

DESENVOLVIMENTO DE MICROEMULSÃO DE MINOXIDIL PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA

Rodrigo S. Silva¹, Tatiane P. de Sousa², Kátia Solange C. R. S. Geraldi³

1. Estudante de IC da Fac.de Ciências Farmacêuticas da UFAM

2. Pesquisadora da Fac.de Ciências Farmacêuticas da UFAM

3. Pesquisadora da Fac.de Ciências Farmacêuticas da UFAM / Orientador

Resumo:

O minoxidil é um fármaco muito empregado no tratamento da alopecia por aumentar o fluxo sanguíneo no bulbo capilar, favorecendo, assim, a nutrição e, conseqüentemente, o crescimento do pelo. As formulações de minoxidil comercialmente disponíveis estão entre 2 e 5%, em veículos hidroalcoólicos ou com propilenoglicol como cossolvente. Entretanto, uma grande parcela dos usuários interrompe o uso tópico dessas formulações devido a irritação local e dermatite de contato, efeitos estes atribuídos aos adjuvantes de solubilização. Nesse contexto, as microemulsões tornam-se excelentes alternativas para veiculação de fármacos com problemas de solubilidade. O objetivo deste trabalho é formular microemulsões com maiores teores de água, porém, sem a utilização dos adjuvantes. Como resultado, foi obtida uma microemulsão O/A contendo 65% de água e capaz de solubilizar 8% de minoxidil, ou seja, concentração do fármaco superior àquelas disponíveis no mercado e livres de etanol e propilenoglicol.

Palavras-chave: Minoxidil; Microemulsão; Alopecia.

Apoio financeiro: FAPEAM, pela concessão de bolsa IC/PIBIC.

Trabalho selecionado para a JNIC pela instituição: Universidade Federal do Amazonas – UFAM.

Introdução:

A alopecia é a causa mais comum de perda de cabelos em homens e mulheres, sendo a alopecia androgênica a responsável pelo maior número de casos (BLUME-PEYTAVI et al., 2011). Atualmente, apenas dois fármacos, minoxidil (via tópica) e finasterida (via oral), possuem aprovação da US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da alopecia androgênica (FEINSTEIN, 2015).

O minoxidil foi introduzido na terapêutica em 1965 para o tratamento da hipertensão refratária. É um pró-fármaco que, pela ação das sulfotransferases, é

biotransformado no sulfato de minoxidil, que, por sua vez, causa vasodilatação arteriolar ativando os canais de potássio da musculatura lisa (PURNAK et al., 2011). Quando empregado no controle da hipertensão, observou-se que causava hipertricose como efeito colateral. Graças a esse efeito secundário, foi o primeiro medicamento aprovado pela FDA para estimular o crescimento de cabelos (BRUNTON et al., 2012). Desde então, o minoxidil está disponível no mercado sob a forma de loções tópicas em concentrações de 2 e 5% (DEF, 2015).

O minoxidil é praticamente insolúvel em água, sendo necessário o uso de veículos hidroalcoólicos (com 70% ou mais de etanol) para a solubilização de até 3% do fármaco, ou, ainda, a adição de propilenoglicol como cossolvente, para alcançar a solubilização máxima do fármaco de 5% em veículo predominantemente alcoólico (FERREIRA, 2015). As dermatites de contato, principal causa de abandono dos tratamentos, são efeitos adversos não inerentes ao fármaco, mas, sim, à presença dos altos níveis de agentes de solubilização, especialmente o propilenoglicol (FRIEDMAN et al., 2002; ROSSI et al., 2012). Sendo assim, a seleção apropriada de adjuvantes para a formulação das loções capilares à base de minoxidil é de fundamental importância para a eficácia do produto (WHITMORE, 1992).

As microemulsões são excelentes alternativas para a veiculação de fármacos com problemas de solubilidade. São misturas de água e óleo, estabilizadas por um par de tensoativo/cotensoativo, que são termodinamicamente estáveis e transparentes (devido ao reduzido tamanho de gotículas, geralmente menor que 100 nm), de formação espontânea, fácil preparação e baixo custo de obtenção (HE et al., 2010).

