

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

GUSTAVO TERRA DE OLIVEIRA

**ABORDAGENS TERMOANALÍTICA, CINÉTICA E INDICATIVA DE
ESTABILIDADE POR CLAE-UV/DAD PARA MINOXIDIL (EM CÁPSU-
LAS MAGISTRAIS).**

ALFENAS – MG

2026

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

GUSTAVO TERRA DE OLIVEIRA

**ABORDAGENS TERMOANALÍTICA, CINÉTICA E INDICATIVA DE
ESTABILIDADE POR CLAE-UV/DAD PARA MINOXIDIL (EM CÁPSU-
LAS MAGISTRAIS).**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção de título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal de Alfenas-MG

Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof^ª Titular Magali Benjamim de Araújo

Colaboradora: Sandra Barbosa Neder Agostini

ALFENAS – MG

2026

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas Biblioteca Central

Oliveira, Gustavo Terra.

Abordagens Termoanalíticas, Cinética e Indicativa de Estabilidade: por CLAE-UV/DAD para Minoxidil (em Cápsulas Magistrais) / Gustavo Terra Oliveira. - Alfenas, MG, 2026. 98 f. : il. -

Orientador(a): Magali Benjamim Araújo.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2026.

Bibliografia.

1. Minoxidil. 2. Análises Térmicas. 3. Degradação Forçada. 4. Método Indicativo de Estabilidade. 5. Cápsulas Magistrais. I. Araújo, Magali Benjamim, orient. II. Título.

GUSTAVO TERRA DE OLIVEIRA

ABORDAGENS TERMOANALÍTICA, CINÉTICA E INDICATIVA DE ESTABILIDADE POR CLAE-UV/DAD PARA MINOXIDIL (EM CÁPSULAS MAGISTRAIS).

O(A) Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Dissertação/Tese apresentada como parte do requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas-MG. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Aprovado em: 27 de março de 2026.

Profa. Dra. Magali Benjamim de Araújo
Presidente da Banca Examinadora
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Cristina Duarte Vianna Soares
Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Profa. Dra. Lucélia Magalhães da Silva
Instituição: Instituto Federal do Paraná



Documento assinado eletronicamente por **Magali Benjamim de Araujo, Professor do Magistério Superior**, em 27/03/2026, às 12:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifalmg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1758814** e o código CRC **A8E8FD56**.

Referência: Processo nº 23087.002833/2026-45

SEI nº 1758814

https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador.php?acao=procedimento_trabalhar&acao_origem=rel_bloco_protocolo_lis-tar&acao_retorno=rel_bloco...

1/1

AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo a Deus, por me conceder saúde, e força para concluir mais uma etapa importante em minha vida.

À minha mãe, que hoje não está mais presente fisicamente, mas que permanece viva em cada conquista em minha vida. Foi ela quem me ensinou o valor da educação, honestidade e dedicação diante das dificuldades. Seu amor incondicional, seus conselhos e seu apoio e seu exemplo de coragem e força foi o que me sustentou em cada caminhada. Se hoje chego até aqui, é porque carrego comigo tudo o que aprendi com ela. Esta conquista é, acima de tudo uma homenagem a essa mulher que não me formou apenas como profissional, mas como ser humano.

Agradeço aos meus avós maternos José Claro e Vitória, as minhas tias Vânia, Lilia, Camila e Grazielle. Por sempre serem presentes em todos os momentos de dificuldade e de apoio me mostrando que eu consigo chegar onde eu quiser.

Agradeço a minha irmã Giovanna, mesmo sendo pequena me fez olhar pra mim mesmo e para o mundo, para crescer e um dia oferecer tudo o que ela merece de apoio para todo o sempre.

As minhas amigas Melissa e Yasmynn por sempre me apoiar e mostrar que mesmo com as dificuldades, no fim a gente consegue entregar um bom trabalho.

Aos meus amigos que não foram citados aqui, mas que foram presentes durante esta trajetória, meus sinceros agradecimentos.

À minha orientadora, Professora Titular Magali Benjamin de Araújo, pelos conhecimentos e conversas, e todo o suporte e incentivo para continuar e não desistir mesmo diante das dificuldades e sempre acreditar em meu trabalho durante esse tempo. Agradeço imensamente.

A toda equipe do Núcleo Controle de Qualidade, pelo apoio e acolhimento durante todos os experimentos.

À Universidade Federal de Alfenas, em especial a Faculdade de Ciências Farmacêuticas e ao PPGCF.

À FAPEMIG pela bolsa de mestrado e pelo financiamento do projeto Processo APQ-01875-24.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta trajetória, meu sincero agradecimento.

O presente trabalho foi realizado em apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

O minoxidil, utilizado no tratamento da alopecia androgenética, é um fármaco de baixo índice terapêutico que requer rigoroso controle de qualidade quando empregado em formulações sólidas, como cápsulas magistrais. Nesse contexto, torna-se essencial dispor de método físico-químico e analíticos de alta sensibilidade e robustez, além de compreender seu comportamento térmico, sua estabilidade por meio de métodos analíticos cromatográficos seu controle. Estudos termoanalíticos por TG/DTG e DSC realizados com o objetivo de avaliar a estabilidade térmica e a cinética de mostraram que o minoxidil é termicamente estável até aproximadamente 265 °C, apresentando decomposição em múltiplas etapas. Um evento endotérmico em torno de 187 °C foi atribuído a um rearranjo estrutural da rede cristalina, sem evidências de degradação química. A análise cinética indicou que o processo de decomposição ocorre por um mecanismo complexo e multietapas. Estudos de compatibilidade térmica, mostraram que o fármaco é compatível com excipientes como celulose microcristalina, amido de milho e dióxido de silício coloidal. O tensoativo lauril sulfato de sódio não apresentou incompatibilidade nas proporções usuais de uso, porém a lactose promoveu alterações térmicas sugestivas de possível interação. Estudos de degradação forçada em conformidade com a RDC nº 318/2019, evidenciaram que o minoxidil apresentou degradação superior a 5% em condições ácida, oxidante e na presença de íons metálicos, mantendo-se estável nas demais condições avaliadas. Para verificar o teor e possível presença de impureza em formulações magistrais contendo minoxidil, um método indicativo de estabilidade por CLAE-UV/DAD, foi desenvolvido e validado conforme a RDC nº 166/2017. O método demonstrou seletividade, excelente linearidade ($r = 0,9999$), precisão e exatidão adequadas (entre 99,5% e 99,9%), bem como sensibilidade e robustez satisfatórias. Adicionalmente, ensaios farmacopeicos como determinação de peso médio, desintegração, uniformidade de conteúdo e teste de dissolução atenderam aos requisitos estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (7ª ed., 2024). Os resultados evidenciam que o minoxidil apresenta estabilidade térmica adequada e compatibilidade com os excipientes selecionados, além de que o método analítico desenvolvido é confiável para aplicação em estudos de estabilidade e no controle de qualidade de formulações magistrais sólidas.

Palavras-chave: Minoxidil. Análises Térmicas. Degradação Forçada. Método Indicativo de Estabilidade, Cápsulas magistrais.

ABSTRACT

Minoxidil, used in the treatment of androgenetic alopecia, is a drug with a narrow therapeutic index that requires strict quality control when employed in solid formulations such as compounded capsules. In this context, it is essential to have highly sensitive and robust physicochemical and analytical methods, as well as to understand its thermal behavior and stability through chromatographic analytical methods for proper control.

Thermoanalytical studies using TG/DTG and DSC, conducted to evaluate thermal stability and decomposition kinetics, showed that minoxidil is thermally stable up to approximately 265 °C, exhibiting decomposition in multiple stages. An endothermic event around 187 °C was attributed to a structural rearrangement of the crystalline lattice, with no evidence of chemical degradation. Kinetic analysis indicated that the decomposition process occurs through a complex, multistep mechanism.

Thermal compatibility studies demonstrated that the drug is compatible with excipients such as microcrystalline cellulose, corn starch, and colloidal silicon dioxide. The surfactant sodium lauryl sulfate did not show incompatibility at usual proportions of use; however, lactose promoted thermal changes suggestive of a possible interaction.

Forced degradation studies, in accordance with RDC No. 318/2019, showed that minoxidil exhibited degradation greater than 5% under acidic and oxidative conditions and in the presence of metal ions, while remaining stable under the other evaluated conditions.

To determine the drug content and possible presence of impurities in compounded formulations containing minoxidil, a stability-indicating HPLC-UV/DAD method was developed and validated according to RDC No. 166/2017. The method demonstrated selectivity, excellent linearity ($r = 0.9999$), and adequate precision and accuracy (between 99.5% and 99.9%), as well as satisfactory sensitivity and robustness.

Additionally, pharmacopoeial tests such as average weight determination, disintegration, content uniformity, and dissolution testing met the requirements established by the Brazilian Pharmacopoeia (7th ed., 2024).

The results indicate that minoxidil exhibits adequate thermal stability and compatibility with the selected excipients, and that the developed analytical method is reliable for application in stability studies and in the quality control of solid compounded formulations.

Keywords: Minoxidil Base. Thermal Analyses. Forced Degradation. Stability Indicative Method. Compounded capsules.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química do Minoxidil Base	18
Figura 2- Condições de estresse	41
Figura 3- Curva DSC sobreposta com a curva TG e a primeira derivada da DTG.	47
Figura 4 - Imagens representativas das etapas do ensaio de determinação do ponto de fusão de minoxidil base, em pontos críticos de temperatura.	48
Figura 5 - Minoxidil base analisado por DRX	49
Figura 6 - Minoxidil base em 195°C analisado por DRX	49
Figura 7- Espectro na região do infravermelho de amostras de MNXb	50
Figura 8 - Variação da energia de ativação (E_a) em função do grau de conversão das curvas termogravimétricas (TG) obtidas em três razões de aquecimento distintas ($6, 9$ e 12 °C·min ⁻¹).	52
Figura 9 - Gráfico de normalização da contribuição dos modelos cinéticos, obtido por meio da aplicação de uma rede neural artificial.	52
Figura 10 - Variação da energia de ativação em função do grau de conversão térmica MNXb.	52
Figura 11 - Curva DSC da mistura binária de MNXb + celulose microcristalina proporção 1:1	54
Figura 12 - Curva DSC da mistura binária de MNXb + dióxido de silício proporção 1:1.55	
Figura 13 - Curva DSC da mistura binária de MNXb + amido de milho proporção 1:1.55	
Figura 14 - Curva DSC da mistura binária de MNXb + laurilsulfato de sódio proporção 1:1	57
Figura 15 - Curva DSC da mistura binária de MNXb + lactose proporção 1:1	57
Figura 16 - Aproximação de dados experimentais e teóricos, do novo pico endotérmico do MNXb com a lactose, realizado segundo a ICTAC.	58
Figura 17 - Perfil cromatográfico para MNXb SQR na concentração de 10 µg.mL ⁻¹ por cromatografia líquida de alta eficiência, utilizando solução tamponante de fosfato pH 6,8 (50mM):acetonitrila (80:20 v/v) a 230 nm.	58
Figura 18 - Cromatogramas obtidos no ensaio de seletividade da formulação contendo amido de milho como diluente, para o método por CLAE, para quantificação de MNXb.	59

Figura 19 - Cromatogramas obtidos no ensaio de seletividade da formulação contendo celulose microcristalina como diluente, para o método por CLAE, para quantificação de MNXb.60	
Figura 20 - Áreas experimentais em função da concentração (A); Distribuição dos resíduos em função da concentração (B); Frequência da distribuição de resíduos (C); Plotagem simultânea de área experimental e área calculada (D).....	63
Figura 21 - Cromatograma da solução amostra em exposição com a solução degradante de HCL 0,1M realizado em cromatógrafo com detector de arranjos de diodo (CLAE-DAD). ...	69
Figura 22 - Cromatograma da solução amostra em exposição com a solução degradante de NaOH 0,1M realizado em cromatógrafo com detector de arranjos de diodo (CLAE-DAD).	70
Figura 23 - Cromatograma da solução amostra por ação de agente oxidante (peróxido de hidrogênio 3%), realizado em cromatógrafo com detector de arranjos de diodo (CLAE-DAD)	71
Figura 24 - Cromatograma da solução amostra por ação de agente oxidante (cloreto férrico 0,05M) realizado em cromatógrafo com detector de arranjos de diodo (CLAE-DAD). 73	
Figura 25 - Cromatograma da solução amostra utilizando condição de aquecimento em estufa a 60°C ±2°C realizado em cromatógrafo com detector de arranjos de diodo (CLAE-DAD)	74
Figura 26 - Cromatograma da solução amostra utilizando condição de aquecimento em estufa a 40°C ±2°C, com 75 % ±5°C UR realizado em cromatógrafo com detector de arranjos de diodo (CLAE-DAD).....	75
Figura 27 - Cromatograma da solução amostra utilizando condição de fotoestabilidade em câmara de fotoestabilidade a 24°C ±2°C, com taxa de luz branca de 1200K.Lux/h e luz ultravioleta 200W/m2 realizado em cromatógrafo com detector de arranjos de diodo (CLAE-DAD).....	76
Figura 28 - Valores obtidos para o perfil de dissolução da formulação F1 em T3 (com e sem estresse) no meio de tampão fosfato pH 6,8, temperatura de banho de 37 ± 1 °C, aparato cesta, rotação de 50 RPM e com tempos de coletas em 2, 5, 10, 15 e 30 minutos.	82
Figura 29 - Valores obtidos para o perfil de dissolução da formulação F2 em T3 (com e sem estresse) no meio de tampão fosfato pH 6,8, temperatura de banho de 37 ± 1 °C, aparato cesta, rotação de 50 RPM e com tempos de coletas em 2, 5, 10, 15 e 30 minutos.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Preparo de amostras das concentrações de MNXb SRQ em fase móvel tampão fosfato pH 6,8 (50Mm) e acetonitrila (80:20, v/v), utilizadas no ensaio de linearidade do método por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).	37
Tabela 2 - Preparo de amostras das concentrações de MNXb SQR em fase móvel tampão fosfato pH 6,8 (50Mm) e acetonitrila (80:20, v/v), utilizadas no ensaio de precisão do método por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).	38
Tabela 3– Preparo de amostras das concentrações de MNXb em solução tamponante de fosfato pH 6,8 utilizadas no ensaio de exatidão do método por CLAE.....	39
Tabela 4– Variáveis e níveis usados no estudo de robustez do método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), para cápsulas de MNXb, com o teste de Youden.....	40
Tabela 5– Formulações contendo celulose microcristalina (F1) e amido de milho (F2) como diluentes.....	43
Tabela 6– Descrição de casos para valores de aceitação para uniformidade de conteúdo.	45
Tabela 7– Resultados obtidos no estudo de precisão por repetibilidade (intradia) do método por CLAE, para quantificação de MNXb.	64
Tabela 8– Valores obtidos pelos analistas no estudo de precisão por precisão intermediária (interdia) do método por CLAE, para quantificação de MNXb.....	64
Tabela 9– Valores obtidos no estudo de exatidão para a formulação contendo celulose microcristalina como diluente pelo método CLAE, para quantificação de MNXb em cápsulas.	65
Tabela 10– Valores obtidos no estudo de exatidão para a formulação contendo amido de milho como diluente pelo método CLAE, para quantificação de MNXb em cápsulas.	65
Tabela 11– Símbolos e valores utilizados para o cálculo de valor de LQ e LD.....	66
Tabela 12– Resultados obtidos no ensaio de robustez do método por CLAE, pelo teste de Youden para quantificação de MNXb.....	66
Tabela 13– Resultados da análise dos efeitos obtidos no teste de robustez pelo método por CLAE, pelo teste de Youden para quantificação de MNXb.....	67
Tabela 14 - Valores percentuais de degradação para MNXb por hidrólise ácida, com as respectivas áreas e teor, com quantificação por CLAE.....	68
Tabela 15- Valores percentuais de degradação para MNXb por hidrólise básica, com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE.....	69

Tabela 16- Valores percentuais de degradação para MNXb por ação de agente oxidante (peróxido de hidrogênio 3%), com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE.	71
Tabela 17- Valores percentuais de degradação para minoxidil base por ação de agente oxidante (cloreto férrico 0,05M), com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE. 72	
Tabela 18- Valores percentuais de degradação para Minoxidil base utilizando condição de aquecimento em estufa a 60°C ±2°C, com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE.....	73
Tabela 19- Valores percentuais de degradação para Minoxidil base utilizando condição de aquecimento em estufa a 40°C ±2°C, com 75 % ±5°C UR, com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE.....	75
Tabela 20- Valores percentuais de degradação para MNXb utilizando condição de fotoestabilidade em câmara de fotoestabilidade a 24°C ±2°C, com taxa de luz branca de 1200K.Lux/h e luz ultravioleta 200W/m ² , com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE.	76
Tabela 21- Valores obtidos para o ensaio de determinação do peso médio para as formulações de minoxidil base.....	77
Tabela 22– Valores obtidos para o ensaio de desintegração das formulações de MNXb, no tempo zero, no tempo de 3 meses, sem condições de estresse e 3 meses com estresse. 78	
Tabela 23– Valores obtidos para o ensaio de doseamento das formulações de MNXb no tempo zero.	79
Tabela 24– Valores obtidos para o ensaio de doseamento utilizando a média das concentrações da uniformidade de conteúdo para as formulações de MNXb, no tempo 3 meses.	79
Tabela 25- Valores obtidos para o ensaio de uniformidade de conteúdo no tempo zero e tempo 3 meses para as formulações de MNXb.	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCDAE	Cromatografia em camada delgada de alta eficiência
CG	Cromatografia a gás
CMD	Concentração média determinada
DAD	Detector de arranjo de diodo
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DRX	Difração de raios X
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTG	Termogravimetria derivada
Ea	Energia de ativação
F1	Formulação 1
F2	Formulação 2
FarUni	Farmácia Universitária
FDA	Food and Drug Administration
IC	Inclinação da curva de calibração
ICH	International council for Harmonisation of Technical Requirements Pharmaceuticals for Human Use
IFA	Insumo farmacêutico ativo
ISO	International Organization for Standardization
IV	Infravermelho
KBr	Brometo de potássio
LC-MS	Cromatografia Líquida acoplada a Detector de massas
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
MAPA	Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento
MXb	Minoxidil Base
MP	Matéria-prima
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SQR	Substância química de referência

TG	Termogravimétrica
UR	Umidade relativa
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultravioleta
VA	Valor de Aceitação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 INGREDIENTE FARMACÊUTICO ATIVO MINOXIDIL(IFA).....	17
2.1.1 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	18
2.1.2 AÇÕES FARMACOLÓGICA ANDROGENÉTICA E FARMACOCINÉTICA DO MINOXIDIL	19
2.1.3 EFEITOS ADVERSOS	19
2.2 ESTABILIDADE E REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICAS	20
2.2.1 CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE.....	21
2.2.2 MÉTODO INDICATIVO DE ESTABILIDADE	22
2.2.3 ESTABILIDADE TÉRMICA E CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO	22
2.2.4 TÉCNICAS DE ANÁLISES TÉRMICAS.....	23
2.2.5 TÉCNICAS COMPLEMENTARES PARA ANÁLISE ESTRUTURAL	24
2.2.6 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE.....	25
2.2.7 MÉTODOS ANALÍTICOS DE QUANTIFICAÇÃO	25
2.3 VALIDAÇÃO ANALÍTICA	26
2.3.1 PARÂMETROS DE VALIDAÇÃO ANALÍTICA.....	26
2.3.1.1 Seletividade e Especificidade	27
2.3.1.2 Linearidade	27
2.3.1.3 Faixa de concentração de trabalho.....	27
2.3.1.4 Precisão.....	28
2.3.1.5 Exatidão	28
2.3.1.6 Limites de Detecção e de Quantificação	29
2.3.1.7 Robustez	29
3 OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30

4 MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 FORMULAÇÕES E REAGENTES	31
4.2 EQUIPAMENTOS	31
4.3 MÉTODOS	32
4.3.1 TERMOGRAVIMETRIA (TG/DTG) E ANÁLISE DA ESTABILIDADE TÉRMICA	32
4.3.2 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO ÍNFRAVERMELHO	33
4.3.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS – X.....	33
4.3.4 DETERMINAÇÃO DO PONTO DE FUSÃO.....	34
4.3.5 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC), ESTUDO CINÉTICO E DE COMPATIBILIDADE	34
4.3.6 CONDIÇÕES ANALÍTICAS	34
4.3.7 VALIDAÇÃO ANALÍTICA POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA COM DETECÇÃO ULTRAVIOLETA (CLAE-UV/DAD)	35
4.3.7.1 Adequação do sistema	35
4.3.7.2 Validação do método cromatográfico.....	35
4.3.7.2.1 Seletividade	35
4.3.7.2.2 Linearidade	36
4.3.7.2.3 Precisão.....	37
4.3.7.2.3.1 Repetibilidade.....	37
4.3.7.2.3.2 Precisão intermediária	38
4.3.7.2.4 Exatidão	38
4.3.7.2.5 LQ e LD.....	39
4.3.7.2.6 Robustez	40
4.3.8 ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA	41
4.3.8.1 Preparo da solução de Minoxidil base SQR	42
4.3.8.2 Preparo das amostras para degradação	42
4.3.9 FORMULAÇÕES EXPERIMENTAIS	42
4.3.10 TESTES FÍSICO-QUÍMICOS PARA ACOMPANHAMENTO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADA DE FORMULAÇÕES MAGISTRAIS CAPSULA DURA CONTENDO MINOXIDIL 5%.43	
4.3.10.1 Determinação do peso médio	44
4.3.10.2 Teste de desintegração.....	44
4.3.10.3 Doseamento	44
4.3.10.4 Uniformidade de doses unitárias	44

4.3.10.5 Perfil de dissolução.....	45
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5.1 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DA ESTABILIDADE TÉRMICA DO MNX ...	46
5.1.1 COMPORTAMENTO TÉRMICO DO MINOXIDIL POR TG E DSC	46
5.1.2 CONFIRMAÇÃO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO POR ENSAIO DE PONTO DE FUSÃO	47
5.1.3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX).....	48
5.1.4 AVALIAÇÃO ESTRUTURAL POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO	49
5.1.5 CINÉTICA DE DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA DO MINOXIDIL	50
5.1.6 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO–EXCIPIENTE POR DSC.....	53
5.1.7 EVIDÊNCIAS DE INCOMPATIBILIDADE FÁRMACO–EXCIPIENTE OBTIDAS POR DSC	56
5.2 PARÂMETROS CROMATOGRÁFICOS	58
5.3 VALIDAÇÃO.....	59
5.3.1 SELETIVIDADE	59
5.3.1.2 Pureza de Pico	61
5.3.2 LINEARIDADE	62
5.3.3 PRECISÃO	63
5.3.3.1 Repetibilidade.....	64
5.3.3.2 Precisão Intermediária	64
5.3.4 EXATIDÃO.....	65
5.3.5 LQ E LD	66
5.3.6 ROBUSTEZ.....	66
5.3 ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA.....	67
5.3.1 DEGRADAÇÃO POR HIDRÓLISE ÁCIDA	68
5.3.2 DEGRADAÇÃO POR HIDRÓLISE BÁSICA.....	69
5.3.3 DEGRADAÇÃO POR HIDRÓLISE OXIDATIVA	70
5.3.4 DEGRADAÇÃO POR ÍONS METÁLICOS.....	72
5.3.5 DEGRADAÇÃO TÉRMICA.....	73
5.3.6 DEGRADAÇÃO TÉRMICA ÚMIDA.....	74
5.3.7 DEGRADAÇÃO FOTOLÍTICA.....	76
5.4 ANÁLISE DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS	77
5.4.1 DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO	77
5.4.2 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO.....	78

5.4.3 DOSEAMENTO	79
5.4.4 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS: UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	80
5.4.5 PERFIL DE DISSOLUÇÃO	80
5.4.5.1 Perfil de dissolução T0	81
5.4.5.2 Perfil de dissolução T3	82
6 CONCLUSÕES	84
REFERÊNCIAS	86

1 INTRODUÇÃO

Apesar do crescente cenário global dominado pela industrialização farmacêutica, os medicamentos manipulados em farmácia magistrais têm grande utilização terapêutica e revelam-se como alternativa personalizada de tratamento. Essa abordagem oferece vantagens como o ajuste das dosagens, apresentação de formas farmacêuticas adaptadas com tolerância aos excipientes empregados, especialmente nas áreas como Geriatria, Pediatria e Oncologia. Além disso, possibilita tratamentos para condições específicas como insuficiência renal e hepática e dificuldades de deglutição o custo mais acessível (PINTO, BARBOSA, 2008; BONFILIO et al, 2013; MOTA, SOARES, 2016; FALCONER, STEADMAN, 2017; DOOMS, CARVALHO, 2018; MARTINS, MOTA, PEREIRA, 2018).

No contexto da alopecia androgênica, que afeta cerca de 50% da população antes dos 50 anos, tanto homens, quanto mulheres. Os medicamentos manipulados surgem como alternativa para tratar a desordem folicular responsável pela miniaturização progressiva dos fios de cabelo. Essa condição crônica, reforça a relevância da personalização farmacêutica no cuidado à saúde humana (KALIYADAN et al., 2013; HILMANN et al., 2015, KANTI et al., 2015; KELLY et al., 2016; ABREU et al., 2023; MONTERO, 2023).

O minoxidil foi desenvolvido na década de 1970 como medicamento anti-hipertensivo, administrado por via oral, devido a capacidade de relaxar a musculatura lisa dos vasos sanguíneos e reduzir a pressão arterial. Nos Estados Unidos, seu uso foi restrito a pacientes com hipertensão grave que não obtiveram resposta a outras terapias, devido a efeitos adversos significativos, como efusão do pericárdio e piora da angina pectoris (MUTTERPERL, DIAMOND, LOWENTHAL, 1976; OYE, ALI, 2021).

Por outro lado, uma observação no crescimento capilar excessivo nos usuários de minoxidil levou ao redirecionamento de seu uso para o tratamento da queda de cabelo na forma farmacêutica de solução tópica, porém, na forma de sal, como sulfato de minoxidil com concentrações 5% (m/v) para homens e 2-5% (m/v) para mulheres. Apesar da sua eficácia, o tratamento tópico vem demonstrando uma baixa adesão, devido à necessidade de aplicação frequente e de reações adversas como irritação do couro cabeludo. Esses desafios têm incentivado o uso de minoxidil na forma farmacêutica sólida para uso oral, contudo, na forma livre, que oferece maior conveniência e eficácia potencial (SMORLESI et al., 2003; RICA ECHEVARRÍA et al., 2020, RAMOS et al, 2020; SÁNCHEZ-DÍAZ et al., 2021; RAMÍREZ-MARÍN, TOSTI, 2022; NOHRIA et al., 2024).

