



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

JOSIANA BEATRIZ BARBOSA ARAÚJO

DESENVOLVIMENTO DE GEL DE MINOXIDIL PARA USO TÓPICO

FORTALEZA

2018

JOSIANA BEATRIZ BARBOSA ARAÚJO

DESENVOLVIMENTO DE GEL DE MINOXIDIL PARA USO TÓPICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca.

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A689d Araújo, Josiana Beatriz Barbosa.
Desenvolvimento de gel de minoxidil para uso tópico / Josiana Beatriz Barbosa Araújo. – 2018.
50 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, , Fortaleza, 2018.
Orientação: Prof. Dr. Said da Cruz Fonseca.

1. minoxidil. 2. cosmético. 3. gel. 4. estabilidade. I. Título.

CDD

JOSIANA BEATRIZ BARBOSA ARAÚJO

DESENVOLVIMENTO DE GEL DE MINOXIDIL PARA USO TÓPICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de farmacêutica.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Saíd Gonçalves da Cruz Fonseca (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira (Examinadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farm. Emidio Alves dos Santos Filho (Examinador)
Farmácia Escola UFC

AGRADECIMENTOS

A Deus que sempre me ilumina, me guia e me deu energia para chegar até aqui.

Ao meu pai, Francisco Josinete Souza Araújo, e à minha mãe, Ana Beatriz Nogueira Barbosa Araújo, meus maiores exemplos de vida, que me apoiam em cada passo por mais difícil que o caminho seja. Que me ensinaram e proporcionaram todas as possibilidades para o meu sucesso.

Ao meu irmão, Anderson Barbosa Araújo, que me apoiou e me ajudou por toda a minha vida e perturbou meu juízo em alguns momentos.

Ao Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca, por ter acreditado em mim e me ajudado desde o quarto semestre do curso, por ter me acalmado quando os experimentos não saiam como o planejado e, principalmente, por ter sido amigo. Aos examinadores: Farm. Emidio Alves dos Santos Filho, por ter acreditado em mim desde o primeiro semestre, e juntamente com a Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira por aceitarem o convite de participar dessa banca.

Aos meus amigos da UFC, que enxugaram minhas lágrimas quando foi preciso, me fizeram sorrir nos momentos mais difíceis e estiveram ao meu lado nos momentos bons, sempre se fazendo presente, em especial Luanna Loyola Lima, Maria Emilia Pessoa Farias e Mateus Nóbrega de Freitas.

Aos colaboradores internos do Laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará.

À Farmácia Escola da UFC, por ter dado a minha primeira oportunidade na carreira de farmacêutica e por ter doado insumos, embalagens e equipamento necessários para que a pesquisa fosse executada com sucesso.

À Universidade Federal do Ceará, com ênfase nos professores do Departamento de Farmácia e do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, por terem dado o melhor de si para que eu pudesse construir meus conhecimentos técnicos e habilidades humanas para me tornar uma melhor profissional.

Seja o vento que espalha a mudança.

(Autor Desconhecido)

RESUMO

O minoxidil foi descoberto em 1965 por ter ação vaso dilatadora e ser bastante eficaz no tratamento das formas mais graves e resistentes da hipertensão, porém seu efeito adverso de causar hipertricose o tornou útil para os casos de alopecia. Atualmente existem no mercado formulações de gel e loções de minoxidil para tratamento de alopecia na barba a preços elevados produzidos principalmente por farmácia de manipulação. Com o intuito de proporcionar a redução dos custos no preparo de uma formulação de gel de minoxidil 5% o estudo teve como objetivo avaliar a estabilidade química e física do produto sob efeito da temperatura e da embalagem. Foram elaboradas curvas de calibração do minoxidil e avaliada a degradação forçada sob efeito de ácido, base e oxidante, acompanhando a evolução por CCD e espectrofotometria. Foi determinado o comportamento reológico e espalhabilidade de diferentes formulações de gel-base e quantificados os efeitos de polímero e solvente a partir de planejamento fatorial. As amostras do produto final foram analisadas em relação à viscosidade, espalhabilidade e ao teor do minoxidil. A avaliação dos resultados de degradação e da curva de calibração revelou que o minoxidil é mais facilmente degradado por reação oxidativa. Quanto ao planejamento fatorial observou-se uma significativa interação entre o etanol e o polímero favorecendo o aumento da viscosidade das formulações e consequentemente também exerce influência diminuindo a espalhabilidade. A composição da formulação atendeu a expectativa cosmética ideal para uso tópico que é uma boa espalhabilidade e viscosidade o suficiente para que torne adequada a extrusão do material da embalagem. O estudo de estabilidade mostrou que a formulação deve ser acondicionada em bisnaga de alumínio e em temperatura ambiente.

Palavras-chaves: minoxidil, cosmético, gel, estabilidade

ABSTRACT

Minoxidil was discovered in 1965 due to its vasodilator mechanism of action and thus very effective at treating the most severe and resistant hypertension, although its adverse effect of inducing hypertrichosis turned it useful for treating alopecia. Nowadays, minoxidil is available on the market, at high prices, in both gel and lotion formulations, produced especially by compounding pharmacies, to treat beard alopecia. In order to lower the costs of preparing the 5% gel formulation of minoxidil, the main objective of this paper was to evaluate the chemical and physical stability of this product under different temperature and packaging conditions. This study elaborated calibration curves for minoxidil, evaluated the forced decay under acidic, alkaline and oxidizing conditions, accompanying the evolution of the process by TLC and spectrophotometry analysis. The rheological behavior of several gel-basis formulations as well as their capacity of being spread were determined and the polymer and solvent effects were quantified by factorial experiment. The final samples of the product were analyzed regarding their viscosity, capability of being spread and minoxidil concentration. The evaluation of the decay results and the calibration curves showed that minoxidil degraded more easily by oxidative reactions. As of the factorial experiment, an expressive interaction between the ethanol and the polymer was observed, which increased the formulations' viscosity and, therefore, influenced on the reduction of their capability of being spread. The formulation composition reached the ideal cosmetic expectation for topical use, which are good capacity of being spread and enough viscosity to allow the extrusion of the material from its packaging. This study showed the formulation should be packed in aluminum tubes and at room temperature.

Keywords: Minoxidil. Cosmetic. Gel. Stability

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| 1. Figura 1 – Fórmula estrutural do minoxidil | 12 |
| 2. Figura 2 – Degradação do minoxidil em meio ácido, básico e oxidativo | 31 |
| 3. Figura 3 – Placa de CCD com o perfil de degradação do minoxidil | 32 |
| 4. Figura 4 – Bisnagas de alumínio acondicionadas em estufa no tempo T120 | 39 |
| 5. Figura 5 – Filme formado dentro da bisnaga de alumínio no tempo T120 | 39 |
| 6. Figura 6 – Exposição do material contido nas bisnagas de alumínio acondicionadas em estufa no tempo T120 | 40 |
| 7. Figura 7 – Aspecto visual das formulações em tempo T30 | 41 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| 1. Gráfico 1 – Espectros de absorção UV de minoxidil | 29 |
| 2. Gráfico 2 – Curva de calibração do minoxidil a 232nm e a 281nm | 30 |
| 3. Gráfico 3 – Espectros de absorção UV de minoxidil em amostras de degradação | 33 |
| 4. Gráfico 4 – Doseamento de minoxidil em amostras de degradação | 33 |
| 5. Gráfico 5 – Espalhabilidade de seis formulações de gel-base | 34 |
| 6. Gráfico 6 – Comportamento reológico de seis formulações de gel-base | 35 |
| 7. Gráfico 7 – Influência de etanol e HPMC sobre a espalhabilidade com peso de 72,34g (placa 1) | 36 |
| 8. Gráfico 8 – Influência de etanol e HPMC sobre a viscosidade em 30rpm | 37 |
| 9. Gráfico 9 – Doseamento de gel de minoxidil 5% em zero a 120 dias | 42 |
| 10. Gráfico 10 – Espalhabilidade de gel de minoxidil 5% em zero a 120 dias | 43 |
| 11. Gráfico 11 – Viscosidade de gel de minoxidil 5% em zero a 120 dias | 44 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| 1. Tabela 1 – Pesquisa de preço de mercado | 18 |
| 2. Tabela 2 – Planejamento fatorial com variação de HPMC (polímero) e etanol (solvente).. | 25 |
| 3. Tabela 3 – Combinação da composição das formulações | 26 |
| 4. Tabela 4 – Composição centesimal do gel de minoxidil 5% | 38 |
| 5. Tabela 5 – Velocidade de degradação nas condições de armazenamento do gel de minoxidil | 43 |

SUMÁRIO

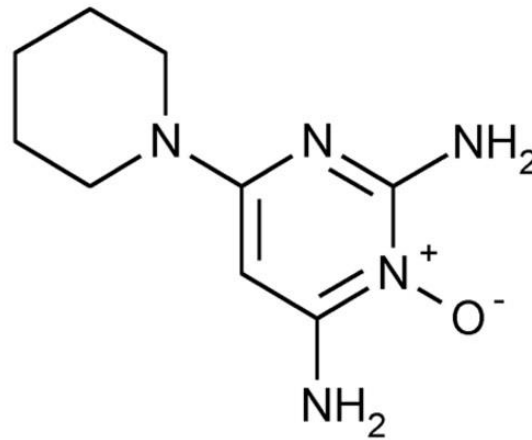
| | | |
|-----------|---|----|
| 1. | INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 | Minoxidil | 12 |
| 1.2 | Géis | 13 |
| 1.3 | Anatomia e fisiologia da pele e absorção percutânea | 13 |
| 1.4 | Comportamento reológico | 15 |
| 1.5 | Estabilidade | 15 |
| 2. | JUSTIFICATIVA | 18 |
| 3. | OBJETIVOS | 19 |
| 3.1 | Objetivo geral | 19 |
| 3.2 | Objetivos específicos | 19 |
| 4. | REFERENCIAL TEÓRICO | 20 |
| 5. | METODOLOGIA | 24 |
| 5.1 | Solubilidade | 24 |
| 5.2 | Curva de calibração | 24 |
| 5.3 | Teste de degradação forçada | 24 |
| 5.4 | Planejamento fatorial | 25 |
| 5.5 | Comportamento reológico e viscosidade | 26 |
| 5.6 | Espalhabilidade | 26 |
| 5.7 | Preparação do gel de minoxidil a 5% | 26 |
| 5.8 | Estudo de estabilidade | 27 |
| 5.9 | Doseamento | 27 |
| 5.10 | Estatística | 28 |
| 6. | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 29 |
| 6.1 | Estudos de pré-formulação | 29 |
| 6.1.1 | Curva de calibração | 29 |
| 6.1.2 | Teste de degradação | 30 |
| 6.2 | Planejamento fatorial | 34 |
| 6.3 | Estudo de estabilidade | 38 |
| 6.4 | Custo | 45 |
| 7. | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 46 |
| | REFERÊNCIAS | 47 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 Minoxidil

O minoxidil (Figura 1) é um fármaco de ação vasodilatadora, descoberto em 1965 que proporcionou um avanço significativo para o tratamento das formas mais graves e resistentes da hipertensão (MICHEL, HOFFMAN, 2012).

Figura 1 – Estrutura química de minoxidil



Fonte: U. S. Pharmacopeial Convention, 2017.

O minoxidil ou 3-hidroxi-2-imino-6-piperidina-1-ilpirimidina-4-amina (IUPAC) é um pó cristalino com coloração branca, seu peso molecular é 209,25 g/mol e sua fórmula molecular é C₉H₁₅N₅O. Possui faixa de fusão de, aproximadamente, 120°C a 131°C, com decomposição. É solúvel em álcool e em propilenoglicol, pouco solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em água e praticamente insolúvel em clorofórmio, em acetona, em acetato de etila e em hexano.

O minoxidil não é ativo *in vivo*, sendo necessário sua metabolização por enzimas hepáticas para a produção do metabólito N-O sulfato de minoxidil. O sulfato de minoxidil ativa os canais de potássio (K⁺) modulado pelo ATP permitindo a hiperpolarização do músculo liso vascular e relaxamento dos vasos sanguíneos (WESTFALL, 2005; MICHEL, HOFFMAN, 2012).

Segundo MICHEL e HOFFMAN (2012) os efeitos adversos do minoxidil podem ser divididos em: retenção de líquido e sal, efeitos cardiovasculares e hipertricose. Além disso, ainda segundo os autores, alguns pacientes podem apresentar efeitos colaterais raros como

exantemas, síndrome de Stevens-Johnson, intolerância à glicose, bolhas serossanguinolentas, formação de anticorpos antinucleares e trombocitopenia.

A hipertricose (aumento da pilosidade, localizada ou geral, de caráter genético ou adquirido, que surge em locais normalmente providos de pelos) pode ocorrer em pacientes que fazem tratamento com minoxidil por um longo período. Caracteriza-se pelo crescimento de pelos na face, nas costas e nos membros superiores e inferiores, provavelmente devido a uma estimulação direta do crescimento e da maturação das células que formam a haste dos pelos. As formulações de minoxidil para uso tópico podem ser comercializadas sem prescrição médica para o tratamento de calvície de padrão masculino, mesmo sendo possível alguns indivíduos apresentarem efeitos cardiovasculares detectáveis (WESTFALL, 2005; MICHEL, HOFFMAN, 2012).

1.2 Géis

“Os géis são definidos como sistemas semissólidos constituídos por dispersões de pequenas partículas inorgânicas ou de grandes moléculas orgânicas, encerradas e interpenetradas por um líquido.” (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR., 2013, p. 311). Os géis podem ser classificados quanto as suas fases em monofásicos e bifásicos. Os géis monofásicos são aqueles nos quais as macromoléculas estão completamente distribuídas pelo líquido. Já os géis bifásicos são constituídos por flóculos de pequenas partículas distintas, podendo ser chamado também de magma ou leite (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR., 2013).

Os géis são formados pela precipitação da fase dispersa, obtendo-se fino grau de subdivisão das partículas (dimensões coloidais), o que confere a essa forma um aspecto gelatinoso. A consistência dos géis é devido ao alto grau de atração entre a fase dispersa e o meio aquoso. Mudanças na temperatura e no pH do produto podem alterar as características físicas do gel, algumas reversíveis e outras não (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR., 2013).