Frente ao exposto, este trabalho se propõe a desenvolver um veículo microemulsionado para administração capilar de minoxidil, que não contenha ou reduza a concentração necessária dos agentes de solubilização e cuja composição final seja predominantemente aquosa.

Metodologia:**Obtenção das microemulsões e incorporação do minoxidil**

As microemulsões foram obtidas pela agitação mecânica da mistura entre água, óleo, tensoativo e cotensoativo. Inicialmente, várias composições foram testadas, em diferentes proporções e combinações de componentes (Quadro 1), para seleção da microemulsão que seria empregada para incorporação do fármaco. Para delimitação das possíveis áreas de microemulsão, foram tituladas, com água destilada, quantidades pré-estabelecidas e exatamente pesadas de óleo, tensoativo e cotensoativo (Quadro 2).

Quadro 1: Composição dos diferentes sistemas testados para avaliar a formação de microemulsão.

Tensoativos (T)	Cotensoativos (C)	Razão C/T	Fases Oleosas (FO)	Fase Aquosa (FA)
Tween® 80	1,2-hexanodiol	1:1	Miristato de	Água destilada
Span® 80	1,2-octanodiol	1:2	Isopropila	
	Álcool Etilico	1:4	Palmitato de	
		2:1	Isopropila	

*Razão C/T = Proporção entre cotensoativo e tensoativo.

Quadro 2: Composição dos diferentes pontos a serem titulados com água para pesquisa e delimitação das regiões de microemulsão e construção de um diagrama pseudoternário, numa razão C/T = 1.

Ponto	C/T (%)	T		C		FO		Massa Total
		%	m (g)	%	m (g)	%	m (g)	
1	100	50	0,50	50	0,50	0	0	1 g
2	90	45	0,45	45	0,45	10	0,1	1 g
3	80	40	0,40	40	0,40	20	0,2	1 g
4	70	35	0,35	35	0,35	30	0,3	1 g
5	60	30	0,30	30	0,30	40	0,4	1 g
6	50	25	0,25	25	0,25	50	0,5	1 g
7	40	20	0,20	20	0,20	60	0,6	1 g
8	30	15	0,15	15	0,15	70	0,7	1 g
9	20	10	0,10	10	0,10	80	0,8	1 g
10	10	5	0,05	5	0,05	90	0,9	1 g
11	0	0	0	0	0	100	1,0	1 g

Diagramas pseudo-ternários foram desenhados com o auxílio do software ORIGIN® e as regiões observadas foram delimitadas dentro da área do diagrama conforme a classificação de Winsor, a saber: WI (sistema bifásico de microemulsão em equilíbrio com excesso de óleo), WII (sistema bifásico de microemulsão em equilíbrio com excesso de água), WIII (sistema trifásico de microemulsão em equilíbrio com excessos de óleo e água) e WIV (sistema monofásico de microemulsão pura) (WINSOR, 1948). O diagrama que apresentou maior região de WIV foi selecionado para a incorporação de minoxidil (na forma base e também na forma de sal de sulfato) até saturação. O sistema resultante foi levado para centrífuga Daiki/Centribio modelo LB-80/, a 4000 rpm por 10 minutos, para decantação da fração do fármaco que não se solubilizou no veículo. A massa de minoxidil efetivamente solubilizada na microemulsão foi calculada pela diferença entre a massa total de fármaco adicionada

(propositalmente em excesso) e a massa precipitada ao fundo do recipiente após centrifugação.

Determinação do potencial zeta e diâmetro das gotículas

O diâmetro médio e o potencial zeta das gotículas da fase dispersa das microemulsões foram medidos em Zetasizer Nano (Malvern Instruments, Malvern, Worcestershire, RU) a 25 ± 2 °C, em diluição 1:100 com água destilada.