Minoxidil é um pró-fármaco, ou seja, uma substância farmacologicamente inativa que é convertida por biotransformações metabólicas e com isso o seu metabolismo regula o efeito farmacológico, fornecendo ação estimuladora do folículo capilar por meio de seus metabólitos sulfatados. É extensamente metabolizada no fígado por glucuronidação, hidroxilação e sulfatação, o que mostra vantagens em relação ao uso de sulfato de minoxidil tópico (RAMOS *et al*, 2020A; RAMOS *et*, 2020B; RANDOLPH, TOSTI, 2021).

No Brasil, o ester sulfato de minoxidil é registrado na Anvisa apenas na forma de solução capilar 50 mg/mL (ANVISA, 2024). Já o minoxidil livre é manipulado em cápsulas para uso oral, em doses que variam de 0,25 a 5 mg, no tratamento da alopecia androgênica, sendo classificado como um fármaco de baixo índice terapêutico (Brasil, 2007). As farmacopéias Americana (2017) e Britânica (BRITISH, 2022) apresentam as monografias para o minoxidil isoladamente, nas formas farmacêuticas comprimido e para soluções tópicas, denotando a presença de impurezas orgânicas e inorgânicas.

Diante das considerações, é importante realização estudos integrados de estabilidade envolvendo técnicas de análises térmicas como a termogravimetria (TG/DTG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) com o objetivo de avaliar a estabilidade térmica e a cinética de decomposição do fármaco com vistas a avaliar as possíveis interações físico-químicas com excipientes de formulações magistrais bem como de estudos de degradação forçada para o fármaco acompanhados do desenvolvimento do método analítico indicativo de estabilidade para IFA e de estabilidade acelerada para a ESP na forma sólida, em conformidade a legislação sanitária vigente. A importância desse estudo deve-se a finalidade de monitorar as condições de estocagem, avaliar interações com excipientes e identificar a formação de produtos de degradação. Dessa forma, pretende-se obter conhecimentos a fim de prevenir possíveis interações indesejáveis e garantir a qualidade, segurança e eficácia do produto manipulado, sempre apoiados sob as Boas Práticas Farmacêuticas em farmácias de manipulação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 INGREDIENTE FARMACÊUTICO ATIVO MINOXIDIL(IFA)

Na década de 1970, o minoxidil foi introduzido como medicamento a ser administrado por via oral na dosagem de 10 mg, para tratar a hipertensão devido às suas propriedades vasodilatadoras. No entanto, o uso prolongado revelou um efeito adverso comum: hipertricose, um crescimento excessivo e anormal de pelos. Em 1987, em resposta a isso, uma formulação tópica

de minoxidil foi desenvolvida para tratar a alopecia androgenética, também conhecida como calvície de padrão masculino (MUTTERPERL, DIAMOND, LOWENTHAL, 1976; KOPERSKI, ORENBERG, WILKINSON, 1987; STOEHR *et al.*, 2021).

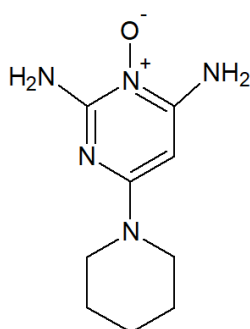
A agência norte americana *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou em 1988 o uso da solução tópica de minoxidil 2% (m/v) comercializada apenas com receita e para homens. Em 1991 o produto feminino em concentração de 2% foi lançado para ambos os sexos sem receita médica. Atualmente o minoxidil está disponível em formulações de 2% (m/v) para ambos os sexos e a 5% (m/v) exclusivamente para homens (JIMENEZ-CAUHE *et al.*, 2019, RANDOLPH, TOSTI, 2021, GUPTA *et al.*, 2022, RAMÍREZ-MARÍN, TOSTI, 2022). No mercado brasileiro o minoxidil teve registros junto a Anvisa como medicamento de referência, similar e genérico, somente para soluções tópicas com dosagens de 5% (m/v), não havendo registros para forma farmacêutica sólida (ANVISA, 2025).

2.1.1 Propriedades físico-químicas

Minoxidil (massa molecular 209,25 g/mol), conhecido quimicamente como 6 (piperidin-1-il) pirimidina 2,4-diamina-3-óxido, possui fórmula molecular $C_9H_{15}N_5O$, conforme estrutura química demonstrada na Figura 1. Apresenta-se na forma de pó branco cristalino e inodoro (UNITED, 2017; EISAVI *et al.*, 2019; BRITISH 2022; PUBCHEM 2024).

O fármaco apresenta maior solubilidade em solventes como propilenoglicol (75 mg/mL), utilizado para as formulações em soluções tópicas, metanol (44 mg/mL) etanol (29 mg/mL), 2-propanol (6,7 mg/mL) e dimetilsulfóxido (6,5 mg/mL). Possui baixa solubilidade em água (2,2 mg/mL), assim como, em clorofórmio (0,5 mg/mL), acetona (<0,5 mg/mL), acetato de etila (<0,5 mg/mL) e em acetonitrila (<0,5 mg/mL). Dispõe de valores de $pK_a = 4,61$ e $\log P = 1,24$ (UNITED, 2017; EISAVI *et al.*, 2019; BRITISH 2022; PUBCHEM 2024).

Figura 1- Estrutura química do Minoxidil ($C_9H_{15}N_5O$, 209,25 g/mol).



Fonte: autoria própria

2.1.2 Ações farmacológica androgenética e farmacocinética do Minoxidil

A alopecia androgênica é caracterizada pela resposta do folículo capilar à conversão da testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), processo mediado pela enzima 5-alfa-redutase (ABREU *et al.*, 2023; PATEL, NESSEL, KUMAR, 2024).

O minoxidil estimula as células papilares dérmicas (DPCs) ou as células capilares humanas, ativando a proteína quinase regulada por sinal extracelular (ERK). Este efeito favorece a proliferação celular e previne a apoptose nas DPC, o que favorece o crescimento do cabelo humano, prolongando a fase anágena do ciclo capilar. Como vasodilatador, atua abrindo canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina nas células do músculo liso vascular, melhorando assim a viabilidade das células capilares ou dos folículos (HILLMANN *et al.*, 2015; KANTI *et al.*, 2015; RAMOS *et al.*, 2022; ABREU *et al.*, 2023; MONTEIRO, 2023).

A absorção do fármaco pelo trato gastrointestinal é de praticamente 95% e os níveis plasmáticos são atingidos em cerca de 1 hora, sem se ligar às proteínas. Apresenta ampla distribuição tecidual, com volume aparente de distribuição de 2,8-3,3 L/kg. A passagem pela placenta e a distribuição no leite materno ainda não foram determinadas. Sua meia-vida de eliminação varia de 2,77 a 4,20 horas, com uma depuração renal de 73,9 mL/min. Aproximadamente 90% de uma dose oral é metabolizada no fígado, principalmente por processos de conjugação, sulfatação e hidroxilação. Quando administrado como solução tópica, o minoxidil é metabolizado dentro dos folículos capilares pela enzima sulfotransferase (ABREU *et al.*, 2023; MONTEIRO, 2023; NESSEL, KUMAR, 2024).

2.1.3 Efeitos Adversos

O minoxidil, para o tratamento da alopecia, deve ser utilizado continuamente e, assim, apresenta efeitos adversos significativos como a retenção de líquido e sal devido ao aumento da reabsorção tubular renal proximal, resultante da redução da pressão de perfusão e estimulação dos receptores α -adrenérgicos tubulares renais. Similarmente à hidralazina, o minoxidil pode aumentar a frequência cardíaca, a contratilidade miocárdica e o consumo de oxigênio pelo miocárdio, potencialmente induzindo isquemia em pacientes com doença coronariana (MUTTERPERL, DIAMOND, LOWENTHAL, 1976; OYE, ALI, 2021; CHAKAR, SALTER, ROBERTS, 2023; MONTEIRO 2023).

Outro efeito adverso comum é a hipertricose, um crescimento excessivo de pelos na face, costas, braços e pernas, especialmente problemático para mulheres após uso prolongado, possivelmente devido à ativação dos canais de potássio. Adicionalmente, o uso da solução tópica a 5% está associado a efeitos como erupções cutâneas, síndrome de Stevens-Johnson, intolerância à glicose, formação de anticorpos antinucleares, trombocitopenia, dermatite de contato e alérgica. Também, casos de teratogênese fetal hipertricose em bebês foram relatados devido ao contato inadvertido com a pele (SMORLESI et al., 2003; RICA ECHEVARRÍA et al., 2020; SÁNCHEZ-DÍAZ et al., 2021).

2.2 ESTABILIDADE E REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICAS

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico manter a suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade. A perda da estabilidade pode estar diretamente relacionada com a perda do efeito terapêutico ou com a formação de produtos de degradação tóxicos (WHO, 1996, WHO, 2002). Até a década de 1980, os estudos sobre avaliação da estabilidade seguiam os princípios técnicos e científicos sem intervenção de órgãos reguladores ou autoridades de saúde. Na década de 1990, foi criado o comitê ICH (Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano), que reúne agências regulatórias do Japão, Estados Unidos, União Europeia e Brasil com o objetivo de estabelecer regulamentação e harmonização das normas relacionadas à produção e controle de qualidade de medicamentos, incluindo estudos de estabilidade (ICH-Q1B,1996; ICH-1AR2,2003; ICH-Q1F,2003).

Em 2017, a OMS lançou o guia "Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products", abordando requisitos de estabilidade para IFAs e especialidades farmacêuticas (ESP). O guia recomenda complementos do ICH e destaca a inclusão de informações específicas sobre estudos de estabilidade para IFAs, diferenciando-se do guia anterior que se concentrava apenas nos produtos (WHO, 2018).

No Brasil, a norma regulamentadora inicial para estudos de estabilidade foi a RE nº 485, publicada em 2002, que exigia a submissão de relatórios de estabilidade para o registro sanitário de medicamentos. Desde então, a legislação brasileira tem avançado com a evolução tecnológica e com o progresso dos métodos analíticos, cada vez mais seletivos, sensíveis e eficientes, permitindo a obtenção de resultados mais rápidos e precisos, que fornecem informações sobre

a estabilidade de princípios ativos e produtos farmacêuticos (BRASIL, 2002; BRASIL, 2015; BRASIL, 2019B; BRASIL, 2019C).

Embora os medicamentos manipulados não possuam uma regulamentação específica para estudos de estabilidade e, de modo geral, o prazo de validade estabelecido normalmente de até seis meses — considerando o processo de manipulação, o tipo de forma farmacêutica, os excipientes utilizados e a quantidade a ser produzida, a realização de estudos de estabilidade é fundamental para assegurar a eficácia e a segurança desses medicamentos. Tais estudos permitem verificar se a forma farmacêutica mantém suas propriedades e características originais desde o momento da manipulação, preservando sua qualidade ao longo do período de armazenamento e uso (SULTANA et al., 2018; TEMBHARE et al., 2019).

2.2.1 Classificação dos Estudos de Estabilidade

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) os estudos de estabilidade são classificados em degradação forçada, acelerada, longa duração, acompanhamento e, mais recentemente, estabilidade pós-reconstituição ou diluição e estabilidade em uso. Esses estudos têm como objetivo promover e avaliar a degradação suficiente do IFA e do medicamento em condições de estresse, como exposição a luz, variação de temperatura, umidade, hidrólise ácida/ básica, oxidação, entre outras (BLESSY, 2014, WHO 2018; BRASIL 2019B; BRASIL, 2019C).

Dentre eles, destaca-se o estudo de degradação forçada, que submete o IFA a condições extremas para promover degradação intencional, identificar possíveis produtos de decomposição e garantir a seletividade dos métodos analíticos. Os estudos de estabilidade acelerada usam condições extremas de armazenamento para acelerar a degradação de produtos farmacêuticos, simulando exposições rápidas fora das condições normais, como durante o transporte. Com a estabilidade pós-reconstituição ou diluição verifica-se por quanto tempo um medicamento mantém sua estabilidade após ser reconstituído, enquanto o estudo de estabilidade em uso é para produtos em embalagens multidoses, demonstrando que o produto permanece estável após abertura e múltiplas reaberturas da embalagem primária, e o estudo de longa duração determina-se o prazo de validade e as condições adequadas de armazenamento, enquanto o estudo de acompanhamento é realizado após a comercialização para verificar se as características observadas nos estudos de longa duração são mantidas (WHO 2018; BRASIL 2019B; BRASIL 2019C; ICH 2003).

2.2.2 Método Indicativo de Estabilidade

A caracterização do perfil de impurezas de umas substâncias, juntamente com o desenvolvimento de um método indicativo de estabilidade, constitui não só apenas um requisito essencial para o cumprimento da legislação vigente, mas também é um elemento de relevância sanitária. Caso, a instabilidade química, isso pode resultar na formação de produtos de degradação, os quais podem comprometer tanto a eficácia terapêutica quanto a segurança ao expor o paciente a riscos adicionais decorrentes dos seus efeitos tóxicos a saúde (Freitas, 2014; Brasil 2019b; Brasil, 2019c; Faccia et al., 2020).

Conforme a resolução RDC nº 318, de 06 de novembro de 2019, um método indicativo de estabilidade deve ser capaz de detectar possíveis mudanças em um ou mais atributos de qualidade do IFA ou do produto, durante o período do prazo de validade. Dependendo do objetivo do método, a exemplo de determinação de teor, o método deve ser capaz de detectar o(s) IFA(s) sem interferência de seus produtos de degradação, ou que o método tenha sensibilidade suficiente para detectar impurezas no nível necessário, em que o limite de quantificação a ser considerado deve ser menor ou igual ao limite de notificação previsto na legislação (GARCIA, 2012; FREITAS, 2014; BRASIL 2019B; BRASIL, 2019C; FACCIA et al.,2020).

2.2.3 Estabilidade Térmica e Cinética de Degradação

A estabilidade térmica de um fármaco corresponde à sua capacidade de manter a integridade química e física quando exposto ao calor. Esse comportamento é particularmente relevante no desenvolvimento farmacêutico, pois a temperatura pode acelerar processos naturais de degradação, alterar o estado sólido, interferir nos processos unitários e comprometer a eficácia e a segurança do produto final. Assim, compreender como uma substância responde ao aquecimento é essencial tanto para prever sua durabilidade em condições normais de armazenamento quanto para orientar decisões de formulação (NETZSCH, 2025).

Nesse contexto, a degradação térmica, também chamada de termólise, refere-se às reações químicas que ocorrem quando uma substância se rompe em duas ou mais substâncias ao ser submetida ao aumento de temperatura. Geralmente, esse processo manifesta-se como um evento endotérmico, uma vez que a quebra de ligações químicas exige absorção de energia para ocorrer (SOARES-SOBRINHO et al., 2010). Como o calor acelera mecanismos intrínsecos de

decomposição, o estudo da cinética térmica permite estimar a estabilidade de substâncias em temperatura ambiente, seja na forma isolada ou combinada com excipientes.

A análise cinética da degradação térmica, portanto, tornou-se uma etapa essencial dentro da análise térmica. Seu propósito principal é identificar o mecanismo de decomposição e determinar os parâmetros fundamentais da equação de Arrhenius, incluindo a energia de ativação, o fator frequência e a ordem de reação (TIȚA *et al.*, 2008; SOVIZI, 2010; SOVIZI; HOSSEINI, 2013; COSTA *et al.*, 2013). O fator frequência (A) está associado à frequência com que as moléculas assumem uma configuração propícia à reação, sendo relacionado ao movimento vibracional na coordenada da reação. A energia de ativação (E_a) representa a barreira energética necessária para que os reagentes se convertam em produtos. Já a ordem de reação indica como a velocidade da transformação varia em função da concentração dos reagentes (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Assim, a obtenção desses parâmetros cinéticos fornece uma visão aprofundada da estabilidade térmica dos fármacos, permitindo prever sua resistência ao aquecimento, identificar possíveis rotas de degradação e orientar estratégias de formulação que minimizem perdas de estabilidade. Esses dados também auxiliam na interpretação de métodos termoanalíticos, como TG/DTG e DSC, amplamente utilizados na caracterização de substâncias e na avaliação de compatibilidade fármaco–excipiente (COSTA *et al.*, 2013; TIȚA *et al.*, 2008).

2.2.4 Técnicas de Análises Térmicas

A análise térmica representa um conjunto de ferramentas amplamente utilizadas na caracterização de insumos farmacêuticos, pois permite acompanhar alterações físicas e químicas que ocorrem quando os materiais são submetidos a um programa controlado de aquecimento. Essas técnicas fornecem informações fundamentais sobre o comportamento dos compostos frente ao calor, possibilitando a determinação de parâmetros essenciais para a garantia da qualidade e da estabilidade de produtos farmacêuticos (MENDONÇA *et al.*, 2014; MOYANO; BROUSSALLIS; SEGALL, 2010). As mudanças observadas durante o processo de aquecimento refletem diretamente propriedades estruturais e energéticas do material, contribuindo para a compreensão de seu desempenho tecnológico (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Entre as técnicas de maior relevância, destacam-se a termogravimetria (TG/TGA), responsável por monitorar a perda ou ganho de massa, e a calorimetria exploratória diferencial

(DSC), que avalia transições térmicas associadas a variações de entalpia. De forma complementar, essas técnicas permitem identificar processos como fusão, vaporização, sublimação, dessolvatação, transições de fase sólido-sólido, cristalização, degradação e decomposição térmica (BERNAL et al., 2002; COSTA, 2010).

Os dados termoanalíticos também podem revelar outras características importantes, como determinação de pureza, identificação de possíveis interações entre substâncias, detecção de polimorfismo e avaliação da estabilidade intrínseca de fármacos e formulações (ARAÚJO, 2010; SOARES-SOBRINHO, 2010; COSTA et al., 2013; VIEIRA et al., 2013). Contudo, a interpretação confiável desses resultados depende da integração com outras técnicas complementares, como espectroscopia no infravermelho (IV), difração de raios X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). A associação entre diferentes métodos analíticos é fundamental para evitar interpretações equivocadas e assegurar uma caracterização mais completa e robusta dos materiais (SOARES, 2011; JÚLIO et al., 2013).

2.2.5 Técnicas complementares para análise estrutural

A caracterização físico-química dos fármacos é crucial na pré-formulação, ajudando a prevenir problemas de formulação e garantir a qualidade do produto (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; LAU, 2011). Técnicas como espectroscopia no infravermelho, difração de raios X (DRX) e análise de ponto de fusão são essenciais nesse processo. A espectroscopia IV analisa grupos funcionais pela absorção de radiação, permitindo a identificação de substâncias e a detecção de interações entre fármacos e excipientes, que podem afetar a formulação (KOROLKOVAS, 1984; COSTA, 2009). A DRX, por sua vez, é utilizada para estudar a estrutura cristalina e amorfa de substâncias, sendo fundamental para a análise de polimorfismo e para o controle de qualidade (JENKINS; SNYDER, 1996; BRITTAIN, 1999). A determinação do ponto de fusão, por meio de equipamentos automáticos, é uma técnica complementar importante para verificar a pureza do fármaco e identificar possíveis impurezas ou interações (PHADNIS; CAVATUR; SURYANARAYANAN, 1997). Essas técnicas, quando combinadas, fornecem informações cruciais sobre a estrutura, pureza e estabilidade dos fármacos, sendo indispensáveis para o desenvolvimento de medicamentos de qualidade. Na literatura o minixidil tem o valor do ponto de fusão na faixa de 248-252°C e sofre decomposição térmica após a fusão, conforme descrito em compêndios oficiais como o Merck Index e o Martindale (MERCK, 2013; SWEETMAN, 2009).

2.2.6 Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente

A caracterização do estado sólido de IFAs é uma etapa essencial para a pré-formulação de um medicamento, esta caracterização fornece informações cruciais para avaliação no estudo de estabilidade. Com a caracterização avalia-se tamanho e forma das partículas, cristalinidade, polimorfismo, ponto de fusão e estabilidade térmica. A estabilidade do fármaco depende de fatores externos, propriedades físico-químicas, processo de fabricação e embalagem e armazenamento (GIBSON; 2001).

Outro aspecto importante é o estudo de compatibilidade entre o fármaco e o excipiente, apesar de serem considerados inertes, os excipientes podem interagir com o princípio ativo, desta forma catalisando reações ou até mesmo comprometendo a sua estabilidade. Essas interações podem ser físicas ou químicas, alterando o polimorfismo ou promovendo a sua degradação. Estes efeitos causados entre IFA e excipientes podem comprometer a qualidade, eficácia e segurança da formulação e com isso tornando o estudo de compatibilidade fundamental no desenvolvimento farmacêutico (ROSASCO, *et al.*, 2018; FIULIAS, *et al.*, 2010).

Os estudos de compatibilidade geralmente utilizam misturas binárias 1:1 (m/m) analisados por diferentes técnicas. Para a análise térmica utiliza especialmente DSC e TG, pois possibilita rápida caracterização com pequenas quantidades de amostras. A técnica DSC mede a diferença de energia fornecida a uma amostra e a um material de referência durante o aquecimento controlado. Detectam-se alterações físicas ou químicas registrando as variações de energia térmica associadas a esse processo (GOHIL. *et al.*, 2011, IONASHIRO, 2004).

2.2.7 Métodos analíticos de quantificação

Estudos analíticos focados na estabilidade de minoxidil, tanto isoladamente quanto em diferentes formas farmacêuticas (líquidas, semissólidas, sólidas), são essenciais para assegurar sua qualidade e eficácia no tratamento da queda de cabelo. Embora existam poucas publicações específicas sobre estudos de estabilidade e, somente, para soluções de uso tópico (GADHANE *et al.*, 2011; SIDDIRAJU, SAHITHI, 2015), há métodos analíticos descritos para a quantificação de minoxidil nessas formulações, incluindo técnicas como eletroforese capilar, cromatografia eletrocínética capilar, espectrofluorimetria, cromatografia líquida em fase reversa, injeção em fluxo e espectrofotometria no ultravioleta, alguns deles, poucos seletivos (DE SOUSA *et al.*, 2005; GAVIN, 2005; PATTERSON *et al.*, 2005; PEAFFEN, ORTIZ 2006; HOSSEINT, 2010; ZAHID *et al.*, 2012; RUDRAPAL, 2016).

As técnicas cromatográficas são amplamente utilizadas para estudos de degradação em fármacos e medicamentos devido à capacidade de separar múltiplas moléculas componentes em uma amostra. Essas técnicas incluem a cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia em camada delgada de alta eficiência (CCDAE), cromatografia líquida de alta eficiência com detector ultravioleta de arranjo de diodos (CLAE-UV/DAD), cromatografia gasosa (CG) e, a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de massas (LC-MS). Essa última, particularmente avançada, combina a eficiência da separação cromatográfica com a sensibilidade e seletividade da espectrometria de massas, permitindo a identificação precisa e a análise estrutural dos componentes (SMITH, JONES, BROWN, 2020).

É crucial que o método analítico indicativo de estabilidade e validado seja capaz de identificar e/ou quantificar a substância ativa, mesmo na presença de outros componentes da formulação como excipientes, impurezas e diluentes (BRASIL 2017).

2.3 VALIDAÇÃO ANALÍTICA

A validação de um procedimento analítico visa demonstrar que o método é apropriado para os fins pretendidos, assegurando que os parâmetros de desempenho atendem aos critérios de aceitação. É um estudo experimental e documentado que garante a qualidade metrológica dos resultados, proporcionando rastreabilidade e confiabilidade para tomada de decisões. A validação é conduzida de acordo com as diretrizes (ICH), que são normas estabelecidas por consenso entre agências reguladoras e a indústria farmacêutica. Essas diretrizes são alinhadas para produtos de uso em humanos as normas do FDA, ISO e ICH bem como em para produtos veterinários (ICH, 2005; EURACHEM/CITAC 2007; AOAC, 2020; UNITED, 2023). No Brasil, a validação de métodos analíticos é de responsabilidade de três órgãos governamentais: Anvisa, Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), e Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (ANVISA, 2017; INMETRO, 2020, VETERIN, 2011).

2.3.1 Parâmetros de Validação Analítica

A Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº166, de 24 de julho de 2017 (BRASIL, 2017) estabelece os requisitos gerais para a validação de um método analítico, e determina que a validação obtenha resultados confiáveis e apropriados à finalidade pretendida, por meio de documentação com base nos critérios objetivos esperados.

2.3.1.1 Seletividade e Especificidade

A seletividade de um método analítico assegura que ele identifique ou quantifique o analito desejado mesmo na presença de outros componentes da amostra, como matriz, impurezas ou diluentes. Por outro lado, a especificidade garante que o sinal medido seja exclusivamente do analito de interesse. Em métodos cromatográficos, a reza do sinal do analito deve ser comprovada para garantir a especificidade. A seletividade pode ser obtida comparando a matriz sem o analito de interesse e a mesma matriz com o analito de interesse (padrão) ou pelo método de adição de padrão (ICH, 2022, ANVISA, 2017, INMETRO, 2020).

2.3.1.2 Linearidade

A linearidade é a capacidade de um procedimento analítico gerar resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo específico. A faixa de trabalho linear da curva de calibração deve abranger as concentrações esperadas na amostra de ensaio, sendo ideal que o valor esperado se situe próximo ao centro da curva. Recomenda-se a avaliação da linearidade com pelo menos cinco concentrações diferentes, e um coeficiente de correlação mínimo de 0,990 é aceitável (ICH, 20, ANVISA, 2017, INMETRO, 2020).

A qualidade da curva de calibração e sua linearidade será avaliada mediante inspeção visual de gráficos da reta de calibração e de resíduos gerados pela regressão linear. Os pontos experimentais deverão estar próximos e aleatoriamente distribuídos ao redor da reta ajustada. Os pontos no gráfico dos resíduos deverão estar aleatoriamente distribuídos ao redor do eixo x, não apresentando nenhum comportamento regular ou tendencial (ANVISA, 2017, INMETRO, 2020).

2.3.1.3 Faixa de concentração de trabalho

A faixa de trabalho de um método analítico é determinada com base na linearidade, precisão e exatidão, adaptada conforme a aplicação específica. Para análise de teor, a faixa é de 80% a 120%; para uniformidade de conteúdo, de 70% a 130%. No teste de dissolução, abrange de -20% a +20% das concentrações esperadas. Na quantificação de impurezas, considera-se até 120% do limite de quantificação. Métodos que quantificam teor e impurezas simultaneamente, a normalização de área é válida até 120% da concentração esperada. Para gases medicinais, faixas alternativas podem ser aceitas com justificativa adequada (ICH, 2022; BRASIL, 2017).

