



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz da Cruz Almeida

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cyclodextrins as antiretroviral agents for the treatment of COVID-19” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Paula Aires, Dra. Ana Sofia Francisco da Silva e da Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz da Cruz Almeida

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cyclodextrins as antiretroviral agents for the treatment of COVID-19 “, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Paula Aires, Dra. Ana Sofia Francisco da Silva e da Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

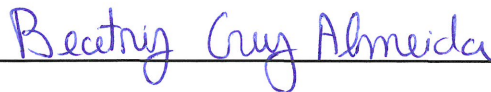
Setembro de 2022

Declaração de Autoria

Eu, Beatriz da Cruz Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017254285, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cyclodextrins as antiretroviral agents for the treatment of COVID-19 “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, 29 de agosto de 2022.



(Beatriz da Cruz Almeida)

Agradecimentos

À minha família, em especial, à minha mãe e aos meus avós, por todo o apoio, carinho e por todos os valores transmitidos, que fizeram de mim a pessoa que sou hoje.

Ao meu namorado, por todo o incentivo, carinho e acima de tudo, por toda a paciência nesta última etapa. Sem ti teria sido muito mais difícil.

Às meninas da ala nascente do piso -I da residência do polo 3, por todas as memórias criadas e por todos os bons momentos passados, que irão, para sempre ficar no meu coração. Sem vocês, Coimbra não teria sido tão boa.

À minha Bea, a melhor colega de quarto que poderia ter tido, por todas as risadas, por todas as conversas, por todo o companheirismo e por me permitires ser uma pessoa melhor.

A toda a equipa da Farmácia do Bairro, pela calorosa integração, por toda a disponibilidade, amabilidade e por todos os ensinamentos transmitidos, que contribuíram para a minha formação.

À Bluepharma, e em particular, a toda a equipa do Departamento de *Compliance*, pelos conhecimentos transmitidos, pela disponibilidade, pela oportunidade de contactar com a Indústria Farmacêutica e pela simpatia demonstrada para comigo.

À Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras, pela disponibilidade, paciência, orientação, e pela confiança depositada em mim.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todo o corpo docente e não docente, pelo acolhimento ao longo dos últimos 5 anos.

A Coimbra, por me ter proporcionado 5 anos de vivências incríveis.

A todos vós, o meu mais sincero

“Obrigado”.

Índice Geral

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	7
ABREVIATURAS	8
1.INTRODUÇÃO	9
2.ANÁLISE SWOT	10
2.1 Dimensão Interna.....	10
2.1.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	10
2.1.1.1 Localização e Fidelização.....	10
2.1.1.2 Integração/ Relacionamento com a equipa.....	11
2.1.1.3 Novo módulo de atendimento Sifarma®.....	11
2.1.1.4 Serviços e Cuidados Farmacêuticos.....	12
2.1.1.5 Protocolos Valormed/Cartão Saúde.....	12
2.1.1.6 Receituário	13
2.1.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	13
2.1.2.1 Insegurança no atendimento.....	13
2.1.2.2 Preparações de uso veterinário (PUV)	13
2.1.2.3 Dificuldade em relacionar os nomes comerciais e a denominação comum internacional (DCI)	14
2.2 Dimensão Externa.....	14
2.2.1 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	14
2.2.1.1 Inserção num grupo de farmácias.....	14
2.2.1.2 Preparação de Manipulados.....	14
2.2.1.3 Contacto com os Medicamentos Hospitalares	15
2.2.1.4 Formações	15
2.2.2 Ameaças (<i>Threats</i>)	15
2.2.2.1 Ruturas de <i>Stock</i>	15
2.2.2.2 Venda de Dispositivos Médicos e MNSRM fora das farmácias.....	16
3. CASOS CLÍNICOS.....	17
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA UNIDADE QUALIDADE E COMPLIANCE	24
ABREVIATURAS.....	25

1. INTRODUÇÃO.....	26
2. BLUEPHARMA	26
2.1 Compliance	27
3. ANÁLISE SWOT	28
3.1 Dimensão Interna.....	28
3.1.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	28
3.1.1.1 Plano de Integração na Empresa	28
3.1.1.2 Equipa.....	28
3.1.1.3 Filosofia Kaizen	29
3.1.1.4 Formações Internas.....	29
3.1.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	30
3.1.2.1 Duração do estágio	30
3.2 Dimensão Externa.....	30
3.2.1 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	30
3.2.1.1 Visão geral do trabalho em Indústria Farmacêutica.....	30
3.2.1.2 Desenvolvimento de competências e soft skills.....	31
3.2.2 Ameaças (<i>Threats</i>)	31
3.2.2.1 Estágio não creditado.....	31
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
PARTE III - MONOGRAFIA - “CYCLODEXTRINS AS ANTIRETROVIRAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF COVID-19”	34
ABSTRACT	35
RESUMO	36
ABREVIATIONS.....	37
2. INTRODUCTION.....	39
3. WHAT IS COVID-19?.....	40
4. THERAPEUTIC AGENTS USED IN THE TREATMENT OF COVID-19.....	41
4.1 Vaccines	44
4.2 Antiviral Drugs.....	44
4.3 Convalescent Plasma	44
4.4 Monoclonal Antibodies	45
4.5 Interferons.....	45
4.6 Corticosteroids.....	45
5. CYCLODEXTRINS AND ANTIRETROVIRAL AGENTS.....	45
5.1 Definition and structure.....	45

5.2 CYCLODEXTRINS AND ANTI-SARS-COVID-19 MOLECULES	49
5.2.1 Favipiravir	49
5.2.2 Remdesivir	50
5.2.3 Dexamethasone.....	51
5.2.4 Ivermectin	53
5.2.5 Hydroxy (chloroquine)	54
5.2.6 Interferon-beta.....	55
6. REGULATORY ISSUES AND TOXICITY	56
7. CLINICAL TRIALS	57
8. FINAL REMARKS AND FUTURE PERSPECTIVES	61
9. BIBLIOGRAPHY.....	62

Parte I

Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia do Bairro



Estágio orientado pela,

Dra. Ana Paula Aires

Abreviaturas

CNPEM - Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

DCI - Denominação Comum Internacional

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FC - Farmácia Comunitária

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PUV - Produtos de Uso Veterinário

PVP - Preço de Venda ao Público

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

USF - Unidade de Saúde Familiar

I. Introdução

No âmbito da Farmácia Comunitária (FC) o leque de atividades a ser exercidas pelo farmacêutico é extenso e centrado na comunidade, entre as quais podemos destacar a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, deteção precoce de uma grande variedade de doenças, entre outras. Todos estes serviços prestados com vista a melhorar a qualidade de vida do utente, permitiram que a FC seja reconhecida como o primeiro local a que a população recorre em questões de saúde, estando assim integrada na rede de cuidados de saúde primários.¹

Ao farmacêutico é lhe inculcido o papel de agente de saúde, papel este facilitado pela posição privilegiada na comunidade, que lhe confere uma maior proximidade e acessibilidade ao público e conseqüentemente lhe permite educar e promover a saúde pública assim como o uso racional e seguro do medicamento.¹ Sendo a FC uma das áreas com maior relevância, o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui o estágio em FC como uma unidade obrigatória, que tem lugar no último semestre do curso. Este estágio curricular, permite aos estudantes porem em prática todos os conhecimentos adquiridos ao longo do seu percurso académico, dando também a oportunidade de os consolidar e obter novos conhecimentos, que lhe permitirão responder eficazmente às necessidades da população.

Este relatório diz respeito ao meu estágio curricular, que teve lugar na Farmácia do Bairro, no Bairro Norton de Matos, em Coimbra, tendo decorrido no período compreendido entre 10 de janeiro de 2022 e 22 de abril de 2022, num total de 670 horas, sob a orientação da Dra. Ana Paula Aires, diretora técnica desta farmácia e cooperação da restante equipa. A escolha da farmácia foi ponderada e baseada em diversos fatores tais como a localização e público-alvo.

De acordo com as normas orientadoras, o relatório seguirá a estrutura de uma análise SWOT (“*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*”), onde iram ser identificados os pontos fortes e fracos do estágio, assim como as oportunidades e ameaças no decorrer deste.

2. Análise SWOT

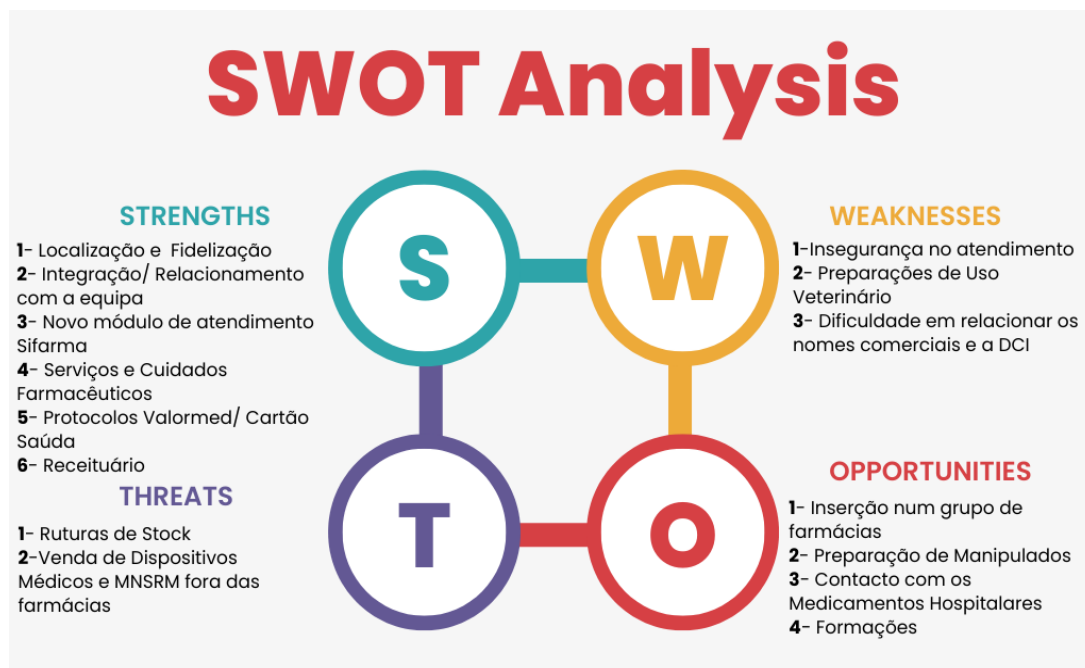


Figura 1 - Análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária.

2.1 Dimensão Interna

2.1.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1.1 Localização e Fidelização

A Farmácia do Bairro está localizada na Rua Praceta Infante D. Henrique, no Bairro Norton de Matos, em Coimbra. Localização esta privilegiada, uma vez que o seu estabelecimento está no seio de um bairro habitacional, muito próximo das USF Norton de Matos e Briosa, clínicas dentárias, clínicas veterinárias e laboratórios de análises clínicas. Como consequência da sua excelente localização, a grande afluência e variabilidade de utentes de diferentes faixas etárias, estratos socioeconómicos e culturais é inevitável. Todos estes fatores permitiram-me presenciar diversos atendimentos enquadrados em situações bastantes diferentes. Há ainda a realçar, que como uma grande parte dos utentes que frequentam a farmácia tem um elevado poder de compra, torna-se mais fácil aconselhar produtos, entre os quais os de venda livre, podendo assim efetuar um atendimento mais personalizado e direcionado para as reais necessidades do utente.

O facto de ser uma típica farmácia de bairro, faz que uma grande parte dos utentes sejam de uma faixa etária mais elevada, uma vez que são os que mais recorrem aos serviços da farmácia, devido às complicações inerentes á idade. A maioria dos utentes encontra-se

fidelizado, beneficiando de uma ficha de utente que possui informações como os dados pessoais relevantes e um histórico de medicação realizada, com as respetivas dosagens e marcas fornecidas ao utente. Todo este processo de fidelização torna o atendimento muito mais eficiente e permite ao utente criar uma relação de confiança com o farmacêutico, sendo por isso benéfico tanto para a farmácia como para o utente.

2.1.1.2 Integração/Relacionamento com a equipa

A equipa que se encontra, atualmente, na Farmácia do Bairro, é constituída por 8 elementos, dos quais 5 são farmacêuticos e 3 técnicos de farmácia, desempenhando todos eles, papéis fundamentais para o bom funcionamento e gestão da farmácia. A equipa define-se pela interajuda, profissionalismo e competência, que aliado à simpatia e boa disposição permitiu que a minha integração fosse rápida e fácil. Dando-me assim, a oportunidade de adquirir variadíssimos conhecimentos e de me sentir à vontade para esclarecer qualquer tipo de dúvida que surgisse durante a realização do estágio. Sem dúvida, que a equipa da Farmácia do Bairro fez toda a diferença na realização do meu estágio, tornando-o ainda mais gratificante e fundamental para a minha formação académica e profissional.

2.1.1.3 Novo módulo de atendimento Sifarma[®]

Na Farmácia do Bairro o sistema operativo em vigor é o Sifarma[®], um sistema informático de gestão e organização criado pela Glintt[®].² A farmácia dispõe de 8 computadores (2 no *backoffice* e 6 nos balcões de atendimento), nos quais o programa está instalado, ligados a um servidor comum. No *backoffice* era utilizado maioritariamente o Sifarma[®] 2000, que nos permitia realizar e rececionar encomendas, gerir o *stock*, monitorizar os medicamentos psicotrópicos e aceder ao receituário e à faturação. Já nos balcões de atendimento era utilizado maioritariamente o novo módulo de atendimento, o que na minha opinião, foi uma mais valia ter tido a oportunidade de ter trabalhado com os dois formatos. O novo módulo de atendimento é bastante intuitivo, permitindo um atendimento mais rápido e com uma melhor relação com o Cartão Saúda. Uma vez que, é um programa piloto, existe algumas situações em que não é possível utilizar este novo módulo e é necessário recorrer ao antigo.

De um modo geral, é bastante útil e o facto de nos permitir aceder a informações como interações ou precauções a ter aquando da toma de um medicamento, providenciou-me uma maior segurança no atendimento.

2.1.1.4 Serviços e Cuidados Farmacêuticos

A Farmácia do Bairro oferece um vasto número de serviços farmacêuticos, tais como determinação de altura e peso corporal, medição da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos (como a glicémia, o colesterol total e os triglicéridos), preparação de medicação individualizada de utentes fidelizados e preparação de manipulados. Adicionalmente, também possui os serviços de administração de injetáveis e vacinas não incluídas no programa nacional de vacinação e também a realização de testes rápidos para pesquisa de antígeno de SARS-CoV-2.