1.3 Anatomia e fisiologia da pele e absorção percutânea

A pele não é simplesmente uma camada protetora dos órgãos internos, ela é uma fronteira dupla ativa entre o organismo e o meio ambiente. Dentre suas funções, a pele controla a perda de fluidos, é uma barreira química e física contra a penetração de substâncias estranhas, patógenos, radiações e lesões mecânicas, regula a perda de calor e transmite estímulos térmicos,

dolorosos e de tato. A pele é constituída por três camadas, a epiderme, a derme e a hipoderme (WILKINSON, MOORE, 1990).

A epiderme é composta por cinco camadas/estratos de células epiteliais, são elas: estrato basal germinativo, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e estrato córneo. As células que compõem a epiderme são chamadas de queratinócitos, estes são formados no estrato basal germinativo apresentando um núcleo bastante hidratado e em um progressivo amadurecimento tornam-se queratinócitos sem núcleo, sem organelas e sem conteúdo citoplasmático, que formam o estrato córneo. Encontra-se, também na epiderme, melanócitos, que são células produtoras de melanina, células de Langerhans, que são células incolores e com forma dendrítica, e células de Mekel, que estão relacionadas com o sentido do tato (HELOU, CIMINO, DAFFRE, 1975; WILKINSON, MOORE, 1990).

A derme é um tecido resistente e elástico que funciona como amortecedor do organismo contra lesões mecânicas. Por ser o lugar onde encontram-se os vasos sanguíneos e linfáticos mais periféricos, é ela que fornece os nutrientes necessários para a epiderme e os apêndices cutâneos. É constituída por uma associação de fibras de proteína com uma substância amorfa que contém mucopolissacarídeos e poucas células, dentre elas, fibroblastos, mastócitos, macrófagos, linfócitos e melanócitos. Ainda na derme, encontram-se os apêndices cutâneos, que são glândulas sebáceas e sudoríparas, folículos pilosos, e estruturas como fibras nervosas e fibras musculares (HELOU, CIMINO, DAFFRE, 1975; WILKINSON, MOORE, 1990).

A hipoderme é constituída, majoritariamente, por tecido adiposo. Ela exerce funções de isolante térmico, para poder conservar a temperatura corporal, de amortecedor contra traumas mecânicos e de depósito de energia, pois, quando necessário, os lipídios dessa camada são mobilizados para a produção de energia (VIGLIOGLIA, RUBIN, 1991).

Os fármacos de uso tópico são absorvidos principalmente através dos poros, dos folículos pilosos e das glândulas sudoríparas e sebáceas (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR., 2013). Alguns fatores influenciam a absorção cutânea, como: temperatura, integridade, grau de hidratação e pré-tratamento da pele; área, forma de aplicação e tempo de contato do medicamento; idade, entre outros fatores (HELOU, CIMINO, DAFFRE, 1975).

A absorção cutânea é resultado da penetração dos fármacos através do estrato córneo, em seguida atravessa os tecidos epidérmicos mais profundos e então atingem a derme, que é vascularizada, tornando possível a absorção pela circulação sistêmica. A permeação por essas camadas pode ocorrer por difusão passiva através da penetração transcelular, intercelular e transanexal. A velocidade dessa permeação é dependente da concentração do fármaco no

veículo, da sua solubilidade e do coeficiente de partição óleo/água no estrato córneo e no veículo (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR., 2013).

É de extrema importância para o tratamento que o paciente saiba como deve ser feita a higienização e a aplicação do medicamento corretamente, pois o seu uso indevido e excessivo acarreta desperdício de medicamento. O paciente deve estar ciente de que os sintomas devem melhorar em um determinado intervalo de tempo e que caso haja piora, os sintomas persistirem ou ocorra irritações o uso deve ser descontinuado e o médico deverá ser consultado (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR., 2013).

1.4 Comportamento reológico

A reologia é o estudo das propriedades de fluxo e deformação da matéria. Na área farmacêutica é o método utilizado para caracterização e classificação de fluidos e semissólidos. Com a evolução das formas farmacêuticas e aumento do uso de polímeros, tornou-se muito importante o conhecimento das propriedades de fluxo. É essencial a compreensão adequada das propriedades reológicas dos materiais farmacêuticos para a produção, o desenvolvimento, a avaliação e o desempenho dos produtos (AUTON, 2013; FLORENCE, ATTWOOD, 2011; GENNARO, 2012).

A viscosidade do fluido pode ser descrita como a sua resistência ao fluxo ou movimento. É definida pela relação diretamente proporcional entre a velocidade do fluxo e a tensão aplicada, tendo como constante de proporcionalidade o coeficiente de viscosidade dinâmica. Os fluidos que obedecem a essa relação são chamados de fluidos newtonianos e os que não obedecem são fluidos não-newtonianos (AUTON, 2013; FLORENCE, ATTWOOD, 2011; GENNARO, 2012).

Todavia, a grande maioria dos fluidos farmacêuticos demonstram comportamento não-newtonianos, de forma que a viscosidade do fluxo varia conforme a velocidade de cisalhamento. Os fluidos que apresentam esse comportamento e são de interesse farmacêutico são sistemas coloidais como emulsões, suspensões e géis (AUTON, 2013; GENNARO, 2012).

1.5 Estabilidade

Há muitos anos notou-se o problema da conservação de todas as propriedades que fazem do medicamento adequado à prevenção ou à cura da doença. Um dos primeiros registros dessa preocupação foi em 1352, na França, quando o rei João, o Bom, estabeleceu a

obrigatoriedade da inspeção às boticas, na qual deveriam examinar a qualidade dos fármacos. Em 1461, em Portugal, o rei D. Afonso V publica a primeira lei que determina a inspeção das boticas (PRISTA, ALVES, MORGADO, 1990).

Desse modo, observa-se, nos dias atuais, a necessidade de saber como se comportam as preparações farmacêuticas e estabelecer até quando elas são inofensivas ao paciente e capaz de realizar a função para a qual foi produzido (PRISTA, ALVES, MORGADO, 1990).

O estudo de estabilidade fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa dos produtos em várias condições que possam estar expostos desde sua fabricação ao término da validade (ANVISA, 2004).

A estabilidade é relativa devido às variadas condições a que os produtos são expostos, podendo acelerar ou retardar as alterações do produto. Dentre as possíveis alterações da estabilidade do produto, podemos dividi-las em dois tipos, as causadas por fatores extrínsecos (tempo, temperatura, luz, oxigênio, umidade, gases, material de acondicionamento, microrganismos, vibração no transporte, etc) e as causadas por fatores intrínsecos (interações fármaco-fármaco, fármaco-veículo, fármaco-embalagem, incompatibilidade física e química, etc). As alterações podem ser rápidas ou lentas, alterar as características organolépticas ou não (ANVISA, 2004; PRISTA, ALVES, MORGADO, 1990).

Desse modo, sabe-se que o caminho a percorrer para determinar o tempo que o medicamento levaria para sofrer alguma alteração pressupõe a determinação da concentração do princípio ativo em estudo existente ao final de diversos tempos de armazenagem (PRISTA, ALVES, MORGADO, 1990).

O período máximo em que uma formulação, após sua preparação, pode considerar-se estável pode ser determinado como prazo de validade. Considera-se que uma formulação mantém sua estabilidade desde que a redução do teor do princípio ativo não exceda 10% em um ano e 5% em dois anos, a depender do caso, quando mantido em condições de armazenagem previamente determinadas (PRISTA, ALVES, MORGADO, 1990; BRASIL, 2005).

Para definir as condições de armazenamento as quais os produtos serão expostos deve-se levar em consideração a Zona Climática onde será produzido e comercializado, assim como as condições de transporte, como temperatura, tempo, umidade e vibração. As condições mais comuns são: temperatura ambiente monitorada, temperaturas elevadas (em estufa de 37°C a 50°C) e/ou baixas (em geladeira de $5 \pm 2^\circ\text{C}$ ou em freezer de -5°C a -10°C); exposição à radiação luminosa e/ou ao abrigo dela; e ciclos de congelamento e descongelamento (ANVISA, 2004).

Os parâmetros usualmente avaliados são organolépticos (aspecto, cor, odor, sabor), físico-químicos (pH, viscosidade, densidade, teor de ativo) e microbiológico (contagem microbiana, teste de desafio do sistema conservante) (ANVISA, 2004).

2. JUSTIFICATIVA

Atualmente existem no mercado formulações em gel e loções para o tratamento de alopecia na barba, porém a preços elevados (tabela 1). O desenvolvimento desse projeto proporcionou a redução dos custos no preparo dessa formulação para que pudesse ser produzido pela Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará, onde já são produzidas formulações de loções à base de minoxidil.

Tabela 1 – Pesquisa de preço de mercado

| Produto | Empresa | Preço(*) |
|---|----------------|-----------------|
| Gel de Minoxidil 5% - Para Barba | A | R\$ 5,13 |
| Gel de Minoxidil 5% - Para Barba | B | R\$ 8,47 |
| Loção para Barba com Minoxidil 5% | C | R\$ 11,00 |
| Minoxidil 5% em gel para Barba | D | R\$ 9,99 |
| Minoxidil 5% em gel para Barba | E | R\$ 13,32 |
| Gel para Barba com Minoxidil 5% | F | R\$ 11,39 |
| Gel para Barba com Minoxidil 5% | G | R\$ 14,60 |
| Loção para Barba com Minoxidil 5% | H | R\$ 7,87 |
| Loção para Barba com Minoxidil 5% | I | R\$ 10,63 |
| Gel com Minoxidil para Crescimento de barba e sobrancelhas | J | R\$ 39,90 |

(*) – o preço se refere a 10 g ou a 10 mL do produto, assim apresentado para facilitar a comparação.

Fonte: A própria autora (2018)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver gel de minoxidil a 5% para uso tópico.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar estudos de pré-formulação para o gel de minoxidil.
- Realizar planejamento fatorial para definir qual a melhor formulação.
- Realizar estudos de espalhabilidade e comportamento reológico para o gel de minoxidil
- Avaliar a estabilidade química e física do produto.
- Avaliar a estabilidade do produto por 122 dias em dois tipos de embalagem à temperatura ambiente e na estufa a 50° C.
- Calcular o custo da formulação.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

O minoxidil foi descoberto em 1965 por ter ação hipotensora altamente eficaz em pacientes com as formas mais graves e resistentes de hipertensão (MICHEL, HOFFMAN, 2012).

O minoxidil é bem absorvido no trato gastrointestinal, aproximadamente 90%, e é metabolizado por conjugação pela enzima sulfotransferase hepática. O tempo de meia-vida desse fármaco é de aproximadamente 4 horas, porém sua ação hipotensora pode ser observada em até 24 horas após uma única dose, refletindo a persistência do seu metabólito ativo, sulfato de minoxidil. Ele ativa os canais de potássio modulado pelo ATP, resultando em hiperpolarização do músculo liso vascular e relaxamento dos vasos sanguíneos. Esta ação estabiliza a membrana em seu potencial de repouso tornando a contração menos provável (KATZUNG, 2009; WESTFALL, 2005; MICHEL, HOFFMAN, 2012).

As principais indicações para o uso de minoxidil são para pacientes que apresentem hipertensão grave que pode ser potencialmente fatal, para pacientes que apresentem hipertensão resistente às formas mais leves de terapia e para pacientes hipertensos com insuficiência renal crônica, pois o comprometimento renal não prolonga a meia-vida plasmática ou terapêutica do fármaco (WESTFALL, 2005).

Se administrado isoladamente, o minoxidil pode provocar, em poucos dias, retenção significativa de sal e água, produzindo edema de declive, turgência da face, olhos e mãos; pode também provocar cefaleia, congestão nasal, taquicardia, palpitações e angina. Deve ser adicionado ao esquema terapêutico um β -bloqueador e um diurético de alça para atenuar alguns efeitos colaterais indesejáveis, além de preservar a ação hipotensora do minoxidil (PFIZER, 2013; KATZUNG, 2009; WESTFALL, 2005; RANG, DALE, RITTER, 2012; MICHEL, HOFFMAN, 2012).

Outro efeito colateral observado em pacientes que fazem o uso prolongado de minoxidil é a hipertricose, possivelmente devido a uma estimulação direta do crescimento e da maturação das células que formam a haste dos pelos, devido à ativação do gene específico que regula a proteína da haste do pelo. Esse efeito colateral em específico foi explorado e atualmente é comercializado, sem prescrição médica, na forma de sulfato de minoxidil para o tratamento da calvície de padrão masculino, afinamento do cabelo e perda do cabelo no alto da cabeça em mulheres. Em alguns pacientes que usam a formulação tópica de minoxidil apresentam efeitos cardiovasculares detectáveis (KATZUNG, 2009; WESTFALL, 2005; MICHEL, HOFFMAN, 2012).

Outros efeitos colaterais raros incluem exantemas, síndrome de Stevens-Johnson, intolerância à glicose, bolhas serossanguinolentas, formação de anticorpos antinucleares e trombocitopenia (MICHEL, HOFFMAN, 2012).

PIEPKORN e WEIDNER (1988) fizeram um estudo duplo-cego controlado por placebo, no qual compararam, *in vivo*, a eficácia da formulação de minoxidil a 2% em gel e em solução hidro alcóolica para o tratamento de alopecia androgênica. Dos indivíduos participantes do estudo um terço recebeu a solução de minoxidil a 2%, um terço recebeu o gel de minoxidil a 2%, um sexto recebeu o gel placebo e um sexto recebeu a solução placebo. As formulações foram aplicadas duas vezes ao dia, 1mL da solução ou 1g do gel por aplicação. Após 6 meses, ao final do estudo ficou evidenciado que a aplicação tópica do minoxidil estimula o crescimento capilar em alguns pacientes portadores de alopecia androgênica. A aplicação de ambas as formulações contendo minoxidil a 2% obtiveram comparáveis resultados positivo sobre o crescimento capilar, essa resposta foi observada após o primeiro mês de uso e após o quarto mês de uso notou-se uma estagnação. Permaneceu indeterminado o efeito do minoxidil sobre a taxa de perda de cabelo nos indivíduos que não apresentaram significativo crescimento capilar.

