



# SAPIENZA

## UNIVERSITÀ DI ROMA

FACOLTA' DI FARMACIA E MEDICINA  
MASTER DI II LIVELLO IN PREPARAZIONI MAGISTRALI GALENICHE  
PER USO UMANO E VETERINARIO  
ANNO 2015/2016

### MINOXIDIL SOLUZIONE CUTANEA AL 5% IN ALCOL E CICLOSILICONE PENTAMERO

Dott.ssa Silvia Panetta

Direttore: Prof.ssa Marta Carafa  
Relatori: Dott. Adalberto Fabbriconi  
Dott. Piero Lussignoli  
Dott. Pietro Siciliano

#### INTRODUZIONE

Preparazioni a base di minoxidil per uso topico sono ad oggi tra le più usate per il trattamento dell'alopecia androgenetica. Questo principio attivo, infatti, un tempo utilizzato nel trattamento dell'ipertensione, agisce sui centri germinativi non atrofici del capello (non intervenendo nei processi ormonali), prolungando la fase anagen e bloccando il processo di miniaturizzazione.

E' possibile allestire in farmacia preparazioni per uso topico a base di minoxidil: fonte di legittimazione per la produzione galenica è la BP (ed. 2009, vol.3), che riporta la monografia "Minoxidil Scalp Application".

Esistono diverse possibilità formulative:

## *Lozione di Minoxidil*

*(B.P.)*

	<i>2%</i>	<i>3%</i>	<i>5%</i>	
<i>Minoxidil</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>5</i>	<i>g</i>
<i>Propilenglicole</i>	<i>10</i>	<i>20</i>	<i>35</i>	<i>g</i>
<i>Etanolo 95°</i>	<i>40</i>	<i>44</i>	<i>48</i>	<i>g</i>
<i>Acqua depurata</i>	<i>q.b.100</i>	<i>q.b.100</i>	<i>q.b.100</i>	<i>g</i>

Nonostante venga spesso preparato con formulazioni standardizzate (e questo è importante, perché un adeguato rapporto tra solventi è fondamentale per la solubilità e la stabilità del preparato), in base alle richieste del medico si può allestire in maniera diversificata per venire incontro alle esigenze del paziente.

Spesso, infatti, vengono prescritte preparazioni in cui il minoxidil è in associazione ad altri p.a. che agiscono in maniera sinergica al fine di migliorare l'efficacia del prodotto:

- acido trans retinoico (tretinoina)
- 17 alfa estradiolo
- etinilestradiolo
- estrone
- melatonina
- idrocortisone butirrato
- ketoconazolo
- ciproterone acetato
- progesterone
- spironolattone
- acido azelaico
- finasteride
- caffeina

ecc

Il ruolo del farmacista sarà quello di allestire la preparazione galenica garantendo la migliore compliance del paziente, tenendo conto delle diverse condizioni di solubilità e stabilità.

Scopo del mio lavoro è stato quello di realizzare la seguente preparazione, proposta dal Dott. D. Campo, medico tricologo:

Minoxidil 5%

Idrocortisone butirrato 0,08%

Ciclosilicone pentamero 16%

Alcool 96 q.b.a 100 ml

Posologia: 1 ml due volte al dì su cuoio capelluto asciutto

Tale preparazione, così come è proposta, non consente la completa solubilizzazione del minoxidil. Essa, infatti, si discosta dalle formulazioni standard per l'assenza del glicole propilenico che, pur essendo il solvente d'elezione per il minoxidil, può portare a fenomeni di irritazione cutanea in alcuni soggetti sensibili. Inoltre lascia una sensazione di capello unto non gradevole, che può ridurre la compliance del paziente.

#### PREPARAZIONE DELLA FORMA FARMACEUTICA

Prima di procedere con l'allestimento della preparazione, è necessario effettuare alcune importanti considerazioni:

- il minoxidil è molto solubile in glicole propilenico, solubile in etanolo e scarsamente solubile in acqua. I solventi, se utilizzati in adeguato rapporto tra loro, agiscono in maniera sinergica migliorando il processo di solubilizzazione;
- il ciclosilicone pentamero, aggiunto in quanto filmante e volatile, al fine di migliorare la texture e la compliance del paziente, non è un cosolvente, perciò il minoxidil (ed eventuali altri p.a.) dovrà solubilizzarsi nel solo alcool. Per questo sarà necessario ricorrere ad agenti solubilizzanti al fine di mantenere in minoxidil in soluzione;
- per diversi motivi è necessario evitare l'utilizzo di acqua in questa formulazione: è richiesta un'elevata concentrazione di minoxidil, di cui l'acqua non è solvente d'elezione; non è presente un altro p.a. miscibile in acqua; il ciclosilicone pentamero è una sostanza idrofoba, perciò si determinerebbe una separazione di fase; il grado di penetrazione delle soluzioni di minoxidil cala quanto maggiore è l'acqua presente, a causa dell'alta tensione superficiale;
- evitare l'utilizzo del minoxidil solfato, seppur più solubile: il minoxidil base garantisce preparazioni più stabili e meglio assorbite (oltre al fatto che il minoxidil solfato non è presente in nessuna farmacopea; è una sostanza spesso certificata solo ad uso tecnico, quindi il farmacista la utilizza sotto propria responsabilità);
- al fine di migliorare la solubilità, sarà necessario lavorare sotto agitazione e utilizzando calore, circa 70°C (attenzione però all'evaporazione dell'alcol in fase di lavorazione, che determina un aumento di concentrazione di minoxidil con conseguente precipitazione)
- al fine di evitare l'innescò di precipitazione in soluzioni vicine alla saturazione (come in questo caso), ricorrere alla filtrazione con carta da filtro, come indicato in BP.

Il ciclosilicone pentamero viene spesso utilizzato in formulazioni che rappresentano una valida alternativa all'utilizzo del glicole. E' un silicone volatile, non polare, a bassa viscosità, insolubile in acqua ma completamente miscibile negli alcoli inferiori. Migliora la texture e la gradevolezza della lozione in quanto, essendo volatile, non lascia residui sul cuoio capelluto. Per lo stesso motivo favorisce la penetrazione del principio attivo, in quanto a seguito di evaporazione aumenta la concentrazione di minoxidil sulla cute con conseguente aumento della velocità di permeazione. Anche la natura lipofila del ciclosilicone pentamero, ha un effetto importante ovvero di dissoluzione sulla matrice lipidica della pelle con un'azione favorevole sulla penetrazione cutanea per rottura dello strato corneo.

Come detto precedentemente, però, il ciclosilicone pentamero di fatto non è un cosolvente. Come tenere, dunque, in soluzione il minoxidil senza utilizzare il glicole? Uno spunto può venire dalla formulazione "Minoxidil spirito per capelli" della DAC, in cui è riportato l'utilizzo del Macrogol-40-glicerolidrossistearato, o anche Cremophor RH40.

### **Minoxidil spirito per capelli (DAC)**

	2%	5%
Minoxidil	2 g	5 g
Isopropil palmitato	1 g	5 g
Macrogol-40-gliceroidrossistearato	2,5 g	2 g
Glicole propilenico	7,5 g	15 g
Alcool 70%	qb a 100 g	qb a 100 g

Il Cremophor RH40 è un solubilizzante riportato nella Ph.Eu 6 ed., emulsionante, bagnante e solubilizzante non ionico con HLB tra 14 e 16, solubile, tra gli altri, in etanolo. Inoltre è necessario aggiungere un solubilizzante tipo Tween 20, con HLB circa 17, che possa agire in modo sinergico con Cremophor RH 40.

Il primo tentativo è stato realizzato con la seguente formulazione:

Minoxidil 5 g  
Idrocortisone butirrato 0,08 g  
Ciclosilicone pentamero 16 g  
Cremophor RH 40 1 g  
Tween 20 1 g  
Alcool 96 qb a 100 ml

Procedura: sciogliere il Cremophor e il Tween in alcol, portando tutto a 70 gradi a bagnomaria al fine di favorire la solubilizzazione del minoxidil, aggiunto poco alla volta e sotto agitazione. Filtrare con carta da filtro e una volta fatto freddare, sempre sotto agitazione, sciogliere l'idrocortisone butirrato e infine, a filo, il ciclosilicone pentamero.

Criticità riscontrate: dopo pochi minuti dall'aggiunta del minoxidil, tenuto sotto agitazione, si è formata una condensa sulle pareti del becker, con perdita parziale di alcol e p.a. Seppur minima, la perdita di alcol per evaporazione ha aumentato di fatto la concentrazione di minoxidil. La soluzione diventa opalescente e infine il p.a. precipita dopo qualche minuto, pur mantenendo sotto agitazione.

Si è reso opportuno, dunque, il ricorso ad alcuni aggiustamenti, nella formulazione e nella procedura. Un secondo tentativo è stato fatto aumentando le quantità di Cremophor e di Tween:

Minoxidil 5 g  
Idrocortisone butirrato 0,08 g  
Ciclosilicone pentamero 16 g  
Cremophor RH40 2,5 g  
Tween 20 2,5 g  
Alcol 96 q.b. a 100 ml

Contrariamente a quanto fatto in precedenza, inoltre, si è fatto ricorso all'utilizzo di un agitatore magnetico con piastra riscaldante, che ha consentito di lavorare in maniera riproducibile tenendo sotto controllo la temperatura e garantendo una continuità nell'agitazione per tutto il tempo necessario.