2.3.1.4 Precisão

A avaliação da precisão de um método analítico envolve três aspectos principais. A repetitividade, também conhecida como precisão intra-corrída, avalia a concordância dos resultados obtidos em um curto período de tempo, utilizando o mesmo analista e equipamento. Esse teste requer no mínimo nove determinações distribuídas em três concentrações diferentes (baixa, média e alta), com três réplicas cada, ou um mínimo de seis determinações na concentração de 100% do teste. A precisão intermediária, ou precisão intercorridas, verifica a concordância dos resultados obtidos em dias distintos dentro do mesmo laboratório, envolvendo diferentes analistas e/ou equipamentos. Recomenda-se realizar o estudo em pelo menos dois dias diferentes com analistas diferentes seguindo as condições da precisão intra-corrída. Já a reprodutibilidade, ou precisão inter-laboratorial, avalia a concordância entre resultados obtidos por diferentes laboratórios em estudos colaborativos, frequentemente usados para padronização de metodologia analítica, como para inclusão em farmacopeias. Esses dados não são necessários para o registro do método. A precisão é geralmente expressa em termos de desvio padrão relativo (DPR) (ICH, 2022; ANVISA, 2017; INMETRO, 2020).

2.3.1.5 Exatidão

A exatidão de um método analítico refere-se à concordância dos resultados obtidos experimentalmente com um valor aceito como referência. Para sua determinação são necessárias pelo menos nove determinações, abrangendo três concentrações diferentes do método analítico (baixa, média e alta), cada uma com três réplicas. As amostras devem ser preparadas de forma independente, conforme recomendações de órgãos regulatórios (ICH, 2022; ANVISA, 2017).

A avaliação da exatidão depende do tipo de método analítico utilizado:

Para identificação e/ou ensaio (IFA), as abordagens incluem:

- a) Aplicação do método utilizando substância de pureza conhecida;
- b) Comparação dos resultados com um segundo método validado;
- c) Em matriz complexa, a utilização do método de adição de SQR.

Para produtos acabados, as opções são:

a) Aplicação do método na análise de uma amostra com adição conhecida de substância química de referência (SQR);

- b) Uso do método de adição de SQR na solução do produto acabado;
- c) Comparação com um segundo método validado.

Para impurezas, podem ser utilizados:

- a) Método de adição de padrão com impurezas conhecidas;
- b) Comparação com um segundo método validado e utilização do fator resposta relativo ao IFA;
- c) Avaliação da exatidão com base na resposta da SQR ou impureza conhecida.

Em todos os casos, a concentração do analito deve ser calculada da mesma forma descrita no método analítico em questão. A exatidão é expressa como a percentagem de recuperação do analito de concentração conhecida adicionado à amostra ou pela relação entre a concentração média experimentalmente determinada e a concentração teórica correspondente (ICH, 2022; ANVISA, 2017; INMETRO, 2020).

2.3.1.6 Limites de Detecção e de Quantificação

O limite de detecção (LD) é a menor quantidade de analito em uma amostra que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada, sob as condições experimentais estabelecidas. Pode ser determinado de diferentes maneiras, dependendo do método analítico utilizado e das características específicas do analito:

Métodos visuais definem o LD como a menor concentração onde é observado um efeito visual específico.

Métodos instrumentais utilizam a razão sinal-ruído (S/N), em que S/N deve ser no mínimo 2:1. O LD pode ser calculado pela equação $LD = DP_a \times 3 / IC$, em que IC é a inclinação da curva de calibração e DP_a pode ser obtido a partir do desvio padrão do intercepto com o eixo Y de pelo menos três curvas de calibração próximas ao LD, do desvio padrão residual da linha de regressão ou da análise de amostras brancas.

Por outro lado, o limite de quantificação (LQ) é a menor quantidade de analito que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas. Para métodos que estabelecem parâmetros de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos, o LQ deve ser menor ou igual ao limite de notificação. A razão sinal-ruído para determinar o LQ deve ser no mínimo 10:1. O LQ pode ser calculado pela equação $LQ = DP_a \times 10 / IC$, em que DP_a é obtido da mesma forma que para o LD (Anvisa, 2017; Inmetro, 2020).

2.3.1.7 Robustez

A robustez de um método analítico refere-se à sua capacidade de resistir a pequenas variações controladas nas condições experimentais sem comprometer seus resultados. Para métodos quantitativos, o impacto das variações propostas deve ser

avaliado usando os mesmos critérios aplicados para a exatidão. Em métodos qualitativos, é necessário verificar se as variações propostas afetam a resposta analítica. Deve-se garantir que o sistema de verificação do método atenda às suas características específicas.

A robustez deve considerar variações como estabilidade das soluções analíticas, tempo de extração e compatibilidade de filtros para o preparo da amostra. Em métodos espectrofotométricos, variações no pH das soluções e diferentes lotes ou fabricantes de solventes são relevantes. Na cromatografia líquida, variações na fase móvel (pH, composição, lotes ou fabricantes de colunas), temperatura e fluxo são considerados. Na cromatografia gasosa, variações incluem diferentes lotes ou fabricantes de colunas, temperatura e velocidade do gás de arraste. Para outras técnicas analíticas, as variações devem ser criticamente avaliadas e os resultados apresentados (ANVISA, 2017).

Uma abordagem utilizada para avaliação da robustez é o método de William J. Youden, que consiste na variação simultânea de diferentes parâmetros em níveis próximos às condições ideais, desta maneira permitindo, com um número reduzido de experimentos, identificar os principais fatores que são relevantes e influenciam significativamente o resultado analítico. Com a ausência de efeitos relevantes, indica que o método é robusto enquanto variações significativas demonstra necessidade de controle rigoroso das condições experimentais, conforme recomendado por diretrizes com as do ICH (YOUTDEN; STEINER, 1975)

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Compreender a estabilidade físico-química e o perfil de degradação, por meio de estudos termoanalíticos, ensaios de degradação forçada e a fim de desenvolver e validar método indicativo de estabilidade por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção ultravioleta em arranjo de diodos (CLAE-UV/DAD), visando a investigar interações IFA-excipientes para assegurar a qualidade de minoxidil em cápsulas manipuladas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar estudos térmicos e de cinética de degradação para MNX por meio da calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria para avaliar possíveis interações físico-químicas entre IFA-excipientes.
- Realizar estudos de degradação forçada do IFA em diferentes condições de estresse (hidrólise ácida, hidrólise básica, oxidação, degradação termolítica, por íons metálicos e fotolítica), com quantificação por CLAE-UV/DAD.
- Desenvolver e validar um método analítico indicativo de estabilidade por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-UV/DAD) para avaliar o nível de degradação nas diferentes condições de estresse.
- Avaliar a qualidade de MNX no medicamento manipulado, por meio de ensaios analíticos para forma farmacêutica cápsula, durante os estudos de estabilidade acelerada.
- Monitorar a qualidade e o prazo de validade estipulado para o medicamento manipulado, em pelo menos até 6 meses por meio de ensaios físico-químicos e de análise de teor (CLAE-UV/DAD).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Os materiais e métodos analíticos a serem desenvolvidos estão apresentados a seguir.

4.1 FORMULAÇÕES E REAGENTES

Foram utilizados o insumo farmacêutico ativo minoxidil, grau farmacêutico, lote 20043, teor 100,1% validade em 01/12/2025 e respectiva substância química de referência, SQR Minoxidil USP *reference standart*, lote R166T0, teor 99,7%. Os reagentes utilizados contemplam grau cromatográfico e espectrofotométrico.

As formulações magistrais contendo o IFA Minoxidil 5mg/cápsula, Celulose Microcristalina (5mg/cápsula, F1, peso médio= 149,1 mg) e Amido de Milho (5mg/cápsula, F2, peso médio= 99,4 mg) foram manipulados na FarUni (Unifal, Alfenas, MG). O peso médio teórico calculado (m caps, cheia - m caps, vazia) foi considerado (Formulário nacional. =2= p.26-28).

4.2 EQUIPAMENTOS

- ✓ Aparelho de ultrassom USC 2800 A (Unique, Indaiatuba, SP, Brasil).

- ✓ Balança analítica AY 220 (Marte®, São Paulo, SP, Brasil).
- ✓ Câmara de fotoestabilidade - 424.210 1T SGD 220V. (Ethik technology, Vargem Grande Paulista, SP Brasil)
- ✓ Coluna C18WP, CNW® (150 mm x 4,6 mm; 5,0 µm).
- ✓ Calorímetro exploratório diferencial DSC 3500 Netzsch (Selb, Alemanha).
- ✓ Estufa 400-2 ND (Ethik technology, Vargem Grande Paulista, SP Brasil).
- ✓ Medidor de pH PA 200 (Marconi®, Piracicaba, SP, Brasil).
- ✓ Micropipetadores de volume fixo e variável, marcas Kacil® e Gilson®.
- ✓ Sistema de cromatografia a líquido Shimadzu®, série LC-10A (Kyoto, Japão), com injetor manual 7725i e alça de amostragem de 20 µL (Rheodyne®, Rohnert Park, Califórnia, EUA), detector SPD-10AVP (Kyoto, Japão), válvula FCV- 10ALVP (Kyoto, Kyoto, Japão), forno de coluna CTO-10AVP (Kyoto, Kyoto, Japão) e controlador SCL-10Avp (Kyoto, Kyoto, Japão.)
- ✓ Sistema de purificação de água Gehaka®, modelo OS20LXE.
- ✓ Software R versão 4.5.0 (R Core Team, 2025).
- ✓ Termobalança Shimadzu DTG-60H.
- ✓ Espectrofotômetro infravermelho Affinity-1 (Shimadzu™, Tokyo, Japan).
- ✓ Difratorômetro Anton Paar XRDynamic 500.

4.3 MÉTODOS

A abordagem experimental foi conduzida inicialmente com a estabilidade térmica, estudo de degradação forçada e posteriormente com a validação do método analítico para MNXb, conforme descrição a seguir.

4.3.1 Termogravimetria (TG/DTG) e análise da estabilidade térmica

A avaliação da estabilidade térmica do minoxidil IFA foi conduzida por meio de análise termogravimétrica (TG), utilizando uma termobalança Shimadzu DTG-60H. As análises foram realizadas em três razões de aquecimento (6, 9 e 12 °C·min⁻¹), na faixa de temperatura de 30 a 600 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL·min⁻¹. As amostras, com massa aproximada de 2,5 mg, foram acondicionadas em cadinhos de alumina abertos.

As curvas termogravimétricas obtidas foram derivadas em primeira ordem (DTG), com o objetivo de confirmar os eventos térmicos observados e identificar etapas de degradação. Os

dados de TG não isotérmicos foram avaliados pelo método isoconversional de integração numérica proposto por Vyazovkin (2015), permitindo a determinação da energia de ativação em função do grau de conversão. Adicionalmente, a modelagem cinética por meio de redes neurais artificiais foi empregada para auxiliar na compreensão da complexidade dos mecanismos de degradação térmica do fármaco.

4.3.2 Espectroscopia na região do Infravermelho

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho foi empregada para avaliar possíveis alterações estruturais do minoxidil após diferentes condições térmicas. As análises foram realizadas utilizando um espectrofotômetro infravermelho Affinity-1 (Shimadzu™, Tokyo, Japan), por meio da técnica de compressão sob a forma de pastilhas, preparadas com MNX-MP a 0,5% (m/m de minoxidil IFA) em brometo de potássio (KBr).

Foram analisadas três amostras distintas: (i) minoxidil base sem tratamento térmico, (ii) minoxidil submetido a aquecimento até 195 °C durante ensaio de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e (iii) resíduo de minoxidil após permanência por 24 horas em estufa de fotostabilidade. As medidas foram obtidas com 34 varreduras (scans), resolução de 4,0 cm^{-1} e faixa espectral de 4000 a 600 cm^{-1} . Espera-se que a comparação entre os espectros permitiu a identificação de possíveis modificações em bandas características, tais como deslocamentos, desaparecimento ou surgimento de novas bandas, indicando alterações estruturais ou interações induzidas pelo aquecimento.

4.3.3 Difração de Raios – X

A caracterização estrutural de MNX IFA foi realizada por difração de raios X de pó (DRX), utilizando um difratômetro Anton Paar XRDynamic 500, operando com tensão de 40 kV e corrente de 50 mA. Foi empregada radiação Cu-K α , com monocromador de níquel (Ni/Cu), garantindo maior seletividade e redução de interferências espectrais. As análises foram conduzidas na faixa angular de 5 a 40° (2 θ), com passo de varredura de 0,020°, utilizando detector ID. Os difratogramas obtidos permitiram a avaliação do perfil cristalográfico das amostras, bem como o cálculo das energias intermoleculares, contribuindo para a compreensão do empacotamento cristalino e da estabilidade estrutural do fármaco.

Foram avaliadas duas amostras distintas: (i) o padrão de MNX sem tratamento térmico e (ii) o MNX recristalizado, previamente submetido a aquecimento até 195 °C durante ensaio de

calorimetria exploratória diferencial (DSC) e posteriormente resfriado. A comparação entre os difratogramas teve como objetivo identificar possíveis alterações no grau de cristalinidade, ocorrência de transições polimórficas ou modificações estruturais induzidas pelo aquecimento.

4.3.4 Determinação do ponto de fusão

A determinação do ponto de fusão do MNX IFA foi realizada em triplicata, com o objetivo de avaliar a faixa de fusão e possíveis alterações relacionadas à pureza ou degradação térmica possam ser avaliadas. As análises foram conduzidas em equipamento apropriado para determinação de ponto de fusão, utilizando-se uma rampa de aquecimento iniciada a 180 °C e finalizada a 260 °C. Os valores obtidos foram registrados e analisados quanto à reprodutibilidade e coerência com dados descritos na literatura.

4.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), estudo cinético e de compatibilidade

Os estudos de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram realizados em uma célula Netzsch 3500, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL·min⁻¹. As análises foram conduzidas na faixa de temperatura de 30 a 300 °C, utilizando razões de aquecimento de 2, 5, 10 e 15 °C·min⁻¹. As amostras (IFA e excipientes), com massa aproximada de 5 mg, foram acondicionadas em cadinhos de alumínio hermeticamente fechados.

A partir das curvas DSC obtidas, foi realizada a determinação dos parâmetros cinéticos, incluindo a energia de ativação, o fator de frequência e o mecanismo de reação, com base no modelo de Arrhenius. O ajuste dos dados experimentais foi efetuado por meio de um algoritmo baseado em rede neural de Hopfield, visando aumentar a precisão da modelagem cinética e aprimorar a interpretação dos eventos térmicos observados.

Adicionalmente, foram conduzidos estudos de compatibilidade térmica entre o fármaco e os excipientes selecionados, por meio da análise de misturas físicas. Espera-se que a comparação dos perfis térmicos obtidos permita avaliar possíveis interações fármaco excipiente, bem como alterações nos eventos endotérmicos e exotérmicos característicos, contribuindo para a seleção adequada de excipientes e para o desenvolvimento de formulações estáveis.

4.3.6 Condições analíticas

Para a quantificação do MNX IFA e em cápsulas magistrais utilizou-se um cromatógrafo à líquido provido de um detector ultravioleta. Após a otimização do método analítico foram estabelecidas as seguintes condições cromatográficas:

- a) fase móvel: tampão fosfato pH 6,8 (50mM):acetonitrila (80:20 v/v).
- b) taxa de fluxo da fase móvel: 1,0 mL.min⁻¹.
- c) temperatura de forno: 40 °C.
- d) coluna C18WP, CNW® (150 mm x 4,6 mm; 5,0 µm).
- e) comprimento de onda: 230 nm.
- f) volume de injeção: 20,0 µL.

4.3.7 Validação analítica por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção ultravioleta (CLAE-UV/DAD)

4.3.7.1 Adequação do sistema

A adequabilidade do sistema cromatográfico foi realizada considerando o procedimento de validação analítica estabelecido pela Resolução – RDC n° 166, de 24 de julho de 2017, de forma a demonstrar que o método a ser desenvolvido, por meio de verificação da composição da fase móvel, variação de fluxo, tipo de coluna e variação de temperatura de forno, se aplica à finalidade pretendida.

4.3.7.2 Validação do método cromatográfico

A validação do método foi conduzida segundo a Resolução – RDC n° 166, de 24 de julho de 2017, com determinação dos parâmetros: seletividade, linearidade, precisão (repetibilidade e precisão intermediária), exatidão, LQ, LD e robustez (BRASIL, 2017).

4.3.7.2.1 *Seletividade*

A seletividade do método cromatográfico frente aos excipientes presentes na formulação da cápsula, foi avaliada mediante análise da pureza de pico por meio do método de CLAE-UV/DAD. A solução de MNX foi preparada conforme descrito a seguir.

Foram pesados exatamente cerca de 94,4 mg do excipiente da F1 contendo celulose microcristalina como diluente e 144,1 mg do excipiente da F2 contendo amido de milho como diluente (valores obtidos a partir da subtração de 5 mg de MNX do valor do peso média de cada

formulação de MNX). Solubilizou-se em cerca de 25,0 mL de solução tamponante pH 6,8(50 mM), levando ao ultrassom por 10 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente usado anteriormente para balão volumétrico de 50,0 mL (concentração final de $10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) e filtrou-se em papel de filtro. Com auxílio de seringa e filtro hidrofílico PTFE (poro de $0,45 \mu\text{m}$) filtraram-se as amostras para vials, que foram imediatamente analisadas pelo método de CLAE-UV/DAD nas condições estabelecidas na etapa de otimização do método.

4.3.7.2.2 Linearidade

A solução de MNXb, substância química referência (SQR), foi preparada pela pesagem exata de 10,0 mg da SQR, que foi solubilizada em cerca de 25 mL da solução tamponante pH 6,8(50 mM), levando ao ultrassom por 10 minutos, e em seguida, completou-se o balão de 200 mL com o solvente usado anteriormente, obtendo uma solução mãe com concentração final de $50,0 \mu\text{g mL}^{-1}$. Diluições foram realizadas, conforme apresentado na Tabela 1, transferindo-se para balões de 50, 25, 10 e 5 mL e completando-se o volume com solução tampão fosfato pH 6,8(50 mM). Para cada concentração foram preparadas 3 réplicas, com preparos independentes. As amostras foram filtradas com o auxílio de seringa e filtro hidrofílico PTFE (poro de $0,45 \mu\text{m}$) sendo imediatamente analisada por método CLAE-UV/DAD.

Após a pesquisa de outliers, efetuada por teste de Grubbs em cada nível de concentração, as áreas de pico foram plotadas em função da concentração para inspeção visual da linearidade. Para a pesquisa de homoscedasticidade, os dados foram submetidos ao teste de Cochran, no qual o valor calculado corresponde à razão entre a maior variância e o somatório das variâncias. O valor calculado foi comparado aos valores críticos tabelados, considerando-se a quantidade de níveis de concentração e o número de repetições. O resultado do teste de Cochran foi utilizado para a seleção do método de regressão linear.

A qualidade do ajuste linear foi avaliada por meio do coeficiente de correlação ajustado (r) e da significância do coeficiente angular segundo o valor de p do teste F. Além disso, foi pesquisada a normalidade dos resíduos, mediante o teste de Shapiro Wilk e a plotagem dos resíduos em função da concentração. Outro parâmetro para avaliação da linearidade foi a plotagem simultânea das áreas experimentais e área calculada pela equação da reta obtida, em função da concentração.

O Software R versão 4.5.0 (R Core Team, 2025) foi utilizado para a execução do teste de Grubbs, cálculo da variância, ajuste linear, teste de Shapiro Wilk e plotagem dos gráficos.

Tabela 1 -Preparo de amostras das concentrações de MNXb SRQ em fase móvel tampão fosfato pH 6,8 (50Mm) e acetonitrila (80:20, v/v), utilizadas no ensaio de linearidade do método por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-UV/DAD).

Amostra	Volume (mL)	Balão volumétrico (mL)	Concentração (µg. mL⁻¹)
1	0,5	50	0,5
2	0,5	25	1
3	0,5	10	2,5
4	1,0	10	5
5	1,0	5	10

Fonte: Autoria própria

4.3.7.2.3 Precisão

A precisão foi avaliada pelos níveis de repetibilidade e precisão intermediária conforme descrito nos itens a seguir.

4.3.7.2.3.1 Repetibilidade

Foram pesados exatamente cerca de 10,0 mg de MNX SQR que foram transferidos para balão volumétrico de 200 mL e solubilizada em cerca de 25 mL da solução tamponante pH 6,8 (50 mM), levando ao ultrassom por 10 minutos., e em seguida, completou-se o balão de 200 mL com o solvente usado anteriormente, obtendo uma solução mãe com concentração final de 50,0 µg mL⁻¹. Com auxílio de uma micropipeta graduada, procederam-se as diluições das soluções, conforme descrito na Tabela 2, transferindo para balões volumétricos de 50, 10 e 5 mL e completando-se o volume com a mesma solução. As soluções foram filtradas com o auxílio de seringa e filtro hidrofílico PTFE (poro de 0,45 µm), sendo imediatamente analisada pelo método CLAE. Para cada concentração foram preparadas 3 réplicas (n = 9, amostras independentes).

O procedimento foi sendo realizado pelo mesmo analista e mesmo equipamento. Os resultados foram analisados pela dispersão dos resultados e por meio do cálculo do desvio padrão relativo (DRP), utilizando a equação abaixo:

$$\text{DRP} = \frac{\text{DP}}{\text{CMR}} \times 100$$

Descrição:

DP = é o desvio padrão;

CMD = é a concentração média determinada.

Tabela 2 - Preparo de amostras das concentrações de MNXb SQR em fase móvel tampão fosfato pH 6,8 (50Mm) e acetonitrila (80:20, v/v), utilizadas no ensaio de precisão do método por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-UV/DAD).

Amostra	Volume (mL)	Balão volumétrico (mL)	Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
1	0,5	50	0,5
2	0,5	10	2,5
3	1,0	5	10

Fonte: Autoria própria

4.3.7.2.3.2 Precisão intermediária

O procedimento foi realizado conforme descrito no item 5.3.7.5.1 por outro analista e em dia diferente. As soluções foram filtradas com o auxílio de seringa e filtro hidrofílico PTFE (poro de 0,45 μm), sendo imediatamente analisada por CLAE. Para cada concentração foram preparadas 3 réplicas ($n = 9$, amostras independentes). Os resultados foram analisados pela dispersão dos resultados e pelo cálculo do DRP.

4.3.7.2.4 Exatidão

A exatidão de um método analítico deve ser analisada mediante o grau de concordância entre o valor experimental frente ao valor real. Assim, para determinação da exatidão utilizou-se a abordagem contemplando o intervalo linear do método analítico com concentrações baixa, média e alta da curva de calibração, em triplicata e avaliada pelo teste de recuperação, utilizando a equação abaixo:

$$\text{Recuperação} = \frac{\text{Concentração Média experimental}}{\text{Concentração Teórica}} \times 100$$

Soluções contendo MNX nos excipientes das formulações foram preparadas conforme descrito a seguir. Pesou-se o equivalente a 10,0 mg de MNXb contidos na formulação em cápsulas, que foram solubilizados em cerca de 25,0 mL tamponante de fosfato pH 6,8, levando ao

ultrassom por 10 minutos. Completou-se com solução tampão fosfato pH 6,8 para balão volumétrico de 200,0 mL (concentração final de 50,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e filtrou-se em papel de filtro. Com auxílio de uma micropipeta graduada, procederam-se as diluições das soluções, conforme descrito na Tabela 3, transferindo para balões volumétricos e completando-se o volume com a mesma solução. As soluções foram filtradas com o auxílio de seringa e filtro hidrofílico PTFE (poro de 0,45 μm), sendo imediatamente analisada pelo método CLAE. Para cada concentração foram preparadas 3 réplicas ($n = 9$, amostras independentes).

Tabela 3– Preparo de amostras das concentrações de MNXb em solução tamponante de fosfato pH 6,8 utilizadas no ensaio de exatidão do método por CLAE.

Amostras	Volume (mL)	Balão volumétrico (mL)	Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
1	0,5	25	1
2	1	10	5
3	0,5	5	10

Fonte: Autoria própria

4.3.7.2.5 LQ e LD

O limite de detecção foi calculado em relação ao desvio padrão residual da linha de regressão utilizando a equação indicada pela ANVISA na RDC nº 166/2017:

$$LD = \frac{3,3 \times \sigma}{IC}$$

Descrição:

IC = inclinação da curva de calibração;

σ = desvio padrão dos resíduos da linha de regressão.

O limite de quantificação foi calculado em relação ao desvio padrão residual da linha de regressão utilizando a seguinte equação indicada pela ANVISA na RDC nº 166/2017:

$$LQ = \frac{10 \times \sigma}{IC}$$

Descrição: IC = inclinação da curva de calibração;

σ = desvio padrão dos resíduos da linha de regressão.

Desta forma, para calcular o LQ e LD foi utilizado o Software R versão 4.5.0 (R Core Team, 2025)

4.3.7.2.6 Robustez

A robustez do método foi avaliada por meio do teste de Youden (YOU DEN et al., 1975), o qual consiste na análise multivariada de pequenas e deliberadas alterações que podem impactar na resposta analítica. Este teste se dá por meio da realização de oito experimentos para avaliar a influência das variáveis. A robustez do método foi avaliada frente às alterações das seguintes variáveis:

- a) Diferentes fabricantes de coluna;
- b) Comprimento de onda;
- c) Fluxo da Fase móvel;
- d) Temperatura de forno;
- e) Proporção de tampão;
- f) Tempo de extração no ultrassom;
- g) Diferentes fabricantes de acetonitrila.

A resposta avaliada neste experimento foi pela área do pico. Foram comparadas as áreas obtidas a partir das amostras analisadas com minoxidil SQR. As soluções foram preparadas na concentração de $10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$. As condições normais das variáveis foram codificadas por letras maiúsculas: A, B, C, D, E, F e G, e seus valores alternativos foram codificados pelas correspondentes letras minúsculas: a, b, c, d, e, f e g. Os experimentos foram conduzidos como indicado na Tabela 4.

Tabela 4– Variáveis e níveis usados no estudo de robustez do método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), para cápsulas de MNXb, com o teste de Youden.