Todos estes serviços desempenham um papel de extrema importância, uma vez que permitem aproximar o Farmacêutico do utente. Enquanto estagiária tive a oportunidade de assistir e efetuar medições de pressão arterial e de parâmetros bioquímicos. Após as medições foi-me possível promover a adesão à terapêutica, como também aconselhar um estilo de vida saudável, através de medidas não farmacológicas. Todo este contacto, permitiu criar uma relação de proximidade e confiança com o utente.

2.1.1.5 Protocolos Valormed/Cartão Saúde

A farmácia do Bairro dispõe de um protocolo com a Valormed, sociedade responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica. O objetivo é que seja feita uma recolha e tratamento seguros dos resíduos de medicamentos, evitando assim a contaminação do ambiente e promovendo a proteção da saúde pública.³ Por diversas vezes, assisti a utentes que se dirigiram à farmácia, unicamente, para colocarem os seus medicamentos fora de uso nos contentores fornecidos pela Valormed. Enquanto farmacêuticos, temos também a função de divulgar esta iniciativa e conscientizar os utentes para a importância da recolha e tratamento destes resíduos de maneira adequada.

A farmácia pertence também ao plano das Farmácia Portuguesas, encontrando-se associada ao Cartão Saúde. Este programa aumenta a fidelização dos utentes nas farmácias, uma vez que, a cada compra de medicamentos não sujeitos a receita médica ou produtos de saúde e bem-estar acumulem pontos no seu cartão. Estes pontos podem ser trocados por produtos que constem no catálogo das Farmácias Portuguesas ou podem ser convertidos em vales de dinheiro que podem ser descontados pelo utente em qualquer compra numa farmácia aderente.⁴

2.1.1.6 Receituário

No decorrer do estágio, foi-me concedida a oportunidade de contactar com o receituário e todos os procedimentos relacionados com este. Relativamente aos tipos de prescrição, existem três, a Prescrição Manual, a Prescrição Eletrónica Materializada e a Prescrição Eletrónica Desmaterializada. Atualmente, as prescrições que são apresentadas na farmácia com mais frequência são as Prescrições Eletrónicas Desmaterializadas, no entanto, as prescrições manuais, embora em menor quantidade, continuam a ser apresentadas também.

Para a retificação do receituário, há vários aspetos a ser conferidos, tais como:

- N° da receita bem conservado;
- Identificação do prescriptor (nome, vinheta e assinatura);
- Dados do utente;
- Identificação do local de prescrição;
- Identificação do medicamento, prescrito por denominação comum internacional (DCI) e acompanhado pelo seu CNPEM, dosagem, forma farmacêutica, tamanho e número de embalagens;
- Data da prescrição.

Com esta verificação, é possível detetar eventuais erros, como a faturação em subsistemas errados, aceitação de prescrições fora do prazo ou sem assinatura ou vinheta do prescriptor. Todo este processo é de extrema importância para o fecho dos lotes, e durante o estágio foi-me dada a oportunidade de contactar com ele.

2.1.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.1.2.1 Insegurança no atendimento

Apesar de já ter realizado dois estágios de verão na área da farmácia comunitária, o primeiro contacto com os utentes apenas ocorreu durante o estágio curricular. O medo de errar era uma grande preocupação minha, pois poderia repercutir-se na saúde e bem-estar dos utentes. No entanto, a equipa da Farmácia do Bairro foi excepcional, uma vez que me deu toda uma base de apoio e mostrou total disponibilidade para me esclarecer qualquer dúvida, o que foi fundamental para me sentir muito mais segura nos atendimentos.

2.1.2.2 Preparações de uso veterinário (PUV)

A Farmácia do Bairro apresenta alguma variedade de produtos de uso veterinário e quando não havia em *stock*, facilmente satisfazia as necessidades dos utentes num curto prazo. No entanto, senti alguma dificuldade no aconselhamento de produtos direcionados para esta

área, pois considero que durante a formação académica os conhecimentos adquiridos se focam muito no tipo de formulações de PUV existentes e não nos produtos que efetivamente existem no mercado. Apesar das dificuldades, com a ajuda da equipa da Farmácia do Bairro, consegui esclarecer os utentes sobre questões inerentes ao aconselhamento destes produtos e adquirir mais conhecimentos.

2.1.2.3 Dificuldade em relacionar os nomes comerciais e a denominação comum internacional (DCI)

Ao longo da nossa formação académica, contactamos maioritariamente com a DCI dos medicamentos e não com o seu nome comercial. Numa fase inicial do atendimento, o facto de não ter a capacidade de associar rapidamente a marca com o princípio ativo tornou-se um obstáculo. Isto porque, a maioria dos utentes conhecem o medicamento que utilizam pelo seu nome comercial e quando havia a necessidade de identificar o medicamento ou questionar sobre ele usavam o seu nome comercial, sendo para mim difícil dar uma resposta imediata. No decorrer deste intervalo de tempo, durante o qual ia verificar qual era o princípio ativo a que correspondia o nome comercial desejado, notava uma impaciência e desconfiança por parte do utente. No entanto, através do contacto que fui tendo com os medicamentos quer na sua receção como na cedência, fui adquirindo conhecimentos que me permitiram colmatar esta dificuldade e melhorar a qualidade do meu atendimento.

2.2 Dimensão Externa

2.2.1 Oportunidades (*Opportunities*)

2.2.1.1 Inserção num grupo de farmácias

O facto de a Farmácia do Bairro estar inserida num grupo com 8 farmácias, permite-lhe ter um maior poder negocial e, conseqüentemente, uma maior facilidade na aquisição dos produtos, bem como na gestão dos mesmos. Esta realidade, permitiu-me ter uma maior noção de como é feita toda a gestão de *stock* e margens, permitindo à farmácia ter preços competitivos quer com outras farmácias quer com outras superfícies de venda de MNSRM.

2.2.1.2 Preparação de Manipulados

A Farmácia do Bairro dispõe de um laboratório bem equipado, o que é sem dúvida uma mais-valia quando existe prescrições de medicamentos manipulados. Foi-me dada a oportunidade de participar na preparação de uma pomada usando o TOPITEC, o que foi bastante bom para relembrar os conhecimentos adquiridos durante a formação académica. O cálculo do PVP destes produtos é feito com base no valor dos honorários da preparação, no

valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. O laboratório era ainda utilizado para a realização de preparações extemporâneas, sendo na sua maioria, antibióticos.

2.2.1.3 Contacto com os Medicamentos Hospitalares

A Farmácia do Bairro tem fidelizados inúmeros utentes que realizam medicação hospitalar e por diversas vezes, tive a oportunidade de rececionar os medicamentos hospitalares e de os dispensar. A dispensa é feita através do Sifarma Clínico[®], sendo a farmácia e os farmacêuticos os intermediários entre o hospital e o utente. O facto de os utentes não precisarem de se deslocarem ao hospital e terem acesso à sua medicação na farmácia mais próxima é bastante benéfico quer para a farmácia, quer para o hospital e acima de tudo para o utente.

2.2.1.4 Formações

Os farmacêuticos são profissionais que necessitam de apostar na sua formação de forma contínua, isto porque, é uma área que se encontra em constante evolução e desenvolvimento. Por essa mesma razão, no decorrer do meu estágio foi-me dada a oportunidade de participar em diversas formações que me permitiram adquirir e aprimorar conhecimentos sobre determinados produtos de saúde e medicamentos. Todas estas formações enriqueceram os meus conhecimentos, permitindo-me sentir mais à vontade no aconselhamento ao utente e na realização de *cross-selling*, sobretudo na área dos suplementos e dos MNSRM. Contudo, devido à sazonalidade do meu estágio e ao elevado número de casos COVID-19 que se encontravam neste período, o número de formações foi reduzido e embora houvesse no formato online, havia a lacuna de, por exemplo, na área da dermocosmética não conseguir experimentar os produtos.

2.2.2 Ameaças (*Threats*)

2.2.2.1 Ruturas de *Stock*

Ao longo do período de estágio na Farmácia do Bairro, por diversas vezes fui confrontada com pedidos de medicamentos que não tínhamos em *stock* e em que a encomenda ao armazém também não era possível. Estas situações acontecem quer por rutura de *stock* na indústria, que conseqüentemente leva a uma falha de abastecimento nas farmácias, quer por medicamentos que foram descontinuados. Todas estas situações são desconfortáveis quer para o utente, que fica sem acesso à sua medicação habitual, quer para a farmácia, que tem de lidar com o descontentamento dos utentes. De modo a lidar com o descontentamento dos utentes, era necessário explicar o porque da sua medicação habitual não se encontrar na farmácia e arranjar alternativas à terapêutica. No entanto, muitos dos utentes não se

mostravam disponíveis a alterar o seu medicamento e, conseqüentemente, suspendiam a sua terapêutica.

Para além dos medicamentos esgotados, são vários os medicamentos rateados. Estes medicamentos, encontram-se em pouca quantidade nos armazéns e com uma elevada procura por parte das farmácias, sendo por isso necessário por parte dos armazenistas, limitar o número de unidades cedidas a cada farmácia. A existência de medicamentos esgotados foi uma das ameaças que constei no decorrer do meu estágio, uma vez que não consegui satisfazer as necessidades do utente, ficando numa posição desconfortável perante ele. Contudo, pude constatar que a Farmácia do Bairro tudo fazia para esclarecer o utente e conseguir obter os medicamentos em falta, de modo a garantir a sua satisfação.

2.2.2.2 Venda de Dispositivos Médicos e MNSRM fora das farmácias

De acordo com o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, do Ministério da Saúde, “Os medicamentos não sujeitos a receita médica para uso humano, adiante designados por MNSRM, podem ser vendidos ao público fora das farmácias em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares.” Este Decreto-Lei teve como objetivo induzir a redução dos preços dos MNSRM e aumentar o mercado de trabalho para os farmacêuticos e técnicos de farmácia.⁵ Após a entrada em vigor, constatou-se que a faturação das farmácias comunitárias diminuiu e que houve uma banalização do medicamento e da sua dispensa por parte de alguém qualificado.

Enquanto farmacêuticos, é nosso dever valorizar o aconselhamento farmacêutico e reforçar a importância, perante os utentes, da não banalização do uso dos MNSRM e das possíveis interações que estes podem ter com a sua medicação habitual, sensibilizando assim o utente a adquirir os seus medicamentos numa farmácia. Outro dos fatores que influencia a compra fora das farmácias é o preço praticado pelos concorrentes das farmácias, que acaba por ser inferior, uma vez que as quantidades compradas é em muito superior. Contudo, uma das preocupações da Farmácia do Bairro é ter preços competitivos, cativando assim o utente a comprar na farmácia.

3. Casos Clínicos

Caso Clínico I

1ª ida à farmácia (Dia 15 de março):

Uma senhora idosa, dirigiu-se à farmácia apresentando queixas de falta de ar e pieira, pedindo por um inalador que o seu médico de família lhe tinha prescrito há aproximadamente dois anos, dizendo que quando o fazia se sentia melhor.

Após ter auxiliado a senhora a sentar-se e dar-lhe um copo de água, questionei a utente se tinha histórico de asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), ao qual a senhora me respondeu que sentia falta de ar de vez em quando e era nesses momentos que usava o inalador. No entanto, já há algum tempo que não sentia essa falta de ar e pieira, não sendo por isso necessário utilizar o medicamento. Nessa semana, encontrava-se um pouco por todo o país as poeiras vindas de África, o que poderá ter sido a causa que desencadeou aquela situação. Após uma longa pesquisa no Sifarma®, concluí que o inalador prescrito pelo médico tinha sido o Symbicort Turbohaler® 160/4,5 mg/dose. O Symbicort Turbohaler® é um medicamento que combina dois princípios ativos, budesonida e fumarato de formoterol dihidratado, que são respetivamente um glucocorticosteroide e um agonista adrenérgico β_2 seletivo de rápido início de ação.⁶ Apesar da insistência da utente em levar o inalador sem prescrição, pois não tinha ninguém que a levasse ao médico e não queria estar a ir para o centro de saúde com medo de perder muito tempo, consegui que a utente cedesse e fosse ao médico. Expliquei à utente que o inalador poderia não ser o mais indicado, pois já se tinha passado quase dois anos desde a prescrição, e que o melhor era ser avaliada novamente pelo médico de modo a ser medicada corretamente. Mais tarde nesse dia, voltou à farmácia com a prescrição do Symbicort Turbohaler® 160/4,5 mg/dose para aviar.

2ª Ida à farmácia (Dia 31 de março):

Novamente nesse mês, a utente regressou à farmácia com as mesmas queixas, com adição de tosse seca. Perguntei-lhe se estava a fazer a medicação conforme o médico lhe tinha dito e pedi-lhe para me explicar como fazia a inalação. Após a explicação teórica da utente, percebi que não utilizava o inalador de forma correta. Posto isto, expliquei e demonstrei passo a passo o modo de utilização do inalador. Aconselhei também a utente a beber bastante água e a evitar sair de casa, visto que as poeiras ainda se encontravam no ar e poderiam ser o fator desencadeante da falta de ar e pieira. Referi ainda à utente, que se nos próximos dias não se encontrasse melhor, para se dirigir à farmácia ou ao seu médico.

Caso Clínico 2

Uma adolescente entra na farmácia acompanhada pela sua mãe e dirige-se ao balcão de atendimento com uma caixa de Clavamox DT[®] (875 mg de amoxicilina combinado com 125 mg de ácido clavulânico), ibuprofeno 600 mg e paracetamol 1000 mg. O Clavamox DT[®] é um antibiótico, do grupo dos medicamentos antibacterianos pertencendo à associação de penicilinas com inibidores das beta-lactamases.⁷ Refere que há, aproximadamente, uma semana foi ao médico com a filha e que lhe foi diagnosticado amigdalite e o tratamento prescrito foi o referido acima. Realça ainda que a filha voltou a ter a sintomatologia e que descobriu que esta, não tinha seguido a posologia da toma do antibiótico prescrita pelo médico. Após verificar a caixa de Clavamox DT[®], apercebi-me que a adolescente tinha apenas tomado 5 comprimidos. Após questionar a utente do porque da não adesão à terapêutica, esta revela que parou de tomar pois se sentia melhor. Posto isto, a mãe da utente questionou se seria possível retomar a toma do antibiótico e aguardar por melhoras ou se seria melhor regressar ao médico. Após ter dado ênfase à importância da toma correta dos antibióticos, explicando que tomas incorretas levam a um aumento da resistência por parte bactérias aos antibióticos, aconselhei a mãe a levar a sua filha novamente ao médico. De modo a perceber, se teria de efetuar a toma de um outro antibiótico, ou se teria de iniciar a toma de uma nova caixa de Clavamox DT[®].