FANG, SHEN e HUANG (2016) desenvolveram uma nanopartícula formada a partir de lipídios derivados do sebo a qual carrega o minoxidil para os folículos pilosos e as células da papila dérmica. A formulação contendo as nanopartículas (aproximadamente 60% do minoxidil aprisionado) foram examinadas e comparadas com uma formulação controle quanto à absorção pela pele, ao acúmulo folicular e à segmentação das células dérmicas. Observou-se na nano-formulação uma menor penetração do minoxidil através da pele, o que pode indicar uma absorção minimizada na circulação sistêmica, e grande acumulação das partículas nos folículos pilosos e nos estratos mais profundos, comprovada por imagens confocais e fluorescência da pele. Quanto a absorção folicular de minoxidil a nano-formulação demonstrou-se sete vezes maior do que a absorção da formulação controle. A expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) nas células da papila dérmica foi regulado positivamente de forma significativa após o carregamento de minoxidil pelas nanopartículas.

Tratando-se de terapêutica tópica, vários fatores interferem na absorção dos princípios ativos, como a hidratação da pele, a área anatômica de aplicação, as condições da função de barreira da pele, o veículo empregado na formulação e a concentração dos princípios ativos. Quanto à absorção nas áreas anatômicas temos em ordem decrescente: a pele escrotal, a região mandibular, a região da testa, as axilas, o couro cabeludo, o dorso, a face ventral do antebraço, a face dorsal do antebraço, a região palmar, o tornozelo e a região plantar (RIVITTI, 2018). Dito isso, em caso de uma formulação de minoxidil com as nanopartículas

desenvolvidas por FANG, SHEN e HUANG (2016) para aplicação na barba seria uma formulação ideal, pois devido a área da mandíbula ser a segunda região de maior absorção pela pele, as nanopartículas minimizam a absorção na circulação sistêmica, pois elas tendem a acumularem-se nos folículos pilosos e nos estratos mais profundos da pele.

Reforçando o que foi dito da interferência do veículo empregado na formulação e a concentração dos princípios ativos na absorção do fármaco temos KAUR, GARG e GUPTA (2010) que fizeram doze preparações de gel de minoxidil com diferentes proporções usando os polímeros carbopol-941, carbopol-934 e poloxamer-188. Os parâmetros de avaliação foram homogeneidade, aparência física, estudo de extrusão, mensuração do pH, conteúdo de princípio ativo, viscosidade, espalhabilidade, estudo de difusão *in vitro*, estudo de irritação da pele e avaliação *in vivo*. Os ensaios mostraram que as formulações não provocaram reações dermatológicas e foram bem toleradas por ratos, observou-se também que componentes como água, álcool e propilenoglicol sofrem evaporação seguido de precipitação do minoxidil tornando a solução supersaturada o que ocasionou o padrão de absorção abrupta, significando que o fármaco é absorvido no local de aplicação, contanto que permaneça no local correto. E não houve alterações significantes em relação à viscosidade, ao teor de princípio ativo e à aparência física dos géis.

Uma outra forma de melhorar a absorção do minoxidil para o tratamento da alopecia encontrada por GELFUSO *et al.* (2013) foi com o uso de iontoforese. O estudo feito determinou *in vitro* a capacidade de a iontoforese facilitar a acumulação folicular do minoxidil. Como controle foram usados uma formulação hidro-alcoólica de minoxidil e uma formulação de gel termossensível de viscosidade apropriada para uso tópico. Esse mesmo gel foi alterado para diferentes condições de pH para ser avaliado o benefício adicionado pela iontoforese. Por fim, foi realizado um estudo preliminar em ratos para a investigação da melhoria da penetração folicular do minoxidil *in vivo* em um curto período de iontoforese. Observou-se que as formulações simples de gel melhoraram a concentração do fármaco no folículo piloso tanto *in vitro* como *in vivo*. A formulação de pH 5,5 foi a que proporcionou a maior concentração de minoxidil no espaço folicular.

A penetração dos fármacos pela pele depende do coeficiente de partição do fármaco para que essa seja liberada da formulação e vá para a pele e em seguida da capacidade de difusão do fármaco nas camadas da pele. Os componentes da formulação e suas concentrações exercem uma influência significativa sobre a quantidade do ativo que conseguirá penetrar pela pele. Dito isso, a capacidade de alterar as características da formulação e da pele irão favorecer ou prejudicar a absorção dos ativos. Um estudo feito por ANGELO *et al.* (2016) demonstrou a

diferença da aplicação de uma formulação hidro-alcoólica de minoxidil em couro cabeludo úmido ou seco para um tratamento tópico. Simulando a condição do couro cabeludo na vida real, foram usadas amostras de pele de ratos e porcos. As amostras foram lavadas com xampu, metade delas foram secas usando toalha, simulando o couro cabeludo úmido, e a outra metade foram secas usando um secador de cabelo, simulando o couro cabeludo seco. A formulação de minoxidil foi aplicada nas amostras de pele e ao final de cada série de experimentos o minoxidil acumulado no folículo piloso e o remanescente na pele foram extraídos e quantificados. A medida que os solventes da formulação vão evaporando o minoxidil vai ficando mais concentrado na região, podendo até cristalizar na superfície da pele. O fluxo maior de permeação acontece quando atinge um ponto de supersaturação do ativo, porém esse ponto não se mantém durante todo o período de aplicação, levando à cristalização. Dito isso, o estudo demonstrou que quando a formulação é aplicada sobre o couro cabeludo úmido, a umidade previne a cristalização do minoxidil na superfície da pele, facilitando a difusão. Assim, concluiu-se que o uso de formulações tópicas de minoxidil devem ser aplicadas à pele úmida para um melhor resultado do tratamento.

“Polímeros são substâncias de alta massa molecular constituídas de unidades monoméricas repetitivas” (FLORENCE, ATTWOOD, 2011, p. 378). Existem polímeros de duas origens: os naturais e os sintéticos, ambos são usados em indústrias farmacêuticas, alimentícias, automobilísticas, entre outras. Essas moléculas podem ser lineares ou ramificadas e quando em cadeiras separadas podem ser unidas por ligações cruzadas. Os polímeros são amplamente usados em formulações farmacêuticas como componentes de sistemas de liberação controlada, agentes de viscosidade, agentes suspensores, agente emulsionantes, agentes flocculantes, filmes, adesivos, materiais de embalagem e de revestimento (FLORENCE, ATTWOOD, 2011; GAIKWAD, BHATIA, 2013).

Os polímeros são comuns em formulações de géis, exercendo a função de agente de viscosidade. Porém, mesmo sendo classificados como excipiente, que por definição são substâncias inertes incorporadas como veículo em alguns medicamentos, podem influenciar na absorção dos ativos. Esta influência é relatada em uma revisão bibliográfica feita por GAIKWAD e BHATIA (2013) que observaram a interação dos polímeros com as membranas biológicas. Os polímeros demonstraram efeitos benéficos e maléficos na biodisponibilidade dos ativos. Desse modo a interação biológica com os polímeros influenciam a transportabilidade dos ativos, devendo ser muito considerada quando for selecionar um polímero para desenvolvimento de uma formulação (FLORENCE, ATTWOOD, 2011; GAIKWAD, BHATIA, 2013).

5. METODOLOGIA

Estudo experimental baseado em planejamento fatorial que visou observar o efeito de variáveis controladas (polímeros e co-solvente) sobre a qualidade dos géis. O estudo foi realizado no Laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará, Campus do Porangabussu, em Fortaleza/Ceará/Nordeste do Brasil. O fármaco utilizado foi obtido por doação da Farmácia-Escola/FFOE/UFC.

5.1 Solubilidade

Foram feitos testes experimentais de solubilização do minoxidil para a determinação da proporção ideal do solvente. Partindo de pH 2,52, foi feita a titulação com hidróxido de sódio 1M até, aproximadamente, pH 6,5 (ideal para gel tópico) de uma solução etanólica de minoxidil a 5%. Em pH 4,0 houve precipitação. Ao atingir pH 6,01 foi adicionado propilenoglicol até solubilização do precipitado. Dessa forma a proporção ideal do solvente é 50% etanol, 25% propilenoglicol e 25% água destilada.

5.2 Curva de calibração

Com o objetivo de montar uma curva de calibração para o doseamento do minoxidil por espectrofotometria foi preparada uma solução estoque pesando 0,0120g de sulfato de minoxidil, transferido para um balão de 10mL e completado o volume com ácido sulfúrico 0,01M. Dessa forma a solução estoque tem concentração de 1200 μ g/mL (BORDBAR, 2009).

Foram feitas diluições com ácido sulfúrico 0,01M para a obtenção de concentrações dentro da faixa de leitura do equipamento. Foram obtidas sete concentrações diferentes para compor a curva de calibração, são elas: 24 μ g/mL, 18 μ g/mL, 12 μ g/mL, 9,6 μ g/mL, 8,4 μ g/mL, 6 μ g/mL e 3,6 μ g/mL. Cada solução foi submetida a leitura no espectrofotômetro em toda a faixa do espectro UV (200 a 400 nm) em cubeta de quartzo com 1cm de caminho óptico, empregando ácido sulfúrico 0,01M como branco.

5.3 Teste de degradação forçada

O teste de degradação forçada foi realizado pela exposição de solução de sulfato de minoxidil a ácido clorídrico 1M (meio ácido), a hidróxido de sódio 1M (meio básico) e a

peróxido de hidrogênio 3% (meio oxidativo). Foi preparada uma solução mãe pesando 0,5060g de sulfato de minoxidil e transferindo-o para um balão volumétrico de 50mL, foi adicionado 4mL de etanol e água destilada até completar os 50mL.

Em três erlenmeyers foram adicionados 10mL da solução mãe em cada e 10mL de ácido clorídrico (HCl) no primeiro, 10mL de hidróxido de sódio (NaOH) no segundo e 10mL de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) no terceiro. As soluções foram submetidas ao banho-maria a 50°C por uma hora. Em seguida foram realizadas aplicações da amostra em uma placa de sílica gel GF254, eluída com fase móvel constituída por 62% de etanol e 38% de propilenoglicol e, após a eluição, foi seca e revelada sob a luz UV 254nm (AMANKWA, CHATTEN, PONS, 1976).

Por fim, foi retirada uma alíquota de 10mL de cada amostra de degradação e transferidos para um balão volumétrico de 50mL. Em seguida foram adicionados 4mL de etanol e água purificada até completar os 50mL. Foram feitas leituras dessas amostras em espectrofotômetro UV para doseamento do minoxidil.

5.4 Planejamento fatorial

O planejamento fatorial foi do tipo 2² com ponto central em duplicata para a produção de seis géis-base a fim de determinar o efeito da interação entre polímero e etanol sobre a viscosidade conforme a Tabela 2, com formulações conforme Tabela 3.

A qualidade das preparações foi mensurada pela avaliação de alguns parâmetros físico-químicos como comportamento reológico (5.5) e espalhabilidade (5.6).

Tabela 2 – Planejamento fatorial com variação de HPMC (polímero) e etanol (solvente)

| Níveis | -1 | 0 | +1 |
|--------|-----|------|-----|
| HPMC | 1% | 1,5% | 2% |
| Etanol | 30% | 40% | 50% |

Fonte: A própria autora

Tabela 3 – Combinação da composição das formulações

| Numeração do gel | Polímero (HPMC) | Etanol |
|------------------|-----------------|--------|
| 1 | -1 | -1 |
| 2 | -1 | +1 |
| 3 | +1 | -1 |
| 4 | +1 | +1 |
| 5 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 |

Fonte: A própria autora

5.5 Comportamento reológico e viscosidade

O comportamento reológico e a viscosidade foram mensurados por um viscosímetro rotacional, no equipamento Visco Tester 6L da Haake com o fuso L4. Esse equipamento é usado para a determinação das propriedades reológicas de líquidos Newtonianos e não Newtonianos (CORRÊA *et al.* 2005).

O fuso L4 foi mergulhado em recipiente cilíndrico contendo a amostra e medido em rotações de 0,3 rpm até a capacidade de leitura do aparelho na respectiva amostra.

5.6 Espalhabilidade

Os testes de espalhabilidade foram realizados através da aplicação de pressão crescente exercida sobre uma amostra, aproximadamente 0,1g, colocada entre duas placas de vidro, cuja área de espalhabilidade foi medida através do uso de um scanner 1 (um) minuto após a aplicação de cada pressão. Em seguida foram acrescentadas placas de vidro com pesos pré-determinados, após as seis placas foram adicionados pesos fixos de 50g, 100g e 200g. Ao final de cada experimento foi feita a leitura do diâmetro abrangido pela amostra com o auxílio do software ImageJ® (CORDEIRO *et al.* 2013).

5.7 Preparação do gel de minoxidil a 5%

Quando definida a composição do gel (formulação 5) foram produzidos 2Kg de gel de minoxidil a 5%. Primeiramente foi produzido um gel-base de HPMC a 5% em banho-maria

a 60°C e aguardado 48hs para o total intumescimento do polímero. Em seguida foi dissolvido o minoxidil e o BHT em álcool e propilenoglicol. Só então as duas fases foram incorporadas com o auxílio de um processador de alimentos com dispositivo de pulsar, bater e fazer massas, e após 24hs foi envasado.

O envase foi feito em dois tipos de embalagem. Metade do produto foi envasado em bisnagas laminadas que são bisnagas de polietileno revestida em alumínio e a outra metade em bisnagas de alumínio.

5.8 Estudo de estabilidade

As bisnagas foram acondicionadas em temperatura ambiente média de 23,6°C e em estufa a 50,0°C. Uma parte das bisnagas laminadas e uma parte das bisnagas de alumínio foram acondicionadas em temperatura ambiente e as outras partes foram acondicionadas na estufa (ANVISA, 2004).

A qualidade das preparações foi mensurada pela avaliação de alguns parâmetros físico-químicos como comportamento reológico (5.5), espalhabilidade (5.6) e doseamento (5.9).