Variável	Condições	Condições	Condição Experimental							
	nominais	alternativas	1	2	3	4	5	6	7	8
Diferentes fabricantes de coluna	CNW(A)	Angela (a)	A	A	A	A	a	a	a	a

Comprimento de onda	230(B)	232(b)	B	B	b	b	B	B	b	b
Fluxo da fase móvel (mL.min)	1,0 (C)	0,8(c)	C	c	C	c	C	c	C	c
Temperatura do forno (°C)	40(D)	42(d)	D	D	d	d	d	d	D	D
Proporção de tampão (%)	80 (E)	82(e)	E	e	E	e	e	E	e	E
Tempo de ultrassom (min)	10(F)	5(f)	F	f	f	F	F	f	f	F
Fornecedor ACN	CRQ (G)	Linchrosolv (g)	G	g	g	G	g	G	G	g

Fonte: Autoria própria

A partir dos resultados obtidos em cada experimento, determinou-se o valor do efeito de cada variável. Para isso, calculou-se a diferença entre a média dos resultados das quatro análises com letra maiúscula e a média dos resultados das quatro análises com letra minúscula. Na sequência, calculou-se o desvio padrão entre os oito valores de efeito obtidos. Os efeitos que apresentaram valores superiores ao produto do desvio padrão pela raiz quadrada de dois ($s\sqrt{2}$) foram considerados significantes e, portanto, interferem na resposta analítica.

4.3.8 Estudo de degradação forçada

Os estudos de degradação forçada para MNX foram conduzidos por exposição do IFA a condições de estresse, de acordo com a diretrizes preconizadas na RDC nº 318/2019 por meio de hidrólise ácida e básica, aquecimento térmico seco e com umidade, sob ação de agente oxidante e íons metálicos e acordo com a Figura 2.

Figura 2- Condições de estresse

Tipo de Degradação	Condição de estresse
Hidrólise Ácida	0,1M HCL
Hidrólise Básica	0,1M NaOH
Hidrólise Oxidativa	3% H2O2
Hidrólise por íons metálicos	0,05M Fe ²⁺
Degradação por Umidade	75% UR ou mais
Degradação Térmica	60°C
Degradação Fotolítica	UV B Fluorescente

Fonte: Autoria própria

4.3.8.1 Preparo da solução de Minoxidil base SQR

Foram pesados o equivalente a 10 mg de MNX SQR, os quais foram transferidos para o balão volumétrico de 100mL. Adicionaram-se cerca de 50mL de solução tamponante pH 6,8 (50 mM) e levados ao ultrassom por 10 minutos, resultando em solução concentração com concentração de $100,0 \mu\text{g mL}^{-1}$. Aliquotas de 1000 μL desta solução foram transferidas para balão volumétrico de 10 mL e o volume foi ajustado com o respectivo diluente, obtendo solução com a concentração de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$. As soluções foram filtradas com auxílio da seringa e filtro hidrofílico PTFE com $0,45 \mu\text{m}$ e quantificadas por CLAE. O ensaio foi realizado em triplicata.

4.3.8.2 Preparo das amostras para degradação

Foram preparadas soluções amostras de MNX IFA para as condições de degradação ácida, básica, oxidativa e por íons metálicos, adicionando-se 10% das soluções de HCl 0,1M, NaOH 0,1M, H_2O_2 3%, FeCl_3 0,05M em cada balão volumétrico contendo 10mg de MNX, respectivamente.

Após preparo, alíquotas das amostras foram coletadas e diluídas para quantificação por CLAE, nas condições estabelecidas na etapa de otimização do método, em cromatógrafo dotado de detector DAD e com isso o teste de pureza de pico também foi observado. O procedimento foi repetido para aumentar a concentração dos agentes degradantes.

Para as condições de degradação térmica as amostras do IFA foram expostas em estufa a 40°C , e a degradação térmica úmida em estufa a $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ com $75\% \pm 5\%$ de umidade relativa. As soluções obtidas em cada condição e tempo de exposição foram analisadas por CLAE. Todas as condições foram analisadas em tempo 0, 24 e 48 horas.

Para a condição de degradação fotolítica o MNX IFA foi distribuído uniformemente sobre uma placa de petri e colocado em câmara de fotoestabilidade que foi ajustada em 24°C e com taxa de luz branca (1200 K Lux.h) e luz ultravioleta (200W/m^2). O ensaio de exposição foi encerrado quando a câmara atingiu o tempo selecionado de $\pm 96\text{h}$. Após, foram pesados exatamente cerca de 10 mg do MNX degradado e preparado soluções, em triplicata, na concentração final de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ que foram analisadas por CLAE.

4.3.9 Formulações experimentais

A partir de formulações propostas em estudo anterior “*Contrato de prestação de serviços que entre si celebram a Fundação de Apoio à Cultura, Ensino, Pesquisa e Extensão (Fapepe) e a Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais - Anfarmag, em 20/10/21*”, protocolo NCQ/PF/PD 001-01, foram selecionadas 2 formulações que estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5– Formulações contendo celulose microcristalina (F1) e amido de milho (F2) como diluentes.

F1	F2
Celulose Microcristalina (QSP)	Amido de Milho (QSP)
Minoxidil Base (5mg)	Minoxidil Base (5mg)
Talco (5%)	Talco (5%)
Dióxido de Silício (0,1%)	Dióxido de Silício (0,5%)
Tempo de mistura (3 min)	Tempo de mistura (5 min)

Fonte: autoria própria

4.3.10 Testes físico-químicos para acompanhamento de estudo de estabilidade acelerada de formulações magistrais capsula dura contendo Minoxidil 5%.

Os estudos de estabilidade acelerada são essenciais no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos, pois permitem estimar, em menor tempo, a estabilidade e o prazo de validade dos produtos farmacêuticos. Ao expor os medicamentos a condições ambientais extremas, esses estudos simulam processos de degradação, auxiliando na definição de formulações mais estáveis, embalagens adequadas e no monitoramento de produtos de degradação críticos (BRASIL, 2019).

De acordo com a RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, da Anvisa, que dispõe sobre os estudos de estabilidade de medicamentos no Brasil, a estabilidade acelerada deve ser conduzida por, no mínimo, 6 meses. O seu Art. 12. recomenda que as análises sejam realizadas nos Tempo 0 (inicial), 3 meses e 6 meses. Além disso, as condições ambientais recomendadas para o estudo acelerado do medicamento com armazenamento em temperatura ambiente são: 40 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5%.

Os medicamentos contendo MNX 5 mg, das duas formulações, foram manipulados na Farmácia Universitária/FarUni, mantidos nas condições recomendadas pela legislação e analisados por meio de ensaios de qualidade preconizados para a forma farmacêutica cápsula na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2024).

4.3.10.1 Determinação do peso médio

Foram pesadas individualmente 20 unidades de cápsulas de cada formulação em balança analítica. Em seguida, calculou-se o peso médio, desvio padrão, limite máximo e mínimo e o desvio padrão relativo. Admite-se no máximo duas unidades fora dos limites especificados. Nestas condições, nenhuma amostra deve conter o peso unitário com valor superior ou inferior ao limite máximo e mínimo. Sendo de $\pm 10,0\%$ a variação de peso permitida em relação ao peso médio, para cápsulas contendo peso médio abaixo de 300,0 mg (BRASIL, 2024).

4.3.10.2 Teste de desintegração

Seis unidades de cada formulação foram acondicionadas nos cilindros das cestas do desintegrador, sendo posicionados discos de acrílico transparente sobre cada cápsula. As cestas foram, então, acopladas ao equipamento, o qual já continha cerca de 700 mL de água purificada, previamente aquecida a $37,0 \pm 1,0\text{ }^\circ\text{C}$. Em seguida, o equipamento foi acionado, iniciando-se os movimentos verticais das cestas no interior dos béqueres, mantendo-se o processo pelo tempo necessário até a completa desintegração das cápsulas. De acordo com o critério geral estabelecido para ensaios de desintegração de cápsulas, o limite de tempo é de 45 minutos, sendo considerada aceitável a desintegração completa de todas as cápsulas ou a permanência, na tela, apenas de fragmentos insolúveis de consistência mole (BRASIL, 2024).

4.3.10.3 Doseamento

Para a execução do ensaio de doseamento aplicou-se o método cromatográfico desenvolvido e validado no item 4.3.7. Adotou-se como limite de aceitação o valor de $\pm 10,0\%$ do teor declarado, conforme estabelecido na Farmacopeia dos Estados Unidos (UNITED, 2023).

4.3.10.4 Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de doses unitárias foi avaliada pelo método de uniformidade de conteúdo, utilizando-se dez cápsulas de cada formulação. Transferiu-se cada cápsula para o balão volumétrico de 25 mL, solubilizou-se em cerca de 10 mL de solução tamponante de fosfato pH 6,8 e levou-se ao ultrassom por 10 minutos. Após, completou-se o volume e filtrou-se em papel filtro. Transferiu-se alíquota de 0,5 mL para balão volumétrico de 10 mL utilizando-se uma micropipeta automática e completou-se o volume com a solução usada anteriormente. Com o

auxílio de seringa e filtro hidrofílico PTEF, como poro de 0,45 μm , filtrou-se as amostras para o vail, que em seguida foram analisadas pelo método de CLAE desenvolvido e validado na seção 5.3.2.

Em seguida, calculou-se o valor de aceitação (VA) conforme os critérios estabelecidos na sexta edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019). Para este cálculo, aplicou-se as duas seguintes equações, visto que as formulações possuem valores de média diferente.

$$VA = | M - \bar{X} | + k \cdot s$$

Definição do valor de referência:

Tabela 6– Descrição de casos para valores de aceitação para uniformidade de conteúdo.

Faixa da média (\bar{X}) (%)	Valor de referência (M) (%)
$98,5 \leq \bar{X} \leq 101,5$	$M = \bar{X}$
$\bar{X} < 98,5$	$M = 98,5$
$\bar{X} > 101,5$	$M = 101,5$

Fonte: autoria própria

Descrição:

M= Valor referência

\bar{x} = Média

k= 2,4(se n=10 unidades testadas)

s= Desvio Padrão absoluto

Considera-se aprovado para o teste de uniformidade de conteúdo a formulação que apresenta valor de aceitação inferior a 15,0 que é o primeiro valor limite L1(n=10) determinado pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019).

4.3.10.5 Perfil de dissolução

As condições experimentais para o perfil de dissolução das cápsulas, foram realizadas conforme protocolo de perfil de dissolução do Núcleo Controle de qualidade – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unifal -MG: NCQ/PF/PD 001-01, empregando com meio de dissolução 500 mL de tampão fosfato pH 6,8 e tendo por fim concentração final de 10 $\mu\text{g/mL}^{-1}$. O aparato utilizado foi a cesta, velocidade de agitação do meio foi de 50 rpm, temperatura do banho 37 ± 1 °C, e de acordo com a RDC n° 31/2010. Os tempos de coleta selecionados foram 2, 5, 10, 15 e 30 minutos, com coletas em alíquotas de 10 mL de cada uma das seis cubas, que foram imediatamente filtradas em papel de filtro, e com posterior reposição de volume do meio de dissolução. Após filtração, as amostras foram novamente filtradas com auxílio de seringa e filtro hidrofílico e analisadas por CLAE-UV/DAD, pelo método validado.

Os gráficos dos perfis de dissolução para as formulações analisadas foram F1 e F2 (item 5.3.10). foram elaborados utilizando-se o software Microsoft Excel®.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DA ESTABILIDADE TÉRMICA DO MNX

Inicialmente, foram analisadas as curvas termogravimétricas e calorimétricas, com o objetivo de identificar e interpretar os eventos térmicos relacionados ao aquecimento do fármaco. Na sequência, os resultados obtidos foram complementados com ensaios complementares de ponto de fusão, difração de raios X e espectroscopia no infravermelho, permitindo estabelecer relações entre a estabilidade térmica do composto, sua estrutura cristalina e a manutenção de sua integridade química. Por fim, é apresentada e discutida a cinética de decomposição térmica do minoxidil, considerando os parâmetros cinéticos determinados a partir dos dados experimentais.

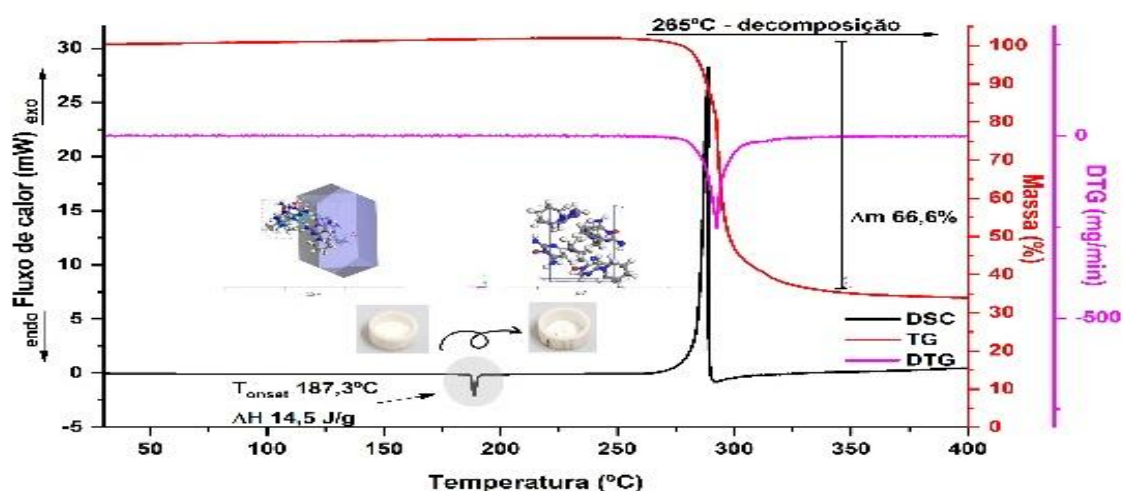
5.1.1 Comportamento térmico do minoxidil por TG e DSC

Na análise das curvas termogravimétricas (TG), apresentadas na Figura 2 (vermelho), obtidas sob razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ na faixa de temperatura de 30 a $400\text{ }^{\circ}\text{C}$, observou-se inicialmente a manutenção da massa, indicando estabilidade térmica de MNX nessa região. A partir de aproximadamente $265\text{ }^{\circ}\text{C}$, a curva passa a apresentar acentuado decaimento, caracterizando o início do processo de decomposição térmica, com perda de massa total em torno de 66%. A curva derivada da termogravimetria (DTG) evidencia um ponto de inflexão nessa mesma faixa de temperatura, confirmando o início da degradação. Além disso, a presença de sobreposição de sinais na DTG sugere que o processo ocorre por meio de múltiplas etapas de decomposição.

A curva de calorimetria exploratória diferencial (DSC), representada em preto e obtida sob os mesmos parâmetros experimentais, revelou inicialmente um evento endotérmico de baixa intensidade, com fluxo de calor de $14,5\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ e temperatura de início (T_{onset}) em $187,3$

°C. Esse evento foi posteriormente investigado por meio da difração de raios X, conforme apresentado no item 6.1.3. Em temperaturas mais elevadas, observou-se uma pronunciada inflexão exotérmica em torno de 265 °C, associada ao processo de decomposição térmica de MNX, em concordância com os dados de TG/DTG. Embora eventos de decomposição em DSC sejam frequentemente caracterizados por picos endotérmicos, no caso do MNX esse comportamento exotérmico pode ser explicado pela presença de grupos químicos com elevado potencial oxidativo em sua estrutura, os quais liberam energia durante o processo de degradação.

Figura 3- Curva DSC sobreposta com a curva TG e a sua primeira derivada da DTG.



Fonte: autoria própria

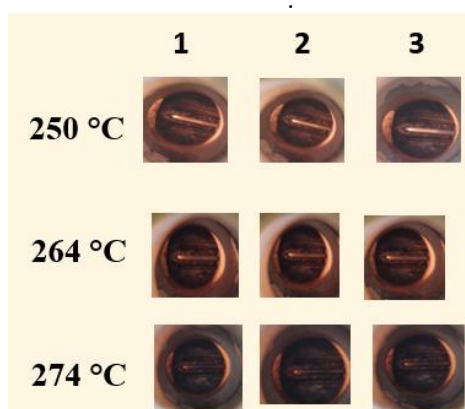
5.1.2 Confirmação do comportamento térmico por ensaio de ponto de fusão

A determinação do ponto de fusão foi motivada pela presença de um evento endotérmico observado na curva de DSC, com temperatura de início (T_{onset}) em 187,3 °C. A busca na literatura evidencia divergências quanto aos valores de fusão atribuídos às diferentes formas do fármaco. O sulfato de minoxidil apresenta intervalo de fusão descrito entre 175 °C e 180 °C, enquanto o MNX é reportado com ponto de fusão em torno de 248 °C (FERREIRA, 2019). Entretanto, alguns estudos relatam valores próximos a 188,43 °C, atribuídos ao fármaco, o que pode gerar interpretações equivocadas quanto à identidade do evento térmico observado (SOUSA; LEITE, 2010). Diante dessas inconsistências, tornou-se necessária a realização de uma análise experimental complementar de ponto de fusão, a fim de elucidar a natureza do evento endotérmico detectado por DSC.

A partir de 180 °C, temperatura foi monitorada sendo observados três eventos críticos durante o aquecimento da amostra. Inicialmente, a amostra permaneceu intacta até 250 °C, sem

apresentar sinais de fusão. A partir de 264 °C, a amostra começou a apresentar coloração amarelada, sem transitar para o estado líquido. Aos 274 °C, a amostra adquiriu uma tonalidade mais escura, indicando um avanço no processo de decomposição térmica. Ressalta-se que, em nenhum momento, o MNXb fundiu-se, ocorrendo apenas a decomposição do material (Figura 3).

Figura 4 - Imagens representativas das etapas do ensaio de determinação do ponto de fusão de minoxidil IFA, em pontos críticos de temperatura.



Fonte: autoria própria

5.1.3 Caracterização estrutural por difração de raios X (DRX)

A difração de raios X (DRX) foi empregada com o objetivo de elucidar a natureza do evento endotérmico observado na curva de DSC, com T_{onset} em 187,4 °C, levantando-se a hipótese de ocorrência de polimorfismo ou reorganização estrutural do MNX. Inicialmente, foi obtido o difratograma do fármaco sem tratamento térmico, utilizado como padrão de referência para a comparação estrutural (Figura 4).

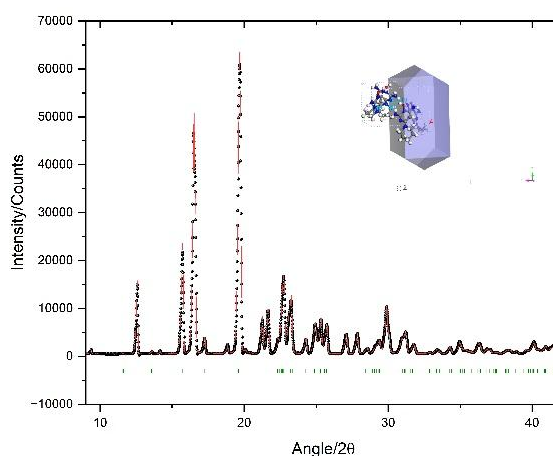
Posteriormente, a amostra foi submetida a aquecimento controlado até 195 °C em equipamento de DSC, temperatura superior ao evento endotérmico identificado, e então novamente analisada por DRX (Figura 5), a fim de investigar possíveis alterações na estrutura cristalina decorrentes do aquecimento.

A comparação entre os difratogramas do MNX e do material recristalizado após o aquecimento revelou a manutenção do perfil cristalino característico do fármaco, sem surgimento de novos picos ou desaparecimento significativo das reflexões principais. Tal comportamento

indica que o evento endotérmico observado no DSC não está associado a uma transição polimórfica clássica, mas possivelmente a um processo de reorganização estrutural ou relaxação da rede cristalina, sem mudança de fase sólida.

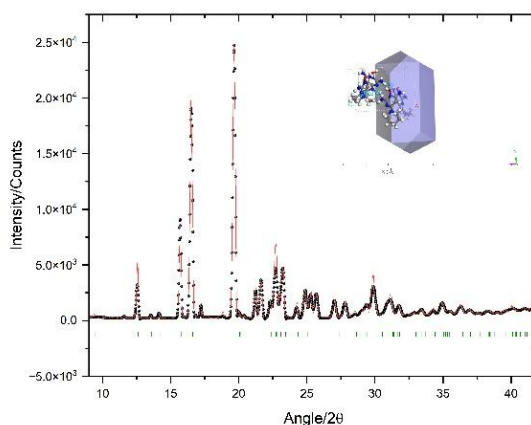
Esses resultados corroboram os dados obtidos por DSC e ponto de fusão, reforçando a hipótese de que o MNX não sofre fusão na faixa de temperatura investigada, mas apresenta alterações estruturais precedentes à decomposição térmica, a qual ocorre em temperaturas mais elevadas.

Figura 5 - Minoxidil base analisado por DRX



Fonte: autoria própria

Figura 6 - Minoxidil base em 195°C analisado por DRX



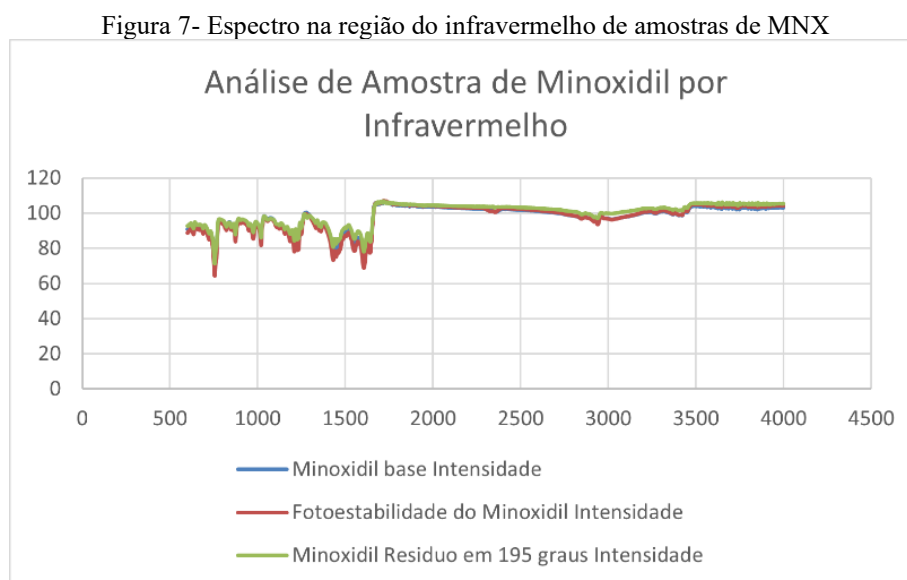
Fonte: Autoria própria

5.1.4 Avaliação estrutural por espectroscopia no infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho (IV) foi empregada com o objetivo de avaliar possíveis alterações estruturais do MNXb decorrentes tanto do aquecimento quanto da exposição prolongada à temperatura constante em condições de fotoestabilidade. Para isso, foram analisados os espectros do fármaco sem tratamento térmico, o espectro da amostra previamente aquecida até 195 °C em equipamento de DSC e o espectro do resíduo obtido após 24 horas de exposição em estufa de fotoestabilidade (Figura 6).

A comparação entre os espectros obtidos demonstrou a manutenção das bandas características do MNX em todas as amostras analisadas, sem o surgimento de novas bandas ou desaparecimento significativo das absorções atribuídas aos principais grupos funcionais da molécula. As pequenas variações observadas na intensidade de algumas bandas podem ser atribuídas a rearranjos intermoleculares ou alterações no empacotamento cristalino, não indicando modificações químicas estruturais relevantes.

Esses resultados corroboram os dados obtidos por DRX, reforçando a hipótese de que o aquecimento até 195 °C e a exposição prolongada à temperatura constante não promovem degradação química de MNX, mas podem induzir alterações físicas associadas à organização da estrutura sólida. Dessa forma, o evento endotérmico observado na curva de DSC não está relacionado à ruptura de ligações químicas, mas possivelmente a processos físicos precedentes à decomposição térmica do fármaco.



Fonte: Autoria própria

5.1.5 Cinética de decomposição térmica do minoxidil

A análise da cinética de decomposição térmica de MNX foi realizada após a avaliação detalhada de seu comportamento térmico. Para esse estudo, foram obtidas curvas termogravimétricas (TG) em três razões de aquecimento distintas (6, 9 e 12 °C·min⁻¹), conforme as recomendações da *International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry* (ICTAC), com o objetivo de possibilitar a aplicação de métodos cinéticos não isotérmicos.

A partir dos dados experimentais, foi possível construir as curvas de conversão (α) em função da temperatura. Observou-se que as curvas apresentaram comportamento paralelo, com pequenos deslocamentos ao longo do eixo de temperatura, atendendo aos critérios estabelecidos pela ICTAC para a aplicação de métodos isoconversionais. Esse comportamento indica consistência dos dados experimentais e viabiliza a avaliação confiável dos parâmetros cinéticos.

A Figura 7 apresenta a variação da energia de ativação (E_a) em função do grau de conversão. Inicialmente, observa-se um valor elevado de energia de ativação, em torno de 197 kJ·mol⁻¹, indicando que o início do processo de decomposição requer elevada energia térmica para a ruptura das primeiras ligações químicas da molécula. Em seguida, ocorre um decréscimo da energia de ativação, seguido por um novo aumento, sugerindo a necessidade de maior energia de colisão para a progressão da decomposição. Posteriormente, a E_a volta a diminuir, caracterizando uma etapa em que o processo se torna energeticamente mais favorável. Essas oscilações nos valores de energia de ativação ao longo da conversão evidenciam que a decomposição térmica do fármaco ocorre por múltiplas etapas sobrepostas.

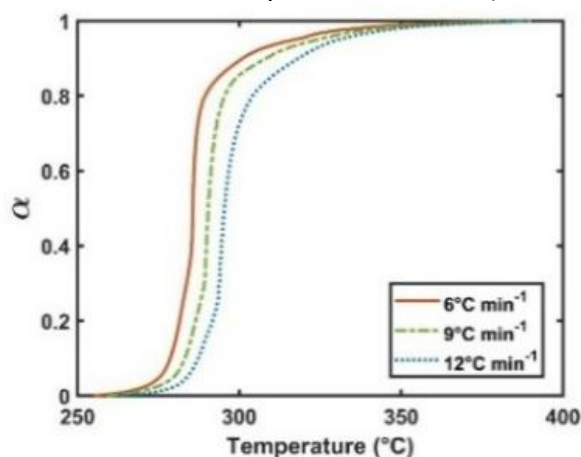
Esse comportamento só pôde ser adequadamente identificado devido à aplicação do método não isotérmico isoconversional de integração numérica proposto por Vyazovkin, o qual permite avaliar variações da energia de ativação ao longo do avanço da reação, sem assumir um único modelo cinético global.

