



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria Sofia São Braz Rabaça

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dermatological and Cosmetic Applications of Cyclodextrins” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. António Lucas Nunes, da Dra. Cidália Roxo e do Professor Doutor Francisco Veiga apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Maria Sofia São Braz Rabaça

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dermatological and Cosmetic Applications of Cyclodextrins” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. António Lucas Nunes, da Dra. Cidália Roxo e do Professor Doutor Francisco Veiga, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Eu, Maria Sofia São Braz Rabaça, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014204110, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dermatological and Cosmetic Applications of Cyclodextrins” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de setembro de 2019.

Maria Sofia São Braz Rabaça

(Maria Sofia São Braz Rabaça)

À minha família,  
Aos meus amigos,  
Ao Daniel:  
Obrigada.

## ÍNDICE

### PARTE A – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1. Contextualização do estágio.....	7
2. Contextualização do projeto.....	7
3. Objetivo.....	9
4. Métodos.....	10
4.1. Caracterização física.....	12
4.2. <i>Spray performance</i> .....	15
4.3. Estudos de pré-estabilidade.....	17
5. Análise SWOT.....	19
5.1. Pontos Fortes.....	19
5.2. Pontos Fracos.....	20
5.3. Oportunidades.....	21
5.4. Ameaças.....	21
6. Conclusão.....	22
7. Referências Bibliográficas.....	22

### PARTE B – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. Abreviaturas.....	24
2. Contextualização do estágio.....	25
3. Análise SWOT.....	26
3.1. Pontos Fortes – STRENGTHS.....	26
3.2. Pontos Fracos – WEAKNESSES.....	28
3.3. Oportunidades – OPPORTUNITIES.....	29
3.4. Ameaças – THREATS.....	31
4. Conclusão.....	32
5. Referências Bibliográficas.....	32

### PARTE C – MONOGRAFIA "DERMATOLOGICAL AND COSMETIC APPLICATIONS OF CYCLODEXTRINS"

Abbreviations.....	34
Abstract.....	35
Resumo.....	36
1. Introduction.....	37

2. Cyclodextrins: structure, properties and the resulting complexes .....	38
3. Dermatological formulations containing cyclodextrins.....	39
3.1. Advantages of cyclodextrins for dermatological applications .....	39
3.1.1. Stabilization of the active ingredient.....	39
3.1.2. Tolerance improvement of the active ingredient.....	40
3.1.3. Protection of the active ingredient.....	40
3.1.4. Solubilization of the active ingredient .....	41
3.1.5. Organoleptic characteristics improvement .....	41
3.1.6. Formulation improvement.....	42
3.1.7. Cutaneous absorption increase/decrease .....	42
3.2. Dermopharmaceutical formulations containing cyclodextrins .....	44
3.2.1. Psoriasis .....	44
3.2.2. Acne.....	44
3.2.3. Dermatitis.....	45
3.2.4. Microbial skin diseases.....	46
3.2.5. Wound healing .....	47
3.2.6. Onychomycosis.....	48
3.2.7. Skin cancer .....	48
3.3. Cosmetic formulations and ingredients containing cyclodextrins .....	52
3.3.1. Anti-aging skin care .....	52
3.3.2. Sunscreens.....	53
3.3.3. Deodorants and antiperspirants.....	54
3.3.4. Shampoos .....	54
3.3.5. Fragrances.....	55
4. Safety of cyclodextrins for dermatological applications: regulatory and toxicological aspects.....	58
5. Conclusion and future perspectives.....	59
6. References.....	61

# **PARTE A**

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

## **I. Contextualização do estágio**

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, este relatório foi escrito de acordo com o trabalho realizado na Bluepharma - Indústria Farmacêutica, S.A., durante o meu estágio curricular.

A Bluepharma Indústria Farmacêutica SA foi fundada em fevereiro de 2001 na sequência da aquisição de uma unidade industrial pertencente à multinacional alemã Bayer e, como Indústria Farmacêutica, a Bluepharma é muito regulada, tendo objetivos muito claros e distintos no que toca a toda a cadeia de valor do medicamento. A base desta cadeia de valor está centrada na Investigação e Desenvolvimento de novos fármacos, com o objetivo de inovar e poder trazer melhorias na qualidade de vida da população. A Bluepharma intervém em toda a cadeia de valor do medicamento, com atividade de produção de medicamentos próprios e para terceiros e com a comercialização de medicamentos genéricos.<sup>(1)</sup>

Para a realização deste estágio, além de ter a oportunidade de alargar os meus conhecimentos no que toca à farmácia de oficina, tive a possibilidade de complementar esta aprendizagem com a realização de um estágio em Indústria Farmacêutica, durante 3 meses. O facto de ter abordado diversos temas nesta área durante o meu percurso académico, fez com que surgisse o interesse em perceber melhor como funciona e entender, por mim, o caminho que os medicamentos fazem antes de chegarem até nós. Posto isto, durante os 3 meses, estive a colaborar com o departamento de Investigação e Inovação, sob orientação do Dr. António Lucas Nunes, mais propriamente no sector de Investigação e Inovação Tecnológica, estando presente no apoio à caracterização física de formulações.

## **2. Contextualização do projeto**

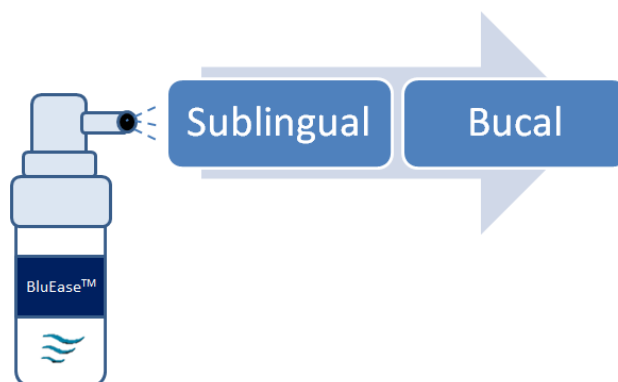
O departamento de Investigação e Inovação está subdividido em cinco sectores, que se encontram em constante comunicação:

- ❖ Assuntos Científicos;
- ❖ Estratégia de Inovação;
- ❖ Investigação e Inovação Tecnológica;
- ❖ Investigação e Desenvolvimento Analítico;
- ❖ Assuntos Médicos.

Fazendo parte do sector de Investigação e Inovação Tecnológica, cujo principal foco é o desenvolvimento de novas tecnologias/produtos inovadores, o projeto onde estive envolvida



tem como objetivo desenvolver novas formas farmacêuticas para a administração bucal de agentes bioativos através da pulverização via *spray* de uma solução ou suspensão.



**Figura I** Tecnologia para administração oral de agentes bioativos

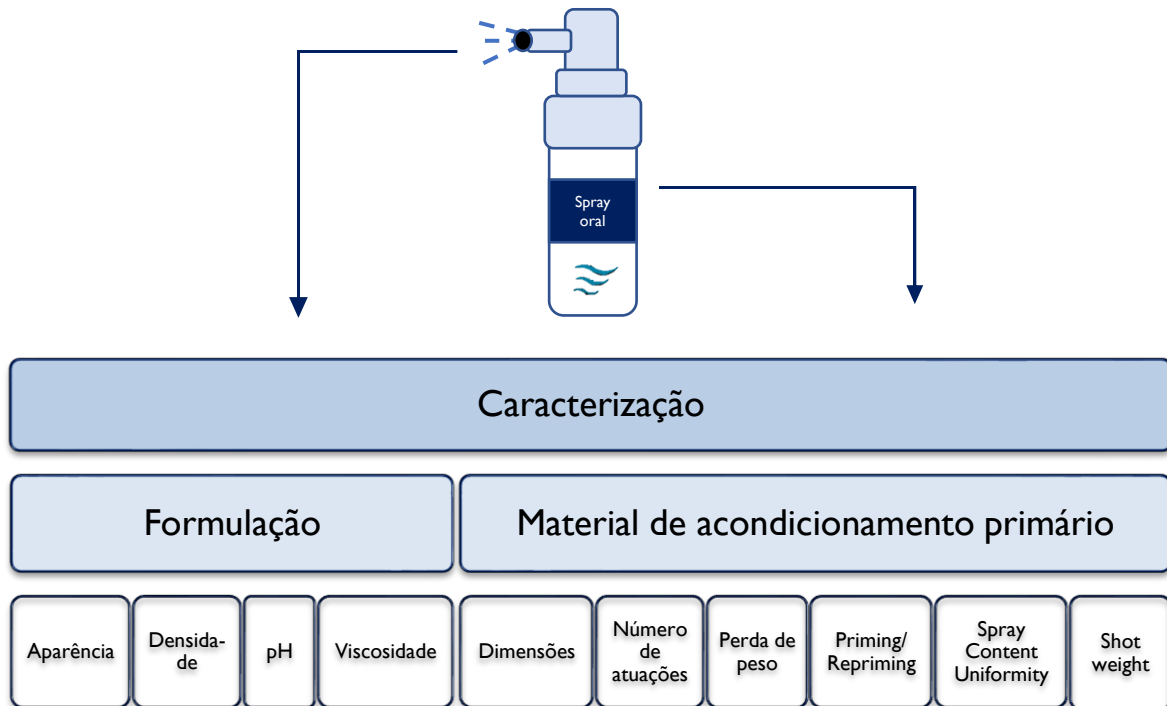
Esta é uma tecnologia versátil de entrega de fármacos através da mucosa oral, apresentando inúmeras vantagens no que toca à sua segurança, *performance* e conveniência de uso.<sup>(2)</sup>

O projeto em que estive envolvida tem por base uma solução de pulverização bucal constituída por uma formulação líquida não estéril, que inclui o princípio ativo e matérias-primas, e o material de acondicionamento primário, no qual se incluem os frascos e as bombas de pulverização (*spray*). Com o objetivo de proceder à sua correta caracterização, surge a necessidade de realização de diversos testes farmacotécnicos e físico-químicos, cujos métodos utilizados muitas vezes são recomendados ou vêm especificados nas farmacopeias e nas “*guidances*” farmacêuticas das principais autoridades do medicamento.

Para além dos testes de caracterização física e de *spray performance*, houve a necessidade também de se realizar estudos de pré-estabilidade, onde o produto é colocado em diferentes condições de temperatura e humidade, previamente estabelecidas, durante períodos de tempo suficientes de modo a originar resultados que possam comprovar (ou não) a estabilidade do produto em análise.

### 3. Objetivo

O objetivo do trabalho que realizei na Bluepharma passou pela caracterização dos dois componentes do produto a ser desenvolvido: a formulação e o material de acondicionamento primário. A figura 2 faz referência aos diferentes testes realizados durante o meu estágio. Note-se que para a caracterização do produto, existem outros testes que foram realizados e que ajudaram a definir a especificação do produto em questão.



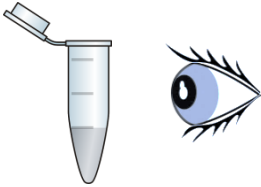


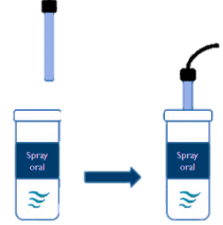
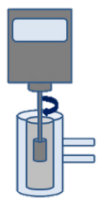
**Figura 2** Esquema geral dos testes de caracterização da formulação e do material de acondicionamento primário

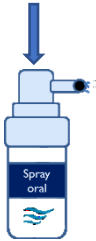
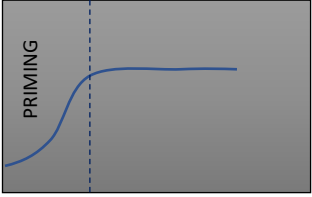
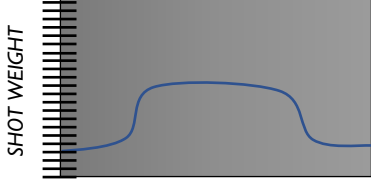
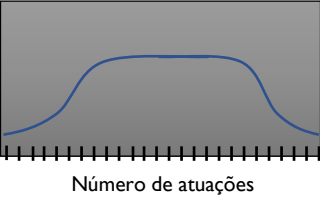
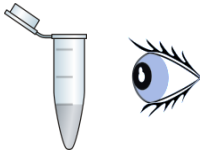
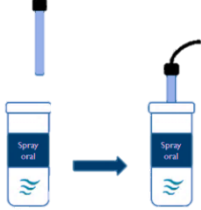

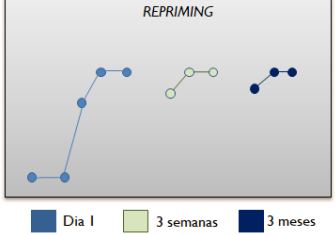
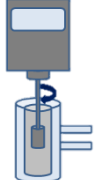
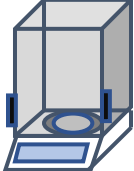
#### 4. Métodos

Os testes realizados, baseados em documentos oficiais como a Farmacopeia Europeia (*European Pharmacopoeia*) e a USP (*United States Pharmacopoeia*), podem ser divididos em três grupos conforme o objetivo do seu estudo: caracterização física, *spray performance* e estudos de pré-estabilidade.

Os testes utilizados para a caracterização encontram-se sumariados na tabela seguinte.

**Tabela I** Métodos de caracterização utilizados

Métodos de caracterização	Teste	
Caracterização física	Aparência	
	Densidade	 Picnómetro de líquidos
	Dimensões	 Craveira digital
	pH	 Eléctrodo de superfície
	Viscosidade	 Viscosímetro rotacional

<p><b>Spray performance</b></p> 	<p>Priming</p> 
	<p>Shot weight</p> 
	<p>Número de atuações</p> 
<p><b>Estudos de pré-estabilidade</b></p>	<p>Aparência</p> 
	<p>pH</p>  <p>Eléctrodo de superfície</p>
	<p>Repriming (em estabilidade)</p>   <p>■ Dia 1   ■ 3 semanas   ■ 3 meses</p>
	<p>Viscosidade</p>  <p>Viscosímetro rotacional</p>
	<p>Perda de peso (em estabilidade)</p>  <p>Balança analítica</p>

#### 4.1. Caracterização física

- ❖ Aparência: Tem como objetivo avaliar a presença/ausência de cor e de partículas. As amostras em análise são comparadas com uma escala de cores, cuja especificação vai de transparente a amarelo claro.
- ❖ Densidade: Teste realizado com o objetivo de converter o volume da formulação em massa, de forma a controlar o processo de enchimento do recipiente com a formulação em estudo. Para isso, é utilizado um picnómetro de líquidos e, à mesma temperatura (25°C), a densidade da formulação é comparada com a densidade da água. O cálculo da massa é obtido através da seguinte equação:

$$\rho = \frac{m}{V}$$

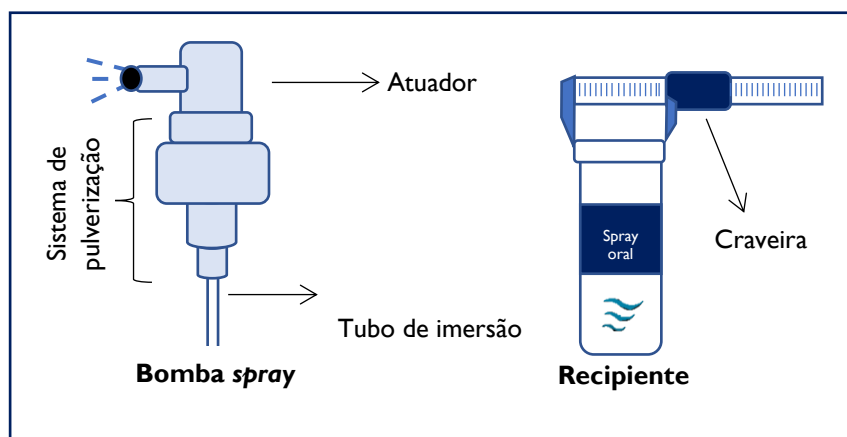
Primeiramente o picnómetro vazio deve ser pesado. De seguida, colocar a água a 25°C (recentemente fervida) dentro do picnómetro e limpar o excedente. Pesar de novo o picnómetro com a água, seguido de secagem na estufa a 60°C, durante cinco minutos. Esperar que fique à temperatura ambiente e colocar a formulação dentro do picnómetro. Colocar num copo com água a 25°C, durante cinco minutos. Pesar o picnómetro cheio com a formulação. Por último, limpar com etanol, submeter a pressão de ar e colocar na estufa.



