

digitalizado do original: Caderno de Farmácia, v. 5, n. 1/2, p. 25-37, 1989

ENSAIOS COM MINOXIDIL

BERGOLD¹, A. M. ; CAMARGO², L. N.; DIAS², M. C. S.; MACIEL², R. A. G.; NUNES², R. L.; RIBEIRO², M. H.; SARTORI², V. L. G.; PONZIO³, H. A.

¹Faculdade de Farmácia / UFRGS; ²Pharmacus Farm. Derm. Cosm. Ltda.; ³Faculdade de Medicina/UFRGS

RESUMO: A dissolução de minoxidil sob forma de pó microcristalino foi avaliada em diversas temperaturas. A avaliação de minoxidil em soluções com diferentes concentrações foi feita espectrofotometricamente (U.V.).

UNITERMOS: Minoxidil, soluções tópicas, farmacotécnica.

ABSTRACT: *Experiments with Minoxidil.* The dissolution of minoxidil as microcrystalline powder, was assessed under various environmental temperatures. The evaluation of minoxidil in solution at different concentrations was made by ultraviolet spectrophotometry.

KEYWORDS: topical solution, pharmacotechnics.

INTRODUÇÃO

Há muito tempo que a calvície é uma preocupação para os que são atingidos pela mesma e o interesse em promover o crescimento de cabelos ou evitar a calvície é uma consequência deste fato. Vários tipos de tratamento, bem como drogas variadas têm sido investigadas para resolver esse problema. Até o momento, no entanto, não existe uma terapêutica efetiva para certos tipos de alopecia.

Nos últimos anos tem crescido o uso de preparações a base de minoxidil, especialmente na forma de soluções, para promover o crescimento de cabelos (6, 16). O minoxidil começou a receber atenção devido à hipertricose verificada em pacientes que recebiam doses terapêuticas para hipertensão arterial (3, 4, 6, 14). Já em 1980 ZAPPACOSTA (25) e, em 1981, SEIDMAN e col. (20) relataram reversão de alopecia androgênica em pacientes tratados com esta droga anti-hipertensiva. A partir desse momento muitos trabalhos têm surgido relatando estudos que visam determinar a eficácia de preparados tópicos com concentrações variadas de minoxidil tanto no tratamento do alopecia areata como da androgênica (3, 7, 8, 9, 11, 19, 22, 23).

Demonstrou-se, de um modo geral, que no caso de alopecia areata os resultados não foram muito convincentes. Para alopecia androgênica há maior concordância entre os resultados obtidos,

mostrando-se o minoxidil eficaz em cerca de um terço dos pacientes com alopecia androgênica leve e moderada, quando a droga foi usada topicamente de modo continuado.

O mecanismo de ação do produto, tanto num caso como no outro, ainda não está claro (3, 4, 6, 23), no caso de alopecia areata um possível efeito imunomodulador com supressão de um fenômeno imunológico mediado por linfócitos, estímulo do crescimento de folículos e mesmo a vasodilatação poderiam explicar a ação do produto (22) ou ainda um efeito direto sobre a função celular (4).

Já para alopecia androgênica o mecanismo de ação do minoxidil é especulativo. Nesse tipo de alopecia ocorre uma progressiva diminuição do tamanho do folículo, causado pelo acúmulo de 5- α -deidrotestosterona que inibe o seu metabolismo (6). O minoxidil pode causar um aumento no fluxo sanguíneo do couro cabeludo ao ser aplicado topicamente e esse efeito pode estar relacionado com os resultados (3, 4). Não foi demonstrado efeito hormonal diretamente relacionado com esse medicamento (4, 6, 10, 18)

A maioria dos pacientes tem tolerado bem as soluções tópicas de minoxidil. Reações dermatológicas como pruridos, escamações, sensações de queimação do couro cabeludo, inflamação e dermatite de contato, têm sido relatadas (4, 5, 11, 15, 17, 18, 21, 24) em alguns casos.

A absorção sistêmica de soluções tópicas de minoxidil em concentrações de 1 a 5 % é mínima (8, 23). Em casos isolados observou-se diminuição da pressão sanguínea normal e aumento dos batimentos cardíacos (4), apesar dessa hipotensão ser discutível, pois não foi evidenciada em outros estudos (23). Também mudanças assintomáticas do eletrocardiograma foram relatadas em raros casos (14).