Na Figura 8, é apresentado o gráfico de normalização da contribuição dos modelos cinéticos, obtido por meio da aplicação de uma rede neural artificial. A partir dos dados experimentais, a rede neural avaliou diferentes modelos teóricos de decomposição, resultando em um ajuste altamente preciso, com erro extremamente baixo ($4,55 \times 10^{-12}$) e valores de normalização de contribuição próximos de 1. Esses resultados indicam excelente concordância entre o modelo proposto e os dados experimentais.

De forma geral, os resultados demonstram que a decomposição térmica do MNX é um processo multietapas, governado por mecanismos sobrepostos de nucleação e crescimento. A variação da energia de ativação em função do grau de conversão reforça a complexidade do caminho de degradação térmica do fármaco. Além disso, a abordagem baseada em

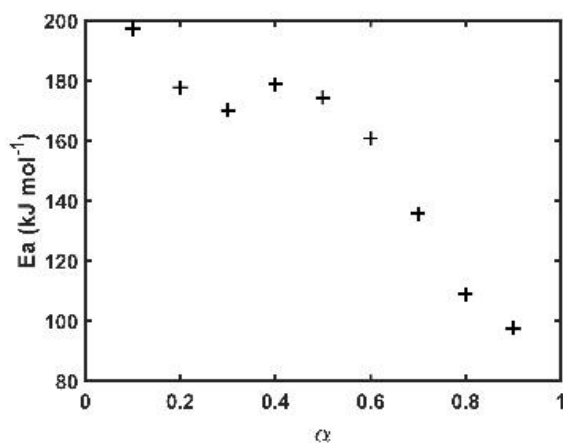
redes neurais artificiais mostrou-se uma ferramenta robusta e eficiente para a modelagem cinética, proporcionando uma descrição mais precisa do comportamento térmico do minoxidil base quando comparada a métodos tradicionais baseados em um único modelo cinético (Figura 9). Esse tipo de comportamento é comum em moléculas orgânicas de estrutura complexa, como fármacos contendo anéis heteroaromáticos, nos quais diferentes ligações químicas são rompidas em distintas faixas de temperatura.

Figura 8 - Variação da energia de ativação (E_a) em função do grau de conversão das curvas termogravimétricas (TG) obtidas em três razões de aquecimento distintas ($6, 9$ e $12\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$).



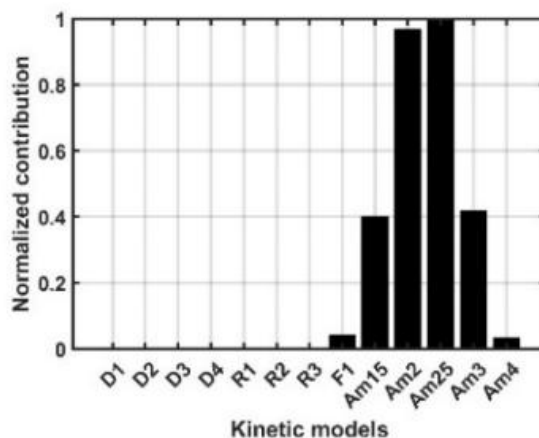
Fonte: autoria própria

Figura 9 - Gráfico de normalização da contribuição dos modelos cinéticos, obtido por meio da aplicação de uma rede neural artificial.



Fonte: autoria própria

Figura 10 - Variação da energia de ativação em função do grau de conversão térmica MNXb.



Fonte: autoria própria

5.1.6 Estudos de compatibilidade fármaco–excipiente por DSC

A Figura 10 apresenta a curva de DSC da mistura binária entre celulose microcristalina (CM), amplamente utilizada como agente aglutinante, e de MNX, na proporção 1:1, condição comumente empregada em estudos de compatibilidade fármaco–excipiente. Observa-se inicialmente um evento endotérmico na faixa de temperatura entre 188 e 192 °C, o qual é atribuído ao rearranjo da cadeia cristalina do minoxidil base, correspondente ao comportamento térmico característico do IFA. Em temperaturas mais elevadas, identifica-se um segundo evento térmico exotérmico na faixa de 240 a 273 °C, relacionado ao processo de decomposição térmica dos componentes da mistura.

A partir dos resultados obtidos, verifica-se a ausência de interação significativa entre o fármaco e a CM, evidenciada pela manutenção do rearranjo de cadeia do MNX na mistura binária, conforme observado na análise por DSC. No entanto, nota-se que o processo de decomposição térmica da mistura inicia-se em temperatura superior 271,67 °C quando comparado à decomposição do MNX isolado (265,0 °C) e da celulose microcristalina isolada (> 300 °C), o que pode ser atribuído a efeitos físicos da mistura, sem indicar incompatibilidade química entre os componentes.

Na mistura binária de MNX com dióxido de silício coloidal, excipiente que apresenta temperatura de fusão extremamente elevada e é amplamente utilizado como agente dessecante, realizou-se o estudo na proporção 1:1 (Figura 11). Nessas condições, observam-se dois eventos térmicos principais.

O primeiro evento corresponde a um processo endotérmico, observado em torno de 188,8 °C, o qual está associado ao rearranjo da cadeia cristalina do MNX presente na mistura binária. Quando comparado ao perfil térmico do fármaco isolado, no qual esse evento ocorre em temperatura semelhante, verifica-se que a posição do evento é mantida, sendo observada apenas

uma redução na intensidade do fluxo de calor, comportamento atribuído ao efeito de diluição do fármaco pelo excipiente.

O segundo evento térmico é caracterizado por um pico exotérmico, observado em aproximadamente 285,5 °C, atribuído ao processo de decomposição térmica de MNX na mistura binária. Em comparação à decomposição do fármaco isolado, que ocorre em torno de 265 °C, observa-se um deslocamento do evento para temperaturas mais elevadas, indicando um aumento da estabilidade térmica do fármaco na presença do dióxido de silício coloidal.

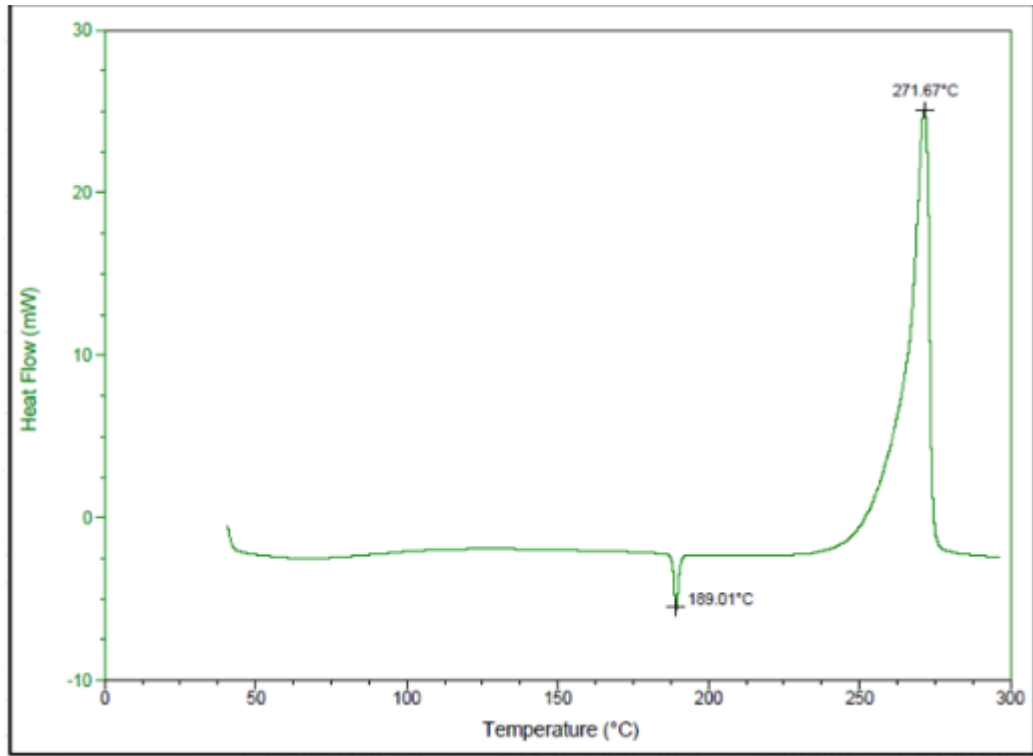
Apesar da redução do fluxo de calor associada aos eventos térmicos de MNX na mistura binária, especialmente durante o processo de decomposição, esse comportamento pode ser explicado pelo efeito de diluição do fármaco pelo excipiente, conforme descrito por Tita et al. (2011). Além disso, a ausência de alterações significativas nas temperaturas características para MNX, aliada ao deslocamento da decomposição para temperaturas mais elevadas, indica que não ocorre interação incompatível entre o fármaco e o dióxido de silício coloidal, confirmando a compatibilidade térmica da mistura binária.

A Figura 12 apresenta a curva de DSC da mistura binária (1:1) entre o MNX e o amido de milho, excipiente amplamente empregado como diluente e que atua como agente aglutinante. O amido de milho não apresenta processo de fusão definido, mas sim um fenômeno de gelatinização, o que permite a observação de dois eventos térmicos na análise.

O primeiro evento térmico, de caráter endotérmico, observado na faixa de temperatura entre 187 e 191 °C, está associado ao rearranjo da cadeia cristalina de MNX presente na mistura. O segundo evento térmico, de natureza exotérmica, identificado entre 230 e 263 °C, pode ser atribuído ao processo de decomposição térmica dos componentes da mistura binária.

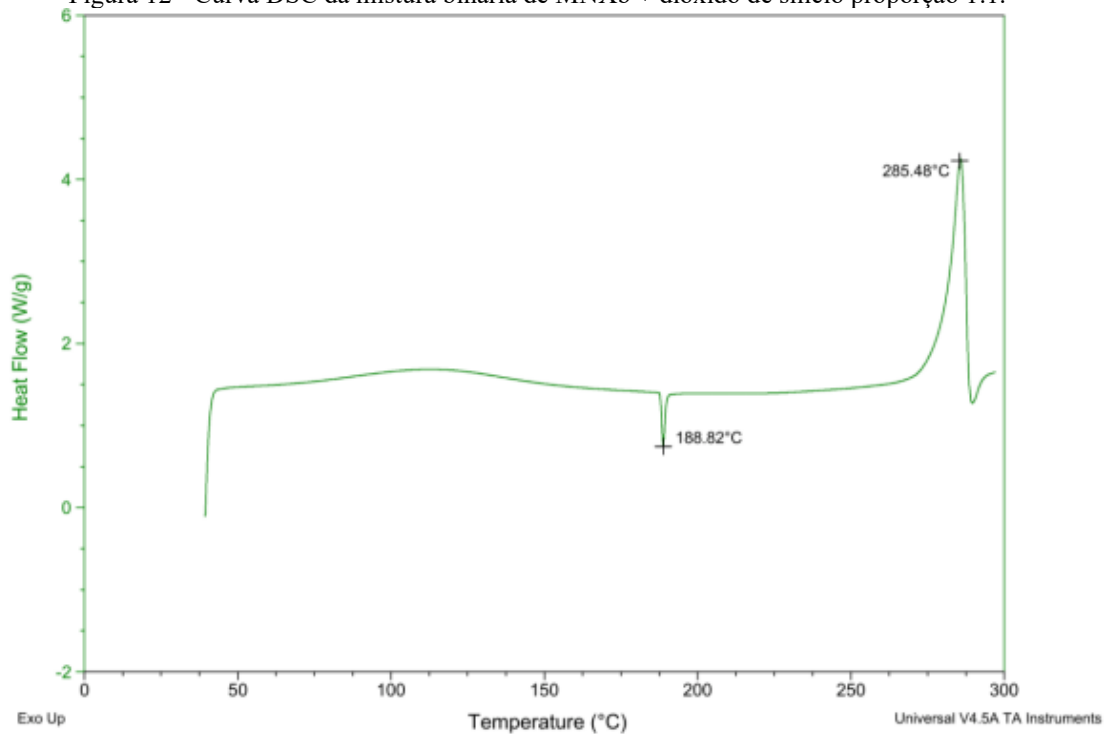
De acordo com a literatura, a temperatura de gelatinização do amido ocorre em faixa inferior à sua decomposição térmica e, conforme evidenciado pela técnica de DSC, não há sobreposição desse evento com a temperatura característica do MNX (PubChem, 2024). A ausência de alterações significativas na faixa de temperatura dos eventos característicos do fármaco, bem como a inexistência de deslocamentos relevantes, indica que o MNX apresenta compatibilidade térmica com o excipiente amido de milho.

Figura 11 - Curva DSC da mistura binária de MNXb + celulose microcristalina proporção 1:1



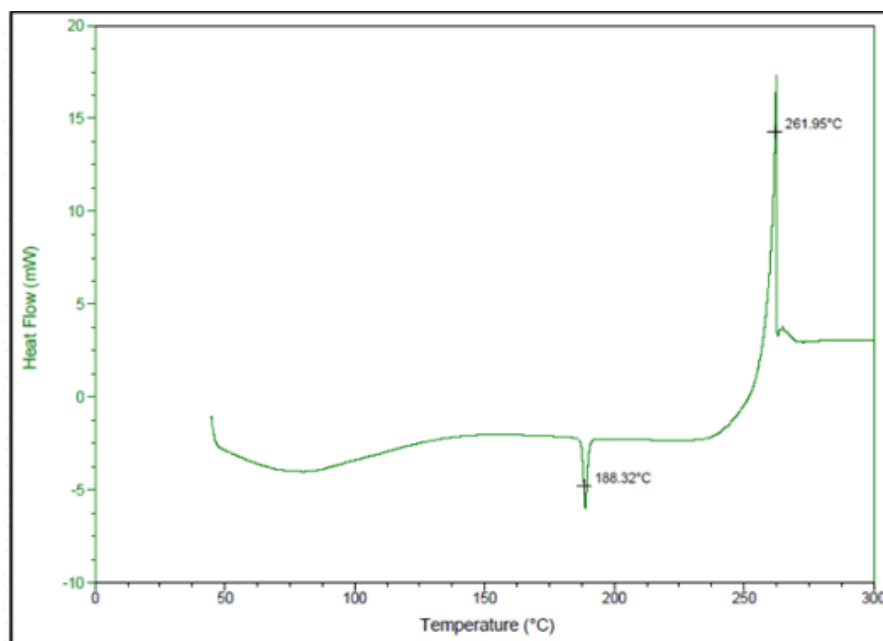
Fonte: autoria própria

Figura 12 - Curva DSC da mistura binária de MNXb + dióxido de silício proporção 1:1.



Fonte: autoria própria

Figura 13 - Curva DSC da mistura binária de MNXb + amido de milho proporção 1:1.



Fonte: autoria própria

5.1.7 Evidências de incompatibilidade fármaco–excipiente obtidas por DSC

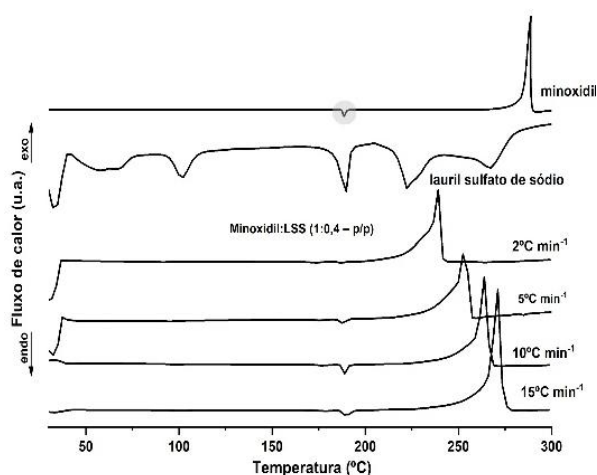
Estudos previamente realizados por nosso grupo de pesquisa demonstraram que a associação entre MNX, lactose e lauril sulfato de sódio, na proporção 1:1, apresentou incompatibilidade térmica. Em razão desses achados, no presente trabalho os ensaios de compatibilidade fármaco–excipiente foram conduzidos empregando-se proporções correspondentes às condições reais de uso em formulações farmacêuticas. Na Figura 13, observa-se a curva de DSC da mistura binária entre MNX lauril sulfato de sódio, na proporção 1:0,4. Nessas condições, não foram evidenciados sinais de incompatibilidade térmica, uma vez que as temperaturas associadas ao rearranjo da cadeia cristalina e à decomposição térmica do fármaco permanecem inalteradas em relação ao perfil do MNX isolado. Esse resultado reforça a importância da realização de estudos de compatibilidade considerando as proporções reais de uso dos excipientes, evitando interpretações superestimadas de possíveis interações.

Na Figura 14, é apresentada a curva de DSC da mistura binária entre MNX lactose, na proporção 1:6, também correspondente à condição de uso real. Observa-se o surgimento de um novo evento endotérmico, ausente tanto no perfil térmico do fármaco isolado quanto no da lactose isolada. Além disso, esse evento ocorre concomitantemente à conversão da lactose da forma α para β e ao rearranjo da cadeia cristalina MNX, sugerindo a ocorrência de interação térmica entre os componentes da mistura.

Diante desse comportamento, procedeu-se à determinação do triploto cinético com base na equação de Arrhenius, visando avaliar a influência da lactose sobre a cinética de decomposição de MNX. Os parâmetros cinéticos foram obtidos a partir de curvas DSC adquiridas em quatro razões de aquecimento distintas (2, 5, 10 e 15 °C·min⁻¹), atendendo aos critérios estabelecidos pela ICTAC para estudos cinéticos confiáveis, conforme a Figura 15.

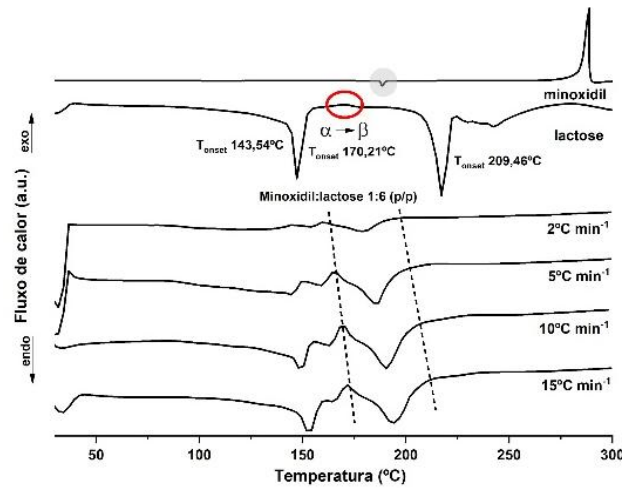
Os valores obtidos foram: energia de ativação (E_a) de 153 kJ·mol⁻¹, fator de frequência (A) de $4,41 \times 10^{17}$ min⁻¹ e mecanismo cinético compatível com um modelo linear unidimensional. Esses parâmetros diferem significativamente daqueles observados para o fármaco isolado, evidenciando a interferência da lactose no processo de degradação térmica do fármaco. Tais resultados possuem elevada relevância, especialmente no contexto das operações unitárias envolvidas no desenvolvimento e processamento de formas farmacêuticas sólidas.

Figura 14 - Curva DSC da mistura binária de MNX + laurilsulfato de sódio proporção 1:1



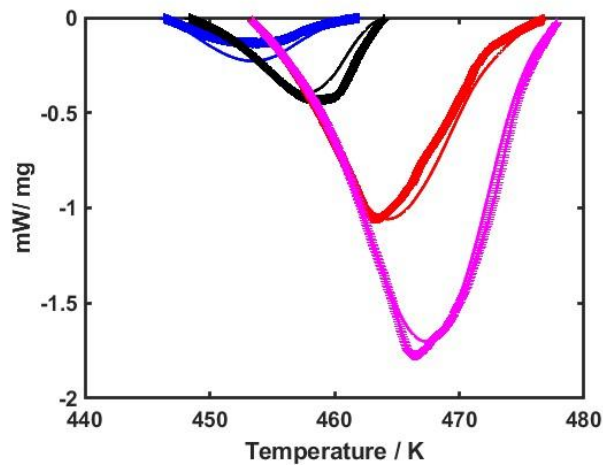
Fonte: Autoria própria

Figura 15 - Curva DSC da mistura binária de MNX + lactose proporção 1:1



Fonte: autoria própria

Figura 16 - Aproximação de dados experimentais e teóricos, do novo pico endotérmico do MNX com a lactose, realizado segundo a ICTAC.

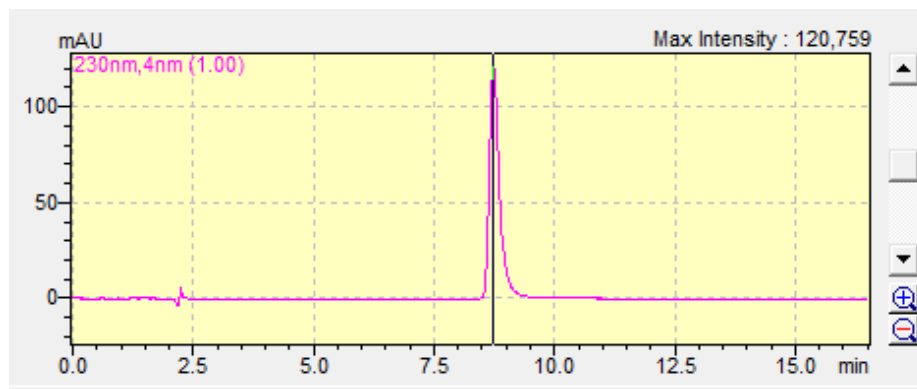


Fonte: autoria própria

5.2 PARÂMETROS CROMATOGRÁFICOS

A Figura 16 demonstra o perfil cromatográfico para a solução de MNX SQR na concentração de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Figura 17 - Perfil cromatográfico para MNX SQR na concentração de $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$ por CLAE-UV/DAD, utilizando solução tamponante de fosfato pH 6,8 (50mM):acetoneitrila (80:20 v/v) a 230 nm.



Fonte: autoria própria.

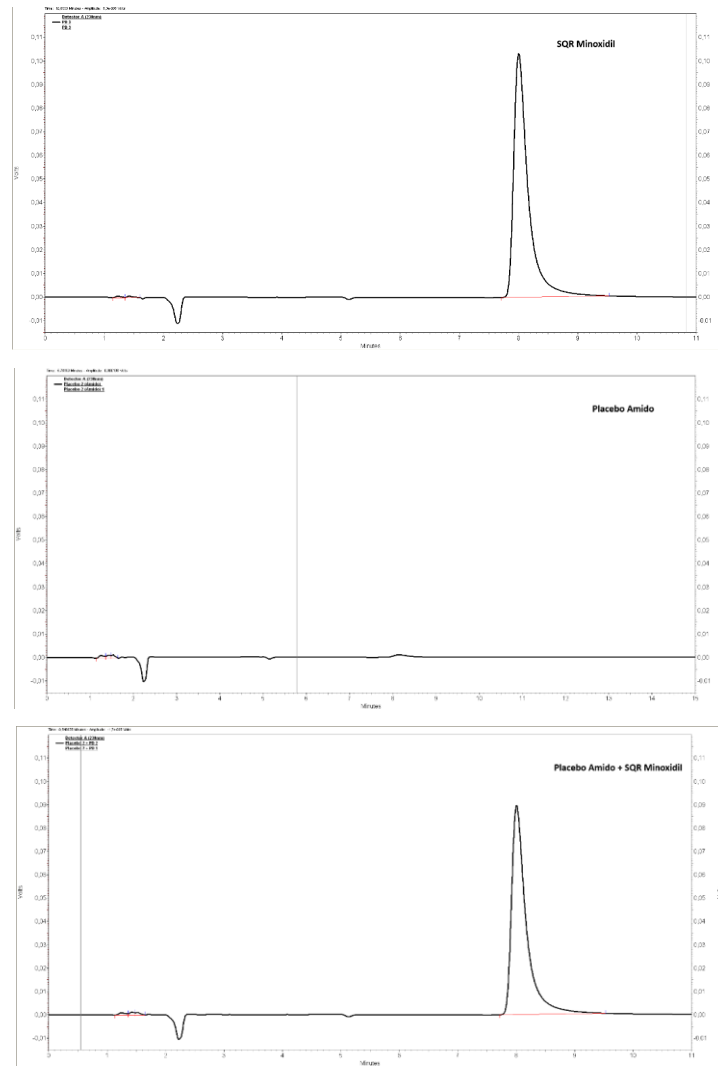
O cromatograma obtido apresentou tempo de retenção de 8,090 minutos, tempo de corrida de 10 minutos, com valores de pratos teóricos de 16.534,79. Sendo assim, o método otimizado apresentou características adequadas ao uso, pois a adequabilidade do sistema mostrou valor de pratos superior a 2.000 e tempo de retenção inferior a 10 minutos, favorecendo as análises.

5.3 VALIDAÇÃO

5.3.1 Seletividade

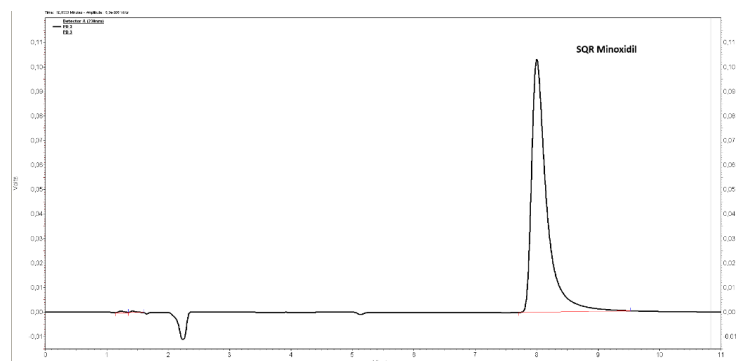
Os cromatogramas do ensaio de seletividade estão apresentados na Figura 17 e na Figura 18, respectivamente.