**Figura 3** Representação esquemática do modo de utilização de um picnómetro de líquidos

- ❖ Caracterização do material de acondicionamento primário - dimensões: A avaliação das dimensões foi realizada no material de acondicionamento. Este parâmetro, medido através de uma craveira calibrada, serviu para confirmar os valores facultados pelo fornecedor.

O sistema de acondicionamento primário da formulação é constituído por duas partes diferentes: a bomba *spray* e o recipiente.



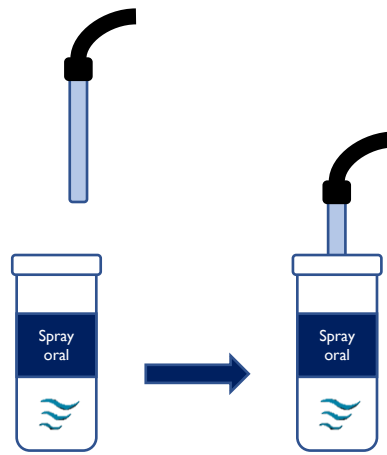
**Figura 4** Estrutura do *spray device*: Bomba *spray* + Recipiente. A bomba *spray* é constituída pelo atuador, pelo sistema de pulverização e pelo tubo de imersão.

- ❖ **pH:** É importante conhecer as características do local onde o fármaco vai ser administrado, uma vez que os valores de pH não são os mesmos. Visto que o produto a ser desenvolvido tem como objetivo ser aplicado na cavidade bucal, o pH da formulação deve estar dentro dos valores de tolerabilidade do local. O pH além de ser um indicador de estabilidade da composição, pode ser importante para garantir a solubilização da substância ativa ou mesmo promover a absorção no local de deposição da composição. A tabela seguinte resume o pH de alguns locais alvo de entrega de fármacos<sup>(3)</sup>.

**Tabela 2** pH de alguns locais alvo de entrega de fármacos

Local alvo de entrega de fármacos	pH local
Cavidade oral	5.8-7.6
Estômago	1.0-3.0
Intestino delgado	3.0-4.0
Intestino grosso	4.0-6.0
Reto	5.0-6.0

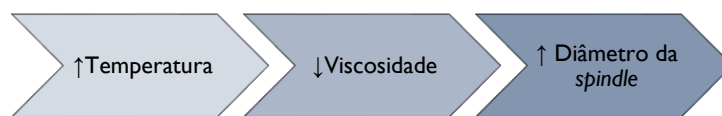
Antes da medição do pH através do elétrodo de superfície, este deve ser corretamente calibrado com soluções padrão previamente preparadas. Colocar diretamente dentro do recipiente, esperar que o pH estabilize e registrar o valor.



**Figura 5** Representação esquemática da medição do pH diretamente no recipiente, utilizando um eletrodo de superfície

- ❖ **Viscosidade:** a viscosidade é um teste realizado na formulação que permite avaliar a resistência que o fluido oferece ao movimento. Este parâmetro depende muito da temperatura a que se encontra: quanto maior for a temperatura, menos viscoso está o líquido.

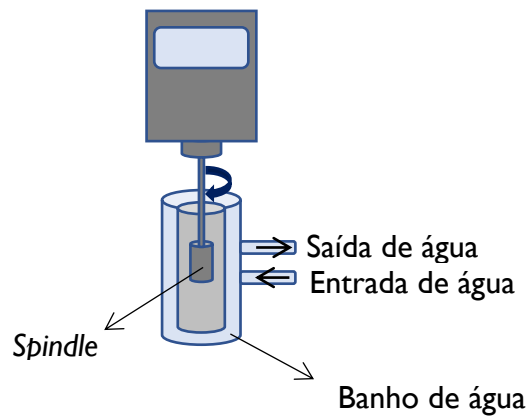
Para a realização deste teste é utilizado um viscosímetro rotacional, cuja *spindle* acoplada é dependente da viscosidade e da quantidade de formulação a utilizar.



**Figura 6** Representação esquemática das variáveis a avaliar para escolha da *spindle* a utilizar na medição da viscosidade

Depois de nivelar o viscosímetro e de realizar o auto zero, deve verificar-se se a *spindle* escolhida para a realização do método está perfeitamente limpa e pronta para ser adaptada ao aparelho. Colocar a amostra em análise no sítio destinado para o efeito e verificar se a *spindle* está em contacto até à marca (ponto de imersão). Escolher os parâmetros corretos de velocidade de rotação e realizar a medição (por exemplo: 50 rpm, 60 rpm, 100 rpm).

Como a viscosidade está muito dependente da temperatura, esta deve ser controlada para estar constante dentro do intervalo de  $21.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . O set de *spindles* para volumes reduzidos, está preparado para a necessidade de acoplar um banho de água, como objetivo de controlar a temperatura.



**Figura 7** Viscosímetro rotacional com set de spindles para volumes reduzidos

#### **4.2. Spray performance**

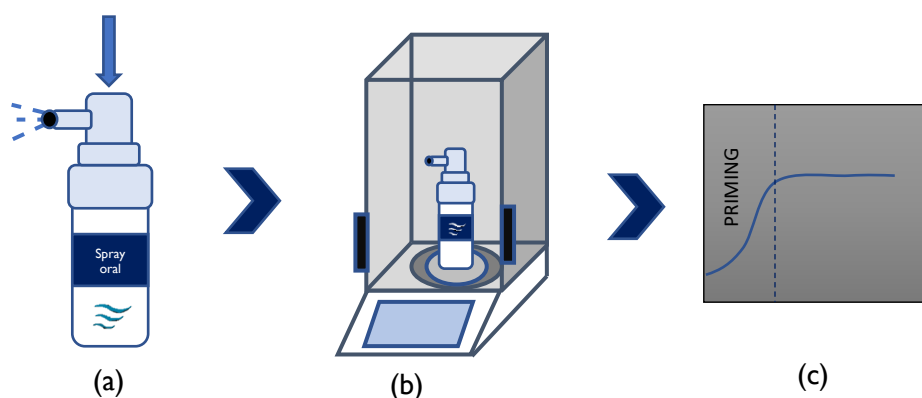
A avaliação do comportamento do spray permite-nos perceber o seu modo de atuação, nomeadamente o número de atuações necessárias até que liberte a quantidade esperada de formulação (também chamado de *priming*), a quantidade de formulação que liberta em cada atuação e o número de doses úteis que consegue libertar.

Os testes realizados no material de acondicionamento primário (bomba spray + frasco recipiente) foram realizados de maneira a se comparar pulverizações manuais e controladas. Assim, e com o objetivo de perceber a variabilidade dos resultados consoante a pessoa que os realizou, um equipamento especializado - o *Texture Analyser* - foi utilizado de forma a automatizar e controlar o processo de pulverização do produto.

Em baixo estão representados alguns testes que foram efetuados, no sentido de avaliar o seu comportamento.

- ❖ ***Priming***: Quantidade de vezes que é necessário premir o spray até que a quantidade de formulação que sai é a correta (quantidade alvo) e pode/deve ser utilizada pelo consumidor. No geral, as primeiras atuações realizadas libertam quantidades residuais de formulação. O objetivo deste estudo é perceber o seu número exato e poder informar o utilizador, através do rótulo, do número de borrifadelas que deve rejeitar antes de o poder utilizar.





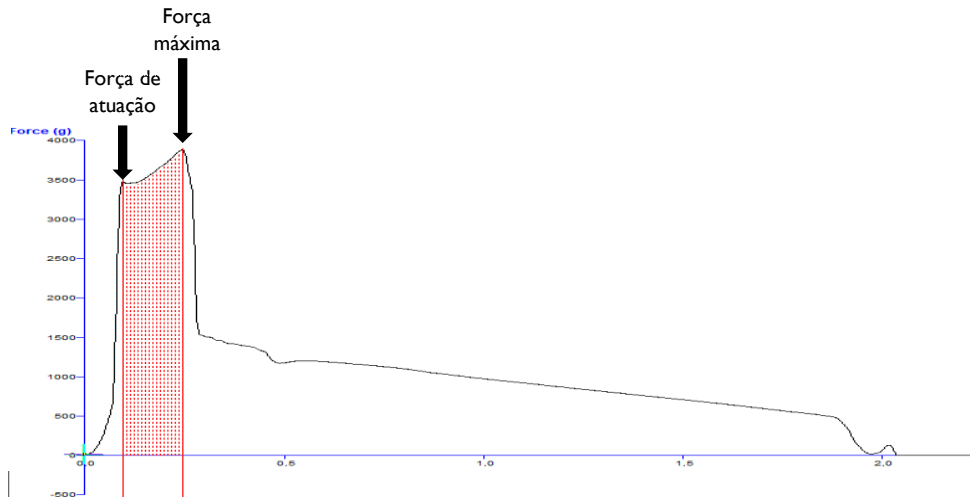
**Figura 8** Representação esquemática do procedimento a efetuar na realização do teste de *priming*: (a) Atuação no *spray device*; (b) Pesagem na balança analítica após cada atuação; (c) Obtenção do gráfico dos resultados

Na avaliação deste parâmetro foi utilizado o *Texture Analyser*, ao qual foi acoplada uma célula de carga de 30 kg e uma sonda P25 mm. Após calibração da força e da altura do aparelho, foram realizadas as medições. Depois de cada atuação, pesar na balança analítica, de forma a obter informação sobre o número de doses a descartar.

- ❖ ***Shot weight***: Através deste teste conseguimos avaliar a dose de formulação que é libertada em cada atuação, com a ajuda de uma balança analítica. Por ter várias variáveis que podem afetar os resultados, nomeadamente o tipo de bomba *spray* utilizada e o modo de atuação (manual ou automático), devemos tê-las em consideração aquando a retirada das conclusões.

O procedimento do método manual é mais simples que o método automático. No entanto, os resultados apresentam uma maior variabilidade, uma vez que a força utilizada para cada atuação nem sempre é a mesma (depende de pessoa para pessoa).

Se o método escolhido for o automático, é acoplada ao *Texture Analyser* uma célula de carga de 30 kg e uma sonda P25mm, procedendo como referido anteriormente. Neste caso, para além de concluirmos acerca da dose de formulação libertada em cada atuação, também podemos concluir acerca da força de atuação inicial que o aparelho realiza na bomba *spray* (ActF) e da força máxima de atuação (MaxF). A força de atuação (ActF) diz respeito à força necessária para que ocorra a libertação inicial de formulação. Esta força está representada no primeiro pico existente no gráfico. O pico da força máxima (MaxF) revela a máxima força aplicada no *spray* durante a libertação de formulação. Este parâmetro está dependente não só da constituição da formulação, como também do material de acondicionamento primário utilizado e do *design* da bomba.



**Figura 9** Representação gráfica da força de atuação (ActF) e da força máxima aplicada no spray (MaxF)

- ❖ Número de atuações: O *spray* é testado efetuando atuações sucessivas até ao esgotamento da formulação. Os resultados obtidos fornecem-nos o número de atuações realizadas, demonstrando o perfil de libertação da formulação em estudo. Para a sua identificação, foi acoplada ao *Texture Analyser* a sonda P25 mm e a célula de carga de 30 kg.
  
- ❖ Spray Content Uniformity: Este método permite obter conclusões acerca da uniformidade de conteúdo. As atuações são realizadas de forma semelhante mas, em complemento, algumas são guardadas em frascos para posterior análise pela equipa analítica (no início, meio e fim). Com isto, avaliamos se o conteúdo da formulação libertada é uniforme, independentemente do número da atuação realizada. Ao *Texture Analyser* é acoplada a célula de carga de 30 kg e a sonda P25 mm. A realização deste teste já envolve análises químicas efetuados por outros colegas do grupo.

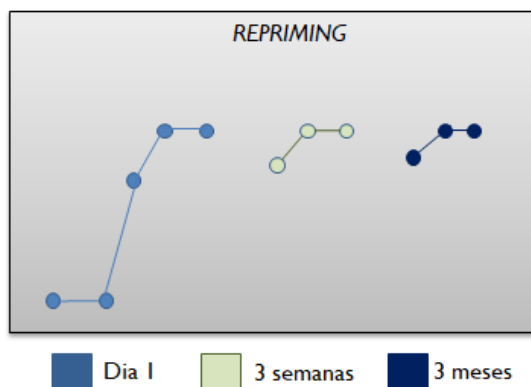
### 4.3. Estudos de pré-estabilidade

Como referido anteriormente, de forma a complementar e a reforçar os resultados da caracterização da formulação e do *spray* em si, foram realizados testes de pré-estabilidade.

Nestes testes, as amostras são colocadas em diferentes posições (vertical e horizontal), em diferentes câmaras com condições pré-definidas de temperatura e humidade, durante diferentes períodos de tempo (1 mês, 3 meses, 6 meses).

As amostras são colocadas em câmaras de 25°C/60% HR, em câmaras de 40°C/75% HR e em câmaras de 30°C/75% HR e, após alguns meses, são retidas e avaliadas de novo. Este procedimento tem como objetivo perceber se as conclusões retiradas previamente são as mesmas ou se houveram alterações significativas.

- ❖ Aparência: Através da análise da aparência conseguimos perceber se a formulação mudou de cor ou se apresenta partículas. Estes resultados permitem concluir a possível alteração de determinados componentes da formulação.
- ❖ pH: Após meses em estabilidade, o pH da formulação pode ter sido alterado, deixando de pertencer ao intervalo estabelecido como especificação do produto. Desta forma, a sua medição é essencial para perceber os impactos das diferentes temperaturas e humidades na formulação.
- ❖ Repriming: Após terem estado nas condições referidas, as amostras são retiradas das câmaras. O objetivo deste teste é perceber se, após determinado tempo em estabilidade, a quantidade de formulação libertada continua a pertencer ao intervalo considerado de doses úteis e corretas a administrar para surtir o efeito desejado.



**Figura 10** Representação esquemática dos resultados obtidos num teste de *repriming*

- ❖ Viscosidade: Alterações de viscosidade podem encapotar problemas de estabilidade da formulação. Deste modo, a viscosidade é medida de maneira a perceber se, após determinado tempo em estabilidade a viscosidade da formulação continua a pertencer ao intervalo considerado na especificação do produto. Da mesma maneira, alterações na viscosidade podem ter um impacto na *spray performance* do produto.

- ❖ Perda de peso: O objetivo deste teste é concluir se a embalagem de acondicionamento primário e a bomba *spray* utilizadas, conseguem evitar a evaporação dos componentes voláteis da formulação. Para isto, aquando a retirada das amostras das respetivas câmaras, são pesadas com o auxílio de uma balança analítica.