Os experimentos de caracterização foram realizados no dia da produção (Tzero), trinta e um dias depois (T30), cinquenta e nove dias depois (T60), noventa e sete dias depois (T90) e cento e vinte dois dias após (T120). Em cada dia foram realizados testes de viscosidade, de espalhabilidade e de doseamento. As amostras usadas para os testes foram: uma bisnaga laminada e uma de alumínio conservadas em temperatura ambiente e uma bisnaga laminada e uma de alumínio conservadas em estufa.

5.9 Doseamento

Primeiramente, foi feito um experimento de doseamento do gel-base escolhido para avaliação da interferência do polímero no espectro do minoxidil. Não houve absorção de luz pelo polímero no comprimento de onda de 281nm, comprovando sua especificidade, ou seja, não houve interferência do polímero no espectro do minoxidil.

As amostras foram quantificadas através da amostragem de 1g de gel, em seguida transferido para um balão volumétrico de 100mL e completado o volume com ácido sulfúrico 0,01M. Foi necessário o uso alternado de sonicador e do agitador de tubos para completa

dissolução do gel. Em seguida foi retirada uma alíquota de 1mL dessa solução, transferida para um balão volumétrico de 50mL e completado o volume com ácido sulfúrico 0,01M.

O doseamento foi realizado por Espectrofotometria UV em comprimento de onda de 281nm no equipamento Genesys 10S UV-Vis Spectrophotometer da Thermo Scientific, com o auxílio do software VISONlite Scan.

5.10 Estatística

Os resultados das análises das amostras foram analisados estatisticamente com o auxílio do software Microsoft Excel® 2016 (regressão linear) e do software Statistica® Version 10 (planejamento experimental avaliado por análise de variância (ANOVA)).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

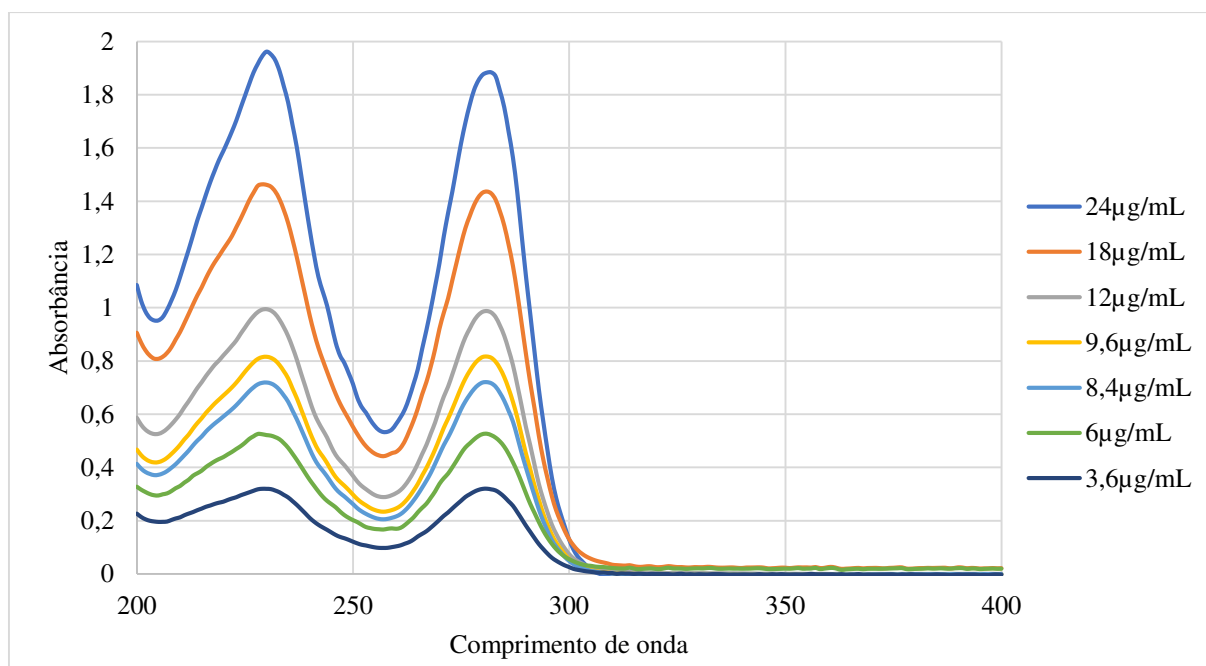
6.1 Estudo de pré-formulação

6.1.1 Curva de calibração

Após a determinação do método analítico que será usado para a análise das amostras, no caso espectrofotometria UV, é necessário medir a resposta do espectrofotômetro para no mínimo cinco padrões analíticos de diferentes concentrações. As concentrações que serão medidas devem estar dentro da faixa de leitura do equipamento e se enquadrar no modelo linear (TONEGUTTI, 2017).

Adotando a metodologia descrita no item 5.2, foram obtidos os resultados referentes aos espectros usados para a curva de calibração apresentados no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Espectros de absorção UV das soluções de minoxidil



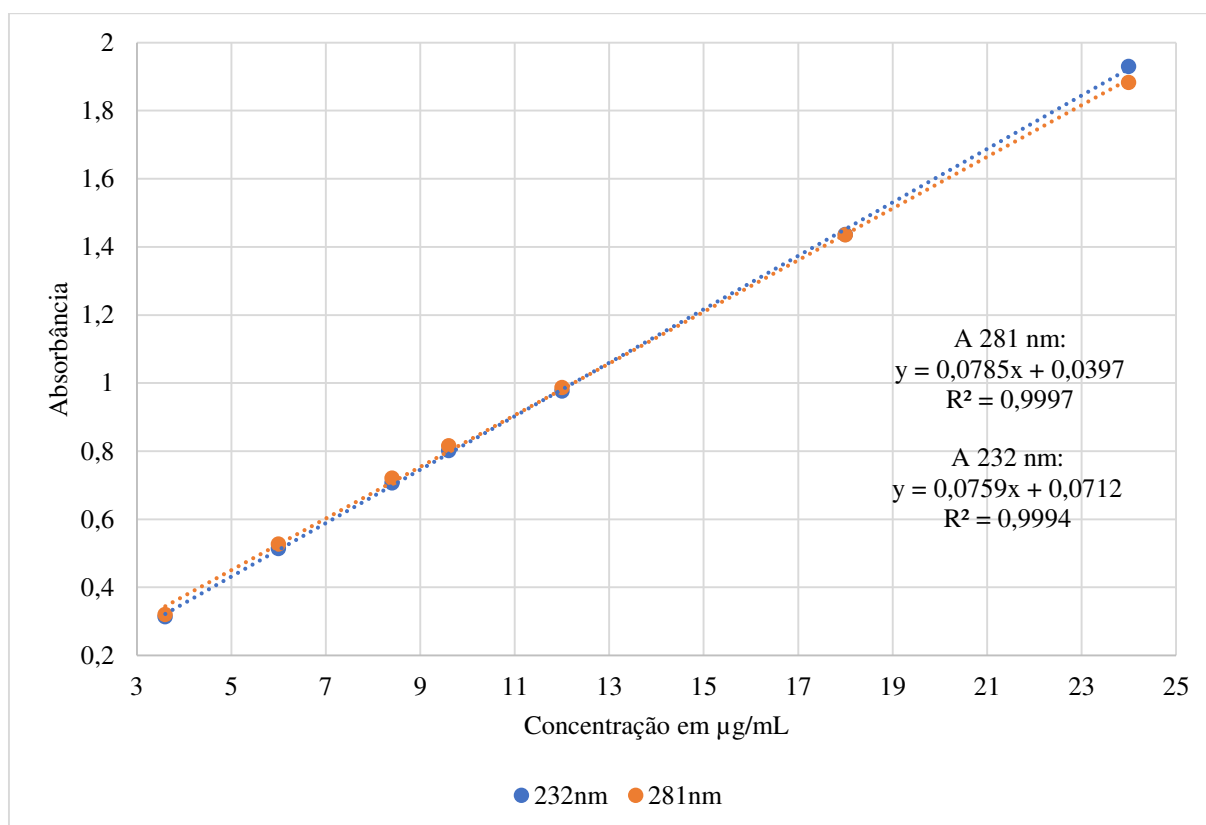
Fonte: A própria autora

Diante disso, observa-se que o minoxidil apresenta maior absorbância nos comprimentos de onda 232nm e 281nm. Observando o Gráfico 2 nota-se que em 281nm há uma maior linearidade nos resultados. A linearidade é comprovada observando a equação da reta referente ao comprimento de onda de 281nm, o valor de p da inclinação e o valor de r^2 . Na

equação temos o maior coeficiente angular que indica a intensidade da variação do eixo X (concentração em $\mu\text{g/mL}$) em relação ao eixo Y (absorbância), o menor coeficiente linear que é indicativo a interferência no método analítico e a correlação (r^2) entre o eixo X e o eixo Y que quanto mais próximo de 1 mais linear é a reta. Observando também o valor de p da inclinação temos $p = 3,54 \cdot 10^{-9}$, quando $p < 0,05$ demonstra a significância da inclinação como sendo estatisticamente diferente de zero.

Sendo assim, a curva de calibração foi montada com as concentrações $24\mu\text{g/mL}$, $18\mu\text{g/mL}$, $12\mu\text{g/mL}$, $9,6\mu\text{g/mL}$, $8,4\mu\text{g/mL}$, $6\mu\text{g/mL}$ e $3,6\mu\text{g/mL}$ e suas respectivas absorbâncias no comprimento de onda de 281nm .

Gráfico 2 – Curva de calibração do minoxidil a 232nm e a 281nm



Fonte: A própria autora

6.1.2 Teste de degradação

Adotando a metodologia descrita no item 5.3 observou-se que no erlenmeyer contendo ácido clorídrico não havia alterações aparente, no erlenmeyer contendo hidróxido de sódio houve intensificação da turvação com precipitação e, no erlenmeyer contendo peróxido de hidrogênio, uma coloração amarela (Figura 2). As duas últimas ocorrências citadas são claros

indicativos de que tenha ocorrido degradação do fármaco, gerando substâncias menos solúveis (em meio alcalino) ou colorida (em meio oxidante).

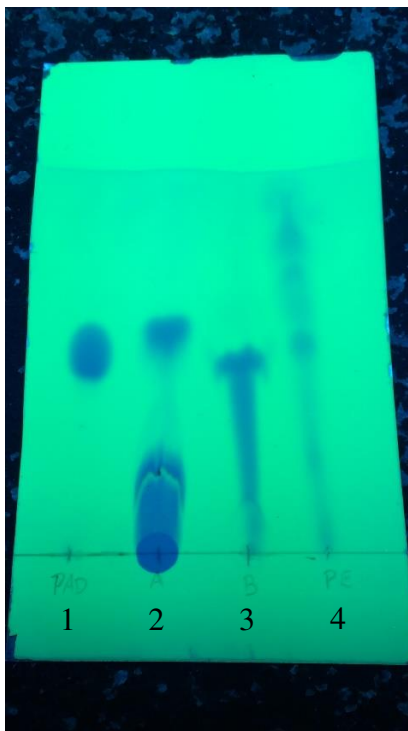
Figura 2 – Degradação do minoxidil em meio ácido, básico e oxidativo



A figura 2 mostra três soluções de minoxidil que foram submetidas ao teste de degradação em meio ácido com ácido clorídrico 1M, em meio básico com hidróxido de sódio 1M e em meio oxidativo com peróxido de hidrogênio 3%, respectivamente, em banho-maria a 50°C por uma hora. Fonte: A própria autora

Em seguida, as amostras foram avaliadas em cromatografia em camada delgada (CCD) em comparação com a solução mãe (Figura 3). As bandas foram reveladas sob luz UV 254nm. Comparando as bandas formadas pelas amostras de degradação e a solução mãe (padrão), observa-se ; na amostra com ácido clorídrico 1M nota-se uma grande quantidade de material no lugar onde foi realizada a aplicação da amostra e degradação com a geração de produtos mais hidrofílicos que ficaram retidos na porção inferior da placa de sílica; na amostra com hidróxido de sódio 1M observa-se degradação, porém ainda se constata nitidamente a presença de minoxidil, evidenciado pela intensidade e largura da banda de mesma altura do padrão; na amostra com peróxido de hidrogênio 3% observamos a degradação quase total do minoxidil, evidenciado pelo aparecimento de bandas em toda a corrida além do quase total desaparecimento da mancha em r_f correspondente ao do minoxidil.

Figura 3 – Placa de CCD com degradação do minoxidil



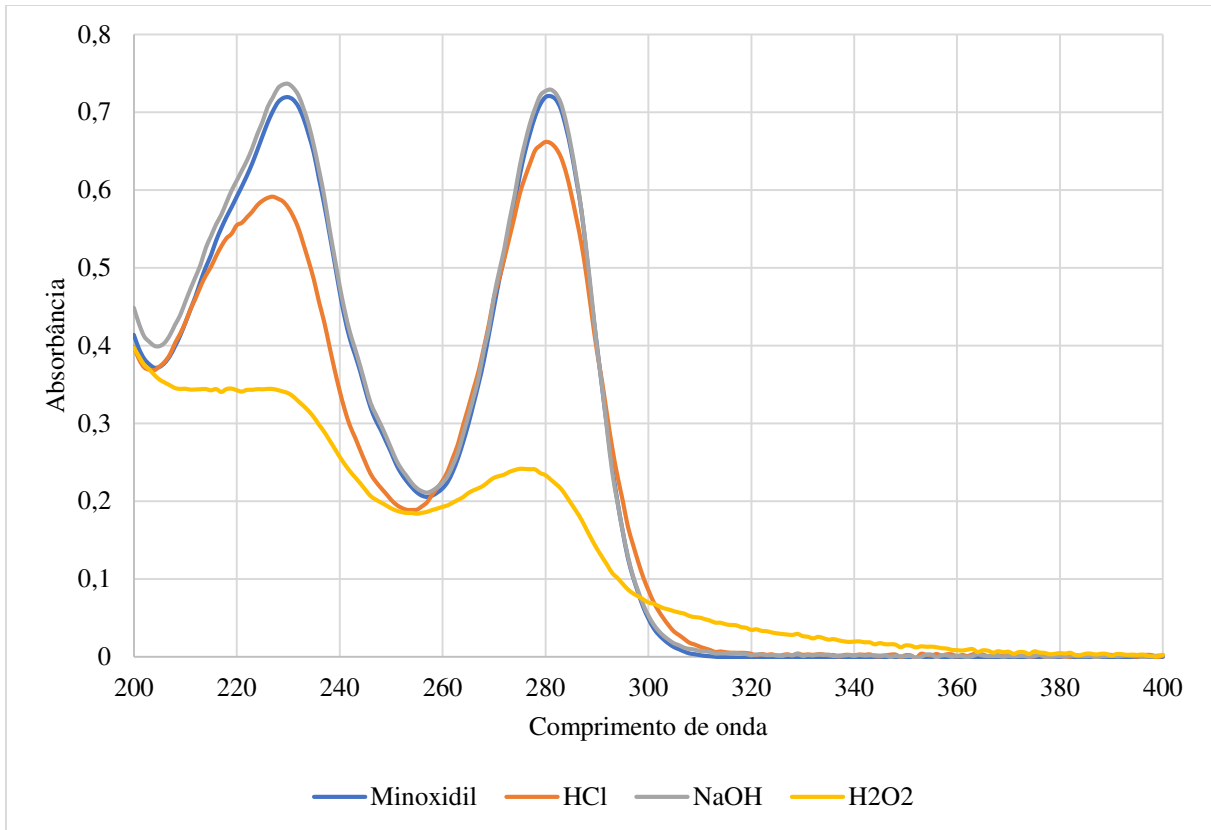
A figura 3 mostra uma placa de CCD contendo quatro amostras de minoxidil revelada sob a luz UV 254nm: (1) solução de minoxidil sem degradação (solução mãe), (2) solução de minoxidil em meio ácido (ácido clorídrico 1M), (3) solução de minoxidil em meio básico (hidróxido de sódio 1M) e (4) solução de minoxidil em meio oxidativo (peróxido de hidrogênio 3%), respectivamente da esquerda para direita. Fonte: A própria autora

Por fim, foram feitas leituras dessas amostras em espectrofotômetro UV para doseamento do minoxidil (Gráfico 3).