Determinação da Viscosidade

A determinação da viscosidade e o comportamento reológico das microemulsões foram avaliados em reômetro Brookfield Viscometer, modelo DV-II + Pro (Brookfield®), utilizando o software Brookfield Rheocalc versão 3.2. As leituras de viscosidade foram alcançadas com o *spindle* SC4-18, empregado na velocidade de 63 rpm. Para a avaliação do comportamento reológico e obtenção da curva ascendente, as amostras foram submetidas a uma variação de velocidade de 1 a 120 rpm, com intervalos de tempo de 10 segundos, sendo o mesmo procedimento repetido no sentido inverso, com velocidades progressivamente mais baixas (120 a 1 rpm) para obtenção da curva descendente. Os gráficos de taxa de cisalhamento *versus* viscosidade foram construídos no software Excell, versão 2013.

Resultados e Discussão:

Foram construídos 11 diagramas variando-se os componentes discriminados no Quadro 1. O sistema que apresentou a maior região de microemulsão foi aquele composto por miristato de isopropila (FO), água destilada (FA), Tween® 80 (T) e 1,2-octanodiol (C), em uma razão C/T de 1:2 (Figura 1).

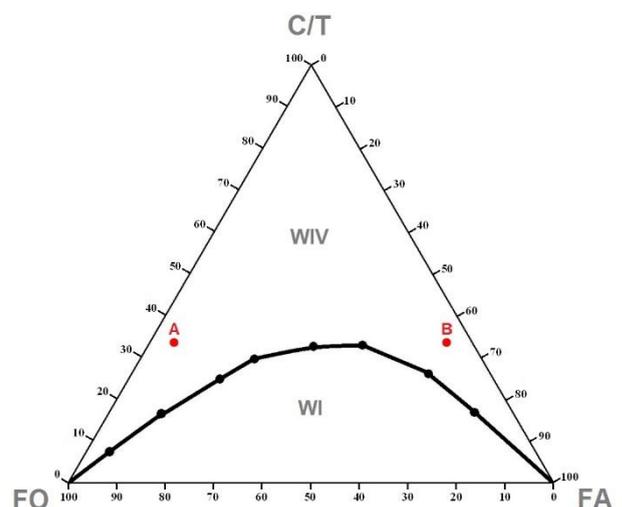


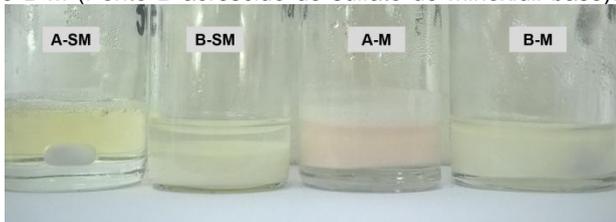
Figura 1. Diagrama pseudo-ternário delimitando os

pontos A e B, dentro da região de microemulsão, que foram selecionados para a incorporação de minoxidil.

Para o teste de incorporação do minoxidil, foram selecionados dois pontos dentro da região de microemulsão, um com maior quantidade de água, formando microemulsão óleo em água (O/A), denominado ponto A (30% C/T, 5% FO e 65% FA), e outro com maior quantidade de óleo, formando microemulsão água em óleo (A/O), denominado ponto B (30% C/T, 65% FO e 5% FA). Para a solubilização do fármaco, foram testadas a incorporação do minoxidil na sua forma base (forma molecular) e o sulfato de minoxidil (forma de sal) para incorporação no sistema através de agitação magnética.

O ponto A foi capaz de incorporar 11% de sulfato de minoxidil (ponto A-SM), que equivale a aproximadamente 8% de minoxidil base, ou seja, foi capaz de solubilizar quase 3% a mais de minoxidil, se comparada à concentração máxima de 5% alcançada pelas formulações comercialmente disponíveis. Além disso, o sistema permaneceu translúcido e homogêneo, sem resquícios de fármaco insolúvel depositado ao fundo do recipiente (Figura 2). Entretanto, o ponto A não foi capaz de solubilizar teor de 5% de minoxidil base (ponto A-M), resultando no desenvolvimento de uma microemulsão O/A de coloração levemente rosada. Essa observação é um forte indicativo de estar ocorrendo a degradação do fármaco nesse sistema em específico, fato este que está sendo estudado pelo grupo.

