

Προπυλενογλυκόλη: ο καλύτερος διαλύτης για τη μινοξιδίλη;

Alfredo ROSSI *, Marta MUSCIANESE, Alessandro FEDERICO,
Francesco MAGRI, Gemma CARO, Maria C. FORTUNA

Τμήμα Δερματολογίας, Τομέας Κλινικής Παθολογίας, Αναισθησιολογίας και Καρδιαγγειακών Επιστημών, Πολυκλινική Umberto I, Πανεπιστήμιο Sapienza, Ρώμη, Ιταλία

*Υπεύθυνος συγγραφέας: Alfredo Rossi, Τμήμα Δερματολογίας, Τομέας Κλινικής Παθολογίας, Αναισθησιολογίας και Καρδιαγγειακών Επιστημών, Πολυκλινική Umberto I, Πανεπιστήμιο Sapienza, Ρώμη, Ιταλία. E-mail: alfredo.rossi@uniroma1.it

Περίληψη

Η τοπική αγωγή με μινοξιδίλη αποτελεί σήμερα τη θεραπεία πρώτης γραμμής για την ανδρογενετική αλωπεκία. Διατίθεται ένα πλήθος οργανικών ενώσεων για να εξασφαλιστεί η σταθεροποίηση και η διαλυτοποίηση της μινοξιδίλης, ωστόσο η ισχύς διαλυτοποίησης κάθε συνδιαλύτη είναι διαφορετική. Ο πιο συχνός διαλύτης που χρησιμοποιείται για τοπικά παρασκευάσματα μινοξιδίλης είναι η προπυλενογλυκόλη (PG), η οποία ανήκει στις γλυκόλες, μια μεγάλη κατηγορία αλκοολών. Σύμφωνα με την εμπειρία των συγγραφέων, η PG είναι ο καλύτερος διαλύτης για τοπικά σκευάσματα μινοξιδίλης, ωστόσο άλλοι διαλύτες χρησιμοποιούνται πιο συχνά σε γαληνικά σκευάσματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων παρενεργειών στο δέρμα. Από την άλλη, η ημερομηνία λήξης τους είναι μικρότερη λόγω της χαμηλότερης σταθερότητας της μινοξιδίλης. Χάρη στη διαθεσιμότητα προϊόντων PG χαμηλής συγκέντρωσης που σχετίζονται με καλύτερη ανεκτικότητα και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αλλεργικής και ερεθιστικής δερματίτιδας εξ επαφής, κατά τη γνώμη μας, αυτά, προς το παρόν, αντιπροσωπεύουν την καλύτερη επιλογή.

(Αναφορά αυτού του άρθρου ως: Rossi A, Muscianese M, Federico A, Magri F, Caro G, Fortuna MC. Propylene glycol: the best solvent for minoxidil? Esperienze Dermatol 2020;22:000-000. DOI: 10.23736/S 1128-9155.20.00499-9)

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Προπυλενογλυκόλη, μινοξιδίλη, αλωπεκία.

Η ανδρογενετική αλωπεκία είναι μια συχνή, προοδευτική μορφή τελικής τριχόπτωσης σε άνδρες και γυναίκες. Χαρακτηρίζεται από μια επαρκώς καθορισμένη κατανομή της τριχόπτωσης που περιλαμβάνει το πρόσθιο, το μέσο, και το κροταφικό μέρος του τριχωτού της κεφαλής, καθώς και την κορυφή. Σε γυναίκες που πάσχουν από ανδρογενετική αλωπεκία, τα μαλλιά γίνονται πιο λεπτά σε όλη την κεφαλή χωρίς εξασθένιση της μετωπιαίας γραμμής.¹

Η τοπική αγωγή με μινοξιδίλη αποτελεί σήμερα τη θεραπεία πρώτης γραμμής για την ανδρογενετική αλωπεκία. Αυτή η ουσία είναι γνωστή για περισσότερο από 30 χρόνια και εξακολουθεί να αντιπροσωπεύει τον χρυσό κανόνα για αυτήν την πάθηση. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της είναι ακόμα ασαφής. Επηρεάζει τον κύκλο ζωής των τριχοθυλακίων και προάγει την ανάπτυξη των τριχών, αυξάνοντας και μειώνοντας τη διάρκεια της αναγεννούσας και τελογενούς φάσης αντίστοιχα, ενώ διευρύνει τα μικροσκοπικά τριχοθυλάκια.