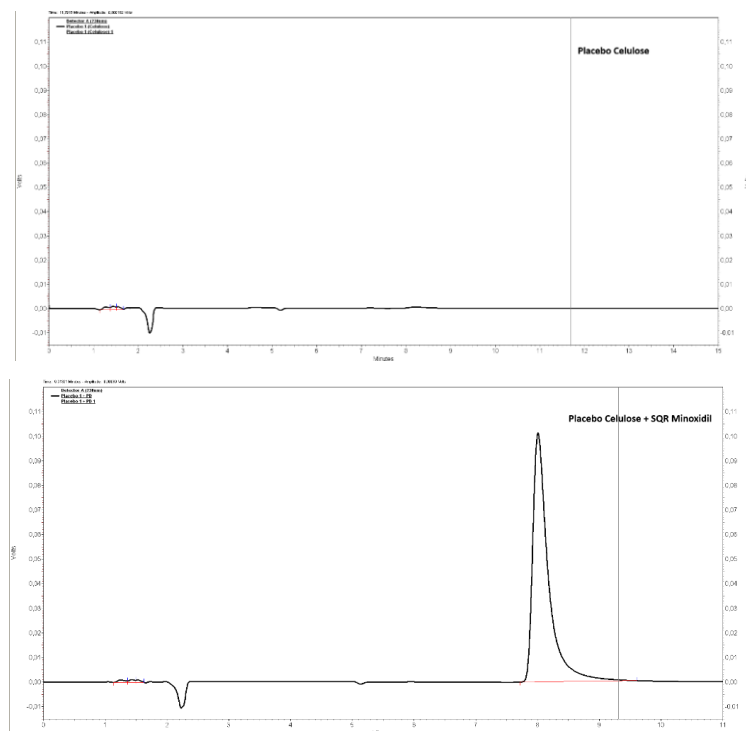
Figura 18 - Cromatogramas obtidos no ensaio de seletividade da formulação contendo amido de milho como diluente, para o método por CLAE, para quantificação de MNX.



Fonte: autoria própria

Figura 19 - Cromatogramas obtidos no ensaio de seletividade da formulação contendo celulose microcristalina como diluente, para o método por CLAE, para quantificação de MNXb.





Fonte: autoria própria

De acordo com os cromatogramas apresentados é possível evidenciar que o método analítico é seletivo para MNX, pois nenhuma interferência foi observada nas corridas contendo os excipientes e o fármaco.

5.3.1.2 Pureza de Pico

Os valores da pureza de pico do MNX SQR e dos excipientes + MNX estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Valores obtidos com ensaio de pureza de pico pelo HPLC-DAD das condições utilizadas.

Condição	Impurity	Peak purity index	single point threshold	Minimum peak purity index
Excipiente Celulose	Not detected	1	0.999717	0.000283
Excipiente amido	Not detected	1	0.999728	0.000272
HCL 0,1M	Not detected	1	0.999784	0.000215
NaOH 0,1M	Not detected	1	0.999824	0.000176
H2O2	Not detected	1	0.999745	0.000255
FeCL3	Not detected	1	0.999732	0.000267
Térmica seca	Not detected	1	0.999818	0.000181
Térmica úmida	Not detected	1	0.999812	0.000187
Fotolítica	Not detected	1	0.999818	0.000181

Fonte: autoria própria

A seletividade por pureza de pico cromatográfico para MNX, excipientes e condições degradantes foi demonstrada pela capacidade de identificar o fármaco com comprovada pureza cromatográfica do sinal analítico, considerando os resultados dos índices de pureza (Peaks purity index). Dessa forma, infere-se a seletividade do método analítico para MNX com índice de pureza de pico igual 1,0, demonstrando ausência de interferentes em todas as condições.

5.3.2 Linearidade

Os valores de área de pico, assim como o valor p do teste de Grubbs e a variância para cada nível de concentração encontram-se na Tabela 6. Os dados experimentais não apresentaram outliers, sendo o valor p do teste de Grubbs superior a 0,05 em todos os níveis de concentração.

Tabela 6 – Valores de área de pico e dados utilizados para a pesquisa de outliers e homogeneidade de variâncias.

Concentração ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)		0,5	1,0	2,5	5,0	10,0
Área de pico	n1	88845	181761	452831	947343	1886027
	n2	92420	187302	461093	946120	1866512
	n3	89596	183094	458563	940115	1876899
Valor p teste de Grubbs		0,1915	0,2221	0,2898	0,1516	0,4644
Variância		2368845	5576315	11946374	9977749	63560598

Fonte: autoria própria

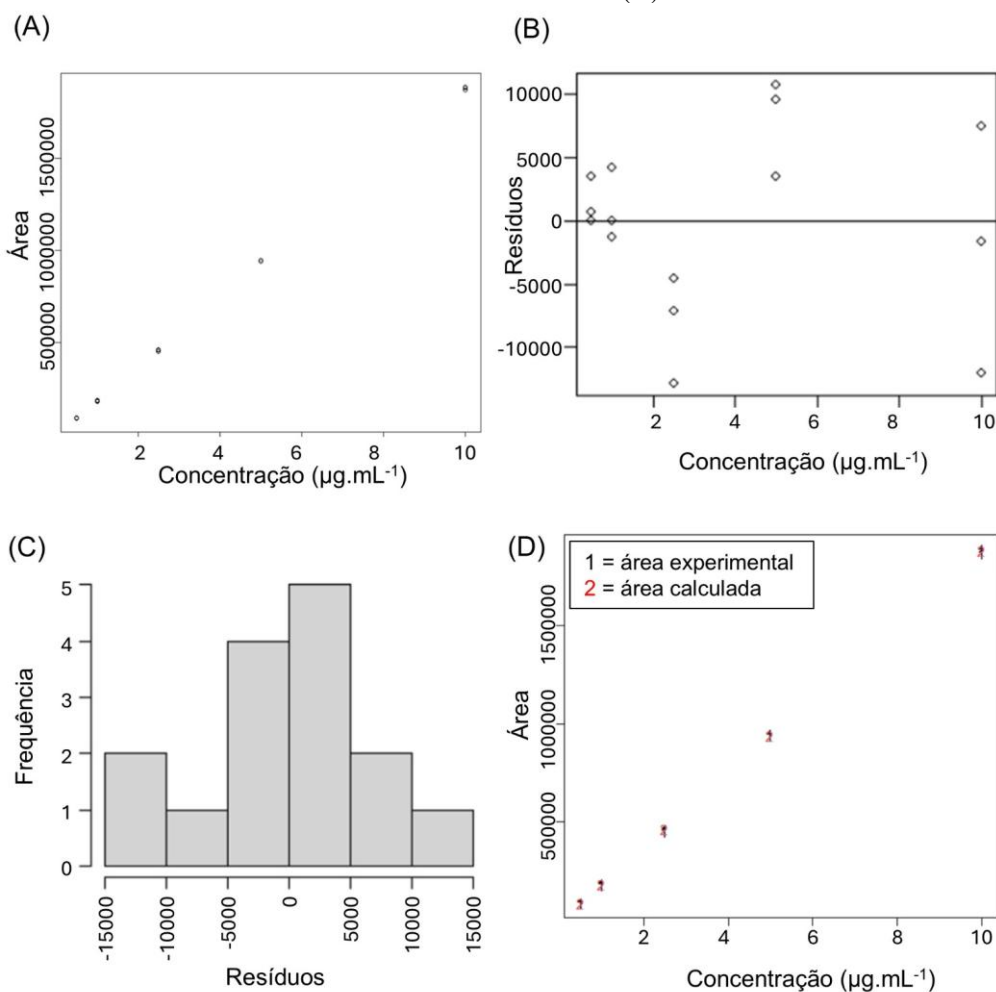
A plotagem dos dados experimentais em função da concentração demonstrou linearidade (Figura 20 - A). O teste de Cochran indicou a homogeneidade de variâncias, pois o valor calculado (0,6803) foi inferior ao valor tabelado para 5 níveis de concentração e 3 replicatas (0,6838). Portanto, a regressão linear foi efetuada pelo método dos mínimos quadrados ordinários e deu origem à seguinte equação da reta:

$$y = 188384,2x - 5291,8$$

O valor de r foi 0,9999, demonstrando boa correlação entre a resposta analítica e a variável independente. O coeficiente angular foi significativo, pois o teste F apresentou $p < 2.10^{-16}$. A normalidade dos resíduos foi atestada tanto pelo resultado do teste de Shapiro-Wilk ($p = 0,6537$), quanto pela distribuição aleatória dos resíduos em função da concentração (Figura 20

– B) e distribuição de frequência semelhante a Gaussiana (Figura 20 – C). As áreas experimentais foram praticamente coincidentes com a área calculada em todos os níveis de concentração (Figura 20 – D). Portanto, o parâmetro de linearidade foi adequadamente validado segundo os critérios estabelecidos pela RDC 166 de 2017.

Figura 20 - Áreas experimentais em função da concentração (A); Distribuição dos resíduos em função da concentração (B); Frequência da distribuição de resíduos (C); Plotagem simultânea de área experimental e área calculada (D).



Fonte: autoria própria

5.3.3 Precisão

A precisão do método foi demonstrada pela repetibilidade (intradia), em curto intervalo de tempo para as análises das amostras nas concentrações baixa, média e alta dentro da faixa de trabalho (0,5, 2,5 e 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$), preparadas sob as mesmas condições e pelo mesmo analista. A precisão intermediária (interdia), foi avaliada nas mesmas concentrações da etapa citada anteriormente, porém com diferentes analistas e em dias diferentes. As etapas de precisão foram avaliadas pelo cálculo dos desvios de padrão relativo (DRP), descrita no item 5.3.7.2.3. Os

resultados obtidos nos estudos de repetibilidade e da precisão intermediária no processo de validação do método analítico para quantificação de MNX estão demonstrados nos itens a seguir.

5.3.3.1 Repetibilidade

Os dados obtidos no estudo de precisão por repetibilidade (intradia) estão dispostos na Tabela 7.

Tabela 7– Resultados obtidos no estudo de precisão por repetibilidade (intradia) do método por CLAE-UV/DAD, para quantificação de MNX.

Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	0,5	2,5	10
Área sob a Curva	88845	452831	1886027
	89596	461093	1866512
	89450	458563	1876899
DPR (%)	0,44	0,92	0,52

Fonte: autoria própria

Os valores de desvio padrão relativo (DRP) obtidos no ensaio de precisão por repetibilidade para as concentrações baixa, média e alta estão dentro do limite recomendado pelo INMETRO (2020), que é de no máximo 1,3%. Sendo assim, os resultados estatísticos comprovam a precisão por repetibilidade do método analítico desenvolvido para quantificação de MNX em capsulas por CLAE-UV/DAD.

5.2.3.2 Precisão Intermediária

Os valores obtidos no estudo de precisão por precisão intermediária (interdia) estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8– Valores obtidos pelos analistas no estudo de precisão por precisão intermediária (interdia) do método por CLAE-UV/DAD, para quantificação de MNX.

Concentração (mg mL^{-1})	Área sob a Curva Analista 1	Área sob a Curva Analista 2	DPR (%)
0,5	88845	89101	
0,5	89596	89942	1,07
0,5	89450	87244	
2,5	430212	432054	
2,5	427115	442676	1,33
2,5	438127	437489	
10	1912018	1921170	

10	1916991	1929197	0,38
10	1921170	1932062	

Fonte: autoria própria

Os valores de DPRs encontrados para a precisão intermediária estão dentro do limite recomendado pelo INMETRO (2020), que é de no máximo 1,3%. Os valores obtidos comprovam a precisão intermediária do método analítico.

5.3.4 Exatidão

A exatidão foi avaliada pelo cálculo de recuperação, disposto na seção 5.3.7.2.4. Os resultados para a exatidão da formulação contendo celulose microcristalina como diluente, estão demonstrados na Tabela 9 e os resultados da formulação contendo amido de milho como diluente estão representados na Tabela 10, respectivamente.

Tabela 9– Valores obtidos no estudo de exatidão para a formulação contendo celulose microcristalina como diluente pelo método CLAE-UV/DAD, para quantificação de MNX em cápsulas.

Concentração (mg mL ⁻¹)	Área sob a Curva Padrão	Área sob Curva da Amostra	Recuperação Média (%)
1	154559	153592	
1	150270	151302	99,90
1	148732	149439	
5	950419	947953	
5	946403	953221	100,20
5	939903	948772	
10	1822282	1779986	
10	1814900	1803054	98,40
10	1816371	1786174	

Fonte: autoria própria

Tabela 10– Valores obtidos no estudo de exatidão para a formulação contendo amido de milho como diluente pelo método CLAE-UV/DAD, para quantificação de MNX em cápsulas.

Concentração (mg mL ⁻¹)	Área sob a Curva Padrão	Área sob a Curva Amostra	Recuperação Média (%)
1	154559	147206	
1	150270	153581	99,90
1	148732	154083	
5	950419	952878	
5	946403	952382	100,50
5	939903	955666	

10	1625181	1616688	
10	1620638	1619206	99,50
10	1620249	1620219	

Fonte: autoria própria

Os valores médios de recuperação obtidos estão compreendidos dentro da faixa de 98 a 102 %, preconizada pelo INMETRO (2020) nas concentrações baixa, média e alta. Portanto, o método demonstrou exatidão para quantificação de MNX nas formulações propostas.

5.3.5 LQ e LD

A tabela 11 apresenta os valores para os limites de quantificação (LQ) e detecção (LD), obtidos a partir do desvio padrão residual da linha de regressão.

Tabela 11– Símbolos e valores utilizados para o cálculo de valor de LQ e LD.

Símbolo	Valor
IC	188384,2
Σ	7281

Fonte: Autoria própria

Utilizando-se as equações descritas no item 5.3.7.2.5, realizaram-se os cálculos de LD e LQ, obtendo-se os seguintes resultados 0,13 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 0,39 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ respectivamente.

5.3.6 Robustez

A Tabela 12 demonstra os resultados obtidos no ensaio de robustez, realizado pela aplicação do teste de Youden (YOU DEN *et al.*, 1975).

Tabela 12– Resultados obtidos no ensaio de robustez do método por CLAE, pelo teste de Youden para quantificação de MNX.

VARIÁVEL	Condição Experimental								D.P.X $\sqrt{2}$
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Diferentes fabricantes de coluna	A	A	A	A	a	a	a	a	
Comprimento de onda	B	B	b	b	B	B	b	b	
Fluxo da fase móvel	C	C	C	c	C	C	C	c	

Temperatura de Forno	D	D	d	d	d	d	D	D	
Proporção de tampão	E	E	E	e	e	E	e	E	
Tempo de ultrassom	F	F	f	F	F	f	f	F	
Fornecedor ACN	G	G	g	G	g	G	G	g	
Recuperação (%)	97,5	94,7	96.2	101.1	100.8	93.2	90.3	102.4	5,98489

Fonte: autoria própria

A partir dos valores de recuperação encontrados, os efeitos de cada variável foram calculados e estão propostos na Tabela 13.

Tabela 13– Resultados da análise dos efeitos obtidos no teste de robustez pelo método por CLAE, pelo teste de Youden para quantificação de MNXb.

Variável	Efeito
Diferentes fabricantes de coluna	0,7
Comprimento de onda	-1
Fluxo da fase móvel	-1,6
Temperatura de Forno	-1,6
Proporção de tampão	0,6
Tempo de ultrassom	6.8
Fornecedor ACN	-3

Fonte: autoria própria

Youden e colaboradores (1975) relatam que as variáveis que gerarem um efeito com valor superior ao valor da raiz ao quadrado multiplicada pelo DP, influenciam significativamente a resposta analítica. Sendo assim, após analisar a Tabela 13, conclui-se que o fator testado, tempo de ultrassom, influencia significativamente na resposta analítica, pois esta variável apresentou efeito com valor superior a 5,98489 ($D.P. \times \sqrt{2}$). Assim, o método de análise proposto para quantificação de MNX demonstrou não ser robusto para a variável tempo de solubilização e agitação em ultrassom, não sendo influenciado pelas demais variáveis.

5.3 ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA

Minoxidil base ($C_9H_{15}N_5O$, 209,253 g/mol) apresenta estrutura heterocíclica aromática contendo múltiplos átomos de nitrogênio, incluindo aminas primárias, uma amina terciária (anel piperidina) e um grupo N-óxido. Essa composição confere elevada densidade eletrônica à molécula, tornando-a particularmente suscetível a condições oxidativas e a variações extremas de

pH, conforme descrito na literatura de degradação farmacêutica (BAERTSCHI; ALSANTE; REED, 2011; SINGH; BAKSHI, 2000).

O perfil de degradação para Minoxidil foi obtido a partir da exposição do IFA à diferentes condições de estresses com procedimentos realizados em triplicata, e discutidos a seguir

5.3.1 Degradação por hidrólise ácida

A Tabela 14 apresenta os valores percentuais de teor para MNX mediante ação do agente degradante HCl 0,1M, com análises realizados em tempo 0, 24 horas e 48 horas e na Figura 21 é apresentado o cromatograma do MNX + HCL 0,1M.

Tabela 14 - Valores percentuais de degradação para MNX por hidrólise ácida, com as respectivas áreas e teor, com quantificação por CLAE-UV/DAD.

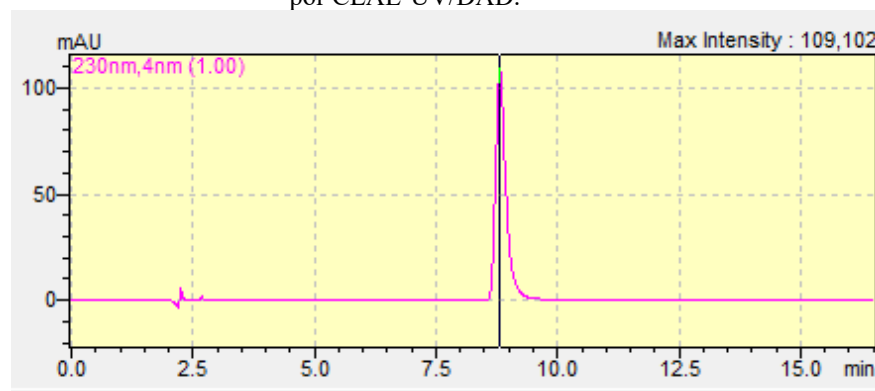
Amostra	Área	Teor (%)
SQR 1	1802014	99,7
SQR 2	1807601	99,7
SQR 3	1806486	99,7
Matéria-Prima 1	1811661	100,0
Matéria-Prima 2	1812416	100,1
Matéria-prima 3	1812258	100,1
Matéria-Prima degradada (0h) 1	1803047	99,6
Matéria-Prima degradada (0h) 2	1820955	100,5
Matéria-Prima Degradada (0h) 3	1804500	99,6
Matéria-Prima Degradada (24h) 1	1687890	93,2
Matéria-Prima Degradada (24h) 2	1681828	92,9
Matéria-Prima Degradada (24h) 3	1651375	91,2
Matéria-Prima Degradada (48h) 1	1624872	89,7
Matéria-Prima Degradada (48h) 2	1627155	89,8
Matéria-Prima Degradada (48h) 3	1588379	87,7

Fonte: autoria própria.

Conforme apresentado na Tabela 14, os resultados obtidos no tempo 0 sob ação do agente degradante HCl 0,1 M, em temperatura ambiente controlada de 22 °C ±2 °C, por meio de termo-higrômetro, apresentou um teor médio de 99,9%, 24 horas sob ação do agente mostraram perda do teor de 7,67%. Em 48 horas a perda de teor foi de 10,97%, sendo possível

evidenciar que quanto maior o tempo de exposição do fármaco sob ação do agente degradante, maior será a sua degradação. Levando em consideração a estrutura do MNX (C₉H₁₅N₅O), em meio ácido (HCL 0,1M), pode ocorrer a protonação dos grupos amina e do sistema heterocíclico e assim alterar o equilíbrio eletrônico da molécula, com isso favorecendo a instabilidade estrutural ou rearranjos ou modificações químicas (BLESSY et al.,2014). Desta forma explicando a perda de teor observada sob essa condição.

Figura 21 - Cromatograma da solução amostra em exposição com a solução degradante de HCL 0,1M obtidos por CLAE-UV/DAD.



Fonte: autoria própria

5.3.2 Degradação por hidrólise básica

Na tabela 15 são apresentados os valores percentuais de degradação para MNXb, utilizando solução degradante NaOH 0,1M, com análises realizados em tempo 0, 24 horas e 48 horas e na Figura 22 é apresentado o cromatograma do MNX + NaOH 0,1M.

Tabela 15- Valores percentuais de degradação para MNXb por hidrólise básica, obtidos por CLAE-UV/DAD.

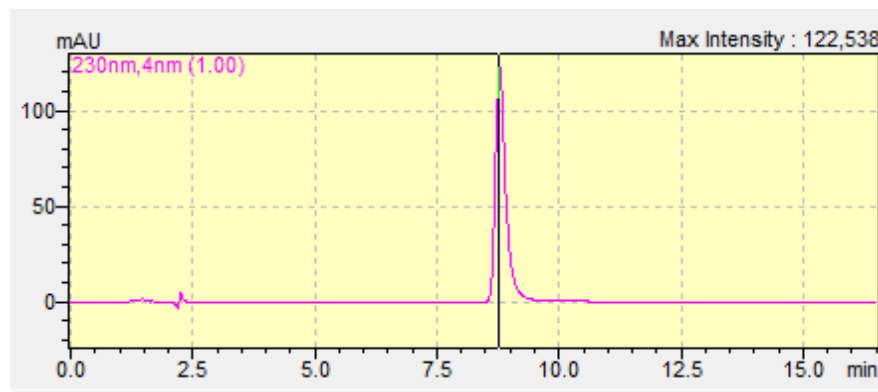
Amostra	Área	Teor (%)
SQR 1	1802014	99,7
SQR2	1807601	99,7
SQR 3	1806486	99,7
Matéria-Prima 1	1811661	100,0
Matéria-Prima 2	1812416	100,1
Matéria-prima 3	1812258	100,1
Matéria-Prima degradada (0h) 1	1800004	99,4
Matéria-Prima degradada (0h) 2	1814630	100,5
Matéria-Prima Degradada (0h) 3	1794547	99,1
Matéria-Prima degradada (24h) 1	1802573	99,5

Matéria-Prima degradada (24h) 2	1815457	100,2
Matéria-Prima Degradada (24h) 3	1758393	97,1
Matéria-Prima Degradada (48h) 1	1816237	100,3
Matéria-Prima Degradada (48h) 2	1813360	100,1
Matéria-Prima Degradada (48h) 3	1816043	100,3

Fonte: autoria própria.

Conforme apresentado na Tabela 15 os resultados obtidos em tempo 0 sob ação do agente degradante NaOH 0,1 M, em temperatura ambiente controlada de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, por meio de termo-higrômetro, mostraram valores de teor médio 99,5%. Já em 24 horas sob ação do agente apresentaram um teor médio de 98,9%. Em 48 horas observou-se um valor médio de teor de 100,2%, sendo possível evidenciar que não houve perda de teor para MNX, pelo fato de a molécula ter característica básica e estar dissolvida no pH básico, isso também pode ser explicado pela ausência de grupos facilmente hidrolisáveis, como ésteres ou amidas na estrutura do MNX (SINGH; BAKSHI, 2000).

Figura 22 - Cromatograma da solução amostra em exposição com a solução degradante de NaOH 0,1M obtidos por CLAE-UV/DAD



Fonte: autoria própria

5.4.3 Degradação por hidrólise oxidativa

A Tabela 16 demonstra os valores correspondentes à degradação do MNX, utilizando como solução degradante peróxido de hidrogênio 3%, com análises realizados em tempo 0, 24 horas e 48 horas e na Figura 23 é apresentado o cromatograma do MNX + H₂O₂ 3%.

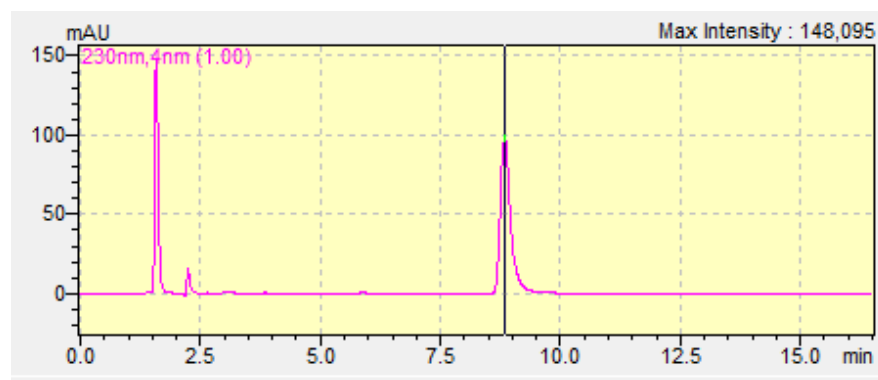
Tabela 16- Valores percentuais de degradação para MNXb por ação de agente oxidante (peróxido de hidrogênio 3%), com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE-UV/DAD.

Amostra	Área	Teor (%)
SQR 1	1802014	99,7
SQR 2	1807601	99,7
SQR 3	1806486	99,7
Matéria-Prima 1	1811661	100,0
Matéria-Prima 2	1812416	100,1
Matéria-prima 3	1812258	100,1
Matéria-Prima Degradada (0h) 1	1798720	99,3
Matéria-Prima Degradada (0h) 2	1784738	98,5
Matéria-Prima Degradada (0h) 3	1777918	98,2
Matéria-Prima Degradada (24h) 1	1570384	86,7
Matéria-Prima Degradada (24h) 2	1619265	89,4
Matéria-Prima Degradada (24h) 3	1586773	87,6
Matéria-Prima Degradada (48h) 1	1486921	82,1
Matéria-Prima Degradada (48h) 2	1482234	81,8
Matéria-Prima Degradada (48h) 3	1482500	81,8

Fonte: autoria própria.

Conforme apresentado na Tabela 16 os resultados obtidos no tempo 0 com o agente oxidante peróxido de hidrogênio 3%, em temperatura ambiente controlada de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, por meio de termo-higrômetro, evidenciaram teor médio de 98,7%. Em 24 horas a perda de teor foi de 12,2%. Em 48 horas observou-se uma perda do valor médio de teor de 18,2%, isso se explica pelo fato do MNX apresentar múltiplos átomos de nitrogênio e um grupo N-óxido em sua estrutura o que na presença do peróxido de hidrogênio ocorre a oxidação dos grupos nitrogenados e assim causando a instabilidade estrutural e conseqüentemente a redução do teor em função do tempo de exposição (BAERTSCH; ALSANTE; REED, 2011).

Figura 23 - Cromatograma da solução amostra por ação de agente oxidante (peróxido de hidrogênio 3%), CLAE-UV/DAD



Fonte: autoria própria

5.4.4 Degradação por íons metálicos

Na Tabela 17 estão apresentados os valores percentuais de degradação para MNX, utilizando solução de cloreto férrico 0,05M como agente degradante, com análises realizadas em tempo 0, 24 horas e 48 horas e na Figura 24 é apresentado o cromatograma do MNX + FeCl²⁺.

