

Aplicação de soluções aquosas de solvente eutéticos profundos para novas formulações de minoxidil sulfato

Gustavo Branzani Lino¹, Filipe Hobi Bordon Sosa^{2,3}, Carlota de Oliveira Rangel-Yagui,¹ João Henrique Picado Madalena Santos¹

¹ Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Departamento de Desenvolvimento de Processos e Produtos, Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

³ Instituto de Materiais de Aveiro - CICECO, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Campus Universitário de Santiago, Aveiro, Portugal.

O minoxidil sulfato é um fármaco relativamente hidrofóbico, usado para tratamento de calvície, disponível comercialmente em formulações tópicas hidroalcoólicas ou com propilenoglicol causadoras de efeitos adversos como prurido e irritação local em cerca de 6% dos usuários. Diante disso, pretendeu-se estudar uma nova alternativa para a administração do fármaco com maiores estabilidade e biodisponibilidade e menos efeitos adversos, mediante o uso de solventes eutéticos profundos (DES), uma nova classe de solventes — cuja biocompatibilidade e menor citotoxicidade epidérmica têm sido destacadas pela literatura — que se define como uma mistura em proporções específicas entre um doador (HBD) e umceptor (HBA) de ligações de hidrogênio, na qual ocorre uma depressão significativa da temperatura do ponto eutético real.

Neste trabalho, prepararam-se soluções aquosas de DES (75, 62,5, 50 e 25 % m/m), utilizando-se como HBA o cloreto de colina (ChCl) e, como HBD, ácido láctico (AL), ácido acético (AA) e ureia (U) em proporções molares de 1:2 e 1:3, como formulações alternativas para o minoxidil. Com dados de FTIR, pôde-se observar que os espectros das soluções de DES preparadas apresentaram bandas coexistentes com as dos seus materiais de partida e de intensidade congruente à proporção de HBD utilizada. Realizaram-se também análises das propriedades físico-químicas das soluções, verificando-se que as soluções de DES apresentaram densidade, condutividade e IR próximos ao da água (1 a 1,16 g/cm³; 9 a 16 mS/cm;

1,35 a 1,46) e, exceto para as soluções de ChCl:U, caráter ácido (pH de 0,7 a 2). Para testar o potencial das soluções como solventes, foram realizados ensaios de solubilização com o método *shake-flash*, a 37°C, agitação constante e umidade controlada por 24 horas.

Os ensaios revelaram que todas as soluções de DES apresentaram capacidade de solubilizar o minoxidil sulfato, seguindo a sequência: ChCl:U(1:2) < ChCl:U(1:3) < ChCl:AL(1:2) < ChCl:AA(1:2) < ChCl:AA(1:3) < ChCl:AL(1:3). No geral, a solubilidade decaiu conforme a adição de água, evidenciando um comportamento de competição de ligações dos DES entre a água e o soluto. Os dados também sugerem que a maior solubilidade do minoxidil está relacionada à presença de mais grupos hidroxila no HBD utilizado, corroborando para a hipótese de que a solubilização é governada pela formação de ligações de hidrogênio entre o minoxidil e o DES.

Diante dos resultados obtidos, as soluções aquosas de DES mostraram-se um importante agente hidrótopo para a solubilização do minoxidil, representando um importante avanço na aplicação desses solventes alternativos em formulações farmacêuticas.

Palavras-Chave: Solvente eutético profundo, minoxidil sulfato, hidrotropia, formulações aquosas, farmacotécnica.

Agradecimentos: Ao apoio técnico e financeiro fornecido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq [100351/2021-2]. À farmácia de manipulação Almofariz pelo fornecimento do minoxidil sulfato para realização dos experimentos; e ao Laboratório de Nanobiotecnologia Farmacêutica (Nanobio Lab USP), pelo suporte técnico.