Η μινοξιδίλη είναι ουσία αγγειοδιασταλτική που ενεργοποιεί τους διαύλους καλίου. Η δράση της επιτρέπει την παροχή μεγαλύτερης ποσότητας οξυγόνου, αίματος και θρεπτικών συστατικών στο θυλάκιο.²

Το 2002, η μεγαλύτερη τυχαίοποιημένη δοκιμή συνέκρινε την τοπική μινοξιδίλη 5% με την τοπική μινοξιδίλη 2%, καταδεικνύοντας ότι το σκεύασμα 5% είναι σημαντικά πιο αποτελεσματικό, παρόλο που ο κνησμός και ο τοπικός ερεθισμός είναι περισσότερο συχνά.³

Είναι ευνόητο ότι για την παρασκευή της μινοξιδίλης απαιτείται η σταθερότητα και η διαλυτότητα της ουσίας, διαφορετικά η καθίζηση των κρυστάλλων μινοξιδίλης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητάς της. Στην πραγματικότητα, η μινοξιδίλη υπό τη μορφή κρυστάλλων δεν μπορεί να εξαπλωθεί προς τα κύτταρα-στόχους και τους ιστούς.⁴

Πράγματι, απαιτείται ένας συνδιαλύτης, που θα εξασφαλίζει τη σταθεροποίηση και τη διαλυτοποίηση της μινοξιδίλης.

Διατίθεται ένα πλήθος οργανικών ενώσεων για τον σκοπό αυτό, ωστόσο η ισχύς διαλυτοποίησης κάθε συνδιαλύτη είναι διαφορετική.

Η γλυκερόλη, που ονομάζεται επίσης γλυκερίνη, είναι μια υγροσκοπική ουσία που έχει την εμφάνιση άχρωμου, άοσμου, παχύρρευστου υγρού. Έχει οσμωτικές, λιπαντικές και ενυδατικές ιδιότητες. Ως εκ τούτου, έχει χρησιμοποιηθεί σε τοπικά σκευάσματα. Ωστόσο, η γλυκερόλη δεν έχει ευχάριστη υφή λόγω των χημικών χαρακτηριστικών της και δεν είναι ο καλύτερος συνδιαλύτης για τοπικά διαλύματα που πρέπει να εφαρμόζονται στο τριχωτό της κεφαλής, επομένως με την πάροδο του χρόνου έχει αντικατασταθεί από άλλες ουσίες.

Μια άλλη ουσία είναι ο μονοαιθυλαιθέρας διαιθυλενογλυκόλης, μια άχρωμη αλκοόλη που χρησιμοποιείται συνήθως ως πρωτικός διαλύτης σε καλλυντικά προϊόντα: σαπούνια, βαφές και διαδερμικά, οφθαλμικά, στοματικά, ενδορινικά συστήματα χορήγησης. Χρησιμοποιείται ως συνδιαλύτης της μινοξιδίλης, ωστόσο σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο υπερτρίχωσης και υπότασης λόγω του συστηματικού ρυθμού απορρόφησης της μινοξιδίλης.

Ο πιο συχνός διαλύτης που χρησιμοποιείται για τοπικά παρασκευάσματα μινοξιδίλης είναι η προπυλενογλυκόλη (PG), η οποία ανήκει στις γλυκόλες, μια μεγάλη κατηγορία αλκοολών. Το πιο απλό και το πιο τοξικό μέλος της κατηγορίας είναι η αιθυλενογλυκόλη, ωστόσο και τα άλλα μέλη, όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη, μπορεί να προκαλέσουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αναφυλαξία, κνίδωση, αγγειοίδημα και άσθμα.⁵⁻⁸

Η προπυλενογλυκόλη, που ονομάζεται επίσης 1,2-διϋδροξυπροπάνιο, 1,2 προπανοδιόλη, μεθυλογλυκόλη και τριμεθυλογλυκόλη, χρησιμοποιείται συχνά σε ένα ευρύ φάσμα καλλυντικών, σε οδοντόκρεμες, αποσμητικά sticks, φάρμακα και τρόφιμα. Χάρη στις φυσικές της ιδιότητες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαλύτης, σταθεροποιητής γαλακτώματος, υγραντικό

και αντιμικροβιακός παράγοντας, παράγοντας περιποίησης δέρματος, παράγοντας μείωσης του ιδρώδους.⁹

Η PG είναι μια παχύρρευστη, άχρωμη και άοσμη ουσία που διεισδύει ταχέως στο ανθρώπινο δέρμα, αποτελώντας έναν άριστο φορέα για τοπικά παρασκευάσματα. Καθώς ιστορικά χρησιμοποιείται σε τοπικά σκευάσματα μινοξιδίλης, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως άλλες γλυκόλες.