O número crescente de receitas para aviamento de soluções à base de minoxidil é um fato comprovado em nosso País. Em 1986 tanto o F.D.A. como o Ministério da Saúde da República Federal da Alemanha não recomendava o uso tópico de minoxidil enquanto estudos a respeito não houvessem sido concluídos (12, 13). Em outros países, porém, como a Irlanda, Bélgica, Luxemburgo, França, bem como em vários países latino-americanos já está sendo comercializada uma solução a 2 % de minoxidil sob o nome comercial de Regaine® ou Rogaine® (3,14,23)

Inicialmente, considerando o difícil acesso à substância minoxidil, várias pesquisas, bem como o aviamento de receitas de soluções tópicas dessa substância, baseavam-se na utilização da mesma extraída de comprimidos de Loniten® (1, 3, 12, 13, 16) que é comercializado como medicação anti-hipertensiva. Todavia já é possível conseguir a substância pura, o que enseja um melhor aviamento de receitas de soluções tópicas à base de minoxidil.

O presente trabalho tem por objetivo determinar através dos experimentos realizados qual a melhor farmacotécnica na preparação de soluções tópicas, assim como determinar uma concentração efetiva e estável quando dispensado em soluções. A preparação de soluções contendo 1,00 ou 2,00 % de minoxidil já foi descrita anteriormente (1, 2), levando em consideração a pequena solubilidade da substância em água (1:500).

Esse trabalho visa proporcionar parâmetros para o efetivo controle de qualidade do minoxidil sob a forma de loção, esclarecendo dúvidas sobre a concentração máxima estável.

Minoxidil (fig. 1), 6-(1-piperidinil)-2,4-piridinodiano-3-óxido, é um pó branco, cristalino de ponto de fusão entre 262-264 °C, pouco solúvel em água, mas solúvel em etanol e em propilenoglicol. Apresenta picos de absorção máxima na região do ultravioleta em 231, 261 e 285 nm, quando dissolvido em etanol.

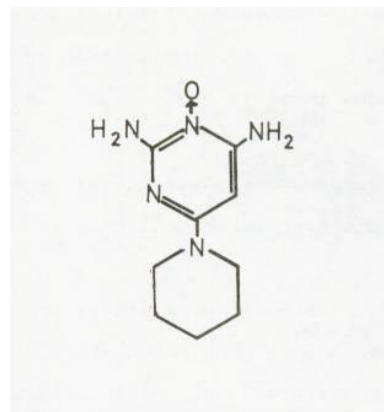


Figura 1: Fórmula estrutural do Minoxidil

MATERIAL E MÉTODOS

O padrão utilizado para as médias comparativas foi obtido por solubilização de comprimidos de Loniten® da Upjohn Produtos Farmacêuticos Ltda.

Três amostras de minoxidil adquiridas de dois fornecedores diferentes foram usadas na preparação das soluções-teste (matérias-primas A, B e C).

As matérias-primas foram enviadas ao Setor de Controle de Qualidade da Faculdade de Farmácia da UFRGS para análise qualitativa, havendo a mesma sido satisfatória.

O aparelho utilizado nas medições foi um espectrofotômetro Varian, modelo 634. A balança para pesagem foi a do tipo de Roberval, típica de farmácia de manipulação. Como fonte de aquecimento, o banho-maria. Tanto essa como o termômetro utilizado no controle da temperatura foram os comumente encontrados em farmácias dermatológicas.

A vidraria usada nas operações de dissolução e medição foi do tipo graduada. Esta vidraria foi utilizada, tendo em vista a reprodução fiel da rotina de uma farmácia de manipulação onde o grau volumétrico não é exigido.

Os solventes e os coadjuvantes das soluções testadas foram o etanol, a água destilada e o propilenoglicol, produtos comerciais de uso farmacêutico.

Com relação ao veículo apropriado, a literatura descreve mistura de concentrações variadas de propilenoglicol, etanol e água destilada (1, 2, 3, 16). A concentração máxima de minoxidil numa mistura de propilenoglicol 15 ml, água destilada 15 ml e etanol 95 % 70 ml é 2.432,5 mg (2). Para as medições foi utilizada como solução base mistura de propilenoglicol à 6

% (v/v) em etanol 70 % (v/v). Usou-se essa solução pois é a solicitada de forma mais freqüente em farmácia.

Para cada uma das concentrações preparou-se, de cada vez, 25 ml.

RESULTADOS

Os resultados das análises estão relatados nas tabelas 1, 2 e 3 e representam a média de 3 leituras. Os valores entre parênteses referem-se à concentração das soluções em relação ao teor de pureza da matéria-prima usada na preparação das mesmas.

Na tabela 1 estão expostas as concentrações das soluções de minoxidil preparadas a temperatura ambiental e determinadas por espectrofotometria no ultravioleta.

Na tabela 2 estão expostas as concentrações das soluções de minoxidil preparadas a quente (40 °C) e dosadas 24 horas após, por espectrofotometria em U.V., havendo sido mantidas a temperatura ambiente de 12 °C.

Na tabela 3 estão expostos os valores de concentração obtidos por espectrofotometria no

U.V. da solução de minoxidil a 4,00 % preparada a quente.