## 5. Análise SWOT

	Pontos Fortes	Pontos Fracos
Análise interna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formação individual</li> <li>• Melhoria contínua</li> <li>• Autonomia na realização de tarefas</li> <li>• Integração na equipa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duração do estágio</li> </ul>
	Oportunidades	Ameaças
Análise externa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aquisição de conhecimentos em Excel</li> <li>• Contacto com outros sectores</li> <li>• Subsídio de alimentação</li> <li>• Aquisição de conhecimentos sobre métodos de caracterização de preparações líquidas não estéreis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensa regulamentação da Indústria Farmacêutica</li> <li>• Competição existente na área</li> </ul>

### 5.1. Pontos Fortes

#### ❖ Formação individual

Um dos motivos da empresa se diferenciar é a constante formação que oferece aos seus colaboradores. No início do meu estágio, e dentro do plano de integração inicial, para além da visita às instalações da empresa, assisti a diversas formações com o objetivo de aprender o modo de funcionamento da Indústria Farmacêutica. Estas formações, de uma maneira geral, incidiram na farmacovigilância, nos assuntos regulamentares e na segurança no trabalho, e todos os colaboradores são chamados a assistir aquando a sua chegada à empresa.

No decorrer do estágio outras formações foram surgindo, mas mais focadas no departamento onde estive inserida.

### ❖ Melhoria contínua

A prática da melhoria contínua na empresa assenta em dois pilares: *lean 6 sigma* (L6S) e *Kaizen*. Estas metodologias representam temáticas de melhoria e de resolução de problemas que ajudam a diminuir erros e a maximizar a produtividade da empresa.

*Lean* representa a aplicação de medidas rápidas e *6 sigma* diz respeito à qualidade máxima, à diminuição da variabilidade de processo e à eliminação de defeitos. Juntas, têm como objetivos fazer melhor, com menos custo, trabalhando em equipa.

A metodologia com a qual tive mais contacto durante o meu estágio foi o *Kaizen*. Esta mudança para melhor (Kai = Mudar, Zen = Melhor)<sup>(4)</sup> foca-se na partilha de informações e tomada de decisões em equipa. Diariamente, existiram reuniões de departamento com o objetivo de partilharmos o planeamento das tarefas individuais, constrangimentos que tenham surgido na realização das tarefas e, muitas vezes, esta partilha com a equipa levou à resolução de problemas.

### ❖ Autonomia na realização de tarefas

Na minha chegada ao departamento fui logo dada a conhecer pelo meu orientador acerca do projeto em que ia trabalhar durante o meu estágio e acerca dos métodos utilizados na caracterização física de formulações. Depois deste enquadramento inicial, pude ajudar na execução de tarefas e fui ganhando aos poucos autonomia, aumentando a responsabilidade e confiança nas minhas capacidades.

### ❖ Integração na equipa

Na equipa do departamento de Investigação e Inovação está presente um ambiente descontraído e interativo, sempre com a seriedade que é necessária à realização de um bom trabalho. Este facto ajudou à minha integração na equipa, tendo encontrado alguém a quem pedir ajuda sempre que precisei.

## **5.2. Pontos Fracos**

### ❖ Duração do estágio

O facto de serem apenas 3 meses de estágio, impede que possamos contactar com mais áreas e departamentos dentro da Indústria Farmacêutica. Para além disso, a formação inicial existente é necessária para que consigamos exercer as tarefas a que somos propostos, e tendo

o estágio apenas a duração de 3 meses, a altura em que nos aproximamos do final coincide com a altura em que começamos a ganhar mais autonomia e a depositarem mais confiança no nosso trabalho.

### **5.3. Oportunidades**

#### ❖ Aquisição de conhecimentos em Excel

O Excel constituiu a base de apresentação dos resultados dos testes realizados. Durante o percurso académico não temos oportunidade de adquirir muitos conhecimentos neste programa, no entanto é um método muito utilizado em diversas áreas e é uma mais valia ter aprendido a trabalhar com ele.

#### ❖ Contacto com outros sectores

Em Indústria Farmacêutica é essencial que haja uma comunicação constante entre os diferentes sectores, de forma a aumentar a rapidez e eficiência dos resultados.

Durante o meu estágio pude trabalhar com pessoas de outros departamentos, nomeadamente do apoio ao galénico, que ajudaram na análise de resultados de alguns testes realizados à formulação e ao material de acondicionamento primário do nosso spray oral.

#### ❖ Subsídio de alimentação

Uma das vantagens que tive em relação a outros colegas que realizaram estágios curriculares noutras empresas foi o facto de ter tido subsídio de alimentação. Todos os dias me foi oferecido o almoço na cantina da Bluepharma.

#### ❖ Aquisição de conhecimentos sobre métodos de caracterização de preparações líquidas não estéreis

O foco do meu trabalho passou pela realização dos métodos de caracterização de preparações líquidas não estéreis. O projeto em que estive envolvida possibilitou-me pôr em prática muitos dos conhecimentos teóricos e teórico-práticos adquiridos durante todo o curso, e aprender acerca de muitos outros.

### **5.4. Ameaças**

#### ❖ Extensa regulamentação da Indústria Farmacêutica

Uma das características que difere a Indústria Farmacêutica de outras áreas é o facto de ser baseada numa extensa regulamentação que obriga a cumprir certos requisitos como as

Boas Práticas de Fabrico (GMP), basear-se em documentos oficiais como as Farmacopeias e as ISO's, tornando desafiante a entrada neste mundo que é a Indústria Farmacêutica.

❖ Competição existente na área

A Indústria Farmacêutica, centrada na investigação e no desenvolvimento, potencia a descoberta de novos fármacos e de novas tecnologias. A existência da atual competição e concorrência levam à necessidade da procura de uma melhoria contínua, no sentido de estar sempre na linha da frente da inovação.

## 6. Conclusão

A realização deste estágio foi uma experiência muito enriquecedora que me permitiu ter o meu primeiro contacto com o mundo do trabalho e crescer não só a nível pessoal como profissional. Apesar do que aprendemos na faculdade nos proporcionar uma boa base em inúmeras áreas, é na prática que as consolidamos e aprendemos a ganhar maiores responsabilidades.

A Bluepharma é uma indústria com elevado nível de exigência e notoriedade, apostando muito na formação dos seus colaboradores. O facto de ter integrado uma equipa de trabalho dinâmica também contribuiu para ter sido bem-sucedida nas tarefas que me propuseram realizar e para que visse na Indústria Farmacêutica uma possível saída profissional.

## 7. Referências Bibliográficas

- (1) **Bluepharma – Grupo Bluepharma.** [Acedido a 28 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
- (2) **Bluepharma – Tecnologias.** [Acedido a 28 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/files/blph/blphDevelopOralmucosal/>
- (3) **Viralkumar, F. P., Liu, F., & Brown, M. B. (2011)** . Advances in oral transmucosal drug delivery. Journal of Controlled Release, 153, 106-116.
- (4) **Kaizen Institute Portugal.** [Acedido a 29 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/home.html>

# **PARTE B**

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**



## **I. Abreviaturas**

**ANF** – Associação Nacional das Farmácias

**FSS** – Farmácia São Sebastião

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PVF** – Preço de Venda à Farmácia

## **2. Contextualização do estágio**

O presente relatório visa descrever o meu trabalho e conhecimentos adquiridos durante o estágio curricular na Farmácia São Sebastião (FSS), localizada na Avenida Elísio de Moura na cidade de Coimbra.

O estágio corresponde à unidade curricular final que faz parte do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), sendo uma etapa bastante importante do percurso académico, proporcionando o primeiro contacto com o mercado de trabalho e onde podemos consolidar conhecimentos que só com a experiência prática podem ser conseguidos.

Durante quatro meses tive a oportunidade de realizar as diversas tarefas que cabem ao farmacêutico comunitário, de forma exigente, uma vez que todos os conhecimentos e competências são colocados à prova. A farmácia comunitária corresponde a um local de prestação de cuidados de saúde bastante prestigiado, onde os utentes procuram aconselhamento qualificado, fazendo o farmacêutico, muitas vezes, o primeiro e o último contacto com o doente. Posto isto, a realização do estágio na FSS, proporcionou-me uma aprendizagem muito completa desde a aquisição, receção, armazenamento e dispensa de medicamentos. A minha orientadora de estágio, Doutora Cidália Roxo, permitiu-me contactar com processos respeitantes à gestão da farmácia, nomeadamente à seleção dos fornecedores, bem como o controlo dos produtos existentes na mesma. Ao fim de um mês a ter contacto com toda a logística que o trabalho em farmácia comunitária acarreta, iniciei o meu atendimento ao balcão onde adquiri e aprofundei conhecimentos no que toca à dispensa de medicamentos e ao relacionamento do farmacêutico com o utente.

### 3. Análise SWOT

Pontos Fortes – STRENGTHS	Pontos Fracos - WEAKNESSES
<ul style="list-style-type: none"><li>- Preparação de manipulados;</li><li>- Fidelidade dos utentes;</li><li>- Formação contínua;</li><li>- Determinação de parâmetros; bioquímicos e fisiológicos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ações de formação;</li><li>- Medicamentos esgotados.</li></ul>
Oportunidades - OPPORTUNITIES	Ameaças - THREATS
<ul style="list-style-type: none"><li>- Introdução no mercado de trabalho;</li><li>- Sistema informático Sifarma 2000®;</li><li>- Conferência e faturação de receituário;</li><li>- Programa Abem:.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Existência de espaços que dispensam MNSRM;</li><li>- Dispensa de medicamentos sem receita médica.</li></ul>

#### 3.1. Pontos Fortes – STRENGTHS

##### Preparação de medicamentos manipulados

A necessidade de personalizar produtos farmacêuticos medicamentosos para utentes ou doenças específicos envolve conhecimentos laboratoriais galénicos, tecnológicos, farmacológicos e dermofarmacêuticos, cuja prática necessita de uma garantia de qualidade, de segurança e eficácia. De acordo com a Portaria n°594/2004 de 2 de junho, medicamento manipulado é definindo como sendo “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”<sup>(1)</sup>. Assim, o cumprimento de todas as normas e procedimentos relativos à sua preparação deve ser garantido de modo a conferir a credibilidade e segurança, a par das especialidades farmacêuticas.

Na FSS tive a oportunidade de assistir e ajudar na preparação de manipulados, tendo sido na maioria cápsulas de ivermectina que, por ser um fármaco antiparasitário, é utilizado no tratamento da sarna. Também presenciei à manipulação de cápsulas de dapsona e pomada de enxofre, utilizadas no alívio de lesões cutâneas.

##### Fidelidade dos utentes

A principal vertente do trabalho do farmacêutico comunitário é o aconselhamento ao utente, tanto a nível de MSRM como de MNSRM e outros produtos de saúde existentes na farmácia. Assim, a capacidade de uma análise crítica para o aconselhamento ser feito da melhor forma é fulcral para que o utente se sinta à vontade de colocar as suas dúvidas e para que crie uma ligação de confiança com o farmacêutico. A comunicação é a base desta relação

farmacêutico-utente e é nesta capacidade comunicativa que se tem a possibilidade de chegar às pessoas e de as instruir, promovendo a saúde e a adesão à terapêutica.

Quando os farmacêuticos ganham esta confiança dos utentes, a lealdade dos mesmos para com a farmácia cresce. Foi o que aconteceu com os utentes da FSS que, pelos serviços prestados, veem nos farmacêuticos alguém a quem pedir ajuda quando necessitam e o facto da farmácia ter mudado de localização não fez com que os utentes habituais deixassem de a procurar.

### Formação contínua

O trabalho em farmácia comunitária é o oposto da monotonia. Todos os dias aparecem coisas novas, diferentes aconselhamentos a prestar aos utentes, em diferentes situações. Considero por isso que durante os quatro meses de estágio estive perante uma formação contínua, aplicando muitos dos conhecimentos adquiridos durante o curso.

Uma das principais tarefas realizadas no dia-a-dia é a encomenda de medicamentos e outros produtos de saúde, a sua receção e o seu armazenamento. Diariamente, de forma a manter os stocks mínimos dos produtos, são recebidas três encomendas automáticas da Plural, principal fornecedor da FSS. À parte destas, também são recebidas as encomendas manuais com produtos especificamente pedidos pelos utentes, com diversos fins. Quando estas encomendas chegam à farmácia, é necessário proceder à sua receção e posterior armazenamento, não esquecendo a verificação dos prazos de validade e dos PVP, de forma a poderem ser dispensados a quem deles precisa.

Foi a este trabalho de receção e armazenamento que dediquei os primeiros dias do meu estágio, necessários para que estivesse à vontade com os nomes e locais de armazenamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos aquando a chegada do momento do atendimento ao público.

### Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A maioria das pessoas que se dirigem à FSS tomam medicamentos para a tensão arterial e para a diabetes *mellitus*. Este facto leva à necessidade de um constante controlo destes parâmetros e os utentes deslocam-se muitas vezes à farmácia de forma a medir a tensão arterial, a glicemia e o colesterol. Vivemos num mundo onde cada vez mais se encontram pessoas com excesso de peso e problemas cardiovasculares, cabendo aos farmacêuticos um papel ativo na sociedade de forma a diminuir a sua incidência e de forma a controlar os já existentes.

Também o aconselhamento ao utente está presente no momento do controlo de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, incluindo o ensino da adoção de um estilo de vida saudável e ativo, bem como de uma alimentação e ingestão de líquidos adequada às necessidades básicas do organismo. Estas medidas não farmacológicas devem ser o primeiro passo de uma terapêutica correta e eficaz no combate a inúmeras doenças.

### **3.2. Pontos Fracos – WEAKNESSES**

#### Ações de formação

O aconselhamento ao utente deve ser o mais completo e personalizado possível, sendo para isso importante que o farmacêutico apresente vários conhecimentos detalhados e atualizados sobre os problemas de saúde existentes atualmente, novos medicamentos introduzidos no mercado, entre outros. A melhoria e o aperfeiçoamento das suas capacidades técnicas e científicas devem ser tidas em conta para poder desempenhar as suas funções de forma consciente.

Considero que presenciei poucas ações de formação no decorrer do meu estágio, pelo que o esforço do farmacêutico em tentar ultrapassar esta falta de informação é bastante importante, recorrendo a diferentes fontes de informação como plataformas online disponibilizadas, panfletos ou estudo de catálogos.

#### Medicamentos esgotados

Durante os últimos anos, a realidade socioeconómica do país tem vindo a ser alterada, com consequências diretas nas farmácias comunitárias e nas indústrias farmacêuticas, nomeadamente na redução do preço dos medicamentos, das margens dos distribuidores e das farmácias, bem como atrasos nos pagamentos, resultando na eliminação de grandes stocks<sup>(1)</sup>.

A venda de medicamentos para países onde são mais caros (Exportação Paralela), traz vantagens para as empresas em termos de lucro, mas pode ser responsável pela situação de medicamentos esgotados que atualmente se presencia<sup>(2)</sup>. Dado que o acesso aos medicamentos fica muito condicionado, pondo em causa terapêuticas e agravando problemas de saúde, a qualidade de vida dos utentes passa a estar em risco, constituindo um problema de Saúde Pública. Este facto pode prejudicar a farmácia, uma vez que os utentes ficam descontentes, acabando por “culpar” a própria farmácia sem perceber realmente o porquê do acontecimento.

### **3.3. Oportunidades – OPPORTUNITIES**

#### Introdução no mercado de trabalho

O estágio curricular é uma oportunidade muito útil que nos é proporcionada aquando a conclusão do MICE, uma vez que nos permite ter o primeiro contacto com o mercado de trabalho ainda enquanto estudantes. É uma mais valia porque podemos pôr em prática o que aprendemos durante o curso e ao mesmo tempo adquirir outros conhecimentos que só praticando se adquirem.

Saímos da faculdade com experiências profissionais, o que nos dias de hoje é muito valorizado quando pretendemos iniciar a prática profissional e nos queremos candidatar a algum cargo, o facto de termos tido a oportunidade de enriquecer o nosso currículo é bastante valorizada.