Procedura: solubilizzare Cremophor RH40 e Tween 20 in alcol, portare a temperatura a 70°C su piastra riscaldante (segnare il livello di liquido sul becker per reintegrare in seguito

eventuali perdite di alcol); sotto agitazione, aggiungere poco alla volta il minoxidil (dapprima la soluzione resterà limpida, ma con la progressiva aggiunta di p.a. si verifica un evidente intorbidimento).

Non essendo presente acqua non sarebbe necessario correggere il pH per assicurare la stabilità del minoxidil (pH=6). Tuttavia, per evitare qualsiasi interferenza, acidificare (ad es. con acido acetico).

Mantenere sotto agitazione: dopo diversi minuti la soluzione torna limpida. Spegnerne la piastra riscaldante e filtrare la soluzione con carta da filtro. Riportare sotto agitazione e aggiungere, una volta raffreddata la soluzione, idrocortisone butirrato e ciclosilicone pentamero a filo.

Tenere sotto controllo la soluzione: può accadere che dopo alcuni minuti diventi opalescente.

Osservazione: a seguito della filtrazione è possibile notare la presenza di una consistente quantità di residuo sulla carta da filtro oltre che sul becker, di cui non è possibile stimare la natura, né soprattutto la quantità esatta.

Al fine di evitare l'intorbidimento, così, decido di operare diversamente, prolungando il tempo di riscaldamento e agitazione della soluzione (circa 40 minuti).

Questo richiede naturalmente molta attenzione nel reintegrare l'alcol perso.

Lascio raffreddare la soluzione (sempre sotto agitazione) e quando si raggiunge temperatura ambiente, filtro la soluzione e aggiungo l'idrocortisone butirrato senza mai spegnere l'agitatore magnetico. Una volta solubilizzato aggiungo molto lentamente, goccia a goccia, il ciclosilicone pentamero.

Tutti questi accorgimenti hanno consentito di ottenere il risultato desiderato.

## CONCLUSIONE

La realizzazione di una soluzione di minoxidil 5% senza glicole propilenico richiede una procedura definita e accurata.

Il ricorso a Cremophor RH40 e Tween 20 ha consentito di solubilizzare il minoxidil nonostante la mancanza del solvente di elezione: la scelta dei due componenti è avvenuta tenendo conto di formulazioni già esistenti (vedi DAC) e valori di HLB.

Lavorare con agitatore magnetico si è reso necessario per mantenere a lungo sotto agitazione la soluzione e a temperatura controllata, cosa altrimenti non realizzabile effettuando l'agitazione a mano. In altre parole, ciò ha consentito di rendere l'operazione riproducibile.

La texture della soluzione risulta decisamente migliore e più gradevole rispetto alle lozioni contenenti glicole propilenico: svanisce l'effetto untuoso a favore di una potenziale maggiore compliance.

## ETICHETTA

Farmacia Ninfa Dott.ssa Bellotti Lucia  
via Corana snc Doganella di Ninfa (LT)  
tel 06.9601047

Dott. Mario Rossi

Minoxidil 5 g  
Idrocortisone butirrato 0,08 g  
Ciclosilicone pentamero 16 g  
Cremophor RH 40 2,5 g  
Tween 20 2,5 g  
Acido acetico  
Alcol 96 qb a 100 ml

M. \_\_\_\_\_  
P+l. \_\_\_\_\_  
S. \_\_\_\_\_  
R. \_\_\_\_\_

Tot. + iva 10%= Euro \_\_\_\_\_

Posologia: 1 ml due volte al dì su cuoio capelluto asciutto

### USO ESTERNO

Tenere fuori dalla portata dei bambini

Conservare in recipiente ben chiuso e lontano da fonti di calore

### VALIDITA'

NBP: "Formulazioni solide, liquide non acquose o con un contenuto alcolico non inferiore al 25%: non oltre il 25% del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati; tale periodo non può comunque superare i 6 mesi"

### BIBLIOGRAFIA

- Handbook of Pharmaceutical Excipients 7th Ed.
- Farmacopea Ufficiale Italiana XII Ed. e NBP
- Medicamenta
- Aggiornamento della Tariffa Nazionale per la vendita al pubblico dei Medicinali, DM 22 settembre 2017