Quando são comparados os espectros das amostras de degradação com a curva de calibração do minoxidil, mencionado anteriormente, podemos quantificar a concentração do minoxidil em cada amostra (Gráfico 4). Dessa forma observamos a concentração de minoxidil presente em cada amostra: solução mãe 8,5602 $\mu\text{g/mL}$, degradação ácida 7,7643 $\mu\text{g/mL}$, degradação básica 8,6669 $\mu\text{g/mL}$ e degradação oxidativa 2,0649 $\mu\text{g/mL}$.

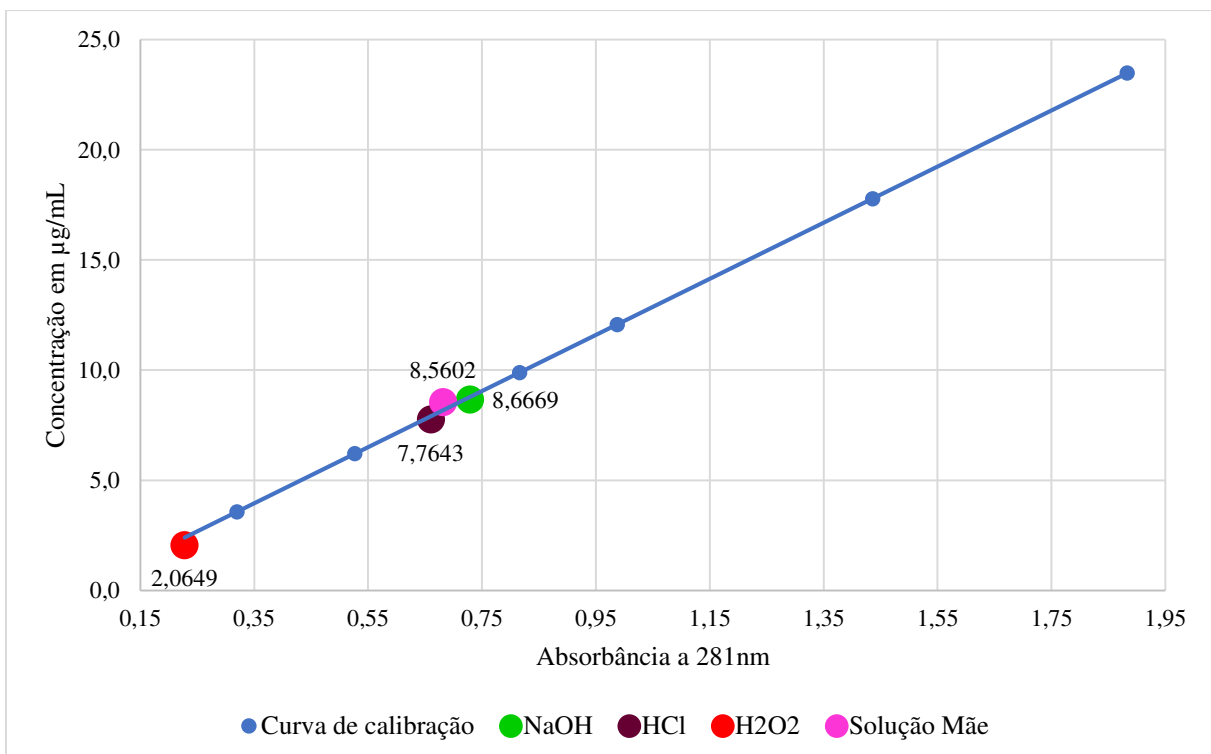
Diante desses resultados, observa-se que a principal forma de degradação do minoxidil é por oxidação, tornando importante o uso de agente antioxidante na formulação.

Gráfico 3 – Espectros de minoxidil em amostras de degradação



Fonte: A própria autora

Gráfico 4 – Doseamento de minoxidil em amostras de degradação



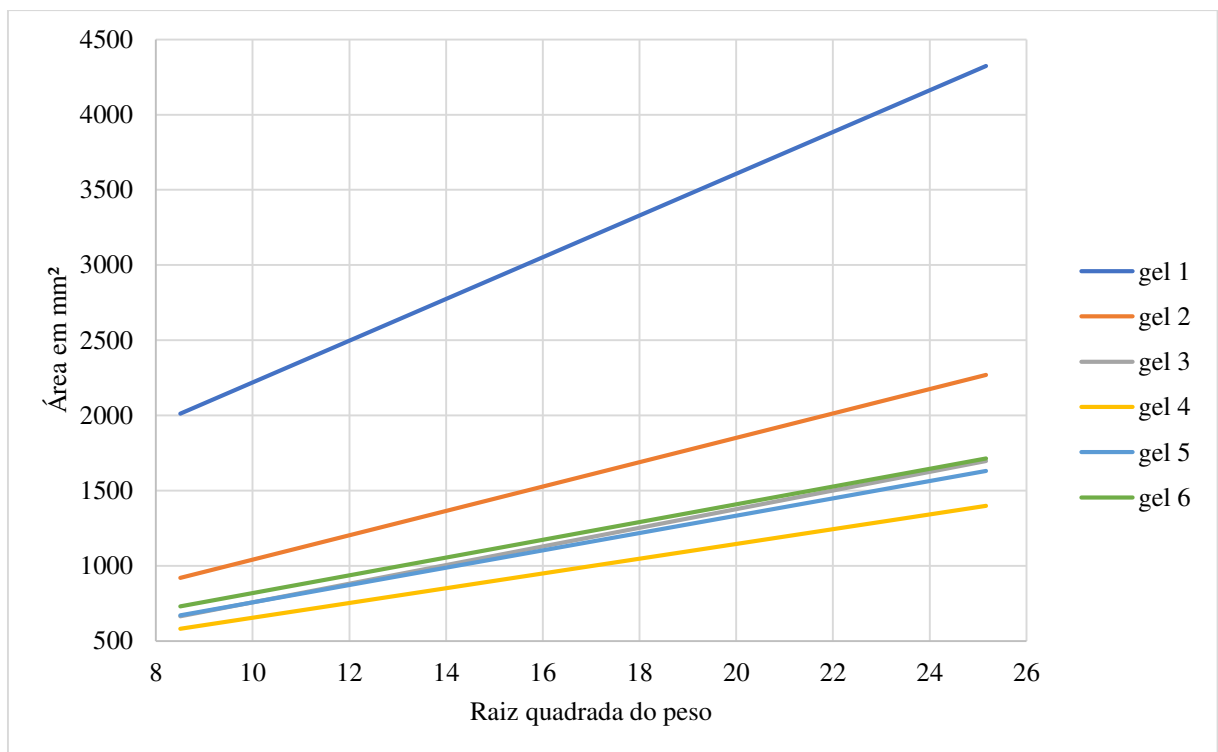
Fonte: A própria autora

6.2 Planejamento fatorial

De acordo com a metodologia descrita no item 5.4, os géis foram analisados quanto a espalhabilidade (5.6) e o comportamento reológico (5.5).

No Gráfico 5 observa-se que o gel 2 possui menor espalhabilidade que o gel 1, sendo que a diferença entre eles é a maior porcentagem de etanol no gel 2, ambos produzidos com a mesma quantidade de polímero, isso evidencia influência significativa do etanol na espalhabilidade do gel. No mesmo raciocínio observa-se o gel 4, com maior concentração de etanol e de polímero, como o de menor espalhabilidade em relação a todas as demais formulações. É de se esperar e foi constatado que o aumento da concentração de polímero reduz a espalhabilidade do gel, como se observa a seguir pelas diferenças entre os géis 1 e 2 (possuem menor concentração de HPMC) comparadas aos géis 3 e 4 (possuem maior concentração de HPMC).

Gráfico 5 – Espalhabilidade de seis formulações de gel-base



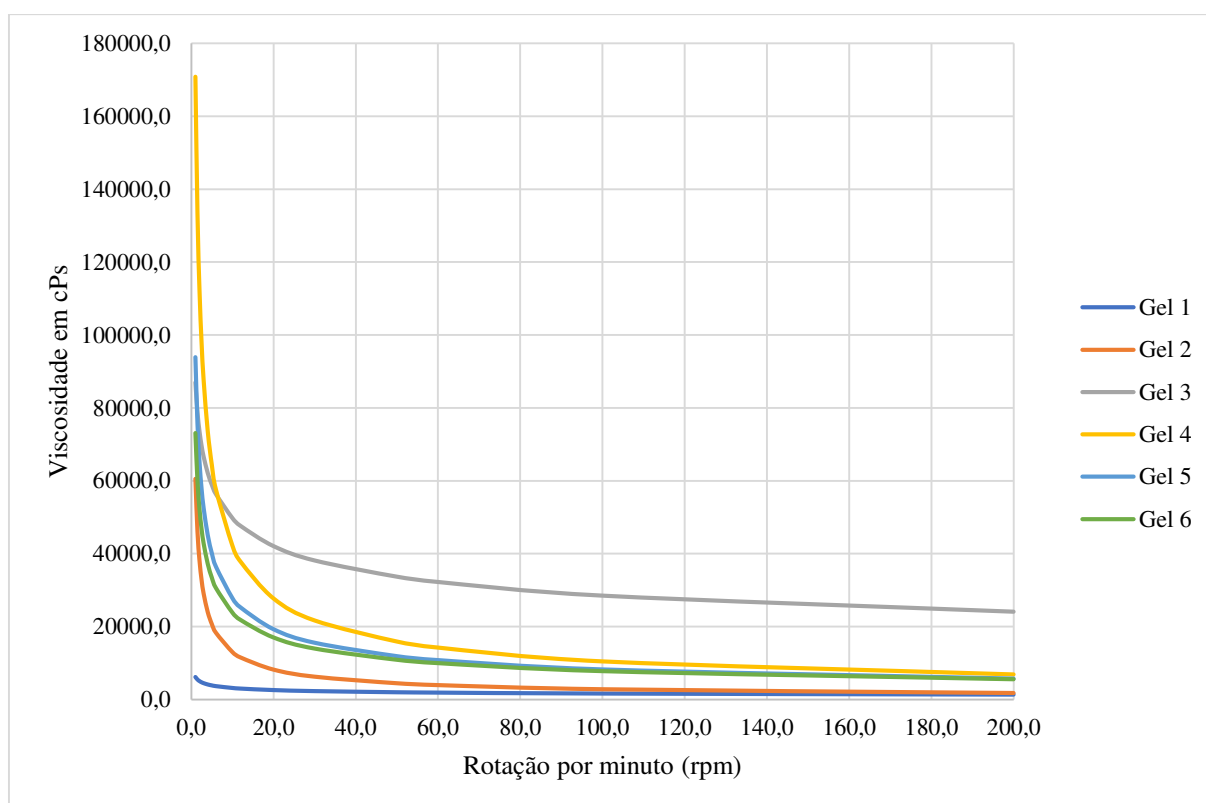
Fonte: A própria autora

No Gráfico 6 observa-se um comportamento não newtoniano do tipo pseudoplástico dos géis, ou seja, apresentam uma diminuição drástica na viscosidade quando excede um determinado limite de cisalhamento. Assim, o gel 4 apresenta-se como o de maior

viscosidade e o gel 1 como o de menor viscosidade. Observa-se também a separação de três blocos de viscosidade, sendo géis 1 e 2 de viscosidade baixa, géis 5 e 6 de viscosidade intermediária e géis 3 e 4 de viscosidade alta, como o esperado. Além disso, a proximidade dos comportamentos reológicos dos géis 5 e 6 demonstram a repetibilidade do processo de preparação, pois são fórmulas com a mesma composição quali-quantitativa.

Para uma formulação cosmética de uso tópico é ideal que tenha uma boa espalhabilidade e viscosidade o suficiente para que torne adequada a extrusão do material da embalagem, a aplicação no local e a permanência no local correto.

