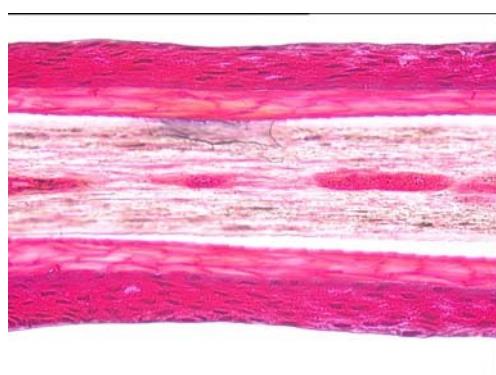


Plasebo T4 ay (kök)

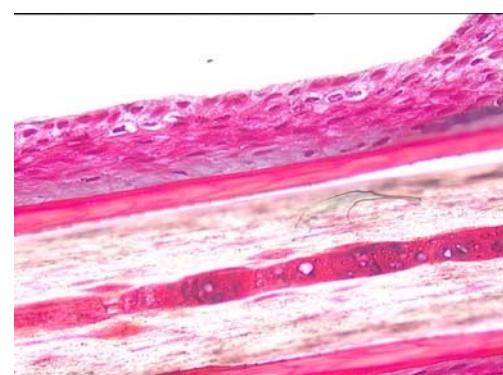


PROCAPIL™ T4 ay (kök)

Bunun ötesinde **PROCAPIL™** ile tedavi edilen saç iyi farklılaşmış hücre bazlı, iç saç kılı yuvası ilgili olarak çok net sabitlenmiş kök kinları ile birlikte ayrıca çok iyi bir kalitede dış arayüz (dermis içinde ankoraj) gösterir.



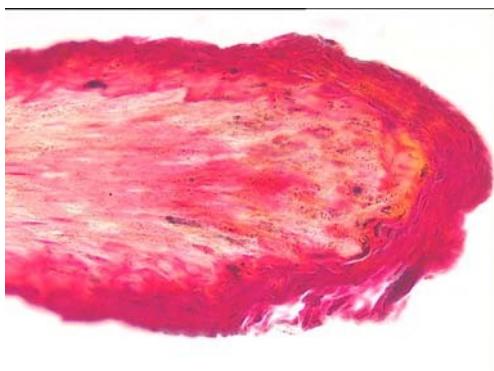
Plasebo T4 ay (kök kını)



PROCAPIL™ T4 ay (kök kını)

- Anajen ve telojen saçlar için T0 ile T4 ay arasındaki fark

Deneklerden birinde T0 ile T4 ay arasında göze çarpan değişiklikler gözlenmiştir. Aşağıda gösterildiği üzere telojen saçın kök bölgesi çok belirgin şekilde iyileşmiştir:



PROCAPIL™ T0 (kök)

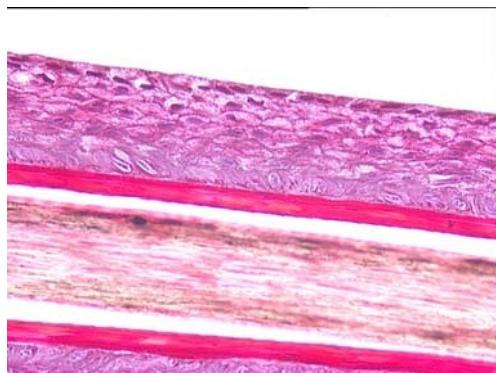


PROCAPIL™ T4 ay (kök)

Anajen saçların kök kinları da kalınlaşarak ve açıkça tanımlanan hücre bazlarıyla iyileşmiştir:



PROCAPIL™ T0 (kök kını)

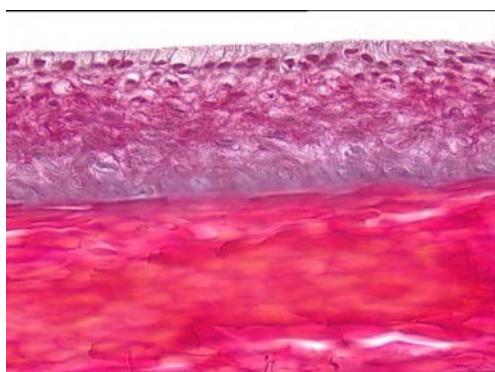


PROCAPIL™ T4 ay (kök kını)

PROCAPIL™ grubunda kök kını saçın dış tarafının üzerine optimum dermal-epidermal yapışmayı sağlayarak mükemmel yapılmış basal lamina ile yüksek kalitede gözlenmiştir.

İç kök kını tarafı üzerinde ise saç kılı yuvası bulunan ankoraj bölgeleri gözlenmiştir.

Aksine plasebo gurubunda bu iki bölge çok yapılmış değildir.