O ganho de competências e de responsabilidades, naturais da prática profissional, fazem com que terminemos o curso mais bem preparados para sermos incluídos com sucesso no mercado de trabalho.

#### Sistema informático - Sifarma 2000®

A informática, como ferramenta de gestão, é uma mais valia na realidade das farmácias, otimizando tempo e recursos, permitindo uma maior produtividade nas tarefas diárias. O Sifarma 2000® é a ferramenta utilizada na FSS para ajudar não só ao nível da gestão da farmácia (por exemplo na gestão de stocks e encomendas) como também ao nível do atendimento ao público. São inúmeras as funcionalidades deste programa informático, como é o caso da informação científica disponibilizada que serve de apoio ao farmacêutico quando este necessita de mais informações acerca do medicamento, incluindo as reações adversas, alertas para interações medicamentosas graves e permite confirmar se os produtos dispensados são os que vêm prescritos na receita médica eletrónica. Estas funcionalidades auxiliam no momento da dispensa dos medicamentos, uma vez que há pormenores que nos podem passar ao lado como o número de unidades da embalagem prescrita, diferentes dosagens, diferentes formas farmacêuticas, entre outros. No entanto, este tipo de erros ocorre atualmente nas receitas médicas manuais, uma vez que nas eletrónicas o sistema informático nos alerta caso esteja prestes a dispensar um medicamento errado ou fora do prazo de validade.

Por outro lado, este programa permite fazer o pedido e receção de encomendas, auxilia no controlo dos prazos de validade, histórico de vendas e stock dos produtos. A

definição de preços e de margens, bem como dos PVF's também pode ser controlada através do Sifarma 2000®.

O sistema permite incorporar os dados pessoais de cada utente, através de um consentimento informado, ficando registada toda a informação sobre o historial clínico e medicamentoso, ajudando no momento da dispensa dos medicamentos acerca do laboratório e do tipo de medicamento que costuma tomar. Também a associação com o cartão das Farmácias Portuguesas é uma funcionalidade do programa informático.

#### Conferência e faturação de receituário

A conferência e faturação de receituário constitui uma tarefa de extrema importância para a farmácia, avaliando se as receitas médicas foram aviadas e os medicamentos dispensados sem erros e com segurança para o utente. Por outro lado, também é importante de forma a garantir que a farmácia receba o reembolso total das participações feitas pelo estado dos medicamentos dispensados.

Pude observar a organização e conferência manual das receitas médicas, separadas de acordo com o organismo. Esta conferência é facilitada se no ato da dispensa estivermos atentos aos pormenores que devem constar na receita, como é o caso da data de prescrição, vinhetas do local de prescrição e do médico, assinatura do médico, número de beneficiário e organismo. O facto de ter tido a oportunidade de acompanhar esta atividade, permitiu-me ter um maior contacto com os diferentes organismos existentes e com os detalhes de cada receita médica.

#### Programa Abem:

A realidade do nosso país leva à necessidade de serem criados programas de apoio às pessoas mais carenciadas que não conseguem pagar a sua própria medicação. Foi com o mote de ajudar estas pessoas que uma associação de solidariedade social (Associação Dignidade), juntamente com as Cáritas Portuguesas, a Plataforma Saúde em Diálogo, a Associação Nacional das Farmácias (ANF) e a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, que nasceu o programa Abem: para recolha de fundos e contribuir para que os mais carenciados tivessem acesso à sua medicação<sup>(3)</sup>.

Quase diariamente pessoas com o cartão Abem: se dirigiram à FSS para levantar os seus medicamentos cuja participação é assegurada pelos diferentes doadores do programa, como a ANF, a apifarma, a BAYER, entre muitos outros.

### **3.4. Ameaças – THREATS**

#### Existência de espaços que dispensam MNSRM

Atualmente há cada vez mais estabelecimentos de venda de MNSRM, Dermofarmácia e Cosmética, produtos de emagrecimento, entre outros. Estas ameaças económicas diretas ao papel das farmácias na venda segura e correta dos mesmos, leva a que a responsabilidade socioprofissional do farmacêutico fique descredibilizada. A autorização de venda destes produtos possui consequências arrasadoras para os utentes podendo levar a uma automedicação irresponsável e incorreta com consequências de reações adversas não identificadas, contribuindo para uma sociedade mais ignorante e descuidada ao nível da saúde.

#### Dispensa de medicamentos sem receita médica

Também a venda de medicamentos sem receita médica corresponde a um problema de saúde pública, uma vez que a automedicação está cada vez mais a levar à toma descontrolada de medicação.

A resistência aos antibióticos é um problema atual e causado pela toma inconsciente dos mesmos. A crescente toma de medicação anti-depressiva, com a consequente habituação é também uma realidade e pude observar diversas vezes durante o meu estágio a quantidade de pessoas que se dirigem à farmácia sem receita médica, a afirmar que tomam certos medicamentos e que não podem passar sem eles. Cabe ao farmacêutico a não cedência de MSRMs sem a apresentação da prescrição correta e a instrução dos utentes acerca do porquê de não poderem ser dispensados.



#### 4. Conclusão

Após quatro meses a estagiar em Farmácia Comunitária posso concluir que esta grande vertente das Ciências Farmacêuticas interliga muitos conhecimentos e está enraizada nas necessidades da população. O dia-a-dia de vários utentes passa pela aquisição dos seus medicamentos na farmácia, colocando o farmacêutico em contacto com inúmeras e diversas situações. Esta realidade alterou a maneira como olhava para este setor, notando a importância que tem a realização do estágio em Farmácia Comunitária para a minha aprendizagem.

O facto de o podermos realizar permite que terminemos o curso com experiência não só ao nível da aquisição e dispensa de medicamentos, como também no relacionamento com os utentes, sendo este contato a base de todo o trabalho, contribuindo na melhoria da qualidade de vida da população.

Penso que o MICF, com a variedade de conhecimentos que nos permite adquirir ao longo do percurso, nos fornece as bases para que sejamos sucedidos e para que possamos escolher, dentro do vasto leque de opções, uma área que nos interesse e que nos motive a ter um papel ativo na sociedade.

Termino esta etapa com uma maior bagagem daquela com a qual comecei, e sabendo que a aquisição de conhecimentos não pode e não deve ficar por aqui.

#### 5. Referências Bibliográficas

- (1) **INFARMED**. [Acedido a 04 setembro 2019]. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)
- (2) SILVEIRA, J. – **A verdade sobre os medicamentos “esgotados”**. Público, 2012. [Acedido a 22 julho 2019]. Disponível na internet: <https://www.publico.pt/2012/08/03/jornal/a-verdade-sobre-os-medicamentos-esgotados-25009560>
- (3) **Abem Dignitude**. [Acedido a 21 julho 2019]. Disponível na internet: <https://abem.dignitude.org/>

# **PARTE C**

## **MONOGRAFIA**

### ***“DERMATOLOGICAL AND COSMETIC APPLICATIONS OF CYCLODEXTRINS”***

## **Abbreviations**

**CD** – Cyclodextrin

**CGTase** – Cyclodextrin glycosyltransferase

**DM- $\beta$ -CD** – Dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin

**EMA** – European Medicines Agency

**FDA** – Food and Drug Administration

**GMP** – Good Manufacturing Practice

**HP- $\beta$ -CD** – Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin

**HP- $\gamma$ -CD** – Hydroxypropyl- $\gamma$ -cyclodextrin

**Ph. Eur.** – European Pharmacopoeia

**RM- $\beta$ -CD** – Randomly methylated- $\beta$ -cyclodextrin

**SBE- $\beta$ -CD** – Sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin

**SC** – *Stratum corneum*

**USP** – United States Pharmacopoeia

**UV** – Ultraviolet

**$\alpha$ -CD** –  $\alpha$ -cyclodextrin

**$\beta$ -CD** –  $\beta$ -cyclodextrin

**$\beta$ -CD-MA** –  $\beta$ -cyclodextrin-methacrylate

**$\gamma$ -CD** –  $\gamma$ -cyclodextrin

## **Abstract**

Nanotechnology is a recent area focused on the transport of particles in the range of 1-1000 nm. The success of this scientific practice, involving design, synthesis and application of nanomaterials in biomedical functions, has led to investigations in the area of dermatology with the aim of developing formulations with enhanced permeation properties. In this context, the discovery and the interest in cyclodextrins (CDs) have been growing since the end of the 19<sup>th</sup> century. The efficiency of these cyclic oligosaccharides to encapsulate guest molecules, mask their physicochemical properties and, mostly, to allow hydrophobic substances pass through membranes, have been demonstrating the strong benefits that CDs can provide in several areas, particularly in the pharmaceutical and cosmetic industries. Since the skin is a membrane whose primary function is to protect the body from external and unwanted stimulus, the majority of the active ingredients cannot pass through it and alter its regular function. The skin is composed of many layers, being the *stratum corneum* (SC) the outermost layer and the first barrier CDs find when they're used for dermatological applications. Transport through this barrier happens by passive diffusion, and by transcellular, intercellular and appendageal routes. The strong capability of SC to produce and renew continuously its components makes difficult and challenging the purpose of therapeutic treatment or cosmetic of the active ingredients applied in dermatological products, as well as to overcome this barrier whose function is defend the skin from external agents. The advanced properties of CDs offer strong benefits to overcome these complications due to their unique capability to form host-guest inclusion complexes with several molecules. Such features allow active ingredients to cross the SC, with the advantage of being vectorized into the target site, while offering a biocompatible platform. In this paper, the advantages of CDs in the dermopharmaceutical and cosmetic fields will be described, showing that these versatile nanocarriers may be highly beneficial and promising in the treatment of dermatological illnesses and in the improvement of cosmetic products.

**Keywords:** cyclodextrin, dermatological, dermopharmaceutical, cosmetic, nanocarrier, safety

## Resumo

A nanotecnologia é uma área recente focada no transporte de partículas na faixa de 1-1000 nm. O sucesso desta prática científica, que envolve o desenho, síntese e aplicação de nanomateriais em funções biomédicas, tem levado a investigações na área de dermatologia com o objetivo de desenvolver formulações com propriedades de permeação melhoradas. Neste contexto, a descoberta e o interesse nas ciclodextrinas (CDs) tem vindo a crescer desde o final do século XIX. A eficiência destes oligossacarídeos cíclicos para encapsular moléculas hóspede, mascarar as suas propriedades físico-químicas e permitir, sobretudo, que substâncias hidrofóbicas passem através das membranas, têm demonstrado os enormes benefícios que as CDs podem oferecer em várias áreas, particularmente nas indústrias farmacêutica e cosmética. Como a pele é uma membrana cuja função principal é proteger o corpo de estímulos externos e indesejados, a maioria dos ingredientes ativos não podem passar através dela e alterar sua função regular. A pele é composta por várias camadas, sendo o estrato córneo (SC) a camada mais externa e a primeira barreira que as CDs encontram quando utilizadas para aplicações dermatológicas. O transporte por esta barreira ocorre por difusão passiva, e pelas vias transcelular e intercelular, e através dos anexos cutâneos. A forte capacidade do SC de produzir e renovar continuamente os seus componentes dificulta e desafia a finalidade do tratamento terapêutico ou cosmético dos ingredientes ativos aplicados em produtos dermatológicos, bem como de superar esta barreira, cuja função é defender a pele de agentes externos. As propriedades avançadas das CDs oferecem fortes benefícios para superar estas complicações devido à sua capacidade exclusiva de formar complexos de inclusão de moléculas hóspede-hospedeiro com várias moléculas. Tais características permitem que os ingredientes ativos atravessem o SC, com a vantagem de serem vetorizados para o local de destino, enquanto oferecem uma plataforma de natureza biocompatível. Nesta revisão de conjunto, as vantagens das CDs nos campos dermofarmacêutico e cosmético serão descritas, evidenciando que esses nanotransportadores versáteis podem ser fortemente benéficos e promissores no tratamento de doenças dermatológicas e na melhoria de produtos cosméticos.

**Palavras-chave:** ciclodextrina, dermatológico, dermofarmacêutico, cosmético, nanotransportador, segurança.

## **I. Introduction**

Since the discovery of CDs in 1891, their study and comprehension are increasingly as the knowledge and benefits of nanocarriers and target vectorization raise, in a level that CDs are now considered safe, biocompatible, and important in many areas, including pharmaceutical, cosmetic and food industries [1]. Currently, CDs are marketed in cosmetic and pharmaceutical formulations and there are more than 30 types of derivative CDs that can be used to enhance its properties [2].

Cosmetic and pharmaceutical industries use the advantages of CDs to innovate in their formulations and overcome some obstacles related with the transport of active ingredients through skin layers, improving their physicochemical and biological properties [3]. These cyclic molecules have the capacity of being used alone when the aim is to retain sebum molecules or odour particles, such as in shampoos and deodorants; or applied on the skin, complexed with active ingredients in formulations for the treatment of skin disorders.

CDs can have different functions and applications in the external parts of the human body, sufficient to be considered by the European Commission as cosmetic ingredients, included in cosmetic products [4]. They can retain guest molecules of different shapes and sizes in their cavities that become protected against environmental conditions. CDs encapsulation also reduces cutaneous penetration of the guest molecule leading to a decrease of the undesired side effects [5].

CDs are an advantageous way of carrying and delivering cosmetic active ingredients, contributing to the expansion of the use of cosmetic ingredients with pharmacological properties. “Cosmeceuticals” is a term used to describe the area that intersect both cosmetic and pharmaceutical fields, emerging in the use of cosmetic products with active ingredient benefits [6].

Several cosmetic products are produced in conventional dispersion systems like suspensions and emulsions, but the cosmetic perception changes from one person to another and their different expectations has led to investigators to produce new active agents and techniques. Dermal and topical delivery systems have the purpose of controlling active ingredients cutaneous penetration, their duration of action and their delivery on the target skin layer, improving stability of formulations and ensuring sustained release of the active ingredients. The main goal of these nanocarriers is to sustain and to obtain a target vectorization of the active ingredient in the desired layers of the skin where they are intended to produce an effect and their maintenance without entering in the systemic circulation, where

they could become toxic. An example are sunscreens that need to be retained on the external layer of the skin for the longest period possible, as well as antiperspirants and deodorants intended to be where bacteria and fungi are located [5].

## 2. Cyclodextrins: structure, properties and the resulting complexes

CDs can be classified according to the number of glucopyranose units they have in their structure. The most frequently applied native CDs in the dermatological and cosmetic field are  $\alpha$ -cyclodextrin ( $\alpha$ -CD),  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) and  $\gamma$ -cyclodextrin ( $\gamma$ -CD), depending if the molecule has six, seven or eight glucopyranose units, respectively [7].

Although CDs are cyclic molecules, the bonds between glucopyranose units have free rotation and they are not cylindrical. They have a toroidal or cone shaped form, where drugs can be encapsulated in three different domains: in the surface, in the lipophilic ring or in the aqueous core [2].

Aqueous solubility of CDs is influenced by the number of glucose units they have in their structure. The extremely low water solubility of  $\beta$ -CD, compared to  $\alpha$ -CD or  $\gamma$ -CD is due to the high energy H-bond network between the C2 and C3 hydroxyl groups [8]. When compared with  $\alpha$ -CD and  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD has more favorable properties in terms of the size of its internal cavity, water solubility and bioavailability, being expected to exist more applications in the pharmaceutical industries. However,  $\gamma$ -CD have a low yield and high price, making the  $\beta$ -CD the most suitable one, with  $\alpha$ -CD also being applied, but in less quantity [9].