Caso Clínico 3

Senhor desloca-se à farmácia dizendo que se encontra com hemorroidas e que precisa urgentemente de algo que o alivie das dores e do desconforto.

No decorrer da conversa com o utente questiono se as hemorroidas estão no interior do ânus ou se estão na parte exterior (prolapsadas) e questiono ainda se apresenta sangue nas fezes. O utente menciona que não apresenta sangramento e que são externas. Questiono ainda há quanto tempo é que apresenta a sintomatologia e se fez um grande esforço ao defecar, ao qual o utente me responde que apresenta sintomas há um dia e que não fez um grande esforço. Tendo em conta a descrição do utente, aconselhei a pomada retal Proctolog[®] para aplicação diária ou bidiária, idealmente, após evacuação e correta higienização. Este medicamento é constituído por um venotrópico (Ruscogeninas) e por um anestésico local e antiespasmódico (Tribebutina). A associação destas duas substâncias ativas permite um alívio da dor e um tratamento eficaz.⁸

Para complementar o aconselhamento, referi ainda algumas medidas higieno-dietéticas tais como: evitar o esforço defecatório, aumentar a ingestão de fibras e de líquidos, diminuir o consumo de especiarias, álcool e café, não adiar a necessidade de defecar, realizar banhos de

“assento” em água tépida, realizar exercício físico e por último, reforcei a necessidade de uma boa higienização após cada ato defecatório. Para a realização da higienização referi que a lavagem deverá ser feita com água e sabão e a secagem com compressas ou toalhetes higiénicos lubrificados para esse fim, tais como os da Hemofarm. Por último, referi que durante as crises agudas o utente deveria lavar com água fria e aplicar gelo na zona anal, de modo a promover um efeito vasoconstritor.

Caso Clínico 4

Adolescente tímida dirige-se à farmácia apresentando queixas de prurido na zona vaginal e vermelhidão.

No decorrer da conversa pergunto se sente dor e se notou algum corrimento anormal, a utente diz que sente um desconforto e que notou um corrimento. Questiono ainda a utente sobre a cor e odor do corrimento, esta responde que é esbranquiçado e que não notou alterações do odor. Para finalizar, pergunto se houve a necessidade de tomar algum antibiótico nos últimos tempos, ao qual a resposta foi negativa. Posto isto, concluo que poderá ser candidíase e como a utente apresentava sintomas na área externa, decidi aconselhar o Gino-Canesten[®] creme vaginal, para aplicação diária durante 6 dias consecutivos. O princípio ativo do Gino-Canesten[®] é o clotrimazol, um derivado imidazólico com um largo espetro de ação antimicótica que inibe a síntese do ergosterol, provocando assim danos estruturais e funcionais a nível da membrana citoplasmática dos fungos. Em primeiro lugar, para uma correta utilização do creme, deve-se lavar bem as mãos e inserir 5 gramas de creme no aplicador, seguidamente, numa posição horizontal deve-se colocar o aplicador o mais fundo possível na vagina e libertar o creme. Por fim, descartar o aplicador e lavar novamente as mãos. O processo deverá ser repetido nos 5 dias seguintes. Referi ainda, que a aplicação do creme deverá ser realizada à noite, ao deitar.⁹ Para controlo da sintomatologia da área externa, recomendei a aplicação do creme duas a três vezes ao dia e o uso de um gel íntimo adequado como o Gino-Canesfresh Calm[®], que possui glicina, conhecida pelas suas propriedades calmantes, e pH alcalino (8,5).¹⁰ No entanto, a utente já tinha produtos de higiene íntima e acabou por levar apenas o creme vaginal.

Por último, referi algumas medidas que previnem o aparecimento de candidíases, como por exemplo, o uso de roupa interior de algodão, a necessidade de trocar a roupa interior após a realização de exercício físico, evitar colocar produtos perfumados na região íntima, trocar os tampões e os pensos higiénicos com regularidade, evitar os banhos de imersão e com água muito quente e após as idas á casa de banho limpar da frente para trás. Alertei

também para o facto de se os sintomas persistirem após os 6 dias de tratamento, seria necessário ir ao médico.

Caso Clínico 5

Adolescente, sexo feminino, recorre à farmácia com a sua mãe e apresenta queixas de aparecimento de acne nos últimos meses.

Pedi à adolescente para baixar a máscara para poder visualizar as lesões de acne, e estas apresentavam-se maioritariamente na zona T. As lesões apresentadas eram, na generalidade, comedões e pápulas, e a pele aparentava ser oleosa. Questionei se tinha algum tipo de cuidado diário com a pele, ao qual a mesma me deu uma resposta negativa. A mãe referiu que o acne com o uso prolongado da máscara agravou. Expliquei à jovem e à sua mãe que o uso da máscara pode gerar uma maior propensão ao aparecimento de acne, pois aumenta a produção de sebo. Expliquei também a importância de ter uma rotina diária de limpeza, para assim eliminar o excesso de oleosidade e sujidade presentes na pele, o uso de um creme hidratante e proteção solar.

Posto isto, aconselhei o gel de limpeza da gama Avène Cleanance[®], que é específico para uma pele oleosa e com tendência acneica. Na sua constituição, encontramos o Comedoclastin[™], um ingrediente ativo de origem vegetal derivado das sementes de cardo mariano, que possui propriedades redutoras do excesso de sebo. Aconselhei a sua utilização duas vezes ao dia, ao acordar e ao deitar.¹¹ Da mesma gama, recomendei o uso do Avène Cleanance Comedomed[®], um creme anti-imperfeições de aplicação bidiária que atua diretamente sobre os microcomedões e reduz o aparecimento destes.¹² Também aconselhei o uso diário de um protetor solar adequado à pele oleosa a ser aplicado no fim da rotina diária de cuidados da pele, como o ANTHELIOS OIL CORRECT 50+[®] da gama LA ROCHE-POSAY que apresenta uma textura de gel-creme com um acabamento matificante. Devido ao ácido salicílico, niacinamida e zinco na sua constituição, corrige as imperfeições e diminui o nível de produção do sebo, para além da fotoproteção que confere.¹³

Por fim, referi a importância de uma alimentação adequada, do consumo de água e da importância de não manipular as lesões, especialmente, com as unhas. A utente acabou por levar os produtos recomendados e agradeceu a atenção.

4. Considerações Finais

Sendo o estágio curricular em Farmácia Comunitária o culminar do meu percurso académico, posso dizer que mostrou ser uma etapa crucial do meu percurso e que o balanço foi extremamente positivo.

Com este estágio, tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos durante o meu percurso no MICF e adquirir novos conhecimentos em várias vertentes terapêuticas e sociais. Este estágio permitiu-me ainda vivenciar experiências que me fizeram compreender o real papel do farmacêutico na comunidade e a importância de valorizar a nossa profissão. Com o findar do estágio, posso concluir que nos 4 meses de duração tive um crescimento exponencial quer a nível pessoal quer a nível profissional, e que as valências que aqui aprendi serão para a vida.

Em suma, resta-me agradecer a toda a equipa da Farmácia do Bairro, que desde o primeiro dia me fizeram sentir como parte da equipa, mostrando-se sempre disponíveis, quer para esclarecimentos de dúvidas, quer para uma palavra amiga. É sem dúvidas que digo, que o ambiente pautado pela interajuda, a boa-disposição e a amizade foi fundamental para o sucesso do meu estágio e para a minha aprendizagem. Por tudo isto, e por mais alguma coisa o meu mais sincero “Obrigado”.

5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM, Dos FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária** [Consult. 15 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. GLINTT - **Sifarma** [Consult. 17 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
3. VALORMED - **Quem somos** [Consult. 17 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
4. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Cartão Saúde** [Consult. 17 jul. 2022]. Disponível em: [//www.farmaciasportuguesas.pt/vantagens-exclusivas#Como-Funciona](http://www.farmaciasportuguesas.pt/vantagens-exclusivas#Como-Funciona)
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto. **Diário da República**. 1ª Série:156 (2005) 4763–4765.
6. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento- Symbicort Turbohaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação** [Consult. 20 jul. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento-Clavamox DT, 875 mg/125 mg, comprimidos revestidos por película** [Consult. 20 jul. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento- Proctolog, pomada rectal, 5 mg/g + 58 mg/g** [Consult 20 jul.2022]. Disponível em: [//extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml)
9. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento-Gino-Canesten 10 mg/g creme vaginal** [Consult. 22 jul. 2022]. Disponível em: [//extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml)
10. BAYER - **Gino-Canesfresh Calm** [Consult. 22 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.antifungicos.bayer.pt/produtos/saude-intima-feminina/gino-canesfresh-calm>
11. AVÈNE - **Gel de Limpeza Cleanance** [Consult. 23 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.eau-thermale-avene.pt/p/gel-de-limpeza-cleanance>
12. AVÈNE - **Cleanance Comedomed Concentrado Anti-imperfeições** [Consult. 23 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.eau-thermale-avene.pt/p/cleanance-comedomed>

13. POSAY, LA ROCHE - **ANTHELIOS OIL CORRECT 50+** [Consult. 23 jul. 2022].
Disponível em: <https://www.laroche-posay.pt/anthelios/anthelios-oil-correct>

Parte II

Relatório de estágio em Indústria Farmacêutica

Unidade Qualidade e *Compliance*

Departamento de *Compliance*

Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A.



Estágio orientado pela,

Dra. Ana Sofia Francisco da Silva

Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

APIs - *Active Pharmaceutical Ingredient*

CEPs - *Certificate of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia*

CMC - *Chemistry, Manufacturing and Controls*

DMFs - *Drug Master File*

EU - *European Union*

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

HPAPIs - *Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients*

IF - Indústria Farmacêutica

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

O farmacêutico é considerado um especialista do medicamento, no entanto, com a evolução da sociedade e o surgimento de novas necessidades, a profissão farmacêutica evoluiu também. O leque de saídas profissionais é muito abrangente e nos dias de hoje podemos encontrar farmacêuticos em várias áreas de atividade, demonstrando que a sua formação académica lhe fornece uma grande vantagem competitiva no mercado de trabalho. Algumas das áreas em que o farmacêutico pode desempenhar um papel ativo são: Análises Clínicas e Genética Humana, Assuntos Regulamentares, Distribuição Farmacêutica, Ensino Farmacêutico, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica (IF) e Investigação Científica.¹

Seguindo a premissa das várias saídas profissionais que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) oferece, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) através das suas colaborações com diversas entidades, permite aos estudantes a realização de um estágio curricular adicional ao estágio em Farmácia Comunitária. Deste modo, decidi então concluir o meu percurso académico com um estágio em IF, mais precisamente na Bluepharma- Indústria Farmacêutica S.A., em Coimbra. A escolha da realização deste estágio foi ponderada, e prendeu-se pelo facto de ter interesse na área de Assuntos Regulamentares e também por ter realizado um estágio de verão nesta área que me suscitou bastante interesse e vontade de adquirir mais conhecimentos. Após um processo de entrevista e posterior colocação no Departamento de *Compliance*, integrado na Unidade de Qualidade e *Compliance*, o meu estágio iniciou a 2 de maio de 2022 e terminou a 29 de julho de 2022, perfazendo o total de 485 horas, sob a orientação da Dra. Ana Sofia Francisco da Silva e da tutela da Dra. Daniela Ferreira.

O presente relatório de estágio aborda, inicialmente uma contextualização acerca da Bluepharma, seguindo-se de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*). Com esta análise pretendo identificar os pontos fortes e fracos do estágio, assim como as oportunidades e ameaças no decorrer deste, analisando-os de um ponto de vista crítico e subjetivo.

2. Bluepharma

A Bluepharma é uma empresa Farmacêutica, sediada em São Martinho do Bispo, em Coimbra, tendo iniciado a sua atividade em fevereiro de 2001 após a aquisição de uma unidade industrial pertencente à multinacional alemã Bayer. Em 21 anos, o crescimento da Bluepharma

foi notório, passando de uma unidade industrial para um grupo farmacêutico com mais de 20 empresas, e de 58 trabalhadores para mais de 750.²

O grupo Bluepharma é um grupo empreendedor que tem como focos de atividade a investigação, desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos, apresentando um vasto portefólio que inclui produtos oncológicos, injetáveis complexos e medicamentos de valor acrescentado.³ No sentido de aumentar a sua atratividade perante o mercado internacional e diversificar o seu negócio, a Bluepharma terá ainda este ano a sua nova unidade industrial, em Eiras, em funcionamento. Esta nova unidade está direcionada para a produção de medicamentos que incorporam na sua constituição *highly potent active pharmaceutical ingredients* (HPAPIs).⁴

2.1 Compliance

O objetivo da *Compliance* numa empresa, é assegurar que tudo está de acordo com a legislação em vigor ou com as respetivas normas. Em termos farmacêuticos, quer dizer que quer seja no desenvolvimento, no fabrico, no *marketing* ou na distribuição de medicamentos, há a necessidade de existir conformidade com as normas e com as *guidelines* estabelecidas pelas autoridades. Deste modo, é possível garantir a segurança, a qualidade e a eficácia dos medicamentos comercializados.⁵

O meu estágio decorreu no departamento de *Compliance*, é neste departamento que é gerido o ciclo de vida de um medicamento após a obtenção de uma autorização de introdução no mercado (AIM). A estrutura do departamento encontra-se organizada em três equipas: a do Produto (*Product Compliance*), a da Documentação (*Documentation*) e a dos Materiais (*Materials*), tendo eu sido integrada na equipa do Produto. Algumas das funções passam por avaliar o impacto regulamentar, tipificar as alterações regulamentares, e preparar e submeter as alterações regulamentar aos termos de AIM e renovações de AIM.