Στην πραγματικότητα, η PG έχει μακράν αναγνωριστεί ως δυναμικό αλλεργιογόνο εξ επαφής και η πρώτη μελέτη σε επιδερμικές δοκιμασίες με επικόλληση επιθεμάτων (patch), συμπεριλαμβανομένης της PG, πραγματοποιήθηκε σχεδόν πριν από 70 χρόνια, το 1952.¹⁰

Η τοπική έκθεση σε PG μπορεί να προκαλέσει τόσο αλλεργική ευαισθητοποίηση όσο και πρωτοπαθείς ερεθιστικές δερματικές αντιδράσεις, ενώ η από του στόματος λήψη μπορεί να προκαλέσει κνίδωση και συστηματική δερματίτιδα εξ επαφής.^{9,11,12}

Η PG αποτελεί μια αμφιλεγόμενη ουσία στις τυπικές επιδερμικές δοκιμασίες με επικόλληση επιθεμάτων λόγω της ερεθιστικής της δράσης, ενώ και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της επιδερμικής δοκιμασίας με PG μπορεί να είναι δύσκολη. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ότι οι ασθενείς αντιδράσεις της PG μπορεί να είναι σχεδόν εξ ολοκλήρου ερεθιστικές και όχι αλλεργικές εκδηλώσεις, λόγω της ευαισθητοποιητικής δράσης της.¹³

Για το λόγο αυτό, η βέλτιστη συγκέντρωση PG στην επιδερμική δοκιμασία και τα διαστήματα ερμηνείας των αποτελεσμάτων αποτελούν αντικείμενο συζήτησης εδώ και πολύ καιρό. Ως εκ τούτου, είναι αδύνατο να προσδιοριστεί μια ιδανική συγκέντρωση στην επιδερμική δοκιμασία που επιτρέπει με βεβαιότητα τη διαφοροποίηση μεταξύ ερεθιστικών και αλλεργικών αντιδράσεων. Συμπερασματικά, η συγκέντρωση 30% της ουσίας στην επιδερμική δοκιμασία επιλέχθηκε ως το πιο σχετικό ποσοστό, δεδομένου ότι στα τοπικά προϊόντα η ποσότητα PG είναι συνήθως μεγαλύτερη από 30%.¹⁴

Η κλινική πορεία της δερματικής αντίδρασης μπορεί να βοηθήσει τον γιατρό να διαπιστώσει τη φύση του αποτελέσματος της επιδερμικής δοκιμασίας: η εμφάνιση μεταγενέστερης επιδείνωσης σε διάστημα 96 ωρών υποδηλώνει αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής και όχι μια ερεθιστική κατάσταση.

Παρολ' αυτά, ανεξάρτητα από τη φύση των αντιδράσεων, τόσο η ερεθιστική όσο και η αλλεργική δερματίτιδα είναι κλινικά σημαντικές για τους πάσχοντες ασθενείς.

Σπάνια παρατηρούνται διασταυρούμενες αντιδράσεις με την 1,3-βουτυλενογλυκόλη και δεν διαπιστώνεται σαφής διασταυρούμενη αντίδραση με την πολυαιθυλενογλυκόλη, αν και έχει περιγραφεί διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ προπυλενογλυκόλης και εξυλενογλυκόλης.¹⁵

Τα δεδομένα της NACDG (North American Contact Dermatitis Group) έδειξαν ότι το Βάλσαμο του Περού (24,8%), το μείγμα αρωμάτων (17,0%) και η φορμαλδεΐδη (16,9%) είναι οι πιο συχνές ταυτόχρονα με την PG θετικές επιδερμικές δοκιμασίες.¹⁶

Τα πιο αποτελεσματικά σκευάσματα μινοξιδίλης 5% περιέχουν συνήθως περίπου 50% συγκέντρωση PG, επομένως είναι μετά βεβαιότητας λιγότερο ανεκτά από τα διαλύματα 2%, τα οποία περιέχουν λιγότερη ποσότητα PG. Τα σκευάσματα με βάση τη μινοξιδίλη 5% με χαμηλή συγκέντρωση PG είναι επιθυμητά και η συγκέντρωση περίπου 30%, το ίδιο ποσοστό που δοκιμάστηκε στην επιδερμική δοκιμασία, θα μπορούσε να είναι η καλύτερη επιλογή.

Οι Dominique et al.¹⁷ έχουν δείξει ότι το σκεύασμα με βάση τη μινοξιδίλη 5% με μειωμένο ποσοστό PG παρουσιάζει παρόμοια διάχυση διαλύματος μινοξιδίλης 5% με υψηλότερη συγκέντρωση PG.