Gráfico 6 – Comportamento reológico de seis formulações de gel-base



Fonte: A própria autora

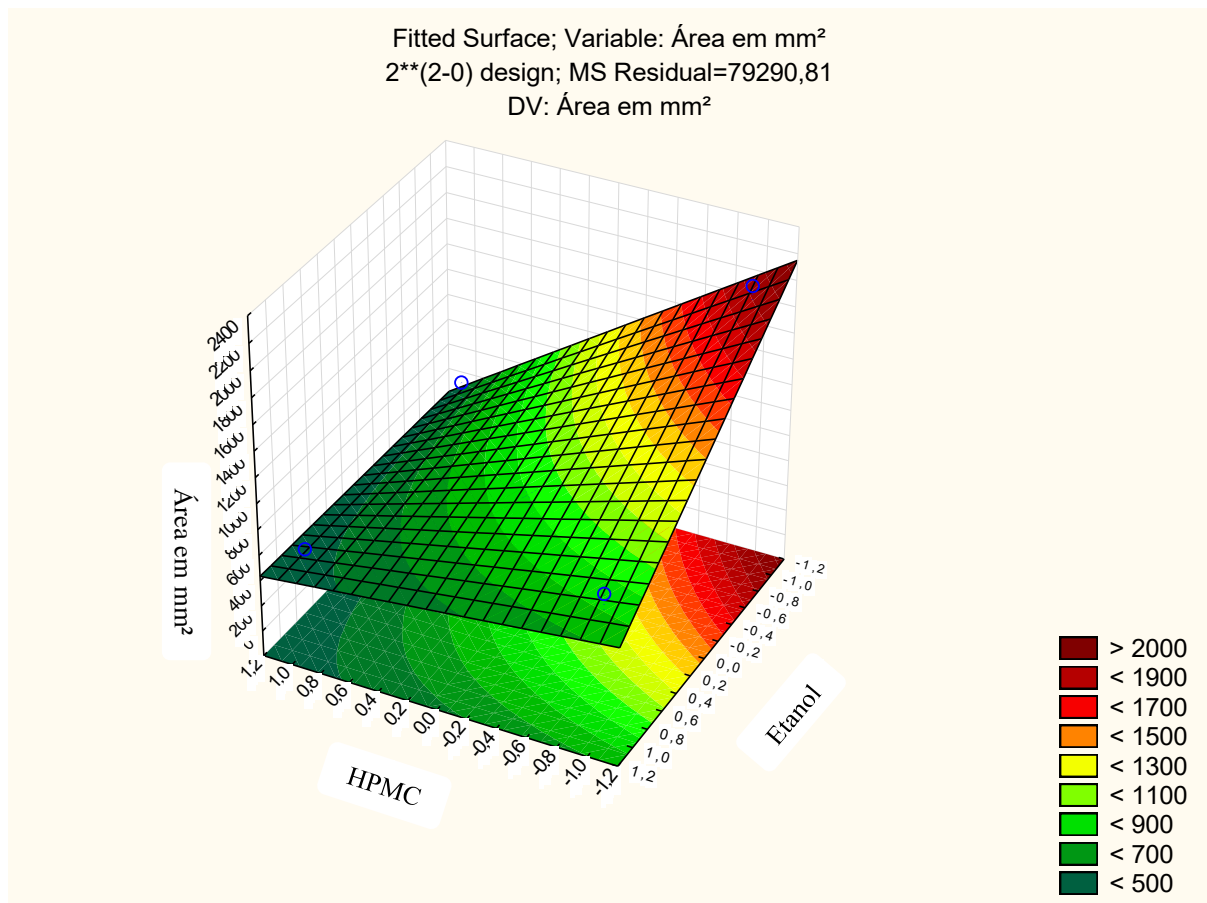
Dito isso, a composição escolhida para a produção do gel de minoxidil foi de 1,50% de hidroxipropilmetilcelulose, 40,00% de etanol, 25,00% de propilenoglicol, 5,00% de minoxidil, 0,05% de metabissulfito de sódio (agente antioxidante) e 28,45% de água destilada.

Não é necessário o uso de agente conservante pois a presença de etanol em quantidades maior que 10% da formulação atua como conservante impedindo a proliferação de microrganismos (GIL, BRANDÃO, 2007). Não foram utilizados essências e corantes pois são substâncias conhecidas por causarem alergias. Assim resulta um gel com poucos componentes,

exigindo apenas o acréscimo do antioxidante. Dessa forma o produto tem a tendência a ser menos irritante ou sensibilizante para o usuário.

Na análise estatística dos resultados dos géis observou-se uma significativa interação entre o etanol e o polímero sobre a viscosidade das formulações. A influência do etanol na viscosidade pode ser justificada pelo fato de substâncias como etanol, PEG 400 e propilenoglicol tendem a aumentar o ponto de gelificação devido ao fato de facilitar a solubilização dos componentes. Assim, substâncias como glicerina, sorbitol e sais tendem a diminuir o ponto de gelificação ao diminuírem a solvência do sistema aquoso, resultando em uma desidratação acelerada do produto. Dito isso, conseqüentemente o etanol também exerce influência diminuindo a espalhabilidade (DOW, 2013).

Gráfico 7 – Influência de etanol e HPMC sobre a espalhabilidade com peso de 72,34g (placa 1)



Fonte: A própria autora

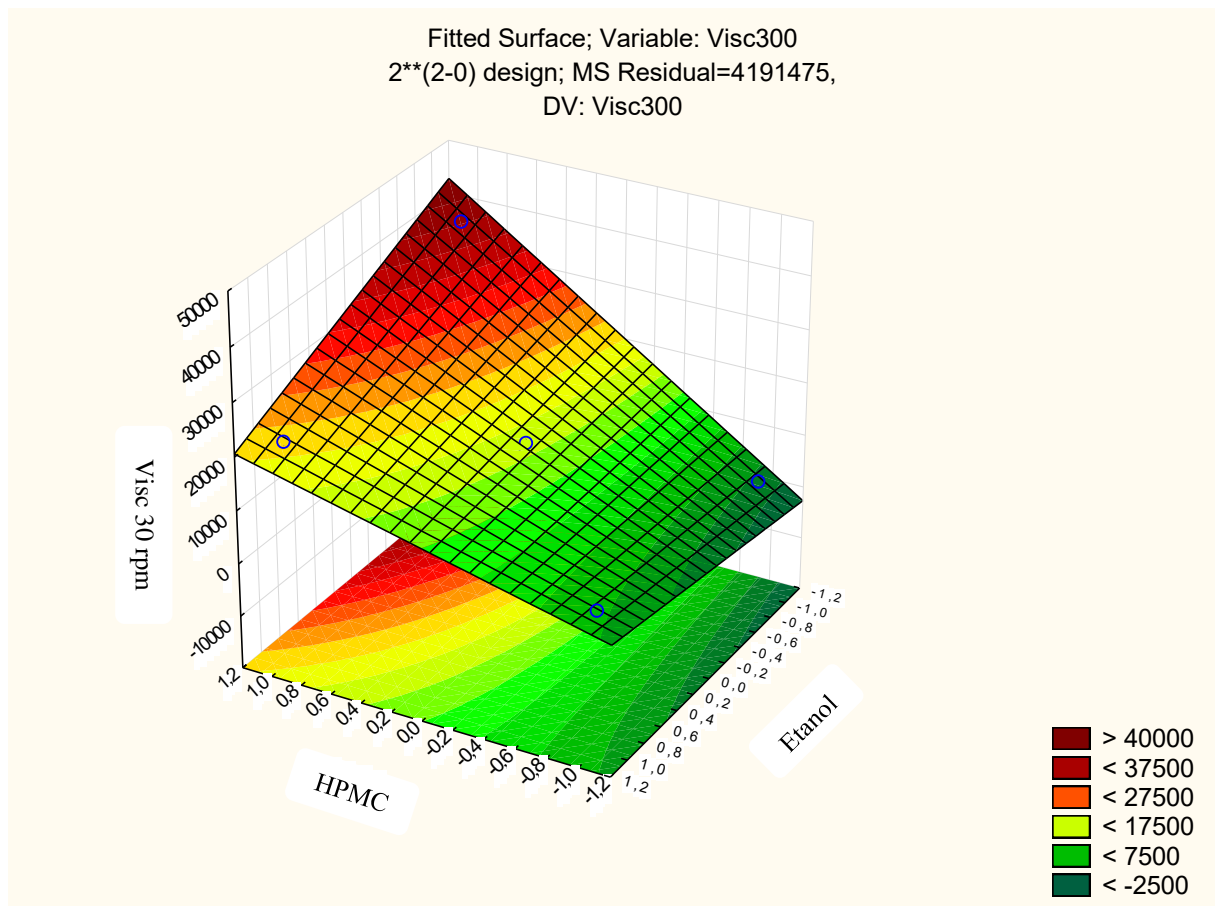
Tomando como exemplo o Gráfico 7 observa-se que o aumento da concentração de etanol e o HPMC, em concentração mínima, observa-se que há uma intensa redução da área de espalhabilidade, demonstrando que há influência significativa do etanol sobre a

espalhabilidade. A medida em que a concentração de HPMC aumenta a espalhabilidade diminui, isso acontece devido fato de o polímero gelificar o produto e consequentemente aumentar a viscosidade dependente de sua concentração, ao mesmo tempo que torna menos importante a influência do etanol sobre esse parâmetro de qualidade.

O Gráfico 8 mostra a influência de etanol e HPMC sobre a viscosidade em velocidade de 30rpm. Observa-se novamente a relação direta da concentração do HPMC com a viscosidade. Em contrapartida do que foi dito anteriormente, o etanol atua diminuindo a viscosidade da formulação quando a concentração de polímero aumenta. Porém, quando HPMC está em menor quantidade nas formulações, há influência positiva do etanol sobre a viscosidade.

Assim, conclui-se que o HPMC é a substância que exerce maior influência sobre a viscosidade e que o etanol, dependendo da concentração, pode favorecer ou prejudicar a viscosidade da formulação.

Gráfico 8 – Influência de etanol e HPMC sobre a viscosidade em 30rpm



Fonte: A própria autora

6.3 Estudo de estabilidade

Tendo em vista a composição da formulação definida (gel 5) foi produzido o gel de minoxidil a 5% com composição centesimal de acordo com a Tabela 4.

Tabela 4 – Composição centesimal do gel de minoxidil 5%

| Componente | Denominação INCI | Porcentagem (%) |
|----------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| Etanol | <i>Alcohol</i> | 40,00 |
| Água | <i>Aqua</i> | 28,45 |
| Propilenoglicol | <i>Propylene Glycol</i> | 25,00 |
| Minoxidil | <i>S.D</i> | 5,00 |
| Hidroxipropilmetilcelulose | <i>Hydroxypropyl methylcellulose</i> | 1,500 |
| Metabissulfito de Sódio | <i>Sodium Metabisulfite</i> | 0,05 |

Fonte: A própria autora

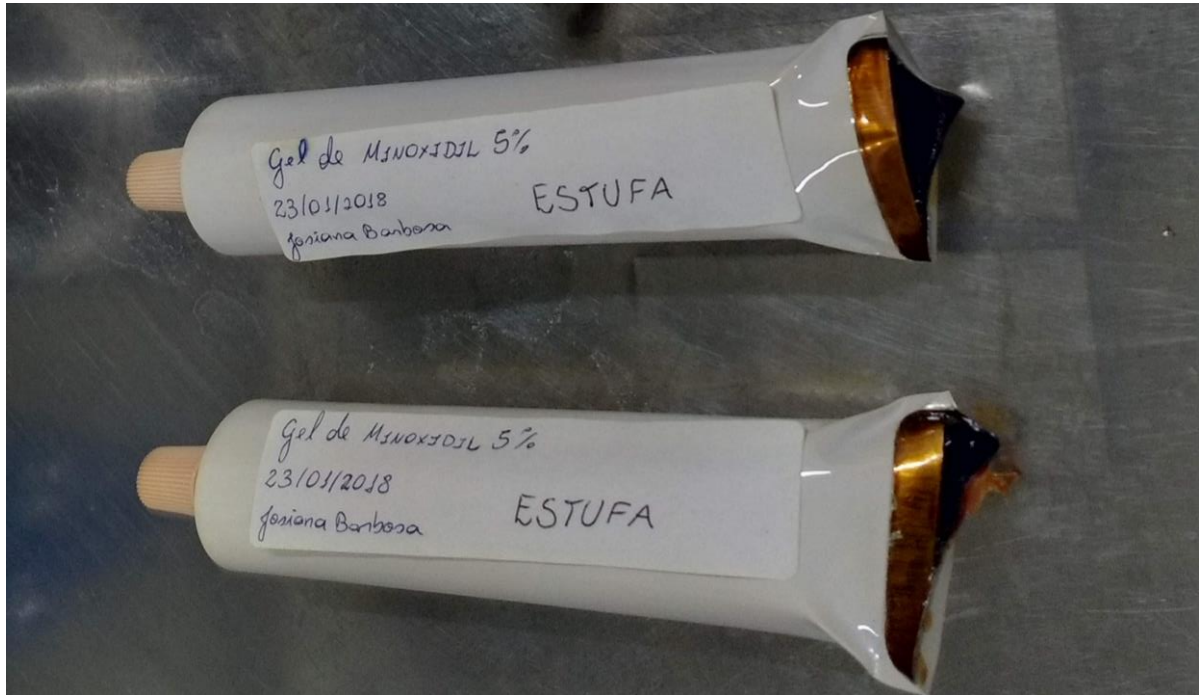
No tempo T60 houve uma falta de energia geral no Brasil por aproximadamente seis horas corridas. Assim, a estufa permaneceu desligada por esse tempo, o que poderia levar a algum prejuízo nas amostras que foram armazenadas nela.

Ainda no tempo T60 a amostra referente à bisnaga de alumínio em temperatura ambiente não foi possível a realização do teste de viscosidade, pois devido à alta viscosidade do produto o equipamento não foi capaz de medi-la.

No tempo T90 também não foi possível realizar o teste de viscosidade das amostras de bisnaga laminada e de alumínio em temperatura ambiente pelo mesmo motivo explicado anteriormente. O mesmo se repetiu no tempo T120 com os mesmos tipos de amostra.