3. Análise SWOT

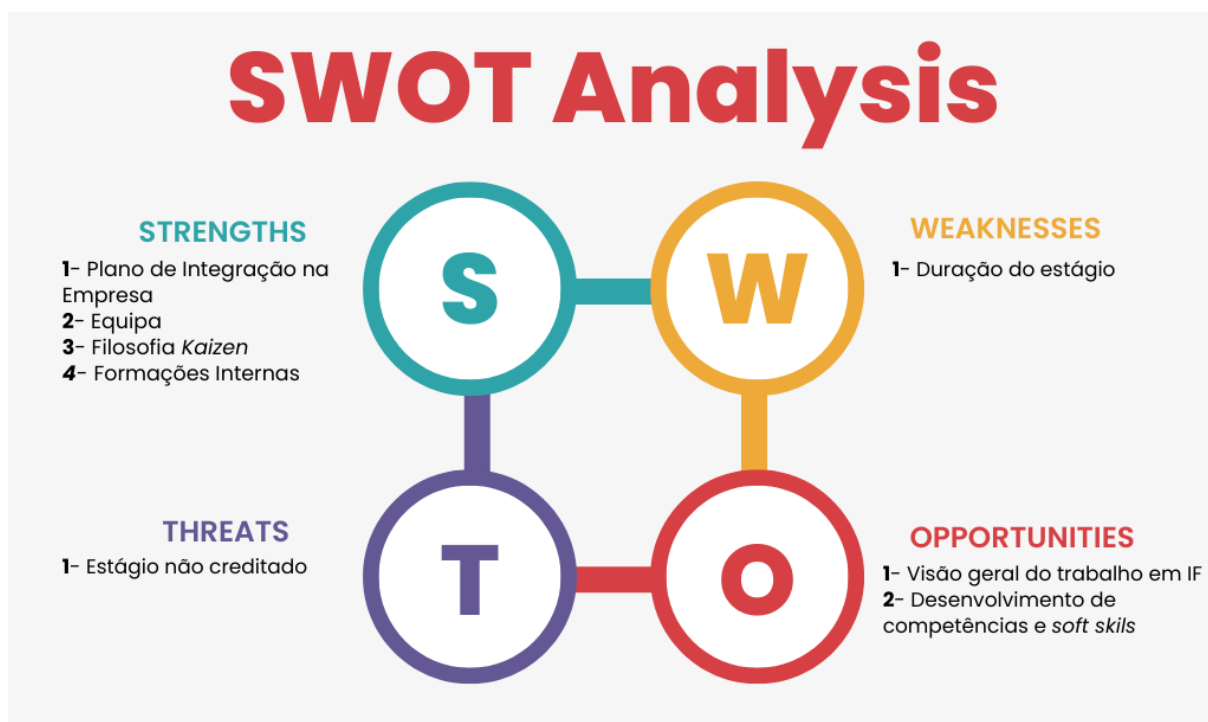


Figura 1- Análise SWOT do estágio em Indústria Farmacêutica.

3.1 Dimensão Interna

3.1.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1.1 Plano de Integração na Empresa

O início do meu estágio foi marcado por uma receção na sede da Bluepharma, organizada pelo departamento dos Recursos Humanos. Após uma breve apresentação onde é referida a história e valores da Bluepharma, foi atribuído a cada estagiário um tutor que tem a função de o acompanhar na sua fase inicial e esclarecer qualquer dúvida que possa vir a surgir. Este plano de integração, tem como objetivo facilitar e acelerar o processo de integração dos estagiários e também de novos colaboradores, naquela que é a sua nova realidade, resultando num aumento da motivação inicial e num desempenho mais eficaz das funções de cada um.

3.1.1.2 Equipa

A equipa da *Compliance* é composta por um grupo de jovens profissionais, que demonstram ser bastante competentes no desempenho das suas funções. Desde o primeiro dia, quer a equipa que estava presente no escritório quer a que se encontrava em teletrabalho (num regime de trabalho misto com rotatividade), demonstraram total disponibilidade e simpatia, permitindo assim que a minha integração fosse muito mais fácil.

A boa disposição, interajuda e companheirismo define a equipa da *Compliance*, e foi sem dúvida fundamental para a boa integração, e consequentemente, para a execução de um bom estágio.

3.1.1.3 Filosofia *Kaizen*

Kaizen pode definir-se como melhoria contínua, esta filosofia pode ser aplicada a nível pessoal, social e profissional. Os resultados das empresas que implementam esta filosofia demonstram ser superiores, e por essa mesma razão, a Bluepharma é uma das empresas que a utiliza de um modo transversal a todas as áreas e departamentos.⁶

De forma a cumprir os pressupostos inerentes à filosofia, são realizadas, diariamente, reuniões entre todos os elementos da equipa da *Compliance*. Estas reuniões, idealmente, seriam realizadas presencialmente. No entanto, são realizadas através do *Microsoft Teams*, uma vez que a equipa se encontra em regime de trabalho misto, alternando os dias em que ficam em teletrabalho e os dias em que vem para o escritório. A duração das reuniões é, na sua generalidade, curta e pretendem incentivar o envolvimento de todos os colaboradores e controlar e melhorar os resultados e indicadores da equipa.

No início de cada reunião, é dada a oportunidade a cada membro da equipa de expor as suas comunicações, de modo que toda a equipa possa estar atualizada sobre o que está a ser feito. Seguidamente, há o preenchimento do plano de trabalho e são referidos os problemas detetados e lições aprendidas, caso existam. Enquanto estagiária, considero que a presença nestas reuniões facilitaram em muito a minha integração, pois com a partilha de temas foi possível adquirir vários conhecimentos e perceber melhor as funções e funcionamento de trabalho da equipa.

3.1.1.4 Formações Internas

A formação assume um papel fundamental em qualquer área profissional, permitindo assimilar conhecimentos adquiridos e também adquirir novos. A Bluepharma é uma empresa que preza muito a formação dos seus colaboradores, e enquanto estagiária foi-me permitido realizar várias formações que estão inseridas no plano de integração. Estas formações têm como objetivo contextualizar o novo colaborador ou estagiário, algumas das formações realizadas inicialmente foram: Ambiente, Qualidade, Segurança e Saúde no Trabalho, Fabricação- Compreensão dos principais processos e equipamentos, Introdução aos assuntos regulamentares, Melhoria Contínua, Noções de Farmacovigilância: Reações Adversas Medicamentosas e Ciclo de vida do Medicamento.

Durante o decorrer do meu estágio foram também ministradas mais formações por membros da equipa da *Compliance*, que me permitiram obter conhecimentos suficientes para conseguir realizar as minhas funções e adquirir autonomia para trabalhar em teletrabalho. Algumas das formações foram: Fluxo interno de APIs- CEPs e DMFs, Boas práticas de Documentação e Introdução aos Processos de Qualidade, CMC (Módulo 3) e Alterações Regulamentares em contexto EU e Documentação analítica na perspetiva de criação e gestão documental. Como já referi, a Bluepharma investe muito na formação dos seus colaboradores, e do meu ponto de vista, graças a estas formações a integração e aprendizagem foi bastante mais fácil e célere.

3.1.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.1.2.1 Duração do estágio

O estágio curricular no departamento de *Compliance*, teve a duração de 3 meses, sendo considerado um estágio de curta duração. Neste curto período, apenas foi possível tomar conhecimento, de um modo geral, das atividades que ali são desempenhadas, não sendo possível aprofundar os conhecimentos em torno destas.

Neste sentido, considero que a duração do estágio acaba por ser insuficiente para que tenhamos uma noção mais detalhada das atividades desenvolvidas, não sendo por isso possível dominar todos os procedimentos e conceitos em apenas 3 meses. No entanto, não deixou de ser uma oportunidade incrível estagiar na área de *Compliance* e perceber toda a dinâmica de uma IF.

3.2 Dimensão Externa

3.2.1 Oportunidades (*Opportunities*)

3.2.1.1 Visão geral do trabalho em Indústria Farmacêutica

A IF possui um conjunto de características muito próprias em relação a outras áreas profissionais, e embora durante o meu percurso académico tenha sido abordado a IF, não foi de todo suficiente para perceber o modo de funcionamento desta e quais as atividades que um farmacêutico poderia praticar.

Ao integrar o departamento de *Compliance*, consegui ter uma perceção mais concreta, clara e abrangente do que é a IF, mais concretamente das várias áreas e departamentos existentes, tal como as atividades desenvolvidas por cada um. Durante o estágio, tive também a oportunidade de me aperceber quais as possibilidades de trabalho enquanto farmacêutica numa IF, o que certamente me abriu horizontes para o futuro profissional que se aproxima.

3.2.1.2 Desenvolvimento de competências e *soft skills*

Praticamente, quase toda a documentação inerente à atividade da *Compliance*, encontrava-se em inglês, com a exceção dos documentos nacionais que são obrigatórios estarem apresentados no seu idioma oficial. Graças a este contacto constante com a língua inglesa, adquiri novos conhecimentos, tais como termos utilizados, especificamente, em IF.

Durante o meu estágio, foi também necessário utilizar ferramentas com as quais já tinha contactado, tais como o *Microsoft Word*[®] e o *Microsoft Excel*[®]. Devido ao teletrabalho, a utilização do *Microsoft Teams*[®] foi também fundamental, uma vez que permite o contacto entre os vários colaboradores da empresa, facilitando assim a comunicação e a resolução de problemas.

Para além das competências adquiridas, foi também possível desenvolver as minhas *soft skills*, tais como a evolução da capacidade crítica, a gestão do tempo, proatividade e o trabalho em equipa. Certamente que o desenvolvimento destas competências, faram de mim uma profissional mais completa que me permitirá embarcar em novos desafios com outra visão.

3.2.2 Ameaças (*Threats*)

3.2.2.1 Estágio não creditado

O estágio em *Compliance*, à semelhança do que acontece com todos os estágios em IF, não é reconhecido. Segundo a Diretiva 2013/55/EU, o título de formação de farmacêutico apenas é obtido ao fim de, pelo menos 5 anos, em que a etapa final é referente a um estágio de 6 meses em farmácia aberta ao público ou num hospital, não sendo referido nesta diretiva nenhuma outra área do medicamento.⁷

Posto isto, os alunos que decidam realizar um estágio numa outra área do medicamento, tem de, obrigatoriamente, realizar 810 horas em Farmácia Comunitária, assim como os alunos que apenas pretendam realizar estágio nesta última área. O facto de o estágio não ser creditado é um fator decisivo na escolha deste, pois o esforço que o aluno terá de realizar é superior. No entanto, o benefício que este segundo estágio nos oferece é em muito superior ao esforço que acarreta, e por essa mesma razão decidi realizar este estágio não creditado em *Compliance* numa IF.

4. Considerações Finais

Na globalidade, considero que o meu percurso na Bluepharma foi de facto uma experiência muito enriquecedora, não só a nível pessoal, mas também a nível profissional. A oportunidade de vivenciar e contactar com a IF, numa fase final do meu percurso académico, é sem dúvida fundamental para um melhor entendimento daquele que é o papel do Farmacêutico neste setor.

Com este estágio, tive a possibilidade de adquirir e aperfeiçoar inúmeras competências pessoais e profissionais, que certamente me serão muito úteis e que me irão acompanhar durante a minha jornada profissional.

Resta-me por fim, agradecer à Bluepharma por me ter permitido vivenciar esta experiência e à equipa da *Compliance*, por toda a disponibilidade, simpatia e espírito de interajuda que me foi transmitido desde o primeiro dia, permitindo assim que o meu estágio decorresse de forma exímia. A todos, o meu mais sincero “Obrigado”.

5. Referências Bibliográficas

1. FARMACÊUTICOS, Ordem Dos - **Áreas Profissionais** [Consult. 11 agosto 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/outras-areas-profissionais/>
2. BLUEPHARMA - **História** [Consult. 13 agosto 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-history.php>
3. BLUEPHARMA - **Portefólio e Tecnologias** [Consult. 13 agosto 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/desenvolvimento-do-negocio/portefolio-tecnologias>
4. BLUEPHARMA - **Acelera 2030** [Consult. 13 agosto 2022]. Disponível em : <https://www.bluepharma.pt/P2020-Acelera2030.php>
5. EMA - **Compliance: Overview** [Consult. 14 agosto 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/compliance-overview>
6. INSTITUTE, Kaizen - **O que é o Kaizen** [Consult. 16 agosto 2022]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen>
7. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. **Jornal Oficial da União Europeia**. 2013:2013) 157.

Parte III

Monografia

“Cyclodextrins as antiretroviral agents for the treatment of COVID-19”

Orientada pela,

Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras

Abstract

The new coronavirus SARS-COV-2 emerged in December 2019 and quickly spread, giving rise to a pandemic situation that revolutionized humanity's way of living. With this event, there was a growing need to search for information, which triggered a tireless search for new knowledge in the scientific community. The main objective of the investigation was to obtain more information about the new virus and its potential therapies. Antiretroviral agents are part of these potential therapies, however, due to their physicochemical characteristics, it was necessary to go further to increase their effectiveness. One of the proposed solutions was the formation of cyclodextrin complexes with antiretroviral agents, in order to improve their solubility, stability, and bioavailability. Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides composed of six or more glucose units connected by alpha-1,4 bonds. They have hydrophobic cavities with a hydrophilic exterior which gives them the ability to complex with several drugs. The anti-SARS-COV-2 molecules with potential for the formation of these complexes, which will be addressed in this work, are Favipiravir, Remdesivir, Dexamethasone, Ivermectin, Hydroxy(chloroquine), and Interferon-beta. Another topic covered will be the toxicity and regulatory issues of this kind of formed complexes. This review aims at summarizing the use of cyclodextrins and their complexes with the above-mentioned antiretroviral drugs as a promising approach to the treatment of COVID-19.

Keywords: Cyclodextrins, Antiretroviral Drugs, Inclusion Complexes, COVID-19, SARS-COV-2.

Resumo

O novo coronavírus SARS-COV-2 surgiu em dezembro de 2019, e rapidamente se disseminou, dando origem a uma situação pandémica que veio revolucionar o modo de viver da humanidade. Com este evento houve uma necessidade crescente pela procura de informação que originou uma busca incansável por novos conhecimentos por parte da comunidade científica. O principal objetivo da investigação era obter mais informação acerca do vírus e das suas potenciais terapêuticas. Os agentes antirretrovirais fazem parte dessas potenciais terapêuticas, no entanto, devido às suas características físico-químicas é necessário ir mais longe para aumentar a sua eficácia. Uma das soluções propostas é a formação de complexos de inclusão entre ciclodextrinas e agentes antirretrovirais, com o objetivo de melhorar a sua solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade. As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos compostos por seis ou mais unidades de glucose unidas por ligações alfa-1,4 D-glicosídicas. Possuem uma cavidade hidrofóbica e uma periferia hidrofílica, o que lhes confere a capacidade de complexar com diversos fármacos. As moléculas anti-SARS-COV-2 com potencial de formação destes complexos que serão abordadas nesta revisão são Favipiravir, Remdesivir, Dexametasona, Ivermectina, Hidroxicloroquina e Interferão-beta. Outro tema a ser abordado será a toxicidade e alguns aspetos regulamentares associados ao uso de ciclodextrinas e dos seus complexos de inclusão. Esta revisão tem como objetivo sumarizar o uso de ciclodextrinas e dos seus complexos de inclusão com os fármacos antirretrovirais acima mencionados como um tratamento promissor para a COVID-19.