Αυτό το σκεύασμα μινοξιδίλης 5% με χαμηλή συγκέντρωση PG που διατίθεται στην αγορά, συσχετίζεται με λιγότερη λιπαρότητα, καλύτερη ανεκτικότητα και αποδοχή για χρήση σε καλλυντικά, με μικρότερη συχνότητα τόσο της δερματίτιδας εξ επαφής όσο και της ερεθιστικής δερματίτιδας.

Σύμφωνα με την εμπειρία των συγγραφέων, το PG είναι ο καλύτερος διαλύτης για τοπικά σκευάσματα μινοξιδίλης, ωστόσο, άλλοι διαλύτες χρησιμοποιούνται πιο συχνά σε γαληνικά σκευάσματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο δέρμα. Από την άλλη, η ημερομηνία λήξης τους είναι μικρότερη λόγω της χαμηλότερης σταθερότητας της μινοξιδίλης.

Χάρη στη διαθεσιμότητα προϊόντων PG χαμηλής συγκέντρωσης που συσχετίζονται με καλύτερη ανεκτικότητα και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αλλεργικής και ερεθιστικής δερματίτιδας εξ επαφής, κατά τη γνώμη μας, αυτά, προς το παρόν, αντιπροσωπεύουν την καλύτερη επιλογή.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine* 2017;57:9-17.
2. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2012;6:130-6.
3. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, Koperski JA, Swinehart JM, Tschen EH, et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:377-85.
4. Barbareschi M. The use of minoxidil in the treatment of male and female androgenetic alopecia: a story of more than 30 years. *G Ital Dermatol Venereol* 2018;153:102-6.
5. Stollman N, Manten HD. Angioedema from oral polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Gastrointest Endosc* 1996;44:209-10.
6. Schuman E, Balsam PE. Probable anaphylactic reaction to polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Gastrointest Endosc* 1991;37:411.
7. Pariente EA, Piot M, Delvert D, Benichou M, Barbe S. [Asthma and skin rash after preparation to colonoscopy with a flavored polyethylene glycol solution]. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16:61 4-5. French.
8. Coschieri M, Philippon A, Longo F, Carmignani S, Quinsat D, Dor JF. [Urticaria after ingestion of polyethylene glycol]. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:538. French.

9. Fiume MM, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler D, et al. Safety assessment of propylene glycol, tripropylene glycol, and PPGs as used in cosmetics. *Int J Toxicol* 201 2:31 (Suppl):245S-60S.
10. Warsaw TG, Herrmann F. Studies of skin reaction to propylene glycol. *J Invest Dermatol* 1952;19:423-30.
11. Catanzaro JM, Smith JG Jr. Propylene glycol dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:90-5.
12. Hannuksela M, Piriälä V, Salo OP. Skin reactions to propylene glycol. *Contact Dermat* 1975; 1:11 2-6.
13. Lowther A, McCormick T, Nedorost S. Systemic contact dermatitis from propylene glycol. *Dermatitis* 2008;19:105-8.
14. McGowan MA, Scheman A, Jacob SE. Propylene Glycol in Contact Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatitis* 2018;29:6-12.
15. Spoerl D, Scherer K, Bircher AJ. Contact urticaria with systemic symptoms due to hexylene glycol in a topical corticosteroid: case report and review of hypersensitivity to glycols. *Dermatology* 2010;220:238-42.
16. Warsaw EM, Botto NC, Maibach HI, Fowler JF Jr, Rietschel RL, Zug KA, et al. Positive patch-test reactions to propylene glycol: a retrospective cross-sectional analysis from the North American Contact Dermatitis Group, 1996 to 2006. *Dermatitis* 2009;20:14-20.
17. Va Neste D, Garnier-Lyonnet S. Minoxidil: quai è la novità del 2010 in Belgio? *Dermatologie actualité*. Setiembre - ottobre 2010.

Σύγκρουση συμφερόντων.— Οι συγγραφείς βεβαιώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με οποιονδήποτε χρηματοπιστωτικό οργανισμό σχετικά με το υλικό που εξετάζεται στο χειρόγραφο.

Εισηγήσεις συγγραφέων.— Όλοι οι συγγραφείς διάβασαν και ενέκριναν την τελική έκδοση του χειρογράφου.

Ιστορικό.— Αποδοχή χειρογράφου: 13 Ιουλίου 2020. - Παραλαβή χειρογράφου: 3 Ιουλίου 2020.