$\beta$ -CD is the native CD which has more applications in the pharmaceutical industry. Nonetheless,  $\beta$ -CD and  $\alpha$ -CD evidence aspects that needed to be enhanced, like water solubility, toxicity and its capability to include guest molecules into their cavity [10]. With the intention to improve these characteristics, scientists have been studying and obtained some semi-synthetic CDs, produced by amination, etherification and esterification [11]. The particular chemical modifications allow to incorporate methyl, ethyl, hydroxyethyl, carboxymethyl, hydroxypropyl and other groups to the native structures, and obtain derivatives with different solubilities [11].

CDs, as water-soluble cyclic oligosaccharides, possess an hydrophobic cavity that accommodates hydrophobic molecules via host-guest interactions [10]. The formation of host-guest inclusion complexes is related with the physicochemical properties of the host and guest molecules, stoichiometry and dose [2]. The structure of CDs creates a nonpolar interior cavity and an exterior hydrophilic surface [12], due to the glycosidic oxygens present on the CDs

cavity and the hydroxyl groups present on the surface [13], where hydroxyl groups are oriented to the exterior with the primary hydroxyl groups at the narrow side and the secondary ones at the wider side [12].

Nowadays, cosmetic and dermopharmaceutical products include CDs in their compositions because of the advantages they can provide. CDs, using their capacity of complexation to form host-guest inclusion complexes, can stabilize the active ingredient, improve its tolerance and protect it against light and oxidation, as well as improve its solubilization on the target site, contributing to the improvement of organoleptic characteristics and to the improvement of formulations, highly required in the cosmetic and pharmaceutical industries.

### **3. Dermatological formulations containing cyclodextrins**

#### **3.1. Advantages of cyclodextrins for dermatological applications**

##### **3.1.1. Stabilization of the active ingredient**

The stability and shelf life of several active ingredients can be improved with CDs, against hydrolysis, oxidation, dehydration and photodecomposition [14]. The host-guest inclusion complexes are formed through the binding force of hydrogen bonds, Van der Waals interactions and hydrophobic interactions between the guest molecule and the host, stabilizing the structure and allowing hydrophobic active ingredients to be capable of achieving the target [15].

Publications on this subject have been reported talking about the stabilizing capacity of the three native CDs, being the  $\beta$ -CD inclusion complex the one with the best stabilizing effect [16].

Terpenes have a large range of therapeutic pharmacological applications, including uses as analgesics, anticancer drugs and in wound healing, but because of their low water solubility and bioavailability, their applications are impaired. After complexation with CDs, their solubility and stability are improved [17].

Many studies have shown that CDs have the capability of stabilizing liquid formulations of proteins, because of the binding between hydrophobic residues on proteins and the surface of the CD, inhibiting protein aggregation and providing excellent physical stability [16].



### 3.1.2. Tolerance improvement of the active ingredient

Some active ingredients applied on the skin, because of their irritancy, can provoke a local irritation like burning sensation, erythema or desquamation, leading usually to patient's discontinuation of therapy. Including CDs into dermatological formulations can be an advantageous alternative to reduce side effects [5] and increase adherence to therapy.

To optimize dermal and topical active ingredient delivery, native and derivative CDs are used to improve their stability and solubility in dermatological formulations, reducing toxicity, modifying active ingredient metabolism, and increasing their bioavailability [18]. CDs are versatile nanocarriers with biocompatible properties, and can affect the permeability of active ingredients through the skin, decreasing their topical irritation at the administration site [19].

Several active ingredients applied on the skin, such as dexamethasone, have some kind of instability according to the physicochemical conditions, generating a loss in efficacy or activating the formation of irritant compounds on the skin. The host-guest inclusion complex formation offers a protective environment to the molecule, leading to a decrease in topical irritation and an increase in the efficiency, resulting in a major quantity of active ingredient that is available in the target local of application.

### 3.1.3. Protection of the active ingredient

CDs, as already told, have some advantages that can be very useful in several areas, including dermatological formulations. The fact that these "safeguards" can functionalize as a shield and protect the guest molecules from light and oxidation, make them very convenient and versatile nanocarriers [19]. An example of a particular helpful effect is the terpens present in the tea tree oil that in circumstances of light and oxidation form p-cymene, a compound that irritates the skin. Besides that, with  $\beta$ -CDs complexation, the possibility of production of unwanted compounds is decreased, while the properties of the oil are maintained unchanged [19] [20].

Tretinoin is used to treat acne vulgaris, psoriasis, neoplasia as well as fine wrinkles and dark spots of skin aging. Its photostability is decreased when exposed to UV radiation and visible light, a fact that can be modified by inclusion in the cavity of  $\beta$ -CD. After topical application, of the free active ingredient, and exposure to light, around 40.00% of Tretinoin had degraded after four hours. Studies have been done showing that after complexation with  $\beta$ -CD, tretinoin was protected against UV and fluorescent light, decreasing its photodegradation [14].

Another example is oxolinic acid, a first-generation quinolone, that is susceptible to photodegradation. This active ingredient suffers from degradation in aqueous solutions and, in these conditions, because of their self-assembly in dimers or higher order aggregates, its degradation rate is increased. The host-guest inclusion complex formed between hydroxypropyl- $\beta$ -CD (HP- $\beta$ -CD) and oxolinic acid prevents the formation of aggregates and retards its photodegradation rate about 16.8 times [14].

The seed oil from *Celastrus paniculatus* is rich in oleic acid (54.42%), palmitic acid (20.0%), linoleic acid (15.51%) and stearic acid (4.18%) that together are applied in massages with benefits for muscle pain, paralysis and joint stiffness from arthritis. Although it is very used topically, the oil is oxidized during storage and processing, affecting their quality, stability and safety. When encapsulated in the cavity of HP- $\beta$ -CD, its stability can be increased and it can be protected against oxidation [21].

The complexation by CDs helps to stabilize volatile compounds, decreasing their evaporation. The host-guest inclusion complexes can be added to powders or liquid formulations, as perfumes. This application on the skin satisfies the demand of a long-lasting effect that CDs can offer [19].

#### 3.1.4. Solubilization of the active ingredient

Both low water solubility and dissolution rate are crucial factors affecting the development of dermopharmaceutical and cosmetic formulations and restricting their applications. Although there are several techniques which can be used to increase the capacity of active ingredients to be soluble and bioavailable, these techniques have disadvantages like low-loading and the need for high doses, calling for the development of new alternatives to surpass these difficulties. CDs appeared to accommodate inside their cavity these active ingredients and limit formulation problems [22], because instead of disturbance and direct interaction with the components of SC, CDs increase the solubilization and create a barrier between the active ingredient and the skin, decreasing skin irritation [23].

#### 3.1.5. Organoleptic characteristics improvement

Sustained release of fragrances and aromas have been investigated, to optimize and innovate this chemical industry sector. Fragrances and aromas are added to products such as perfumes, personal care products, deodorants, among others; but some of them are toxic and not biodegradable [3]. The crucial functions of fragrance materials are to provide a pleasant odor and to mask the base smell of the product. However, fragrance products are poorly water-soluble or insoluble, impairing the perfuming process since the needed surfactants lead

to problems like turbidity in the transparent formulations, sensibilization to light and skin irritation. Besides that, the amount of fragrance materials, because of their volatility and poor stability, decreases during storage [24]. The host-guest inclusion complexes formed between these substances and CDs increases their solubility and reduces their evaporation, being possible to overcome volatilization and producing long-lasting fragrances, without toxicological concerns [24].

Although host-guest inclusion complexes are used to improve organoleptic characteristics, empty CDs are also frequently used in various products, such as deodorants because of their ability to retain in their cavity volatile molecules responsible for odor. They are used with antiseptics, antimicrobial preservatives and fragrance substances in various deodorant formulations in order to eliminate mouth, body and hair odor. When an odor absorber formulation containing empty CDs is applied on the skin, results in nonvolatile complexes with molecules with bad odor, preventing volatilization of the odor molecules from the skin surface [5].

#### 3.1.6. Formulation improvement

Target vectorization and sustained release are characteristics provided by CDs in formulations and can be applied either in dermatopharmaceutical formulations, where active ingredients not complexed cannot achieve the target, or in cosmetic formulations where, for example, sustained release of fragrances is pretended.

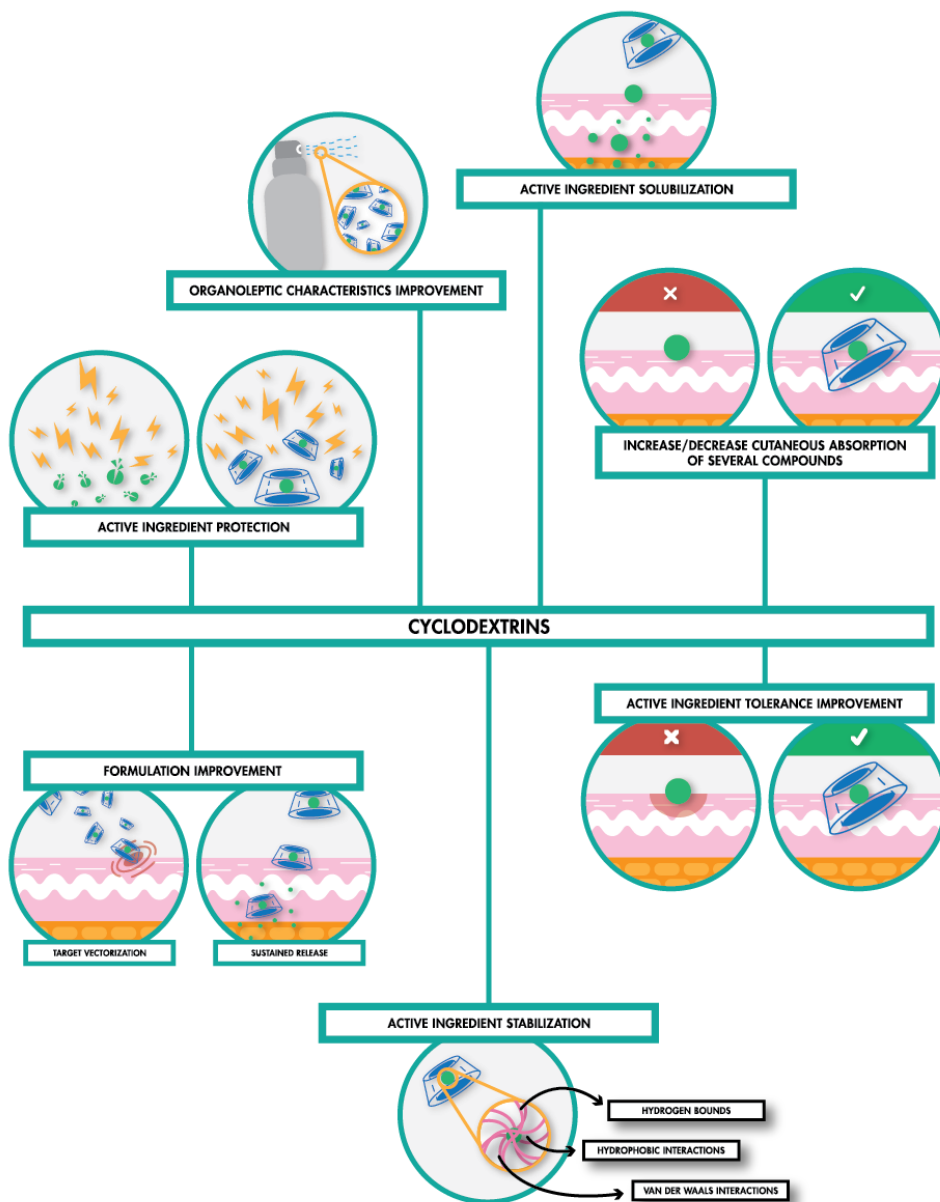
Encapsulation methods with CDs are widely used in the fragrances industry, where the sustained release is very required. The encapsulation of fragrance molecules by CDs helps protecting delicate molecules, ensure sustained release, increase solubility and stability, increase bioavailability and protects volatile compounds from evaporation [3].

#### 3.1.7. Cutaneous absorption increase/decrease

Dermopharmaceutical and cosmetic applications of CDs are commonly used when host-guest inclusion complexes are needed to increase, among others, active ingredients solubility, stability and absorption through the skin barrier [16].

The differences between CDs and chemical permeation enhancers reside in the method of interaction with the skin. Contrary to CDs, these permeation enhancers increase active ingredients permeation by decreasing the barrier properties of the skin, for example, by altering their intracellular lipid domains [5].

Several active ingredients have the disadvantages of irritating the skin or are incapable of passing through the skin barrier. The capacity of CDs to form host-guest inclusion complexes, in general, improve hydrophobic active ingredients permeation in the skin.



**Figure 1** Advantages of CDs application on dermatological formulations: dermopharmaceutical and cosmetic formulations

### 3.2. Dermopharmaceutical formulations containing cyclodextrins

The numerous advantages CDs provide are being applied in the resolution of many formulation problems in the dermopharmaceutical field. The majority of active ingredients used to treat skin disorders have issues related with the capacity of permeation through the skin barrier and approaches have been done to overcome this obstacle. The capacity of CDs to form host-guest inclusion complexes and protect the active ingredients can be used in formulations to treat or attenuate disorders related with the skin, like psoriasis, acne, dermatitis, microbial skin diseases, wound healing, skin cancer and onychomycosis. Figure 2 and Table I summarize dermopharmaceutical formulations containing CDs.

#### 3.2.1. Psoriasis

Psoriasis is a moderately common, genetically influenced chronic disease that affects the normal behaviour of the skin, joints and scalp [25]. It is characterized by excessive growth and abnormal differentiation of keratinocytes and amplified dermal vascularity [26]. Psoriasis affects around 3% of population worldwide and the treatment of psoriasis is based mostly in the use of anti-inflammatories [27].

One of the most commonly used agents for its treatment are Vitamin D analogues, which include calcipotriol, that inhibit the proliferation and differentiation of the keratinocytes. Although this synthetic analogue is commonly used for the treatment of psoriasis, it is a water-insoluble active ingredient and can induce skin irritation. Nowadays, sulfobutylether- $\beta$ -CDs (SBE- $\beta$ -CDs) are used to form host-guest inclusion complexes with this active ingredient, reducing skin irritation, increasing solubility and improving the dissolution characteristics of calcipotriol [28].

Another study shows that acitretin, a retinoid, can be used in systemic treatment of severe psoriasis and other dermatoses [29]. Retinoids are vitamins with a selective target to certain skin structures where they bind to specific receptors, activating them. As vitamin D analogues, acitretin is used for psoriasis treatment but is practically water insoluble and shows a reduced lipophilicity at physiological conditions becoming unstable [30]. It has been reported that host-guest inclusion complexes between acitretin and  $\beta$ -CD derivatives, such as HP- $\beta$ -CD, could dramatically improve its water solubility [31] and its stability by decreasing the photodegradation rate constant of the active ingredient [30].

#### 3.2.2. Acne

Acne is one of the most common skin diseases resulting in severe inflammatory lesions in the face, back and chest due to numerous sebaceous follicles producing an elevated rate of

sebum usually due to hormonal changes leading to sebum accumulation in the skin pores [32]. Most of the population have at some point in their lifetime this condition that could result in aesthetic and psychological effects in the individuals [33]. Besides the progresses made on this condition such as controlling dietary factors, the first line of therapy for acne patients remains the oral antibiotic therapy [34].

Due to its keratolytic activity, retinoic acid is used with good results in the treatment of acne vulgaris, but due to its side effects on the skin, such as erythema and xerosis, its use is limited. According to Singh, the efficacy of retinoic acid- $\beta$ -CD inclusion complex was investigated in acne patients and the results showed around 92% of topical side effects when using the commercial product (without CDs), comparing to 27% in patients using the formulation containing the host-guest inclusion complex applied in a hydrogel and moisturizer cream formulations. Besides that, the low stability and water solubility of retinoic acid were improved when complexed with  $\beta$ -CDs [5].