As soluções de minoxidil preparadas sob condições de temperaturas ambientais baixas apresentam solubilidade incompleta, como evidenciam os resultados na tabela 1. O motivo provável para que a solução a 3 % (matéria-prima A) mostrasse valor percentual mais elevado é que, ao ser analisada, a temperatura era de 10 °C, mas ao ser manipulada a temperatura pode ter sido diferente, bem como o tempo de manipulação, oportunizando com isso uma maior dissolução da substância ativa, o que não foi observado nas outras soluções a 3 %.

Baseados nesses baixos valores de concentração de minoxidil, evidencia-se a necessidade de uma farmacotécnica diferente para estas soluções verificando-se que a 40 °C havia uma dissolução total da substância ativa, para soluções contendo respectivamente 1,00, 2,00 e 3,00 % da mesma. Além disso, notou-se que mesmo ocorrendo um posterior abaixamento da temperatura até 10 °C, não há precipitação da substância, evidenciando estabilidade do produto nessas condições.

Tabela 1: Doseamento por espectrofotometria U.V. (231 nm) de soluções de minoxidil com diferentes concentrações e preparadas à temperatura ambiente.

Valor Rotulado (VR)	10 °C Matéria-Prima A	12 °C Matéria-Prima B	22 °C Matéria-Prima C
1,00%	64,9% do VR ou 0,6 g/100 ml (69,1%) ^a	70,0% do VR ou 0,7g/100 ml (74,5%) ^a	102,8 do VR ou 1,0g/100 ml (105,8%) ^b
2,00%	63,3% do VR ou 1,3g/100 ml (67,5%) ^a	69,5% do VR ou 1,4g/100 ml (73,9%) ^a	106,0% do VR ou 2,1 g/100 ml (109,0%) ^b
3,00%	74,3% do VR ou 2,2g/100 ml (79,1%) ^a	67,4% do VR ou 2,0 g/100 ml (71,6%) ^a	87,8% do VR ou 2,6 g/100 ml (90,2%) ^b

a - Pureza da matéria-prima A usada na preparação das soluções: 94,0%

b - Pureza da matéria-prima C usada na preparação das soluções: 97,2%

Tabela 2: Doseamento por espectrofotometria U.V. (231 nm) de soluções de minoxidil com diferentes concentrações, preparadas a quente (40 °C), mantidas a temperatura ambiente de 12 °C, com a matéria-prima B.

Valor Rotulado	Concentração
1,00% (0,99%)	105,2% do VR ou 1,0 g/100 ml (106,1 %)*
2,00% (1,98%)	107,1% do VR ou 2,1 g/100 ml (108,1%)*
3,00% (2,97%)	98,0% do VR ou 2,9 g/100 ml (99,3%)*

*Pureza da matéria-prima B usada na preparação da solução: 99,0%

Tabela 3: Doseamento de solução de minoxidil preparada com a matéria-prima A, por espectrofotometria em U.V. (231 nm) realizado na preparação e 18 dias após.

Valor Rotulado	Tempo (Dias)	
	zero	18*
4,00% (3,76%)	92,3% do VR ou 3,7 g/100 ml (98,1%) ^a	82,2% do VR ou 3,3 g/100 ml (87,5%) ^a

a - Pureza da matéria-prima A usada na preparação da solução testada: 94,0 %;

* - solução apresentou precipitado contendo cristais de grandes dimensões.

Após análise dos dados da tabela 2, que evidencia maior dissolução do minoxidil em soluções preparadas à quente (40 °C), continuou-se com essa farmacotécnica para a obtenção de soluções com maior concentração da substância.

Os teores acima de 100 % encontrados para as soluções das matérias-primas B e C (tabelas 1 e 2) foram obtidos ao levar-se em consideração grau de pureza real destas substâncias (valores entre parênteses). Se for considerada a pureza da substância como 100 %, nota-se que os valores encontrados para as soluções a 1,00 e 2,00 %, para as quais houve dissolução total, são razoáveis, sabendo-se que a pesagem foi feita em balança comum e, que as soluções foram preparadas em recipientes graduados e não volumétricos.

Como se pede observar na tabela 3, mesmo com a técnica adequada para preparar a solução de minoxidil a 4,00 %, a estabilidade desta não pode ser considerada aceitável, pois passados 18 dias da primeira medição, evidenciou-se a presença de precipitado cristalino, com partículas de grandes dimensões, o que inutiliza esta solução para o uso tópico, já que os cristais formados não se redissolvem facilmente mesmo em temperaturas superiores a 40 °C. A solução de minoxidil a 4,00% apresentou após 18 dias de armazenagem uma concentração em torno de

3,00 % o que parece evidenciar que tal concentração é a maior que se pode obter mantendo-se estável a solução, para o veículo testado e nas condições propostas neste artigo.