Palavras-chave: Ciclodextrinas, Fármacos Antirretrovirais, Complexos de Inclusão, COVID-19, SARS-COV-2.

I. ABBREVIATIONS/ACRONYMS

ACE-2 - Angiotensin-converting Enzyme 2

ALT - Alanine Aminotransferase

AO - Aldehyde Oxidase

ARDS - Acute Respiratory Failure Syndrome

AST - Aspartate Aminotransferase

BCS - Biopharmaceutical Classification System

CDs - Cyclodextrins

CNS - Central Nervous System

COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease

COVID-19 - Coronavirus Disease 2019

CQ - Chloroquine

DEX - Dexamethasone

DNA - Deoxyribonucleic Acid

eGFR - Estimated Glomerular Filtration Rate

EMA - European Medicines Agency

FDA - Food and Drug Administration

FPV - Favipiravir

Glpc - Glucopyranoside

HCQ - Hydroxy(chloroquine)

HIV-1 - Human Immunodeficiency Virus

HP- β -CD - Hydroxypropylated- β -cyclodextrin

HP- γ -CD - Hydroxypropylated- γ -cyclodextrin

ICs - Inclusion Complexes

ICU - Intensive Care Unit

IFNs - Interferons

IFN-β - Interferon-beta

IFN-γ - Interferon-γ

IL - Interleukin

IMP - Importin

IN - Integrase Protein

IVM - Ivermectin

MAbs - Monoclonal Antibodies

mRNA - Messenger Ribonucleic Acid

NAB - Neutralizing Anti-IFN-β Antibodies

NaOH - Sodium hydroxide

NIH - National Institutes of Health

PBS - Physiologically Buffered Saline

RdRp - RNA-dependent RNA polymerase

REM - Remdesivir

RM-β-CD - Randomly methylated β-cyclodextrin

RT-PCR - Real-time Reverse Transcriptase-polymerase Chain Reaction

SBE-β-CD - Sulfobutylether β-cyclodextrin

TLRs - Toll-like Receptors

TMPRSS2 - Serine-2 Transmembrane Protease

TNF - Tumour Necrosis Factor

WHO - World Health Organization

3 CLpro - 3-chymotrypsin-like protease

2. Introduction

Infectious diseases are caused by living organisms such as viruses or bacteria, and are a major problem for humanity, because they can spread very rapidly from person to person over a long period of time, and over a large spatial area. Factors such as globalization, and the growing world population contribute greatly to the spread of this type of diseases. Infectious diseases are the cause of millions of deaths each year, and the economic cost of treating and preventing them is astronomical. For this reason, it is increasingly important to understand how these diseases work in order to reduce their impact on our lives and economies.¹

In 2019, a new disease called coronavirus disease (COVID-19) caused by the SARS-COV-2 virus emerged, and quickly evolved into a pandemic. This disease is transmitted from person to person by inhalation of droplets released during coughing or sneezing. Although several body systems can be affected, the most important is the respiratory system, and symptoms can range from fever to pneumonia. Although most patients are asymptomatic or only have mild symptoms, there is a percentage of patients who develop severe disease and eventually die.²

Since then, many scientific resources have been devoted to better understanding the virus and finding the best treatment. Several therapies have been developed, including vaccines, antivirals, monoclonal antibodies, and others. Despite vaccines playing a key role in preventing and containing the spread of the virus, antiviral agents have not been forgotten, and have also been the target of many studies to determine which drug or combination of drugs might prove to be more beneficial. Though, some obstacles to the use of antivirals were encountered, so alternatives had to be sought to overcome them. One of the proposed alternatives was the use of cyclodextrins (CDs), which allow the formation of inclusion complexes (ICs) for the use of certain drugs with more safety and greater efficacy.^{1,3}

CDs are cyclic oligosaccharides composed of six or more glucose units connected by alpha-1,4 bonds. They have hydrophobic cavities with a hydrophilic exterior which gives them the ability to complex with several drugs, and improve their solubility, stability, and bioavailability.^{3,4}

The potential application of CDs in the encapsulation of antiviral drugs such as Favipiravir (FPV), Remdesivir (REM), Dexamethasone (DEX), Ivermectin (IVM), Hydroxy(chloroquine) (HCQ), and Interferon-beta (IFN- β) will be further explored. In addition, we will also address the toxicity and regulatory issues associated with the use of CDs in the treatment of COVID-19 and refer the emergent clinical trials linking the use of CDs to COVID-19.

The main purpose of this review is to provide a comprehensive overview and relate all of these topics in order to understand the role of CDs in the interaction with antiviral drugs, and their importance in the treatment of COVID -19.

3. What is COVID-19?

COVID-19 is an infectious disease that has been declared a pandemic on the 11th March 2020, by the World Health Organization (WHO).⁵ SARS-COV-2 is the agent responsible for COVID-19 and it belongs to a diverse group of coronaviruses that are characterized by enveloped, single-stranded, positive sense ribonucleic acid (RNA) viruses with a long-range tropism, which gives them the ability to cause overwhelming diseases.⁶

Viruses are known to enter the host cell through the help of receptors that mediate endocytosis. In the case of SARS-COV-2, it has been reported that the spike protein is the receptor responsible for binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) receptor on the host cell surface, which is the entry point for the virus. However, SARS-COV-2 entry is not only dependent on the binding of the spike protein to the ACE-2 receptor, but it also requires the priming of the spike protein by the serine-2 transmembrane protease (TMPRSS2), which is crucial for the fusion of the virus to the host cell membrane. This synergy between the ACE-2 receptor and TMPRSS2 is necessary for virus's entry into the host. The expression of TMPRSS2 is much higher than that of the ACE-2 receptor, suggesting that the latter is the limiting factor for SARS-COV-2 during the early stage of infection.⁷

Evidence shows that the virus's first target is the respiratory system, however, it can cause failure in various organs of the body. Although most patients are asymptomatic or have mild to moderate symptoms, there is a small percentage that can develop severe illness and eventually death.⁸ In those more severe cases hospitalization and oxygenation is required, and sometimes admission to intensive care is necessary. Some of the most common complications are acute respiratory failure syndrome (ARDS), septic shock, and sepsis. Risk factors such as age, and comorbidities like chronic diseases have been shown to be related to severe illness and mortality.²

There are several symptoms associated with this disease, such as fever, cough, difficulty in breathing, headache, fatigue, sore throat, rhinorrhoea, anorexia, myalgias, diarrhoea, and in severe cases pneumonia. The primary mode of transmission is from person to person, through inhalation of the droplets released when coughing or sneezing. In general, symptomatic people are more contagious. However, transmission is also possible through fomites, which is not considered a primary mode of transmission.²

Finally, we must also consider that viruses are susceptible to various mutations, although most of them are not preoccupant, there may be exceptions that make the virus more dangerous. In response to the emergence of the new SARS-COV-2 strains, the WHO began classifying the strains that might generate concern with the letters of the Greek alphabet (e.g., Alpha, Beta, Gamma, and Delta). The strips of interest are mostly mutated in the spike protein, which often results in altered virus behaviour and, consequently, a loss of immunity by the organism, generating major public health concerns.^{2,6}

4. Therapeutic agents used in the treatment of COVID-19

As the pandemic evolved, so did the search for potential therapeutic agents. Vaccines have undoubtedly had the greatest emphasis in research to prevent SARS-COV-2 because they have shown to be the most effective strategy against infectious diseases, since they are more cost-effective compared to the treatment. However, other therapies have also been considered for the treatment of COVID-19. Many of these therapies have emerged from drug repurposing offers and have shown promising results in trials. Repurposing of a drug consists in using an existing drug with a new therapeutic purpose beyond its primary indications.^{6,9,10}

Table 1- Potential therapeutic agents used in the treatment of COVID-19.

Drug	Drug Class	Mechanism of Action	Reference
Chloroquine and Hydroxychloroquine	Antimalarials	Increasing endosomal pH, interfering with the glycosylation of cellular receptors of SARS-COV-2, immunomodulator;	11
Remdesivir	Antivirals	Interfering with the viral replication; Inhibiting the viral RdRp	6
Favipiravir	Antivirals	Binds to the viral RdRp and reduce its reproduction;	11
Lopinavir and Rotinavir	Protease inhibitors	Could act by inhibiting SARS-COV-2 protease for proteins cleavage, interfering with virus replication;	11
Darunavir	Protease inhibitors	Could act by inhibiting SARS-COV-2 protease for proteins cleavage, interfering with virus replication;	11
Niclosamide	Anthelmintics	Inhibiting replication and 3CL protease enzyme inhibition;	10
Ivermectin	Anthelmintics	Inhibits IMP α / β I associated nuclear import of proteins of the virus;	11
Convalescent Plasma Therapy	Immunoglobulins	Non-neutralizing antibodies bind to pathogen and contribute to prophylaxis and recovery;	10
Mesenchymal Stem Cell Therapy	Pluripotent stem cells	Prevent the release of cytokines;	10
Glycyrrhizin	Prenol lipids	Inhibits replication, adsorption, and penetration of the virus;	10
Cinanserin	5-HT 2A and 5-HT 2C receptor antagonist	Inhibition of the protease enzyme;	10

Dexamethasone	Corticosteroids	Reduce the inflammation-induced lung damage and, consequently, inhibit the progression to respiratory failure;	12
IFN-β	Immunomodulators	Increase the production of anti-inflammatory cytokines and downregulate the production of pro-inflammatory cytokines;	13
Baricitinib	Janus Kinase (JAK) inhibitors	Interfering with viral entry by inhibiting one of the endocytosis regulators and can prevent the activation of STAT;	11
Tocilizumab Bamlanivimab Etesevimab Lenzilumab Risankizumab CR3022	Monoclonal Anti bodies	Neutralizing antibodies can block the entry of virus into host cells and recruit host effector pathways to destroy virus-infected cells;	6,11
Camostat Mesylate	Transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) inhibitor	Interfering with viral entry.	11

4.1 Vaccines

Nowadays, there are three common types of vaccines against SARS-CoV-2: messenger ribonucleic acid (mRNA), adenovirus vector, and inactivated vaccines. The mRNA vaccine usually contains a genetic code for only one antigen of SARS-COV-2, which in this case is the spike protein, encapsulated and delivered by lipid nanoparticles. After the administration of the vaccine, the human cells will use the viral genetic code to produce its antigen, which will trigger the production of antibodies in the organism. The adenovirus vector vaccine uses the deoxyribonucleic acid (DNA) of the antigen spike protein, and to deliver the genetic information uses a vector of a modified virus (other than SARS-COV-2; for example, adenovirus). Finally, there are the inactivated vaccines, which contain the inactivated SARS-COV-2 virus in their composition. The inactivated virus contains antigens that will trigger an immune response in the organism after administration. This inactivation can be done using radiation, heat, or chemicals.⁶

4.2 Antiviral Drugs

Given the clinical picture presented by patients with SARS-COV-2, another potential therapy is antiviral drugs such as REM, FPV, HCQ and lopinavir-ritonavir. The action mechanism of these drugs is to inhibit the entry of the virus, and this can be done by targeting different targets such as TMPRSS2 and the ACE-2 receptor. They may also interfere in the process of endocytosis or in the action of RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) and the SARS-COV-2 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro), through fusion inhibitors. A strength of the antivirals is that viral replication is highly present in the early stage of the virus progression. Despite the good prospects for this class of therapy, it remains a challenge, since no sufficiently effective antiviral drug has yet been identified for the treatment of COVID-19.^{14,15}

4.3 Convalescent Plasma

Convalescent Plasma of patients who have recovered from COVID-19 have neutralizing antibodies in its constitution, which can fight infection by minimizing the inflammatory response.¹² This minimization of the inflammatory response happens due to a viremia suppression. There may also be non-neutralizing antibodies that can bind to the virus, contributing to prophylaxis and recovery. This way, administration of passive antibodies may be an option to achieve rapid immunity.¹⁰ In theory, the administration of convalescent plasma should be done at an early stage for superior efficacy.¹⁶

4.4 Monoclonal Antibodies

Monoclonal antibodies (MAbs) have demonstrated efficacy in the prevention and treatment of various viral infections. The most common antibodies to appear in patients target the SI receptor binding domain. These antibodies can be isolated from people's B-memory cells, which have recovered from COVID-19 infection, from an immunized transgenic mouse, or by combinatorial protein display libraries.¹⁷

4.5 Interferons

Interferons (IFNs) induce the encoding of several proteins that will inhibit viral replication by decreasing cellular metabolism, interfering with the membrane formation necessary for virus replication, and inducing cytokines that will promote adaptive immunity. There are three families of IFNs, but only type I and type III are produced when the immune system detects the presence of viral nucleic acids. IFN- α belongs to type I, as well as INF- β , and fights coronaviruses by inhibiting virus replication.^{12,17}

4.6 Corticosteroids

SARS-COV-2 is characterized by a strong immune response that can result in pneumonia, so blocking the inflammatory pathways may be a viable option in patients with COVID-19. Corticosteroids may reduce the damage done to the lungs by the inflammation and, therefore, regress respiratory failure. One of the drugs being studied is DEX.¹²

5. Cyclodextrins and antiretroviral agents

5.1 Definition and structure

CDs are produced through enzymatic degradation of starch from rice, corn, and potatoes by cyclodextrin glucanotransferases. These enzymes come from plants and microorganisms, usually *Bacillus* strains. The CDs can be stored without detectable degradation for several years at room temperature.⁴

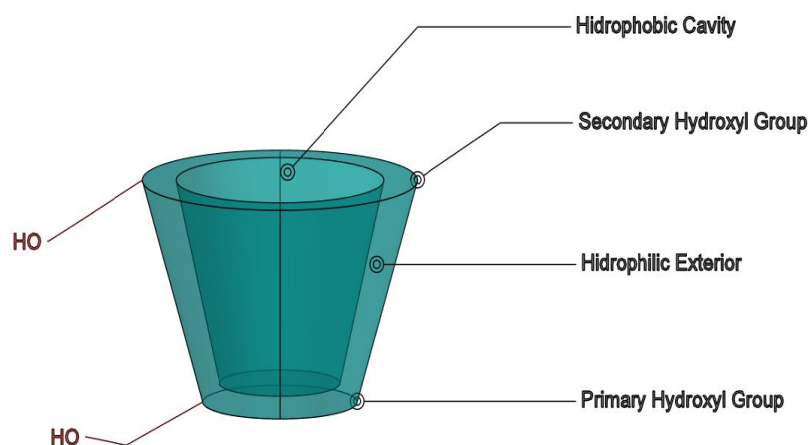


Figure 1- Structure of cyclodextrin.