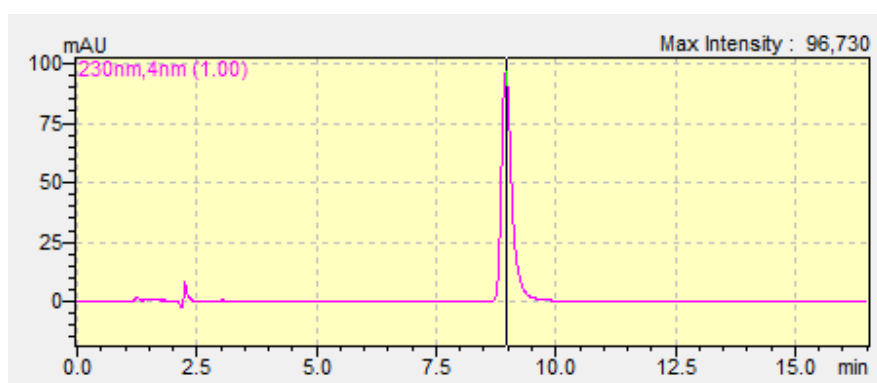
Tabela 17- Valores percentuais de degradação para minoxidil por ação de agente oxidante (cloreto férrico 0,05M), com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE-UV/DAD.

Amostra	Área	Teor (%)
SQR 1	1802014	99,7
SQR 2	1807601	99,7
SQR 3	1806486	99,7
Matéria-Prima 1	1811661	100,0
Matéria-Prima 2	1812416	100,1
Matéria-prima 3	1812258	100,1
Matéria-Prima Degradada (0h) 1	1771958	97,8
Matéria-Prima Degradada (0h) 2	1776535	98,1
Matéria-Prima Degradada (0h) 3	1785127	98,5
Matéria-Prima Degradada (24h) 1	1517963	83,8
Matéria-Prima Degradada (24h) 2	1519272	83,9
Matéria-Prima Degradada (24h) 3	1518987	83,9
Matéria-Prima Degradada (48h) 1	1461323	80,7
Matéria-Prima Degradada (48h) 2	1461179	80,6
Matéria-Prima Degradada (48h) 3	1451010	80,1

Fonte: autoria própria.

Conforme Tabela 17 os resultados obtidos em tempo 0 com o agente degradante cloreto férrico 0,05M, em temperatura ambiente controlada de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, por meio de termo-higrômetro, mostraram um valor médio de teor de 98,2%. Em 24 horas a perda de teor foi de 16,2%. Em 48 horas a perda de teor foi de 19,5%, isso se explica pelo fato do MNX apresentar múltiplos átomos de nitrogênio e um grupo N-óxido em sua estrutura, portanto, na presença dos íons metálicos, atua como catalisadores de reações redox, podendo acelerar os processos oxidativos por meio da geração de espécies reativas e proporcionando a degradação do MNX (BARTSCH; ALSANTE; REED, 2011).

Figura 24 - Cromatograma da solução amostra por ação de agente oxidante (cloreto férrico 0,05M) realizado CLAE-UV/DAD.



Fonte: autoria própria

5.4.5 Degradação térmica

Na Tabela 18 são apresentados os valores percentuais de degradação para MNX utilizando a condição de aquecimento em estufa a $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, com testes realizados em 24 horas e 48 horas e na Figura 25 é apresentado o cromatograma do MNX + Condição térmica.

Tabela 18- Valores percentuais de degradação para Minoxidil utilizando condição de aquecimento em estufa a $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE-UV/DAD.

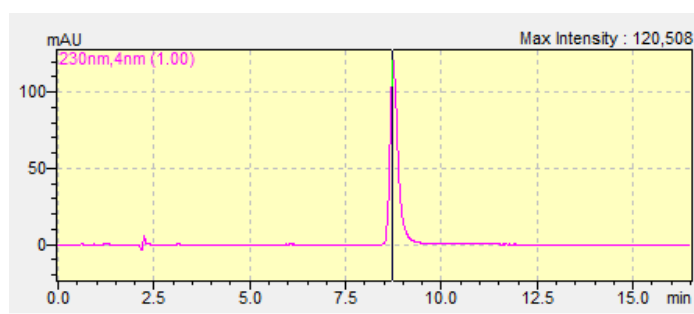
Amostra	Área	Teor (%)
SQR 1	1802014	99,7
SQR 2	1807601	99,7
SQR 3	1806486	99,7
Matéria-Prima 1	1811661	100.0

Matéria-Prima 2	1812416	100,1
Matéria-prima 3	1812258	100,1
Matéria-Prima Degradada (24h) 1	1784309	98,5
Matéria-Prima Degradada (24h) 2	1781637	98,4
Matéria-Prima Degradada (24h) 3	1783503	98,5
Matéria-Prima Degradada (48h) 1	1779616	98,3
Matéria-Prima Degradada (48h) 2	1779731	98,2
Matéria-Prima Degradada (48h) 3	1780155	98,3

Fonte: autoria própria.

A análise dos resultados obtidos na Tabela 18 expondo o fármaco 24 horas em temperatura controlada de $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, por meio de termo-higrômetro, mostraram um valor médio de teor de 98,4%. Em 48 horas apresentou um teor médio de 98,2%. Levando em consideração os valores médios obtidos ambos não tiveram perda de ± 2 , portanto não houve degradação significativa. Essa estabilidade pode ser atribuída à presença do sistema heteroaromático relativamente estável e à ausência de grupos termicamente lábeis presente a estrutura do MNX. Na literatura a degradação térmica é descrita que geralmente ocorre os rearranjos moleculares ou clivagem de ligações frágeis, porém não se aplica ao MNX devido a sua estrutura (BARTSCHO; ALSANTE; REED, 2011).

Figura 25 - Cromatograma da solução amostra utilizando condição de aquecimento em estufa a $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ realizado em cromatógrafo com detector de arranjos de diodo (CLAE-DAD)



Fonte: autoria própria

5.4.6 Degradação térmica úmida

A Tabela 19 demonstra os valores percentuais de degradação para MNX na condição de aquecimento em estufa a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, com variação de umidade relativa de $75\% \pm 5^{\circ}\text{C}$, em 48 horas e na Figura 26 é apresentado o cromatograma do MNX + Condição térmica úmida.

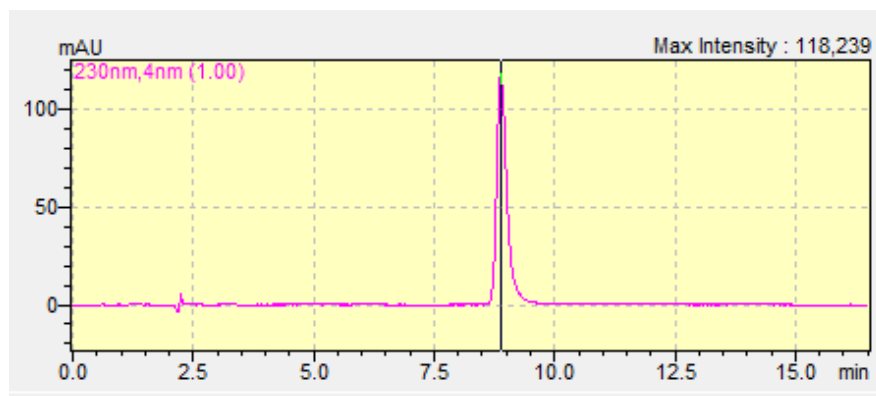
Tabela 19- Valores percentuais de degradação para Minoxidil utilizando condição de aquecimento em estufa a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, com $75\% \pm 5^{\circ}\text{C}$ UR, com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE-UV/DAD.

Amostra	Área	Teor (%)
SQR 1	1802014	99,7
SQR 2	1807601	99,7
SQR 3	1806486	99,7
Matéria-Prima 1	1811661	100,0
Matéria-Prima 2	1812416	100,1
Matéria-prima 3	1812258	100,1
Matéria-Prima Degradada (24h) 1	1772810	97,9
Matéria-Prima Degradada (24h) 2	1770199	97,7
Matéria-Prima Degradada (24h) 3	1769583	97,7
Matéria-Prima Degradada (48h) 1	1768089	97,6
Matéria-Prima Degradada (48h) 2	1771343	97,8
Matéria-Prima Degradada (48h) 3	1770042	97,7

Fonte: autoria própria.

A análise dos resultados obtidos na Tabela 19 expondo o fármaco 24 horas em temperatura controlada de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa de $\pm 75\%$, por meio de termo-higrômetro, mostraram um valor médio de teor de 97,8%. Em 48 horas apresentou um teor médio de 97,8. Nesta condição também não houve degradação significativa, portanto, pode ser explicado que pela ausência de grupos suscetíveis a hidrólise promovido pela umidade (ICH Q1A(R2), 2003).

Figura 26 - Cromatograma da solução amostra utilizando condição de aquecimento em estufa a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, com $75\% \pm 5^{\circ}\text{C}$ UR realizado em CLAE-UV/DAD



Fonte: autoria própria

5.4.7 Degradação fotolítica

A Tabela 20 demonstra os valores percentuais de degradação para MNX na condição de fotoestabilidade onde a câmara de fotoestabilidade foi ajustada em 24°C (temperatura ambiente) taxa de luz branca (1200 K Lux.h) e luz ultravioleta (200W/m²) em tempo 0 e 48 horas de exposição e na Figura 27 é apresentado o cromatograma do MNX + Condição fotolítica.

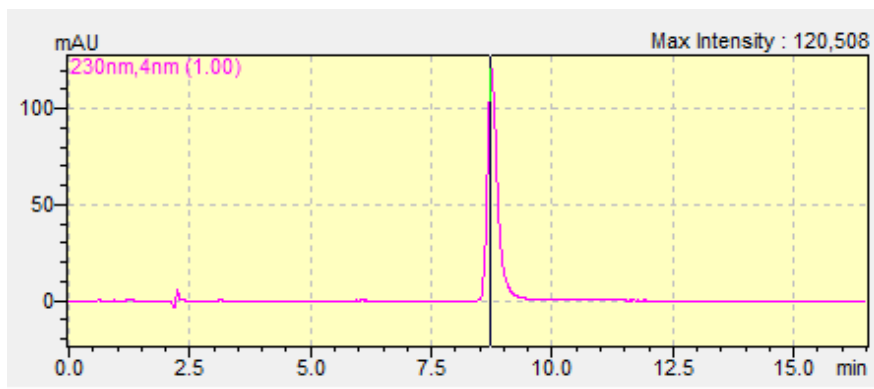
Tabela 20- Valores percentuais de degradação para MNX utilizando condição de fotoestabilidade em câmara de fotoestabilidade a 24°C ±2°C, com taxa de luz branca de 1200K.Lux/h e luz ultravioleta 200W/m², com as respectivas áreas e teor com quantificação por CLAE-UV/DAD.

Amostra	Área	Teor (%)
SQR 1	1690184	99,7
SQR2	1685611	99,7
SQR 3	1693036	99,7
Matéria-Prima 1	1693685	99,9
Matéria-Prima 2	1696260	100,1
Matéria-prima 3	1693685	99,9
Matéria-Prima Degradada (48h) 1	1677242	98,8
Matéria-Prima Degradada (48h) 2	1677512	98,8
Matéria-Prima Degradada (48h) 3	1676860	98,9

Fonte: Autoria propria

A análise dos resultados obtidos na Tabela 20 expondo MNX 48 horas em temperatura controlada de 24°C ±2°C, mostraram um valor médio de teor de 98,8%. Com o estudo de fotoestabilidade seguindo as recomendações regulatórias (ICH Q1B, 1996), não demonstrou degradação significativa. Indicando estabilidade frente à radiação luminosa nas condições avaliadas.

Figura 27 - Cromatograma da solução amostra utilizando condição de fotoestabilidade em câmara de fotoestabilidade a 24°C ±2°C, com taxa de luz branca de 1200K.Lux/h e luz ultravioleta 200W/m² realizado em CLAE-UV/DAD



Fonte: autoria própria

5.4 ANÁLISE DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS

As análises dos produtos farmacêuticos foram realizadas no tempo zero e após 3 meses. O estudo de estabilidade estava planejado para acompanhamento até 6 meses. Entretanto, ocorreu um descontrole da temperatura da estufa utilizada no armazenamento das amostras, o que provocou exposição a temperaturas elevadas e resultou na degradação e carbonização do material em estudo, impossibilitando a continuidade das análises.

5.4.1 Determinação de Peso médio

Na Tabela 21 estão representados os valores do ensaio de determinação de peso médio para as formulações contendo como excipiente amido de milho (F1) e celulose microcristalina (F2).

Tabela 21- Valores obtidos para o ensaio de determinação do peso médio para as formulações de minoxidil base.

Unidades	Peso (mg)	Peso (mg)
	Formulação com amido de milho (F1)	Formulação com celulose microcristalina (F2)
1	143,3	99,4
2	148,9	100,7
3	150,1	104,6
4	151,4	99,9
5	149,2	96,8
6	148,5	101,9
7	146,2	97
8	148	99,2
9	150,9	102,3
10	150,1	95,8
11	151,5	101,1
12	147,8	100,4

13	149,2	97,9
14	152	94,9
15	147,7	99,1
16	151,7	99,2
17	148,4	97,8
18	148,6	99,9
19	148,6	100
20	150,4	101
Peso médio (mg)	149,1	99,4
Desvio Padrão	2,0693	2,3098
DRP (%)	1,38	2,32
Limite mínimo (mg)	134,2	89,5
Limite máximo (mg)	164,0	109,3

Fonte: autoria própria

Os valores obtidos para ambas as formulações analisada comprovam a homogeneidade do peso das capsulas, uma vez que nenhuma unidade excedeu o critério de aceitação estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, que permite uma variação de $\pm 10,0\%$ em relação ao peso médio.

5.4.2 Teste de desintegração

Os resultados obtidos para o ensaio de desintegração estão dispostos na Tabela 22. Os resultados obtidos no tempo 3 meses (sem condições de estresse) estão dispostos na Tabela 23 e os resultados obtidos com as capsulas 3 meses (em condições de estresse 40°C e 75% de umidade relativa) estão dispostos na Tabela 24.

Tabela 22– Valores obtidos para o ensaio de desintegração das formulações de MNX, cápsulas duras, no tempo zero, no tempo de 3 meses, sem condições de estresse e 3 meses com estresse.

	Tempo zero	Tempo 3 meses	Tempo 3 meses com estresse
Formulação	Tempo (Min)		
Celulose microcristalina (F1)	3	4	10
Amido de Milho (F2)	2	2	6

Fonte: autoria própria

Os resultados obtidos no ensaio de desintegração indicam um aumento de tempo no processo de abertura das cápsulas no estudo acelerado. A F1 passou de 4 para 10 minutos,

enquanto a F2 passou de 2 para 6 minutos. Esse comportamento sugere ocorrência de crosslinking do involucro gelatinoso, fenômeno caracterizado pela formação de ligação intermoleculares na gelatina, levando ao endurecimento da cápsula, ou seja, menor hidratação e retardo na desintegração (USP, 2024; ALLEN, 2013).

Esse processo de crosslinking pode ocorrer favorecido pela presença umidade e temperatura elevada, sendo reconhecido pela farmacopeia americana como uma causa comum de atraso de desintegração (UNITED, 2024).

5.4.3 Doseamento

Os resultados obtidos na quantificação de teor das cápsulas de 5 mg de MNX para o ensaio de doseamento, no tempo zero, encontram-se na Tabela 23. Os resultados obtidos em 3 meses com e sem condições de estresse estão representados na Tabela 24.

Tabela 23– Valores obtidos para o ensaio de doseamento das formulações de MNX no tempo zero.

Unidades	Formulação F1 Teor (%)	Formulação F2 Teor (%)
1	102,6	99,7
2	103,1	97,0
3	102,7	100,5
4	102,5	99,9
5	103,3	98,8
Média	102,8	99,2
DPR (%)	0,33	1,37

Fonte: autoria própria

Analisando os valores de teores obtidos conclui-se que as formulações estão em conformidade com as especificações de 90,0 % a 110,0 %, estabelecidas na farmacopéia americana para comprimidos (UNITED, 2024).

A uniformidade de conteúdo e o doseamento são ensaios distintos, porém ambos se baseiam na quantificação do percentual do fármaco na forma farmacêutica por um método analítico validado (BRASIL, 2025; UNITED, 2024).

Tabela 24– Valores obtidos para o ensaio de doseamento utilizando a média das concentrações da uniformidade de conteúdo para as formulações de MNX, no tempo 3 meses.

Formulação F1 Teor (%)	Formulação F2 Teor (%)
100,2	97,5

Fonte: autoria própria

Considerando a validação do método analítico, conforme a RDC nº 166/2017 (BRASIL, 2017), a média dos resultados obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo apresentados na Tabela 26 pode ser utilizado para estimativa do teor médio do lote.

Os resultados dispostos na Tabela 24 foram 100,2% para F1 e 97,5% para F2 valores que se encontram em conformidade com os limites mínimos e máximos estabelecidos pela farmacopeia americana para comprimidos (UNITED, 2024).

5.4.4 Uniformidade de doses unitárias: Uniformidade de conteúdo

Os resultados encontrados para o ensaio de uniformidade de conteúdo, no tempo zero e no tempo de 3 meses na Tabela 25.

Tabela 25- Valores obtidos para o ensaio de uniformidade de conteúdo no tempo zero e tempo 3 meses para as formulações de MNX.

Unidades	Tempo Zero		Tempo 3 meses	
	Formulação F1 Teor (%)	Formulação F2 Teor (%)	Formulação F1 Teor (%)	Formulação F2 Teor (%)
1	99,06	97,9	108,7	98,1
2	104,3	101,7	92,8	100,3
3	103,1	95,	90,4	89,7
4	107,6	101,9	99,1	101,1
5	100,9	103,6	95,1	93,5
6	101,6	98,5	99,1	96,6
7	93,6	103,6	104,5	100,4
8	101,8	96,7	104,6	101,7
9	103,1	94,6	108,1	98,1
10	99,4	103,0	99,8	95,3
Média	101,4	99,7	100,2	97,5
V.A	8,9	8,4	13,3	10,1

Fonte: autoria própria

Conforme os resultados obtidos e apresentados na Tabela 25, respectivamente, é possível afirmar que as formulações testadas apresentaram conformidade para o teste de uniformidade de conteúdo, considerando os valores de aceitação estabelecidos pela farmacopéia brasileira, VA = < 15% (BRASIL, 2024a).

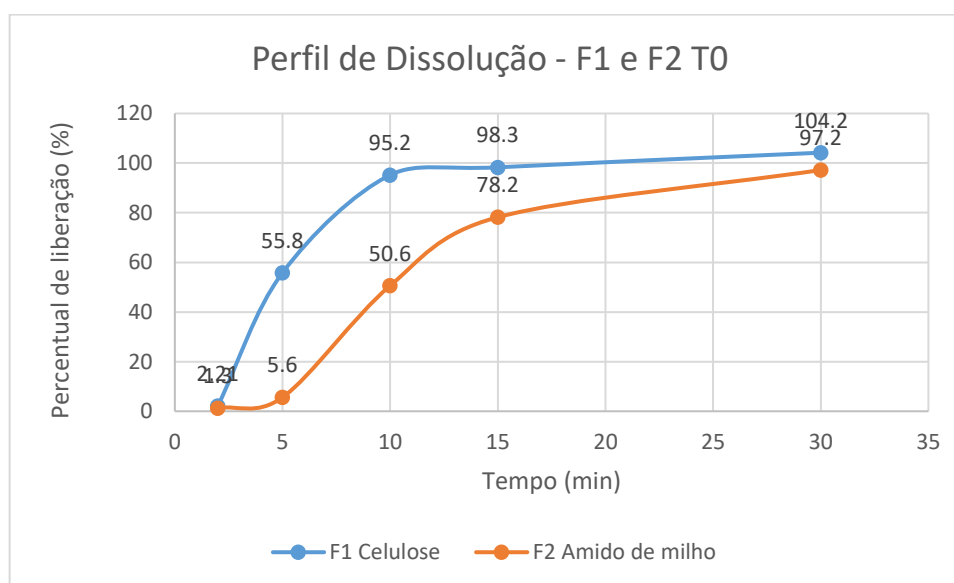
5.4.5 Perfil de dissolução

Os perfis de dissolução das formulações F1 e F2, sob condições do meio de dissolução com solução tampão fosfato pH 6,8, temperatura do banho em 37 ± 1 °C, aparato cesta observando a baixa dosagem do fármaco (5 mg) e a possibilidade de flutuação das cápsulas e velocidade de agitação do meio em 50 rpm, estão representados nas figuras de 35 a 38, respectivamente.

5.4.5.1 Perfil de dissolução T0

As Figuras 35, respectivamente, apresentam os perfis de dissolução das formulações com os diluentes F1 (celulose microcristalina) e F2(amido de milho), no tempo zero do estudo.

Figura 35 - Valores obtidos para o perfil de dissolução da formulação F1 e F2, no tempo zero, no meio de tampão fosfato pH 6,8, temperatura de banho de 37 ± 1 °C, aparato cesta, rotação de 50 RPM e com tempos de coletas em 2, 5, 10, 15 e 30 minutos.



Fonte: autoria própria

Os ensaios de perfis de dissolução realizados mostram que a formulação F1 (celulose microcristalina) que obteve um percentual de liberação médio de 95,20% já nos primeiros 10 minutos, enquanto a F2 (amido de milho) apresenta uma liberação de forma mais gradual nos primeiros 15 minutos do ensaio (média de 78,20 %), demonstrando que os diluentes exercem influência significativa na liberação do fármaco da forma farmacêutica.

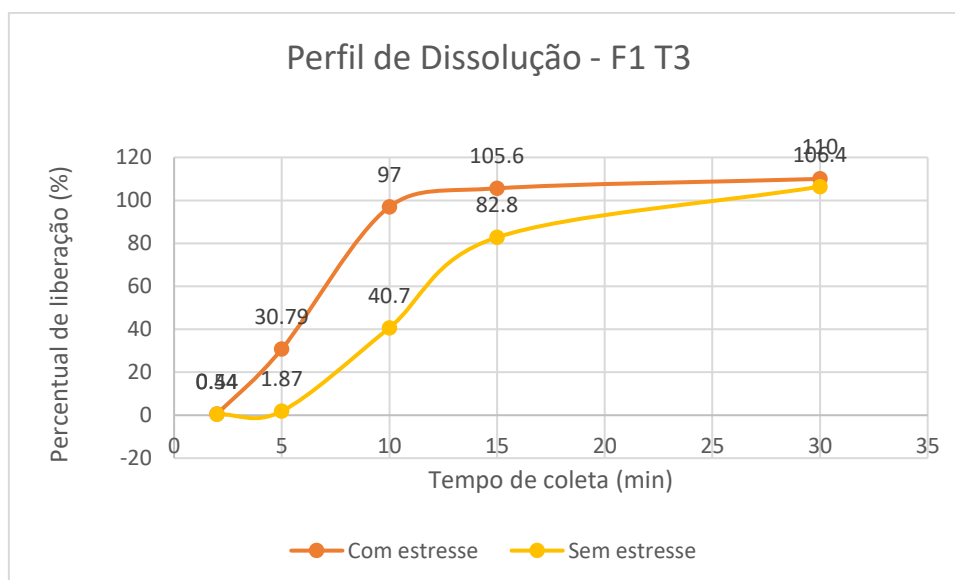
A celulose microcristalina é um excipiente insolúvel com propriedades aglutinante, desintegrante e fluidez, promovendo uma liberação mais rápida do fármaco quando comparada com

o amido, que é solúvel em água fria e que a 37,0 °C absorve água e gelatiniza, e consequentemente dificulta a liberação do MNX nos 10 minutos iniciais, promovendo uma liberação gradual.

5.4.5.2 Perfil de dissolução T3

Os perfis de dissolução das formulações F1 (com e sem estresse) e F2 (com e sem estresse) estão apresentados na Figuras 28 e 29, respectivamente.

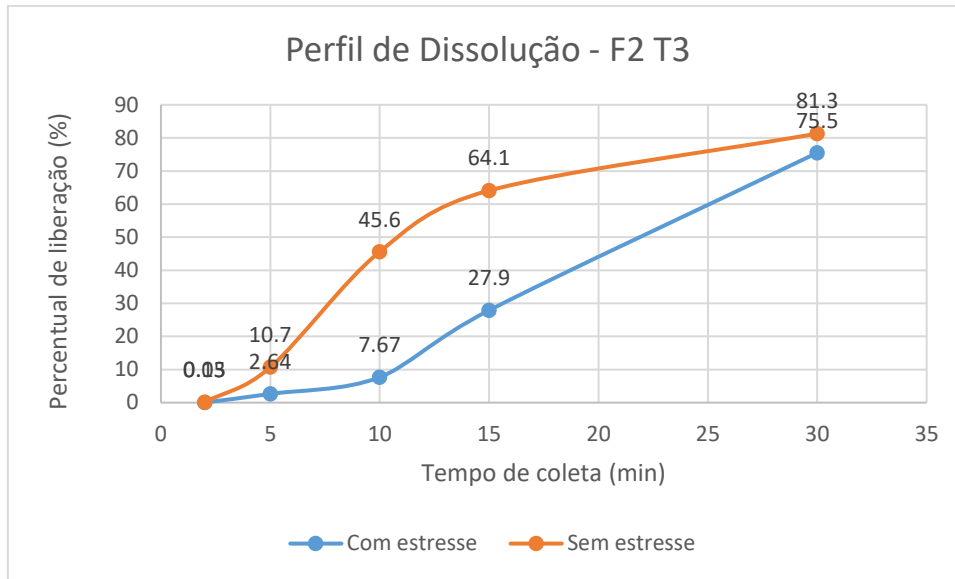
Figura 28 - Valores obtidos para o perfil de dissolução da formulação F1 em T3 (com e sem estresse) no meio de tampão fosfato pH 6,8, temperatura de banho de 37 ± 1 °C, aparato cesta, rotação de 50 RPM e com tempos de coletas em 2, 5, 10, 15 e 30 minutos.



Fonte: autoria própria

A formulação F1, que contém celulose microcristalina como diluente, como demonstrado na Figura 38, possui um desempenho mais satisfatório, mesmo na condição de estresse, com liberação de 75% em 15 minutos. Isso reforça que a celulose microcristalina, excipiente insolúvel em água e com capacidade de absorver água por capilaridade para dentro da cápsula, favorece a ruptura e promove uma liberação mais rápida do fármaco em comparação com o amido (AULTON; TAYLOR, 2016; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Figura 29 - Valores obtidos para o perfil de dissolução da formulação F2 em T3 (com e sem estresse) no meio de tampão fosfato pH 6,8, temperatura de banho de 37 ± 1 °C, aparato cesta, rotação de 50 RPM e com tempos de coletas em 2, 5, 10, 15 e 30 minutos.