Studies with isotretinoin, another substance included in the retinoid group, showed several drawbacks, such as skin irritation, very low water solubility and photodegradation. In order to surpass these limitations, nanocarriers like host-guest inclusion complexes with HP- $\beta$ -CDs have been produced, altering active ingredient properties, raising stability and solubility, and decreasing their photodegradation [35].

### 3.2.3. Dermatitis

The term “dermatitis” can be divided in “derma”, which means skin, and “itis” which means inflammation. Although there are different types of dermatitis, most of them are characterized by similar symptoms in many areas of the body. These symptoms are based on skin inflammation which can promote pruritus and vesicles, leading the patient to feel itchy and uncomfortable [36]. Seborrheic, contact and atopic dermatitis are the most common multiple forms of dermatitis.

Atopic dermatitis, also known as eczema, is described as being an hyperexpression of pro-inflammatory cytokines like interleukin-4, interleukin-13 and interleukin-25 [37]. Many studies have been done to improve some side effects and the lack of solubility that numerous active ingredients used to treat atopic dermatitis possess. Although children under five years old are the most vulnerable group to suffer from dermatitis, the majority of patients have a remission before adolescence that occurs spontaneously, particularly in industrialized countries [36].

Treatment of atopic dermatitis, depending on the severity of the disease, is still a challenge and is focus on relieving the symptoms, as well as preventing acute exacerbations and in improving cosmetic appearance in order to increase the quality of life of the patient. The main used therapy includes topical corticosteroids that, because of their capacity to cause adverse effects, like atrophy and skin infections, are not recommended, especially for young children [36].

An example is fluocinolone acetonide, topical glucocorticoid corticosteroid, which is used for the treatment of atopic dermatitis, but has limited permeability in the epidermis of atopic skin. In this skin disorder, loss of water from the SC occurs leading to a dry skin and several epidermal dysfunctions, becoming the skin more susceptible to the environment changes. Skin irritation is enhanced and the body responds with inflammation.  $\beta$ -cycloethosomes, which are a delivery system comprising  $\beta$ -CDs and ethosomes, can encapsulate fluocinolone acetonide and form an host-guest inclusion complex, helping permeating the drug through the epidermis [38].

#### 3.2.4. Microbial skin diseases

Microorganisms are present everywhere in our body. Besides the ubiquitous bacteria, also pathogenic and multiresistant bacteria are present and can result in high risk for human health. In the pharmaceutical and cosmetic field is important the use of antimicrobial agents to inhibit the formation of biofilms, existing nowadays different strategies to control them [39]. With the aim of blocking the development of biofilms by inhibition of bacterial adhesion and proliferation, modifications of surfaces with an antimicrobial agent combined with a surface coating are being projected. These modifications include antibiotics, antiseptics and enzymes that are used with the function of preventing biofilm's formation. The elimination of biofilms requires high concentrations of disinfectants or antibiotics, leading to crucial environmental changes, multiresistance and nosocomial infections. In order to overcome these problems, alternatives are becoming more interesting and promising [39].

For instance, chlorhexidine, a chemical antiseptic that is effective against Gram-positive and Gram-negative bacterial strains, acting as bactericidal as well as bacteriostatic, causing membrane interruption [39]. With the aim of improving its efficacy at lower concentrations, studies have found that chlorhexidine complexed with  $\beta$ -CD has stronger activity when compared to the active ingredient used alone, offering advantages in terms of low effective antimicrobial concentrations and long-term activity [40].

Amphotericin B is an antifungal agent that belongs to class IV of Biopharmaceutical Classification System, exhibiting low solubility and low membrane permeability. Its low solubility occurs because of the capacity that amphotericin B has to self-associate and form aggregates above critical micellar concentration, leading to toxicity problems [41]. This fact is one of the major limitations in the development of new formulations of amphotericin B and the main approaches have been done to enhance its solubility [42]. To prevent toxicity associated with the aggregate forms, derivative and native CDs, such as native  $\gamma$ -CD, have been used due to its ability to form host-guest inclusion complexes with amphotericin B, preventing self-association and increasing their solubility and permeability [42].

### 3.2.5. Wound healing

The physiologic process of wound healing involves a combination of angiogenesis, inflammation, mitosis and synthesis of extracellular matrix [43]. Skin lesions can become chronic if the wounds fail to heal properly, with a persistent inflammation, an insufficient extracellular matrix synthesis and neovascularization [44], generally connected to medical conditions, like vascular disease, diabetes or aging [43].

Insulin is a peptide hormone synthesized in the pancreas that has many biological activities, although the transport of glucose into the cells is the best known. To exert its biological activity (heal skin lesions, stimulating the proliferation and migration of keratinocytes), insulin must be in form of monomers, that can bind and activate the insulin receptor. However, in dermatopharmaceutical formulations, this peptide is found in hexameric form, due to the self-association of monomers in dimers and hexamers. To get over this problem, insulin can be complexed with HP- $\beta$ -CD, that maintain its stability and increase its absorption rate, reducing its capacity of self-association [43].

Curcumin, present in rhizome of *Curcuma longa L.*, has many biological activities such as anti-inflammatory, anticoagulant and antioxidant effects. However, due to its poor water solubility, photodegradation and poor bioavailability, its therapeutic efficacy is limited [45]. Hydroxypropyl- $\gamma$ -CD (HP- $\gamma$ -CD) showed the highest affinity to curcumin and was capable to improve water solubility, inhibit its photodegradation and increase its bioavailability. However, an effective nanocarrier is needed to apply curcumin to wound sites. As the hydrogel films have the potential to maintain and produce a humid environment around the wound, they can be used as vehicles to accelerate the wound healing, along with HP- $\gamma$ -CD [44].

Hypertrophic scars appear when an uncontrolled and abnormal wound healing occurs, with extreme fibrosis and extracellular matrix deposition. The control of skin scarring, surgical



or nonsurgical, have been studied to improve patient's quality of life and some nanocarrier-based formulations have been developed for scar healing. Imiquimod is able to stimulate the production proinflammatory cytokines, including interferon- $\alpha$ , used in the treatment of multiple dermatological diseases, including hypertrophic scars. However, it has poor water solubility and skin penetration capability, making it difficult to deliver through the skin. This immune response modifier can be loaded in  $\beta$ -CD based nanosponges or dispersed in a hydrogel for dermal application and have its properties enhanced, like higher solubility and higher skin permeation capability [46].

### 3.2.6. Onychomycosis

Nowadays, to treat onychomycosis, several dermal treatments are used including nail polishes with ciclopirox, terbinafine or tioconazole. Although they are approved by Food and Drug Administration (FDA), these treatments have some problems like low permeability impairing the drugs to reach the deepest areas of the nails. It was necessary to apply vehicles that were capable of increasing the passage of active ingredients through the barrier, achieving therapeutic concentrations in all parts of the nail. CDs, such as HP- $\beta$ -CD and methyl- $\beta$ -CD, in aqueous solution, along with poloxamer, can form a macromolecular complex called polypseudorotaxane that is capable of forming nanotubes to be placed on the surface of the nail, creating a hydrated film. This process also facilitates the solubilization and permeation of antifungal agents with limited water solubility [47].

### 3.2.7. Skin cancer

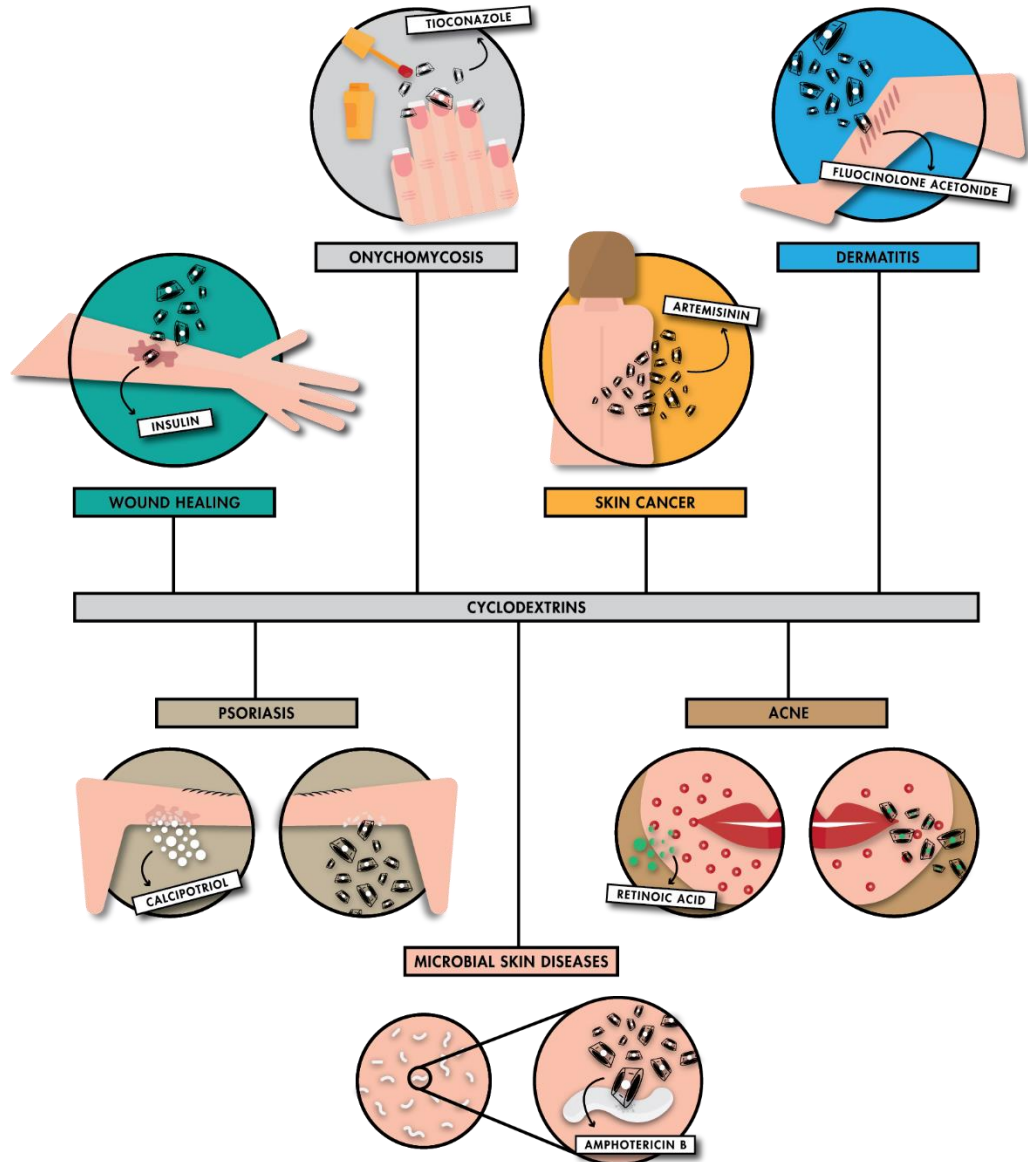
Cutaneous carcinoma or skin cancer is a public health problem that affects the world [48]. The actual treatments for cutaneous carcinoma is based on surgical resection combined with chemotherapy. Although it is the recurrent therapy, it has many side effects and can damage patient's appearance [48]. Besides that, chemotherapy can cause some damages in the human body, including nephrotoxicity, bone marrow suppression, neurotoxicity and much more [49]. Many active ingredients with anticancer activity with proven effects, have difficulty in being effective because of their instability, poor water solubility and low biocompatibility and due to those factors, there is a concern in development of a delivery system capable to combine efficacy, safety and convenience [22].

CDs, because of their small size, can overcome cellular and noncellular mechanisms of resistance, increasing selectivity towards cancer cells and decreasing toxicity. The reduction of side effects is based on the capacity of these molecules to offer targeted active ingredient delivery of chemotherapeutics to the site where cancer cells are located [22], overexpressing

the receptors where the drug should exert its function. When active ingredients are complexed inside CDs, their side effects can be significantly reduced when they achieve the tumor tissue., CDs will be biodegraded, and the active ingredients will be released at the right site to exert their anticancer effect [49].

Saikosaponins are triterpene saponins isolated from *Bupleurum* species and used in traditional Japanese and Chinese medicine, exhibiting activities against skin cancer, as well as antioxidant and anti-inflammatory properties. Due to its poor water solubility, a host-guest inclusion complex was formed with saikosaponin incorporated within the inner cavity of HP- $\beta$ -CD and an improvement in water solubility was achieved. Besides that, the host-guest inclusion complex between saikosaponins and HP- $\beta$ -CD lead to apoptosis in HSC-I cells, showing anticancer effects [50].

Artemisinin, besides being an effective antimalarial medicine, has also an elevate anti melanoma activity. This property is related to the production of reactive oxygen species, inhibition of tumor growth and induction of apoptosis of tumor cells. Although its poor water solubility impairs its efficacy. To overcome this problem artemisinin was incorporated in the cavity of  $\beta$ -CD and its derivatives, such as SBE- $\beta$ -CD, forming a host-guest inclusion complex and showing a significant enhancement in the active ingredient water solubility [49] [51].



**Figure 2** Dermopharmaceutical formulations containing CDs

**Table I** Application of CDs in the treatment of skin disorders

Active ingredient	Skin disorder	CDs	Improvements
Calcipotriol	Psoriasis	Sulfobutylether- $\beta$ -CD	↓ Skin irritation ↑ Solubility ↑ Dissolution characteristics
Acitretin	Psoriasis	HP- $\beta$ -CD	↑ Solubility ↑ Stability ↑ Permeability ↓ Photodegradation
Isotretinoin	Acne	HP- $\beta$ -CD	↑ Stability ↑ Solubility ↓ Photodegradation
Retinoic acid	Acne	$\beta$ -CD	↓ Erythema ↓ Xerosis ↑ Stability ↑ Solubility
Fluocinolone acetonide	Dermatitis	$\beta$ -cycloethosomes	↑ Permeability
Chlorhexidine	Microbial skin diseases	$\beta$ -CD	↑ Efficacy at lower concentrations Long-term activity
Amphotericin B	Microbial skin diseases	$\gamma$ -CD	↑ Permeability ↑ Solubility Prevention of self-association
Insulin	Wound healing	HP- $\beta$ -CD	↓ Self-association ↑ Stability ↑ Absorption rate
Curcumin	Wound healing	HP- $\gamma$ -CD	↑ Solubility ↓ Photodegradation ↑ Bioavailability
Imiquimod	Wound healing	$\beta$ -CD	↑ Solubility ↑ Permeability
Tioconazole	Onychomycosis	HP- $\beta$ -CD and methyl- $\beta$ -CD	↑ Solubility ↑ Permeability
Saikosaponin	Skin cancer	HP- $\beta$ -CD	↑ Solubility Apoptosis in HSC-I cells
Artemisinin	Skin cancer	$\beta$ -CD and SBE- $\beta$ -CD	↑ Solubility

### 3.3. Cosmetic formulations and ingredients containing cyclodextrins

Contrary to the pharmaceutical field, where the skin can be the main barrier to overcome in order to deliver active ingredients in the systemic circulation, in the cosmetic field the skin is the major target of application [19]. However, there are products whose definition involves both drug and cosmetic named as “basically functional cosmetic products” that contain active ingredients. Given these products, Raymond Reed created the term “cosmeceuticals” or “cosmetic pharmaceuticals” that is not accepted by FDA or the European Medicines Agency (EMA), but is widely used in the cosmetic industry.