CDs (See Figure 1) are cyclic oligosaccharides composed of six or more glucopyranoside (Glc) units connected by α -1,4 bonds. Depending on the number of Glc units, CDs can exist in various forms: α -CD is formed by six units, β -CD has seven, γ -CD has eight, δ -CD has nine, and finally ϵ -CD is formed by ten. However, larger CDs are known such as ζ -CD, which is formed by eleven units, but its complexing properties are poorer than natural cyclodextrins. The first three CDs listed are of natural origin and are crystalline and homogeneous substances. We can conclude that the most effective ones are α -CD, β -CD and γ -CD, since when the number of units is more than eight, the CDs lose their complexing ability and end up being more expensive.^{3,4}

Table 2- Characteristics of α -CD, β -CD and γ -CD.⁴

Cyclodextrin	α -CD	β -CD	γ -CD
Height [nm]	0.78	0.78	0.78
Inner Diameter [nm]	0.47-0.52	0.60-0.65	0.75-0.83
Outer Diameter [nm]	1.46	1.54	1.75
Synonyms	Cyclomaltohexaose	Cycloheptaamylose	Cyclomaltooctaose
Molecular Formula	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$[C_6H_{10}O_5]_7$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
M_w [g/mol]	972	1132	1297
Solubility in Water at Room Temperature [mg/mL]	130	18.40	249
Hydrogen Bond Donor Count	18	21	24
Hydrogen Bond Acceptor Count	30	35	40

The CDs have the shape of a truncated cone, and the hydroxyl groups are exposed on the opposite edges of the cone. At the narrow end are the primary 6-hydroxy groups of the glucose molecules, and at the broad end are the secondary 2 and 3-hydroxy groups. This unique geometry allows for its high-water solubility, while keeping molecules of the right size for each cyclodextrin in its hydrophobic cavity. This cavity allows the encapsulation of hydrophobic substances; therefore, they form inclusion complexes without modifying the structure and chemical properties of the host. Their cylindrical structure gives them some advantages such as being more resistant to enzymatic degradation and non-enzymatic hydrolysis, and they also have better complexing properties and a higher solubilizing potential compared to linear dextrans.^{3,4}

CDs have numerous functions and can be used as excipients in various fields, such as the food industry, cosmetics, chemicals, catalysts, agriculture, and biotechnology. Their applications range from additives that help increase solubility and bioavailability, to drug stabilizers, to aid in drug analysis, to virus protein destruction material, to a virucidal agent, to a multivalent antigen vector, to vaccine adjuvants, and finally to antibody stabilizers.³

The most relevant CD in the pharmaceutical industry is β -CD due to its cavity size, which is the most suitable for the most common drugs, its simple production, its effective complexation, its low cost, and its ability to increase bioavailability and reduce toxicity. Although it has a lower aqueous solubility than α -CD and γ -CD, it constitutes about 90% of the CD used. Other disadvantages of β -CD are the high affinity for cholesterol, which leads to nephrotoxicity due to the crystallization of β -CD-cholesterol complexes in the kidney, which are poorly soluble in water.⁴

The need to develop CDs derivatives arose due to several factors, among them was the limited solubility in water due to intramolecular hydrogen bonds. For this reason, these derivatives improved and increased the physical and chemical properties of the natural CDs; and with this, they also improved their inclusion capacity. Chemically modified CDs are obtained from natural CDs through substitutions and combinations of the hydroxyl groups. If we treat the α -CD, β -CD and γ -CD with propylene oxide, we get hydroxypropylated CDs derivatives (hydroxypropylated- β -cyclodextrin (HP- β -CD)), (hydroxypropylated- γ -cyclodextrin (HP- γ -CD)); if the treatment is with methyl iodide, we get randomly-methylated CDs (e.g., randomly methylated β -cyclodextrin (RM- β -CD)); and if we use 4-butane sultone we get sulfobutylether CDs (e.g., sulfobutylether β -cyclodextrin (SBE- β -CD)).⁴

The most widely used derivative in the pharmaceutical industry is HP- β -CD because it has a high safety and tolerability. Because of their hydrophilic nature and large size, the

molecules do not penetrate the biological membrane; this property allows for a high concentration of the drug on the membrane surface, where the HP- β -CD molecules will act as adjuvants in enhancing penetration and transport.^{4,18}

The formation of ICs (see Figure 2) can be explained based on the structure and characteristics of the CDs. The interaction between the CD cavity and the hydrophobic part of the drug is the formulation of the drug-cyclodextrin complex. The organic compounds are incorporated into the CD cavity and, consequently, physical, biological, and chemical alterations are made to the drug. The formation of these complexes, in addition to interfere with the physicochemical stabilization, also interferes with the release kinetics and pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. At no stage in the formation of ICs are covalent bonds broken or formed.⁴

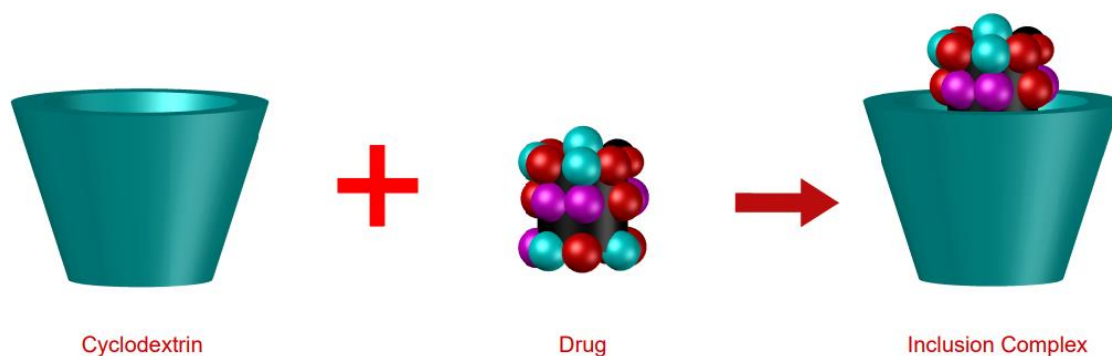


Figure 2- Formation of inclusion complex.

The complexing ability of CDs has allowed insoluble drugs to improve their bioavailability by improving release time, dissolution rate, chemical stability, and absorption efficiency. All these factors increase the oral bioavailability of the drug and enhance its biological activity.⁴

Despite the many functions of CDs, our focus is on their application in antiviral drugs. CDs interact with various pharmaceutical ingredients (APIs) used in the treatment of viral diseases, either by forming ICs or by using excess amounts to create products with increased solubility and/or activity.^{3,18}

Drugs with antiviral activity are aimed to fight viral infections. The most common action mechanism is inhibiting viral replication. However, there are some problems in the administration of these drugs due to their physicochemical properties, such as solubility, stability, and permeability. To optimize the bioavailability and distribution of these drugs, CDs can be used as excipients that will protect and slowly release the active ingredient. The cavity will also allow the encapsulation of hydrophobic groups that will form ICs, without modifying the structure and chemical properties of the host. The use of CDs as a delivery system for

antiviral drugs has been studied, and now even more so due to the current pandemic. In the next chapter, we will discuss the role of CDs in some anti-SARS-COV-2 molecules.¹⁸

5.2 Cyclodextrins and anti-SARS-COVID-19 molecules

Despite the strong focus on vaccine development, the search for a drug that relieves the symptoms of SARS-COV-2 has not been abandoned. To this end, molecules already known were used in various studies to determine whether they could indeed directly or indirectly inhibit the spread of the virus. During this time, it was recommended by a manufacturer of CD to use them as host molecules for anti-Covid-19 drugs. Supramolecular interaction studies were performed with the corresponding α -, β -, and γ -CDs and which showed that the stoichiometry of the complexes formed was 1:1. Some of the proposals announced were the use of SBE- β -CD as a solubilizer in REM and HP- β -CD in the lopinavir-ritonavir combination and, finally, the use of β -CD as a flavour modifier for oseltamivir.^{3,18}

5.2.1 Favipiravir

FPV (see Figure 3) is a prodrug and a purine base analog that is metabolically activated by phosphoribosylation to yield the activated metabolite FPV-ribofuranosyl-50-triphosphate (T-705RTP). The primary mechanism of action is based on the binding and inhibition of the RdRp, preventing transcription and replication of viral genomic RNA. There are several proposals to explain the interaction between FPV and RdRp, one of which is that T-705RTP inhibits viral RNA synthesis by terminating the nascent viral RNA chain.^{19,20}

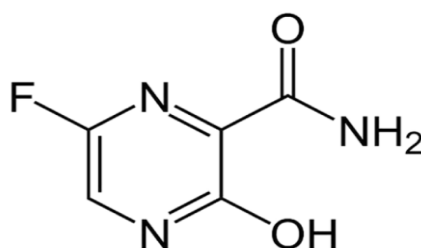


Figure 3- Chemical structure of Favipiravir.²¹

The pharmacokinetics of FPV are complex, nonlinear, and depend on time, dose, and weight. Bioavailability is almost complete at 97.6%; maximum concentration is 51.5 $\mu\text{g}/\text{l}$; peak concentration occurs at 1 hour, and half-life ranges from 4.8 to 5.6 hours. In phase III of the clinical studies, FPV has shown to be metabolized and inhibited by an aldehyde oxidase (AO); therefore, an appropriate starting dose is required to maintain adequate blood levels. Based on single-dose toxicity studies, the oral and intravenous lethal dose of FPV in mice is

approximately > 2000 mg/kg. In rats, the oral lethal dose is > 2000 mg/kg, while in dogs and monkeys it is > 1000 mg/kg.^{19,20}

Adverse effects in men were well tolerated in clinical trials but are associated with increases in uric acid and should be used with caution in patients with a history of gout or hyperuricemia. Other adverse effects may include diarrhoea, increased transaminases, and decreased neutrophil counts.²⁰

FPV has shown to be effective in reducing SARS-COV-2 infections in vitro and in vivo animal studies. The disadvantages of FPV include that it is poorly soluble in physiologically buffered saline (PBS) ($\approx 0.01\%$) and its effective dose is relatively high (600-1600 mg/day). A 1:1 stoichiometry complexation of β -CD and FPV would require an oral intake of approximately 4.3-13.5 g/day of β -CD, which significantly exceeds the European Medicines Agency (EMA) recommendation (0.5-1 g/day). There are other CDs that are well tolerated in higher amounts, but their molecular weight is higher than that of β -CD. Some literature is already available on the behaviour of the FPV/CD complex, although its structure suggests that the formation of this complex would maintain only a constant low stability and marginally improve its water solubility.^{3,20}

5.2.2 Remdesivir

REM has potent viral activity against mRNA viruses, and after the pandemic began, it was tested against SARS-COV-2 and showed positive results in some clinical trials.²² In April 2020, it was approved by EMA for use in critically ill patients with COVID-19, and was also the first antiviral approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of COVID-19, named VekluryTM.^{22,23,24}

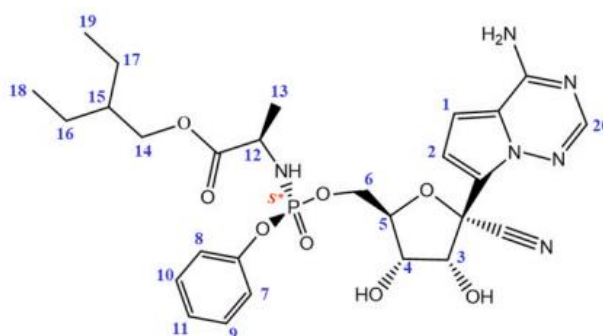


Figure 4- Chemical structure of Remdesivir.²³

REM (see Figure 4) is a prodrug transformed metabolically by intracellular esterases and kinases for a pharmacologically active nucleoside, a triphosphate analog (GS443902). This active metabolite competes with adenosine phosphate and acts as an inhibitor of RdRp,

thereby inhibiting viral replication. Because its hepatic first-pass metabolism is high and its oral bioavailability is low, it cannot be administered orally. The alternative is intravenous infusion in the form of a parenteral solution. However, its low water solubility (0.028 mg/ml) at neutral or slightly acidic pH poses a serious problem for parenteral administration. To overcome this problem, excipients with solubilizing capabilities such as surfactants, polymers, co-solvents, and SBE- β -CD can be used.^{23,24,25}

In the case of REM, satisfactory solubility was achieved using SBE- β -CD, which now has values between 7.6 and 9.7 mg/ml. Although SBE- β -CD has a much poorer complexing capacity than HP- β -CD, its anionic properties can increase the solubility of ionizable molecules at a tolerable pH. It should also be added that although adverse effects on the kidney have been reported from SBE- β -CD, they are less than those from HP- β -CD, albeit the ratio drug/CD is worse.^{3,18,24}

Mixing between REM and SBE- β -CD is preferably done at a low pH, when REM is protonated, because solubility is higher under these conditions. Even though it was expected that with increasing pH the strength of the complex would decrease, it was shown that the drug remains encapsulated by the addition of NaOH, so that it can be administered in the human body at neutral pH. The influence of the number of CD substitutions on the affinity constant in the formation of inclusion complexes was also studied, and the conclusions were that the lower the number of substitutions, the lower the affinity constant, i.e., inclusion complexes with 6SBE and 7SBE have higher affinity than those with 5SBE.^{25,26}

When using CDs to increase the solubility and stability of a molecule, it is necessary to quantify the affinity between the two compounds and to know the structure that results from their complexation. A very high affinity constant is not optimal because the molecule may not be released, while a low affinity constant will cause solubility to increase and protect from degradation to become inadequate.²⁵

5.2.3 Dexamethasone

DEX (see Figure 5) belongs to the corticosteroids class and has anti-inflammatory and immunosuppressive properties. Its indications are the treatment of asthma, allergic reactions, arthritis, and other autoimmune diseases. After demonstrating its efficacy in reducing mortality in critically ill COVID-19 patients, it was added to the National Institutes of Health (NIH) recommended list, although its viral activity is still under investigation. Administering low doses of DEX reduces the risk of death by up to one-third in patients requiring ventilators, and by one-fifth in patients requiring oxygen without invasive ventilation. It is not effective in

non-severe cases and has not caused significant adverse effects. However, the use of DEX carries risks such as hormonal changes, fluid retention, weight gain, anxiety and sleep disturbances.^{3,27}