Figura 2. Microemulsões A-SM (Ponto A acrescido de sulfato de minoxidil); B-SM (Ponto B acrescido de sulfato de minoxidil); A-M (Ponto A acrescido de minoxidil base) e B-M (Ponto B acrescido de sulfato de minoxidil base).



Quanto ao ponto B, esta microemulsão A/O não se mostrou capaz de solubilizar o fármaco na concentração de 5%, tanto do minoxidil na forma base (ponto B-M) quanto na forma de sal (ponto B-SM), ficando evidente a grande quantidade de fármaco depositado ao fundo do recipiente (Figura 2). Além da falta de homogeneidade do sistema, a incorporação de sulfato de minoxidil ao ponto B provocou a quebra da microemulsão, com evidente separação de fases. Sendo assim, os pontos A, B e A-SM seguiram para a etapa de caracterização.

Os três sistemas escolhidos tiveram

suas viscosidades mensuradas e pode-se constatar baixos valores de viscosidade (Quadro 3), em concordância com dados da literatura, que classificam as microemulsões em sistemas fluidos de baixa viscosidade (SOLANS; KUNIEDA, 1997).

Quadro 3. Caracterização das microemulsões A, B e A-SM quanto à viscosidade, tamanho de gotículas e potencial zeta.

Formulação	Viscosidade (cP)	Tamanho de gotícula (nm)	Potencial zeta (mV)
Ponto A	39	17,23	-22,9
Ponto B	27	172,27	-2,48
Ponto A - SM	46	20,96	0,08

Comparando-se o ponto A com o ponto A-SM, observa-se que a incorporação do fármaco aumentou ligeiramente a viscosidade do veículo, de 39 para 46 cP, o que foi considerada uma pequena variação que não altera a estabilidade do sistema. Esse ligeiro aumento na viscosidade decorrente da adição do fármaco também foi evidenciado nos reogramas apresentados na Figura 3, observando-se, ainda, que todas as amostras apresentam comportamento reológico do tipo newtoniano, onde a viscosidade não se altera com a variação da taxa de cisalhamento.

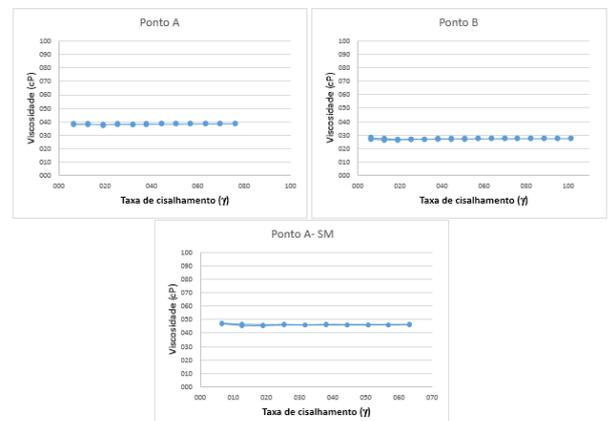


Figura 3. Comportamento reológico das microemulsões puras (pontos A e B) e com incorporação de minoxidil (ponto A-SM).

Quanto à determinação do diâmetro médio das gotículas da fase dispersa, a leitura direta das microemulsões (sem diluir) apresentou valores imprecisos. Desse modo, foi necessário realizar uma diluição da microemulsão com água destilada na proporção de 1:100. De acordo com o Quadro 3, pode-se observar que a microemulsão O/A (ponto A) apresentou reduzido tamanho de gotícula (17,23 nm), que está em concordância com a literatura, que atribui a sistemas microemulsionados tamanho de gotículas na escala entre 10 a 140 nm (MUZAFFAR, SINGH, CHAUHAN, 2013). A incorporação do minoxidil (ponto A-SM) provocou ligeiro aumento, mas com gotículas de diâmetro

ainda dentro da escala das microemulsões. Já a microemulsão A/O (ponto B) apresentou gotículas com diâmetro dez vezes maior que a microemulsão O/A (ponto A), o que pode ser justificado pela diluição realizada, uma vez que a água adicionada se deslocou para o interior das gotículas, aumentando-as de tamanho (FANUN, 2011), uma vez que a fase externa no ponto B é oleosa.