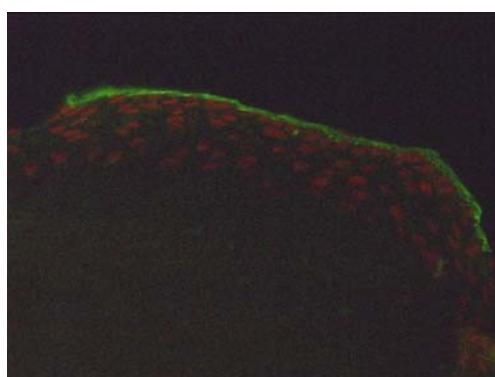
Plasebo T4 ay



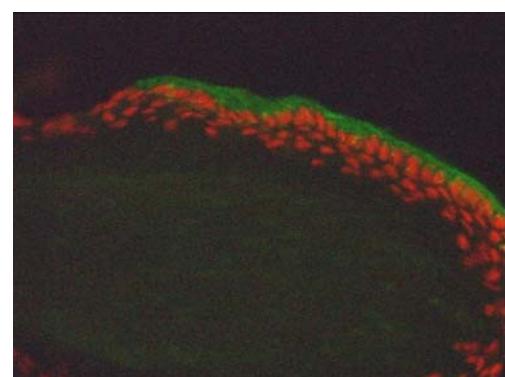
PROCAPIL™ T4 ay

Kolajen IV ve laminin 5 markörleri ile ilgili imünofluoransan bulgular önceki bulguları takviye etmiştir:

PROCAPIL™ grubundaki telojen köklerde daha büyük laminin 5 flüoresan kök kını gözlenmiştir.

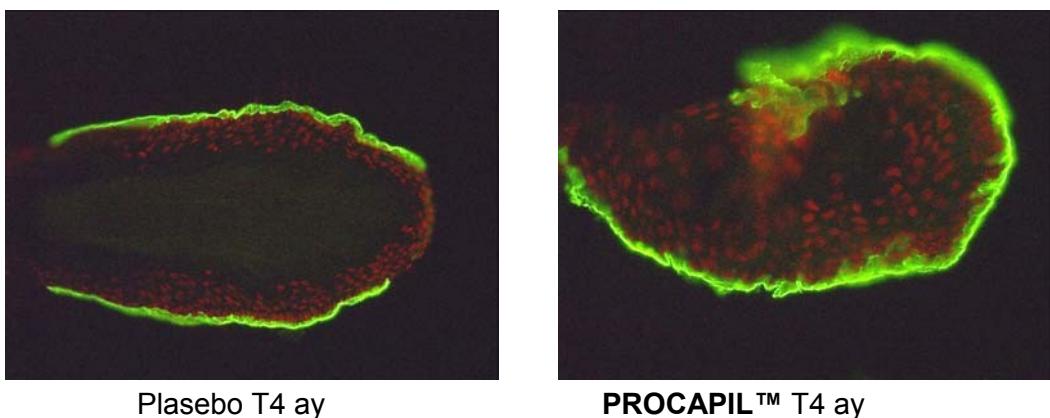


Plasebo T4 ay



PROCAPIL™ T4 ay

Ayrıca telojen kökün kolajen IV etiketlenmesi de **PROCAPIL™** gurubunda dahabelirgin olmuştur.



In vivo veriler üzerinden çıkarım

Tam bir telojen aşamayı kapsayan 4 aylık klinik deneyin sonuçları **PROCAPIL™** ile tedavi edilen gurupta oral Finastérider® tedaisi uygulanan tedaviye göre anajen/telojen oranında büyük bir artış göstermiştir.

Bu bulgu **PROCAPIL™** ve **PLASEBO** guruplarındaki birkaç denekten alınmış olan saç örnekleri konusundaki morfolojik bulgularla mükemmel şekilde aynı doğrultudadır:

Telojen saç üzerinde dermise iyi ankoraj için yapılanmış ve düzenli bir bazal lamina ile mükemmel bir kök kınının yeniden oluşumu yapılmıştır. Bu yapıştırma kompleks proteinlerinin: kolajen IV'ün ve laminin 5'indaha büyük mevcudiyeti ile teyit edilmiştir. İç kök kını saç kılı yuvası ve kın arasındaki yapışma motiflerini göstermiştir.