Este relato é baseado em observações feitas durante a rotina de uma farmácia de manipulação, num período de 5 meses, em que ocorreram temperaturas ambientais diferentes devidas ao clima do Estado do Rio Grande do Sul. Utilizaram-se diferentes lotes do composto de diferentes procedências devida à própria rotina da farmácia. Este trabalho deverá continuar, sendo desenvolvido para comparação dos resultados.

Ressalta-se ainda, que a farmacotécnica proposta é para soluções preparadas a partir da substância minoxidil, não havendo a mesma sido testada para soluções a 1,00 e 2,00 % preparadas a partir de comprimidos contendo esta substância ativa para as quais já existe uma farmacotécnica específica descrita (1, 2). Para soluções a 3,00 % ainda não havia sido descrita qualquer farmacotécnica específica e que resultasse em soluções estáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BSONEK, K. Minoxidil - Lösung: So ist es galenisch besser. **Dtsch. Apoth. Ztg.**, 125(7):361, 1985.
2. BSONEK, K. Rezeptur-Hilfe: Minoxidil-Haarwasser 2%. **Dtsch. Apoth. Ztg.**, 126(6): 285, 1986.
3. BUNKER, C.B. & DOWD, P.M. Alterations in scalp blood flow after the epicutaneous application of 3 % Minoxidil and 0,1 % Hexilnicotinate in alopecia. **Brit. J. Dermatol.**, 117 (5): 668-9, 1987.
4. CLISSOLD, S.P. & HEEL, R.C. Topical Minoxidil: a preliminary study of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in alopecia areata and alopecia androgenetica. **Drugs**, 33:107-22, 1987.
5. DE VILLEZ, R.L. Androgenetic alopecia treated with topical Minoxidil. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 16(3):669-72, 1987.
6. DVELIUS, E.S. et alii. O uso de Minoxidil tópico no tratamento de alopecia: uma revisão. **Revista da AMRIGS**, 31(4):270-4, 1987.
7. FIEDLER-WEISS, V.C. Potential mechanisms of Minoxidil-induced hair growth in alopecia areata. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 16 (3) 653-6, 1987.
8. FIEDLER-WEISS, V.C. Topical Minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 16(3): 745-8, 1987.
9. FENTON, D.A. e WILKINSON, J.D. Alopecia areata treated with topical Minoxidil. **J. R. Soc. Med.**, 75:963-5, 1982.
10. KATZ, H. I. et alii. Long-term efficacy of topical Minoxidil in male pattern baldness. **J. Am. Dermatol.**, 16(3):711-8, 1987.
11. KREINDLER, T.G. Topical Minoxidil in early androgenetic alopecia. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 16(3):718-24, 1987.
12. Minoxidil (Lonolox). **Pharm. Ztg.**, 131(25):1458, 1986.
13. Minoxidil (Lonolox). **Pharm. Ztg.**, 131(27):1593, 1986.
14. NESTELE, M. Minoxidil: kein Wundermittel gegen Glatzen. **Dtsch. Apoth. Ztg.**, 127(25) 1334-5, 1987.
15. OLSEN, E.A. et alii. Long-term follow-up of men with male pattern baldness treated with topical Minoxidil. **J. Am. Acad. Dermatol.**; 16(3):688-95, 1987.
16. PARASKEVAS, D. et alii. In vitro release of Minoxidil from topical formulations. **Arch. Dermatol.**, 123(11):1433-5, 1987.
17. PRICE, V.H. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical Minoxidil in extensive alopecia areata. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 16(3): 730-6, 1987.
18. RIETSCHER, L.R. & DUNCAN, S. H. Safety and efficacy of topical Minoxidil in the management of androgenetic alopecia. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 16(3):667-85, 1987.
19. ROBERTS, J.L. Androgenetic alopecia: treatment results with topical Minoxidil. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 16(3):705-10, 1987.
20. SEIDMAN, M. et alii. Reversal of male pattern baldness by Minoxidil. **Cutis**, 28:551-3, 1981.
21. SCHUPACK, J.L. et alii. Dose-response study of topical Minoxidil in male pattern alopecia. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 16(3):657-68, 1987.
22. UNO, H. et alii. Action of topical Minoxidil in the bald stump-tailed macaque. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 16(3):657-68, 1987.
23. URBAN, E. W. Minoxidil: lokale Anwendung bei Alopezie. **Dtsch. Apoth. Ztg.**, 127(25):1333, 1987.
24. WETSS, V.C. et alii. Alopecia areata treated with topical Minoxidil. **Arch. Dermatol.**, 20:457-63, 1984.
25. ZAPPACOSTA, A. R. Reversal of baldness in patient receiving Minoxidil for hypertension. **New Eng. J. Med.**, 303(25):1480-1, 1980.