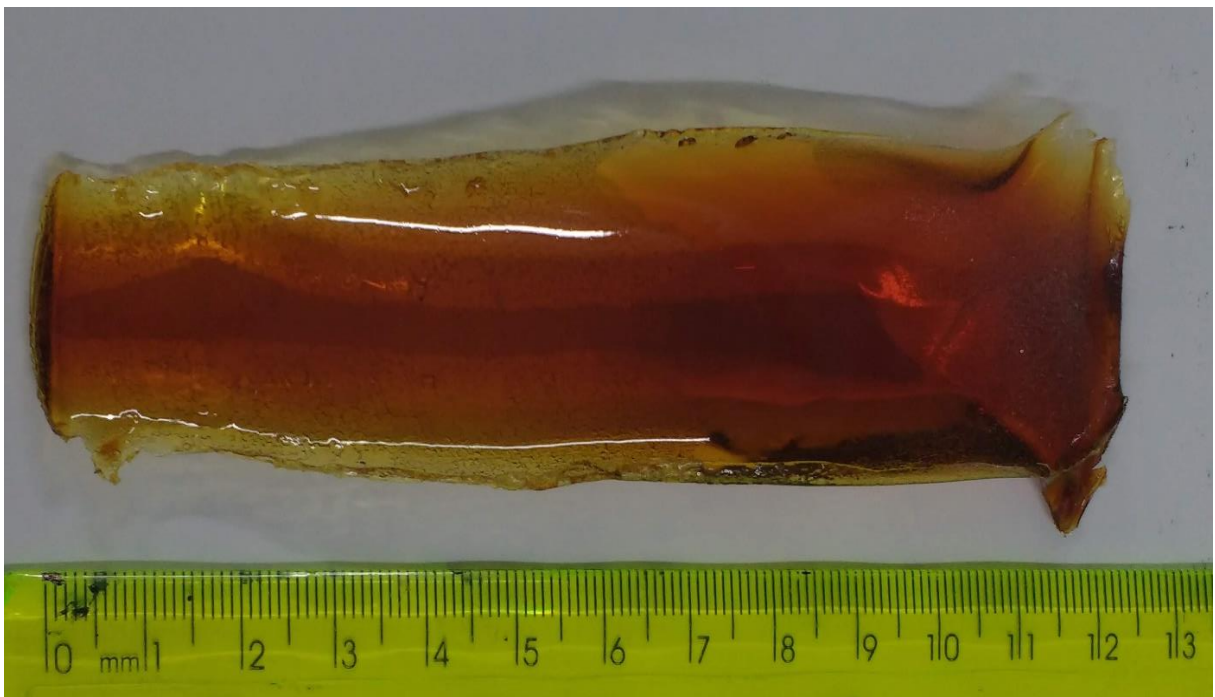
No tempo T120 as bisnagas de alumínio em estufa foram encontradas estouradas (Figura 4), o que permitiu a entrada de oxigênio em contato com a formulação. Houve evaporação dos solventes e consequente concentração do polímero, que levou à formação de um filme (Figura 5). Observa-se polímero aderido às paredes internas da embalagem, o que impossibilita a extrusão eficiente do material para sua aplicação (Figura 6). Dessa forma inviabiliza a formulação.

Figura 4 – Bisnagas de alumínio acondicionadas em estufa no tempo T120



Bisnagas de alumínio acondicionadas em estufa a 50°C por 122 dias estouradas, com extravasamento de material e tampa em material plástico danificada. Fonte: A própria autora

Figura 5 – Filme formado dentro da bisnaga de alumínio no tempo T120



Filme formado pelo material contido em bisnaga de alumínio acondicionada em estufa a 50°C por 122 dias. Filme de aproximadamente 12,5 cm. Fonte: A própria autora

Figura 6 – Exposição do material contido nas bisnagas de alumínio acondicionadas em estufa no tempo T120



Fonte: A própria autora

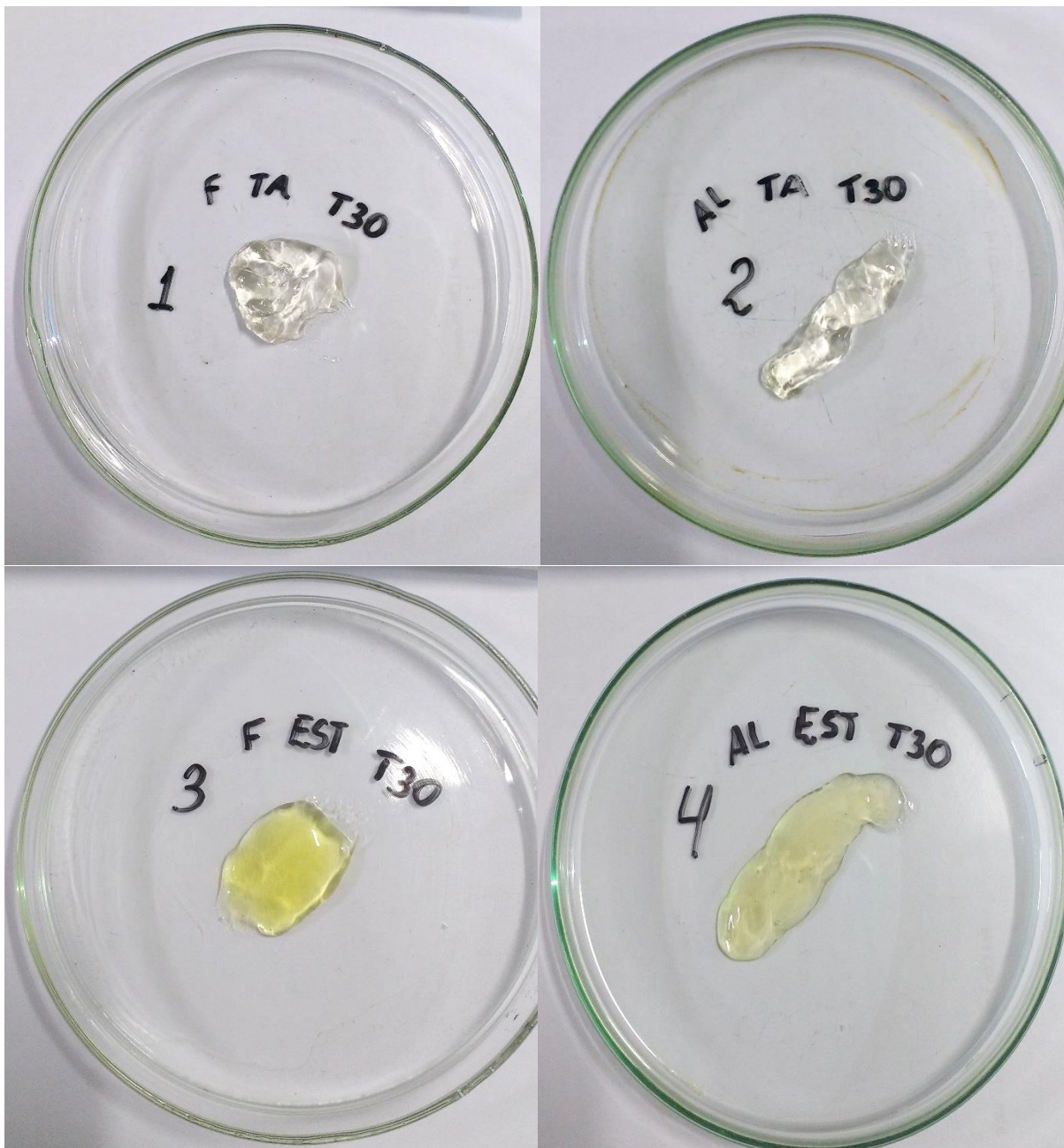
O estouro e o extravasamento do material foram possivelmente provocados pela temperatura da estufa que levou ao aquecimento e expansão do solvente, o que aumentou a pressão interna na embalagem e conseqüentemente levou ao estouro das bisnagas. Assim a causa do estouro é inerente à formulação provocada por fator externo, no caso a temperatura.

Para a correção desse problema e impedimento do estouro poderia aumentar a quantidade de propilenoglicol presente na formulação, que por ter um ponto de ebulição maior que o da água diminuiria a formação de vapores. Porém, o aspecto sensorial seria prejudicado, pois com o aumento da quantidade de propilenoglicol a formulação iria ficar com sensorial mais pegajoso/grudento. Outra possibilidade seria aumentar o número de dobraduras da selagem da bisnaga no intuito de resistir à pressão interna provocada pelos vapores do solvente, mas isso apenas dificultaria a ocorrência da abertura, mas não impediria a separação dos componentes voláteis presentes na composição.

O aspecto visual da formulação também sofreu prejuízos, sendo constatado que desde o tempo T30 as formulações mantidas em estufa apresentaram-se amareladas quando comparadas com as formulações em temperatura ambiente, gel de aspecto límpido, viscoso,

transparente, homogêneo e incolor. Também era visível a diferença de consistência entre as formulações (Figura 7).

Figura 7 – Aspecto visual das formulações em tempo T30

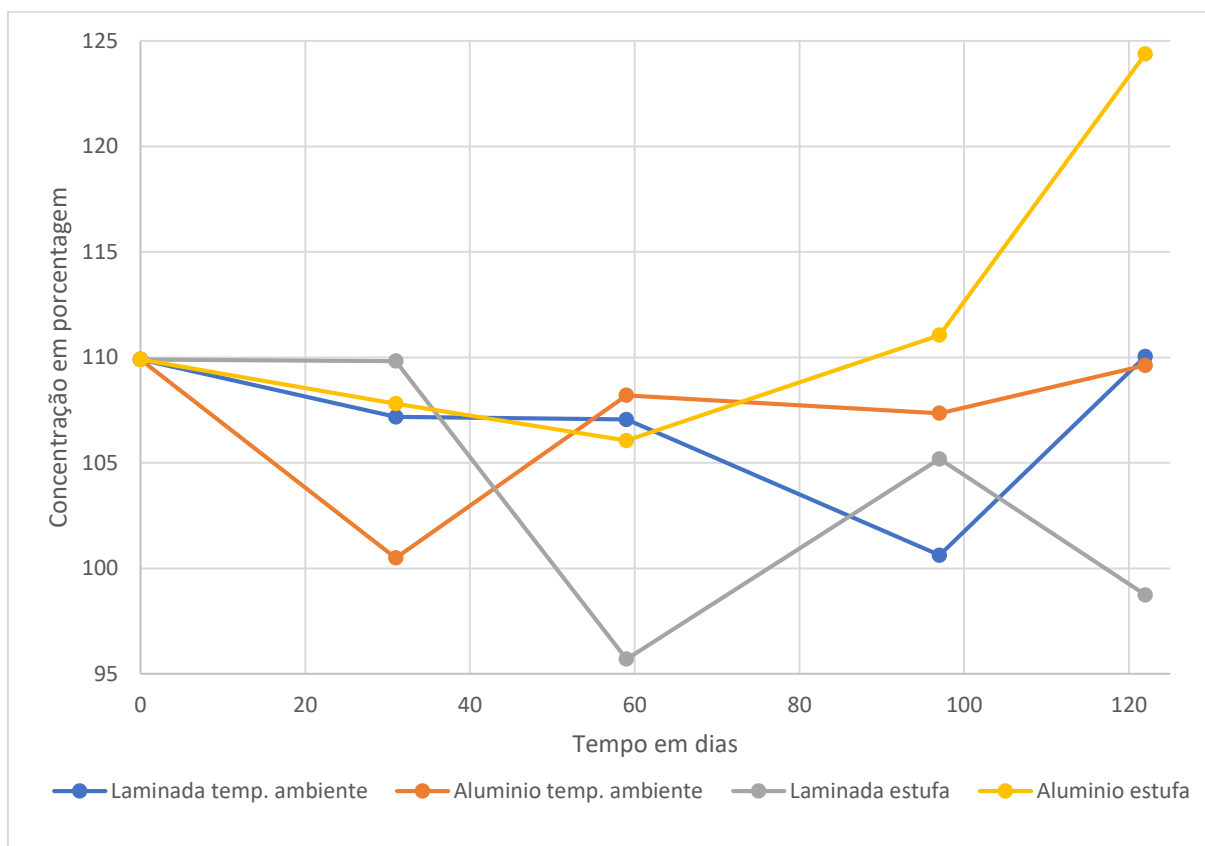


Material proveniente da bisnaga laminada em temperatura ambiente (1), da bisnaga de alumínio em temperatura ambiente (2), da bisnaga laminada em estufa (3) e da bisnaga de alumínio em estufa (4). Fonte: A própria autora

Ao final do estudo de estabilidade observa-se o doseamento avaliando o Gráfico 9, temos a concentração expressa em porcentagem do valor teórico e em todas as amostras houve degradação do minoxidil. Alguns casos mostraram incoerência da concentração na formulação.

Isso pode ter ocorrido devido ao fato de na amostra proveniente da bisnaga de alumínio em estufa ter ocorrido o fenômeno de expansão do solvente, como explicado anteriormente, e consequente concentração do gel. Na amostra proveniente da bisnaga laminada em estufa também ocorreu a expansão do solvente, assim pode ter ocorrido a não homogeneização completa do gel. Nos dois pontos discrepantes das amostras acondicionadas em temperatura ambiente, provavelmente é devido de erros de análise.

Gráfico 9 – Doseamento de gel de minoxidil 5% de Tzero a T120



Fonte: A própria autora

As velocidades de degradação (k) e os coeficientes de correlação (r^2) foram obtidos pela análise de regressão linear aplicado aos dados de concentração em relação ao tempo no software Microsoft Excel® 2016.

