

## ESTUDO DE NOVAS FORMULAÇÕES DE MINOXIDIL NÃO ALCOÓLICAS BASEADAS EM SOLUÇÕES AQUOSAS DE SOLVENTES EUTÉTICOS PROFOUNDOS

Gustavo Branzani Lino<sup>1</sup>

Filipe Bordon Sosa<sup>2</sup>, Carlota Oliveira Rangel-Yagui<sup>1</sup>

João Henrique Picado Madalena Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

<sup>2</sup>Departamento de Química, Universidade de Aveiro

gustavolino01@usp.br

### Objetivos

O minoxidil sulfato (MS) é um fármaco de solubilidade moderada muito usado no tratamento da calvície (alopecia androgenética)<sup>1</sup>. Contudo, suas atuais formulações tópicas, empregando principalmente água e etanol ou propilenoglicol como co-solventes com até 10% m/m de MS, podem causar reações adversas como prurido e irritação local em até 6% dos usuários<sup>2</sup>. Diante disso, pretendeu-se estudar uma nova alternativa para a administração do fármaco como maior biodisponibilidade e menos efeitos adversos, a partir do uso de solventes eutéticos profundos (DES).

Os DES podem ser definidos como uma mistura em proporções específicas entre um doador e um acceptor de ligações de hidrogênio (HBD e HBA, respectivamente), com características vantajosas como um preparo facilitado e grande capacidade hidrotrópica e capacidade adaptativa (*designer* solventes). Justificando o seu uso neste projeto, também se destaca na literatura recente a biocompatibilidade e reduzida citotoxicidade epidérmica dos DES<sup>3</sup>.

### Materiais e Procedimentos

Foram preparadas como formulações alternativas para o MS soluções aquosas de

DES (75%; 62,5%; 50%; e 25% m/m), tendo como HBA o cloreto de colina (ChCl) e, como HBD, ácido L-lático, ácido acético e ureia, em proporções molares de 1:2 e 1:3 (HBA:HBD). Submeteram-se as soluções à espectroscopia de infravermelho (FTIR) com um espectrofotômetro PerkinElmer - Spectrum BX e à medição de condutividade, índice de refração (IR), densidade e pH, visando analisar as suas características físico-químicas.

Em seguida, para determinar o potencial das soluções como solventes para o MS, realizaram-se ensaios de solubilidade com o método *shake-flash*, a 37°C e com agitação constante e controle de umidade por 24 h. Prepararam-se duas amostras para cada solução, e sua concentração foi determinada por espectrofotometria no comprimento de onda de máxima absorção do MS ( $\lambda_{max} = 283$  nm), com medições em triplicata.

Também com o método *shake-flash* e medições espectrofotométricas, realizaram-se estudos de sinergismo e cinética de dissolução. Os estudos de sinergismo compararam a solubilidade do MS das soluções de DES com a solubilidade nos seus componentes isolados, sendo avaliadas duas amostras de soluções aquosas a 25% e 75% m/m de ChCl e cada HBD (25% e 50% m/m, excepcionalmente para U). Os estudos de cinética, por sua vez, realizaram-se com as soluções de DES 1:3 a 25% m/m, nos seguintes intervalos: 15 min, 30

min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h e 6 h (momento em que se atingiu a dissolução completa do MS).

## Resultados

Inicialmente foi avaliado o preparo dos DES por FTIR, tendo-se verificado a presença das bandas correspondentes aos materiais de partida (HBD e HBA) nas respectivas estequiometrias, indicando um preparo satisfatório. A caracterização físico-química demonstrou que as soluções aquosas de DES apresentavam densidade, IR e condutividade em valores próximos aos da água (1,02 a 1,16 g/cm<sup>3</sup>; 1,35 a 1,46; e 9 a 16 mS.cm<sup>-1</sup>, respectivamente). A densidade e o IR apresentaram um decaimento quase linear para maiores percentuais de água na solução, enquanto a condutividade apresentava a tendência oposta. Os testes de pH, por sua vez, revelaram um caráter invariavelmente ácido para os DES baseados em AL e AA (pH entre 0,7 e 2), enquanto as soluções de ChCl:U apresentaram uma grande variação em razão do percentual de água (de 3,5 a 8).

Os ensaios de solubilização revelaram que todas as soluções testadas possuíam a capacidade dissolver o MS, seguindo a ordem: ChCl:U (1:2) < ChCl:U (1:3) < ChCl:AL (1:2) < ChCl:AA (1:2) < ChCl:AA (1:3) < ChCl:AL (1:3) (Figura 1). Em geral, a solubilidade decaiu com a adição de água, e mostrou-se impulsionada pela presença de um maior número de grupos hidroxila no HBD (U<AA<AL), sugerindo um mecanismo de solubilização governado pela formação de ligações de hidrogênio entre o MS e a estrutura dos DES.

Dos estudos de sinergismo, observou-se que o potencial das soluções de HBD para solubilizar o MS foi similar ao das respectivas soluções de DES, mostrando um efeito sinergético (particularmente para as soluções de 75% m/m). O HBA, por outro lado, apresentou um efeito antagônico, com decréscimo da solubilidade para maiores concentrações.

Os estudos de cinética, por sua vez, revelaram uma rápida cinética de dissolução nas três soluções testadas, com pelo menos 60% do potencial de dissolução alcançado em 30 min, e o valor máximo atingido em 6 h para ChCl:AL e 4 h para ChCl:AA e ChCl:U.

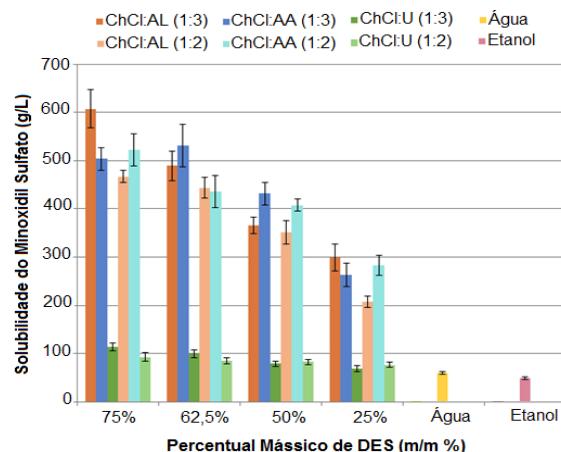


Figura 1: Solubilidade do MS em todas as soluções aquosas de DES testadas e nos solventes-padrão para comparação: água e etanol.

## Conclusões

Pelos resultados obtidos, as soluções aquosas de DES mostraram-se um agente hidrotrópico efetivo para a solubilização do MS, representando um importante avanço no emprego desses solventes alternativos em formulações farmacêuticas para fármacos com baixa solubilidade em água. Como conquistas teóricas, este projeto também reforça o comportamento dos DES como *designer* solventes, demonstrando a modulação das suas características físico-químicas, e estabelece uma hipótese para o seu mecanismo como agente hidrotrópico, baseado na formação de ligações de hidrogênio entre o soluto e o DES.

## Referências

1. Dias, P. C. R. et al (2018). Use of Minoxidil Sulfate versus Minoxidil Base in Androgenetic Alopecia Treatment: Friend or Foe? *Skin Appendage Disorders*, 4(4), 349–350.
2. Friedman, E. S. et al (2002). Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 46(2), 309–312.
3. Macário, I. P. E. et al. (2019). Cytotoxicity profiling of deep eutectic solvents to human skin cells. *Scientific Reports*, 9(1), 3932.