4. GENEL ÇIKARIM

PROCAPIL™, saç dökülmesinden sorumlu üç olguyu hedef alan bir potent Saç Dökülmesini Önleme kompleksidir:

- 5 **Redüktazi, testosteronu DHT'ye dönüştürür**
- **Yetersiz kan perfüzyonu**
- **Dermal papillada saç ankorajı başarısızlığı**

PROCAPIL™ birlikte hareket eden 3 aktif maddeden oluşur:

- **peptit Biyotinil-GHK, narenciyeden özütlenen bir flavonoid olan ve vazodilatör etkisine sahip tutunma**
- **proteini apijenin sayesinde saç ankorajı üzerinde eylem gösterir**
- **oleanolik asit, Loveyly Hemsleya köklerinden özütlenmiştir ve 5 α -redüktazi ile dihidrotestosteron üretimini inhibe eder.**

İnsan folikülleri üzerinde ve aktifleştirilen genlerin analiz edilmesiyle elde edilen *in vitro* veriler şunları göstermiştir:

- **Ürünün kalıcılığı saç kılı yuvası ve seçici yerleşiminde vis-à-vis niteliktedir.**
- **Vimentin, dezogleinler, dezmkollinler, laminin 5 ve kolajen IV tutunma proteinleri tarafından iyi yapılandırılmış yaşayan bir kök kını ile saç morfolojisinde gelişme**
- **Keratinositik çoğalma ve saç morfojenezi üzerinde potent aktivite**

Oldukça pozitif olan bu özelliklerin *in vivo* etkili olduğu görülmüştür:

Telojen evreyi kapsayan 4 aylık klinik deney PROCAPIL™ ile plaseboyu karşılaştırmış ve kompleksin belirgin saç dökülmesi önleyici aktivitesini doğrulamıştır:

- PROCAPIL™ grubundaki 18 gönüllüden %67'si ortalama anajen/telojen oranda ($p<0.05$), oral uygulama ile 5 aylık tedaviden sonra Finasteride® için rapor edilenle aynı aralıkta belirgin bir gelişim göstermiştir.4 aylık PROCAPIL™ kullanımından sonra bazı denekler %30 hatta 46'dan fazla bir gelişim göstermiştir.
- Çalışmanın başında ve sonunda alınan saç örneklerinin morfolojik ve imünohistolojik analizleri, telojen saç kökü, kök kını ve laminin 5 ile kolajen IV yoğunluklarının, plasebo grubunda gözlemlenenin aksine PROCAPIL™ grubunda belirgin bir şekilde gelişliğini göstermiştir.

Yukarıda yer alan sonuçlar dizisi, PROCAPIL™'in kök kını rejenerasyonu aracılığıyla dermiste telojen saç ankorajının artışını destekleyerek eylem gösterdiğinin onaylanmasılığını sağlamaktadır. Dolayısıyla, PROCAPIL™ saç dökülmesini yavaşlatır ve saç foliküllerinin sağlığını geliştirir.

Optimum etki için PROCAPIL™'in %3'lük konsantrasyonda kullanılmasını öneririz.

REFERANSLAR

- ALMOND-ROESLER B ve ark., 1997
 Cultured dermal papilla cells of the rat vibrissa follicle. Proliferative activity, adhesion and reorganization of the extra-cellular matrix in vitro.
Arch Dermatol Res., 289 (12), p698-704
- ANDERSSON S., 2001
 Steroidogenic enzymes in skin.
Eur J Dermatol., aug, 11 (4), p293-95
- BAYNE EK. ve ark., 1999
 Immunohistochemical localization of types 1 and 2 5-alpha reductases in human scalp.
Br J Dermatol., sep, 141 (3), p481-91
- BILLONI ve ark., 1997
 Expression of retinoid nuclear receptor superfamily members in human hair follicles and its implication in hair growth.
Act. Derm. Venerol., 77 (5), p350-5
- BOYERA N. ve ark., 1997
 Biphasic effects of Minoxidil on the prolifération and differentiation of normal human keratinocytes).
Skin Pharmacol., 10, p206-20
- COLIN A.B. ve ark., 1992
 Cellular and extracellular involvement in the regeneration of the rat lower vibrissa follicle.
Development, 114, p887-97 (1992).
- DALLOB AL. ve ark., 1994
 The effect of Finasteride, a 5 alpha reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and DHT concentrations in patients with male pattern baldness.
J Clin. Endocrinol. Metab. , sep, 79 (3), p 703-6
- FRIGG M ve ark., 1989
 Clinical study on the effect of biotin on skin conditions in dogs
Schweiz. Arch. Tierheilk., 131, p 621-25
- FRITSCHE A. ve ark., 1991
 Pharmakologische wirkungen von biotin auf epidermiszellen
Schweiz. Arch. Tierheilk., 133, p 277-83
- GARROD ve ark., 2002
 Desmosomal adhesion: structural basis, molecular mechanism and regulation.
Mol Membr Biol , Apr, 19 (2), p 81-94

GERST C ve ark., 2002

Type-1 steroid 5 α -reductase is functionnally active in hair follicle as evidenced by new selective inhibitors of either type -1 or type -2 human steroid 5 α -reductase

Exp Dermatol, 11, p52-8

HANAKAWA Y, 2002

Expression of desmoglein 1 compensates for genetic loss of desmoglein 3 in keratinocyte adhesion.