Fonte: autoria própria

A formulação F2 que contém amido de milho como diluente, apresentou um perfil de dissolução insatisfatório após 3 meses de armazenamento, não atingindo o limite especificado de 75% de liberação em 15 minutos como especificado para a forma farmacêutica comprimido na farmacopéia americana. Observa-se que tanto na condição sem estresse (64,1%) quanto na condição com estresse (27,9%) a quantidade de fármaco liberada e que está disponível para a absorção é muito baixa, inviabilizando o tratamento adequado. Por outro lado, após 30 minutos, a formulação submetida ao estresse atingiu 75,5% de liberação, demonstrando um retardo significativo no processo de liberação.

A redução expressiva da dissolução na condição com estresse pode estar associada ao crosslinking da gelatina da cápsula. Este processo resulta na formação de uma película menos solúvel e menos permeável, dificultando a penetração do meio de dissolução (DUARTE; MENDES; FERREIRA, 2001; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2023).

6 CONCLUSÕES

Os estudos termooanalíticos por TG e DSC demonstraram que MNX (ponto de fusão acerca de 248°C apresenta elevada estabilidade térmica até aproximadamente 265 °C, com início da decomposição acima dessa temperatura. O evento endotérmico observado em torno de 187 °C pode ser atribuído a um rearranjo estrutural, confirmado pelas análises de DRX e FTIR, que evidenciaram a manutenção da integridade estrutural do fármaco após aquecimento. Os estudos cinéticos indicaram um mecanismo complexo de decomposição, associado a elevados valores de energia de ativação, reforçando sua resistência térmica.

Nos estudos de compatibilidade fármaco-excipiente MNX mostrou-se compatível com amido de milho, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal e laurilsulfato de sódio, enquanto a lactose apresentou evidências de incompatibilidade térmica, ressaltando a importância da avaliação das proporções utilizadas nas formulações.

O método analítico indicativo de estabilidade por CLAE-UV/DAD, desenvolvido e validado em conformidade com a RDC nº 166/2017, apresentou seletividade adequada, excelente linearidade ($r = 0,9999$), além de precisão, exatidão, sensibilidade e robustez satisfatórias. O método pode ser aplicado à quantificação de MNX nos ensaios de doseamento, uniformidade de conteúdo e liberação do fármaco, permitindo a utilização de um único método analítico, o que contribui para maior agilidade nos ensaios, redução de custos e menor consumo de reagentes e solventes.

Os estudos de degradação forçada demonstraram instabilidade do MNX em condições ácidas, oxidativas e na presença de íons metálicos, com perdas de teor superiores a 5%. Em contrapartida, o fármaco apresentou maior estabilidade em meio básico e sob condições de estresse térmico seco, térmico úmido e fotolítico.

Quanto ao desempenho das formulações, todas atenderam inicialmente aos requisitos farmacopeicos de qualidade. Após três meses de armazenamento, os ensaios de doseamento e uniformidade de conteúdo permaneceram dentro das especificações. Entretanto, no perfil de dissolução, a formulação F1 apresentou desempenho insatisfatório, possivelmente associado ao *crosslinking* do involucro constituído por gelatina na cápsula, enquanto a formulação F2 manteve desempenho adequado, atribuído à presença da celulose microcristalina, que favorece a penetração do meio de dissolução e a liberação do fármaco.

Considerando que o MNXb apresenta baixo índice terapêutico, baixa solubilidade e alta permeabilidade, associado à sua potente ação anti-hipertensiva, o controle adequado do perfil

de dissolução é fundamental para evitar liberação inicial excessiva e garantir a segurança terapêutica.

De forma geral, os resultados obtidos fornecem base científica consistente para o desenvolvimento de formulações contendo MNXb, destacando a importância da escolha adequada de excipientes, da compreensão de seu comportamento de estabilidade e da integração de diferentes técnicas analíticas nos estudos de pré-formulação e controle de qualidade.

REFERÊNCIAS

ABOUL-KHEIR, A., SALEH, H., S., EL-HENAWEE, M.M., SHARF EL-DIN, M.N. Bromometric analysis of lamotrigine, minoxidil and cefixime. **Asian J. Pharm.** v.2, n.1, p.22-8, 2012.

ABREU, M. A. M. M.; *et al.* Relação da alopecia androgenética com a gravidade da Covid-19. **Braz. J. Health Rev.** v. 6, n.5, p.22745-22754, sep/oct., 2023.

ALMEIDA, S. F.; OLIVEIRA, M. A. Estudo de estabilidade de medicamentos: princípios e aplicações. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, n. 3, p. 465–475, 2008.

ALLEN, L. V. **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 10. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Lista de medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/arquivos/lista-a-incluidos-12042024.pdf>. Acesso em 22 abril de 2024.

ANDRADE JR., D. de M. *Estudo de pré-formulação para o desenvolvimento de comprimidos simples de maleato de enalapril 20 mg*. Rio de Janeiro, 2015.

AOAC. ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL COLLABORATION INTERNATIONAL. Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements. Gaithersburg, 2020. Disponível em: http://www.eoma.aoac.org/app_f.pdf. Acesso em 22 abril de 2024.

ARAÚJO, A. A. S. et al. Determination of the melting temperature, heat of fusion, and purity analysis of different samples of zidovudine (AZT) using DSC. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 46, n. 1, p. 37–43, 2010.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines**. 5. ed. Edinburgh: Elsevier, 2016.

BADRI, T.; NESSEL, T. A.; KUMAR, D. D. Minoxidil. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482378/> Acessado em: 4 dez. 2025.

BAERTSCHI, S. W.; ALSANTE, K. M.; REED, R. A. *Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2011.

BAKSHI, M., SINGH, S. Development of validated stability-indicating assay methods-critical review. **J. Pharm. Biom. Anal.**, v. 28, Issue 6, 15 June, p. 1011-1040, 2002.

BERNAL, C. et al. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC. *Química Nova*, v. 25, n. 5, p. 849–855, 2002.

BLESSY, M.; PATEL, R. D.; PRAJAPATI, P. N.; AGRAWAL, Y. K. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 4, n. 3, p. 159–165, 2014.

BONFILIO R, MARTINS, O.M.M., NOVAES, Z.R., MATINATTI, F., NUNES, A., ARAÚJO, M.B. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Rev. Ciên. Farm.Bás.e Apl.** v.34(4), 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Resolução RDC nº 964, de 2025*. Dispõe sobre validação de métodos analíticos e estudos de estabilidade. Brasília, 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Farmacopeia Brasileira. 7 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, primeiro suplemento, 2024a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 318, DE 6 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 216, 07 de novembro de 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019. Brasília, DF. Guia para realização de estudos de estabilidade. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RE nº 166, de 24 de julho de 2017, determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos". Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 141, 24 de julho de 2017.

BRASIL. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago. 2005. Disponível em: <http://legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>. Acessado em 24/04/24.

BRITISH PHARMACOPOEIA. London: The Stationary Office, v II, 317p, 2022.

BRITTAIN, H. G. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1999. 448 p.

BRITTAIN, H. G. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York, USA: Marcel Dekker Inc., 1999. 448 p.

BUDAVARI, S. S. et al. *The Merck Index*. 13th.ed. New Jersey: John Wiley and Sons, 2001. 6229 p.

BUSINESS RESEARCH INSIGHTS. *Minoxidil Market – Industry Analysis and Forecast*. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.businessresearchinsights.com/pt/market-reports/minoxidil-market-112286>. Acesso em: 10 dez. 2025.

CHAKAR, B., SALTER, M., ROBERTS, D.M. Minoxidil overdose with hypotension effectively managed with norepinephrine, rather than dopamine. **Clin. Toxicol.** Feb, v. 61(2), p.133-134, 2023.

CHEMWAT. *Minoxidil sulfate (CAS 83701-22-8)*. Banco de dados de produtos químicos e biológicos. Disponível em: <https://share.google/MgNs1X21FKwv3MbbI>. Acesso em: 14 dez. 2025.

COSTA, R. S. Estudos de pré-formulação e formulação de *Heliotropium indicum* (L.) DC (Boraginaceae). 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) — Universidade Federal do Pará, Belém, 2010.

COSTA, S. P. M. et al. Thermal behavior and compatibility analysis of the new chemical entity LPSF/FZ4. *Thermochimica Acta*, v. 562, p. 29–34, 2013.

DE SOUSA, R.A., SEMAAN, F.S., BAIO, J., CAVALHEIRO, E. Fast determination of minoxidil by photometric flow titration. **Eclét Quím.**, v.30, n.3, p.79-84, 2005.

DESAI, S. R.; SHAIKH, M. M.; DHARWADKAR, S. R. Thermoanalytical study of polymorphic transformation in fluconazole drug. *Thermochimica Acta*, v. 399, p. 81–89, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040603102004513>. Acesso em: 10 dez. 2025.

DOOMS M, CARVALHO M. Compounded medication for patients with rare diseases. **Orphanet J. Rare Dis.** v.13(1), p.1, 2018.

DUARTE, I.; MENDES, R.; FERREIRA, D. Cross-linking of gelatin capsules and its relevance for dissolution tests. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 219, p. 1–10, 2001.

EISAVI, R. et al. The promoted synthesis of minoxidil by magnetic nanoparticles of cobalt ferrite (CoFe₂O₄) as a heterogeneous reusable catalyst. **Turkish J. Chem.**, v. 43, p. 1425–1435, 2019.

EURACHEM/CITAC. Guide, “Measurement uncertainty arising from sampling A guide to methods and approaches” Produced jointly with EUROLAB, Nordtest and the UK RSC Analytical Methods Committee First Edition 2007.

FERREIRA, Joana Conceição Gonçalves. *Estudo da estabilidade química da solução de minoxidil e da suspensão de trimetoprima*. 2019. Dissertação (Mestrado em Farmácia – Área de

Especialização em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia) – Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Porto, 2019.

FACCIA, J., DINIZA, L. F., REIS, N. F. A., FERNANDES C. Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos. **Quim. Nova**, v. 43, n.7, p. 959-973, 2020.

FALCONER J.R., STEADMAN K.J. Extemporaneously compounded medicines. **Australian Prescriber**. v. 40(1), p.5, 2017.

FONSECA, L. B. et al. Estudos de estabilidade em medicamentos: aspectos regulatórios e práticos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 38, n. 2, p. 165–172, 2017.

FREITAS, N. C. C., NASCIMENTO, A. P. Estudo de degradação forçada e avaliação da especificidade do método analítico para determinação de teor em atenolol comprimidos. **J. Basic Appl Pharm Sci**. v. 35, n. 2, p. 285-291, 2014.

Fulias A, Vlase T, Vlase G, Doca N. Comportamento térmico da cefalexina em diferentes misturas. *J Therm Anal Calorim*. 2010;99:987–92.

GAIDHANE, H.K., BIDADA, J.P., BHUSARI, A.S., NAVKHARE, M.S., DIWANKA, G.P., TIWARI, A.H. Development and validation of stability indicating HPLC method for the estimation of minoxidil and related substance in topical formulation. **J. Pharm Res.**, v. 4, n.12, p. 4481 2011.

GARCIA, C. V. *et al.* Stability-indicating HPLC method for posaconazole bulk assay. **Sci. Pharm.**, v. 80, n. 2, p. 317–327, 2012.

GAVIN, G., TORE, R.K, MILLS MICHAEL, J.D. A method for the determination of minoxidil in hair-regrowth formulations by micellar electrokinetic capillary chromatography. **Far-maco**, v.60, n.10, p.847-53, 2005.

GIBSON M. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Seletion to Commercial Dosage*. 2^a ed. Boca Raton: CRC Press; 2001.

GOHIL KN, Patel PM, Patel NM. Aplicação de técnicas analíticas em estudos de pré-formulação: uma revisão. *Int J Pharm Biol Arch*. 2011;2:1319–26.

GOTTLIEB, T. B.; KATZ, F. H.; CHIDSEY, C. A. Combined therapy with vasodilator drugs and beta-adrenergic blockade in hypertension: a comparative study of minoxidil and hydralazine. *American Heart Association Journal*, [s.l.], v. 45, n. 3, p. 571-582, 1972. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.45.3.571>. Acesso em: 30 nov 2025.

GUPTA, A.K., TALUKDER, M., VENKATARAMAN, M., BAMIMORE, M.A. Minoxidil: a comprehensive review. **J. Dermatol. Treat.** Jun, v.33(4), p.1896-1906, 2022.

HILLMANN, K. *et al.* A Single-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Minoxidil Topical Foam in Frontotemporal and Vertex Androgenetic Alopecia in Men. **Skin Pharmacol. Physiol.** v. 28(5), p.236-44, 2015.

HOSSEIN T, EHSAN D. Spectrofluorimetric method for determination of low concentration of minoxidil in pharmaceutical formulations. **Der Pharma Chem.**, v.2, n.5, p. 344-50, 2010.

ICH. International Council for Harmonisation. Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products. Geneva: ICH, 2003.

INMETRO. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. DOQ-CGCRE-008-Orientação sobre Validação de Métodos Analíticos. (Revisão 08-Abr. 2020), 2020. Disponível em: < http://www.inmetro.gov.br/credenciamento/organismos/doc_organismos.asp?torganismo=calibensaio>. Acesso em: 07 abr. 2024.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). *Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products.* Geneva, 2003.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). *Q1B: Photostability Testing of New Drug Substances and Products.* Geneva, 1996.

IONASHIRO, M. Giolito: Fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial. Araraquara: Giz editorial, 2004. 96p.

JACKSON, K.; YOUNG, D.; PANT, S. Drug-excipient interactions and their affect on absorption. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, v. 3, p. 336–345, 2000.

JENKINS, R.; SNYDER, R. L. *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry.* New York: Wiley-Interscience, 1996. 432 p.

JIMENEZ-CAUHE, J., SACEDA-CORRALO, D., RODRIGUES-BARATA, R., HERMOSA-GELBARD, A., MORENO-ARRONES, O.M., FERNANDEZ-NIETO, D., VAÑO-GALVAN, S. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia. **J. Am. Acad. Dermatol.** Aug, v. 81(2) p. 648-649, 2019.

JÚLIO, T. A. et al. Compatibility of sildenafil citrate and pharmaceutical excipients by thermal analysis and LC–UV. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 111, p. 2037–2044, 2013.

KALIYADAN, F. et al. Androgenetic alopecia: an update. **Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.** Sep Oct, v.79(5), p. 613-25, 2013.

KANTI, V. et al. Effect of minoxidil topical foam on frontotemporal and vertex androgenetic alopecia in men: a 104-week open-label clinical trial. **J. Eur. Acad. Dermatol. Vnereol.** Sep 21, 2015.

KELLY, Y. et al. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. **Drugs.** Sep, v. 76(14), p.1349- 64, 2016 .

KOPERSKI, J.A., ORENBERG, E.K., WILKINSON, D.I. Topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia. A 30-month study. **Arch Dermatol.** v.123(11), p.1483–7, 1987.

KOROLKOVAS, A. *Análise farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1984. p. 207.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. 1. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. II, p. 1017, 2001.

LAU, E. Preformulation studies. In: AHUJA, S.; SEYPINSKI, S. (Eds.). *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis*. San Diego: Elsevier, 2011. p. 173-233.

LUCAS, T.I, BIASHARA, R.H, SEEVERS, R.H. A Stability program for the distribution of drug products. **Pharm Technol.** v. 2:68-73, 2004.

MARTINS, D., MOTA, D., PEREIRA, S. **Medicamentos Manipulados em Farmácia Comunitária**. Instituto Politécnico do Porto 2018.

MENDONÇA, C. M. S. et al. Thermal compatibility between hydroquinone and retinoic acid in pharmaceutical formulations. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 115, n. 3, p. 2277–2285, 2014.

MERCK. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 15. ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2013.

MONTERO, M. F. Avaliação da adesão de pacientes a respostas terapêuticas e a efeitos adversos no uso de minoxidil tópico ou oral. **BWS Journal.** março; v.6, e230300300, p.1-12, 2023 .

MOTA TF, DE FREITAS SOARES A. Análise físico química de cápsulas manipuladas de fluconazol 150 mg. **Rev Cient Faminas.** v.8(3), 2016.

MOURA, E. A. et al. Thermal characterization of the solid state and raw material fluconazole by thermal analysis and pyrolysis coupled to GC/MS. *Journal of Thermal Analysis and*

Calorimetry, v. 100, p. 289–293, 2010. DOI: 10.1007/s10973-009-0473-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-009-0473-x>. Acesso em: 10 dez. 2025.

MOYANO, M. A.; BROUSSALIS, A. M.; SEGALL, A. I. Thermal analysis of lipoic acid and evaluation of the compatibility with excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 99, p. 631–636, 2010.

MUTTERPERL, R.E., DIAMOND, F.B., LOWENTHAL, D.T. Long-term effects of minoxidil in the treatment of malignant hypertension in chronic renal failure. **J. Clin. Pharmacol.**, Oct, v.16(10 Pt 1), p. 498-509, 1976.

MURA, P. et al. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, [s.l.], v. 18, n. 1 e 2, p. 151-163, out. 1998. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S073170859800171X?via%3Dihub>. Acesso em: 24 nov 2025.

NARANA, A. S.; MANTRI, R. V.; RAGHAVAN, K. S. Excipient Compatibility and Functionality. In: QIU, Y. et al. (ed.). *Developing Solid Oral Dosage Forms*. 2. ed. Boston: Academic Press, 2017. p. 151–179. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128024478000066>. Acesso em: 10 dez. 2025.

NETZSCH. **Estabilidade térmica. Análise e teste**. Disponível em: <https://analyzing-testing.netzsch.com/pt-BR/conhecimento/glossario/thermal-stability>. Acesso em: 12 dez. 2025

NOHRIA, A., DESAI, D., SIKORA, M. MANDAL, S., JERRY SHAPIRO, J., SICCO, K. L. Combating “dread shed”: The impact of overlapping topical and oral minoxidil on temporary hair shedding during oral minoxidil initiation. **JAAD Int.**, v.15, p. 220-224, 2024.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*, v. XY, n. 00, p. 1–7, 2011.

OLSEN, E. A.; WHITING, D.; BERGFELD, W.; MILLER, J.; HORDINSKY, M.; WANSEER, R.; ZHANG, P.; KOHUT, B. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 57, n. 7, p. 767-774, 2007.

OYE, M., ALI, A. Signs of early cardiac tamponade induced by Minoxidil. **Am. J. Emerg. Med.**, Feb, v.40, p. 226.e1-226.e2, 2021.

PATEL, P. NESSEL, T. A., KUMAR, D. **Minoxidil**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 4 Fev. 2024.

PATTERSON, S.C., RAMSTAD, T., MILLS, K.A. Development and validation of a procedure for the determination of minoxidil in hair regrowth formulations using two variants of capillary zone electrophoresis. **Farmaco**, v.60, n.6-7, p.547-54, 2005.

- PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/ Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 43, p. 491–502, 2007.
- PFAFFEN, V., ORTIZ, P.I. An electrochemical determination of minoxidil in different pharmaceutical formulations by flow injection analysis. **Anal. Sci.**, v.22, n.1, p.91-4.2006.
- PHADNIS, N.; CAVATUR, R.; SURYANARAYANAN, R. Polymorphism in pharmaceutical solids: characterization by X-ray powder diffractometry. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 86, n. 10, p. 1206-1214, 1997.
- PINTO S, BARBOSA C.M. Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Atual e Perspectivas Futuras. **Arq. Med.**, v. 22, p. 75-84, 2008.
- PUBCHEM. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/101526>. Acesso em 20/04/2024.
- RAMÍREZ-MARÍN, H.A., TOSTI, A. Role of Oral Minoxidil in Patterned Hair Loss. **Indian Dermatol. Online J.** Nov-Dec, v.13(6), p. 729-733, 2022.
- RAMOS, P. M., SINCLAIR, R. D., KASPRZAK, M. MIOT, H. A. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: A randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, p.252-253, 2020a.
- RAMOS, P.M., GOREN, A., SINCLAIR, R., MIOT, H.A. Oral minoxidil bio-activation by hair follicle outer root sheath cell sulfotransferase enzymes predicts clinical efficacy in female pattern hair loss. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, Jan, v.34(1), p. e40-e41, 2020b.
- RANDOLPH, M., TOSTI, A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. **J. Am. Acad. Dermatol.** Mar, v.84(3), p.737-746, 2021.
- R CORE TEAM. *R: A language and environment for statistical computing* [programa de computador]. Versão 4.5.0. Viena: R Foundation for Statistical Computing, 2025. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 24 jun. 2025.
- RICA ECHEVARRÍA, I., GARCÍA DEL MONTE, J., DELGADO RUBIO, A., ARCANGELI, F., LOTTI, T. Severe hypertrichosis in infants due to transdermic exposure to 5% and 7% topical minoxidil. **Dermatol. Ther.**, Nov, v.33(6), p. e14230, 2020.
- ROSSI, A, *et al.* Multi-therapies in androgenetic alopecia: review and clinical experiences. **Dermatol. Ther.** Nov; v. 29(6), p. 424-432, 2016.
- Rosasco MA, Bonafede SL, Faudone SN, Segall AI. Estudo de compatibilidade de tobramicina e excipientes farmacêuticos usando calorimetria diferencial de varredura, FTIR, DRX e HPLC. *J Therm Anal Calorim.* 2018;134:1929–41.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. (ed.). **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

RUDRAPAL, M, SURYA KIRAN, B.V.V.S., SRIDHAR, N, RAGHAVENDRA, M. Development and Validation of RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Minoxidil and Aminexil in Topical Formulation. *Asian Journal of Chemistry*; V. 28, n. 1, p. 157-160, 2016.

SÁNCHEZ-DÍAZ, M., LÓPEZ-DELGADO, D., MONTERO-VÍLCHEZ, T., SALVADOR-RODRÍGUEZ, L., MOLINA-LEYVA, A., TERCEDOR-SÁNCHEZ, J., ARIAS-SANTIAGO, S. Systemic Minoxidil Accidental Exposure in a Paediatric Population: A Case Series Study of Cutaneous and Systemic Side Effects. *J. Clin. Med.* Sep 20, v.10(18), 2021.

SILVA, C. R. G. et al. Compatibility by a nonisothermal kinetic study of azathioprine associated with usual excipients in the product quality review process. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 32, p. 638–651, 2021.

SOARES, M. F. L. *Desenvolvimento tecnológico de comprimido antirretroviral em associação dose fixa de zidovudina, lamivudina e efavirenz*. 2011. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) — Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011.

SOARES-SOBRINHO, J. L. et al. A preformulation study of a new medicine for Chagas disease treatment: physicochemical characterization, thermal stability, and compatibility of benznidazole. *AAPS PharmSciTech*, v. 11, n. 3, p. 1391–1396, 2010.

SOUSA, R. A. de; LEITE, R. J. P. **Minoxidil: revisão de aplicação e métodos de determinação**. *Pensamento Plural: Revista Científica do UNIFAE*, São João da Boa Vista, v. 4, n. 1, 2010.

SOVIZI, M. R. Investigation on decomposition kinetic of naproxen and celecoxib. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 102, p. 285–289, 2010.

SOVIZI, M. R.; HOSSEINI, S. G. Studies on the thermal behavior and decomposition kinetic of drugs cetirizine and simvastatin. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 111, p. 2143–2148, 2013.

SULTANA, S.; MOHAMMED, S. A Review on Stability Studies of Pharmaceutical Products. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*, v. 7, n. 1, p. 28–49, 2018.

SHARMA A, GOREN A, DHURAT R, AGRAWAL S, SINCLAIR R, TRÜEB RM, VAÑÓ-GALVÁN S, CHEN G, TAN Y, KOVACEVIC M, SITUM M, MCCOY J. Tretinoin enhances minoxidil response in androgenetic alopecia patients by upregulating follicular sulfotransferase enzymes. *Dermatol. Ther.*, May, v. 32(3), p. e12915, 2019.

SIDDIRAJU, S. SAHITHI, M. Stability indicating RP-HPLC method development and validation for the simultaneous determination of aminexil and minoxidil in pharmaceutical dosage form. *Ann. Pharm. Françaises*, v. 73, 114-122, 2015.

SINGH, S.; BAKSHI, M. Guidance on conduct of stress tests to determine inherent stability of drugs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 28, n. 6, p. 1011–1040, 2000.

SMITH, J., JONES, A., & BROWN, C. Advances in chromatographic methods for stability analysis of pharmaceuticals. *J. Chromatog. A*, 1521, 123456, 2020.

SMORLESI, C., CALDARELLA, A., CARAMELLI, L., DI LOLLO, S., MORONI, F. Topically applied minoxidil may cause fetal malformation: a case report. **Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.** Dec, v. 67(12), p. 997-1001, 2003.

STOEHR, J.R, CHOI, J.N., COLAVINCENZO, M., VANDERWEIL, S. Off-Label Use of Topical Minoxidil in Alopecia: A Review. **Am. J. Clin. Dermatol.**, out.12, v.20(2), p. 237-50, 2021.

SWEETMAN, S. C. (ed.). *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

TIȚA, B. et al. Comparative kinetic study of decomposition of some diazepine derivatives under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 94, p. 447–452, 2008.

TEMBHARE, E.; GUPTA, K. R.; UMEKAR, M. J. An Approach to Drug Stability Studies and Shelf-life Determination. **Archives of Current Research International**, p. 1–20, 7 nov. 2019.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, United States Pharmacopeia, Ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2017.

VETERIN, M. **Guia de Validação e Controle de Qualidade Analítica**. Fármacos em Produtos para Alimentação Animal e Medicamentos Veterinários. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; Brasília. 2011.

VIEIRA, A. C. Q. M. et al. Physical–chemical characterization of new anti-inflammatory agent (LPSF/GQ-130) and evaluation of its thermal compatibility with pharmaceutical excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-013-3358-y>. Acesso em: 12 dez. 2025.

WATERMAN, K. C.; ADAMI, R. C. Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 293, n. 1-2, p. 101–125, 2005.

YOU DEN, W. J.; STEINER, E. H. *Statistical manual of AOAC – Association of Official Analytical Chemistry*. Washington: AOAC. 1975.

ZAHID A, SHAMED M, ISMAIL M, IMRAN W.S. UV Spectrophotometric determination of minoxidil and its application to the assay in pharmaceutical dosage form. **Der Pharma Chem.**, v.4(1), p.568-73, 2012.

ZAPPACOSTA, A. R. et al. *Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension*. New England Journal of Medicine, [s.l.], v. 303, n. 25, p. 1480-1481, 18 dez. 1980. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198012183032516>. Acesso em: 24 nov. 2025.