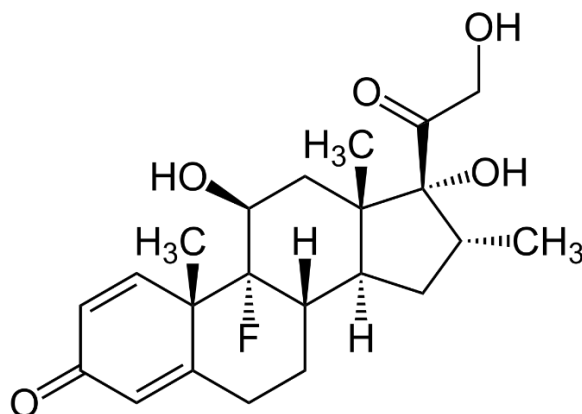


Figure 5- Chemical structure of Dexamethasone.³

The mechanism of this drug is to suppress the immune system by blocking two pathways of inflammation, vasodilation, and immune cell migration. DEX penetrates the host membrane and binds to glucocorticoid receptors present in the cytoplasm. This binding leads to a series of immune cell responses resulting in the suppression of the proinflammatory cytokines like interleukin 1,2,6,8 (IL -1, IL -2, IL -6, IL -8), tumour necrosis factor (TNF), and interferon- γ (IFN- γ). It also increases the expression of interleukin-10 (IL-10), an anti-inflammatory cytokine, and inhibits neutrophil adhesion to endothelial cells, preventing the release of lysosomal enzymes and chemotaxis at the site of inflammation. Finally, it also inhibits macrophage activation, which is important for the cytokine storm in SARS-COV-2-infected patients. Other advantages of this drug include its long duration of action, which allows for once-daily administration and lowers costs, and the fact that it is already on the market.²⁷

Adverse effects, and the fact that DEX is a hydrophobic drug, may be limiting factors in achieving therapeutic concentrations when administered orally, due to lower bioavailability. One of the solutions to increase water solubility and bioavailability, while reducing adverse effects, has been to entrap the drug in CDs to cause changes in the physicochemical properties of the molecule. A study showed that the inclusion of dexamethasone in β -, γ - and HP- β -CD could be an interesting approach for drug delivery. The result showed that the DEX/ β -CD complex is a suitable strategy to overcome the problems of low solubility and improve bioavailability, which also enhances the performance in the treatment of COVID-19.²⁸

5.2.4 Ivermectin

Although IVM (see Figure 6) is primarily used in veterinary medicine, there are some formulations for human use. This drug has been approved by the FDA as a broad-spectrum antiparasitic and shows antiviral activity against several viruses *in vitro*. In addition to its viral activity, it has also shown anti-inflammatory activity. Initially, IVM was identified as an inhibitor of the interaction between the human immunodeficiency virus (HIV-1) and the importin (IMP) α/β heterodimer, responsible for the integrase protein (IN) nuclear import. It was then confirmed that ivermectin has the ability to inhibit the nuclear import of integrase protein and the HIV-1 replication. It also has, the ability to inhibit host nuclear import and viral proteins.^{3,29}

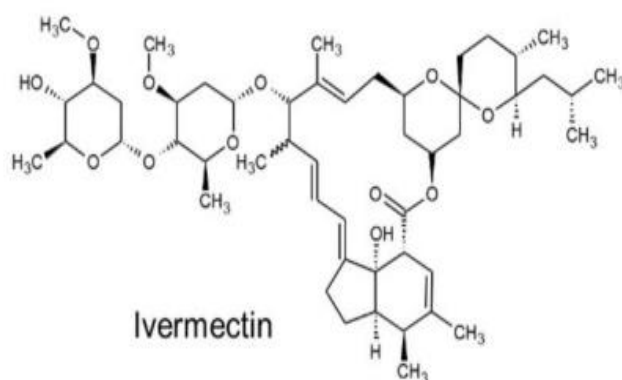


Figure 6- Chemical structure of Ivermectin.³

IVM has been reported to inhibit Sars-COV-2 virus replication in cell cultures, possibly due to the IVM-RdRp complex, which is likely responsible for an *in vitro* activity against SARS-COV-2. This then inhibits virus replication and transcription in the host cell. It should also be noted that it may be useful in the cytokine storm phase due to its anti-inflammatory activity. Although it has been shown to be effective *in vitro*, the NIH has not recommended its use against SARS-COV-2 because of the high doses and various side effects. Some authors report that the concentrations required for effective treatment cannot be achieved in humans, due to low solubility and bioavailability. To achieve effective concentrations, one would have to administer a dose 100 times higher than recommended.^{3,30,31}

Due to the various difficulties in the administration of IVM, such as the proposed high doses and the associated adverse effects, one of the possible solutions was direct administration into the lungs. To overcome the existing obstacles, several investigators considered the use of CDs to improve the solubility of nonpolar drugs for inhalation therapy. HP- β -CD was distinguished from other CDs by its surfactant properties, which are necessary for effective protection of the protein surface during spray-freeze-drying. In addition, it has

high water solubility, low parental toxicity, high biocompatibility and pharmacological inactivity; and, therefore, can be administered parenterally, orally, ophthalmically and by inhalation.³⁰

According to the Biopharmaceutical Classification System (BCS), IVM belongs to class 4/3, which means that it is practically insoluble in water and has low permeability. By forming the complex between IVM and the hydrophobic cavity of HP- β -CD, the solubility could be increased and the IVM dose could be decreased. The safety of various doses of inhaled IVM was demonstrated and the use of low doses (0.05 and 0.1 mg/kg) was recommended in the treatment of COVID-19. However, because the use of IVM in the treatment of COVID-19 is still controversial, further studies are needed to evaluate the risk/benefit ratio.³⁰

5.2.5 Hydroxy (chloroquine)

Chloroquine (CQ) and its less toxic derivative HCQ are antimalarials used to treat malaria, rheumatoid arthritis, and porphyria. Their action mechanism aims at modulating inflammation by interfering with the lysosomal function, autophagy, and the inhibition of Toll-like receptors (TLRs). These drugs have demonstrated in vitro antiviral activity against a broad spectrum of viruses, and have also been tested in the treatment of patients infected with the SARS-COV-2 virus.^{3,18,32}

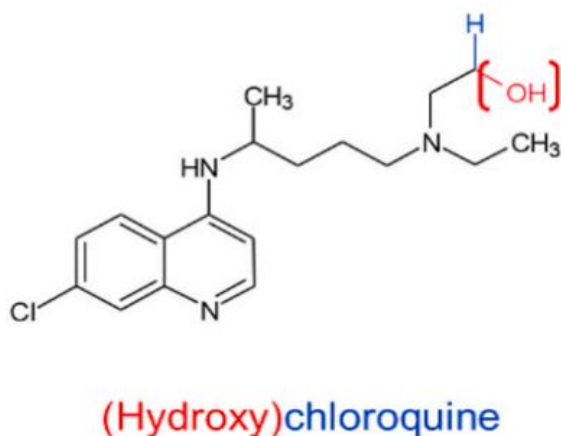


Figure 7- Chemical structure of (Hydroxy)chloroquine.³

The use of CQ/HCQ (see Figure 7) against SARS-COV-2 viral infections is based on its antiviral activity and immunomodulatory properties. The exact mechanism acting against COVID-19 is not yet known, but it is thought to impede viral entry into host cells by increasing the pH of endosomes, which are the entry pathway for SARS-COV-2. In addition, it could also decrease the terminal glycosylation of ACE -2 receptors, thus interfering with virus binding. Another proposed hypothesis is the inhibition of cytokine production.³²

However, its use in the treatment of COVID-19 is controversial because, although it has shown beneficial effects in infected patients in some cases, its side effects could be potentially toxic. After the FDA approved the off-label use of CQ/HCQ in hospitalized patients with COVID-19, a number of safety issues arose, particularly with regard to the prolongation of the QT interval and the severe cardiac arrhythmias it caused, which jeopardized its use.³²

To try to overcome these drawbacks, inclusion in CDs has been proposed and some studies have been performed. Although CQ and HCQ are hydrophilic drugs (5% and 22%, respectively), their solubility and bioavailability can be improved and their adverse effects reduced by complexation with CDs.^{3,33,34}

A comparison was made between the complexation of CQ with α - and β - CD, and the conclusion was that complexation is more effective when CQ forms a complex with β - CD. This is due to the larger cavity of β - CD, which gives greater stability to the inclusion complex formed since CQ penetrates deeper into the cavity of β - CD than into that of α - CD; thus, strengthening the intramolecular hydrogen bonds. With all this information, it was possible to conclude that CQ encapsulation is an effective method to improve solubility and bioavailability and reduce some of the undesirable effects.^{33,34}

Although this is an effective method for improving the physicochemical properties of CQ /HCQ, it has little significance in the treatment of COVID-19 because of the side effects potential toxicity.³

5.2.6 Interferon-beta

IFN- β is a cytokine produced in mammalian cells, and IFN- β 1b is produced in modified *Escherichia coli* cells. When the human organism is exposed to chemical or biological stimulation, the immune system initiates its production. It exhibits antiviral and anti-inflammatory properties and activates the immune system. Its antiviral action is based on the inhibition of viral replication through interaction with TLRs. One of the properties of IFN- β is the expression of the protein CD-73, which has the function of reducing the lungs vascular permeability and improving ARDS.³⁵

In cell culture and animal experiments, interferons have been shown to inhibit coronaviruses replication. In addition, studies have shown the efficacy of IFN- β against SARS-COV-2 in vitro and strong activity to reduce the replication of MERS-COV.³ With all this information, the use of IFN- β was redirected for the treatment of COVID-19. Observations made after initiation of its use were a significant reduction in length of hospital stay, mortality, intensive care unit (ICU) admission, and intubation rate.³⁵

However, IFN- β use is limited by its short half-life, side effects, route of administration, and limited access to the central nervous system (CNS). The fact that IFN- β must be administered in high doses may increase the occurrence of adverse effects and consequently affect patient compliance by decreasing efficacy. If the route of administration is subcutaneous or intramuscular, problems with the production of neutralizing anti-IFN- β antibodies (NAB) may occur, reducing bioavailability and efficacy. In addition, administration of injections may cause inflammation, erythema, or even necrosis at the site of administration.³⁶

The use of CDs may be the desired solution to overcome these problems, for example, the use of methylated CDs may positively affect the secretion of IFN- β through cholesterol-RM- β -CD interaction in cell membranes. However, their use in the treatment of SARS-COV-2 is still unclear.³ There is also a study linking CDs to IFN- β in the context of multiple sclerosis treatment. This study reports a formulation consisting of chitosan and SBE- β -CD loaded with IFN- β with the aim of delivering cytokines intranasally to the CNS. However, further research is needed to relate the use of CDs and IFN- β in the treatment of COVID-19.³⁶

Despite the disadvantages presented, there is a drug formulated with IFN- β called SNGOOI that is administered intranasally. It is well tolerated by patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and has shown positive results in ongoing phase II trials of SARS-COV-2, but more detailed information is not yet available.^{3,37}

6. Regulatory issues and toxicity

The toxicology of CDs is an area in which more and more information is coming to light. To date, CDs are virtually unabsorbed in the gastrointestinal tract due to their high molecular weight and hydrophilic nature, which gives them greater applicability in improving the solubility and bioavailability of oral and topical formulations. Although practically non-toxic, they can cause diarrhoea when ingested in large quantities (>200 - 1000 mg/kg/day), cecal enlargement, and impair the bioavailability of certain substances.^{3,4,38,39} For this very reason, there are already tabulated maximum limits for the administration of certain CDs, e.g., α -CD and γ -CD can be taken without restriction, whereas oral administration of β -CD is limited to a maximum of 5 mg/kg/day.⁴⁰

CDs are also characterized by low irritation in the eyes and mucous membranes. Although they are poorly absorbed by mucous membranes, the use of high doses of CDs allows for increased nasal and pulmonary permeability of drugs. Solutions with a concentration of less than 10% RM- β -CD or HP- β -CD and solutions with a concentration of β -CD of less

than 1.5%, have shown not to cause tissue damage in rats, and to maintain the integrity of the nasal mucosa.^{4,39}

According to EMA, it is not recommended to administer α -CD and β -CD directly into the bloodstream due to their nephrotoxicity. Native CDs have also been shown to cause hemolysis at certain concentrations.⁴⁰ The list of CDs not recommended for parenteral administration also includes RM- β -CD, which may only be used in topical formulations because of its high hemolytic activity and nephrotoxicity; and HP- γ -CD, which also may only be included in topical formulations at a maximum concentration of 1.5%.^{22,40}

Despite the toxicity of some CDs, they have been approved by regulatory agencies to be used in the food and pharmaceutical industries.⁴ CDs such as SBE- β -CD and HP- β -CD are considered relatively safe, even when used in high doses. It has been shown that the lower the number of substitutions, the lower the toxicity. However, further studies are needed to fully assess the toxicity associated with the use of CDs.^{38,39,40}

7. Clinical trials

Three clinical studies were found related to the use of CDs in the treatment of COVID-19. A summary of the clinical trials discussed further is described in Table 3.

The study titled "Pharmacokinetics of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBE- β -CD) and Remdesivir in patients with severe COVID-19 and kidney disease", whose objective was the evaluation of the SBE- β -CD and REM pharmacokinetics in adult patients with severe COVID-19 and renal disease. This clinical trial is designed to address the lack of information on the pharmacokinetics of REM and its vehicle SBE- β -CD in patients with renal disease, having in account that both are excreted through the kidneys. Inclusion criteria include people between the ages of 18 and 90 of either sex with severe COVID-19 and renal disease who have an indication for treatment with REM. They must also be able to provide written informed consent. The exclusion criteria do not allow participation of patients with a suspected diagnosis of COVID-19, pregnant patients, patients with underlying liver disease, patients with an allergic reaction to REM, patients requiring daily or very frequent dialysis, and finally, patients with acute kidney injury or patients on the transplant list but requiring dialysis. The total number of patients involved in the study was 36.⁴¹

The following study is titled "A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of SFX-01 or placebo on a backbone of best standard care, to improve outcomes in patients with community acquired pneumonia and suspected or confirmed SARS-CoV-2" and its primary objective was to compare the efficacy of the new drug SFX-01 versus placebo in treating

patients with suspected COVID-19 respiratory tract infection. The secondary objective was to evaluate the safety of the drug SFX-01 and to explore the mechanism by which the drug exerts its effect. Inclusion criteria include patients with 18 years of age or older who have community-acquired pneumonia, have been tested for suspected SARS-COV-2 infection by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) or another approved method. Patients with high risk of mortality on admission, requiring hospitalization but may not be mechanically ventilated. They can provide written informed consent or have a legally competent representative and are able to take oral medications. Exclusion criteria do not allow participation of patients with alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) levels five times normal, stage 4 chronic kidney disease or requiring dialysis, patients who are pregnant or breastfeeding, patients who have contracted pneumonia in the hospital, and patients who are allergic to SFX-01. The total number of patients involved in this study was 300 and includes patients of both genders.⁴²

The latter study is titled "A Phase 2/3 Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Remdesivir (GS-5734™) in Participants from Birth to < 18 Years of Age with COVID-19" and its primary objectives were to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of REM in patients aged 0 to 18 years with laboratory-confirmed COVID-19. Secondary objectives of the study included evaluating the efficacy of REM, determining the antiviral activity of REM, and determining exposure to SBE-β-CD. The primary inclusion criteria were the presence of a legal guardian who can provide written informed consent, ages lower than 18 years, RT-PCR-confirmed SARS-COV-2 infection, hospitalization, and care required for COVID-19 treatment. Exclusion criteria do not allow participation of patients treated with other drugs with possible antiviral activity who have ALT or AST values five times higher than normal, who have an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 ml/min using the Schwartz formula in patients older than 1 year, who have creatinine levels higher than normal, who have a congenital renal anomaly and are younger than 28 days, who have hypersensitivity to the drug, metabolites, or excipients, and who eventually receive renal replacement therapy. A total of 52 patients of both sexes were included in the study.⁴³

Table 3- Summary of clinical trials involving cyclodextrins in the treatment of COVID-19.