J Invest dermatol., Jul, 119 (1), p27-31

JAHODA C. ve ark., 1992

Changes in fibronectin,laminin and type IV collagen distribution relate to basement membrane restructuring during the rat vibrissa follicle hair growth cycle.

J Anat, 181, p 47-60

JONAK C ve ark., 2002

Subcorneal colocalization of the small heat shock protein, HSP27, with keratins and proteins of the cornified envelope.

Br J Dermatol., Jul, 147 (1), p13-9

KROHN ve ark., 2003

1,25(OH)(2)D(3) and Dihydrotestoste Interact to regulate Proliferation and Differentiation of Epiphyseal Chondrocytes.

Calcif. Tissue Int. 2003 Jul. 24

MAQUART FX, ve ark., 1999

Régulation de l'activité cellulaire par la matrice extracellulaire : le concept de Matrikines

Journal de la Société de Biologie, 193, (4), p 423

NUBER UA ve ark., 1996

Patterns of desmocollins synthesis in human epithelia: immunolocalization of desmocollin 1 and 3 in special epithelia and in cultured cells

Eur J Cell Biol, sep, 71 (1), p1.13

PAUS R., 1999

A comprehensive guide for the recognition and classification of distinct stages of hair follicle morphogenesis.

The Society for Invest. Dermatol.

PHILPOTT MP, ve ark., 1996

Whole Hair Follicule culture

Dermatologic Clinics, oct, 14 (4), p595-607

VAN NESTE D ve ark., 2000

Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia.

British J of Dermatol., 143, p804-10

ROUSSELLE P, 2003

Laminine 5 et réparation de l'épiderme.

COBIP, Séminaire d'enseignement, LYON, 2003

SAWAYA ME ve ark., 2001

Androgen responsive genes as they affect hair growth.

Eur J Dermatol., Aug, 11 (4), p304-8

SHELLEY W.B. ve ark., 1985

Uncombale hair syndrome: observations on response to Biotin and occurrence in sibblings with ectodermal dysplasia.

J Am Acad Dermatol, 13 (97), p97-102

SUORMALA T ve ark., 2002

Biotin-dependent carboxylase activities in different CNS and skin-derived cells, and their sentivity to biotin-depletion.

Int J Vitam Nutr Res , 72 (4),p278-86

TAMIOLAKIS D ve ark., 2001

Expression of laminin , type IV collagen and fibronectin molecules is related to embryonal skin and epidermal appendage morphogenesis.

Clin Exp Obstet Gynecol, 28 (3), p179-82

ZHANG YH ve ark., 2000

Endothelium – dependent vasorelaxant and antiproliferative effects of apigenin.

Gen. Phamacol., 35 (6), p341-347

WARREN R ve ark., 1992

Improved method for the isolation and cultivation of human scalp dermal papilla.

JJ Invest. Dermatol., 98 (5), p 693.

EK**Klinik deney için kullanılan formülasyonlar**

Başlangıç materyali	INCI adı	Tedarikçi	Plasebo %	Ürün %
<u>1. Aşama</u>				
Demineralize su	Water (Aqua)		Yet. 100	Yet. 100
Sitrik asit	Citric Acid		0.26	0.26
Sodyum sitrat	Sodium Citrate		1.20	1.20
Inkrokuat CTC 30	Cetrimonium Chloride	Croda	1.00	1.00
<u>2. Aşama</u>				
Etanol	Ethanol		8.00	8.00
Parfüm	Fragrance		Yet.	Yet.
Krillet 1	Polysorbate 20	Croda	0.40	0.40
<u>3. Aşama</u>				
PROCAPIL™	(bkz. Özeti)	SEDERMA	-	%3
PROCAPIL™ eksipiyan			%3	-

Cosmetic

ACTIVE

Sederma SAS

29, rue du Chemin Vert
F-78612 Le Perray en Yvelines
Tel ++ 33 1 34 84 10 10
Faks ++ 33 1 34 84 11 30
sederma@sederma.frwww.sederma.fr

Sederma, Inc.

300-A Columbus Circle
Edison, NJ 08837 ABD
Tel ++ (732) 692 1652
Faks ++ (732) 417 0804
[sederma-](mailto:sederma-usa@croda.com)
www.croda.comusa.croda.com

Sederma GmbH

Herrenpfad-Süd 33
41334 Nettetal Almanya
Tel ++ 49 21 57 817318
Faks ++ 49 21 57 817361
sederma@sederma.de
www.sederma.de



Sederma © 2004-2009

Croda International Plc. üyesidir