Recent data revealed the utilization of CDs in cosmetics, mostly in perfumes to form host-guest inclusion complexes to release fragrances in a sustained way [19]. Besides sustained release, CDs offer other advantages in the field of cosmetics, such as applications in anti-aging skin care, sunscreens, deodorants and antiperspirants, and in shampoos, as shown below, with examples of cosmetics and cosmeceuticals commercialized containing empty CDs or CDs inclusion complexes summarized in table 2 and in figure 3.

#### 3.3.1. Anti-aging skin care

Aging is a degenerative progression of organ and tissue functions among along the years [52]. Skin aging results from internal and external factors: in one hand, internal factors which include metabolic slowdown. On the other hand, external factors including environmental exposures to pollutants and to ultraviolet (UV) rays along with lifestyle factors [53]. UV radiation produces free radicals that lead to oxidative stress and damage of proteins and enzymes [54]. Once free radicals produce oxidative damage, it affects the body’s repair capacity, causing loss of cell’s differentiation and, consequently, the progression of skin aging [52].

Anti-aging formulations have active ingredients that help reducing inflammation, can scavenge free radicals and can prevent extracellular matrix damage. Retinoids and antioxidants, such as vitamins, have been used in a variety of topical anti-aging cosmeceuticals [55].

As the age increases, the natural rejuvenation process of the skin gets slower, the skin became drier, fragile and less elastic. The factors that influence the skin aging process include environmental exposure, genetics, metabolic processes (like reactive oxygen species) and hormonal changes [56]. After menopause, the production of female hormones decreases and women experience “hormone-mediated dermal aging”, which results in lower quantities of endogenous estrogen produced affecting the skin [57].

To fight this natural process, some products have been developed with the aim of replacing or preserving the elasticity and consistency of the skin [57]. These products include isoflavones that, because of their structure (17- $\beta$ -estradiol), can attach to estrogen receptors. Since estrogen receptors can be found in the dermis, transporters are needed to help these molecules to permeate through the skin and to vectorize them. CDs and their host-guest inclusion complexes have been described as promoters of skin permeation of active ingredients and could improve formulations against skin aging, with the advantage of having unique biocompatibility characteristics [57].

Retinol used in topical anti-aging formulations can lower wrinkles and can help in the renovation of damaged tissue by UV radiation. Host-guest inclusion complexes between retinol and  $\beta$ -CDs or HP- $\beta$ -CDs are used in many commercial products, including Eucerin Vital Retinol [5] and in Kiko Sublime Youth Serum [58].

Sunscreens can also retard skin aging, protecting skin from UV radiation, as described below.

### 3.3.2. Sunscreens

UV radiation is responsible for important processes in the human skin, including positive effects like vitamin D synthesis, as well as negative effects like erythema, photoaging and cancer, caused by mutations and immunosuppression induction. With the increasing knowledge on the effects of UV radiation on the skin, the interest in sunscreens formulations has increased in the past years, being currently the most used products to protect the skin from UV radiation. Instead of being retained in the SC, where UV radiation can be reflected or absorbed by chromophores, UV filters could permeate into the bloodstream, generating systemic toxicity. In this context,  $\beta$ -CDs can be used as nanocarriers in sunscreens, reducing phototoxicity, cutaneous permeation and improving photostability [59].

HP- $\beta$ -CD, among other CDs derivatives, are commonly used in the cosmetic field because they can enhance the solubility of lipophilic ingredients to permeate lipophilic membranes. One example of its use is in sunscreens, forming a host-guest inclusion complex with oxybenzone, decreasing its penetration into the deeper layers of skin. This type of nanocarrier promote the solubility and photostability properties of the sunscreen agents, staying on top of the skin, without entering in the systemic circulation [60], and without causing side effects.

In addition to oxybenzone, avobenzone and ensulizole are the most common UV filters approved by FDA to effectively filter UVA and UVB rays. Complexation with  $\beta$ -CD improved

the characteristics of these active ingredients, enhancing their concentration in the upper layers of the skin, creating a barrier against UV rays, and decreasing the direct contact between the skin and the active ingredient [61].

Lipo<sup>®</sup> CD-OMC, a delivery system with ethylhexylmethoxycinnamate and CDs, is a sunscreen available on the market produced by Lipo Chemicals Inc, that contains HP- $\beta$ -CDs which retain the active ingredient in the upper layers of the skin blocking their entrance in the blood circulation [5].

### 3.3.3. Deodorants and antiperspirants

Deodorants and antiperspirants are well known for their use against unpleasant odors associated with perspiration [62]. Sebaceous glands secrete fatty acids that, when metabolized by bacterial flora, cause the production of body odor molecules [63].

Deodorant compositions contain antimicrobial agents and/or fragrances to mask the odors produced by sweat glands secretion and are typically applied topically in the underarm or other skin area. Although the deodorant sticks are very popular, most of them can cause skin irritation after application [62].

CDs can be used alone in these types of products, with the aim of entrap body odors such as perspirant odors. They are applied in roll-ons, aqueous lotions and deodorant gels, with the specificity of being safe and mild to the skin, providing exceptional odor controlling properties without skin irritation [62]. On the other hand, host-guest inclusion complexes with CDs entrapping different compounds that can mask body odor can be used, whose elevated safety degree make them capable of being applied topically [64].

One example is CAVASOL<sup>®</sup> W7 HP TL by Wacker, a solubilizer cosmetic ingredient containing HP- $\beta$ -CD, used in deodorant/antiperspirant formulations to form a host-guest inclusion complex with active ingredients whose poor water solubility compromise their application in cosmetic products [65].

### 3.3.4. Shampoos

Hair offers sensory and protective purposes to human beings. Although its protective functions are not as important as they used to be, beautiful and clean hair is an important part of personal care, being the good relationship between hair and scalp an important part of hair growing and conditions. The majority of cosmetic products to take care of hair and scalp, like shampoos, are conceived with the aim of cleaning them, removing dust, dirt and oil excess, keeping them with a good appearance [66].

Shampoos containing CDs for active ingredients delivery, can prolong the exposure time of the active ingredients in the hair and scalp and contribute to their sustained release [66].

To help in the combat of oily hair, Klorane produced a dry shampoo that contains empty  $\beta$ -CDs which retains the oil and dirt into their cavity, increasing time between hair washings [5]. The same happens with Rene Furterer Naturia Dry Shampoo which contains CDs to absorb the lipids present in the hair and scalp [67].

### 3.3.5. Fragrances

Host-guest inclusion complexes with aromatic molecules correspond to one of the earliest uses of CDs in the cosmetic field. The properties of fragrance molecules, such as their small size and suitable geometry make them exceptional guests for CDs. In a study comparing native CDs, the results showed that  $\beta$ -CD can form more stable host-guest inclusion complexes with fragrances like menthol, limonene, eugenol, comparing to  $\alpha$ -CD and  $\gamma$ -CD. From the modified CDs, HP- $\beta$ -CD showed the most suitable host-guest inclusion complexes with fragrances like eucalyptol,  $\alpha$ -pinene and  $\beta$ -pinene, which reported high values of affinity constants [63].

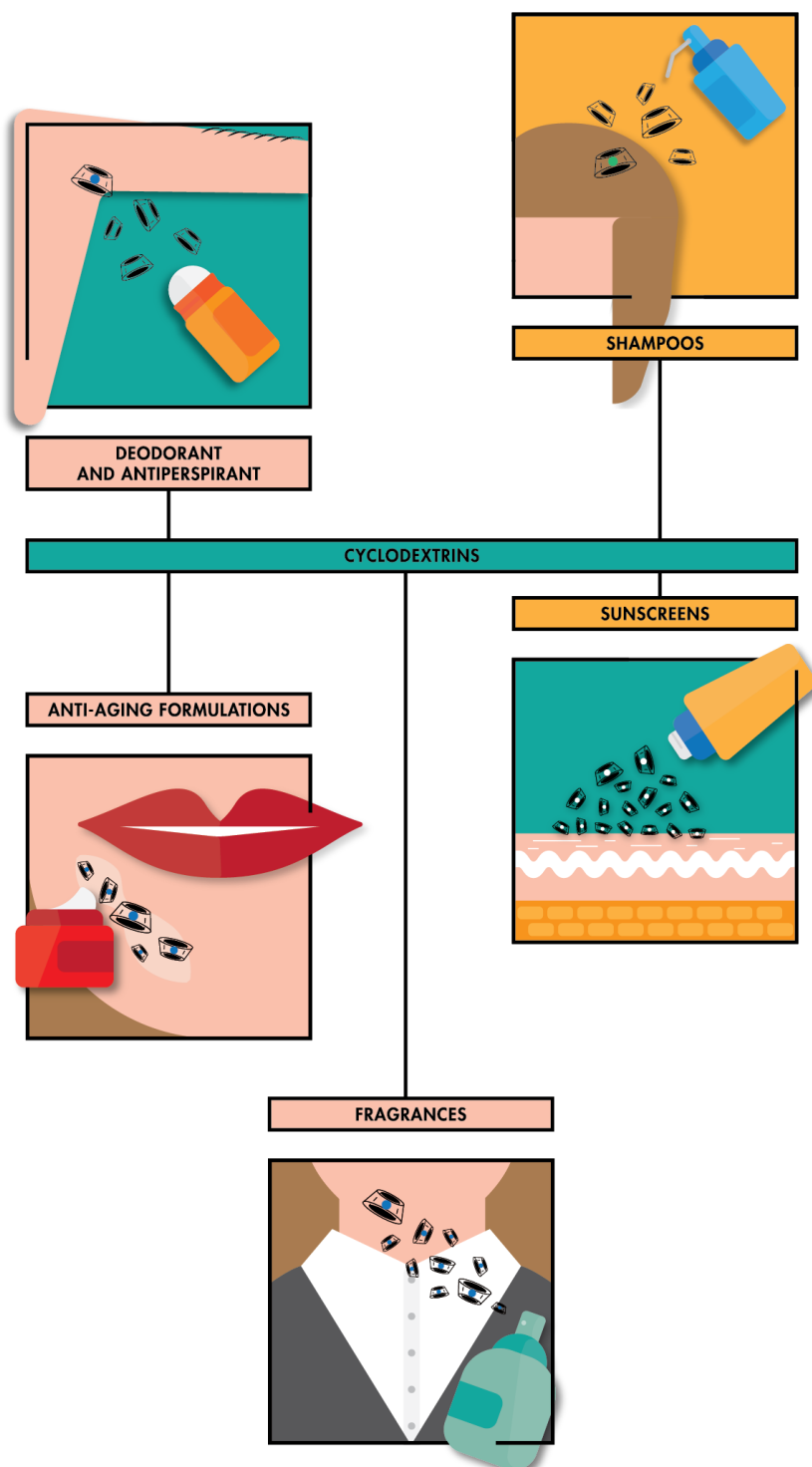
In a study comparing fragrances with the same composition but altering the presence/absence of CD incorporated, it was shown that formulations containing host-guest inclusion complexes with HP- $\beta$ -CD and linalool or benzyl acetate, associated with lavender fragrances and jasmine fragrances, respectively, retained the fragrance for more 4 months when compared with formulations with free linalool or benzyl acetate [63].

Complexation of fragrances with CDs facilitates sustained release, because only the free fractions, that are in equilibrium with the fragrance-CD inclusion complexes, are released from the skin. When a body lotion with fragrance-CD inclusion complexes is applied on the skin, the contact with air make it lose its aromatic oil. This fact leads to vaporization of the free fractions and, because of the existing disequilibrium between the free fractions and the complexes, the fragrance is released from CD's cavity [5].

Beauté by Roquette® CD I10 is a cosmetic ingredient containing HP- $\beta$ -CD acting as fragrance solubilizer, providing long lasting fragrances, accepted by the Europe, United States, Japan and China regulations [68].



Vivace® by Shiseido Co. are marked as long-acting perfumes with complexes obtained with CDs, assuring a long-lasting effect because of the capacity of CDs to produce a slow release of the fragrance [69].



**Figure 3** Cosmetic formulations containing CDs

**Table 2** Examples of cosmetic products and ingredients containing CDs, available on the market

Cosmetic product	CDs	Commercial name
Anti-aging cream	HP- $\beta$ -CD	Kiko Sublime Youth Serum
Anti-aging cream	$\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD	Eucerin Vital Retinol
Sunscreen	$\beta$ -CD	Oxybenzone
Cosmetic ingredient used in deodorants and antiperspirants	HP- $\beta$ -CD	CAVASOL <sup>®</sup> W7 HP TL by Wacker
Shampoo	$\beta$ -CD	Klorane Dry Shampoo
Shampoo	CDs	Rene Furterer Naturia Dry Shampoo
Cosmetic ingredient used in fragrances	HP- $\beta$ -CD	Beauté by Roquette <sup>®</sup> CD 110
Fragrance	CDs	Vivace <sup>®</sup> by Shiseido Co.

#### **4. Safety of cyclodextrins for dermatological applications: regulatory and toxicological aspects**

CDs have been previously described as promoters of skin permeation of active ingredients, with biocompatibility for skin applications. The mechanisms of this biocompatibility have been investigated to clarify the skin permeation enhancer effect of CDs [60].

Healthy human skin has a protective function restricting penetrants. Recent studies shown that active methods can improve the delivery of certain active ingredients, such as iontophoresis, electroporation and ultrasound, increasing permeability and absorption [60]. According to other studies, to decrease SC barrier properties, permeation enhancers like alcohols and fatty acids can be used, but the effects of altering active ingredients penetration on the skin, resulted in about 99.50% of permeation enhancers being excluded because of their irritancy for the skin or their low potency [23]. The use of fatty acids and alcohols to decrease SC barrier properties show some disadvantages when compared to CDs that can form biocompatible host-guest inclusion complexes and can reduce side effects. Instead of interacting with the components of SC and alter their organization, CDs act by increasing guest molecule's solubilization and permeation [23].

Molecular weight and chemical structure of CDs are characteristics that regulate their permeation through biological membranes. When alone, CDs are poorly absorbed through the skin, but in formulations where they are combined with promoters of absorption or with occlusive ingredients (such as vaseline). For example, and attending these conditions, was verified that  $\beta$ -CD can permeate the skin by 12.00%, randomly methylated  $\beta$ -CD (RM- $\beta$ -CD) by 43.00% and HP- $\beta$ -CD by 53.00% [70].

Methylated CDs are more lipophilic than the native ones, and more absorbed into the skin achieving deeper penetration. Heptakis-2,6-di-O-methyl- $\beta$ -CD, a methylated CD, can interfere with the SC and increase permeability of active ingredients. The same happens with RM- $\beta$ -CD that can extract the major lipid classes from SC and reduce the barrier function of the skin because it can interfere with the proteins present on the membrane tight junctions [63].

In dermal and topical applications, CDs have a notable safety margin, having an important role in the solubility and stability of active ingredients in formulations [19]. Besides that, active ingredient inclusion in the CDs cavity protects biological membranes from direct

contact with the active ingredient, reducing their local irritation and side effects but, most importantly, without affecting the efficacy of the active ingredient [19].

Considering the regulatory status of different CDs is still in progress, various monographs of native CDs are available in well-known pharmacopoeias such as USP, Ph. Eur. and National Formulary. Monographs for CDs derivatives, such as HP- $\beta$ -CD and SBE- $\beta$ -CD, are included in The Handbook of Pharmaceutical Excipients, as well as in USP and Ph. Eur. [22]. Furthermore, these compounds have approved toxicological profiles for human use [71].

## **5. Conclusion and future perspectives**

Delivery of active ingredients in the skin offers many advantages, like avoiding of first pass metabolism and localizing the therapeutic effect with less side effects. Besides all the advantages, it remains limited to few molecules due to the strong barrier exerted by the skin [72].