TrialID	Full title	Date Registration	National Competent Authority	Design of the trial	Medical condition(s) being investigated	Active Substances	Pharmaceutical Form	Route of administration and Doses	Trial Status
CTRI/2021/05/033744	Pharmacokinetics of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBE- β -CD) and Remdesivir in patients with severe COVID19 and kidney disease.	24-05-2021	IN-CDSCO	Open Single Arm	Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and kidney disease	Remdesivir (GS-5734)	Lyophilizate for solution for infusion	200 mg on Day 1, followed by 100 mg for next 4 days; Intravenous;	Ongoing
EUCTR 2020-003486-19-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of SFX-01 or placebo on a backbone of best standard care, to improve outcomes in patients with community acquired pneumonia and suspected or confirmed SARS-CoV-2	14-08-2020	UK - MHRA	Controlled Randomised Double blind	Community acquired pneumonia with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection	Sulforadex or Sulforaphane / α -Cyclodextrin complex (SFX-01)	Hard Capsules	300 mg Oral;	GB - no longer in EU/EEA
EUCTR 2020-	A Phase 2/3 Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Safety,	05-06-2020	UK – MHRA	Open Single Arm	Coronavirus disease 2019 (COVID-19)	Remdesivir (GS-5734)	Lyophilizate for solution for infusion	100 mg Intravenous;	GB - no longer in EU/EEA

001803-17-GB	Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Remdesivir (GS-5734™) in Participants from Birth to < 18 Years of Age with COVID-19	10-08-2020	IT - Italian Medicines Agency							Ongoing
---------------------	---	------------	-------------------------------	--	--	--	--	--	--	---------

8. Final remarks and future perspectives

Like everything in life, there are bad things and good things, and COVID -19 was both. What we lament most is the passing of millions of people due to complications related to the SARS-COV-2 virus, and unfortunately, there is nothing we can do to bring them back or comfort their loved ones. In addition, there are the psychological problems caused by the confinement, limited social contacts and isolation.

But every situation we go through brings us knowledge and experience, and COVID -19 is no exception. This pandemic has shown us how to proceed with infectious diseases and what protocols to follow. It also provided the necessary leverage for research to take off quickly, resulting in a large number of publications and, thus, information that allowed for the exceptional development of vaccines and therapies. Despite the rapid development of vaccines and therapies that helped control COVID-19, this was not enough to eradicate the disease. One of the factors responsible for the persistence of the virus is the new variants that emerge and represent another challenge to overcome. For this reason, the search for new information is necessary and constant.⁴⁴

In this review, we addressed the issue of CDs as antiretroviral agents in the fight against COVID-19. We can conclude that the use of CDs, and the exploitation of their ability to form inclusion complexes to improve solubility, bioavailability and reduce adverse effects, has proven to be quite useful in improving the physicochemical properties of the aforementioned antiviral drugs.

The differences between the various antiretroviral drugs were also noticeable. REM, DEX and IFN- β appear to be the most promising drugs for the treatment of COVID-19, after the formation of inclusion complexes with CDs. As for FPV, ivermectin and HCQ, we can conclude that they are not the most suitable for various reasons. However, more clinical trials and studies are needed to truly understand which treatment is better and the benefit of forming inclusion complexes with CDs.

For the future, we can only hope for more information to use the knowledge gained to overcome the obstacles. All the information obtained, thanks to the joint efforts of mankind in the fight against COVID-19, can be very useful for possible diseases that could arise or already exist.

9. Bibliography

1. SIVAKUMAR, Bellie; DEEPTHI, Bhadran - Complexity of covid-19 dynamics. **Entropy**. ISSN 10994300. 24:1 (2022). doi: 10.3390/e24010050.
2. REHMAN, Sabi Ur; REHMAN, Shaheed Ur; YOO, Hye Hyun - COVID-19 challenges and its therapeutics. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 142:2021) 112015. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112015.
3. JICSINSZKY, László; MARTINA, Katia; CRAVOTTO, Giancarlo - Cyclodextrins in the antiviral therapy. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. ISSN 17732247. 64:May (2021). doi: 10.1016/j.jddst.2021.102589.
4. LACHOWICZ, Malwina; STAŃCZAK, Andrzej; KOŁODZIEJCZYK, Michał - Characteristic of Cyclodextrins: Their Role and Use in the Pharmaceutical Technology. **Current Drug Targets**. ISSN 13894501. 21:14 (2020) 1495–1510. doi: 10.2174/1389450121666200615150039.
5. ANKA, Abubakar Umar *et al.* - Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. **Scandinavian Journal of Immunology**. ISSN 13653083. 93:4 (2021) 1–12. doi: 10.1111/sji.12998.
6. FORCHETTE, Lauren; SEBASTIAN, William; LIU, Tuoen - A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. **Current Medical Science**. ISSN 2523899X. 41:6 (2021) 1037–1051. doi: 10.1007/s11596-021-2395-1.
7. SALIAN, Vrishali S. *et al.* - COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. **Molecular Pharmaceutics**. ISSN 15438392. 18:3 (2021) 754–771. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608.
8. SALASC, Fanny *et al.* - Treatments for COVID-19: Lessons from 2020 and new therapeutic options. **Current Opinion in Pharmacology**. ISSN 14714973. 62:December 2019 (2022) 43–59. doi: 10.1016/j.coph.2021.11.002.
9. ALAM, Safaet *et al.* - Therapeutic Effectiveness and Safety of Repurposing Drugs for the Treatment of COVID-19: Position Standing in 2021. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 12:June (2021) 1–19. doi: 10.3389/fphar.2021.659577.
10. BHANDARI, Ranjana; KHANNA, Garima; KUHAD, Anurag - Pharmacological insight into potential therapeutic agents for the deadly Covid-19 pandemic. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 18790712. 890:October 2020 (2021) 173643. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173643.
11. ALANAGREH, Lo; ALZOUGHLOO, Foad; ATOUM, Manar - The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. (2020).

12. KHANI, Elnaz; KHIALI, Sajad; ENTEZARI-MALEKI, Taher - Potential COVID-19 Therapeutic Agents and Vaccines: An Evidence-Based Review. **Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 15524604. 61:4 (2021) 429–460. doi: 10.1002/jcph.1822.
13. ANGEL, Miguel - Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus Miguel. March (2020) 1–7.
14. HIDAYATI, Hanik Badriyah; OCTAVIA, Evi; SRISETYANINGRUM, Cempaka Thursina - Antiviral therapy for COVID-2019. **Anaesthesia, Pain and Intensive Care**. ISSN 22205799. 25:3 (2021) 387–392. doi: 10.35975/apic.v25i3.1522.
15. NEGRUT, Nicoleta *et al.* - Efficiency of antiviral treatment in COVID-19. **Experimental and Therapeutic Medicine**. ISSN 1792-0981. 21:6 (2021) 1–7. doi: 10.3892/etm.2021.10080.
16. GAVRIATOPOULOU, Maria *et al.* - Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. **Clinical and Experimental Medicine**. ISSN 15919528. 21:2 (2021) 167–179. doi: 10.1007/s10238-020-00671-y.
17. TAO, Kaiming; JAGANNATHAN, Prasanna; SHAFER, W. - SARS-CoV-2 Antiviral Therapy. 34:4 (2021).
18. GARRIDO, Pablo F. *et al.* - The Lord of the NanoRings: Cyclodextrins and the battle against SARS-CoV-2. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 588:May (2020) 119689. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119689.
19. JOSHI, Shashank *et al.* - Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 Shashank. January (2020).
20. ŁAGOCKA, Ryta *et al.* - Favipiravir in therapy of viral infections. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 20770383. 10:2 (2021) 1–16. doi: 10.3390/jcm10020273.
21. GHASEMNEJAD-BERENJI, Morteza; PASHAPOUR, Sarvin - Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary Studies of Favipiravir Conducted In Vitro Nucleoside analogues in the form of adenine or guanine derivatives. 2020). doi: 10.1055/a-1296-7935.
22. BRAGA, Susana Santos *et al.* - Cyclodextrins in antiviral therapeutics and vaccines. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 13:3 (2021). doi: 10.3390/pharmaceutics13030409.
23. VÁRNAI, Bianka *et al.* - Molecular interactions in remdesivir-cyclodextrin systems. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 0731-7085. 209:2021) 114482. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114482.
24. SZENTE, Lajos *et al.* - Sulfobutylether-beta-cyclodextrin-enabled antiviral remdesivir: Characterization of electrospun- and lyophilized formulations. **Carbohydrate Polymers**. ISSN 01448617. 264:March (2021). doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118011.
25. PIÑEIRO, Ángel *et al.* - Remdesivir interactions with sulphobutylether-β-cyclodextrins:

- A case study using selected substitution patterns. **Journal of Molecular Liquids**. ISSN 01677322. 346:2022). doi: 10.1016/j.molliq.2021.117157.
26. PIÑEIRO, Ángel *et al.* - Aggregation versus inclusion complexes to solubilize drugs with cyclodextrins. A case study using sulphobutylether- β -cyclodextrins and remdesivir. **Journal of Molecular Liquids**. ISSN 01677322. 343:2021). doi: 10.1016/j.molliq.2021.117588.
27. NOREEN, Sobia; MAQBOOL, Irsah; MADNI, Asadullah - Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. January (2020).
28. BELHOCINE, Youghourta *et al.* - Complexation of Dexamethasone with β -Cyclodextrin and. 2021).
29. CALY, Leon *et al.* - The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**. ISSN 18729096. 178:March (2020) 3–6. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
30. M. MANSOUR, Suzan *et al.* - Safety of inhaled ivermectin as a repurposed direct drug for treatment of COVID-19: A preclinical tolerance study. **International Immunopharmacology**. ISSN 18781705. 99:May (2021) 108004. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108004.
31. CRUCIANI, Mario *et al.* - Ivermectin for prophylaxis and treatment of covid-19: A systematic review and meta-analysis. **Diagnostics**. ISSN 20754418. 11:9 (2021) 1–19. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS11091645.
32. TANG, Wei *et al.* - The Rise and Fall of Hydroxychloroquine with the COVID-19 Pandemic: Narrative Review of Selected Data. **Rheumatology and Therapy**. ISSN 21986584. 8:2 (2021) 681–691. doi: 10.1007/s40744-021-00315-x.
33. ROY, Aditi *et al.* - Formation & specification of host–guest inclusion complexes of an anti-malarial drug inside into cyclic oligosaccharides for enhancing bioavailability. **Journal of Inclusion Phenomena and Macroscopic Chemistry**. ISSN 15731111. 97:1–2 (2020) 65–76. doi: 10.1007/s10847-020-00984-1.
34. ASSABA, Ibtissem Meriem *et al.* - Inclusion complexation of chloroquine with α and β -cyclodextrin: Theoretical insights from the new B97-3c composite method. **Journal of Molecular Structure**. ISSN 00222860. 1227:2021) 129696. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129696.
35. SOSA, Juan Pablo *et al.* - Effects of interferon beta in covid-19 adult patients: Systematic review. **Infection and Chemotherapy**. ISSN 20926448. 53:2 (2021) 247–260. doi: 10.3947/IC.2021.0028.
36. ACU, Eric *et al.* - Intranasal delivery of interferon- β -loaded nanoparticles induces control of neuroinflammation in a preclinical model of multiple sclerosis : A promising simple , effective

- , non-invasive , and low-cost therapy. 331:November 2020 (2021) 443–459. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.11.019.
37. MONK, Phillip D. *et al.* - Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. **The Lancet Respiratory Medicine**. ISSN 22132619. 9:2 (2021) 196–206. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30511-7.
38. MATENCIO, Adrián *et al.* - Applications of cyclodextrins in food science. A review. **Trends in Food Science and Technology**. ISSN 09242244. 104:August (2020) 132–143. doi: 10.1016/j.tifs.2020.08.009.
39. AGENCY, European Medicines - Cyclodextrins used as excipients Report published in support of the ‘ Questions and answers on cyclodextrins Cyclodextrins used as excipients Table of contents. 44:October (2017) 1–9.
40. BRAGA, Susana Santos - Cyclodextrins: Emerging medicines of the new millennium. **Biomolecules**. ISSN 2218273X. 9:12 (2019). doi: 10.3390/biom9120801.
41. JAMALE, Tukaram; BAJPAI, Divya - **Pharmacokinetics of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) and Remdesivir in patients with severe COVID19 and kidney disease.** 2021. [Consult. 28 jun. 2022]. Disponível em:<http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=51830>>.
42. CHALMERS, James - **A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of SFX-01 or placebo on a backbone of best standard care, to improve outcomes in patients with community acquired pneumonia and suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection** 2020. [Consult. 28 jun. 2022]. Disponível em https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003486-19>.
43. GILEAD SCIENCES INC. - **A Phase 2/3 Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Remdesivir (GS-5734™) in Participants from Birth to < 18 Years of Age with COVID-19** 2020. Disponível em https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001803-17>.
44. RAMAN, Renuka; PATEL, Krishna J.; RANJAN, Kishu - Covid-19: Unmasking emerging sars-cov-2 variants, vaccines and therapeutic strategies. **Biomolecules**. ISSN 2218273X. 11:7 (2021). doi: 10.3390/biom11070993.