A determinação do potencial zeta é importante parâmetro para inferir sobre a estabilidade eletrostática do sistema. Cada gotícula dispersa apresenta cargas elétricas interfaciais que são responsáveis pelos fenômenos de dispersão e agregação. Sendo assim, quanto maior o valor de potencial zeta de um sistema, mais estável ele se apresentará quanto à coalescência, especialmente em se tratando das emulsões clássicas (DALTON, 2011). O ponto A foi o que apresentou o maior valor para o potencial zeta (-22,9 mV) (Quadro 3). A incorporação do minoxidil teve grande impacto na neutralização das cargas eletrostáticas interfaciais, uma vez que o potencial zeta medido para o ponto A-SM é quase zero. Entretanto, como as microemulsões são consideradas sistemas termodinamicamente estáveis, a perda da barreira eletrostática não implica no surgimento dos fenômenos de instabilidade.

Conclusões:

Devido à falta de hidrossolubilidade do minoxidil, as apresentações tópicas deste fármaco para o tratamento da alopecia estão comercialmente disponíveis nas concentrações de 2 a 5%, em loções com altos teores de álcool e propilenoglicol como co-solvente. O estudo desenvolvido neste trabalho revela que uma microemulsão composta por 65% de água foi capaz de incorporar 11% de sulfato de minoxidil (que corresponde a aproximadamente 8% de minoxidil base), ou seja, foi possível desenvolver um veículo capaz de incorporar uma concentração maior do fármaco e sem a utilização dos co-solventes responsáveis pela irritação local e dermatite de contato, tendo este sistema permanecido estável e sem sinal de separação de fases ou outros processos de instabilidades.

Referências bibliográficas

Blume-Peytavi U, et al. **A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women.** J Am Acad Dermatol, St. Louis MO, 2011; 65(6): 1126-1134.

Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editores. **As bases farmacológicas de Goodman & Gilman.** 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

Dalton D. **Tensoativos: química, propriedades e aplicações.** Blucher, São Paulo, 327p., 2011.

Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF-2015. 44. ed. Petrópolis: Publicações Científicas; 2015. 736 p.

Fanun M. **Colloids in biotechnology.** Boca Raton: CRC Press, 2011.

Feinstein RP. **Androgenetic Alopecia Treatment & Management.** MEDLINE [Internet] 2015 [citado 2017 mar 06]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1070167-treatment>.

Ferreira AO. **Artigos técnicos: manipulando loções capilares com minoxidil a 5% [On line].** Disponível em: www.ortofarma.com.br/site/Arquivos/6105/6105.pdf. Acesso em 06/04/2015.

Friedman ES, Friedman PM, Cohen DE, Washenik K. **Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment.** J Am Acad Dermatol, New York, 2002, 46(2): 309-312.

He CX, He ZG, Gao JQ. **Microemulsions as drug delivery systems to improve the solubility and the bioavailability of poorly water-soluble drugs.** Expert Opin Drug Deliv, London, 2010; 7(4): 445-460.

Muzaffar F, Singh UK, Chauhan L. **Review on microemulsion as futuristic drug delivery.** Int J Pharm Pharm Sci, Mumbai, 2013; 5(3): 39-53.

Purnak T, Senel E, Sahin C. **Liquid formulation of minoxidil versus its foam formulation.** Indian J Dermatol, Mumbai, 2011; 56(4):462.

Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. **Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents.** Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery, Sharjah, v. 6, n. 2, p. 130-136, 2012.

Solans C, Kunieda H. **Industrial applications of microemulsions.** New York: Marcell dekker, 1997.

Whitmore SE. **The importance of proper vehicle selection in the detection of minoxidil sensitivity.** Archives of Dermatology, Chicago, v. 128, n. 5, p. 653-656, 1992.

Winsor PA. **Hydrotropy, solubilization and related emulsification process.** Trans. Faraday Soc, London, 1948; 44: 376-398.