Over the past years, exploring new techniques to deliver active ingredients in their site of action has been a challenge, but many products have appeared using CDs to create new formulations. Although their use in the cosmetic field is gaining more emphasis, there are examples even in the textile field. An example of a recent invention is an underwear containing gamma-linolenic acid inside the cavity of CDs that can effectively prevent itching from atopic dermatitis prove the CDs multifunction and success [73]. Gamma-linolenic acid can prevent transepidermal water loss, reporting efficacy against dry skin, proper from atopic dermatitis, and improving skin barrier [74].

From the information provided above, it can be concluded that CDs, thanks to their structure and physicochemical characteristics, offer an advantageous tool to pharmaceutical scientists to overcome formulation and active ingredient delivery challenges existing nowadays. These nanocarriers have the ability to improve bioavailability of challenging active ingredients, increasing solubility and dissolution rates [12].

The use of any new technology has its strengths and weaknesses. When we are talking about CDs, we can see that their major strengths are the way how interact with active ingredients and improve their physicochemical properties, like the ability to safely vectorize and deliver them intact on the target site. On the other hand, their specific nature of interaction can be a weakness, because only molecules with the right size and configuration can benefit from their use and be complexed into their cavity [12], increasing life-time and decreasing expulsion of the active ingredients by natural body defenses.

The target of cosmetic and pharmaceutical industries is to combine efficient delivery systems with ingredients with biological activity. Nanotechnology has introduced innovative substances and materials with useful advantages in the formulations of nanocarriers to alter SC permeation of active ingredients, protecting them against physical or chemical instability and to improve organoleptic characteristics of the developed formulations [12].

With the development of technology in many existing sectors, it is an important step the inclusion of CDs in cosmetic and dermopharmaceutical fields, helping in the resolution and/or improvement of many diseases and contribution to the patients' health and well-being.

## 6. References

1. FAISAL, Z., ET AL., - **Interaction of Dihydrocitrinone with Native and Chemically Modified Cyclodextrins.** *Molecules*, **24** (2019), 1328.
2. MIRANDA, J.C.D., ET AL., - **Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **47** (2011), 665-681.
3. CRINI, G., - **Review: A History of Cyclodextrins.** *Chemical Reviews*, **114** (2014), 10940-10975.
4. European Commission. [Consulted at 05/09/2019]; Available from: <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.simple>.
5. SINGH, A., ET AL., - **Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications.** (2011), 275-285.
6. NANJWADE, B., - **development of cosmeceuticals.** *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, (2017), 643-691.
7. BRUSCHI, M.L., - **Preface, in Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems**, M.L. Bruschi, Editor. 2015, Woodhead Publishing. p. vii-viii.
8. MILCOVICH, G., et al., - **Stabilization of unilamellar cationic vesicles induced by beta-cyclodextrins: A strategy for a tunable drug delivery depot.** *Int J Pharm*, **548** (2018), 474-479.
9. LI, Z., ET AL., -  **$\gamma$ -Cyclodextrin: a review on enzymatic production and applications.** *Applied Microbiology and Biotechnology*, **77** (2007), 245.
10. ZAPPACOSTA, R., et al., - **Effect of the Incorporation of Functionalized Cyclodextrins in the Liposomal Bilayer.** *Molecules*, **24** (2019), 1387.
11. SHELLEY, H. AND R.J. BABU, - **Role of Cyclodextrins in Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems.** *J Pharm Sci*, **107** (2018), 1741-1753.
12. JAMBHEKAR, S.S. AND P. BREEN, - **Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex.** *Drug Discovery Today*, **21** (2016), 356-362.
13. TANWAR, S., C. BARBEY, AND N. DUPONT, - **Experimental and theoretical studies of the inclusion complex of different linear aliphatic alcohols with cyclodextrins.** *Carbohydrate Polymers*, **217** (2019), 26-34.

14. POPIELEC, A. AND T. LOFTSSON, - **Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs.** Int J Pharm, **531**(2017), 532-542.
15. LOFTSSON, T. AND M. MASSON, - **Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice.** Int J Pharm, **225**(2001), 15-30.
16. MUANKAEW, C. AND T. LOFTSSON, - **Cyclodextrin-Based Formulations: A Non-Invasive Platform for Targeted Drug Delivery.** Basic Clin Pharmacol Toxicol, **122** (2018), 46-55.
17. LIMA, P.S.S., ET AL., - **Inclusion of terpenes in cyclodextrins: Preparation, characterization and pharmacological approaches.** Carbohydrate Polymers, **151** (2016), 965-987.
18. FOURMENTIN, S., C. GRÉGORIO, AND É. LICHTFOUSE, - **Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis.** 2018.
19. SHARMA, N. AND A. BALDI, - **Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview.** Drug Delivery, **23** (2016), 729-747.
20. CUI, H., M. BAI, AND L. LIN, - **Plasma-treated poly(ethylene oxide) nanofibers containing tea tree oil/beta-cyclodextrin inclusion complex for antibacterial packaging.** Carbohydr Polym, **179** (2018), 360-369.
21. RUKSIRIWANICH, W., ET AL., - **Skin Penetration and Stability Enhancement of Celastrus paniculatus Seed Oil by 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin Inclusion Complex for Cosmeceutical Applications.** **86** (2018).
22. GIDWANI, B. AND A. VYAS, - **A Comprehensive Review on Cyclodextrin-Based Carriers for Delivery of Chemotherapeutic Cytotoxic Anticancer Drugs.** BioMed research international, **2015** (2015), 198268-198268.
23. GIULBUDAGIAN, M., ET AL., - **Enhanced topical delivery of dexamethasone by  $\beta$ -cyclodextrin decorated thermoresponsive nanogels.** Nanoscale, **10** (2018), 469-479.
24. NUMANOĞLU, U., ET AL., - **Use of cyclodextrins as a cosmetic delivery system for fragrance materials: Linalool and benzyl acetate.** AAPS PharmSciTech, **8** (2007) 34-42.
25. LIAU, M.M. AND H.H. OON, - **Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis.** Biologics, **13** (2019), 127-132.
26. TIAN, F., T.M. MAURO, AND Z. LI, - **The pathological role of Wnt5a in psoriasis and psoriatic arthritis.** J Cell Mol Med, 2019.

27. MENG, S., ET AL., - **Loading of water-insoluble celastrol into niosome hydrogels for improved topical permeation and anti-psoriasis activity.** *Colloids Surf B Biointerfaces*, **182** (2019), 110352.
28. BADILLI, U., ET AL., - **Topical emulgel formulation containing inclusion complex of calcipotriol with cyclodextrin.** *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **78** (2014), 249-255.
29. ZOUBOULIS, C.C., - **Retinoids--which dermatological indications will benefit in the near future?** *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, **14** (2001), 303-15.
30. LIU, X., ET AL., - **Inclusion of Acitretin into Cyclodextrins: Phase Solubility, Photostability, and Physicochemical Characterization.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **92** (2003), 2449-2457.
31. LIU, X., ET AL., - **Biopharmaceutics of  $\beta$ -cyclodextrin derivative-based formulations of acitretin in sprague-dawley rats.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **93** (2004), 805-815.
32. VYAS, A., A. KUMAR SONKER, AND B. GIDWANI, - **Carrier-based drug delivery system for treatment of acne. 2014** (2014), 276260.
33. KIM, H.J. AND S.M. LEE, - **Homocysteine, folic acid, and vitamin B12 levels in patients on isotretinoin therapy for acne vulgaris: A meta-analysis.** 2019.
34. KARDEH, S., ET AL., - **Efficacy of Azithromycin in Treatment of Acne Vulgaris: A Mini Review.** *World J Plast Surg*, **8** (2019), 127-134.
35. KAUR, N., R. PURI, AND S.K. JAIN, - **Drug-Cyclodextrin-Vesicles Dual Carrier Approach for Skin Targeting of Anti-acne Agent.** *AAPS PharmSciTech*, **11** (2010), 528-537.
36. WANG, W., P.C.L. HUI, AND C.-W. KAN, - **Functionalized Textile Based Therapy for the Treatment of Atopic Dermatitis.** *Coatings*, **7** (2017), 82.
37. DO NASCIMENTO PEDROSA, T., ET AL., - **Methyl- $\beta$ -cyclodextrin treatment combined to incubation with interleukin-4 reproduces major features of atopic dermatitis in a 3D-culture model.** *Archives of Dermatological Research*, **309** (2017), 63-69.
38. AKHTAR, N., A. VERMA, AND K. PATHAK, - **Investigating the penetrating potential of nanocomposite  $\beta$ -cycloethosomes: development using central composite design, in vitro and ex vivo characterization.** *Journal of Liposome Research*, **28** (2018) 35-48.



39. KETTEL, M.J., ET AL., - **Chlorhexidine Loaded Cyclodextrin Containing PMMA Nanogels as Antimicrobial Coating and Delivery Systems.** *Macromol Biosci*, **17** (2017).
40. TEIXEIRA, K.I., ET AL., - **Cyclodextrin modulates the cytotoxic effects of chlorhexidine on microorganisms and cells in vitro.** *Drug Deliv*, **22** (2015), 444-53.
41. MEHENNI, L., ET AL., - **Preparation and Characterization of Spherical Amorphous Solid Dispersion with Amphotericin B.** *Pharmaceutics*, **10** (2018).
42. LOPEZ-CASTILLO, C. AND C. RODRIGUEZ-FERNANDEZ, - **Permeability Characteristics of a New Antifungal Topical Amphotericin B Formulation with gamma-Cyclodextrins.** **23** (2018).
43. BESSON, J.C.F., ET AL., - **Insulin complexed with cyclodextrins stimulates epithelialization and neovascularization of skin wound healing in rats.** *Injury*, **48** (2017), 2417-2425.
44. WATHONI, N., ET AL., - **Enhancement of curcumin wound healing ability by complexation with 2-hydroxypropyl-gamma-cyclodextrin in sacran hydrogel film.** *Int J Biol Macromol*, **98** (2017), 268-276.
45. RAFIEE, Z., ET AL., - **Application of curcumin-loaded nanocarriers for food, drug and cosmetic purposes.** *Trends in Food Science & Technology*, **88** (2019), 445-458.
46. ARGENZIANO, M., ET AL., - **In Vitro Enhanced Skin Permeation and Retention of Imiquimod Loaded in beta-Cyclodextrin Nanosponge Hydrogel.** **11** (2019).
47. GOMEZ, E.C., ET AL., - **Evaluation of the promoting effect of soluble cyclodextrins in drug nail penetration.** *Eur J Pharm Sci*, **117** (2018), 270-278.
48. GAN, B.K., ET AL., - **Targeted Delivery of Cell Penetrating Peptide Virus-like Nanoparticles to Skin Cancer Cells.** **8** (2018), 8499.
49. ZHANG, D., ET AL., - **Cyclodextrin-based delivery systems for cancer treatment.** *Materials Science and Engineering: C*, **96** (2019), 872-886.
50. HU, S.C.-S., ET AL., - **Inclusion complex of saikosaponin-d with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: Improved physicochemical properties and anti-skin cancer activity.** *Phytomedicine*, **57** (2019), 174-182.

51. XIAO, D., ET AL., - Inclusion complexes of dihydroartemisinin with cyclodextrin and its derivatives: characterization, solubilization and inclusion mode. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **79** (2014), 349-356.
52. ZHANG, M., ET AL., - **Phosphorylation and antiaging activity of polysaccharide from *Trichosanthes* peel**. *Journal of Food and Drug Analysis*, **25** (2017), 976-983.
53. VERSCHOORE, M. AND M. NIELSON, - **The Rationale of Anti-Aging Cosmetic Ingredients**. *J Drugs Dermatol*, **16** (2017), s94-s97.
54. AVADHANI, K.S., ET AL., - **Skin delivery of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and hyaluronic acid loaded nano-transfersomes for antioxidant and anti-aging effects in UV radiation induced skin damage**. *Drug Delivery*, **24** (2017), 61-74.
55. SHARAD, J., **Cosmeceuticals**. (2019), 393-411.
56. ÉVA FENYVESI, M.B., LAJOS SZENTE, - **Cyclodextrins against Skin Aging**. *Ciclodextrin News*, 2015. VOLUME 29. No. 3.
57. DIAS, P.H., ET AL., - **Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-containing hydrogel enhances skin formononetin permeation/retention**. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **70** (2018), 865-873.
58. *KIKO Cosmetics - Sublime Youth Serum*. [Consulted at 05/09/2019]; Available from: <https://www.kikocosmetics.com/pt-pt/cuidados-para-a-pele/rosto/seruns/Sublime-Youth-Serum/p-KS0200601600044>.
59. COUTINHO CDOS, S., E.P. DOS SANTOS, AND C.R. MANSUR, - **Nanosystems in Photoprotection**. *J Nanosci Nanotechnol*, **15** (2015), 9679-88.
60. DONNELLY, R.F. AND T.R.R. SINGH, - **Novel Delivery Systems for Transdermal and Intradermal Drug Delivery**. 2015: Wiley.
61. SHOKRI, J., ET AL., - **The effect of Beta-cyclodextrin on percutaneous absorption of commonly used Eusolex(R) sunscreens**. *Drug Res (Stuttg)*, **63** (2013)591-6.
62. BUSCHMANN HR, S.E., - **Applications of cyclodextrins in cosmetic products: a review**. *J Cosmet Sci*: 53:185-91.
63. BRAGA, S.S. AND J. PAIS, - **Chapter 10 - Getting under the skin: Cyclodextrin inclusion for the controlled delivery of active substances to the dermis, in Design of Nanostructures for Versatile Therapeutic Applications**, A.M. Grumezescu, Editor. 2018, William Andrew Publishing. 407-449.

64. LOPEDOTA, A., ET AL., - **beta-cyclodextrin in personal care formulations: role on the complexation of malodours causing molecules.** *Int J Cosmet Sci*, **37** (2015), 438-45.
65. *in-cosmetics* - CAVASOL® W7 HP TL. [Consulted at 05/09/2019]; Available from: <https://incosmetics-cosmetics-us.specialchem.com/product/i-wacker-cavasol-w7-hp-tl>.
66. NAFISI, S. AND H.I. MAIBACH, - **Chapter 22 - Nanotechnology in Cosmetics, in Cosmetic Science and Technology**, K. Sakamoto, et al., Editors. 2017, Elsevier: Amsterdam. 337-369.
67. *Rene Furterer* - *Naturia Dry Shampoo* [Consulted at 05/09/2019]; Available from: <https://www.renefurterer.com/hk/naturia/clay-dry-shampoo>.
68. *in-cosmetics* - *Beauté by Roquette® CD 110*. [Consulted at 05/09/2019]; Available from: <https://www.in-cosmetics.com/products/ingredients-database/#url=%2Fproduct%2Firoquette-beaute-by-roquette-cd-110>.
69. BUSCHMANN, H.J. AND E. SCHOLLMAYER, - **Applications of cyclodextrins in cosmetic products: A review.** *J Cosmet Sci*, **53** (2002), 185-91.
70. EMA/CHMP, - **Background review for cyclodextrins used as excipients.** European Medicines Agency, 2014.
71. CONCEIÇÃO, J., ET AL., - **Cyclodextrins as excipients in tablet formulations.** *Drug Discovery Today*, **23** (2018), 1274-1284.
72. MARTO, J., ET AL., - **Pickering emulsions: challenges and opportunities in topical delivery.** *Expert Opin Drug Deliv*, **13** (2016), 1093-107.
73. HASHIMOTO, H., - **Present Status of Industrial Application of Cyclodextrins in Japan.** *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, **44** (2002), 57-62.
74. KAWAMURA, A., et al., - **Dietary supplementation of gamma-linolenic acid improves skin parameters in subjects with dry skin and mild atopic dermatitis.** *J Oleo Sci*, **60** (2011), 597-607.