Quando em conjunto do Gráfico 9 com a Tabela 5 podemos comparar as embalagens quanto a capacidade de preservação do minoxidil. Temos que nas amostras em bisnaga de alumínio a velocidade de degradação (k) foi cerca de três vezes menor que em bisnaga laminada, nos dois casos de temperatura. Com coeficiente de correlação (r^2), podemos afirmar que a embalagem ideal para acondicionamento da formulação é em bisnagas de

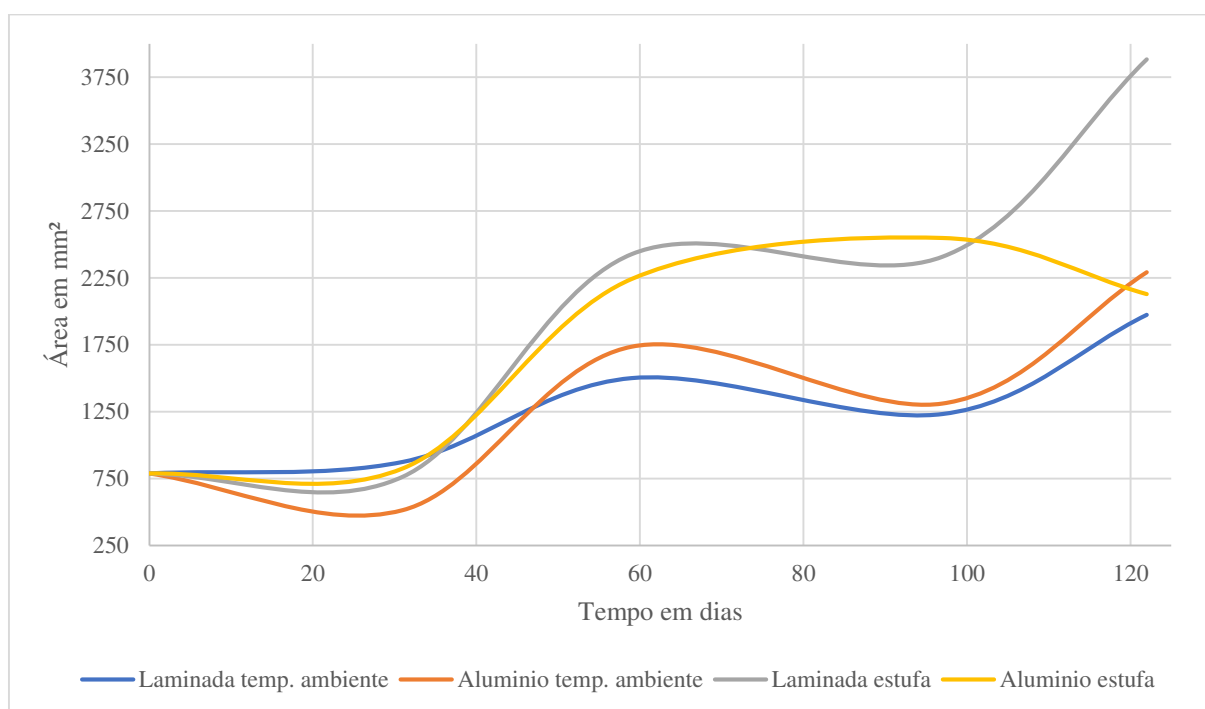
alumínio. Quanto à diferença de temperatura, constata-se que houve aumento de, aproximadamente, 2,5 vezes da velocidade de degradação quando a temperatura de armazenamento é 50°C

Tabela 5 – Velocidade de degradação nas condições de armazenamento do gel de minoxidil

| | Laminada | Alumínio |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Temperatura ambiente | $k = -0,0897$ $r^2 = 0,8836$ | $k = -0,0264$ $r^2 = 0,9957$ |
| Estufa a 50°C | $k = -0,2365$ $r^2 = 0,7280$ | $k = -0,0652$ $r^2 = 0,9995$ |

Fonte: A própria autora

Gráfico 10 – Espalhabilidade de gel de minoxidil 5% de Tzero a T120

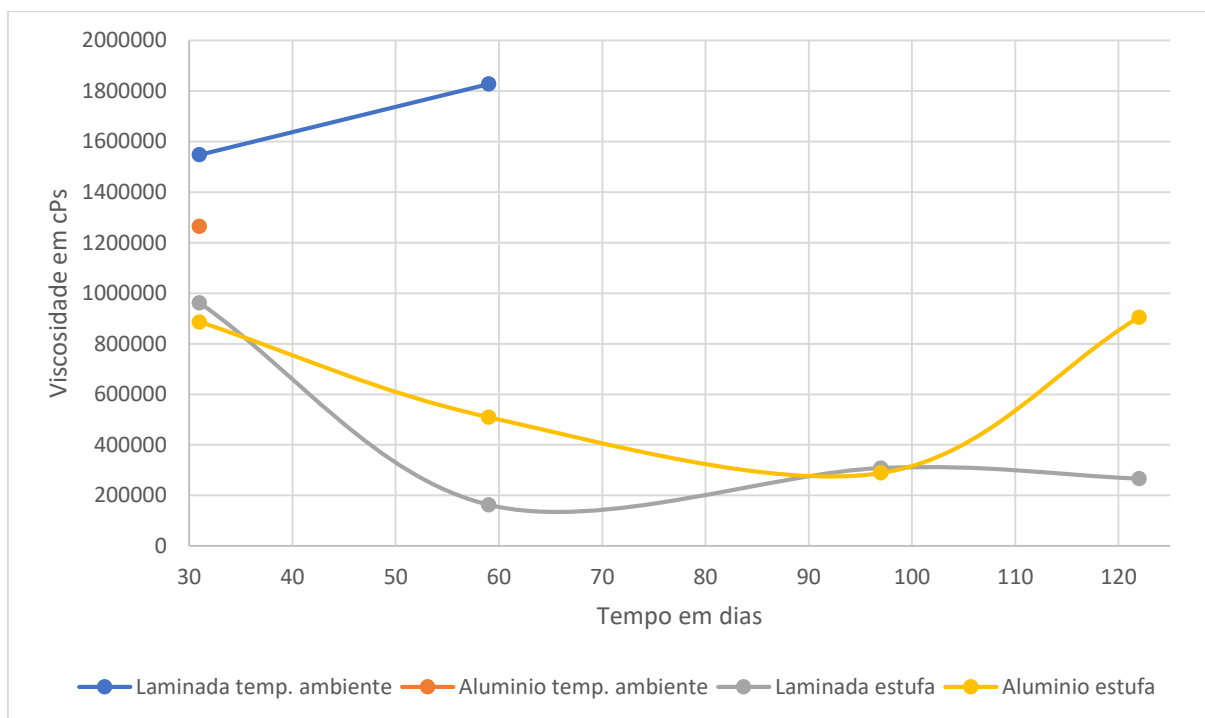


Fonte: A própria autora

Ao final do estudo de estabilidade observa-se a espalhabilidade no Gráfico 10, nota-se que nas amostras que foram acondicionadas em estufa há um aumento da espalhabilidade conforme o passar do tempo, provavelmente proveniente de desnaturação do polímero. Porém

devido ao caso relatado anteriormente sobre o estouro das bisnagas de alumínio acondicionadas em estufa ocorreu uma diminuição da espalhabilidade. Essa menor espalhabilidade é consequência da evaporação do solvente e concentração do polímero no material restante, conforme explicado anteriormente.

Gráfico 11 – Viscosidade de gel de minoxidil 5% de Tzero a T120



Fonte: A própria autora

Desse modo conclui-se que quanto à espalhabilidade a bisnaga laminada mostrou melhor proteção do produto.

Observando o Gráfico 11 verificamos que as amostras acondicionadas em estufa apresentaram uma diminuição na viscosidade, provavelmente devido a desnaturação do polímero provocada pelo tempo sob ação da temperatura. Porém, no ponto de tempo 120 referente a amostra da bisnaga de alumínio houve aumento da viscosidade, isso ocorreu devido ao fato anteriormente citado sobre o estouro dessas bisnagas.

Em relação às amostras em temperatura ambiente, observa-se um aumento da viscosidade na amostra proveniente da bisnaga laminada, isso ocorreu, provavelmente, pelo fato de o etanol tender a aumentar o ponto de gelificação por facilitar a solubilização dos componentes. Não foi possível analisar a viscosidade das amostras provenientes da bisnaga de alumínio em temperatura ambiente devido a formulação ser mais viscosa do que a capacidade de análise do equipamento.

6.4 Custo

Tendo em vista a composição da formulação definida foi calculado os custos necessário para a preparação do gel de minoxidil 5%, também considerando mão de obra, custos fixos e lucro. O preço de venda sugerido seria R\$ 19,60 para 60g do gel em bisnaga de alumínio, calculado pela Farmácia Escola – UFC.

Comparando com o preço de mercado, foi encontrado o mais barato por R\$ 5,13 e o gel proposto pelo estudo seria R\$ 3,27 para 10g do produto.

Esse preço foi atingido devido à redução de componentes na formulação e o uso de polímero que em menor concentração produz maior viscosidade que outros de preço similar. Assim o componente mais oneroso à formulação é o princípio ativo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliando os resultados de degradação e da curva de calibração, conclui-se que o minoxidil é mais facilmente degradado por reação oxidativa. Para o método analítico usado, o melhor comprimento de onda para análise espectrofotométrica é a 281nm. A análise por cromatografia em camada delgada mostrou-se eficiente para a análise qualitativa de produtos de degradação quando revelado sob luz UV 254nm.

Quanto ao planejamento fatorial observou-se uma significativa interação entre o etanol e o polímero favorecendo o aumento da viscosidade das formulações e conseqüentemente também exerce influência diminuindo a espalhabilidade. Essa interação é justificada pela tendência do etanol em aumentar o ponto de gelificação devido ao fato de facilitar a solubilização dos componentes.

A composição da formulação atendeu a expectativa cosmética ideal para uso tópico que é uma boa espalhabilidade e viscosidade o suficiente para que torne adequada a extrusão do material da embalagem.

Conclui-se do estudo de estabilidade que a formulação deve ser acondicionada em bisnaga de alumínio e em temperatura ambiente, pois houve danos na formulação provocados tanto pela temperatura de 50°C como pela embalagem.

A formulação proposta pelo estudo reduziu em 36% os custos para produção e comercialização do gel de minoxidil 5% em relação ao menor preço de mercado encontrado (Tabela 1).

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 1. Ed. Brasília: ANVISA, 2004.

Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução Especial Nº 1, de 29 de julho de 2005**. Brasília: 2005.

ANGELO, T.; BARBALHO, G. N.; GELFUSO, G. M.; GRATIERI, T. Minoxidil topical treatment may be more efficient if applied on damp scalp in comparison with dry scalp. **Dermatologic Therapy**. Wiley Online Library: United States of America, v. 29, n. 5, p. 1-4, jun., 2016.

AMANKWA, L.; CHATTEN L. G.; PONS, S. Electrochemical studies on minoxidil and its determination in tablets by differential-pulse polarography. **Analytical & Bioanalytical Chemistry**. United States of America, v. 280, n. 5 p. 407-424, jan., 1976.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistema de liberação de fármacos**. 9. ed. São Paulo: 2013.

AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2005.

BORDBAR, M.; YEGANEH-FAAL, A.; GHASEMI, J.; AHARI-MOSTAFAVI, M. M.; SARLAK, N.; BAHARIFARD, M. T. Simultaneous spectrophotometric determination of minoxidil and tretinoin by the H-point standard addition method and partial least squares. **Chemical Papers**. Slovakia, v. 63 (3), p. 336-344, 2009.

CORDEIRO, M. S. F.; COSTA, J. K. B.; LIMA, C. G.; CAMPELO JÚNIOR, J. D. C.; DE MELO, A. F. M. Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir do óleo essencial de gengibre. **Revista Brasileira de Farmácia**. Rio de Janeiro, v. 94 (2), p. 148-153, 2013.

CORRÊA, N. M.; CAMARGO JÚNIOR, F. B.; IGNÁCIO, R. F.; LEONARDI, G. R. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, v. 41, n. 1, p. 73-78, jan./mar., 2005.

DOW Pharma & Food Solutions (DOW). **Chemistry of METHOCEL™**. Cellulose Ethers – A Technical Review. United States of America: 2013.

FANG, J-Y.; SHEN, F-M.; HUANG C-T. Squarticles as a nanocarrier for targeting minoxidil to hair follicles and dermal papilla cells. **Journal of Dermatological Science**. Japan: Elsevier, v. 84, 2016.

FLORECE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios Físico-químicos em Farmácia**. 2. Ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011.

GAIKWAD, V. L.; BHATIA, M. S. Polymers influencing transportability profile of drug. **Saudi Pharmaceutical Journal**. Saudi Arabia: Elsevier, v. 21, p. 327-335, 2013.

GELFUSO, G. M.; GRATIERI, T.; DELGADO-CHARRO, M. B.; GUY, R. H.; LOPEZ, R. F. V. Iontophoresis-Targeted, Follicular Delivery of Minoxidil Sulfate for the Treatment of Alopecia. **Wiley Online Library**. United States of America, v. 102, n. 5, p. 1488-1494, feb., 2013.

GENNARO, A. R. **Remington: a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

GIL, E.; BRANDÃO, A. L. **Excipientes: suas aplicações e controle físico-químico**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.

HELOU, J. H.; CIMINO, J. S.; DAFFRE, C. **Farmacotécnica**. São Paulo: 1975.

KATZUNG, B. G. **Basic & Clinical Pharmacology**. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2009, 1551 p.

KAUR, L. P.; GARG, R.; GUPTA, G. D. Development and evaluation of topical gel of minoxidil from different polymer bases in application of alopecia. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Sadar Bazaar, v. 2, suppl 3, 2010.

MICHEL, T.; HOFFMAN, B. B. Tratamento da isquemia miocárdica e da hipertensão. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 745-788.

PFIZER. **Loniten**. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24679102016&pIdAnexo=4003808>

PIEPKORN M. W.; WEIDNER M. Comparable efficacy of 2% minoxidil gel and solution formulations in the treatment of male pattern alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**, United States of America, v. 18, n 5, part 1, may., 1988. p. 1059-1062.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica**. III volume. 3. Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990. p. 555-592.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2012.

RIVITTI, E. A. **Dermatologia de Sampaio e Rivitti**. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2018.

TONEGUTTI, C. A. **Calibração em química analítica: uma breve revisão**. Paraná: Universidade Federal do Paraná, 2017. Disponível em: <<http://www.quimica.ufpr.br/tonегutti/Artigos/Calibracao.pdf>>

United States Pharmacopeial Convention. **USP40**. United States of America: 2017. p. 5183-5184.

VIGLIOGLIA, P. A.; RUBIN, J. **Cosmiatria II**. 2. ed. Buenos Aires: Americana de Publicaciones, 1991. p. 406.

WESTFALL, D. P. Fármacos anti-hipertensivos. *In*: CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia moderna com aplicações clínicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2005. p. 209-221.

WILKINSON, J. B. (John Bernard); MOORE, R. J. (Raymond Jack). **Cosmetologia de Harry**. Madrid: Ediciones Diaz de Santos, c1990. 1039p.